

Aus der Medizinischen Kleintierklinik
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Katrin Hartmann

Angefertigt unter der Leitung von
Priv. Doz. Dr. Andrea Fischer

Status epilepticus und epileptische Anfälle
beim Hund

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Romina Zimmermann

aus München

München 2009

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Fischer
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Pfister

Tag der Promotion: 13. Februar 2010

Gefördert durch ein Promotionsstipendium nach dem Bayerischen
Eliteförderungsgesetz der Universität Bayern e.V.

In tiefster Liebe und Dankbarkeit

–

meinen Eltern und meinem Mann

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	1
II.	Literaturübersicht	2
	1. Epilepsie und epileptische Anfälle	2
	1.1. Geschichte	2
	1.2. Definitionen	3
	1.3. Epidemiologie	5
	1.4. Entstehung epileptischer Anfälle	6
	1.5. Klassifizierung	7
	1.5.1. Idiopathische Epilepsie	10
	1.5.2. Symptomatische Epilepsie	13
	1.5.3. Reaktive epileptische Anfälle	13
	1.6. Diagnostik	16
	1.7. Nichtepileptische Anfälle	18
	1.8. Pharmakotherapie	20
	1.9. Alternative Therapiemöglichkeiten	23
	2. Status epilepticus	24
	2.1. Definition	24
	2.2. Epidemiologie	25
	2.3. Entstehung des Status epilepticus	26
	2.4. Folgen des (unbehandelten) Status epilepticus	27
	2.5. Management und Pharmakotherapie	28
III.	Publikation	31
	Zimmermann R, Hülsmeier VI, Sauter-Louis C, Fischer A. Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. J Vet Intern Med. 2009; 23:970-6.	
IV.	Diskussion	55
	1. Prävalenz	55
	2. Einflussfaktoren	57
	2.1. Geschlecht	57

2.2. Rasse	59
2.3. Alter	60
3. Definition Status epilepticus	61
4. Ätiologie	61
5. Akute Vergiftungen als Ursache eines Status epilepticus	63
5.1. Insektizide	64
5.2. Rodentizide	65
5.3. Molluskizide	66
5.4. Einschränkungen	66
6. Krankheitsverlauf nach Status epilepticus	66
7. Einschränkungen der vorliegenden Studie	68
8. Schlussfolgerung und klinische Relevanz	69
V. Zusammenfassung	70
VI. Summary	71
VII. Literaturverzeichnis	72
VIII. Danksagung	92

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

American Academy of Neurology	AAN
Cyclooxygenase	COX
Computertomografie	CT
European College of Veterinary Neurology	ECVN
Elektroenzephalografie/Elektroenzephalogramm	EEG
„epileptic seizures“/epileptische Anfälle	ES
Gamma-Amino-Buttersäure (-butyric acid)	GABA
International League against Epilepsy	ILAE
Mittlere letale Dosis	LD 50
Magnetresonanztomografie	MRT
N-Methyl-D-Aspartat	NMDA
“non status epilepticus“/kein Status epilepticus	nSE
P-Glykoprotein	Pgp
Status epilepticus	SE

I. Einleitung

Epilepsie ist in der Humanmedizin die häufigste neurologische Erkrankung, die Menschen jeder Altersgruppe betrifft. Schätzungen zu Folge sind weltweit 50 bis 69 Millionen Menschen, also bis zu 1 % der Weltbevölkerung, von Epilepsie betroffen (WHO, 2001; KNOWLES, 1998; HAUSER, 1990; LOHI et al., 2005).

In der Tiermedizin ist die Epilepsie ebenfalls eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen (CHANDLER, 2006). Die Prävalenzen werden mit 0,5 bis 5 % angegeben (SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994; KNOWLES, 1998).

Eine besondere Form der epileptischen Anfälle ist der Status epilepticus, der mit einer Inzidenz von 20/100.000 Menschen in der europäischen Bevölkerung angegeben wird (VIGNATELLI et al., 2005; KNAKE et al., 2001). In der Tiermedizin wird geschätzt, dass sich 0,44 % der in Tierkliniken behandelten Hunde im Status epilepticus präsentieren. Über den Status epilepticus ist beim Hund nur relativ wenig bekannt (SAITO et al., 2001). Die unbehandelte Anfallsaktivität kann zu irreversiblen neuronalen Schäden (ENGRAND & CRESPEL, 2009) und einer Vielzahl schwerer systemischer Komplikationen führen (SHELL, 1999; LOWENSTEIN & ALLDREDGE, 1998). Der lebensbedrohliche Zustand erfordert eine sofortige und effektive Therapie (KNAKE et al., 2009).

Im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit sollte die Ätiologie von epileptischen Anfällen sowie insbesondere des Status epilepticus beim Hund anhand der Auswertung von Patientendateien von Januar 2002 bis März 2008 analysiert werden und das relative Risiko, epileptische Anfälle oder einen Status epilepticus zu entwickeln, bestimmt werden. Verschiedene Einflussfaktoren wie Alter bei Anfallsbeginn, Rasse und Geschlecht sollten bewertet werden und der Krankheitsverlauf von Hunden mit Status epilepticus evaluiert werden. Außerdem sollte die Prävalenz epileptischer Anfälle und des Status epilepticus in der Klinikpopulation bestimmt werden.

Die vorliegende Arbeit ist von besonderer klinischer Relevanz, da eine frühe Abschätzung der Ursachen von epileptischen Anfällen, insbesondere des Status epilepticus, eine gezieltere Vorgehensweise in dieser Notfallsituation ermöglicht und damit die therapeutischen Erfolge optimieren kann.

II. Literaturübersicht

1. Epilepsie und epileptische Anfälle

Epilepsie ist in der Human- wie in der Tiermedizin eine der häufigsten neurologischen Krankheiten (CHANG & LOWENSTEIN, 2003; CHANDLER, 2006). Die Krankheit hat beim Menschen weitreichende Folgen, die mit einer starken Beeinträchtigung der Betroffenen einhergehen. Außerdem ist die Krankheit assoziiert mit einer akkumulierenden Schädigung des Gehirns (BECK & ELGER, 2008).

1.1. Geschichte

Das Wort „Epilepsie“ stammt aus dem Griechischen (*epilēpsis* „der Anfall“, „der Übergriff“), bzw. aus dem Lateinischen (*epilepsia*) (BERENDT, 2004). Im Deutschen wird der Begriff auch mit „Fallsucht“ übersetzt (PSCHYREMBEL, 2007). Ursprünglich bezog sich das griechische Wort *epilambanein* - was so viel bedeutet wie „anfallen“ oder „angreifen“ – auf jegliche Krankheit. Mit der Zeit beschränkte sich die Verwendung des Wortes in Bezug auf die „heilige Krankheit“ – man nahm an, dass Menschen, die unter epileptischen Anfällen litten, unter dämonischem oder anderem spirituellen Einfluss standen (TEMKIN, 1945). Schon der griechische Philosoph und Mediziner Hippokrates (460 - 377 v. Chr.) stellte die Hypothese auf, dass die Ursache epileptischer Anfälle im Gehirn zu finden sei. Im Mittelalter wurden epileptische Anfälle aufgrund ihrer heftigen Symptomatik mit übernatürlichen Kräften in Verbindung gebracht. Im 16. und 17. Jahrhundert war man der Auffassung, dass Menschen mit Epilepsie von Dämonen besessen seien, was zu Behandlungen dieses Krankheitsbildes mit Aderlass und Exorzismus führte (BERENDT, 2004). Im 19. Jahrhundert schließlich machte der Mediziner Calmeil den ersten Versuch, epileptische Anfälle gemäß ihrer Symptomatik zu klassifizieren und der Neurologe John Hughlings Jackson kam zu dem Schluss, dass epileptische Anfälle durch eine anormale „exzessive neuronale Entladung“ in der kortikalen grauen Substanz ausgelöst werden. Später schlug er eine Einteilung basierend auf der anatomischen Lokalisation, des physiologischen

Ungleichgewichts und der pathologischen Prozesse vor (JACKSON, 1870). Ein weiterer großer Schritt im Verständnis epileptischer Anfälle war die Einführung der Elektroenzephalografie und des Elektroenzephalogramms (EEG) durch den deutschen Psychiater Hans Berger im Jahre 1929 (HAAS, 2003).

Der Einfluss der humanen Epileptologie auf die Tiermedizin ist schwer einzuschätzen, jedoch adaptiert die veterinärmedizinische Neurologie Erkenntnisse und Studienergebnisse aus der Humanmedizin und überträgt diese auf die Anfallsbeschreibung und –einteilung beim Tier (BERENDT, 2004). In einem im Jahr 1935 erschienenen Artikel im „Archiv für Wissenschaftliche und Praktische Tierheilkunde“ vergleicht der Autor bereits die Symptome epileptischer Anfälle bei Menschen und Hunden (PALLASKE, 1935) und in dem 1949 herausgegebenen Buch „Die Nervenkrankheiten unserer Hunde“ werden die Ausdrücke echte, essentielle oder idiopathische und symptomatische Epilepsie in Anlehnung an die damals gültige Nomenklatur in der Humanmedizin verwendet (FRAUCHIGER & FRANKHAUSER, 1949). Einen großen Beitrag zum besseren Verständnis der Epilepsie beim Hund hat Terrell A. Holliday in den sechziger und siebziger Jahren durch die Einführung des EEGs in der Tiermedizin geleistet (HOLLIDAY et al., 1970; HOLLIDAY & WILLIAMS, 1998), obwohl diese Methode bis heute bei Hund und Katze keine Routineuntersuchung darstellt (BERENDT, 2004).

1.2. Definitionen

Der Begriff „Epilepsie“ bezeichnet eine Vielzahl von Syndromen, charakterisiert durch eine Prädisposition zu wiederkehrenden, spontanen Anfällen (CHANG & LOWENSTEIN, 2003).

Bis heute gelten die von der Kommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League against Epilepsy; ILAE) 1981 herausgegebene Klassifikation der epileptischen Anfallstypen (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLGY OF THE ILAE, 1981) und die 1989 erschienene Klassifikation der Epilepsiesyndrome und Epilepsien (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLGY OF THE ILAE, 1989) als Standard in der Humanmedizin. Seit 1997 existiert eine Arbeitsgruppe („Task Force“) der ILAE, deren Ziel die Reevaluierung der

aktuellen Klassifikationen und die Entwicklung eines neuen diagnostischen Schemas ist. Obwohl die Generalversammlung der ILAE das neue diagnostische Schema und den Fortschritt der „Task Force“ 2001 in Buenos Aires anerkannte, konnten die Arbeiten trotzdem die Einteilungen von 1981 und 1989 nicht zunichte machen. Somit behalten diese Klassifikationen nach wie vor ihre Gültigkeit (ENGEL, 2006, b).

Ein wichtiges Konzept in der Klassifizierung ist die Trennung der Begriffe „epileptischer Anfall“ und „Epilepsie“ (ILAE, 1981; ILAE 1989).

In Anlehnung an die Vorschläge der ILAE und nach einer von der ILAE akzeptierten Modifizierung ist unter einem „epileptischen Anfall“ eine „vorübergehende Symptomatik aufgrund anormaler oder exzessiver neuronaler Aktivität im Gehirn“ zu verstehen (FISHER et al., 2005).

Es existieren von der ILAE bestätigte operative und konzeptionelle Definitionen des Begriffes „Epilepsie“ (COMMISSION ON EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS, ILAE, 1993; FISHER et al., 2005). Bei einer „Epilepsie“ handelt es sich um eine Prädisposition zu wiederkehrenden, unprovokierten Anfällen (CHANG & LOWENSTEIN, 2003; FISHER et al., 2005). Die ILAE beschreibt die Epilepsie als „persistierende epileptogene Anomalität des Gehirns, das in der Lage ist, spontane paroxysmale Aktivität zu generieren“ (ILAE, 1989). Diese Definition steht im Gegensatz zur Reaktion des Gehirns auf eine transiente Schädigung oder einen Verlust der Homöostase, welche einen akuten Anfall auslösen können (FISHER et al., 2005).

Der Begriff des „Epilepsiesyndroms“ wird von der „Task Force“ definiert als ein „Komplex aus Anzeichen und Symptomen, die einen einzigartigen epileptischen Zustand definieren“. Ein Epilepsiesyndrom umfasst also mehr als nur den Anfallstyp. Epilepsiesyndrome können sowohl symptomatisch (wenn sie das Resultat einer nachweisbaren pathologischen Störung der zerebralen Struktur oder des zerebralen Stoffwechsels sind) oder aber auch idiopathisch sein (wenn keine solche zu Grunde liegende Störung existiert und ein genetischer Hintergrund vermutet wird). Beispiele für Epilepsiesyndrome sind das Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) im Kindesalter, die Progressive Myoklonus Epilepsie (PME) im Jugendalter oder das Rasmussen Syndrom, das weniger altersassoziiert auftritt (ENGEL, 2006, b).

Im 2001 vorgeschlagenen diagnostischen Schema nimmt der Anfallstyp eine ähnliche Stellung ein, wie die Epilepsiesyndrome: sie sind beide von Bedeutung für die Ätiologie, die Therapie und die Prognose. Der Vorsitzende des Kernteams der ILAE selbst beschreibt, dass „der Anfallstyp in Ergänzung zu den Epilepsiesyndromen Anwendung finden kann, aber auch für sich alleine stehen kann, wenn keine Zuordnung zu einem Epilepsiesyndrom erfolgen kann“ (ENGEL, 2001).

In der Tiermedizin findet die in der Humanmedizin gebräuchliche Klassifizierung der epileptischen Anfälle und Syndrome in zahlreiche Subtypen keine Anwendung. Hier werden die Anfälle vor allem nach Anfallsmuster und Ätiologie eingeteilt (POTSCHKA et al., 2009).

1.3. Epidemiologie

Schätzungen gehen von 50 bis 69 Millionen von Epilepsie betroffenen Menschen weltweit aus (WHO, 2001; KNOWLES, 1998; HAUSER, 1990; LOHI et al., 2005). Allerdings ist die globale Verteilung nicht einheitlich und es bestehen weltweite Unterschiede hinsichtlich der berichteten Prävalenz und Inzidenz. So schwankt die Prävalenz der Epilepsie in bevölkerungsbezogenen Studien zwischen 2,7 % in Italien und 17,1 % in Ecuador. Unterschiede können durch verschiedene Studienmethoden und Bevölkerungsstrukturen zu Stande kommen. Außerdem scheinen eine erhöhte Prävalenz und Inzidenz mit Faktoren wie niedrigem sozioökonomischem Status, schlechter medizinischer Versorgung und Umweltexpositionen wie der Neurozystizerkose zusammenhängen. In Kulturen, in denen Epilepsie regelrecht stigmatisiert wird, kann es durch ein Verbergen und Verschweigen der Symptome zu einer falsch niedrigen Einschätzung der Prävalenz kommen (BANERJEE et al, 2009).

Auch in der Kleintiermedizin ist die Epilepsie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen (CHANDLER, 2006). Schätzungen gehen davon aus, dass die Prävalenz der Epilepsie in der Hundepopulation zwischen 0,5 bis 5 % (SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994) und 1 bis 2 % liegt (KNOWLES, 1998).

1.4. Entstehung epileptischer Anfälle

Obwohl in den letzten Jahren wichtige Fortschritte in der Diagnostik und Therapie epileptischer Anfallserkrankungen gemacht wurden, sind die zellulären und molekularen Mechanismen, die eine Epilepsie entstehen lassen, noch nicht vollständig geklärt (CHANG & LOWENSTEIN, 2003). Als Schlüsselmechanismus der Entstehung epileptischer Anfälle im Gehirn wird eine Verschiebung im Gleichgewicht des inhibitorischen Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) und des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat erachtet, während Dopamin eine wichtige modulierende Rolle auf die Anfallsausprägung zugesprochen wird. Auch bei den psychotischen Krankheitsbildern der Schizophrenie ist die Dopaminhypothese ein wichtiges Konzept (STARR, 1996). Eine dopaminerge Neurotransmission (Signalübertragung an der Synapse durch Dopamin) bei Epilepsien konnte jüngst in einer Studie nachgewiesen werden (YAKUSHEV et al., 2009). Klinisch zeigt sich bei den erworbenen Epilepsien häufig eine Latenzzeit zwischen dem Auftreten einer neurologischen Störung und dem Beginn der Anfallsaktivität. Aber auch die meisten genetischen Epilepsien manifestieren sich nicht unmittelbar nach der Geburt. Die Epileptogenese wird als gradueller Prozess angesehen. Generalisierten und partiellen Anfällen liegen nach aktuellem Kenntnisstand verschiedene Mechanismen zu Grunde. Es wird vermutet, dass generalisierte Anfälle zum einen durch Veränderungen in neuronalen Netzwerken (wie bei den Absencen) oder durch Veränderungen der intrinsischen neuronalen Funktion (wie bei den Kanalopathien) zu Stande kommen. Partielle Anfälle resultieren eher aus fokalen Läsionen. Bei vielen Patienten mit partiellen Anfällen kann eine hippocampale Sklerose nachgewiesen werden (CHANG & LOWENSTEIN, 2003). Seit Jahren existiert eine heftige Debatte, ob diese die Folge oder die Ursache der Anfälle ist (BERCOVIC & JACKSON, 2000; JEFFERYS, 1999). Unter anderem konnte die hippocampale Sklerose bei der Temporallappenepilepsie (mesiale temporale Sklerose) (BLÜMCKE et al., 2007) oder der Epilepsie als Folge von Fieberkrämpfen im Kindesalter (MATHERN et al., 1997) nachgewiesen werden.

1.5. Klassifizierung

In der Humanmedizin erfolgt die Einteilung der epileptischen Anfällen und Epilepsien gemäß der Vorschläge der ILAE von 1981 und 1989 (ILAE, 1981; ILAE, 1989; ENGEL, 2006, b). In der Klassifizierung von 1989 finden sich zwei Unterteilungen: zum einen wird unterschieden zwischen generalisierten und partiellen (fokalen) Anfällen, zum anderen zwischen Epilepsien bekannter Ätiologie (symptomatischen Epilepsien) und idiopathischen und kryptogenen Epilepsien.

Epileptische Anfälle resultieren aus spezifischen anormalen Mustern synchroner Erregbarkeit von Neuronen in bestimmten Gehirnarealen (in der Regel mit kortikaler Beteiligung). Es gibt viele verschiedene Typen epileptischer Anfälle (ENGEL, 2006, b). Die Klassifizierung erfolgt anhand der klinischen Präsentation (CHANG & LOWENSTEIN, 2003). Als Kriterien für die Evaluierung des epileptischen Anfallstyps können pathophysiologische Mechanismen, anatomische Substrate, Ansprechen auf antiepileptische Medikamente, iktale Ableitungsmuster im EEG und postiktale Befunde herangezogen werden (ENGEL, 2006, a). Die verschiedenen Typen epileptischer Anfälle gemäß der ILAE (1981) sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Anfallstypen gemäß der ILAE (1981) (modifiziert nach ENGEL, 2006, a, b)

Selbstlimitierende epileptische Anfälle

- A. Generalisierter Anfallsbeginn
 - a. Anfälle mit tonischer und/oder klonischer Manifestation
 - b. Absencen
 - c. Myoklonische Anfallstypen
 - d. Epileptische Spasmen
 - e. Atonische Anfälle
- B. Fokaler (partieller) Anfallsbeginn
 - a. Lokal
 - b. Mit ipsilateraler Ausbreitung
 - c. Mit kontralateraler Ausbreitung
 - d. Sekundär generalisiert

Status epilepticus

- A. Epilepsia partialis continua
- B. Status epilepticus der supplementär-motorischen Rinde (SMA)
- C. Aura continua
- D. Dyskognitiver Status epilepticus (psychomotorisch, komplex fokal)
- E. Tonisch-klonischer Status epilepticus
- F. Absence-Status epilepticus
- G. Myoklonischer Status epilepticus
- H. Tonischer Status epilepticus
- I. Subtiler Status epilepticus

Hinsichtlich des Anfallstyps werden epileptische Anfälle in der Tiermedizin in drei Kategorien eingeteilt: die isolierten, selbstlimitierenden epileptischen Anfälle, die Cluster- oder Serienanfälle und den Zustand des Status epilepticus (PODELL, 2004). Ähnlich wie in der Humanmedizin unterscheidet man innerhalb der Anfallstypen in der Tiermedizin ebenfalls zwei große Gruppen epileptischer Anfälle: die primär generalisierten und die fokalen Anfälle. Letztere lassen sich noch weiter unterteilen in einfach und komplex fokale Anfälle und können sich ausweiten und zu fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation werden. Die während einem Anfall aktive Region im Gehirn und die Verteilung der anormalen

elektrischen Aktivität werden repräsentiert durch die klinische Manifestation des Anfalls. (BERENDT 2004). Generalisierte Anfälle bei Hunden und Katzen sind in der Regel myoklonische oder tonisch-klonische Anfälle (POTSCHKA et al., 2009).

In der Humanmedizin werden die Epilepsien in Syndrome eingeteilt (ILAE, 1981). Man geht davon aus, dass als besondere Eigenschaft des Gehirns eine intrinsische epileptogene Anomalität besteht. Diese ist auch in den interiktalen Phasen vorhanden, unabhängig von akuten Veränderungen. Epilepsiesyndrome sind mehr als nur ein Anfallstyp. Resultieren sie aus einer nachweisbaren strukturellen oder metabolischen Veränderung des Gehirns, spricht man von einem symptomatischen Epilepsiesyndrom. Wenn keine zu Grunde liegende Veränderung nachweisbar ist und man von einem genetischen Hintergrund ausgeht, spricht man von idiopathischen Epilepsiesyndromen. Zur Zuordnung zu einem Epilepsiesyndrom können Kriterien wie der epileptische Anfallstyp, das Alter bei Anfallsbeginn, Befunde eines interiktalen EEGs, assoziierte interiktale Symptome, pathophysiologische Mechanismen, die ätiologische Zuordnung und eine mögliche genetische Basis herangezogen werden (ENGEL, 2006, a).

Der 1989 durch die ILAE eingeführte Begriff „kryptogen“ definiert Zustände, in denen die zu Grunde liegende Ursache „versteckt oder okkult“ ist (ILAE, 1989). Diese Definition wurde später modifiziert. Die Gruppe der kryptogenen Epilepsien schließt Patienten mit ein, die „nicht den Kriterien für die idiopathischen oder symptomatischen Kategorien entsprechen“ (ILAE, 1993).

Basierend auf den Leitlinien der ILAE wurden von mehreren Autoren Empfehlungen für die Klassifizierung epileptischer Anfälle und Epilepsien beim Hund gemacht (SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994; BERENDT & GRAM, 1999; LICHT et al., 2002). Die Klassifizierung der Epilepsien in der Tiermedizin basiert primär auf der zugrunde liegenden Ätiologie (BERENDT, 2004; POTSCHKA et al., 2009). Demnach teilt man die Epilepsien in drei Kategorien ein: idiopathische (primäre) Epilepsie, symptomatische (sekundäre) Epilepsie und reaktive epileptische Anfälle. Einige Autoren schlagen außerdem noch in Analogie zur Humanmedizin eine zusätzliche Kategorie vor: die kryptogene Epilepsie, bei der eine symptomatische Ursache vermutet wird, aber nicht nachgewiesen werden kann (PODELL, 2004; BERENDT & GRAM, 1999).

