

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. med. vet. Dr. habil. Andrea Fischer

**Untersuchung zum Vorkommen idiopathischer Epilepsie
beim Border Collie**

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

von
Velia-Isabel Hülsmeier
aus München

München 2009

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun

Referent: Priv.-Doz. Dr. Fischer

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Schmahl

Tag der Promotion: 13. Februar 2010

Meiner Familie

„Phantasie ist wichtiger als Wissen, denn Wissen ist begrenzt.“

Albert Einstein

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	8
II.	LITERATURÜBERSICHT	9
1.	Rasseportrait Border Collie	9
1.1.	Rassegeschichte	9
1.2.	Erbkrankheiten des Border Collies	11
2.	Idiopathische Epilepsie	16
2.1.	Einführung idiopathische Epilepsie	16
2.2.	Idiopathische Epilepsie in der Humanmedizin	18
2.3.	Idiopathische Epilepsie beim Hund	24
3.	Pharmakoresistenz	31
3.1.	Aktueller Stand der Pharmakotherapie	31
3.2.	Bedeutung und Definition einer Pharmakoresistenz	32
3.3.	Mögliche Ursachen einer Pharmakoresistenz	34
III.	PUBLIKATION	39
IV.	DISKUSSION	64
V.	ZUSAMMENFASSUNG	77
VI.	SUMMARY	79
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	80
VIII.	ANHANG	104
IX.	DANKSAGUNG	106

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ABC-Transporter	ATB-Binding Cassette-Transporter
ABCDe.v.	Arbeitsgemeinschaft Border Collie Deutschland e.v.
AD	Autosomal dominant
ADFEAM	Autosomal dominante fokale Epilepsie mit akustischen Merkmalen
ADNFLE	Familiäre nächtliche autosomal dominante Frontallappen-Epilepsie
ATP	Adenosintriphosphat
BC	Border Collie
BFNC	Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe
BFNIS	Benigne familiäre neonatal-infantile Krampfanfälle
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BLS	Blut-Liquor-Schranke
bzw.	Beziehungsweise
CACNB4	Spannungsabhängiger Kalziumkanal (β -4 Untereinheit)
CCL	Canine Ceroid-Lipofuszinose
CEA	Collie Eye Anomalie
CfBrH	Club für Britische Hütehunde
CHRNA4	Neuronaler nikotinischer Azetylcholinrezeptor (α -4 Untereinheit)
CHRN2	Neuronaler nikotinischer Azetylcholinrezeptor (β -2 Untereinheit)
CLCN2	Spannungsabhängiger Chloridkanal
COX	Cyclooxygenase
CSF	Liquor cerebrospinalis
DRPLA	Dentato-rubrale pallido-luysische Atrophie
EARs	Epilepsy associated repeats

EEG	Elektroenzephalogramm
EFHC1	EF-hand domain (C-terminal) containing 1
EPM2A/2B	Epilepsy, progressive myoclonus type 2A/2B
Evtl.	Eventuell
GABRA1	γ -Aminobuttersäure-Rezeptor (α -1 Untereinheit)
GABRG2	γ -Aminobuttersäure-Rezeptor (γ -2 Untereinheit)
GEFS+	Generalisierte Epilepsie mit febrilen Anfällen plus
GOF	Gain of function
IE	Idiopathische Epilepsie
ISDS	International Sheep Dog Society
KCNQ2/Q3	Spannungsabhängige Kaliumkanäle (KQT-like Subfamily)
LGI1	Leucine-rich-glioma inactivated gene 1
LRR	Leucine rich repeat motif
MASS1/ VLGR1	Monogenic audiogenic seizure-susceptible-gene 1
MDR1-Gen	Multidrug-Resistance-Gen 1
MDT	Multidrug-Transporter
MERRF	Mitochondriale Enzephalomyopathie mit „Ragged Red Fibers“
MRP	Multidrug-Resistance-Proteine
MRT	Magnetresonanztomographie
nAChR	Nikotinischer Acetylcholinrezeptor
NCL	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose
NHEJ1	Nonhomologous end joining factor 1 Gen
OG	Oligogen
PAS	Periodic acid-Schiff
Pgp	P-Glykoprotein
PRA	Progressive Retinaatrophie
REM	Rapid Eye Movement

RPGR	Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator Gen
SA	Serienanfall
SCN1A	Spannungsabhängiger Natriumkanal (α -1 Untereinheit)
SCN2A	Spannungsabhängiger Natriumkanal (α -2 Untereinheit)
SCN1B	Spannungsabhängiger Natriumkanal (β -1 Untereinheit)
SE	Status epilepticus
SMEI	Severe myoclonic epilepsy of infancy
Tab.	Tabelle
TNS	Trapped Neutrophil Syndrome
v. a.	Vor allem
VDH	Verband für das Deutsche Hundewesen
XL-PRA	X-linked PRA
z. B.	Zum Beispiel

I. EINLEITUNG

Der Begriff Epilepsie ist definiert als das wiederholte Auftreten unprovoked epileptischer Krampfanfälle, hervorgerufen durch eine paroxysmale, synchronisierte zerebrale Erregungssteigerung (ILAE, 1993). Erste Beschreibungen eines epilepsieähnlichen Krankheitsbildes finden sich bereits in altägyptischen Hieroglyphen- und in babylonischen Keilschrifttexten. Aber erst Hippokrates erkannte in seiner Schrift über die „heilige Krankheit“, dass der Ursprung epileptischer Anfälle im Gehirn liegt (SCHNEBLE, 2003). Heute stellt die Epilepsie in der Veterinär- und Humanmedizin die häufigste chronische Erkrankung des Gehirns dar (LÖSCHER, 2003). Mancher Schätzung zufolge, erleiden 0,5–5,7 % aller Hunde irgendwann einen epileptischen Anfall (CUNNINGHAM & FARNBACH, 1988). Bleibt die Anfallsursache unbekannt, wird ein genetischer Ursprung vermutet und die Diagnose idiopathische Epilepsie (IE) gestellt. In der Humanmedizin gelang bereits die molekulargenetische Aufklärung einiger Epilepsiesyndrome (SCHEFFER & BERKOVIC, 2003; STEINLEIN, 2008). Auch beim Hund wurden in den letzten Jahren hereditäre Epilepsien mittels Segregations- und Familienanalysen für zahlreiche Rassen dokumentiert (KNOWLES, 1998). Bei Patienten mit IE ist eine meist lebenslange medikamentöse Therapie erforderlich und Pharmakoresistenzen können den Krankheitsverlauf zusätzlich negativ beeinflussen (POTSCHKA, 2009). Ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Forschung ist es deshalb, die molekularen Mechanismen der Epileptogenese aufzuklären, um so effiziente Therapieregime zu entwickeln und diese gezielt am Patienten einzusetzen. Gerade Daten aus „spontanen Anfallserkrankungen“ (wie beim Hund) können hierfür wertvolle Erkenntnisse liefern (LOHI et al., 2005).