1.5.1. Idiopathische Epilepsie

Im Bericht des Kernteams der ILAE zur Klassifizierung der Epilepsien sind idiopathische Epilepsiesyndrome als Epilepsien definiert, denen keine nachweisbare Ursache zu Grunde liegt und bei denen man von einem genetischen Hintergrund ausgeht (ENGEL, 2006, b)

Analog dazu wird in der Tiermedizin der Begriff idiopathische (oder primäre) Epilepsie verwendet für Epilepsien, bei denen keine zugrunde liegende Ursache identifiziert werden kann und ein genetischer Ursprung oder eine familiäre Prädisposition vermutet wird (BERENDT, 2004; PODELL, 2004).

Die idiopathische Epilepsie ist die häufigste Diagnose bei Hunden mit epileptischen Anfällen (FISCHER, 1995). Dies gilt insbesondere bei reinrassigen Hunden, bei denen die epileptischen Anfälle im Alter zwischen einem und fünf Jahren beginnen, die eine unauffällige interiktale neurologische Untersuchung haben und bei denen initial eine übermäßig lange (über vier Wochen) interiktale Phase zu finden ist (PODELL et al., 1995).

Genetische Faktoren spielen bei den idiopathischen Epilepsiesyndromen eine bedeutende Rolle. Bei Menschen konnten verschiedene Mutationen, in Genen, die für Ionenkanäle kodieren, nachgewiesen werden. Diese tragen maßgeblich zur Pathogenese der Epilepsiesyndrome bei (LU & WANG, 2009). In der Humanmedizin sind idiopathische (gutartige) Epilepsien des Kindesalters ausführlich beschrieben und machen 10 bis 15 % der Epilepsien in dieser Altersgruppe aus (LOISEAU, 1995). Außerdem wurden einige neue idiopathische Epilepsie-Syndrome mit einfachem Vererbungsmodus beim Menschen beschrieben, wie die familiäre partielle Temporallappenepilepsie (BERKOVIC et al., 1996).

In der Tiermedizin treten Epilepsien am häufigsten bei Hund und Katze auf. Allerdings konnte auch beim Ägyptischen Araberföhlen eine juvenile idiopathische Epilepsie nachgewiesen werden, bei der eine genetische Komponente angenommen wird (ALEMAN et al., 2006). Auch beim Hund wird eine genetische Komponente in einigen Rassen aufgrund des gehäuften Auftretens innerhalb dieser Rassen und Familien vermutet. So konnte aktuell bei verschiedenen Rassen die Hypothese einer genetischen Komponente unterstützt werden. Bei den Groenendal- und Tervueren-Varianten des Belgischen

Schäferhundes konnte gezeigt werden, dass Epilepsie in diesen Rassen ein großes Problem darstellt und in bestimmten Zuchtlinien isoliert auftritt (BERENDT et al., 2008). In einer anderen Studie konnte für die „wahrscheinlich idiopathische Epilepsie“ („probable idiopathic epilepsy“) beim Pudel ein autosomal rezessiver Erbgang mit (annähernd) kompletter Penetranz nachgewiesen werden (LICHT et al., 2007). Auch beim irischen Wolfshund wird von einem autosomal rezessiven Vererbungsmodus mit unvollständiger Penetranz berichtet (CASAL et al., 2006). Beim englischen Springerspaniel konnte nachgewiesen werden, dass der Vererbung der idiopathischen Epilepsie in dieser Rasse entweder auch ein autosomal-rezessiver Erbgang mit unvollständiger Penetranz oder ein polygenetischer Vererbungsmodus zu Grunde liegen (PATTERSON et al., 2005). Beim Dackel konnte das Gen der progressiven Myoklonus-Epilepsie identifiziert werden (LOHI et al., 2005). Bei der progressiven Myoklonusepilepsie des Menschen (Lafora-Krankheit) handelt es sich um die schwerwiegendste Form der im Jugendalter einsetzenden Epilepsien (MINASSIAN, 2002). Auch für den Magyar Vizsla wird angenommen, dass die auch in dieser Rasse gehäuft auftretende idiopathische Epilepsie vererbt wird; vermutlich über einen autosomal-rezessiven Erbgang (PATTERSON et al., 2003). Für den Dänischen Labradorretriever wurde von einem erhöhten Risiko idiopathischer Epilepsie berichtet (BERENDT et al., 2002). Außerdem konnte eine familiäre Frontallappenepilepsie beim Sheltie (Shetland Sheepdog) beschrieben werden (MORITA et al., 2002). Bei der Anfallserkrankung des Lagotto Romagnolos konnte nachgewiesen werden, dass es sich dabei um ein epileptisches Syndrom handelt, die sogenannte benigne familiäre juvenile Epilepsie des Lagotto Romagnolos (JOKINEN et al., 2007). Beim finnischen Spitz wurde eine in dieser Rasse gehäuft auftretende fokale Epilepsie beschrieben (VITMAA et al., 2006).

In der Vergangenheit wurde für viele Rassen eine Vererbung der Epilepsie postuliert. So konnte beim Beagle (BIELFELT et al., 1971), Collie (URBRICH, 1974), Deutschen Schäferhund (FALCO et al., 1974) und beim Belgischen Schäferhund (FAMULA et al., 1997) eine genetische Komponente nachgewiesen werden, ebenso beim Wolfsspitz (Keeshond) (HALL & WALLACE, 1996) und beim Dackel (CUNNINGHAM & FARNBACH, 1988). Allerdings konnte in diesen Studien weder durch Segregationsanalysen noch durch selektive Zuchtauswahl der Vererbungsmodus definiert werden. Diskutiert werden zwei

Hypothesen, die beide einen dominanten Erbgang ausschließen: zum einen beim Beagle ein Zwei-Loci-System auf einem autosomal-rezessiven Allel mit inkompletter Penetranz, zusammen mit einem Suppressor-Gen auf dem X-Chromosom (BIELFELT et al., 1971), zum anderen wird beim Deutschen Schäferhund ein polygenetischer autosomal-rezessiver Faktor mit geschlechtsspezifischer Vererbung postuliert (FALCO et al., 1974). Für den Wolfsspitz wird ein einfacher Erbgang (einfach autosomal-rezessiv) angenommen (HALL & WALLACE, 1996). Eine familiäre Prädisposition aufgrund einer erhöhten Inzidenz ist außerdem in den Rassen Tschechischer Terrier (MARTINEK & HORAK, 1970), Toyputel und Cocker Spaniel (CROFT, 1971; BARKER, 1973; CUNNINGHAM & FARNBACH, 1988), Irish Setter, Miniatur-Schnauzer, Siberian Husky, Bernhardiner und Drahthaar-Foxterrier (DELAHUNTA & GLASS, 2008) und außerdem bei Dackeln, Boxer und beim Großen Schweizer Sennenhund (OLIVER, 1987; JAGGY & STEFFEN, 1995) beschrieben.

Andere Rassen, bei denen aufgrund einer hohen Inzidenz idiopathischer Epilepsien eine Heretabilität wahrscheinlich ist, sind der Border Collie (HÜLSMEYER et al., 2009) und der Golden Retriever (PODELL, 1996), ebenso der Berner Sennenhund (SHELL, 1993; KATHMANN et al., 1999). Für den Berner Sennenhund wird ein polygenetischer Vererbungsmodus angenommen (KATHMANN et al., 1999). Auch für den Labrador Retriever besteht eine familiäre Prädisposition (HEYNOLD et al., 1997). Für den Golden Retriever und den Labrador Retriever konnte herausgefunden werden, dass es sich um einen multifaktoriellen autosomal-rezessiven Erbgang handeln muss (SRENK et al., 1994; JAGGY et al., 1998).

Bei Katzen konnten bisher keine Hinweise auf eine familiäre Epilepsie gefunden werden und in der Vergangenheit wurde wiederholt in Frage gestellt, ob eine idiopathische Epilepsie bei der Katze tatsächlich existiert (BARNES et al., 2004; QUESNEL et al., 1997). Verschiedene Studien berichten jedoch von epileptischen Anfällen ungeklärter Ursache bei 25 % respektive 54 bis 58 % der Katzen (SCHRIEFL et al., 2008; RUSBRIDGE, 2005; BARNES et al., 2004). In einer Studie wurden die Anfälle der noch jungen Katzen als idiopathische Epilepsie bezeichnet (SCHRIEFL et al., 2008). Die Autoren einer anderen Studie sprachen bei den deutlich älteren Tieren von „wahrscheinlich symptomatisch“ („probable

symptomatic“) (BARNES et al, 2004).

1.5.2. Symptomatische Epilepsie

Das Kernteam der ILAE definiert symptomatische Epilepsiesyndrome als Epilepsien, die aus einer nachweisbaren strukturellen oder metabolischen Veränderung des Gehirns resultieren (ENGEL, 2006, b).

Übereinstimmend mit dieser Definition werden epileptische Anfälle, die aus einer strukturellen Anomalie des Gehirns resultieren, in der Tiermedizin als symptomatische oder sekundäre Epilepsie bezeichnet (PODELL, 1996).

Strukturelle Erkrankungen des Gehirns umfassen Anomalien (Hydrozephalus), Neoplasien (primäre und sekundäre zerebrale Tumoren), Entzündungen (infektiöse und nicht-infektiöse Enzephalitiden), Traumata, Gefäßerkrankungen und seltene Speicherkrankheiten (BAGLEY, 2005). Auch seltene Ursachen für symptomatische epileptische Anfälle wie multifokale Blutungen durch wandernde Larven von *Angiostrongylus vasorum* wurden beschrieben (DENK et al., 2009).

1.5.3. Reaktive epileptische Anfälle

In der Humanmedizin ist der Begriff der „reaktiven epileptischen Anfälle“ nicht gebräuchlich. Die Definition der ILAE des Begriffes „Epilepsie“ grenzt aber die Epilepsie ab gegenüber den akuten Anfällen als Antwort des Gehirns auf eine transiente Störung oder einen vorübergehenden Verlust der Homöostase (ENGEL, 2006, b).

In der Tiermedizin bilden die reaktiven epileptischen Anfälle eine eigene Gruppe. Sie sind definitionsgemäß (im Konsens mit der Humanmedizin) die Reaktion des gesunden Gehirns auf eine vorübergehende systemische Störung wie Elektrolytimbalancen und Vergiftungen. Sie werden, selbst wenn sie wiederholt auftreten, nicht als Epilepsie bezeichnet, da diesen Anfällen keine primäre chronische Funktionsstörung des Gehirns zu Grunde liegt (PODELL, 1996).

Die Ursachen reaktiver epileptischer Anfälle lassen sich in zwei Gruppen aufteilen: endogene, metabolische Erkrankungen oder exogen verursachte Vergiftungen, die Anfälle auslösen können. Eine Vielzahl metabolischer

Erkrankungen ist potentiell dazu in der Lage, Anfälle zu generieren: sowohl Hypo-, als auch Hyperglykämie, Lebererkrankungen (hepatische Enzephalopathie), Nierenerkrankungen (Urämie), Anämien, kardiopulmonäre Erkrankungen und verschiedene Elektrolytstörungen. Durch diese Erkrankungen kommt es zu Störungen im Stoffwechsel der Neuronen oder der neuronalen Übertragung (BAGLEY, 2005).

Ein zusammenfassender Überblick über die ätiologische Aufteilung der Epilepsien und epileptischen Anfälle ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Überblick über die ätiologische Aufteilung der Epilepsien und epileptischen Anfälle in der Tiermedizin (modifiziert nach DEWEY, 2008, BAGLEY, 2005 und PODELL, 2004)

Idiopathische Epilepsie

- Veränderung der Ionenkanäle, genetischer Hintergrund

Symptomatische Epilepsie

- Entwicklungsanomalie
 - Hydrozephalus
 - Polymicrogyrie
 - Lissenzephalie
 - Hydranenzephalie
- Neoplasie
 - primäre zerebrale Tumoren
 - sekundäre zerebrale Tumoren (*Metastasen*)
- infektiöse Enzephalitiden
 - Viren
 - Bakterien
 - Pilze
 - Protozoen (*Toxoplasmose/Neosporose*)
 - Parasiten (*Angiostrongylus vasorum*)
 - Rickettsien
- nicht-infektiöse Enzephalitiden
 - Granulomatöse Meningoenzephalitis
 - Eosinophile Meningoenzephalitis
 - Nekrotisierende Meningoenzephalitis
 - rassespezifische Meningoenzephalitiden
- zerebrales Trauma
- vaskuläre Krankheiten
 - Ischämie (*Thrombembolie*)
 - Hämorrhagie (*Hypertension, Koagulopathie, Angiostrongylus-Larven*)

Reaktive epileptische Anfälle

- Organversagen
 - Leberversagen
 - Nierenversagen
 - Elektrolytimbalancen
 - Hypocalcämie
 - Hypo-/Hypernatriämie
 - Alkalose
 - Energiemangel
 - Hypoglykämie
 - Thiaminmangel
 - Sauerstoffmangel
 - Vergiftung (*unter anderem: Amphetamin, Blei, Ivermectin, Koffein/Theobromin, Kohlenwasserstoffe, Kokain, Metaldehyd, Organophosphate/Carbamate, Penitrem A, Roquefortin, Strychnin, Zinkphosphid*)
-

1.6. Diagnostik

Es existiert ein von der „Task Force“ der ILAE ausgearbeitetes diagnostisches Schema für Patienten mit Epilepsie (ENGEL, 2001). Dieses besteht aus fünf Teilen (als „Achsen“ bezeichnet), die eine logische klinische Aufarbeitung erleichtern sollen. Die erste Achse bezieht eine detaillierte Beschreibung des Anfalls unter Berücksichtigung einer deskriptiven ictalen Terminologie mit ein (BLUME et al., 2001). Die zweite Achse befasst sich mit der Feststellung des Anfallstyps. Die dritte Achse stellt die Diagnose des Epilepsiesyndroms dar (unter Berücksichtigung, dass eine Zuordnung zu einem Syndrom nicht immer möglich ist). Achse vier beinhaltet die Diagnose der zu Grunde liegenden Ätiologie und die fünfte Achse besteht aus einer optionalen Beurteilung der Beeinträchtigung des Patienten (ENGEL, 2001).

Dieses Schema wurde nicht auf die Tiermedizin übertragen. Angaben bezüglich des diagnostischen Vorgehens sind jedoch in der Literatur zu finden. Zunächst ist es von Bedeutung, nicht-neurogene Ursachen eines Anfalls auszuschließen. Daran schließt sich intensive Diagnostik zur Feststellung einer möglichen intrakraniellen Ursache an (POTSCHKA et al., 2009). Die minimale diagnostische Aufarbeitung sollte eine detaillierte Beschreibung der Anfälle durch den Besitzer, eine vollständige klinische und neurologische Untersuchung und Übersichtsröntgenaufnahmen von Thorax und Abdomen (um primäre Neoplasien mit einer möglichen Metastasierung ins Gehirn auszuschließen) beinhalten (BERENDT, 2004). Von den Hunden mit sekundären intrakraniellen Tumoren können bei 80 % der Tiere pulmonäre Metastasen nachgewiesen werden (FENNER & HAAS, 1989). In einer anderen Studie konnten mit Hilfe der Übersichtsröntgenaufnahmen des Thorax bei 39 % der Hunde pulmonäre Metastasen nachgewiesen werden, durch die pathologische Untersuchung 47 %. Übersichtsröntgenaufnahmen des Thorax erfassen also nicht alle metastatischen Tumoren, haben sich aber als nützliches diagnostisches Hilfsmittel erwiesen (SNYDER et al., 2008). Weitere wichtige metabolische Tests, die man bei weitergehender Diagnostik in Erwägung ziehen sollte, sind die Serumgallensäuren als Parameter der Leberfunktion, wiederholte Messungen des Nüchtern-Glukose-Spiegels mit parallelen Bestimmungen des Insulin-Spiegels im Rahmen der Insulinom-Diagnostik und die Diagnostik bestimmter Infektionskrankheiten (BAGLEY, 2005).

Die Magnetresonanztomografie (MRT) hat sich in der Epilepsie-Diagnostik als hervorragendes diagnostisches Hilfsmittel erwiesen (BAGLEY & GAVIN, 1998; MELLEMA et al., 1999; BUSH et al., 2002). Deshalb fordert die ILAE in der Humanmedizin von jedem Patienten mit Epilepsie ein hochauflösendes MRT, um jegliche sekundäre Ursachen epileptischer Anfälle auszuschließen (KUZNIECKY & KNOWLTON, 2002). Eine aktuelle Studie untersuchte den Einfluss der Qualität eines MRTs auf die Epilepsie-Diagnostik. Dabei war die Hochfeld-MRT-Untersuchung mit 3 Tesla dem üblichen Magnetfeld mit 1,5 Tesla im Hinblick auf die Bildqualität, die Detektion struktureller Läsion und die Charakterisierung dieser Läsionen erwartungsgemäß deutlich überlegen und wird in der Humanmedizin vor allem für refraktäre Epilepsien empfohlen (PHAL et al., 2008).

Leider kann eine MRT-Untersuchung in der Tiermedizin aufgrund der hohen Kosten nicht immer durchgeführt werden, obwohl es gerade bei älteren Tieren dringend anzuraten wäre (SMITH et al., 2008). Zu beachten sind reversible, postiktale Veränderungen in MRT-Aufnahmen, die durch eine hyperintense Signalgebung in der T2-gewichteten Aufnahme (T2: Querrelaxationszeit) gekennzeichnet sind und nach schweren Anfällen auftreten (VITMAA et al., 2006; KIM et al., 2001; MELLEMA et al., 1999).

Sind auf den MRT-Bildern keinerlei Hinweise auf eine strukturelle intrakranielle Erkrankung zu finden, wird ergänzend eine Analyse des Liquor cerebrospinalis empfohlen. Grundsätzlich sollte eine Liquorpunktion immer bei Hinweisen auf eine aktive Funktionsstörung des Gehirns durchgeführt werden, da sich die Pathologie des Nervensystems im Liquor widerspiegelt (BUSH et al., 2002; QUESNEL et al., 1997).

Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel ist das EEG. Ein EEG kann zur Diagnose beitragen, bestätigt diese aber nicht immer: Ein verändertes EEG muss nicht immer zur Diagnose Epilepsie führen, weil im Umkehrschluss bei bekannten Epileptikern das EEG auch normal sein kann oder nur unspezifische Veränderungen zeigen kann (ILAE, 1993). Das EEG ist das wichtigste Hilfsmittel in der Epilepsiediagnostik. Es ist die spezifischste Methode, die Lokalisation der epileptogenen Zone zu definieren. Außerdem hilft ein interiktales EEG, zwischen epileptischen Anfällen und nichtepileptischen paroxysmalen Attacken zu unterscheiden. Obwohl oberflächliche EEG-Ableitungen weniger sensitiv sind als

invasive Methoden, geben sie den besten Überblick und helfen somit am effizientesten bei der Suche nach der epileptogenen Zone. Charakteristische Ableitungen im EEG ermöglichen die Zuordnung zu verschiedenen Epilepsiesyndromen (NOACHTAR & REMI, 2009). Neben seinem hohen Stellenwert in der Diagnostik der Epilepsie kann dem EEG außerdem auch eine Bedeutung in der Überwachung der Therapie zukommen (DUNCAN, 1987; VAN GOTT & BRENNER, 2003).

Ein EEG entsteht durch elektrische Potentiale, die von kortikalen Neuronen erzeugt werden. Erfolgt die Ableitung des EEGs ausreichend nahe an der Gruppe der Neuronen mit anormalen elektrischen Potentialen, so lassen sich charakteristische EEG-Veränderungen ableiten. Der Nachteil oberflächlicher EEG-Ableitung ist, dass auch nur Aktivität oberflächlich gelegener, erreichbarer Gehirn-Areale abgeleitet wird. Ein EEG kann aber helfen, zwischen generalisierten und fokalen Anfällen zu unterscheiden (BERENDT, 2004). Außerdem ermöglicht es das EEG, einen vermuteten Anfallsherd zu identifizieren (HOLLIDAY & WILLIAMS, 1998; BERENDT & GRAM, 1999; MORITA et al., 2002; PELLEGRINO & SICA, 2004). Ein intrakraniell abgeleitetes EEG, bei dem die Elektroden in die Dura mater implantiert werden, hat sich als erfolgreich bei der Suche nach dem epileptischen Fokus bei einem Sheltie (Shetland Sheepdog) erwiesen (HASEGAWA et al., 2002). Gerade konnte auch in einer Studie zur Polymicrogyrie beim Pudel mit Hilfe des EEGs bei einem Hund ein komplex partieller Anfall bestätigt werden (JURNEY et al., 2009).

Bei der Diagnostik der idiopathischen Epilepsie handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose. Die allgemeine und die interiktale neurologische Untersuchung sind unauffällig (POTSCHKA et al., 2009).

1.7. Nichtepileptische Anfälle

Nichtepileptische Anfälle sind Episoden, die einem epileptischen Anfall ähneln aber nicht epileptischen Ursprungs sind, also nicht mit paroxysmaler Gehirnaktivität einhergehen (BENBADIS, 2006). Diesen Anfällen können psychologische oder physiologische Störungen zu Grunde liegen; im Gegensatz zu den epileptischen Anfällen resultieren nichtepileptische Anfälle aber nicht aus anormalen elektrischen Entladungen (KRUMHOLZ, 1999). In der Humanmedizin

handelt es sich dabei häufig um psychogene nichtepileptische Anfälle (KREBS, 2007).

In der Tiermedizin wird der Terminus „Anfall“ häufig von Tierbesitzern für viele episodische Störungen, die ihr Tier betreffen, verwendet. Gerade wenn man als Tierarzt nicht selbst Zeuge des Anfallsgeschehens wird, sind eine genaue Beschreibung des Anfalls und der Krankengeschichte wichtige Aspekte in der Anamneseerhebung (BAGLEY, 2005). Absolute Sicherheit, dass es sich bei einem Anfall um einen epileptischen Anfall handelt lässt sich letztlich nur durch eine längere EEG-Überwachung und die Ableitung epilepsietypischer Potentiale erzielen; eine Methode, die in der Tiermedizin nicht routinemäßig zur Verfügung steht (PODELL, 1996). Allerdings sind selbst in der Humanmedizin diagnostische Hilfsmittel wie das EEG nicht immer verfügbar; trotzdem sollte es ein Fehlen dieser Möglichkeiten laut ILAE nicht ausschließen, die Diagnose Epilepsie zu stellen (ILAE, 1993). In einer Studie wird als Charakteristikum, dass es sich tatsächlich um epileptische Anfälle handelt, das Vorhandensein einer postiktalen Phase angesehen (PODELL & FENNER, 1995). Tabelle 3 zeigt mögliche Differentialdiagnosen nichtepileptischer Anfälle.

Tabelle 3: Kollaps unbekannter Ursache und mögliche Differentialdiagnosen beim Hund (modifiziert nach BAGLEY, 2005 und PODELL, 1996)

Nicht-neurogen

- Synkopen kardialen Ursprungs (transiente zerebrale Hypoxie)
 - Kongenitale Herzerkrankungen
 - Arrhythmien
 - Kardiomyopathien
- Metabolische Störungen
 - Polyzythämie
 - Hypoglykämie
 - Phäochromozytom
 - Hypoadrenokortizismus (Morbus Addison)
- Akutes Abdomen
 - Rupturiertes Hämangiosarkom (Milz)
 - Fremdkörper
 - Obstruktionen
 - Parasiten-Infektionen

Neurogen

- Narkolepsie/Kataplexie
- Vestibularsyndrom
- Myasthenia gravis
- Akute Schmerzen (atlantoaxiale Subluxation, Diskusprolaps)

1.8. Pharmakotherapie

Das allumfassende Ziel einer antiepileptischen Therapie muss eine möglichst rasch einsetzende, langfristige Anfallsfreiheit mit minimalen bis gar keinen Nebenwirkungen sein (KWAN & SPERLING, 2009). Antiepileptika spielen in der Humanmedizin die größte Rolle in der Therapie epileptischer Anfälle, doch müssen mögliche unerwünschte Wirkungen wie psychiatrische Störungen in Relation zum Nutzen gestellt werden (MULA & MONACO, 2009). Die Behandlung mit Antiepileptika erhöht die Chance einer Anfallskontrolle bei epileptischen Patienten. Am besten erreicht man diese Kontrolle mit einer antiepileptischen Monotherapie im frühen Krankheitsstadium (BAUER & KRONISCH, 2009).

Auch in der Tiermedizin ist zur Therapie der Epilepsien eine Langzeitapplikation von antiepileptischen Medikamenten nötig. Dies ist der Versuch, durch eine dauerhafte Erhöhung der Krampfschwelle die Anfallsaktivität zu unterdrücken (POTSCHKA et al., 2009). Wie in der Humanmedizin müssen die potentiellen

Nebenwirkungen des Medikaments gegenüber dem Ziel der Anfallsfreiheit abgewogen werden (BERENDT, 2004).

Die Zahl der Anfälle vor Beginn der Therapie wirkt sich negativ auf den Therapieerfolg aus (SCHMIDT & LÖSCHER, 2009), weshalb nach Diagnosestellung möglichst schnell mit der Therapie begonnen werden sollte. Während in der Humanmedizin zahlreiche Antiepileptika zur Verfügung stehen, ist kein Antiepileptikum für die Tiermedizin zugelassen, was ein Umwidmen der humanmedizinischen Medikamente notwendig macht. Durch die beim Hund sehr rasche Metabolisierung verschiedener Wirkstoffe wird die Auswahl von Antiepileptika mit praktikablen Anwendungsintervallen stark eingeschränkt (POTSCHKA et al., 2009). Die Haltung des Besitzers gegenüber der Therapie muss in die Auswahl des geeigneten Antiepileptikums mit einbezogen werden. Das ideale Antikonvulsivum hat eine lange Halbwertszeit (praktikable Anwendungsintervalle), ist gut verträglich, hat keine Nebenwirkungen und ist preiswert. Zum heutigen Tag allerdings erfüllt keines der Medikamente diese Anforderungen (BERENDT, 2004).

Die beiden gebräuchlichsten Antiepileptika in der Tiermedizin sind Phenobarbital und Kaliumbromid (BAGLEY, 2005). Meist wird Kaliumbromid zusätzlich zu Phenobarbital gegeben; bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung kann Kaliumbromid auch als Monotherapie zum Einsatz kommen (BERENDT, 2004).

In der Humanmedizin werden die neuen Antikonvulsiva – zugelassen zur Mono- oder Kombinationstherapie – in der Regel gut vertragen (SABERS & GRAM, 2000). Diese Erkenntnis verleitet dazu anzunehmen, die Medikamente wären in der Tiermedizin genauso effektiv (BERENDT, 2004). Allerdings wird die Verwendung von Wirkstoffen wie Carbamazepin, Oxacarbazepin, Valproinsäure, Vigabatrin und Nimodipin in der Tiermedizin durch ihre pharmakokinetischen Eigenschaften (vor allem ihre Halbwertszeit), ihre Toxizität, die Nebenwirkungen und die teils sehr hohen Kosten eingeschränkt (RUEHLMANN et al., 2001). Die Anwendung von Lamotrigin beim Hund ist nicht zu empfehlen, da es zu einem kardiotoxischen Metaboliten verstoffwechselt wird (WONG & LHATOO, 2000). Auch Vigabatrin sollte nicht zur Anwendung kommen, da Fallberichte von hämolytischer Anämie und Neurotoxizität existieren (WEISS et al., 1994).

In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass der Wirkstoff Zonisamid als

Zusatz-Therapie günstige Effekte bei der Behandlung refraktärer Epilepsien beim Hund haben kann, auch wenn eine bestimmte Anzahl der Tiere nicht darauf anspricht. Allerdings ist die Verwendung zum einen durch die hohen Kosten, zum anderen auch durch die mögliche Entwicklung einer als „Honeymoon-Effekt“ bezeichneten Toleranz gegenüber dem Wirkstoff eingeschränkt (VON KLOPMANN et al., 2007).

Auch Gabapentin kann als zusätzliche Therapie in Erwägung gezogen werden, da durch die Gabe von Gabapentin eine Reduktion der Anfallsfrequenz um 50 % bei Hunden mit refraktärer idiopathischer Epilepsie nachgewiesen werden konnte (PLATT et al., 2006).

Für Felbamat konnte eine Reduktion fokaler Anfallsaktivität gezeigt werden (RUEHLMANN et al., 2001). Allerdings wurde die Verwendung in der Humanmedizin wegen schweren hepatotoxischen Effekten und Dyskrasien deutlich eingeschränkt (POTSCHKA et al., 2009).

Auch bei Levitiracetam konnte eine initiale Reduktion der Anfallshäufigkeit bei Hunden mit refraktärer Epilepsie nachgewiesen werden. Allerdings stieg nach vier bis acht Monaten die Frequenz wieder an. Der Wirkstoff wurde von allen Hunden gut vertragen und die einzige Nebenwirkung war Sedation. Jedoch sind auch hier die hohen Kosten der limitierende Faktor (VOLK et al., 2008).

In der Humanmedizin zeigen 40 % der Patienten eine refraktäre Epilepsie und haben trotz angemessener Behandlung mit Antiepileptika weitere Anfälle (KWAN & BRODIE, 2006). Eine hohe Anfallsfrequenz ist häufig assoziiert mit einer späteren Pharmakoresistenz (SCHMIDT & LÖSCHER, 2009). Eine eingeschränkte Penetration der Antiepileptika durch die Blut-Hirn-Schranke in das zentrale Nervensystem wird als wichtiger Mechanismus für das Versagen der Therapie angesehen (LÖSCHER & POTSCHKA, 2005). Auf molekularer Ebene kommt es durch die Anfallsaktivität zur Hochregulation der Effluxtransporter in der Blut-Hirn-Schranke, was zu einer verminderten Aufnahme der Antiepileptika in das Gehirn führen kann. Inzwischen gibt es vielversprechende Forschungsansätze, die die anfallsinduzierte Hochregulation des endothelialen P-Glycoproteins (Pgp; der wichtigste Effluxtransporter in der Blut-Hirn-Schranke) durch eine COX (Cyclooxygenase)-2 Hemmung verhindern und somit die Pharmakotherapie der refraktären Epilepsie verbessern

können (ZIBELL et al., 2009).

Die meisten Patienten sprechen auf die beiden initial verabreichten Antiepileptika an (KWAN & BRODIE, 2000; MOHANRAJ & BRODIE, 2006). Ist dies nicht der Fall, liegt die Wahrscheinlichkeit mit weiterer Medikamentengabe eine Anfallsfreiheit zu erzielen, bei 5 bis 10 % (KWAN & SPERLING, 2009).

In der Tiermedizin sprechen 20 bis 40 % der Hunde nicht auf eine Monotherapie mit Phenobarbital an (LÖSCHER, 2003). Bei 20 bis 30 % der Hunde kann allerdings mit einer Kombinationstherapie mit Kaliumbromid Anfallsfreiheit erlangt werden (TREPANIER et al., 1998).

Die Veränderungen auf molekularer Ebene bei Hunden mit refraktärer Epilepsie (Überexpression von Effluxtransportern in der Blut-Hirn-Schranke) spiegeln die Veränderungen beim Menschen mit refraktärer Epilepsie wider. Hunde werden deshalb als geeignetes Modell zu Untersuchung pharmakoresistenter Epilepsien angesehen. Aktuell werden beim Hund Studien mit Verbindungen, die Pgp modulieren sollen, ins Auge gefasst (PEKCEC et al., 2009).

1.9. Alternative Therapiemöglichkeiten

Für einige Patienten mit refraktärer Epilepsie kommt in der Humanmedizin die Epilepsiechirurgie als Behandlungsmöglichkeit in Frage (SPENCER & HUH, 2008). Vor allem bei der medikamentenresistenten Temporallappenepilepsie erwies sich die anteriore Temporal-Lobektomie als sehr effektiv (WIEBE et al., 2001). Diese Methode wird auch von der Amerikanischen Akademie für Neurologie (American Academy of Neurology, AAN) empfohlen (ENGEL, 2001). Kontrovers diskutiert wird, wie viele Antiepileptika sich als nicht wirksam erweisen müssen, bevor ein Patient für die chirurgische Intervention in Betracht gezogen wird (KWAN & BRODIE, 2006). Bei entsprechender Auswahl der Patienten kann man bei 70 % der Patienten, bei denen bereits zwei Antiepileptika unwirksam waren, eine langfristige und sofortige Anfallsfreiheit erzielen (KWAN & SPERLING, 2009). Bevor eine epilepsiechirurgische Therapie durchgeführt wird, müssen die Diagnose der Epilepsie und das Scheitern einer medikamentösen Behandlung sichergestellt sein (NOACHTAR & BORGGRAEFE, 2009). Die Selektionskriterien für die Epilepsiechirurgie sollten eine gesicherte Diagnose der

Epilepsie, ein fehlendes Ansprechen auf Antiepileptika, eine starke Beeinträchtigung durch die Anfälle, einen resezierbaren Fokus, einen motivierten Patienten und eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass eine bessere Anfallskontrolle die Lebensqualität verbessert, beinhalten. Ein Ausschlusskriterium sind progressive Ursachen der Epilepsie (NOACHTAR et al., 2003).

In der Tiermedizin ist die chirurgische Intervention bei Epilepsien noch äußerst selten, wird aber mit einem besseren Verständnis der Anfallsentstehung und -lokalisation und dem Fortschritt in der intrakraniellen Bildgebung und elektrophysiologischen Kontrolle möglicherweise an Bedeutung zunehmen (BAGLEY, 2005).

Die vagale Nervenstimulation ist eine neue vielversprechende Technik und in der Humanmedizin konnten bereits erste kontrollierte Studien publiziert werden (CHADWICK, 2001). Durch einen chirurgisch implantierten Schrittmacher zur Vagusnervstimulation konnte auch in einer tiermedizinischen Studie bei einigen Hunden eine effektive Anfallskontrolle erreicht werden (MUNANA et al., 2002).

Eine weitere alternative Therapieform epileptischer Anfälle ist die ketogene Diät (fettreich, moderater Proteingehalt und kohlenhydratarm), wie sie bei einigen Epilepsien bei Kindern Anwendung findet. Durch Induktion einer Ketose und Azidose – wie sie auch beim Verhungern vorkommt – entfaltet sich die antikonvulsive Wirkung. In einer Studie war die Ketose bei Hunden, die mit ketogener Diät gefüttert wurden, allerdings weniger ausgeprägt als bei Kindern (PUCHOWICZ et al., 2000).

2. Status epilepticus

Der Status epilepticus ist ein neurologischer Notfall (KNAKE et al., 2009). Der Zustand ist charakterisiert durch einen sich selbst unterhaltenden Anfall, der gegenüber der Behandlung refraktär sein kann (GOODKIN & KAPUR, 2009).

2.1. Definition

Der Status ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der als medizinischer Notfall eingestuft wird und dessen erhebliche Morbidität und Mortalität eine sofortige

und effektive Therapie erfordert (KNAKE et al., 2009; LOWENSTEIN & ALLDREDGE, 1998). Zu beachten ist, dass nicht alle Formen eines Status epilepticus den Anschein eines dringlichen Notfalls erwecken, wie der Status epilepticus bei fokalen Anfällen (COEYTAUX & JALLON, 2000). Zu Beginn der achtziger Jahre wurde der Status epilepticus definiert als ein Anfall, der hinlänglich persistiert oder sich oft genug wiederholt, so dass zwischen den Anfällen das Bewusstsein nicht wiedererlangt wird (ILAE, 1981). Diese Definition war allerdings wegen der fehlenden Angabe bezüglich der Dauer dieses Zustandes nur schlecht zu gebrauchen (LOWENSTEIN & ALLDREDGE, 1998). In verschiedenen Publikationen wurde ein Status epilepticus dann definiert als ein Anfall, der länger als 20 bis 30 Minuten andauert. Dieser Zeitrahmen ergibt sich aus Schätzungen bezüglich der Dauer eines Anfalls, ab der neuronale Schäden auftreten (ILAE, 1993; COEYTAUX et al., 2000). Obwohl diese Definition üblicherweise in der klinischen und epidemiologischen Literatur verwendet wird, ist sie nicht angemessen für klinische Fragestellungen (LOWENSTEIN et al., 1999). Deshalb wurde aus Praktikabilitätsgründen diese Definition modifiziert. Die aktuelle Definition beschreibt sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin einen Status epilepticus als kontinuierlichen Anfall, der länger als fünf Minuten dauert oder als zwei oder mehrere Anfälle, zwischen denen der Patient keine normale Bewusstseinslage wiedererlangt (SAITO et al., 2001; PLATT & HAAG, 2002; LOWENSTEIN et al., 1999; BERENDT et al., 2008). Die 5-Minuten-Grenze bezieht sich dabei auf generalisierte Anfälle, bei fokalen Anfällen wird diese Zeitspanne auf 20 bis 30 Minuten ausgedehnt (DIENER et al., 2005). Serien- oder Clusteranfälle sind definiert als zwei oder mehrere Anfälle innerhalb einer kurzen Zeitspanne, zwischen denen der Patient – im Gegensatz zum Status epilepticus – eine normale Bewusstseinslage wiedererlangt (LOWENSTEIN & ALLDREDGE, 1998).

2.2. Epidemiologie

Epidemiologische Daten des Status epilepticus in der Humanmedizin sind noch nicht endgültig festgelegt und befinden sich noch immer in einem Definitionsprozess (GOVONI et al., 2008). In der europäischen Bevölkerung der Industrieländer wird die durchschnittliche Inzidenz des Status epilepticus mit 20/100.000 angegeben (COEYTAUX et al., 2000; JALLON et al., 1999; KNAKE

et al., 2001; VIGNATELLI et al., 2005). Die Inzidenz zeigt eine bimodale Verteilung mit den höchsten Inzidenzen innerhalb des ersten Lebensjahres und ab einem Alter von 60 Jahren (CHIN et al., 2006). Die Mortalität beträgt je nach Ätiologie, Alter, Dauer und Typ des Status epilepticus 3 bis 40 % (KNAKE et al. 2009). Schätzungen gehen von 14.000 jährlich von einem Status epilepticus betroffenen Menschen in Deutschland aus, mit einer höheren Inzidenz bei männlichen und älteren Patienten. Dies mag an einer höheren Inzidenz zerebrovaskulärer Erkrankungen liegen (KNAKE et al., 2001).

In der Tiermedizin gibt es nur sehr wenige epidemiologische Daten den Status epilepticus betreffend. Schätzungen gehen davon aus, dass 0,44 % aller in Tierkliniken eingelieferten Hunde auf Grund eines Status epilepticus eingeliefert werden (BATEMAN & PARENT, 1999).

2.3. Entstehung des Status epilepticus

Ein Status epilepticus repräsentiert den Ausfall der Mechanismen, die physiologischerweise einen Anfall unterdrücken oder ihn beenden (CHEN & WASTERLAIN, 2006). Diese Fehlfunktion kann von einer übermäßigen Exzitation oder einer ineffektiven Verstärkung der Hemmmechanismen herrühren (LOWENSTEIN & ALLDREDGE, 1998). Es wird vermutet, dass eine Imbalanz zwischen den aktivierenden Systemen der neuronalen Depolarisation (Freisetzung von exzitatorischen Aminosäuren mit Aktivierung der postsynaptischen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoren) und den hemmenden Systemen (GABAerge Synapsen) dazu führt, dass ein Status epilepticus entstehen kann (ENGRAND & CRESPEL, 2009). Interessante Erkenntnisse lieferten Fälle, in denen dem Status epilepticus eine Vergiftung mit einem exogenen Toxin zugrunde lag (LOWENSTEIN & ALLDREDGE, 1998). Das bemerkenswerteste Beispiel war ein Status epilepticus nach einer Vergiftung mit Muscheln, die das Toxin Domoinsäure enthielten. Domoinsäure ist ein Analogon von Glutamat, dem bedeutendsten exzitatorischen Neurotransmitter im Gehirn (PERL et al., 1990). Diese Beobachtung deutete darauf hin, dass die übermäßige Aktivierung von Rezeptoren exzitatorischer Neurotransmitter eine verlängerte Anfallsdauer zur Folge haben kann und dass exzitatorische Neurotransmitter eine kausale Rolle in der Pathophysiologie des Status epilepticus spielen (LOTHMAN, 1990).

2.4. Folgen des (unbehandelten) Status epilepticus

Unbehandelte Anfallsaktivität kann zu irreversiblen neuronalen Schäden führen (ENGRAND & CRESPEL, 2009), zusätzlich zu systemischen Komplikationen wie Hyperthermie, Hypoxie, Azidose, Hypotension, Nierenversagen, disseminierter intravasaler Gerinnung und kardiopulmonärem Versagen (SHELL, 1999; LOWENSTEIN & ALLDREDGE, 1998). Eine direkte neuronale Schädigung (selektiver Verlust von Neuronen) resultiert vor allem aus der Exzitotoxizität, die durch die gesteigerte Aktivierung von Neuronen entsteht. Die indirekte neuronale Schädigung ist auf die mangelnde Versorgung der Neuronen mit Sauerstoff und Glukose durch die insuffiziente Kreislaufsituation im Status epilepticus zurückzuführen (ENGRAND & CRESPEL, 2009). Die molekularen Mechanismen der Exzitotoxizität sind noch nicht vollständig geklärt. Der Glutamat-induzierten Exzitotoxizität liegt ein Überschuss an zytosolischem Ca^{2+} zu Grunde, der die Zellhomöostase stört. Es kommt zu einer Hemmung der Synthese von Adenosintriphosphat und dadurch zu einem Anstieg der Konzentration reaktiver Sauerstoffverbindungen. Diese verursachen oxidative Schädigungen, die letztlich zum Zelltod führen (SULLIVAN, 2005).

In der Tiermedizin ist beschrieben, dass die Tiere in Folge schwerer oder verlängerter Anfallsaktivität unmittelbar nach dem Anfall und während der postiktalen Phase feststellbare neurologische Defizite wie Blindheit, Kreislaufen, Paresen, Orientierungslosigkeit oder aggressive Verhaltensänderungen entwickeln können. Einige dieser Veränderungen können Tage bis Wochen bestehen bleiben, ein Zustand, den man in der Humanmedizin als „Todd's Paralysis“ mit sensomotorischen Defiziten kennt. In der Regel sind aber alle diese Veränderungen reversibel (PODELL, 1996).

Beim Menschen können eine Vielzahl psychiatrischer Störungen wie Psychosen, Angstzustände, Depressionen und andere Persönlichkeitsstörungen gefunden werden. Darüber hinaus konnte eine deutliche Abnahme kognitiver Funktionen mit unkontrollierter Anfallsaktivität in Korrelation gebracht werden (PERRINE & CONGETT, 1994). Manifestationen chronischer epileptischer Zustände beim Hund können ein verminderter Gehorsam, Aktivitätsrückgang, Veränderung des Verhaltens gegenüber anderen Tieren oder Menschen oder auch ein unprovoked aggressives Verhalten sein (PODELL, 1996).

2.5.Management und Pharmakotherapie

In der Humanmedizin wurden verschiedene Richtlinien für die Behandlung des Status epilepticus veröffentlicht (MEIERKORD et al., 2006; MINICUCCI et al., 2006). Die Behandlung des Status epilepticus kann aufgeteilt werden in die Behandlung außerhalb der Klinik, die initiale Behandlung in der Klinik und die Behandlung des refraktären Status epilepticus (KNAKE et al., 2009). Da die Therapie des Status epilepticus so schnell wie möglich begonnen werden sollte, ist es von großer Bedeutung, dass schon vor Einlieferung in die Klinik eine effektive Behandlung durch Familienmitglieder oder Rettungssanitäter begonnen werden kann (LOWENSTEIN & CLOYD, 2007). In verschiedenen Studien konnte die gute Wirksamkeit von Benzodiazepinen in der Anfangsphase des Status epilepticus belegt werden (LOWENSTEIN et al., 2001). Eine weitere vielversprechende Möglichkeit stellt nasal verabreichtes Midazolam dar (WALLACE, 1997; MAHMOUDIAN & ZADEH, 2004). Nasal zu verabreichendes Midazolam hat eine höhere Bioverfügbarkeit als intravenöses Midazolam (KNOESTER et al., 2002), hat Vorteile in der Handhabung gegenüber rektalem Diazepam (KNAKE et al., 2009) und bietet zusätzlich eine bessere Anfallskontrolle als rektales Diazepam (WOLFE & MACFARLANE, 2006). Inzwischen gibt es auch Studien, die die Wirksamkeit von intranasal appliziertem Phenobarbital bei Ratten belegen (CZAPP et al., 2008). Die initiale Behandlung in der Klinik zielt auf eine Aufrechterhaltung der kardiorespiratorischen Funktion ab. Die Blutglukose sollte kontrolliert und Sauerstoff verabreicht werden. Außerdem sollte ein venöser Zugang gelegt und Blutproben genommen werden (Glukose, Elektrolyte, Blutbild, Leber- und Nierenfunktion, toxikologisches Screening und bei bekannter Epilepsie Wirkspiegel antiepileptischer Medikamente). Eine neurologische Untersuchung sollte durchgeführt werden, um Hinweise auf eine intrakranielle fokale Läsion zu erkennen. Bevor eine intravenöse antiepileptische Therapie begonnen wird, sollten mögliche Differentialdiagnosen wie Hypoglykämie nochmals überdacht und gegebenenfalls behandelt werden. Die am häufigsten verabreichten Medikamente zur Behandlung des Status epilepticus sind die Benzodiazepine (Diazepam, Lorazepam und Midazolam). In der Humanmedizin folgt der initialen Behandlung mit Benzodiazepinen die Gabe von Phenytoin oder Fosphenytoin (KNAKE et al., 2009). Lässt sich der Status epilepticus trotz adäquater pharmakologischer Therapie nicht beenden, spricht man von einem refraktären Status epilepticus

(BLECK, 2005; CLAASSEN et al., 2002; ABEND & DLUGOS, 2008). Zur Behandlung werden die Patienten mit Propofol, Midazolam oder Barbituraten (Pentobarbital oder Thiopental) in Narkose gelegt (KNAKE et al., 2009). In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass Pentobarbital hinsichtlich der Anfallskontrolle den anderen Anästhetika deutlich überlegen war, allerdings mehr unerwünschte Wirkungen (Hypotension) zeigte (CLAASSEN et al., 2002). Obwohl die Anästhetika eine effektive Behandlungsmethode darstellen, haben sie auch nennenswerte Nachteile wie die lange Intensivversorgung und die nötige künstliche Beatmung. Hier können auch alternativ neuere Antikonvulsiva wie Valproinsäure, Levetiracetam und Lacosamid zum Einsatz kommen, die intravenös verabreicht werden und somit eine schnelle Anfallskontrolle ermöglichen (KNAKE et al., 2009).