In den letzten Jahren wurde beim Border Collie (BC) das gehäufte Auftreten besonders schwerer und therapieresistenter epileptischer Anfälle beobachtet. Ziel der vorliegenden Arbeit war daher das Vorkommen der IE beim BC detailliert zu dokumentieren. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf der klinischen Ausprägung, dem Krankheitsverlauf, dem Vorkommen von Pharmakoresistenzen und Stammbaumanalysen liegen. Zusätzlich dienen die in dieser Studie erhobenen Daten (Phänotypisierung) und das gesammelte DNS-Material als Grundlage für nachfolgende genetische Analysen (genomweite Assoziationsstudien).

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Rasseportrait Border Collie

Der BC (Abb. 1 und 2) wurde über die letzten Jahrhunderte hinweg vorwiegend als Hüte- und Arbeitshund eingesetzt, erfreut sich aber mittlerweile auch in Deutschland immer größerer Beliebtheit als Familien- oder Sporthund.

1.1. Rassegeschichte

Eine Beschreibung von Hunden mit einer dem heutigen BC ähnlichen Arbeitsweise erschien erstmals 1570 in dem Buch „De Canibus Britannicus“ von Dr. Johannes Caius in lateinischer Sprache (Leibarzt von Queen Elizabeth I und Gründer des Caius College Cambridge). Im Jahr 1576 folgte mit dem Buch „A Treatise on Englishe Doggess“ die Übersetzung ins Englische (HALSALL, 1980; SWANN, 1995): *“The Shepherd's Dogge...either at the hearing of his master's voyce, or at the wagging and whistling in his fist, or at his shrill and hoarse hissing, bringeth the wandering weathers and straying sheepe into the self same place where his master's will and wishe is to have them”* (CAIUS, 1576).



Abb. 1 Border Collie tricolour



Abb. 2 Border Collies schwarz-weiß

Die Geschichte des BCs beginnt aber bereits 55 v. Chr., als die ersten Collie-ähnlichen Hunde während der römischen Invasion nach Britannien eingeführt wurden. Später, im 8. und 9. Jahrhundert, wurden durch die Besetzung der Wikinger leichtere Hunde nach Schottland und Irland eingeführt. Aus der Kreuzung dieser Hunde entstanden vermutlich die ersten Vorfahren des heutigen BCs (COMBE, 1987; LARSON, 1987; BOCKERMANN & SEIDEL, 1996). Der BC zählt somit zu einer der ältesten existierenden Hunderasse (BOCKERMANN & SEIDEL, 1996). Mit der wachsenden wirtschaftlichen Nutzung und Haltung von Schafen in den nachfolgenden Jahrhunderten in England und Schottland nahm auch die Bedeutung der Hütehunde („Sheepdogs“) und deren Arbeit an den Schafen stark zu. Zur Beurteilung der Arbeitsleistung und zur Selektion geeigneter Deckrüden wurde daher 1873 in Wales von den Farmern der Region ein erster Hütewettbewerb („Sheepdog trial“) abgehalten. 1906 wurde dann die „International Sheep Dog Society“ (ISDS) gegründet, deren Aufgabe seither die Registrierung von Hütehunden und die Ausrichtung der internationalen Sheepdog trials ist (HALSALL, 1980). Seinen eigentlichen Namen erhielt der BC aber erst einige Jahre später – geprägt durch die geographische Herkunft aus dem Grenzland zwischen Nordengland und Südschottland („Border Country“) – von dem damaligen Sekretär der ISDS James Reid und wurde fortan als eigenständige Rasse geführt (RÄBER, 1993). Bis heute gibt es für die in der ISDS geführten Hunde keinen Rassestandard; einzig und allein die Hüteeigenschaft und Arbeitsleistung des Hundes am Hüteobjekt wird als Bewertungs- und Aufnahmekriterium herangezogen („working sheepdogs“). Dies ermöglichte über die Jahrhunderte hinweg eine gezielte Zucht auf leistungswillige und robuste Hunde mit bis dato einzigartigen Hüteeigenschaften. Diese leistungsorientierten Zuchtprinzipien könnten erklären, warum der BC heute als überdurchschnittlich intelligent und arbeitswillig gilt. Der derzeit bekannteste BC ist „Rico“, dessen außergewöhnliche (kognitive) Fähigkeiten bereits durch wissenschaftliche Studien des Max-Planck-Instituts für evolutionäre Anthropologie belegt wurden (BLOOM, 2004; KAMINSKI et al., 2004). Als einer der ersten und erfolgreichsten BCs aber gilt der 1893 von dem Farmer Adam Telfer in Northumbria gezogene „Old Hemp“. Seine herausragende Hüteleistung machte ihn zum besten Zuchtrüden der damaligen Zeit, und mit mehreren 100 gezeugten Nachkommen gilt er als Stammvater aller heutigen BC-Zuchtlinien (HALSALL 1980). „Wiston Cap“, ein 1963 gezogener Rüde, gilt als weiterer Schlüsselhund in

der Zucht des modernen BCs. Seine außergewöhnliche Figur und Haltung machten ihn zum offiziellen Logo der ISDS (BOCKERMANN & SEIDEL, 1996). In Deutschland wird der BC offiziell im Club für Britische Hütehunde (CfBrH) geführt. Dieser ist dem Verband für das deutsche Hundewesen (VDH) unterstellt. Parallel existiert die Arbeitsgemeinschaft Border Collie Deutschland e.v. (ABCDe.v.), die die Erhaltung des BCs als Arbeits- und Hütehund zum Ziel hat. Den BC gibt es heute neben der traditionellen schwarz-weißen Fellfarbe in zahlreichen weiteren Farbvarianten.

1.2. Erbkrankheiten des Border Collies

Für den BC sind zahlreiche hereditäre Krankheiten beschrieben. Im Nachfolgenden werden nur die Erbkrankheiten erläutert, die zu einer veränderten neurologischen Untersuchung oder neurologischen Symptomen führen können: Progressive Retinaatrophie, Collie Eye Anomalie, Neuronale Ceroid-Lipofuszinose, Multidrug-resistance-1-Gendefekt, Trapped Neutrophil Syndrome und kongenitale Taubheit.

Progressive Retinaatrophie (PRA) – Die PRA ist für mehr als 100 Hunderassen beschrieben (PATTERSON, 2000; PETERSEN-JONES, 2005). Für den BC ist sowohl bei der ISDS als auch im CfBrH/VDH im Rahmen der Zuchtzulassung eine ophthalmologische Untersuchung auf erbliche Augenkrankheiten durch einen Tierarzt vorgeschrieben (CFBRH, 2005). Die PRA ist nicht heilbar und führt im Endstadium zur vollständigen Erblindung. Es werden eine zentrale und eine generalisierte Form unterschieden. Die zentrale Form manifestiert sich meist in einem Alter von 1–2 Jahren. Eine vollständige Erblindung erfolgt erst im fortgeschrittenen Alter. Die generalisierte Form führt in den ersten Lebensjahren zunächst zu eingeschränktem Sehvermögen bei Dämmerung (Nachtblindheit/Hemeralopie). Schlussendlich kommt es auch hier zur vollständigen Erblindung (PETERSEN-JONES, 2005; WALDE et al., 2007a; VILBOUX et al., 2008). Nach VILBOUX und Mitarbeitern lassen jüngste, auf Segregationsanalysen basierende Daten beim BC auf einen X-chromosomal rezessiven Erbgang mit vollständiger Penetranz schließen. Bisher für den Sibirischen Husky und den Samojuden bekannte X-chromosomale Mutationen im Retinitis pigmentosa GTPase-Regulator-Gen (XL-PRA1 und XL-PRA2), konnten

jedoch ausgeschlossen werden (ZEISS et al., 2000; ZHANG et al., 2002). Daher wird eine noch unbekannte X-chromosomale Mutation XL-PRA3 für den BC diskutiert (VILBOUX et al., 2008).

Collie Eye Anomalie (CEA) – Der CEA liegt eine, durch embryonale Entwicklungsstörung des Augenhintergrundes hervorgerufene, chorioretinale Dysplasie zugrunde (kongenitale Chorioidea-Hypoplasie). Bei den meisten betroffenen Hunden kommt es nicht zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens. In seltenen Fällen kann die CEA jedoch mit Kolobomen im Bereich der Papille, Netzhautablösung, intraokulärer Blutung und anschließendem Visusverlust einhergehen (LOWE et al., 2003; VILBOUX et al., 2008). Eine sichere ophthalmologische Diagnose der CEA ist nur in den ersten Lebenswochen möglich. Zu einem späteren Zeitpunkt kann es durch Pigmenteinlagerungen im Auge und Überlagerung der chorioretinalen Hypoplasie zu falsch negativen Befunden, den sogenannten „go normal-Collies“ kommen (WALDE et al., 2007b). Daher ist die Augenuntersuchung in der 6.–9. Lebenswoche Vorschrift für die Zuchtzulassung im CfBrH (CFBRH, 2009) und in der 5.–12. Lebenswoche bei der ISDS (ISDS, 2009). In der ophthalmoskopischen Untersuchung stellt sich die Chorioidea bei Vorliegen einer CEA typischerweise transparent dar und gibt den Blick auf die darunter liegenden Gefäße und die Sklera frei („window“). Sequenzanalysen zeigten, dass erkrankte Hunde eine homozygote Deletion von 7,8 kb im nonhomologous end joining factor 1 (NHEJ1) Gen aufweisen (PARKER et al., 2007). Ein kommerzieller Gentest steht seit 2004 zur Verfügung (OptiGen).

Canine Ceroid-Lipofuszinose (CCL) – Die CCL oder auch Neuronale Ceroid-Lipofuszinose (NCL) des BCs wurde vor über 30 Jahren erstmals beschrieben (TAYLOR & FARROW, 1988). Die NCL, eine fast ausschließlich monogen autosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, ist für zahlreiche Haustiere und den Menschen bekannt (MELVILLE et al., 2005; STEINLEIN, 2008). Das endogen gebildete wachsartige Pigment Ceroid-Lipofuszin – ein nicht mehr weiter abbaubares Produkt des Zellstoffwechsels – lagert sich übermäßig in den Konjunktiven, der Retina und den Neuronen im Gehirn ab. Dies führt progressiv zu einer vollständigen Degeneration dieser Zellen (KATZ et al., 2005a; KATZ et al., 2005b). In der Humanmedizin sind über acht NCL-Subtypen bekannt, wovon die meisten molekulargenetisch aufgeklärt sind. Je nachdem

welches NCL-Gen betroffen ist, zeigen sich typische Krankheitsmuster mit charakteristischem Manifestationsalter, wie infantile NCL oder spätinfantile NCL. Die Batten disease (juvenile NCL oder Vogt-Spielmeyer-Stock-Krankheit, NCL3-Gen) gehört zu den häufigsten erblichen neurodegenerativen Krankheiten bei Kindern. Klinisch ist die humane NCL geprägt durch Sehstörungen bis hin zur vollständigen Erblindung, geistigen Verfall und epileptische Anfälle. Im Endstadium der NCL kommt es zum Verlust sämtlicher kognitiver und motorischer Fähigkeiten. Es gibt keine Heilung und die Lebenserwartung betroffener Patienten ist stark eingeschränkt (STEINLEIN, 2008).

Die NCL des BCs stellt überwiegend in der australischen Population ein Problem dar. Erste klinische Symptome manifestieren sich typischerweise zwischen dem 16. und 23. Lebensmonat. Hierzu zählen Wesensveränderungen, Aggressivität, Blindheit, Demenz und Bewegungsstörungen (STUDDERT & MITTEN, 1991). Epileptische Anfälle können das klinische Bild ebenfalls prägen; in der Regel treten diese aber immer in Begleitung oben genannter neurologischer Symptome auf (TAYLOR & FARROW, 1988; STUDDERT & MITTEN, 1991; TAYLOR & FARROW, 1992; ROSSMEISL et al., 2003; O'BRIEN & KATZ, 2008). In einer Studie von STUDDERT und MITTEN führte der stark progressive Verlauf der NCL bei allen BCs 1–6 Monate nach Beginn der ersten Symptome zur Euthanasie (STUDDERT & MITTEN, 1991). MELVILLE und Mitarbeiter identifizierten 2005 eine für die NCL des BCs verantwortliche Nonsense-Mutation im NCL5-Gen (MELVILLE et al., 2005). Ein kommerzieller Gentest ist mittlerweile verfügbar (OptiGen).