Die Behandlung in der Tiermedizin kann ähnlich wie in der Humanmedizin in das akute Notfall-Management (die Behandlung außerhalb der Klinik), das Management des Patienten in der Klinik mit Pharmakotherapie und die Behandlung von Tieren mit refraktärem Status epilepticus unterteilt werden. Nachdem die Behandlung oftmals begonnen werden muss, bevor eine diagnostische Einschätzung getroffen werden kann, sollten klinische und neurologische Untersuchungen begleitend zum Notfall-Management des Patienten durchgeführt werden (PLATT & MCDONNELL, 2000). Auch in der Tiermedizin stellen die Benzodiazepine die Wirkstoffklasse der ersten Wahl bei der Behandlung des Status epilepticus dar (BOOTHE, 1998). Für die Behandlung außerhalb der Klinik durch den Besitzer kommen wie in der Humanmedizin auch die rektale Verabreichung von Diazepam und die intranasale Gabe von Midazolam in Frage. Die Gabe von Benzodiazepinen wird bei Behandlung in der Klinik ergänzt durch die Gabe von Phenobarbital, einem sicheren und kostengünstigen Wirkstoff, der oral, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden kann (PLATT & MCDONNELL, 2000). Der refraktäre Status epilepticus (kein Ansprechen auf Benzodiazepine und Phenobarbital) kann bedingt sein durch unzureichende Dosierung der Antiepileptika, eine nicht ausgeglichene metabolische Störung oder das Vorhandensein einer intrakraniellen Läsion (zerebraler Tumor) (CASCINO, 1996). Patienten mit refraktärem Status epilepticus werden mit einer kontinuierlichen Benzodiazepin-Infusion (BATEMAN & PARENT, 1999), Propofol (HELDMANN et al., 1999) oder

Barbituraten (Pentobarbital, Thiopental) in Narkose gelegt (PLATT & MCDONNELL, 2000).

III. Publikation

Status Epilepticus and Epileptic Seizures in Dogs. Zimmermann R, Hülsmeier VI, Sauter-Louis C, Fischer A. 2009;23:970-6.

Copyright © 2009, Journal of Veterinary Internal Medicine, Wiley-Blackwell.

<http://www.wiley.com/bw/journal.asp?ref=0891-6640>

Submitted March 24, 2009; Revised May 17, 2009; Accepted June 29, 2009

Copyright © 2009 by the American College of Veterinary Internal Medicine

10.1111/j. 1939-1676.2009.0368.x

Status Epilepticus and Epileptic Seizures in Dogs

Romina Zimmermann¹, Velia-Isabel Hülsmeier¹, Carola Sauter-Louis², Andrea Fischer¹

¹Section of Neurology, Clinic of Small Animal Medicine, ²Clinic for Ruminants, Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany

Short title: Status Epilepticus in Dogs

The first author (Romina Zimmermann) is supported by a dissertation elite grant (Graduiertenstipendium nach dem Bayerischen Eliteförderungsgesetz)

Parts of the study were presented at the “17. Jahrestagung der Fachgruppe „Innere Medizin und Klinische Labordiagnostik“ der DVG“, Jan 31 – Feb 01, 2009, Berlin, Germany

Corresponding Author:

Andrea Fischer, Priv. Doz. Dr. med. vet.

Diplomate ACVIM (Neurology)

Section of Neurology, Clinic of Small Animal Medicine

Ludwig-Maximilians-University Munich

Königinstraße 16, 80539 Munich, Germany

Tel.: +49 89 21 80 62 36, Fax: +49 89 21 80 62 40

Email: Andrea.Fischer@med.vetmed.uni-muenchen.de

Short title: Status Epilepticus in Dogs**Keywords:** Epilepsy; Seizures; Status epilepticus; Dogs; Etiology**Abbreviations:**

cerebrospinal fluid	CSF
epileptic seizures	ES
Hazard's ratio	HR
magnetic resonance imaging	MRI
central nervous system	CNS
N-methyl-D-aspartate	NMDA
non status epilepticus	nSE
relative risk	RR
status epilepticus	SE
status epilepticus as first seizure	SE1
status epilepticus in course of a seizure disorder	SEc

Abstract

Background: A special form of epileptic seizures (ES) is the life-threatening condition of status epilepticus (SE), which requires immediate and specific treatment based on a correct diagnosis of the underlying disease condition.

Hypothesis/Objectives: The objectives of this retrospective study were to determine prevalence of ES and SE in dogs presenting at a veterinary teaching hospital, to identify the etiology and relative risk (RR) for SE in general and at the onset of seizures. Furthermore the outcome for dogs suffering from SE was to be evaluated.

Animals: Three hundred and ninety-four dogs that were admitted to a veterinary teaching hospital (January 1, 2002 to March 31, 2008) with ES.

Methods: All medical records of dogs with ES were identified by screening the clinical documentation system and evaluated for inclusion in this retrospective study.

Results: Dogs with reactive seizures caused by poisoning had a significantly higher risk of developing SE ($P < .001$; $RR = 2.74$), particularly as first manifestation of a seizure disorder ($P = .001$; $RR = 1.97$). After SE, dogs with symptomatic epilepsy had a significantly lower probability of survival than dogs with idiopathic epilepsy ($P < .001$) and reactive ES ($P = .005$).

Conclusion and clinical importance: In dogs showing SE as the 1st manifestation of a seizure disorder, intoxication should always be considered and appropriate investigations undertaken. Dogs with SE owing to toxicosis have more favorable outcomes than dogs with symptomatic epilepsy ($P < .001$).

Introduction

Epilepsy is the most common neurological disorder in human medicine, affecting 50 million people worldwide, especially in developing countries.¹ Seizure disorders are also the most common neurological disease in dogs.²

Epileptic seizures (ES) are commonly divided into three groups based on the underlying disease condition: idiopathic and symptomatic epilepsy and reactive ES. The term idiopathic or primary epilepsy is used when no underlying cause can be identified and a familial predisposition is presumed.^{3,4} If ES are the result of structural disease of the brain, they are by definition characterized as symptomatic or secondary epilepsy.⁵ Reactive ES are the healthy brain's reaction to a temporary systemic disorder.² The underlying causes of reactive ES are endogenous metabolic diseases or exogenous poisonings.⁶

A special form of ES is the condition of status epilepticus (SE) that has been studied comparatively little in dogs to date.⁷ SE is characterized by prolonged seizure activity. Dogs of any sex, breed and age can be affected and this condition can occur as a result of a number of underlying causes.⁷⁻⁹ SE occurs in dogs with known chronic seizure disorders, but there is a lack of exact data about the incidence.⁸ Apart from chronic seizure disorders, SE can be associated with inflammation of the central nervous system (CNS), brain tumors, metabolic-toxic disorders, trauma and vascular events.¹⁰ Finally underlying disease conditions of SE are the same as in ES.

,There is a failure of mechanisms that usually terminate seizure activity in SE.¹⁰ It is estimated that neuronal death in prolonged seizure activity of SE is mostly caused by excitotoxicity related to glutamate^{10,11} and extracellular calcium (Ca^{2+}) that enters through the N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor.^{12,13} Furthermore, untreated seizure activity may lead to complications such as hyperthermia, hyperglycemia, hypoglycemia, hypoxia, acidosis, renal failure, disseminated intravascular coagulation or cardiopulmonary collapse. Therefore, SE is classified as a life-threatening condition and is considered to be a medical emergency requiring immediate treatment.^{10,14} Therapy for SE should be determined on an individual basis based on the dog's clinical status.¹⁰

In the past, SE was often defined as a seizure activity lasting longer than 20 - 30 minutes. This timeframe is the result of estimation of the duration of

seizure activity necessary to cause neuronal damage.^{15,16} It is necessary in practice to start therapy when seizures have lasted < than 20 minutes.¹⁴ Therefore, today SE is defined as continuous seizure activity that lasts for more than five minutes, or as 2 or more discrete seizures between which there is incomplete recovery of consciousness.^{5,7,8,10,14,17-19} This definition distinguishes SE from isolated ES and cluster seizures (between which there is complete recovery of consciousness), which can be summarized as non-SE seizures (nSE).

The purpose of this retrospective study was to determine prevalence of ES and SE in dogs presenting at a veterinary teaching hospital and to identify the etiology of canine SE and therefore to assess the relative risk for SE in general and at the onset of seizures. Possible impact factors like sex, breed and age at onset should be assessed. Furthermore the outcome for dogs suffering from SE was to be evaluated.

Materials and Methods

Case selection – Dogs with ES admitted to the Clinic of Small Animal Medicine of Munich (Ludwig Maximilians University Munich [LMU]) between January 1, 2002 and March 31, 2008 were screened for entry in this study. The general inclusion criterion was a sufficient medical documentation concerning the sex, breed and age at seizure onset, seizure type and seizure history. For evaluation of etiology of SE and nSE seizures, only dogs with a sufficient and well-documented diagnostic work-up that led to a diagnosis according to defined criteria were eligible.

Review of Medical records – The following clinical variables were extracted from medical records: breed, sex, age at seizure onset, seizure type and final clinical diagnosis.

Seizures were classified by etiology as idiopathic epilepsy, symptomatic epilepsy (categorized as inflammatory brain diseases, cerebral tumors and “other” [including vascular disease, malformations, seizures immediately following craniocerebral trauma or posttraumatic epilepsy]) or reactive ES (caused by metabolic disorder or poisoning) depending on the diagnosis.

Idiopathic epilepsy was diagnosed in dogs younger than 6 years old at seizure

onset that have recurrent seizures, were normal on interictal neurological and laboratory examination, and did not have any evidence of neurological disease other than seizures at any time during their lives. In some dogs this was further supported by normal results of cerebrospinal fluid (CSF) analyses and advanced imaging (magnetic resonance imaging [MRI] or computed tomography [CT] scan). Diagnosis of CNS inflammation required positive findings in CSF analysis or necropsy. Brain tumor (primary or secondary) was diagnosed with advanced imaging (MRI or CT scans), post mortem examination or strongly suspected if neoplasia was evident on thoracic radiographs. Metabolic disease was diagnosed if severe laboratory changes capable of causing ES (eg hypoglycemia, hepatic encephalopathy) were evident. Poisoning was diagnosed by an unequivocal history of intake of poisonous material (eg snail baits) or if qualitative toxicological screening (mass spectrometry, thin layer gas chromatography; Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology, LMU Munich) of stomach contents or body fluids identified a poison known to cause seizures.

The study population (Fig. 1) was divided into dogs with and without SE (SE and nSE).

SE was defined as a continuous seizure activity lasting at least 5 minutes or 2 or more discrete seizures between which there is incomplete recovery of consciousness.^{5,7,8,14,17-19}

Dogs with SE and a defined clinical diagnosis were further divided into 2 subcategories: patients with SE as a 1st manifestation of a seizure disorder (SE1) and patients that developed SE during the course of a seizure disorder (SEc).

The relative risks for ES and subgroups SE and nSE were calculated for sex and the 10 most frequently represented dog breeds with ES in the study period.

The final outcome for dogs discharged from the hospital was assessed by phone calls with owners.

Statistical analyses – A X^2 analysis was used to evaluate associations on the one hand between etiology or sex and the occurrence of SE (versus nSE) and on the other hand between etiology and SE at seizure onset (SE1 versus SEc). Furthermore, patient groups were compared to the general hospital population during the study period. A Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney *U*-test were

applied to test for differences in the age at seizure onset between patient groups that were normally distributed (Kolmogorow-Smirnow test). Survival times were displayed graphically as Kaplan-Meier curves and evaluated by log-rank tests. The median and range of ages at seizure onset were displayed in box-and-whisker plots. The RR or the hazards Ratio (HR) was specified and Cornfield 95 % confidence limits for RR were used. In contingency tables larger than 2 x 2, where any expected cell value was < 5, a Yates correction was used. In 2 x 2 contingency tables with any expected cell values < 5, the Fisher exact 2-tailed results were used. For all analyses, values of $P < .05$ were considered significant. All statistical analyses were performed using MedCalc (Version 9.6.4.0).

Results

Of 15,449 dogs admitted to the hospital during the study period, 394 fulfilled the inclusion criteria. All dogs presented with generalized seizures (primary or secondary). Two dogs had partial seizures. The dogs were divided into 2 groups: SE (n = 114) and nSE (n = 280). In the SE group of dogs with a clinical diagnosis (n = 88), 51 dogs were presented with SE as their 1st seizure and in 37 dogs SE occurred during the course of the seizure disorder (Fig. 1).

For the study period, the prevalence of ES and SE in the hospital collective was 2.6% (394/15,449) and 0.7% (114/15,449), respectively.

Eighty-eight of 114 dogs (77.2%) and 147/280 dogs (52.5%) in the SE and nSE group, respectively, received a diagnostic work-up that led to a clinical diagnosis according to defined criteria. Thus, dogs suffering from SE were more likely to receive a sufficient diagnostic work-up that finally led to a diagnosis ($P < .001$, RR = 1.47 [95% CI 1.27; 1.71]).

Sex, breed and age

Sex –Of the hospital population (n = 15,449) in the investigated time 52.4% were male (40.0% sexually intact, 12.4% neutered) and 47.6% were female (30.0% sexually intact, 17.6% spayed). Of the dogs with ES (n = 394), 55.3% were male (40.6% sexually intact, 14.7% neutered) and 44.7% were female (22.1% sexually intact, 22.6% spayed). Looking at the SE group (n = 114), 54.4% were male (38.6% sexually intact, 15.8% neutered) and 45.6% were female (15.8% sexually intact, 29.8% spayed). Of the dogs in the nSE group (n = 280), 55.7% were male (41.4% sexually intact, 14.3% neutered) and 44.3% were female (24.6% sexually intact, 19.6% spayed females).

No significant differences concerning the risk of developing ES or SE could be found between male and female dogs. Yet, spayed females had a significantly higher risk of developing ES ($P = .009$, RR = 1.37 [95% CI 1.09; 1.73]) and SE ($P = .001$, RR = 2.00 [95% CI 1.34; 2.98]) compared to the hospital population. Furthermore, for spayed females, the risk of developing ES ($P < .001$, RR = 1.75 [95% CI 1.31; 2.35]) or SE ($P < .001$, RR = 3.24 [95% CI 1.83; 5.72]) was significantly higher compared to sexually intact females.

Breed – Dog breeds most frequently affected by ES were (listed in descending order): Golden Retrievers (6.9%), Dachshounds (5.8%), Labrador Retrievers (4.3%), Beagles, Boxers, German Shepherd Dogs (every 2.3%), Rottweilers, Westhighland White Terriers and Yorkshire Terriers (every 2.0%) and Jack Russell Terrier (1.8%). The distribution of these breeds among the hospital population, the SE and nSE group was: Golden Retrievers (3.5, 8.8, 6.1%), Dachshounds (4.5, 7.0, 5.4%), Labrador Retrievers (3.1, 4.4, 4.3%), Beagles (1.0, 2.6, 2.1%), Boxers (1.8, 1.8, 2.5%), German Shepherd Dogs (4.6, 7.0, 2.1%), Rottweilers (1.3, 0, 2.9%), Westhighland White Terriers (2.5, 0.9, 2.9%), Yorkshire Terriers (3.3, 0.9, 2.9%) and Jack Russell Terrier (2.9, 1.8, 1.8%).

Golden Retrievers ($P < .001$, $RR = 2.04$ [95% CI 1.39; 2.99]) and Beagles ($P = .016$, $RR = 2.35$ [95%CI 1.24; 4.47]) had a significantly higher risk of developing ES compared to the hospital population, whereas German Shepherd Dogs had an increased risk of developing SE ($P = .016$, $RR = 2.17$ [95%CI 1.39; 3.38]).

Age at first onset of seizure activity – The age at seizure onset in the SE and nSE groups varied from 0.3 to 15.9 years (median 5.7 years) and from 0.2 to 16.3 years (median 4.5 years), respectively ($P > .05$).

Within the SE group, the age at onset of seizures differed between etiological groups ($P < .001$). Dogs with idiopathic epilepsy were significantly younger at the onset of seizures than dogs with symptomatic epilepsy ($P < .001$) or dogs with reactive ES ($P = .009$). In addition, dogs with reactive ES were significantly younger than dogs with symptomatic epilepsy ($P = .009$).

Age at 1st onset of seizure activity in dogs with SE went for dogs with primary epilepsy from 0.6 to 5.9 years (median 2.4 years), for dogs with symptomatic epilepsy from 0.6 to 15.9 years (median 9.8 years) and for dogs with reactive ES it ranged from 0.3 to 13.3 years (median 5.6 years). Age at 1st onset of seizure activity in the nSE group went for dogs with primary epilepsy from 0.2 to 5.9 years (median 2.4 years), for dogs with symptomatic epilepsy from 0.2 to 16.3 years (median 7.7 years) and for dogs with reactive ES it ranged from 0.2 to 16.2 years (median 9.4 years). Dogs with symptomatic epilepsy that experienced SE were significantly older at seizure onset than dogs that never experienced SE

($P = .013$) (Fig. 2).

Dogs were furthermore categorized into three groups based on their age at seizure onset (< 1 year, 1 - 5 and > 5 years). There were significant differences between these age groups concerning their etiology ($P < .001$). In the < 1- and 1 – 5-year groups, the most frequent cause for seizures was idiopathic epilepsy (57.5, 74.4% respectively), whereas in the > 5-year group, symptomatic epilepsy (66.3%) was the most common cause for ES. Looking only at dogs with SE, the distribution was the same: idiopathic epilepsy was most common in the groups < 1 year and 1 - 5 years (60.0%, 65.4% respectively) and symptomatic epilepsy was most common in the group > 5 years (66.7%).

Etiology

Idiopathic epilepsy was diagnosed in 113 dogs with ES (48.1%), symptomatic epilepsy in 90 dogs (38.3%; 33 inflammatory brain diseases, 43 cerebral tumors, 14 other causes), and reactive ES were observed in 32 dogs (13.6%; 18 metabolic disorders, 14 poisonings). Identified poisons were carbofuran ($n = 3$), metaldehyde ($n = 3$), paraoxone ($n = 2$), crimidine ($n = 2$), zincphosphide ($n = 1$), strychnine ($n = 1$), diazinon ($n = 1$) and amphetamine ($n = 1$).

Table 1 shows the detailed etiological classification with regard to the occurrence of SE.

Differences between SE and nSE dogs – Dogs with reactive ES had a significantly higher risk of developing SE ($P = .003$, $RR = 1.87$ [95% CI 1.34; 2.60]). In particular, dogs that were poisoned had a 2.7 times higher risk of developing SE ($P < .001$, $RR = 2.74$ [95% CI 2.16; 3.64]) compared to all other dogs, and a risk that was more than 3 times higher than dogs with idiopathic epilepsy ($P < .001$, $RR = 3.18$ [95% CI 2.30; 4.39]).

Differences between SE1 and SEc dogs – Dogs with reactive ES had a significant higher risk of developing SE as a 1st manifestation of a seizure disorder ($P = .044$, $RR = 1.55$ [95% CI 1.13; 2.14]), in particular, dogs that had been poisoned presented SE as their 1st seizure ($P = .003$, $RR = 1.97$ [95% CI 1.58; 2.47]). Compared to dogs with idiopathic epilepsy, dogs that had been poisoned had a more than 2 times higher risk to develop SE as 1st

manifestation ($P = .001$, $RR = 2.75$ [95% CI 1.75; 4.32]).

Outcome of dogs with SE

After admission to the hospital, all dogs were treated individually with rectal and/or IV diazepam ($n = 19$ and $n = 50$, respectively) and IV phenobarbital up to a loading dose ($n = 64$), depending on possible pretreatment by the referring veterinarian ($n = 17$ rectal diazepam, $n = 11$ diazepam i.v., $n = 23$ phenobarbital up to a loading dose) and the clinical presentation. In cases of refractory SE anaesthesia with pentobarbital ($n = 43$) or propofol ($n = 1$), continuous rate infusion was initiated. Ten dogs were discharged after initial seizure control was achieved on admission day, by the owners' requests; the remaining 78 patients were retained for inpatient treatment. Of the retained patients, 4/78 dogs died (5.1%), 26/78 dogs were euthanized (33.3%) and 48/78 dogs were discharged (61.5%). Of all dogs discharged from the hospital, 31/58 dogs were still alive at follow-up (53.5%), 3/58 dogs died (5.2%), 14/58 dogs were euthanized (24.1%) and 10/58 dogs were unavailable for follow-up (17.2%). Dogs of all etiological groups had further seizures after discharge from hospital; except for dogs that ingested poison, which never experienced any more seizures.

The follow-up time for patients still alive at the time of interview ranged from 0.4 to 7.7 years (median 2.5 years). Dogs that died or were euthanized after discharge had a survival time of 0.1 to 5.9 years (median 0.8 years). The general median age of dogs at death was 10.2 years.

The survival time of dogs with SE differed significantly between the etiological groups (Fig. 3). Dogs with symptomatic epilepsy had a significant lower survival probability after SE than dogs with idiopathic epilepsy ($P < .001$, $HR = 0.11$ [95% CI 0.03; 0.37]) and dogs with reactive ES ($P = .005$, $HR = 0.16$ [95% CI 0.05; 0.58]). Especially dogs with poisonings had a significant higher survival probability than dogs with symptomatic epilepsy ($P < .001$, $HR = 9.15$ [95% CI 2.51; 33.34]). The point of time of SE manifestation (as first seizure or in course of a seizure disorder) had no influence on the survival probability after SE ($P = .470$).

Discussion

ES can result in the life-threatening condition of SE. Yet, the prevalence of ES and SE in the hospital population is rarely described in veterinary medicine, and currently only limited data on the prevalence of these conditions are available.²⁰ In human medicine, between 0.8% and 1% of the human population, respectively, are estimated to suffer from a form of epilepsy during their lives.^{21,22} In veterinary medicine, the prevalence of ES in dogs has been estimated to be between 0.5 and 5.0%, or between 1 and 2%^{23,24}, which is in agreement with our data (2.6%). One restriction is that all dogs admitted to our hospital presented with generalized seizures, so prevalence may even be higher because of partial seizures. Limited data concerning breed-specific prevalence of epilepsy are available in dog breeds affected with idiopathic epilepsy, and may reach up to 9.5%.²⁰

Twelve to 13% of humans with diagnosed epilepsy first present SE.²⁵ There is a lack of data concerning the prevalence of SE in veterinary medicine, but it was assumed that 0.44% of all dogs admitted into veterinary clinics suffer from SE.⁹ The prevalence of 0.7% in our study supports these data. One restriction is that the prevalence in the previous and our study was calculated using a hospital population. Studies of the prevalence of ES or SE in the general dog population can be difficult to estimate because of a lack of satisfying epidemiological data. Even in human medicine, epidemiological data of SE are still not resolved.²⁶

The fact that dogs suffering from SE were more likely to receive a more comprehensive diagnostic work-up that finally led to a diagnosis may be not surprising. The life-threatening condition of SE impresses and scares the owners more than a short ES may do, so they will more likely investigate the cause of seizure activity.

There is a slight predilection of male dogs for ES in the literature.^{2,27} A predilection for males is reported in childhood epilepsy, and for idiopathic and symptomatic epilepsy in adult humans.²⁸⁻³⁰ We were unable to confirm this finding in dogs in the present study. No significant differences between male (sexually intact and neutered) and female dogs (sexually intact and spayed) concerning the risk of developing ES were found. As male dogs also dominated the hospital population in our study (52.4%), the slight overrepresentation of male dogs in the ES (55.3%), SE (54.4%) and nSE (55.7%) groups may only reflect the

general sex distribution in the hospital population.