MDR1-Gendefekt – Das Multidrug-resistance-1-Gen (MDR1/ABCB1) kodiert für das 170 kDa Membranprotein P-Glycoprotein (Pgp), einen Adenosintriphosphat (ATP) gesteuerten Efflux-Transporter aus der ABC-Superfamilie (ATP-Binding Cassette-Transporter) (DEAN et al., 2001). Physiologisch wird Pgp in verschiedenen Organen wie Leber, Niere, Darm, Plazenta, Hoden, vor allem aber im Bereich der Blut-Hirn-Schranke (BHS) exprimiert (THIEBAUT et al., 1987; CORDON-CARDO et al., 1989; CORDON-CARDO et al., 1990; CHAUDHARY & RONINSON, 1991; FROMM, 2000; RAUB, 2006). Lipophile Substanzen werden von Pgp aus den Endothelzellen zurück ins Blut transportiert, wodurch eine schädigende Substratanreicherung im jeweiligen Gewebe verhindert wird (SCHINKEL, 1997; FROMM, 2000;

TANIGAWARA, 2000; BORST & ELFERINK, 2002). Pgp stellt so ein wichtiges Schutzsystem des Körpers gegen verschiedene endo- oder exogene Substanzen dar. MEALEY und Mitarbeiter entdeckten 2001 eine Nonsense-Mutation für das canine MDR1-Gen bei einem „Ivermectin-sensiblen“ Collie. Es handelt sich hierbei um eine 4-Basenpaardeletion an der Position 230 (nt230del4) der palindromischen Sequenz GATAG. Diese Deletion führt zu einer Verschiebung des Leserasters und Bildung eines verfrühten Stopp-Codons. Pgp wird dadurch auf 1/10 seiner ursprünglichen Länge verkürzt, was zum vollständigen Funktionsverlust führt (MEALEY et al., 2001; ROULET et al., 2003). Es werden drei MDR1-Genotypen unterschieden: +/+, +/- und -/-. Klinische Relevanz, im Sinne einer Wirkstoffüberempfindlichkeit hat nur der -/- Genotyp (homozygot für ein defektes MDR1-Gen), bei dem es infolge des mutationsbedingten Fehlens der Efflux-Transportfunktion von Pgp zu einer gefährlichen Akkumulation Pgp-spezifischer Substanzen in Pgp exprimierenden Geweben kommen kann. Der +/- Genotyp ist zwar Anlageträger, zeigt aber wie der +/+ Genotyp einen gesunden Phänotyp (MEALEY et al., 2001).

Es wurden bereits zahlreiche Substanzen als Substrat für Pgp identifiziert. Das bekannteste ist das makrozyklische Lakton Ivermectin (SCHINKEL et al., 1994; GEYER et al., 2005). Bei Hunden mit einem MDR1-Gendefekt kommt es bei Verabreichung vor allem zu zentralnervösen Symptomen. Hierzu zählen Bewegungs- und Koordinationsstörungen, Zittern, Benommenheit, Desorientiertheit, erhöhter Speichelfluss, Erbrechen und Koma bis hin zum Tod (HOPPER et al., 2002). Die Prävalenz des MDR1-Gendefektes für den BC in Deutschland wird jedoch mit nur 0,3 % für den homozygoten -/- Genotyp angegeben (GEYER et al., 2005). Ein kommerzieller Gentest zur Identifizierung von Anlageträgern oder betroffenen Hunden steht zur Verfügung.

Im Gegensatz zu der hier beschriebenen Überempfindlichkeit durch ein Fehlen von Pgp kann eine Überexpression von Pgp Pharmakoresistenzen zur Folge haben. Dies spielt vor allem bei der Behandlung von Tumoren (Überexpression von Pgp in Tumorgewebe) (AVENDANO & MENENDEZ, 2002) oder bei pharmakoresistenten Epilepsien (POTSCHKA et al., 2004; PEKCEC et al., 2009a) eine Rolle. Hierauf wird unter 3.3 näher eingegangen.

Trapped Neutrophil Syndrome – Das Trapped Neutrophil Syndrom (TNS) wurde erstmals 1996 beschrieben (ALLAN et al., 1996). TNS ist eine autosomal

rezessiv vererbte Störung der neutrophilen Granulozyten-Homöostase infolge einer Myelodysplasie und betrifft vorwiegend die australische und neuseeländische BC-Population. Bei betroffenen Hunden bildet der Körper zwar neutrophile Granulozyten, gibt diese aber nicht an den Blutkreislauf ab. Es kommt zur statischen Neutropenie und somit Insuffizienz des Immunsystems. Die meisten an TNS erkrankten Welpen versterben bis zum 4. Lebensmonat (SHEARMAN & WILTON, 2007). TNS kann aufgrund unterschiedlichster Krankheitssymptome oder perakuter Todesfälle mit dem durch Herpesviren ausgelösten „fading puppy syndrom“ verwechselt werden.

Kongenitale Taubheit – Die kongenitale Taubheit gehört zu den sensorineuralen Störungen des Hörvermögens und ist für zahlreiche Hunderassen beschrieben. Sie kann sowohl uni- als auch bilateral auftreten. Ursache sind vermutlich Transduktions- und Transmissionsstörungen aufgrund Degeneration bestimmter neuroepithelialer Strukturen des Innenohres (Cochlea sowie periphere Anteile des N. cochlearis) (RAK & DISTL, 2005). Eine Untersuchung der Welpen mittels Audiometrie (Messung akustisch evozierter Potentiale) erfolgt frühestens, nach abgeschlossener Entwicklung der Rezeptorzellen in der Cochlea, ab der 6. Lebenswoche (WILSON & MILLS, 2005). In einer Studie von PLATT und Mitarbeitern lag die Prävalenz angeborener Taubheit bei Welpen innerhalb der englischen BC-Population bei 2,8 %; davon präsentierten sich 2,3 % mit unilateraler und 0,5 % mit bilateraler Taubheit. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen kongenitaler Taubheit und dem Merle-Faktor, blauen Augen und übermäßiger Weißfärbung des Kopfes fiel dabei auf. Es spielte keine Rolle, ob es sich um Blue-Merle-Färbung oder Red-Merle-Färbung handelte. Die Welpen erkrankter Hündinnen hatten ebenfalls ein signifikant höheres Risiko taub geboren zu werden (PLATT et al., 2006a). Vergleichbare Untersuchungen zur deutschen BC-Population liegen bislang nicht vor. Die Assoziation von kongenitaler Taubheit mit weißer Fellfarbe und blauen Augen oder dem Merle-Gen ist seit vielen Jahren bekannt und auch für andere Rassen beschrieben (RAK & DISTL, 2005; STRAIN et al., 2009).

2. Idiopathische Epilepsie

Der Begriff Epilepsie umfasst ein klinisches Bild mit einer sehr heterogenen Gruppe zugrunde liegender Ätiologien. Im Folgenden wird der aktuelle Kenntnisstand auf dem Gebiet der IE zusammengefasst und im Speziellen ein Einblick in Tier- und Humanmedizin gegeben.

2.1. Einführung idiopathische Epilepsie

Die Einteilung epileptischer Anfälle in der Veterinärmedizin erfolgt derzeit in Anlehnung an die Leitlinien der COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) nach der zugrunde liegenden Ätiologie (ILAE, 1981, 1989; ENGEL, 2006). Es wird zwischen symptomatischer Epilepsie, kryptogener Epilepsie und idiopathischer Epilepsie unterschieden (Abb. 3) (ILAE, 1989; PODELL, 2004; ENGEL, 2006). Die symptomatische (intrakranielle) Epilepsie wird durch strukturelle Krankheitsprozesse im Gehirn ausgelöst. Der Begriff kryptogene Epilepsie wird verwendet, wenn bei älteren Hunden eine nicht entdeckte aber vermutete strukturelle Anfallsursache wahrscheinlich ist. In der Veterinärmedizin wird zusätzlich der Begriff reaktive (extrakranielle) epileptische Anfälle verwendet. Hier werden die Anfälle durch endogene metabolische Entgleisungen (z.B. Elektrolyt-Verschiebungen) oder exogene Toxine ausgelöst (PODELL, 2004). Die IE (primäre Epilepsie) ist definiert durch das Auftreten epileptischer Anfälle ohne erkennbare Ursache und ein zumeist typisches Manifestationsalter (ILAE, 1989; JAGGY & BERNARDINI, 1998; KNOWLES, 1998; PODELL, 2004). Die Diagnose IE kann so erst nach Ausschluss aller anderer in Frage kommender Anfallsursachen gestellt werden. Zwillings- und Familienstudien wiesen schon vor Jahren daraufhin, dass diese Form der Epilepsie meist genetisch determiniert ist (SANDER, 1996). Konkordanzraten von 80 % bei eineiigen Zwillingen und von 5–15 % bei zweieiigen Zwillingen weisen jedoch auch auf die Beteiligung mehrerer genetischer Faktoren hin (BERKOVIC et al., 1998). In der Humanmedizin erfolgt die Einteilung der Epilepsie häufig zusätzlich in eigene Epilepsiesyndrome (ILAE, 1989; ENGEL, 2006).

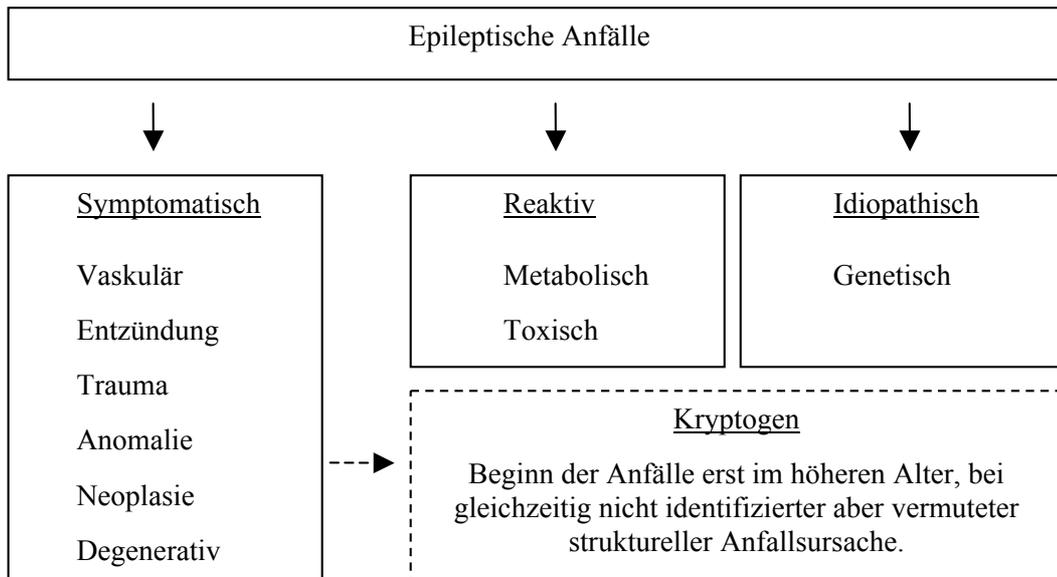


Abb. 3 Die veterinärmedizinische Einteilung epileptischer Anfälle nach zugrunde liegender Ätiologie (modifiziert nach PODELL, 2004).

Bei der Mehrzahl genetisch determinierter Epilepsien sind mehrere genetische Faktoren an der Epileptogenese beteiligt. Je nach Anzahl der an der Ausprägung des Phänotyps beteiligten Gene werden verschiedene Vererbungsmuster unterschieden (Tab. 1) (SCHEFFER & BERKOVIC, 2003; STEINLEIN, 2004b, 2008).

Tab. 1 Die Anzahl der an der Ausbildung eines Epilepsiesyndroms beteiligten Gene, legt den jeweiligen Vererbungsmodus fest (modifiziert nach STEINLEIN, 2004a).

Vererbungsmodalität	Definition
Monogen	Die Mutation eines einzelnen Gens ist fähig, den Phänotyp zu verursachen.
Major gene effect	Eine hoch penetrante Mutation, die phänotypisch nur in Erscheinung tritt, wenn der genetische Hintergrund des Patienten zusätzliche „geringere“ Mutationen in anderen Genen aufweist.
Oligogen	Der Phänotyp wird durch Mutationen in <u>einigen</u> Genen verursacht.
Polygen	Der Phänotyp wird durch Mutationen in <u>vielen</u> Genen verursacht.