Results of this study did demonstrate that spayed females had a significantly higher risk of developing ES and SE compared with sexually intact females and compared with the hospital population. This finding corresponds with results from another study that also showed an underrepresentation of sexually intact females with ES compared with general hospital admissions.⁹ In contrast, previous studies report that sexually intact female dogs have an increased seizure frequency during estrus.³¹ The proconvulsive effect of estrogen and the anticonvulsive effect of progesterone on the seizure threshold of humans have been known and described for a long time.³² Recent evidence also suggests that different levels of these hormones (high estradiol to progesterone rates), caused by the menstrual cycle, lead to an increase in seizures. This circumstance is also known as a catamenial seizure pattern or catamenial epilepsy.^{8,33,34} According to these findings, one would expect that sexually intact female dogs have a higher risk of developing ES and SE respectively. However, our data and the results of another study show the opposite.⁹ As female dogs are usually spayed via the complete removal of the dog's reproductive organs, the production of sex hormones ceases completely. Without the proconvulsive effect of estrogen, one would expect the risk of ES or SE to be decreased, yet our results show the opposite. No conclusive explanation can be made for this observation and further studies are required to elucidate this finding.

In many of the breeds that presented ES, SE and nSE predispositions for idiopathic epilepsy have previously been described.^{22,35-37} Thus, it is not surprising that Golden Retrievers ($P < .001$, $RR = 2.04$) and Beagles ($P = .016$, $RR = 2.35$) had a significantly higher risk of developing ES compared to the hospital population. German Shepherd Dogs showed an increased risk of developing SE ($P = 0.016$, $RR = 2.17$) compared with nSE seizures. As German Shepherds show a high disposition for a multitude of diseases other than ES, it may be difficult to distinguish between an actual increased risk caused by a lower threshold for seizures in German Shepherds and a higher risk that is provoked by predispositions of this breed for disorders that cause more severe seizures. Surprisingly, for other breeds with a known predisposition for idiopathic epilepsy, no increased risk was detected. This finding may be caused by the use of a hospital population.

Current opinion suggests that the age at onset of seizures provides a clue for the underlying etiology.^{2,38} Data from this study support this thesis, as 74.4% of dogs with ES and 65.4% of dogs with SE between 1 and 5 years were classified as idiopathic. Yet, in dogs younger than 1 year, idiopathic epilepsy (52.6% ES and 60.0% SE, respectively) was still the most common diagnosis. This finding may relate to different inclusion criteria for idiopathic epilepsy. On the other hand, symptomatic epilepsy (ES 66.3%, SE 66.7%, respectively) predominated in dogs older than 5 years. Interestingly, dogs with symptomatic epilepsy that experienced SE were significantly older than dogs that never experienced SE ($P = .013$). This may be because of more severe diseases such as cerebral tumors with a manifestly more fulminant progression as well as the generally poorer constitution of elderly dogs.

The two most recent epidemiologic studies of SE in dogs showed that 27.0% (28.0%) had idiopathic epilepsy, 35.0% (32.0%) had symptomatic epilepsy and 7.0% (12.0%) had reactive SE. The remaining dogs were classified into groups as undetermined and low antiepileptic drug concentrations.^{8,9} Data in our study, which showed that of the study subjects, 37.5% had idiopathic epilepsy, 39.8% had symptomatic epilepsy and 22.7% had reactive ES, reflect these findings if one considers that the idiopathic (39%), symptomatic (44%) and reactive seizure group (17%) add to 100% in one of the mentioned studies.⁸ In our study, no additional groups, such as undetermined or low antiepileptic drug concentration were considered, so a similar allocation was assumed for the group of dogs with SE but no clinical diagnosis.

In the present study, 51 dogs presented SE as the first manifestation of a seizure disorder (58%, 51/88). This value is greater than previously reported in most other studies. In human medicine, 12-13 % of recently diagnosed epilepsies are first presented as SE¹⁴, whereas in dogs, SE was their 1st seizure in 44 %.⁸ Differences may relate to the large proportion of poisonings in our study population ($n = 13$), particularly in dogs with SE as the first seizure manifestation. Other studies observed only 1, respectively 4 dogs that suffered from poisonings and presented in SE as their first seizure.^{7,8}

As a consequence, dogs suffering from intoxication had a risk of presenting SE that was 2.7 times higher ($P < .001$), particularly when SE was the 1st presentation of a seizure disorder, compared with dogs with SE due to other

etiologies. In contrast, dogs with idiopathic epilepsy had a reduced risk of developing SE ($P = .017$), and particularly SE as a 1st seizure ($P = .003$), compared to other etiologies. The data are in support of another study showing that SE was more than 1.5 times as likely because of symptomatic and reactive causes than because of idiopathic epilepsy.⁸ The high risk of developing SE in dogs that experienced poisonings in our study emphasizes the need to consider poisonings as a cause for SE when it is the 1st manifestation of a seizure disorder. The spectrum of the proven poisonings can also be surprising; besides common poisonings from snail bait (metaldehyde), unusual poisons from substances such as crimidine, carbofurane and strychnine were also detected.

The fact that dogs that were poisoned never experienced any seizures after discharge from hospital suggests that these dogs may have a very good prognosis if SE can be adequately managed and antidotes administered.

The current study had some limitations, caused by its retrospective nature and a bias in the study population. Different treatment, systemic complications and prior health problems may also result in an outcome selection bias.

In conclusion, the data presented here suggest that a toxicological screen may be a useful tool in the diagnostic work-up of dogs presenting SE and especially SE as their 1st seizure, depending on geographic location, time period of evaluation and dog breed (outdoor exposure). In dogs with suspected poisoning, neuroimaging with MRI and CSF analyses may even be postponed for a few days until toxicological results are available and SE is adequately controlled. This also avoids misinterpretation of MR images due to the appearance of reversible T2 hyperintense lesions on the MRI if imaging is performed immediately after severe seizures.³⁹⁻⁴¹ Suspicion of poisoning may be especially true if the dogs had been neurologically normal up to the day of presentation and showed no evidence of a previous neurological disease culminating in SE and if toxin ingestion appears likely from the history.

Acknowledgment

Romina Zimmermann is supported by a dissertation elite grant (Graduiertenstipendium nach dem Bayerischen Eliteförderungsgesetz)

Literature

1. Reynold EH. ILAE/IBE/WHO epilepsy global campaign history. *Epilepsia* 2002;43:9-11.
2. Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc* 1995;206:1721-1728.
3. Berendt M. Epilepsy. *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment*, CH Vite (Ed) 2004.
4. Podell M. Seizures. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology* (S Platt, Natasha Olby) 2004:97-112.
5. Podell M. Seizures in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996;26:779-809.
6. Bagley RS. Clinical Evaluation and Management of Animals with Seizures. *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology*, Blackwell Publishing 2005:363-376.
7. Saito M, Munana KR, Sharp NJ, et al. 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). *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:618-623.
8. Platt SR, Haag M. Canine status epilepticus: a retrospective study of 50 cases. *J Small Anim Pract* 2002;43:151-153.
9. Bateman SW, Parent JM. Clinical findings, treatment, and outcome of dogs with status epilepticus or cluster seizures: 156 cases (1990-1995). *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:1463-1468.
10. Platt SR, McDonnell JJ. Status epilepticus: Clinical Features and Pathophysiology. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 2000;22:660-669.
11. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994;330:613-622.
12. Kim YS, Chang HK, Lee JW, et al. Protective effect of gabapentin on N-methyl-D-aspartate-induced excitotoxicity in rat hippocampal CA1 neurons. *J*

Pharmacol Sci 2009;109:144-147.

13. Deshpande LS, Lou JK, Mian A, et al. Time course and mechanism of hippocampal neuronal death in an in vitro model of status epilepticus: role of NMDA receptor activation and NMDA dependent calcium entry. *Eur J Pharmacol* 2008;583:78-83.

14. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;338:970-976.

15. Shorvon S. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge, England: Cambridge University Press 1994.

16. Bleck TP. Convulsive disorders: status epilepticus. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:191-198.

17. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to Revise the Definition of Status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-122.

18. Shell L. Status epilepticus: pathophysiology, causes and complications. *Veterinary Medicine* 1999;94:806-813.

19. Diener HC, Putzki N, Berlit P, et al. Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Herausgeber: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2005:1-24.

20. Berendt M, Gullov CH, Christensen SL, et al. Prevalence and characteristics of epilepsy in the Belgian shepherd variants Groenendael and Tervueren born in Denmark 1995-2004. *Acta Vet Scand* 2008;50:51.

21. Hauser WA. Incidence and prevalence. In Engel JJ, Pedley TA (Eds) *Epilepsy: A comprehensive textbook* Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997:47-57.

22. Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN, et al. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 2005;307:81.

23. Schwartz-Porsche D. Seizures. In: *Clinical syndromes in veterinary neurology*, 2nd edn. Ed K. G. Braund. Mosby-Year Book, St Louis 1994:234-251.

24. Knowles K. Idiopathic epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:144-

151.

25. Hauser WA. Status epilepticus: Epidemiologic considerations. *Neurology* 1990;40:9-13.

26. Govoni V, Fallica E, Monetti V, et al. Incidence of status epilepticus in southern europe: a population study in the health district of Ferrara, Italy *Eur Neurol* 2008;59:120-126.

27. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, et al. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med* 2002;16:262-268.

28. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, et al. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008;49:1230-1238.

29. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, et al. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008;131:2264-2286.

30. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, et al. Incidence of Status Epilepticus in Adults in Germany: A Prospective, Population-Based Study. *Epilepsia* 2001;42:714-718.

31. Shell L. The diagnostic approach to seizures. *Vet Med* 1993;88:641-646.

32. Morrell MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999;53:S42-48.

33. Ledoux VA, Smejkalova T, May RM, et al. Estradiol facilitates the release of neuropeptide Y to suppress hippocampus-dependent seizures

J Neurosci 2009;29:1457-1468.

34. Foldvary-Schaefer N, Harden C, Herzog A, et al. Hormones and seizures. *Cleve Clin J Med* 2004;71:S11-18.

35. Srenk P, Jaggy A, Gaillard C, et al. [Genetic basis of idiopathic epilepsy in the golden retriever]. *Tierarztl Prax* 1994;22:574-578.

36. Heynold Y, Faissler D, Steffen F, et al. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term

study. *J Small Anim Pract* 1997;38:7-14.

37. Falco MJ, Barker J, Wallace ME. The genetics of epilepsy in the British Alsatian. *J Small Anim Pract* 1974;15:685-692.

38. Pákozdy A, Leschnik M, Tichy AG, et al. Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung* 2008;56:471-483.

39. Vitmaa R, Cizinauskas S, Bergamasco LA, et al. Magnetic resonance imaging findings in Finnish Spitz dogs with focal epilepsy. *J Vet Intern Med* 2006;20:305-310.

40. Kim JA, Chung JI, Poon PH, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1149-1160.

41. Mellema LM, Koblik PD, Kortz GD, et al. Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures. *Vet Radiol Ultrasound* 1999;40:588-595.

Table 1 – Etiology of seizures in dogs with status epilepticus (SE; n = 88) and without status epilepticus (nSE; n = 147).

Etiological classification	SE (%)	nSE (%)	SE1 (%)	SEc (%)
Primary epilepsy	37.5	54.4	23.5	56.8
Symptomatic Epilepsy	39.8	37.4	45.1	32.4
<i>Encephalitis</i>	<i>14.8</i>	<i>13.6</i>	<i>13.7</i>	<i>16.2</i>
<i>Cerebral tumor</i>	<i>23.9</i>	<i>15.0</i>	<i>29.4</i>	<i>16.2</i>
<i>Other</i>	<i>1.2</i>	<i>8.8</i>	<i>2.0</i>	<i>0.0</i>
Reactive epileptic seizures	22.7	8.2	31.4	10.8
<i>Metabolic disorder</i>	<i>8.0</i>	<i>7.5</i>	<i>5.9</i>	<i>10.8</i>
<i>Poisoning</i>	<i>14.8</i>	<i>0.7</i>	<i>25.5</i>	<i>0.0</i>

The etiologies of seizures for dogs with status epilepticus as first manifestation (SE1; n = 51) and dogs with status epilepticus in course of a seizure disorder (SEc; n = 37) are also shown.

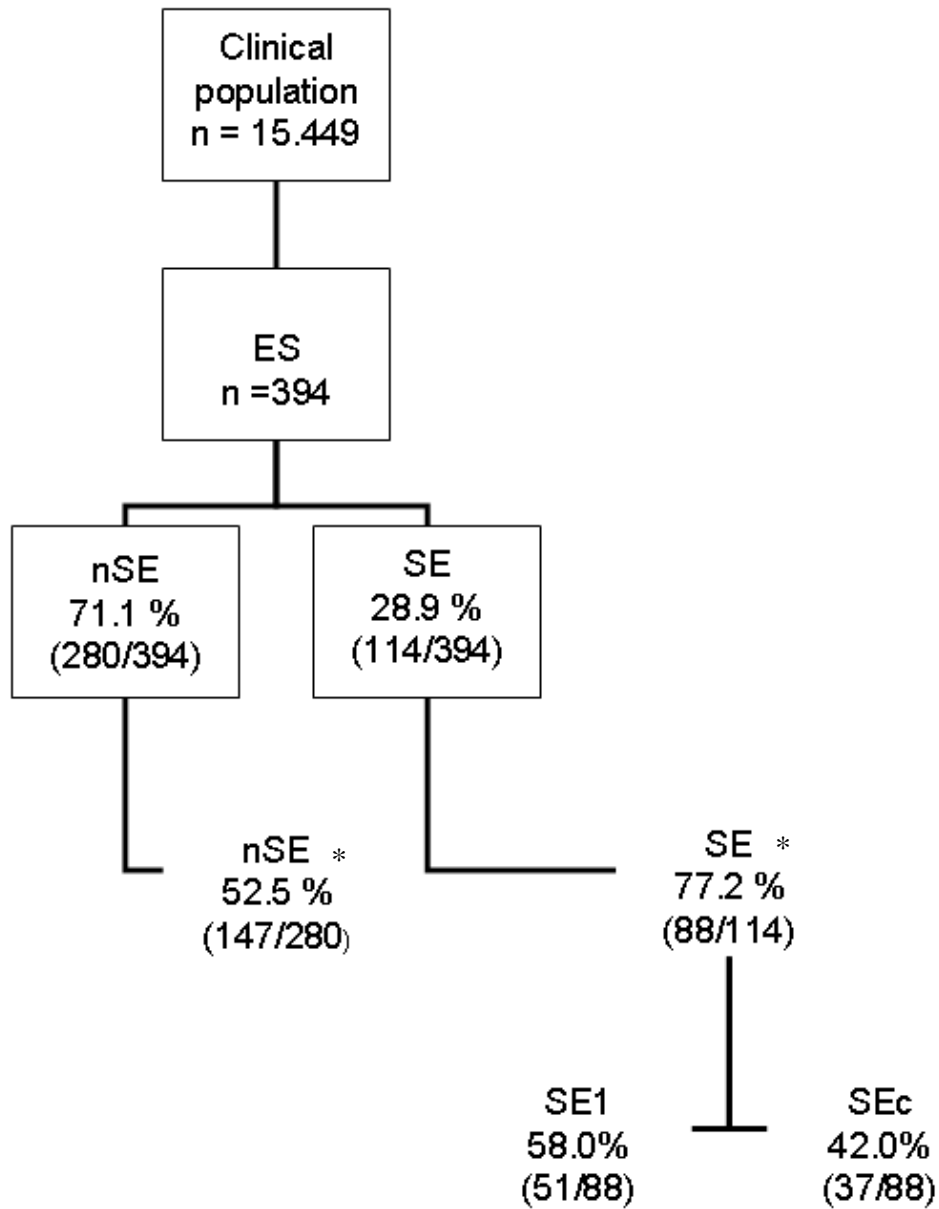


Figure 1 – Study population and subgroups (ES: epileptic seizures, nSE: non status epilepticus, SE: status epilepticus, SE1: SE presented as the 1st seizure, SEc: SE in course). *Patients with a diagnosis according to defined criteria.

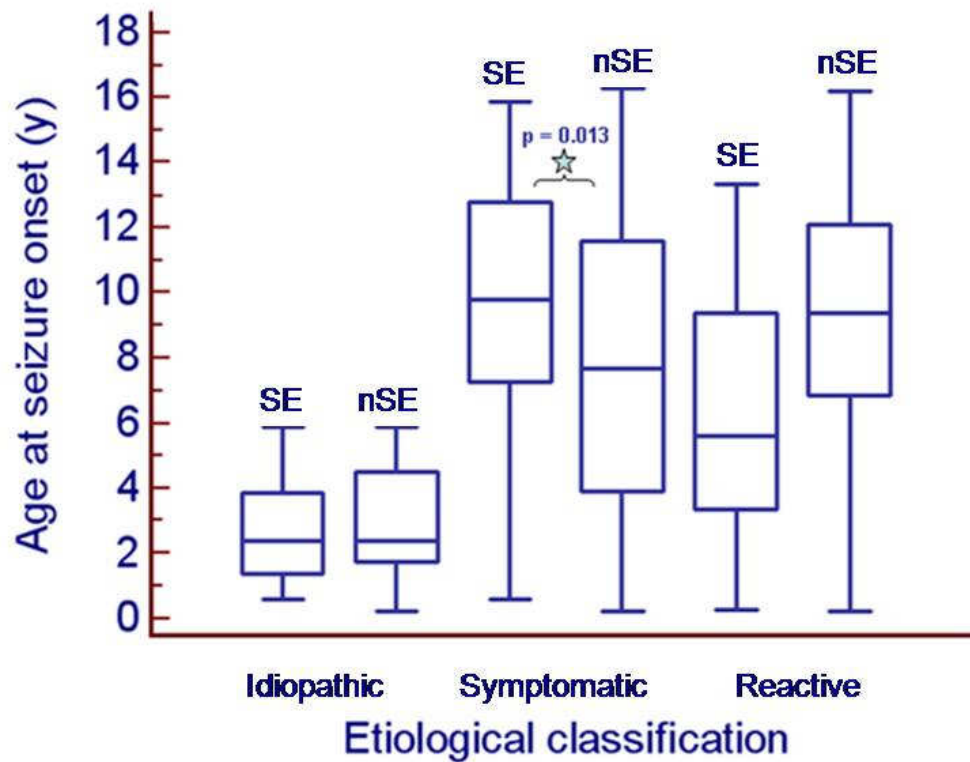


Figure 2 – Age at seizure onset according to the etiological classification of groups SE and nSE (SE: status epilepticus, nSE: non status epilepticus). Horizontal line is the median value, box represents 25% and 75% quartile, upper and lower end of whiskers show the minimum and maximum values.

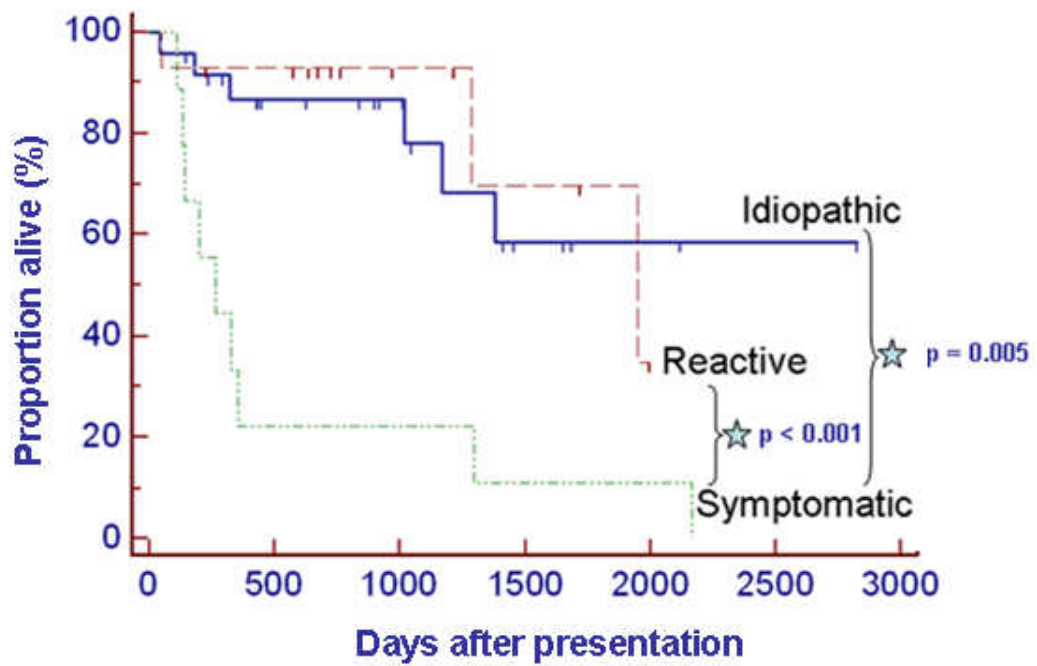


Figure 3 – Survival probability after SE of dogs according to the etiological classification; ticks indicate censored data (SE: status epilepticus)

IV. Diskussion

1. Prävalenz

Die Periodenprävalenz der epileptischen Anfälle in der Klinikpopulation betrug in der vorliegenden Studie innerhalb des evaluierten Zeitraums 2,6 %.

In der Humanmedizin schwanken die Angaben bezüglich der Prävalenz epileptischer Anfälle zwischen 2 bis 37 %. Diese extremen Unterschiede können bedingt sein durch unterschiedliche Studienmethoden und Bevölkerungsstrukturen. Außerdem wird eine höhere Prävalenz mit einem niedrigen sozioökonomischen Status und schlechter medizinischer Versorgung in bestimmten Ländern in Verbindung gebracht (BANERJEE et al., 2009). In der Humanmedizin basieren Daten zur Prävalenz in der Regel auf populationsbezogenen Studien. Anders als in der Tiermedizin existieren genaue Einwohnerzahlen. Häufig werden epidemiologischen Studien bestimmte Postleitzahlen-Gebiete zu Grunde gelegt, um Prävalenz und Inzidenz zu berechnen (KNAKE et al., 2001).

In der Tiermedizin fehlen genaue Angaben, wie viele Hunde in bestimmten Gebieten leben. Einen Anhaltspunkt könnten die Daten der Kommunen bezüglich der bei der Hundesteuer angemeldeten Hunde geben, allerdings ist die „Dunkelziffer“ sicherlich eine weitaus höhere. Lediglich in bestimmten Rassen lässt sich die Prävalenz gut abschätzen, da in diesem Fall ein Großteil der Tiere in Zuchtbüchern erfasst ist. Bei breit angelegten epidemiologischen Studien muss man sich mit einem Bezug auf ein bestimmtes Kollektiv behelfen, wie in der vorliegenden Studie mit dem Bezug auf die Klinikpopulation. Man geht davon aus, dass diese Population einen Querschnitt durch die Gesamtpopulation repräsentiert. In der Tiermedizin wurde der Anteil der Hunde mit epileptischen Anfällen mit 0,5 bis 5 %, bzw. 1 bis 2 % angegeben (KNOWLES, 1998; SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994). Aktuellere Angaben sind – vermutlich aufgrund der beschriebenen Problematik – nicht verfügbar. Diese Angaben stimmen allerdings mit der Prävalenz von 2,6 % in der vorliegenden Studie überein. Lediglich bei Hunden mit rassespezifischer Prädisposition für eine idiopathische Epilepsie liegen aktuellere Studien zur Häufigkeit dieser Erkrankung vor, die von Prävalenzen bis zu 9,5 % berichten (BERENDT et al., 2008).

Die Prävalenz des Status epilepticus betrug in der vorliegenden Studie im untersuchten Zeitraum bezogen auf das Klinikkollektiv 0,7 %.