Zusätzlich wird zwischen autosomaler, X-chromosomal gebundener, mitochondrialer und komplexer Vererbung unterschieden (GRODEN & LIEBERMAN, 2001; STEINLEIN, 2004a). Die Bedeutung einer bestimmten Mutation für die Ausprägung des Phänotyps wird grundsätzlich durch den Einfluss der Mutation auf die Funktion des Genproduktes, den Stellenwert des Genproduktes für eine normale Hirnfunktion und die Existenz von den Defekt kompensierenden Parallelpfaden bestimmt. Auch Einflüsse von Umweltfaktoren, epigenetische Effekte und der individuelle genetische Hintergrund des Patienten spielen bei der Ausprägung der IE eine große Rolle (STEINLEIN, 2004b). Die Erkenntnisse der letzten Jahre führten zu einem besseren Verständnis zugrunde liegender Pathomechanismen und zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien (DELGADO-ESCUETA & BOURGEOIS, 2008; STEINLEIN, 2008). Eine gezielte pharmakologische Beeinflussung des mutierten Genproduktes oder aber auch die Implantation genmanipulierter Zellen (z. B. spezielle Neurotransmitter) könnten so in Zukunft neue Behandlungsstrategien für bestimmte Epilepsiesyndrome bieten. Im Fokus der Forschung stehen aber nicht nur die an der Epileptogenese beteiligten Gene, sondern auch Gene mit Bedeutung für die Pharmakokinetik und -dynamik, wie Untersuchungen von Pgp-Polymorphismen bei Epilepsie-refraktären Patienten in der Humanmedizin (BOURNISSEN et al., 2009), oder aktuellste Studien aus der Veterinärmedizin zeigen (KENNERLY et al., 2009).

2.2. Idiopathische Epilepsie in der Humanmedizin

In der Humanmedizin entwickeln ca. 0,5–1 % der Bevölkerung eine IE (HAUSER & HESDORFFER, 1990). Aber nur ein kleiner Teil der IEs wird monogen vererbt oder ist auf chromosomale Aberration zurückzuführen. Dem weitaus größeren Teil genetisch determinierter Epilepsien liegen komplexe, oligogene oder polygene Vererbungsmuster zugrunde (STEINLEIN, 2004a; STEINLEIN, 2008). Die Identifikation von Epilepsie-Genen gelang bisher hauptsächlich bei den seltenen monogen vererbten Epilepsien. Hierbei handelt es sich meistens um Gene, die für Ionenkanäle im Gehirn kodieren (SCHEFFER & BERKOVIC, 2003; STEINLEIN, 2008). Verschiedene Subtypen von Kalium-, Natrium-, Chlorid- oder Calciumkanälen können betroffen sein, aber auch Rezeptoruntereinheiten sind als verändertes Genprodukt beschrieben (SCHEFFER

& BERKOVIC, 2003; STEINLEIN, 2008). Das erste humane Epilepsie-Gen wurde 1995 für die „autosomal dominante nächtliche Frontallappen-Epilepsie“ entschlüsselt (STEINLEIN et al., 1995). Seither wurden zahlreiche weitere Epilepsie-Gene entdeckt; eine Zusammenfassung ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tab. 2 Epilepsiesyndrome mit bekanntem genetischen Hintergrund (modifiziert nach STEINLEIN, 2004b; STEINLEIN, 2008).

Epilepsiesyndrom	Gen(e)	Chromosom	Erbgang
Autosomal dominante familiäre nächtliche Frontallappen-Epilepsie (ADNFLE)	CHRNA4 CHRN2	20q13.3 1q21	AD
Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe (BFNC)	KCNQ2 KCNQ3	20q13.3 8q24	AD
Generalisierte Epilepsie mit febrilen Anfällen plus (GEFS ⁺)	SCN1A SCN2A SCN1B GABRG ₂	2q24 2q24.3 19q13.1 5q31.1-q33.1	AD,OG
Schwere Myoklonus Epilepsie des Kindesalters (Dravet-Syndrom)	SCN1A	2q24	AD, OG
Benigne familiäre neonatal-infantile Krampfanfälle (BFNIS)	SCN2A	2q24	AD
Autosomal dominante juvenile Myoklonus-Epilepsie	GABRA1 CACNB4 CLCN2	5q34-q35 2q22-q23 3q26	(AD), OG
Juvenile myoklonische Epilepsie Typ 1	EFHC1	6p12-p11	AD
Autosomal dominante fokale Epilepsie mit akustischen Merkmalen	LGI1	10q24	AD

AD: Autosomal dominant; OG: Oligogen; (AD): Seltene monogene Vererbung ist beschrieben; CHRNA4 & CHRN2: α -4- und β -2-Untereinheit eines neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptors; KCNQ2 & KCNQ3: Kaliumkanäle; SCN1B & SCN1A & SCN2A: β -1-, α -1- und α -2-Untereinheit eines neuronalen Natriumkanals; GABRG2 & GABRA1: γ -2- und α -1-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors; CACNB4: Kalziumkanal (β -4 Untereinheit); CLCN2: Chloridkanal; EFHC1: EF-hand-containing 1; LGI1: Leucine-rich-glioma inactivated gene 1.

Nachfolgend werden die in Tabelle 2 aufgeführten Epilepsiesyndrome detailliert beschrieben.

Autosomal dominante familiäre nächtliche Frontallappen-Epilepsie (ADNFLE) – Bislang sind 2 Gene für die ADNFLE bekannt. CHRNA4 und CHRNB2; sie kodieren für die α - und β -Untereinheiten eines nikotinischen Azetylcholinrezeptors (nAChR) (STEINLEIN et al., 1995; DE FUSCO et al., 2000). Insgesamt sind 4 Mutationen für das CHRNA4-Gen und drei Mutationen für das CHRNB2-Gen bei verschiedenen Familien aus der ganzen Welt beschrieben (STEINLEIN, 2007). Vor allem die Porenregion des nAChR ist von den Mutationen betroffen, was vermutlich zu einer veränderten Leitfähigkeit oder Aktivität des Ionenkanals führt (STEINLEIN, 2004a). Als Wirkmechanismus wird eine „gain of function“ (GOF) vermutet. Es kommt zu einem verstärkten Ionenfluss durch den rezeptorgesteuerten Kanal (BERTRAND et al., 2002). Eine Hypothese ist, dass dies in präsynaptisch lokalisierten nAChRs zu einer Aktivierung inhibitorischer GABAerger Interneurone führt. Diese Interneurone spielen eine wichtige Rolle in der Synchronisierung der neuronalen Aktivität von Neocortex und Hippocampus. Eine erhöhte GABA-Ausschüttung hemmt so zunächst mehr pyramidale Zellen als sonst, und nach einer Erholungsphase kann diese verstärkte Synchronisation die einem epileptischen Anfall zugrunde liegende pathologische Hypersynchronisation im Gehirn verursachen (STEINLEIN, 2004b, 2008). Das Manifestationsalter reicht vom frühen Kindesalter bis zum späten Erwachsenenalter. Die Patienten zeigen nachts, überwiegend in der Phase 2 des Non-REM-Schlafs (Rapid Eye Movement), Serien von kurzen motorischen Anfällen. Tonisch-klonische Bewegungsmuster sind typische Charakteristika dieser Frontallappen-Epilepsie. Bei einigen Patienten kann es zunächst zu einer Verwechslung mit Hyperaktivität oder Schlafstörungen kommen. Die Anfallsdauer liegt zwischen zwei und 20 Sekunden, ist in Einzelfällen aber auch beträchtlich länger. Die Penetranz der Erkrankung beträgt 70–80 %. Eine spontane Anfallsremission ist beschrieben (SCHEFFER et al., 1995).

Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe (BFNC) – Für die BFNC sind zwei für die Untereinheiten eines spannungsabhängigen Kaliumkanals kodierende Gene bekannt. Dieser Kaliumkanal ist einer der wichtigsten Regulatoren der Aktionspotentiale im Gehirn (WANG et al., 1998; STEINLEIN, 2008). Für das

KCNQ2-Gen sind 40 Mutationen bekannt; das homologe KCNQ3-Gen ist mit drei beschriebenen Mutationen seltener betroffen (BIERVERT et al., 1998; CHARLIER et al., 1998). Es kommt zu einer verminderten Aktivität des KCNQ2/KCNQ3-Kaliumkanals. Vermutlich führt der daraus resultierende Funktionsverlust, vor allem im noch nicht voll ausgereiften Neugeborenenhirn, zu einer gesteigerten neuronalen Aktivität (WANG et al., 1998). Die Anfälle beginnen zwischen dem 1. Lebenstag und dem 4. Lebensmonat und präsentieren sich mit tonischen oder tonisch-klonischen Komponenten. Auch Apnoe, abnorme Augenbewegungen und motorische Automatismen können das Anfallsmuster prägen. Bei vielen Säuglingen kommt es nach einigen Wochen zur Anfallsremission; spätestens bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres ist der überwiegende Patientenanteil anfallsfrei (RONEN et al., 1993). Bei 10–15 % der Patienten treten im jungen Erwachsenenalter erneut epileptische Anfälle auf. Diese Patienten zeigten als Neugeborene meist eine sehr hohe Anfallsfrequenz und waren häufig auch nach Vollendung des vierten Lebensmonats nicht anfallsfrei (STEINLEIN, 2008).

Generalisierte Epilepsie mit febrilen Anfällen plus (GEFS⁺) – Der genaue Vererbungsmodus von GEFS⁺ ist bis heute nicht vollständig geklärt. Obwohl in einigen Familien eine autosomal dominante Vererbung wahrscheinlich ist, wird für den Großteil ein oligogener Erbgang oder ein major gene effect vermutet (STEINLEIN, 2008). Bislang sind vier Gene in Zusammenhang mit GEFS⁺ beschrieben. Drei davon – SCN1A, SCN2A und SCN1B – kodieren für einen spannungsabhängigen Natriumkanal (WALLACE et al., 1998; ESCAYG et al., 2000; SUGAWARA et al., 2001). Als verantwortlicher Mechanismus wird eine Inaktivierung des Na-Kanals vermutet. Durch einen persistierenden Na-Einstrom kommt es zu einer verlängerten Depolarisationsphase und nachfolgend zu einer gesteigerten neuronalen Aktivität im Gehirn (STEINLEIN, 2004a). Das vierte Gen GABRG₂ (5q31.1-q33.1) kodiert für die γ 2-Untereinheit des GABA_A-Rezeptors (WALLACE et al., 1998; ESCAYG et al., 2000; SUGAWARA et al., 2001; WALLACE et al., 2001). Das klinische Bild ist sehr heterogen, typisch sind aber Fieberkrämpfe, die über das sechste Lebensjahr hinaus auftreten. Afebrile Anfallsmuster, wie generalisierte tonisch-klonische Krämpfe, Myoklonien, Absencen, atonische Anfälle und partielle Anfälle können ebenso vorkommen (SCHEFFER & BERKOVIC, 1997).

Dravet-Syndrom (SMEI, Severe myoclonic epilepsy of infancy) – Bei bis zu 80 % der Dravet-Syndrom-Patienten sind Mutationen im schon für die GEFS⁺ beschriebenen SCN1A-Gen dokumentiert. Es handelt sich hierbei jedoch meist um „De-novo“-Mutationen, die zur Trunkierung des kodierten Proteins führen. Der unterschiedliche Schweregrad von GEFS⁺ und SMEI könnte dadurch erklärt werden, dass die Mutationen bei SMEI vermutlich in einem für die Funktion des Natriumkanals absolut kritischen Bereich liegen und bei GEFS⁺ in einem für die volle Funktionsfähigkeit weniger bedeutenden Bereich. SMEI könnte also eine schwere Form der GEFS⁺ darstellen (SINGH et al., 2001; STEINLEIN, 2008). Bei SMEI-Patienten treten zwischen dem 3. und 9. Lebensmonat überwiegend fieberassoziierte generalisierte klonische, tonisch-klonische oder myoklonische Anfälle auf. Im zweiten Lebensjahr stellen sich dann refraktäre Anfälle sowie afebrile Anfallsmuster ein. Über eine zunächst verzögerte psychomotorische Entwicklung kommt es letztendlich zum totalen Entwicklungsstopp der Kinder (SCHEFFER & BERKOVIC, 2003; STEINLEIN, 2008).

Benigne familiäre neonatal-infantile Krampfanfälle (BFNIC) – Der BFNIC liegt eine Mutation im SCN2A Gen zugrunde, welches bereits in Zusammenhang mit GEFS⁺ beschrieben ist. Bei diesem Syndrom können die Krampfanfälle sowohl im Neugeborenenalter als auch im frühkindlichen Alter erstmalig auftreten (HERON et al., 2002; STEINLEIN, 2008).

Autosomal dominante juvenile Myoklonus-Epilepsie – Bei den meisten betroffenen Patienten liegt der autosomal dominanten juvenilen Myoklonus-Epilepsie ein oligo- oder polygener Erbgang zugrunde. Mutationen in Untereinheiten des GABA_A-Rezeptors werden als Ursache vermutet. Bei einer Familie wurde ein Aminosäureaustausch im GABRA1-Gen (5q34-q35) nachgewiesen. Weitere mit diesem Syndrom in Zusammenhang stehende Gene sind das CACNB4-Gen (Ca²⁺-Kanal) und das CLCN2-Gen (spannungsabhängiger Chloridionenkanal). Das Krankheitsbild ist geprägt durch Myoklonien und generalisierte tonisch-klonische Anfälle, z. T. treten auch Absenzen auf (COSSETTE et al., 2002; STEINLEIN, 2004a).