In der Humanmedizin wird die Inzidenz des Status epilepticus mit 20/100.000 angegeben (COEYTAUX et al., 2000; JALLON et al., 1999; KNAKE et al., 2001; VIGNATELLI et al., 2005). Dies entspricht einem Prozentsatz von 0,02 %. Bezogen auf Deutschland wird von 14.000 von einem Status epilepticus betroffenen Menschen jährlich ausgegangen (KNAKE et al., 2001). Dies entspricht ausgehend von 82 Millionen Einwohnern in der Bundesrepublik Deutschland einem Prozentsatz von 0,017 %. Diese Inzidenz ist deutlich niedriger als in der vorliegenden Studie. Diese Differenz kommt möglicherweise durch unterschiedliche Einschlusskriterien zu Stande. Selbst in der Humanmedizin wird die Zeitspanne, ab der man von einem Status epilepticus spricht, nicht einheitlich definiert. Solche Unterschiede in Definitionen und Einschlusskriterien erschweren einen Vergleich epidemiologischer Studien und auch in der Humanmedizin steckt die Methodik für systematische Reviews und epidemiologische Studien noch in den Kinderschuhen (CHIN et al., 2004). Auch bei den führenden Studien auf diesem Gebiet (die in der Literatur als „Richmond-, Rochester-, Hessen-, London-, Kalifornien- und Schweiz-Studie“ bekannt sind) gibt es methodische Unterschiede (COEYTAUX et al., 2000; DELORENZO et al., 1996; HESDORFFER et al., 1998; KNAKE et al., 2001; WU et al., 2002; CHIN et al., 2003).

In der Tiermedizin gibt es bezüglich der Häufigkeit des Auftretens eines Status epilepticus auch nur sehr wenige aktuelle Angaben. Ältere Schätzungen gehen aber davon aus, dass 0,44 % der in tierärztliche Kliniken eingelieferten Hunde an einem Status epilepticus leiden (BATEMAN & PARENT, 1999). Diese Angaben stimmen mit der Prävalenz von 0,7 % in der vorliegenden Studie überein.

Definitionsgemäß kennzeichnet die Prävalenz die Anzahl der Erkrankten in einer bestimmten Population innerhalb eines bestimmten Zeitraums (Periodenprävalenz) oder zu einem bestimmten Zeitpunkt (Punktprävalenz). Die Inzidenz gibt die Zahl der Neuerkrankten in einer bestimmten Population in einem definierten Zeitraum an. Gemäß diesen Definitionen wird bei der Epilepsie und den epileptischen Anfällen von einer Prävalenz gesprochen. Beim Status epilepticus spricht man in der Regel von einer Inzidenz, da es sich hierbei um eine akute Neuerkrankung handelt, die innerhalb des untersuchten Zeitraums auftritt.

In der vorliegenden Studie wurde im Zusammenhang mit dem Status epilepticus der Begriff Prävalenz verwendet, da es nicht möglich war, sich auf eine Populationsgruppe definierter Größe (in der Humanmedizin üblicherweise 100.000 Einwohner) zu beziehen, sondern die Klinikpopulation als Referenz herangezogen werden musste.

2. Einflussfaktoren

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von Geschlecht, Alter und Rasse auf das Risiko, epileptische Anfälle oder einen Status epilepticus zu entwickeln, untersucht. Das relative Risiko wurde bestimmt.

2.1. Geschlecht

In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Tieren hinsichtlich des Risikos, epileptische Anfälle oder einen Status epilepticus zu entwickeln, nachgewiesen werden.

In der Humanmedizin wurde bei einigen Epilepsien des Kinder- und Jugendalters und bei idiopathischen und symptomatischen Epilepsien bei Erwachsenen von einer geringen Prädisposition des männlichen Geschlechts berichtet (KNAKE et al., 2001; PANAYIOTOPOULOS et al., 2008; PICOT et al., 2008; CHIN et al., 2004).

In der Tiermedizin wurde diese geringe Prädisposition männlicher Tiere für epileptische Anfälle ebenfalls wiederholt beschrieben (PODELL et al., 1995; BERENDT et al., 2002).

Zwar dominieren in der vorliegenden Studie in den verschiedenen Gruppen minimal die männlichen Tiere („epileptic seizures“ ES (55,3 %), „status epilepticus“ SE (54,4 %) und „non status epilepticus“ nSE (55,7 %)), jedoch spiegelt dies lediglich den Anteil männlicher Tiere im gesamten Klinikkollektiv (52,4 %) wider. Somit konnte keine Prädisposition männlicher Tiere hinsichtlich des Risikos, epileptische Anfälle zu entwickeln, gezeigt werden.

Allerdings konnte für weiblich kastrierte Tiere ein signifikant höheres Risiko, epileptische Anfälle und einen Status epilepticus zu entwickeln, nachgewiesen

werden. Dieses Risiko bestand in der Studie sowohl gegenüber den weiblich unkastrierten Tieren als auch gegenüber der Klinikpopulation.

In der Humanmedizin sind der prokonvulsive Effekt von Östrogen und der antikonvulsive Effekt von Progesteron auf die Krampfschwelle beim Menschen schon seit längerem bekannt und beschrieben (MORRELL, 1999). Neueste Erkenntnisse zeigen auch, dass unterschiedliche Serumspiegel dieser Hormone (hohe Östradiol-Progesteron-Quotienten) im Verlauf des Menstrualzyklus zu einem Anstieg der Anfallsaktivität führen. Diese Beobachtung wird als katameniales Anfallsmuster oder katameniale Epilepsie bezeichnet (FOLDVARY-SCHAEFER et al., 2004; LEDOUX et al., 2009). In Tiermodellen konnte nachgewiesen werden, dass Östradiol eine Verminderung der Latenzzeit bis zum Anfallsbeginn bedingt (LEDOUX et al., 2009).

In der Tiermedizin konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden wie bei der katamenialen Epilepsie des Menschen. Es wurde berichtet, dass unkastrierte Hündinnen einen Anstieg der Anfallsfrequenz während des Östrus zeigten (SHELL, 1993). Im Gegensatz dazu zeigen die Ergebnisse einer anderen Studie, dass (verglichen mit der Klinikpopulation) signifikant weniger weiblich unkastrierte Tiere in der Gruppe der Hunde mit epileptischen Anfällen zu finden waren (BATEMAN & PARENT, 1999). Dies bedeutet wiederum, dass unkastrierte Hündinnen ein geringeres Risiko hatten, epileptische Anfälle zu entwickeln. Dieses Ergebnis unterstützt die Daten der vorliegenden Studie.

Den Erkenntnissen in der Humanmedizin zufolge würde man allerdings tatsächlich erwarten, dass nicht kastrierte Hündinnen ein höheres Risiko für epileptische Anfälle haben müssten. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und der von BATEMAN & PARENT (1999) zeigen jedoch genau das Gegenteil: kastrierte Hündinnen hatten ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle. Da Hündinnen in der Tiermedizin normalerweise durch eine Kastration unfruchtbar gemacht werden, wird durch die Entfernung der Ovarien die Produktion von Sexualhormonen vollständig unterbunden. Somit würde man auch in Anlehnung an humanmedizinische Studien davon ausgehen, dass ohne den prokonvulsiven Effekt von Östrogen das Risiko kastrierter Hündinnen, epileptische Anfälle zu entwickeln, tatsächlich vermindert wäre.

Denkbar wäre auch, dass dieses Ergebnis durch eine sehr inhomogene

Studienpopulation zustande kam. Da die Studienpopulation nicht nur aus Tieren mit idiopathischer Epilepsie bestand, lässt sich also nur schwer unterscheiden, ob es sich um ein tatsächlich erhöhtes Risiko aufgrund einer niedrigeren Krampfschwelle oder um ein möglicherweise höheres Risiko durch Prädispositionen für bestimmte Erkrankungen, die mit epileptischen Anfällen einhergehen, handelt.

Möglicherweise können noch größer angelegte Studien mit Multivarianzanalysen Aufschluss in die Zusammenhänge bringen.

2.2. Rasse

In der vorliegenden Studie konnte sowohl für den Golden Retriever ($p < 0,001$, $RR = 2,04$) als auch für den Beagle ($p = 0,016$, $RR = 2,35$) verglichen mit der Klinikpopulation ein signifikant höheres Risiko, epileptische Anfälle zu entwickeln, nachgewiesen werden.

Für den Beagle konnte schon sehr früh eine genetische Komponente nachgewiesen werden (BIELFELT et al., 1971). Ebenso wurde eine familiäre Prädisposition für den Golden Retriever nachgewiesen (PODELL, 1996; SRENK et al., 1994; JAGGY et al., 1998). Für viele weitere Rassen wurden aktuell Rasseprädispositionen für epileptische Anfälle beschrieben (BERENDT et al., 2008; LICHT et al., 2007; LOHI et al., 2005; PATTERSON et al., 2003; BERENDT et al., 2002; JOKINEN et al., 2007; VITMAA et al., 2006). So verwundert es nicht, dass für den Beagle und den Golden Retriever ein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden konnte. Allerdings konnte überraschenderweise für andere Rassen, bei denen eine familiäre Prädisposition für idiopathische Epilepsie beschrieben ist, kein erhöhtes Risiko nachgewiesen werden. Dies kommt möglicherweise durch den Bezug auf die Klinikpopulation und einer damit verbundenen Verzerrung in der Studienpopulation zustande.

Deutsche Schäferhunde zeigten in der vorliegenden Studie ein erhöhtes Risiko ($p = 0,016$, $RR = 2,17$) einen Status epilepticus zu entwickeln. Schon sehr früh wurde bezüglich epileptischer Anfälle bei dieser Rasse eine genetische Komponente postuliert und ein autosomal-rezessiver Vererbungsmodus angenommen (FALCO et al., 1974). Das Risiko, epileptische Anfälle zu

entwickeln, war in der vorliegenden Studie nicht erhöht, lediglich selektiv das Risiko, einen Status epilepticus zu entwickeln. Nachdem deutsche Schäferhunde, neben der beschriebenen Rasseprädisposition für idiopathische Epilepsie, Prädispositionen für eine Vielzahl von Erkrankungen zeigen, mag es schwierig sein, zu unterscheiden zwischen einem tatsächlich erhöhten Risiko epileptischer Anfälle aufgrund einer niedrigeren Krampfschwelle beim Deutschen Schäferhund und einem höheren Risiko epileptischer Anfälle ausgelöst durch Prädispositionen für Erkrankungen, die schwere Anfälle provozieren.

In der Humanmedizin wurde wiederholt ein Einfluss der Hautfarbe, auf das Risiko einen Status epilepticus zu entwickeln, diskutiert. Verschiedene Studien berichten von einer höheren Inzidenz des Status epilepticus in der nichtweißen Bevölkerung (CHIN et al., 2003; DELORENZO et al., 1996).

2.3. Alter

Bei Aufteilung in drei Altersgruppen (Alter bei Anfallsbeginn) konnte gezeigt werden, dass sowohl in der Gruppe „< 1 Jahr“, als auch in der Gruppe „1 – 5 Jahre“ die meisten Hunde an idiopathischer Epilepsie litten. Lediglich in der Gruppe „> 5 Jahre“ fand man am häufigsten Hunde mit symptomatischer Epilepsie. Dieses Ergebnis mag zum einen durch die Einschlusskriterien zu Stande kommen (idiopathische Epilepsie bei Hunden, die bei Anfallsbeginn jünger als sechs Jahre waren), zum anderen lässt sich der überwiegende Anteil von Hunden mit symptomatischer Epilepsie in der Gruppe „> 5 Jahre“ dadurch erklären, dass ein Großteil symptomatischer Epilepsien durch zerebrale Tumoren verursacht wird, die in der Regel erst in einem etwas höheren Alter auftreten. Aktuelle Meinungen gehen davon aus, dass das Alter bei Anfallsbeginn einen Schlüssel zur zugrundeliegenden Ätiologie darstellt (PAKOZDY et al., 2008; PODELL et al., 1995). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen diese These.

Interessanterweise waren Hunde mit symptomatischer Epilepsie, die einen Status epilepticus entwickelten, bei Anfallsbeginn signifikant älter ($p = 0,013$) als Hunde mit symptomatischer Epilepsie, die nie einen Status epilepticus entwickelten. Dies mag zum einen an deutlich schwereren Erkrankungen wie beispielsweise Gehirntumoren liegen, die einen sehr fulminanten Krankheitsverlauf zeigen und

zum anderen auf der Tatsache beruhen, dass ältere Hunde in der Regel eine schlechtere Konstitution aufweisen als jüngere Hunde.

3. Definition Status epilepticus

In der vorliegenden Studie wurde ein Status epilepticus definiert als kontinuierliche Anfallsaktivität, die länger als fünf Minuten persistiert oder zwei oder mehrere Anfälle, zwischen denen der Patient keine normale Bewusstseinslage erlangt. Allerdings existiert selbst in der Humanmedizin keine einheitliche Festlegung der Zeitspanne, die verstreichen muss, bis man andauernde Anfallsaktivität als Status epilepticus bezeichnet (MEIERKORD et al., 2006). In experimentellen Studien konnten irreversible neuronale Schädigungen nach 30 Minuten andauernder Anfallsaktivität nachgewiesen werden (MELDRUM & HORTON, 1973), weshalb die meisten Autoren diese Zeitspanne als Definition des SE übernahmen (COEYTAUX et al., 2000; KNAKE et al., 2001). Andererseits zeigen klinische Daten, dass nach fünf Minuten ein spontanes Ende des Anfalls sehr unwahrscheinlich wird (SHINNAR et al., 2001). Aus diesem Grund wurde von anderen Autoren eine Zeitspanne von fünf Minuten zu Grunde gelegt (LOWENSTEIN & ALLDREDGE, 1998). In der vorliegenden Studie wurden auch diese fünf Minuten zur Definition des Status epilepticus herangezogen, da basierend auf den erwähnten klinischen Studien ein spontanes Ende nach einer fünfminütigen Anfallsaktivität äußerst unwahrscheinlich ist und somit nach Verstreichen dieser Zeitspanne eine unverzügliche Behandlung mit Antikonvulsiva indiziert ist.

4. Ätiologie

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten, dass bei 54,4 % der Hunde, die keinen Status epilepticus entwickelten, eine idiopathische Epilepsie diagnostiziert wurde, während dies bei nur 37,5 % der Hunde, die einen Status epilepticus entwickelten, der Fall war. Bei lediglich 23,5 % der Hunde mit Status epilepticus als Erstmanifestation einer Anfallserkrankung lag eine idiopathische Epilepsie zu Grunde, dagegen bei 56,8 % der Hunde mit Status epilepticus im Verlauf einer Anfallserkrankung. Diese Beobachtung ist darauf zurückzuführen, dass viele

idiopathische Epileptiker im Laufe ihrer Anfallserkrankung refraktär gegenüber der Therapie werden und oftmals außerdem eine mangelnde Bereitschaft der Besitzer, die antiepileptische Therapie adäquat zu verabreichen, beobachtet werden kann. Die Verteilung der symptomatischen Epilepsie zwischen der SE- und der non-SE-Gruppe war ausgeglichen, während ein deutlich höherer Prozentsatz reaktiver epileptischer Anfälle in der Gruppe der Hunde mit Status epilepticus zu finden war. Dies ist bedingt durch den hohen Prozentsatz an Vergiftungen in dieser Gruppe.

Die zwei jüngsten Studien zum kaninen Status epilepticus zeigten, dass 27,0 % bzw. 28,0 % der Hunde an idiopathischer Epilepsie litten, 35,0 % bzw. 32,0 % hatten symptomatische Epilepsie und 7,0 % bzw. 12,0 % der Hunde zeigten reaktive epileptische Anfälle. Die verbleibenden Hunde wurden aufgeteilt in die Gruppen „ohne Diagnose“ und „zu niedrige Wirkspiegel antiepileptischer Medikamente“ (BATEMAN & PARENT, 1999; PLATT & HAAG, 2002). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, in der gezeigt werden konnte, dass 37,5 % der Hunde an idiopathischer Epilepsie, 39,8 % an symptomatischer Epilepsie und 22,7 % an reaktiven epileptischen Anfällen litten, spiegeln diese Erkenntnisse wider, wenn man die in der erwähnten Studie angegebenen Prozentzahlen auf 100 % hochrechnet. In der vorliegenden Studie wurde bewusst auf zusätzliche Gruppen wie „Hunde mit zu niedrigem Wirkspiegel antiepileptischer Medikamente“ oder „Hunde ohne klinische Diagnose“ verzichtet, da davon auszugehen ist, dass sich in der Gruppe der Hunde, für die aufgrund von zu hohen Kosten für die Besitzer oder mangelndem Interesse der Besitzer an einer diagnostischen Aufarbeitung leider keine Diagnose gestellt werden konnte, eine ähnliche Verteilung finden würde wie in der Gruppe der Hunde, für die eine klinische Diagnose gestellt werden konnte. Somit würde ein Einschluss dieser Hunde die Prozentzahlen sogar verfälschen.

In der vorliegenden Studie zeigten 58 % der Hunde mit Status epilepticus diesen als Erstmanifestation einer Anfallserkrankung. Dieser Anteil ist deutlich höher als in den meisten Studien bisher berichtet wurde. In der Humanmedizin präsentieren sich lediglich 12 bis 13 % der neu diagnostizierten Epilepsien im Status epilepticus (LOWENSTEIN & ALLDREDGE, 1998). In der Tiermedizin wurde bisher von 44 % ausgegangen (PLATT & HAAG, 2002). Diese Unterschiede können auf die große Anzahl von Vergiftungen zurückgeführt werden, die sich

nahezu ausnahmslos mit einem Status epilepticus als ersten Anfallsgeschehen präsentierten ($n = 13$). Andere Studien hingegen beobachteten bei ähnlichen Fallzahlen nur einen respektive vier Hunde, die an einer Vergiftung litten und einen Status epilepticus als ihren ersten Anfall präsentierten (PLATT & HAAG, 2002; SAITO et al., 2001).

Hunde, die an einer Vergiftung litten, hatten ein 2,7-fach erhöhtes Risiko ($p < 0,001$), einen Status epilepticus zu entwickeln. Gegenüber den Hunden mit idiopathischer Epilepsie war dieses Risiko sogar mehr als dreifach erhöht ($p < 0,001$). Diese Daten unterstützen die Ergebnisse einer anderen Studie, die gezeigt hat, dass ein Status epilepticus bei symptomatischer Epilepsie und reaktiven epileptischen Anfällen eineinhalbfach wahrscheinlicher ist als bei idiopathischer Epilepsie (PLATT & HAAG, 2002).

Annähernd gleiche Ergebnisse konnten gefunden werden, wenn man den Status epilepticus hinsichtlich des Anfallsbeginns evaluiert. Hunde, die an einer Vergiftung litten, hatten ein fast zweifach erhöhtes Risiko ($p = 0,003$), einen Status epilepticus als ersten Anfall zu entwickeln. Gegenüber den Hunden mit idiopathischer Epilepsie war dieses Risiko sogar mehr als zweifach erhöht ($p = 0,001$).

Das hohe Risiko von Hunden mit einer akuten Vergiftung, einen Status epilepticus zu entwickeln, unterstreicht die Wichtigkeit, Vergiftungen als Ursache eines Status epilepticus zu berücksichtigen, vor allem, wenn es sich dabei um die erste Manifestation einer Anfallserkrankung handelt.

5. Akute Vergiftungen als Ursache eines Status epilepticus

Das Spektrum der in der vorliegenden Studie bei Hunden mit Status epilepticus nachgewiesenen Vergiftungen ist sehr bemerkenswert: neben eher üblichen Vergiftungen mit Metaldehyd, Carbamaten und Organophosphaten konnten auch äußerst seltene Vergiftungen mit Crimidin, Zinkphosphid und Strychnin nachgewiesen werden. Eine Vergiftung mit dem im zweiten Weltkrieg eingesetzten Giftstoff Crimidin wurden zuletzt Anfang der Achtziger Jahre in den Niederlanden (Utrecht) beschrieben (LUMEIJ et al., 1983).

Die am häufigsten nachgewiesene Stoffgruppe waren die Insektizide (46 %), zu

denen die Carbamate (Carbofuran n = 3) und Organophosphate (Paraoxon n = 2; Diazinon n = 1) gehören. Der Wirkmechanismus dieser Stoffgruppe ist eine Hemmung der Acetylcholinesterase (FREY & LÖSCHER, 2007).

Die nächsthäufigere Kategorie waren die Rodentizide (31 %), die eine hohe Toxizität bei Säugetieren besitzen (Crimidin n = 2; Zinkphosphid n = 1; Strychnin n = 1).

Die dritte Gruppe (23 %) bildeten die Molluskizide (Metaldehyd n = 3).

Eine ähnliche Verteilung (46,6 % Insektizide und 37,9 % Rodentizide) wurde in einer Studie über einen Zeitraum von zehn Jahren von einem veterinärmedizinischen toxikologischen Analyse-Labor in Spanien berichtet (GUITART et al., 1999). Vergiftungen mit Insektiziden und Rodentiziden sind im Allgemeinen die am häufigsten gesehenen Vergiftungen der Haus- und Wildtiere (BERNY, 2007; MOTAZ-GUZMANN et al., 2003). Ein großes Problem ist das Ausbringen von Pestiziden in ländlichen Gegenden ohne Rücksicht auf die Erreichbarkeit durch Haus- und Wildtiere. Außerdem sind auch sekundäre Vergiftungen nach Aufnahme von bereits vergifteten Vögeln oder Nagetieren möglich.

5.1. Insektizide

Das Carbamat Carbofuran hat eine sehr hohe Toxizität (akute orale mittlere letale Dosis LD 50 < 10 mg/kg) (HILL & CARMADSE, 1984). In der letzten Dekade wurde die Verwendung von Carbofuran aufgrund der negativen Auswirkungen auf die Nicht-Zieltiere in Europa ebenso wie in Nordamerika stark eingeschränkt (YAS-NATAN et al., 2007). Bereits ein einziges Körnchen des Pestizids kann einen kleinen Singvogel töten (U.S. pesticide exports and the circle of poison, 1994). Im Dezember 2008 trat ein EU-weites Verbot von Carbofuran in Kraft (EU Direktive 91/414/EWG).

Andere giftige Substanzen aus der Gruppe der Insektizide waren die Organophosphate Paraoxon und Diazinon, die bei drei Hunden nachgewiesen werden konnten. Vergiftungen mit Organophosphaten treten nicht nur bei Tieren auf, sie sind vielmehr ein wichtiges globales Gesundheitsproblem (JAYAWARDANE et al., 2009). Diese Stoffgruppe stellt die weltweit am

häufigsten eingesetzten Insektizide dar. Die Organophosphate wirken durch Hemmung der Acetylcholinesterase an den cholinergen Synapsen (muskarinerge und nikotinerge Synapsen). Diese Hemmung ist im Falle der Carbamate reversibel und im Falle der Organophosphate irreversibel. In Deutschland ist die Verwendung von Diazinon als Pestizid untersagt (Pflanzenschutzanwendungsverordnung - PflSchAnwV, 1992).

5.2. Rodentizide

Die am zweithäufigsten nachgewiesenen Giftstoffe in unserer Studie stammten aus der Gruppe der Rodentizide.

Crimidin (2-Chloro-4-diamethylamino-6-methylpyrimidin), bekannt unter dem Handelsnamen Castrix[®], ist ein schnell wirkendes Konvulsivum, das zur Nagerbekämpfung eingesetzt wird (LORGUE, 1987). Es wurde während des Zweiten Weltkriegs entwickelt (KNUDSEN, 1963). Sein konvulsiver Effekt ist seit dieser Zeit bekannt (DU BOIS et al., 1948). Einige Jahre später wurde der genaue Wirkmechanismus untersucht und Crimidin als Vitamin-B6-Antagonist erkannt (KNUDSEN, 1963). Zu Beginn der achtziger Jahre wurde der erste (und letzte) klinische Fall eines Hundes mit Crimidin-Vergiftung beschrieben (LUMEIJ et al., 1983). Zuvor waren solche Vergiftungen nur bei anderen domestizierten Fleischfressern beschrieben worden (MORAILLON & PINAUT, 1978).

Der Giftstoff Zinkphosphid ist ebenfalls ein hochwirksames Rodentizid, dessen toxische Wirkung sich durch Phosphin (Phosphorwasserstoff) entfaltet (PROUDFOOT, 2009). Phosphin entsteht durch den Kontakt mit Wasser oder entsteht im Magen durch Einwirkung der Magensäure. Klinische Symptome treten schnell nach der Exposition oder der Aufnahme auf und sind charakterisiert durch Lethargie, Dyspnoe, Ataxie, Agitation, Muskelzittern, Anfälle und in einigen Fällen Hämatemesis. (TALCOTT, 2009). Auch die Aufnahme durch Inhalation von Phosphin ist beschrieben (PROUDFOOT, 2009).

Strychnin wurde in der Vergangenheit weitverbreitet zur Schädlings- und Nagerbekämpfung eingesetzt und war eine der am häufigsten beim Hund beschriebenen Vergiftungen (LORGUE, 1987). Inzwischen ist der Einsatz von

Strychnin als Pestizid in vielen Ländern gesetzlich eingeschränkt. Gegen Vögel, Nagetiere und Füchse wird es allerdings trotzdem nach wie vor gelegentlich eingesetzt (MARTINEZ-LOPEZ et al., 2006). Deshalb besteht auch die Möglichkeit einer Vergiftung von Haustieren wie Hunden und Katzen. Auch eine sekundäre Vergiftung nach Aufnahme eines vergifteten Kadavers ist denkbar (FREY & LÖSCHER, 2007).

5.3. Molluskizide

Eine andere Gruppe giftiger Substanzen, die immer wieder zu Vergiftungen bei Hunden führen, sind die Molluskizide. Metaldehyd ist in Schneckenködern enthalten und gelangt üblicherweise in Form von Körnern oder Pellets auf den Markt (YAS-NATAN et al. 2007). In diesen Körnern wird das Gift mit Kleie oder Getreide gemischt, weshalb es für Hunde sehr schmackhaft ist (RICHARDSON et al., 2003). Es ist äußerst wichtig, Hundebesitzer über das große Risiko, das mit dem Ausstreuen von Schneckenkorn verbunden ist, aufzuklären (YAS-NATAN et al., 2007).

5.4. Einschränkungen

Alle nachgewiesenen Gifte können potentiell Krämpfe auslösen. Eine Bemerkung muss in diesem Zusammenhang hinsichtlich des Giftes Strychnin gemacht werden: Krämpfe, die durch dieses Gift ausgelöst werden, entstehen aufgrund der Interaktion von Strychnin mit den inhibitorischen Interneuronen üblicherweise auf spinaler Ebene, weshalb der Patient in der Regel auch bei Bewusstsein ist (SMITH, 1990). Allerdings wurde vor Jahrzehnten bereits berichtet, dass lokale Strychnin-Vergiftungen epileptische Anfälle auslösen können, die letztlich in einem Status epilepticus kulminieren (SPIEGEL, 1931). Auch in aktuellen Lehrbüchern wird Strychnin in der Liste der potentiell konvulsiv wirkenden Giftstoffe aufgeführt (DEWEY, 2008).

6. Krankheitsverlauf nach Status epilepticus

Verglichen mit Hunden mit symptomatischer Epilepsie hatten Hunde mit einer

akuten Vergiftung eine signifikant höhere Überlebenschance (p < 0,001). Im Artikel wurden die bezüglich der vergifteten Hunde erhobenen Daten in den Ergebnissen nicht genauer erläutert. Es zeigte sich aber, dass der überwiegende Anteil (85,7 %) der Hunde, die aufgrund einer akuten Vergiftung einen Status epilepticus entwickelten, überlebte. Diese Hunde zeigten nach Entlassung aus der Klinik und nach Ausschleichen des initial gegebenen Phenobarbitals nie mehr einen Anfall. Bei dem Hund, der noch am Tag der stationären Aufnahme aufgrund eines Herzstillstandes starb, gab es bereits im Vorfeld Hinweise auf eine Herzerkrankung. In der toxikologischen Untersuchung konnte Carbofuran nachgewiesen werden. Ein dreizehnjähriger Hund wurde noch in Narkose auf Wunsch des Besitzers euthanasiert. Hier erbrachte die toxikologische Untersuchung den Nachweis einer Vergiftung mit Paraoxon.

Hunden mit einem Status epilepticus aufgrund einer akuten Vergiftung kann also bei adäquatem Management und entsprechender (spezifischer) Therapie eine sehr gute Prognose hinsichtlich einer vollständigen Heilung gegeben werden. Die Überlebenschance ist hoch und die Patienten werden nach Entlassung aus der Klinik keine weiteren Anfälle mehr zeigen.

Das mittlere Alter beim Tod in der Status epilepticus-Gruppe betrug 10,2 Jahre. Zwei Studien berichten von einem medianen Alter beim Tod von sieben Jahren bei Hunden mit Epilepsie (BERENDT et al., 2007; PROSCHOWSKY et al., 2003). Die allgemeine Überlebenszeit in der Hundepopulation wurde mit zehn Jahren angegeben (PROSCHOWSKY et al., 2003). Somit zeigt sich, dass die Überlebenszeit in vorliegender Studie länger ist, als bisher für Hunde mit Epilepsie angegeben. Sie ist mit Werten vergleichbar, die für die allgemeine Hundepopulation angegeben werden. Im Gegensatz dazu konnte in der Humanmedizin für Menschen mit idiopathischer Epilepsie eine um zwei Jahre und bei symptomatischer Epilepsie eine um bis zu zehn Jahre verkürzte Lebenserwartung gezeigt werden (GAITZATZIS et al., 2004; LOGROSCINO et al., 2005). Genauso wurde für Hunde mit Epilepsie eine geringere Lebenserwartung nachgewiesen (CASAL et al., 2006; BERENDT et al., 2007). Ein Status epilepticus konnte in zwei Studien als negativer Einflussfaktor auf die Überlebenszeit gezeigt werden (BATEMAN & PARENT, 1999; SAITO et al., 2001). Diese Befunde können durch die vorliegende Studie nicht unterstützt werden.

7. Einschränkungen der vorliegenden Studie

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass die vorliegende Studie aufgrund Ihrer retrospektiven Art und einer damit verbundenen Verzerrung in der Studienpopulation sicherlich einige Einschränkungen hat. Die notwendigen Informationen wurden den medizinischen Akten entnommen. Die initiale neurologische Untersuchung erfolgte durch diensthabende Tierärzte unterschiedlichen Kenntnisstandes. Diese wurde aber stets von einem Neurologen mit entsprechendem Kenntnisstand (Diplomate oder Resident des European College of Veterinary Neurology (ECVN)) wiederholt. Bei der retrospektiven Evaluierung wurde das Übereinstimmen der Befunde in der neurologischen Untersuchung mit der gestellten Diagnose überprüft. Trotzdem bleibt es bei dieser Methodik nicht aus, dass es aufgrund nicht auszuschließender unvollständiger oder mangelhafter Eintragungen in den medizinischen Akten zu einer Verzerrung in den extrahierten Daten kommen kann. Ein weiterer Kritikpunkt mag sein, dass zur Stellung der Diagnose „idiopathische Epilepsie“ nicht bei jedem Tier eine unauffällige MRT-Untersuchung vorlag. Allerdings wurde auf der Tagung des American College of Veterinary Internal Medicine 2007 (25th ACVIM Forum, 2007, Seattle) ein Konsensusbeschluss präsentiert, wonach die Diagnose idiopathische Epilepsie als gesichert gilt, wenn die neurologische und die labordiagnostische Untersuchung unauffällig sind (JAMBROSZYK, 2008). Diese Bekundung wurde allerdings nie in Form einer Publikation veröffentlicht und bietet auch immer wieder Anlass zu Diskussionen.

Unterschiedliche Behandlungs-Regimes, systemische Komplikationen und frühere Erkrankungen konnten möglicherweise zu einer Verzerrung bei der Evaluierung des Krankheitsverlaufs führen.

Das Spektrum der nachgewiesenen Giftstoffe muss nicht zwingend die Situation in anderen Ländern widerspiegeln, da beispielsweise der Einsatz von Pestiziden stark von der Landwirtschaft und deren Verfügbarkeit auf dem Markt abhängig ist (GREY et al., 2005). Freilauf mag den Verdacht einer möglichen Giftaufnahme unterstützen. In ländlichen Gegenden laufen die Hunde eher frei, allerdings gab es auch Fälle, in denen Hunde das von ihren eigenen Besitzern ausgestreute Gift aufgenommen hatten oder die Giftaufnahme während eines Spaziergangs im Stadtgebiet an der Leine erfolgt war. Freilauf in der Natur spielt also bei der Giftaufnahme nicht zwingend eine Rolle (YAS-NATAN et al., 2007).

8. Schlussfolgerung und klinische Relevanz

Die vorliegende Arbeit ist von besonderer klinischer Relevanz. Eine möglichst frühe Abschätzung der Ursache eines Status epilepticus ermöglicht eine gezielte Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie. Somit lassen sich die therapeutischen Erfolge optimieren und der Krankheitsverlauf verbessern.

Die vorliegende Studie kann die Vorgehensweise in der Notfallsituation Status epilepticus maßgeblich beeinflussen, da Vergiftungsfälle eines spezifischen Managements bedürfen. Die Ergebnisse der Studie haben die besondere und große Bedeutung der toxikologischen Analyse in der diagnostischen Aufarbeitung von Hunden mit Status epilepticus gezeigt, insbesondere wenn es sich um die Erstmanifestation einer Anfallserkrankung handelt und der Hund bisher keinerlei Anzeichen einer neurologischen Erkrankung hatte. Zusätzlich zur akuten Präsentation können der Vorbericht (Aufnahme von giftigem Material nicht ausgeschlossen) und eine bis dato unauffällige Krankengeschichte die Verdachtsdiagnose einer Vergiftung unterstützen, selbstverständlich abhängig von geografischer Lokalisation, der Verwendung oder Restriktion bestimmter Gifte und der Rasse und Haltungsform des Hundes. In der toxikologischen Untersuchung konnten verschiedene Giftstoffe mit einer exzitatorischen Wirkung auf das zentrale Nervensystem nachgewiesen werden, die sich durch Agitation, Muskelzittern und epileptische Anfälle äußert. Mit dem adäquaten Management kann diesen Hunden eine sehr gute Prognose gegeben werden. Für den Kliniker ist es hilfreich, auch seltenere Vergiftungen zu berücksichtigen und im Verdachtsfall ein spezifisches Vergiftungs-Management (Dekontamination und Antidot-Gabe) zu initiieren.

Bei Hunden mit vermuteter Vergiftung kann es sinnvoll sein, bildgebende Diagnostik (MRT) einige Tage nach hinten zu verschieben, bis der Status epilepticus unter Kontrolle ist und das Ergebnis der toxikologischen Untersuchung vorliegt. Ein solches Vorgehen verhindert Missinterpretationen der MRT Bilder aufgrund des Auftretens von reversiblen Läsionen in der T2-gewichteten Aufnahme, wenn die MRT-Untersuchung direkt nach schweren Anfällen durchgeführt wird (KIM et al., 2001; MELLEMA et al., 1999; VITMAA et al., 2006).

V. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Ätiologie von epileptischen Anfällen sowie insbesondere des Status epilepticus zu analysieren und das relative Risiko, epileptische Anfälle oder einen Status epilepticus zu entwickeln, zu bestimmen. Verschiedene Einflussfaktoren wie Alter bei Anfallsbeginn, Rasse und Geschlecht sollten bewertet und der Krankheitsverlauf von Hunden mit Status epilepticus evaluiert werden. Außerdem sollte die Prävalenz epileptischer Anfälle und des Status epilepticus in der Klinikpopulation bestimmt werden.

Die Auswertung der medizinischen Daten von 394 Hunden, die zwischen 1. Januar 2002 und 31. März 2008 an der Medizinischen Kleintierklinik wegen epileptischen Anfällen behandelt wurden, erfolgte retrospektiv.

Die Prävalenz epileptischer Anfälle im Klinikkollektiv betrug im Untersuchungszeitraum 2,6 %, die Prävalenz des Status epilepticus 0,7 %. Weiblich kastrierte Hunde zeigten ein höheres Risiko, epileptische Anfälle ($p = 0,009$; $RR = 1,37$) und einen Status epilepticus ($p = 0,001$; $RR = 2,00$) zu entwickeln. Golden Retriever ($p < 0,001$; $RR = 2,04$) und Beagle ($p = 0,016$; $RR = 2,35$) zeigten ein höheres Risiko, epileptische Anfälle zu entwickeln, während Deutsche Schäferhunde ein erhöhtes Risiko zeigten, einen Status epilepticus zu entwickeln ($p = 0,016$; $RR = 2,17$). Hunde mit reaktiven epileptischen Anfällen aufgrund einer Vergiftung hatten ein höheres Risiko, einen Status epilepticus zu entwickeln ($p < 0,001$; $RR = 2,74$), vor allem als Erstmanifestation einer Anfallserkrankung ($p = 0,001$; $RR = 1,97$). Nach einem Status epilepticus zeigten Hunde mit symptomatischer Epilepsie niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeiten als Hunde mit idiopathischer Epilepsie ($p < 0,001$) oder reaktiven epileptischen Anfällen ($p = 0,005$).

Bei Hunden, die einen Status epilepticus als Erstmanifestation einer Anfallserkrankung zeigen und anamnestisch eine Vergiftung nicht ausgeschlossen werden kann, sollte diese immer als mögliche zugrunde liegende Ursache mit in die diagnostische Aufarbeitung einbezogen und entsprechende Untersuchungen sowie gegebenenfalls eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Bei adäquatem Management und gezielter Therapie kann diesen Hunden eine sehr gute Prognose gegeben werden.

VI. Summary

The objectives of this study were to identify the etiology of epileptic seizures and especially status epilepticus and to determine relative risk for epileptic seizures and status epilepticus. Several impact factors like age at seizure onset, breed and sex were to be evaluated and the outcome of dogs with status epilepticus was to be assessed. Furthermore prevalence of epileptic seizures and status epilepticus in the hospital population was to be determined.

The medical records of 394 dogs admitted to the Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-University Munich, because of epileptic seizures were investigated retrospectively.

The prevalence of epileptic seizures in the hospital population during the investigated study period accounted for 2.6 %, the prevalence of status epilepticus added up to 0.7 %. Spayed females had a higher risk of developing epileptic seizures ($P = .009$; $RR = 1.37$) and status epilepticus ($P = .001$; $RR = 2.00$). Golden Retrievers ($P < .001$; $RR = 2.04$) and Beagles ($P = .016$; $RR = 2.35$) had a higher risk of developing status epilepticus, whereas German Shepherd Dogs had a higher risk of developing a status epilepticus ($P = .016$; $RR = 2.17$). Dogs with reactive epileptic seizures due to a poisoning had a higher risk of developing status epilepticus ($P < .001$; $RR = 2.74$), particularly as first manifestation of a seizure disorder ($P = .001$; $RR = 1.97$). After status epilepticus, dogs with symptomatic epilepsy had a lower probability of survival than dogs with idiopathic epilepsy ($P < .001$) and reactive epileptic seizures ($P = .005$).

In dogs showing status epilepticus as first manifestation of a seizure disorder and where a poisoning cannot be excluded because of the preliminary report, intoxication should always be considered and appropriate investigations undertaken and specific therapy initiated. Getting an adequate management and a directed therapy these dogs can be given a really good prognosis.

VII. Literaturverzeichnis

Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol.* 2008 Jun;38(6):377-90.

Aleman M, Gray LC, Williams DC, Holliday TA, Madigan JE, LeCouteur RA, Magdesian KG. Juvenile idiopathic epilepsy in Egyptian Arabian foals: 22 cases (1985-2005). *J Vet Intern Med.* 2006 Nov-Dec;20(6):1443-9.

Bagley R. Clinical Evaluation and Management of Animals with Seizures. In: *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology.* RS Bagley, editor. Oxford: Blackwell Publishing; 2005 p. 363-76.

Bagley RS, Gavin PR. Seizures as a Complication of Brain Tumors in Dogs. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998;13(3):179-84.

Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res.* 2009 Jul;85(1):31-45.

Barker J. Epilepsy in the dog - a comparative approach. *J Small Anim Pract.* 1973 May;14(5):281-9.

Barnes HL, Chrisman CL, Mariani CL, Sims M, Alleman AR. Clinical signs, underlying cause, and outcome in cats with seizures: 17 cases (1997-2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2004 Dec 1;225(11):1723-6.

Bateman SW, Parent JM. Clinical findings, treatment, and outcome of dogs with status epilepticus or cluster seizures: 156 cases (1990-1995). *J Am Vet Med Assoc.* 1999 Nov 15;215(10):1463-8.

Bauer J, Kronisch C. [Medical treatment of epilepsy: hidden dimensions]. *Nervenarzt.* 2009 Apr;80(4):386-98.

Beck H, Elger CE. Epilepsy research: a window onto function to and dysfunction of the human brain. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(1):7-15.

Benbadis SR. The EEG in nonepileptic seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2006 Aug;23(4):340-52.

Berendt M. Epilepsy. In: *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment.* Braund KG, Vite CH, editors. 2004. (www.ivis.org, last updated 24 Nov 2006).

Berendt M, Gram L. Epilepsy and Seizure Classification in 63 Dogs: A Reappraisal of Veterinary Epilepsy Terminology. *J Vet Intern Med.* 1999;13:14-20.

Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med.* 2002 May-Jun;16(3):262-8.

Berendt M, Gredal H, Ersboll AK, Alving J. Premature Death, Risk Factors and Life Patterns in Dogs with Epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2007;21:754-9.

Berendt M, Gullov CH, Christensen SL, Gudmundsdottir H, Gredal H, Fredholm M, Alban L. Prevalence and characteristics of epilepsy in the Belgian shepherd variants Groenendael and Tervueren born in Denmark 1995-2004. *Acta Vet Scand.* 2008;50:51.

Berkovic SF, McIntosh A, Howell R, al. e. Familial temporal lobe epilepsy: A common disorder identified in twins. *Ann Neurol.* 1996;40:227-35.

Berkovic SF, Jackson GD. The hippocampal sclerosis whodunit: enter the genes. *Ann Neurol.* 2000 May;47(5):557-8.

Berny P. Pesticides and the intoxication of wild animals. *J Vet Pharmacol Ther.* 2007 Apr;30(2):93-100.

Bielfelt SW, Redman HC, McClellan RO. Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred Beagle dog colony. *Am J Vet Res.* 1971;32:2039-48.

Bleck TP. Refractory status epilepticus. *Curr Opin Crit Care*. 2005 Apr;11(2):117-20.

Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Elger C, Merschhemke M, Meencke HJ, Lehmann T, von Deimling A, Scheiwe C, Zentner J, Volk B, Romstock J, Stefan H, Hildebrandt M. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2007 Mar;113(3):235-44.

Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001 Sep;42(9):1212-8.

Boothe DM. Anticonvulsant therapy in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1998;28(2):411-48.

Bush WW, Barr CS, Darrin EW, Shofer S, Vite CH, Steinberg SA. Results of cerebrospinal fluid analysis, neurological examination findings, and age at the onset of seizures as predictors for results of magnetic resonance imaging of the brain in dogs examined because of seizures: 115 cases (1992-2000). *J Am Vet Med Assoc*. 2002;220:781-4.

Casal ML, Munuve RM, Janis MA, Werner P, Henthorn PS. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med*. 2006 Jan-Feb;20(1):131-5.

Cascino GD. Generalized convulsive status epilepticus. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:787-92.

Chadwick D. Vagal-nerve stimulation for epilepsy. *Lancet*. 2001 Jun 2;357(9270):1726-7.

Chandler K. Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *Vet J*. 2006 Sep;172(2):207-17.

Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13):1257-66.

Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol.* 2006 Mar;5(3):246-56.

Chin R, Neville B, Bedford H, Wade A, Peckham C, Group RSfTNC. NLSTEPPS - a population-based study on convulsive status epilepticus in childhood. *Epilepsia.* 2003;44(Suppl.9):163(abstract).

Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol.* 2004;11:800-10.

Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet.* 2006 Jul 15;368(9531):222-9.

Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia.* 2002 Feb;43(2):146-53.

Coeytaux A, Jallon P. Des difficultés de définir et de classifier l'état de mal épileptique. *Clin Neurophysiol.* 2000;30:133-8.

Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology.* 2000;55(5):693-7.

Commission on classification and terminology ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia.* 1981;22:489-501.

Commission on classification and terminology ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30:389-99.

Commission on epidemiology and prognosis ILAE. Guidelines on epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34:592-6.

Croft P. Fits in the dog. *Vet Rec.* 1971 Jan 30;88(5):118-20.

Cunningham JG, Farnbach GG. Inheritance and Idiopathic Canine Epilepsy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1988;24:421-3.

Czapp M, Bankstahl JP, Zibell G, Potschka H. Brain penetration and anticonvulsant efficacy of intranasal phenobarbital in rats. *Epilepsia*. 2008 Jul;49(7):1142-50.

DeLahunta A, Glass E, editors. Seizures - convulsions. In: *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008. p. 326-43.

DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):1029-35.

Denk D, Matiasek K, Just FT, Hermanns W, Baiker K, Herbach N, Steinberg T, Fischer A. Disseminated angiostrongylosis with fatal cerebral haemorrhages in two dogs in Germany: a clinical case study. *Vet Parasitol*. 2009 Mar 9;160(1-2):100-8.

Dewey C, editor. *A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. 2nd ed. Philadelphia: Blackwell publishing; 2008.

Diener HC, Putzki N, Berlit P, Hacke W, Hufnagel A, Hufschmidt A. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 3., überarbeitete Auflage. Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Herausgeber. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005:1-24.

DuBois KP, Cochran KW, Thomson JF. Rodenticidal action of 2-chloro-4-dimethylamino-6-methylpyrimidine (Castrix). *Proc Soc Exp Biol Med*. 1948;67:169-71.

Duncan JS. Antiepileptic drugs and the electroencephalogram. *Epilepsia*. 1987 May-Jun;28(3):259-66.

Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: report of the ILAE Task Force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42:796-803.

Engel J, Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S5-10. (a)

Engel J, Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006 Sep;47(9):1558-68. (b)

Engrand N, Crespel A. [Pathophysiologic basis of status epilepticus]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Apr;165(4):315-9.

Falco MJ, Barker J, Wallace ME. The genetics of epilepsy in the British Alsatian. *J Small Anim Pract*. 1974 Nov;15(11):685-92.

Famula TR, Oberbauer AM, Brown KN. Heritability of epileptic seizures in the Belgian tervueren. *J Small Anim Pract*. 1997;38:349-52.

Fenner WR, Haas J. Mechanisms of seizure disorders. *Problems in Veterinary Medicine*. Indrieri R, editor. Baltimore: JB Lippincott; 1989. p. 501.

Fischer A. [Seizure disorders in the dog. 1. Clinical features and differential diagnosis]. *Tierärztl Prax*. 1995 Dec;23(6):596-602.

Fisher RS, Boas WvE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Jerome Engel J. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.

Foldvary-Schaefer N, Harden C, Herzog A, Falcone T. Hormones and seizures. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(Suppl 2):S11-8.

Frauchiger E, Frankhauser R. *Die Nervenkrankheiten unserer Hunde*. Bern. 1949.

Frey HH, Löscher W, editors. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin 2 Auflage Stuttgart: Enke Verlag; 2007:524-73.524-73.

Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, J WS. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2004 Dec;45(12):1613-22.

Goodkin HP, Kapur J. The impact of diazepam's discovery on the treatment and understanding of status epilepticus. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2011-8.

Govoni V, Fallica E, Monetti V, Guerzoni F, Faggioli R, Casetta I, Granieri E. Incidence of status epilepticus in southern europe: a population study in the health district of Ferrara, Italy *Eur Neurol*. 2008;59(3-4):120-6.

Grey CNB, Nieuwenhuijsen MJ, Golding J. The use and disposal of household pesticides. *Environ Res*. 2005;97:109-15.

Guitart R, Manosa S, Guerrero X, Mateo R. Animal poisonings: the 10-year experience of a veterinary analytical toxicology laboratory. *Vet Hum Toxicol*. 1999 Oct;41(5):331-5.

Haas L. Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(1):9.

Hall SJ, Wallace ME. Canine epilepsy: a genetic counselling programme for keeshonds. *Vet Rec*. 1996 Apr 13;138(15):358-60.

Hasegawa D, Fujita M, Nakamura S. Electrocorticographic and histological findings in a Shetland Sheepdog with intractable epilepsy. *J Vet Med Sci* 2002;64(277-279).

Hauser WA. Status epilepticus: Epidemiologic considerations. *Neurology*. 1990;40(Suppl. 2):9-13.

Heldmann E, Holt DE, Brockman DJ, Brown DC, Perkowski SZ. Use of propofol to manage seizure activity after surgical treatment of portosystemic shunts. *J*

Small Anim Pract. 1999 Dec;40(12):590-4.

Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998 Mar;50(3):735-41.

Heynold Y, Faissler D, Steffen F, Jaggy A. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *J Small Anim Pract*. 1997 Jan;38(1):7-14.

Hill EF, Camardese MB. Toxicity of anticholinesterase insecticides to birds: technical grade versus granular formulations. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1984 Dec;8(6):551-63.

Holliday TA, Cunningham JG, Gutnick MJ. Comparative clinical and electroencephalographic studies of canine epilepsy. *Epilepsia*. 1970;11:281.

Holliday TA, Williams DC. Interictal Paroxysmal Discharges in the Electroencephalograms of Epileptic Dogs. *Techn Small Anim Pract*. 1998;13(3):132-43.

Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies. Clinical manifestation, outcome and mode of inheritance. *J Vet Intern Med*. 2009; accepted.

Jackson JH. A study of convulsions. *Transcripts from the Saint Andrews Medical Graduate Association*. 1870;3:1.

Jaggy A, Steffen F. Epileptische Krampfanfälle beim Hund, Teil 1: Klassifikation, Symptomatik und Diagnose. *Der praktische Tierarzt*. 1995;2:95-102.

Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, Srenk P, Graber H, Heynold Y. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in the Labrador Retriever *J Small Anim Pract*. 1998;39:275-80.

Jallon P, Coeytaux A, Galobardes B, Morabia A. Incidence and case-fatality rate of status epilepticus in the Canton of Geneva. *Lancet*. 1999 May 1;353(9163):1496.

Jambroszyk M. Studies on canine epilepsy: diagnostic workup including advanced imaging techniques and new treatment modalities [dissertation]. Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 2008.

Jayawardane P, Senanayake N, Dawson A. Electrophysiological correlates of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 Mar;47(3):193-205.

Jefferys JG. Hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy: cause or consequence? *Brain*. 1999 Jun;122 (Pt 6):1007-8.

Jokinen TS, Metsähonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Syrjä P, Lohi H, Snellmann M, Jeserevics J, Cizinauskas S. Benign Familial Juvenil Epilepsy in Lagotto Romagnolo Dogs. *J Vet Intern Med*. 2007;21:464-71.

Jurney C, Haddad J, Crawford N, Miller AD, Van Winkle TJ, Vite CH, Sponenberg P, Inzana KD, Cook CR, Britt L, O'Brien DP. Polymicrogyria in standard poodles. *J Vet Intern Med*. 2009 Jul-Aug;23(4):871-4.

Kathmann I, Jaggy A, Busato A, Bartschi M, Gaillard C. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *J Small Anim Pract*. 1999;40:319-25.

Kim JA, Chung JI, Poon PH, Kim DI, Chung TS, Kim EJ, Jeong EK. Transient MR signal changes in patients with generalized tonicclonic seizure or status epilepticus: perictal diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol*. 2001;22(6):1149-60.

Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Müller HH, Wirbatz A, Katsarou N, Hajo M Hamer for the Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of Status Epilepticus in Adults in Germany: A Prospective, Population-

Based Study. *Epilepsia*. 2001;42(6):714-8.

Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus - a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15:10-4.

Knoester PD, Jonker DM, Van Der Hoeven RT, Vermeij TA, Edelbroek PM, Brekelmans GJ, de Haan GJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 May;53(5):501-7.

Knowles K. Idiopathic epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract*. 1998 Aug;13(3):144-51.

Knudsen E. The Toxicity of the Rodenticide Castrix (2-chloro-4-diamethylamino-6-methylpyrimidine) and the Antidotal Effect of Vitamin B6. *Acta pharmacol et toxicol*. 1963 October;20:295-302.

Krebs PP. Psychogenic nonepileptic seizures. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*. 2007 Mar;47(1):20-8.

Krumholz A. Nonepileptic seizures: diagnosis and management. *Neurology*. 1999;53(5 Suppl 2):S76-83.

Kuzniecky RI, Knowlton RC. Neuroimaging of epilepsy. *Semin Neurol*. 2002 Sep;22(3):279-88.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9.

Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs*. 2006;66(14):1817-29.

Kwan P, Sperling MR. Refractory seizures: try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia*. 2009 Sep;50 Suppl 8:57-62.

Ledoux VA, Smejkalova T, May RM, Cooke BM, Wolley CS. Estradiol facilitates the release of neuropeptide Y to suppress hippocampus-dependent seizures. *J Neurosci.* 2009;29(5):1457-68.

Licht BG, Licht MH, Harper KM, Lin S, Curtin JJ, Hyson LL, Willard K. Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy Behav.* 2002;3:460-70.

Licht BG, Lin S, Luo Y, Hyson LL, Licht MH, Harper KM, Sullivan SA, Fernandez SA, Johnston EV. Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. *J Am Vet Med Assoc.* 2007;231:1520-8).

Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Hauser WA, Coeytaux A, Galobardes B, Morabia A, Jallon P. Mortality after a first episode of status epilepticus in the United States and Europe. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 11:46-8.

Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN, Rusbridge C, Chan EM, Vervoort M, Turnbull J, Zhao XC, Ianzano L, Paterson AD, Sutter NB, Ostrander EA, André C, Shelton GD, Ackerley CA, Scherer SW, Minassian BA. Expanded Repeat in Canine Epilepsy. *Science.* 2005;307:81.

Loiseau P. Idiopathic and benign partial epilepsies of childhood. In: *The treatment of epilepsy: Principles and practice.* 2nd ed. Elaine Wyllie, editor. Baltimore: Wilkins & Wilkins; 1995. p. 442-50.

Lorgue G. Recent data concerning pesticides in veterinary clinical toxicology. *Vet Hum Toxicol.* 1987;29 (suppl 2):16-7.

Löscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat Rev Neurosci.* 2005 Aug;6(8):591-602.

Löscher W. Grundlagen zur Behandlung von Epilepsie bei Hund und Katze. *Der Praktische Tierarzt.* 2003;84:574-86.

Lothman E. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology*. 1990 May;40(5 Suppl 2):13-23.

Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998 Apr 2;338(14):970-6.

Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to Revise the Definition of Status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(1):120-2.

Lowenstein DH, Alldredge BK, Allen F, Neuhaus J, Corry M, Gottwald M, O'Neil N, Ulrich S, Isaacs SM, Gelb A. The prehospital treatment of status epilepticus (PHTSE) study: design and methodology. *Control Clin Trials*. 2001 Jun;22(3):290-309.

Lowenstein DH, Cloyd J. Out-of-hospital treatment of status epilepticus and prolonged seizures. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 8:96-8.

Lu Y, Wang X. Genes associated with idiopathic epilepsies: a current overview. *Neurol Res*. 2009 Mar;31(2):135-43.

Lumeij JT, Schotman AJH, Vries HWd. Crimidine (2-chloro-4-(dimethylamino)-6-methylpyrimidine) poisoning in a dog due to ingestion of the rodenticide Castrix. *Vet Quaterly*. 1983 July 1983;5(3):107 - 11.

Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav*. 2004 Apr;5(2):253-5.

Martinek Z, Horak F. Development of so-called "genuine" epileptic seizures in dogs during emotional excitement. *Physiol Bohemoslov*. 1970;19(3):185-95.

Martinez-Lopez E, Romero D, Maria-Mojica P, Navas I, Gerique C, Jimenez P, Garcia-Fernandez AJ. Detection of strychnine by gas chromatography-mass spectrometry in the carcass of a Bonelli's eagle (*Hieraaetus fasciatus*). *Vet Rec*. 2006 Aug 5;159(6):182-3.

Mathern G, Babb T, Armstrong D. Hippocampal sclerosis. In: *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Engel J Jr, Pedley TA, editors. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 133-55.

Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2006 May;13(5):445-50.

Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Arch Neurol*. 1973 Jan;28(1):1-9.

Mellema LM, Koblik PD, Kortz GD, LeCouteur RA, Chechowitz MA, Dickinson PJ. Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures. *Vet Radiol Ultrasound*. 1999 Nov-Dec;40(6):588-95.

Minassian BA. Progressive myoclonus epilepsy with polyglucosan bodies: Lafora disease. *Adv Neurol*. 2002;89:199-210.

Minicucci F, Muscas G, Perucca E, Capovilla G, Vigeveno F, Tinuper P. Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47 Suppl 5:9-15.

Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol*. 2006 Mar;13(3):277-82.

Morailon R, Pinault L. Diagnostic et Traitement d'Intoxications courantes des Carnivores. *Rec Méd Vet*. 1978;54(2):137-50.

Morita T, Shimanda A, Takeuchi T. Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Can J Vet Res*. 2002:35-41.

Morrell MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology*. 1999;53(4 Suppl 1):S42-8.

Motas-Guzman M, Marla-Mojica P, Romero D, Martinez-Lopez E, Garcia-

Fernandez AJ. Intentional poisoning of animals in southeastern Spain: a review of the veterinary toxicology service from Murcia, Spain. *Vet Hum Toxicol.* 2003 Feb;45(1):47-50.

Mula M, Monaco F. Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update. *Epileptic Disord.* 2009 Mar;11(1):1-9.

Munana KR, Vitek SM, Tarver WB, Saito M, Skeen TM, Sharp NJ, Olby NJ, Haglund MM. Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2002 Oct 1;221(7):977-83.

Noachtar S, Winkler P, Lüders H. Surgical therapy of epilepsy. In: *Neurological disorders: course and treatment.* Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C, editors. San Diego: Academic Press; 2003. p. 235-44.

Noachtar S, Borggraefe I. Epilepsy surgery: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):66-72.

Noachtar S, Remi J. The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):22-33.

Oliver JE. Seizure disorders and narcolepsy. In: *Veterinary Neurology.* Oliver JE, Hoerlein BF, Mayhew IG, editors. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 285-302.

Pákozdy A, Leschnik M, Tichy AG, Thalhammer JG. Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung.* 2008;56(4):471-83.

Pallaske G. Hirnbefunde bei 2 Hunden mit klinisch-typischer Epilepsie. *Archiv für wissenschaftliche und praktische Tierheilkunde.* 1935;69:43-5.

Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutoumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008;131(9):2264-86.

Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, Roberts MC, McVey AS, O'Brien DP, Johnson GS, Armstrong PJ. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *J Vet Intern Med.* 2003 May-Jun;17(3):319-25.

Patterson EE, Armstrong PJ, O'Brien DP, Roberts MC, Johnson GS, Mickelson JR. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. *J Am Vet Med Assoc.* 2005 Jan 1;226(1):54-8.

Pekcec A, Unkrue B, Stein V, Bankstahl JP, Soerensen J, Tipold A, Baumgartner W, Potschka H. Over-expression of P-glycoprotein in the canine brain following spontaneous status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2009 Feb;83(2-3):144-51.

Pellegrino FC, Sica RE. Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:477-87.

Perl TM, Bédard L, Kosatsky T, Hockin JC, Todd ECD, Remis RS. An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid. *N Engl J Med.* 1990;322:1775-80.

Perrine K, Congett S. Neurobehavioral problems in epilepsy. *Neurol clin.* 1994;12:129-52.

Phal PM, Usmanov A, Nesbit GM, Anderson JC, Spencer D, Wang P, Helwig JA, Roberts C, Hamilton BE. Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy. *Am J Roentgenol.* 2008 Sep;191(3):890-5.

Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespelle A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia.* 2008;49(7):1230-8.

Platt SR, McDonnell JJ. Status epilepticus: Clinical Features and Pathophysiology. *Comp Cont Ed Pract Vet.* 2000;22:660-9.

Platt SR, Haag M. Canine status epilepticus: a retrospective study of 50 cases. *J Small Anim Pract.* 2002 Apr;43(4):151-3.

Platt SR, Adams V, Garosi LS, Abramson CJ, Penderis J, Stefani AD, Matiasek L. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Vet Rec.* 2006 December 2006;159:881 - 4.

Podell M. Seizures. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. 3rd ed. Platt S, Olby N, editors. Philadelphia: Blackwell Pub Professional; 2004. p. 97-112.

Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc.* 1995 Jun 1;206(11):1721-8.

Podell M. Seizures in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996 Jul;26(4):779-809.

Potschka H, Volk HA, Pekcec A. Aktueller Stand und Trends in der Epilepsitherapie bei Hund und Katze. *Tierärztl Prax.* 2009;37(K):211-7.

Proschowsky HF, Rugbjerg H, Ersboll A. Mortality of purebred and mixed-breed dogs in Denmark. *Prev Vet Med* 2003;58:63-74.

Proudfoot AT. Aluminium and zinc phosphide poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2009 Feb;47(2):89-100.

Psychrembel W. *Psychrembel Klinisches Wörterbuch* 261. Auflage. Berlin: de Gruyter: 2007.

Puchowicz MA, Smith CL, Bomont C, Koshy J, David F, Brunengraber H. Dog model of therapeutic ketosis induced by oral administration of R,S-1,3-butanediol diacetoacetate. *J Nutr Biochem.* 2000 May;11(5):281-7.

Quesnel AD, Parent JM, McDonnell W, Percy D, Lumsden JH. Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1990-1993). *J Am Vet Med Assoc.* 1997;210:65-71.

Richardson JA, Welch SL, Gwaltney-Brant SM, Huffman JD, Rosendale ME.

Metaldehyde toxicoses in dogs. *Comp Cont Ed Pract Vet.* 2003;25:376-8.

Ruehlmann D, Podell M, March P. Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs. *J Small Anim Pract.* 2001 Aug;42(8):403-8.

Rusbridge C. Diagnosis and control of epilepsy in the cat. In *Practice.* 2005;27:208-14.

Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants. Comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs.* 2000;60:23-33.

Saito M, Munana KR, Sharp NJ, Olby NJ. 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). *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Sep 1;219(5):618-23.

Schmidt D, Löscher W. New developments in antiepileptic drug resistance: an integrative view. *Epilepsy Curr.* 2009 Mar-Apr;9(2):47-52.

Schriegl S, Steinberg TA, Matiasek K, Ossig A, Fenske N, Fischer A. Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs, and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000-2004). *J Am Vet Med Assoc.* 2008 Nov 15;233(10):1591-7.

Schwartz-Porsche D. Seizures. In: *Clinical syndromes in veterinary neurology*, 2nd edn. Braund KG, editor. St. Louis: Mosby-Year Book; 1994. p. 234-51.

Shell L. The diagnostic approach to seizures. *Vet Med.* 1993;88:641-6.

Shell L. Status epilepticus: pathophysiology, causes and complications. *Vet Med.* 1999;94:806-13.

Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol.* 2001 May;49(5):659-64.

Smith BA. Strychnine Poisoning. *J Emerg Med* 1990;8:321 - 5.

Smith PM, Talbot CE, Jeffery ND. Findings on low-field cranial MR images in epileptic dogs that lack interictal neurological deficits. *Vet J.* 2008 Jun;176(3):320-5.

Snyder JM, Lipitz L, Skorupski KA, Shofer FS, Van Winkle TJ. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med.* 2008 Jan-Feb;22(1):172-7.

Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol.* 2008 Jun;7(6):525-37.

Spiegel E. Hirnrinden-Erregung (Auslösung Epileptiformer Krämpfe) Durch Labyrinthreizung. *J Mol Med.* 1931;10(37):1237.

Srenk P, Jaggy A, Gaillard C, Busato A, Horin P. [Genetic basis of idiopathic epilepsy in the golden retriever]. *Tierärztl Prax.* 1994 Dec;22(6):574-8.

Starr MS. The role of dopamine in epilepsy. *Synapse.* 1996 Feb;22(2):159-94.

Sullivan PG. Interventions with neuroprotective agents: novel targets and opportunities. *Epilepsy Behav.* 2005 Dec;7 Suppl 3:S12-7.

Talcott PA. Insecticide toxicosis. In: Kirk`s Current Veterinary Therapy XIV. Bonagura JD, Twedt DC, editors. Missouri: Elsevier St. Louis; 2009. p. 119-25.

Temkin O. *The Falling Sickness.* Baltimore: Johns Hopkins Press. 1945.

Trepanier LA, Van Schoick A, Schwark WS, Carrillo J. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 1998 Nov 15;213(10):1449-53.

Urbrich R. Untersuchungen zur Aethiologie und Klinik der zerebralen

Anfallsleiden beim schottischen Schäferhund (Collie) [dissertation]. Gießen: Justus-Liebig-Universität Gießen; 1974.

VanGott A, Brenner R. Drug effects and toxic encephalopathies. In: Current practice of clinical electroencephalography. Ebersole J, Pedley TA, editors. Philadelphia: Lippincott; 2003. p. 463-82.463-82.

Vignatelli L, Rinaldi R, Galeotti M, de Carolis P, D'Alessandro R. Epidemiology of status epilepticus in a rural area of northern Italy: a 2-year population-based study. *Eur J Neurol.* 2005 Nov;12(11):897-902.

Vitmaa R, Cizinauskas S, Bergamasco LA, Kuusela E, Pascoe P, Teppo AM, Jokinen TS, Kivisaari L, Snellman M. Magnetic resonance imaging findings in Finnish Spitz dogs with focal epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2006;20(2):305-10.

Volk HA, Matiasek LA, Feliu-Pascual AL, Platt SR, Chandler KE. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *Vet J* 2008;176(3):310-9.

VonKlopmann T, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Small Anim Pract.* 2007 March 2007;48:134 - 8.

Wallace SJ. Nasal benzodiazepines for management of acute childhood seizures? *Lancet.* 1997 Jan 25;349(9047):222.

Wasterlain CG. Invulnerability of the immature brain to seizures: do dogmas have nine lives? *Epilepsy Curr.* 2006 Mar-Apr;6(2):59-61.

Weiss KL, Schroeder CE, Kastin SJ, Gibson JP, Yarrington JT, Heydorn WE, McBride RG, Sussman NM, Arezzo JC. MRI monitoring of vigabatrin-induced intramyelinic edema in dogs. *Neurology.* 1994 Oct;44(10):1944-9.

WHO. World Health Organization: epilepsy: epidemiology, aetiology and prognosis. WHO factsheet. 2001.

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001 Aug 2;345(5):311-8.

Wolfe TR, Macfarlane TC. Intranasal midazolam therapy for pediatric status epilepticus. *Am J Emerg Med.* 2006 May;24(3):343-6.

Wong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Saf.* 2000 Jul;23(1):35-56.

Wu YW, Shek DW, Garcia PA, Zhao S, Johnston SC. Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California. *Neurology.* 2002 Apr 9;58(7):1070-6.

Yakushev IY, Dupont E, Buchholz HG, Tillmanns J, Debus F, Cumming P, Heimann A, Fellgiebel A, Luhmann HJ, Landvogt C, Werhahn KJ, Schreckenberger M, Potschka H, Bartenstein P. In vivo imaging of dopamine receptors in a model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2009 Aug 19. Epub ahead of print.

Yas-Natan E, Segev G, Aroch I. Clinical, neurological and clinicopathological signs, treatment and outcome of metaldehyde intoxication in 18 dogs. *J Small Anim Pract.* 2007;48:438-43.

Zibell G, Unkrue B, Pekcec A, Hartz AM, Bauer B, Miller DS, Potschka H. Prevention of seizure-induced up-regulation of endothelial P-glycoprotein by COX-2 inhibition. *Neuropharmacology.* 2009 Apr;56(5):849-55.

VIII. Danksagung

Frau Priv.-Doz. Dr. Andrea Fischer möchte ich ganz herzlich für die Überlassung des Themas, die Betreuung meiner Arbeit und ihre freundliche und konstruktive Unterstützung bei der Anfertigung dieser Dissertationsschrift danken.

Desweiteren möchte ich Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann für die Möglichkeit, an Ihrem Lehrstuhl meine Doktorarbeit anfertigen zu dürfen, danken.

Ein herzlicher Dank auch an Frau Dr. Carola Sauter-Louis für Ihre Hilfestellung bei allen statistischen Fragen.

Ein ganz lieber und großer Dank an meine Freundin Velia Hülsmeier für ihre Unterstützung während der Zeit der Doktorarbeit, für ihre Freundschaft, für viele schöne Erinnerungen an eine tolle gemeinsame Zeit in und vor allem aber auch außerhalb der Klinik! Ich wünsche ihr für ihre Zukunft von Herzen nur das Beste und hoffe, dass ganz egal, wohin unsere Wege uns führen werden, wir immer verbunden bleiben!

Außerdem danke ich der Universität Bayern für die finanzielle Unterstützung durch ein Promotionsstipendium der Bayerischen Eliteförderung.

Mein größter Dank aber gilt meinen Eltern und meinem Mann.

Ich danke Euch, liebste Mami, liebster Papi, aus tiefstem Herzen für Eure unendliche und bedingungslose Liebe, für Euren unermüdlichen Glauben an mich und Eure nie endende Unterstützung. Ich danke Euch für die wundervollste und unbeschwerteste Kindheit, Eure Unterstützung während des Studiums, während der Anfertigung dieser Doktorarbeit und Eure Unterstützung und Liebe an jedem einzelnen Tag meines Lebens. Ihr seid die wunderbarsten Eltern, die man sich wünschen kann. Ich liebe Euch über alle Maßen.

Dir, mein liebster Schatz, mein liebster Mann, möchte ich aus tiefstem Herzen danken für Deine einzigartige, überwältigende und alles übertreffende Liebe. Ich danke Dir für Deine große Hilfe bei der Anfertigung der Doktorarbeit und beim

Schreiben des Papers. Ich danke Dir für Deine moralische Unterstützung während der Zeit der Doktorarbeit. Aber vor allem danke ich Dir, für die Kraft, die Du mir gibst, indem Du mir jeden Tag zeigst, wie sehr Du mich liebst. Du bist Alles für mich. Du bist die Erfüllung all meiner Träume. Ich liebe Dich unendlich.

Liebste Mami, liebster Papi, liebster Schatz – Ihr macht mich zum glücklichsten Menschen dieser Welt!!! Ihr seid mein Leben, mein ganzes Glück. DANKE.

Ein letzter – wenn auch vielleicht etwas ungewöhnlicher – Dank geht an Moritz. Danke für die vielen wunderschönen Stunden in der Natur, in denen ich immer wieder abschalten konnte, und danke dafür, dass Du mich immer wieder zum Lachen gebracht hast und mir gezeigt hast, was wirklich wichtig ist im Leben...