Autosomal dominante fokale Epilepsie mit akustischen Merkmalen (ADFEAM/ADPEAF) – Das für die ADFEAM verantwortliche Gen (LGI1) war das erste für eine IE entdeckte Gen, das nicht für einen Ionenkanal kodierte. Für das LGI1-Gen sind sowohl „missense“- Mutationen als auch trunkierende Mutationen bekannt. Die Funktion des von ihm kodierten Genproduktes ist bis heute nicht vollständig geklärt. Einige Sequenzmotive des Proteins, wie LRR (leucin rich repeat motif am N-terminalen Ende) und EARs (epilepsy associated repeats am C-terminalen Ende), lassen auf einen Einfluss bei Protein-Protein-Interaktionen schließen (KALACHIKOV et al., 2002; STAUB et al., 2002). Es wird vermutet, dass eine LGI1-Mutation zu einer veränderten synaptischen Transmission und nachfolgend zu epileptischen Anfällen führt (FUKATA et al., 2006). Das Anfallsmuster ist geprägt von einfach fokalen Anfällen mit vorwiegend auditiven, manchmal aber auch visuellen Halluzinationen (WINAWER et al., 2000).

Weitere, aber nur in einzelnen Familien beschriebene, nicht für einen Ionenkanal kodierende Epilepsie-Gene sind das EFHC1-Gen (juvenile Myoklonus-Epilepsie Typ I) und das MASS1/VLGR1-Gen (nachgewiesen bei einer Familie mit Fieberkrämpfen) (NAKAYAMA et al., 2002; STEINLEIN, 2004a; STEINLEIN, 2008). Die bisher aufgeführten IE-Syndrome gehören überwiegend zu den eher seltenen monogen vererbten Epilepsien. Aufgrund eines meist poly- oder oligogenen Erbgangs der vielen anderen IEs, ist die Identifizierung entsprechender Gene hier weitaus schwieriger (STEINLEIN, 2004a). Eine Sonderstellung nehmen die progressiven Myoklonus-Epilepsien ein. Sie umfassen eine sehr heterogene Gruppe zumeist stoffwechselbedingter Epilepsien. Anfälle machen hier nur einen kleinen Teil der Krankheitssymptomatik aus. Klinisch oft bedeutender sind andere Symptome, wie Beeinträchtigung der psychomotorischen Entwicklung oder Demenzentwicklung (STEINLEIN, 2004a). Diese Epilepsien gehören im engeren Sinn nicht zu den IEs. Bekannte Myoklonus-Epilepsien sind das Unverricht-Lundborg-Syndrom, die Lafora-Epilepsie, die NCL, Myoklonische Epilepsie mit „ragged fibers“ (MERRF), Sialidosen und die Dentato-rubrale pallido-luysische Atrophie (DRPLA). Der molekulargenetische Hintergrund ist bei allen weitestgehend bekannt (SHAHWAN et al., 2005).

2.3. Idiopathische Epilepsie beim Hund

Auch beim Hund wird für die IE aufgrund familiärer Häufungen seit vielen Jahren eine genetische Prädisposition postuliert. Gleichzeitig stellt die IE beim Hund die häufigste Epilepsieform dar (FISCHER, 1995). Die ersten rassespezifischen IEs wurden für den Beagle, den britischen und den belgischen Schäferhund dokumentiert (VAN DER VELDEN, 1968; BIELFELT et al., 1971; FALCO et al., 1974). In den letzten Jahren folgten zahlreiche Veröffentlichungen über weitere betroffene Rassen. Mittels Segregations- und Familienanalysen konnte in vielen Fällen eine genetische Basis der Epilepsie nachgewiesen werden (SRENK et al., 1994; JAGGY et al., 1998; KATHMANN et al., 1999; BERENDT et al., 2002; OBERBAUER et al., 2003; PATTERSON et al., 2003; PATTERSON et al., 2005; CASAL et al., 2006; JOKINEN et al., 2007; LICHT et al., 2007; BERENDT et al., 2008). Auch der IE beim Hund wird überwiegend ein komplexer Erbgang zugrunde gelegt, weshalb sich die molekulargenetische Aufklärung entsprechend schwer gestaltet. Eine Genidentifizierung gelang erstmals 2005 für den Rauhaardackel; einer im engeren Sinn jedoch nicht zu den IEs zählenden Myoklonus-Epilepsien (LOHI et al., 2005). Kürzlich gelang der Durchbruch in der genetischen Aufklärung der IE des Lagotto Romagnolos (personal communication, LOHI, 2009). Die Publikation entsprechender Daten ist in nächster Zukunft zu erwarten und stellt dann die erste Genidentifikation im Rahmen einer IE (in der Veterinärmedizin) dar. Im Nachfolgenden wird ein Überblick über den aktuellen Kenntnisstand der IE bei den einzelnen Hunderassen gegeben (Publikationen der letzten 10 Jahre).

Belgischer Schäferhund – VAN DER VELDEN vermutete bereits 1968 eine starke genetische Prädisposition für die IE des Belgischen Schäferhundes (VAN DER VELDEN, 1968). FAMULA und Mitarbeiter bestätigten dies später mittels Segregationsanalysen (FAMULA et al., 1997; FAMULA & OBERBAUER, 1998, 2000). Hierbei stellte sich ein Heritabilitätsindex von 0,77 heraus und eine Prävalenz von 17 % wurde vermutet. Ein polygener Erbgang ist wahrscheinlich (OBERBAUER et al., 2003). BERENDT und Mitarbeiter lieferten 2008 die Ergebnisse bezüglich klinischer Ausprägung und Prävalenz der Epilepsie innerhalb der dänischen Population (Variante Groenendael und Tervueren des belgischen Schäferhundes). Die Prävalenz innerhalb der untersuchten Population lag bei 9,5 % (49 erkrankte Hunde). Der 1. Anfall trat durchschnittlich mit

3,3 Jahren (0,5–8) auf. Erkrankte Hündinnen waren im Vergleich zu erkrankten Rüden überrepräsentiert. Bei 25 % manifestierten sich die Anfälle fokal, 53 % hatten fokale Anfälle mit sekundärer Generalisation und 18 % hatten primär generalisierte Anfälle. In 4 % der Fälle konnten die Anfälle nicht klassifiziert werden. Sechzehn Prozent der an der Studie beteiligten Hunde wurden aufgrund der Epilepsie euthanasiert. Die mediane Überlebensdauer nach dem 1. Anfall lag bei 2,5 Jahren. Nicht kastrierte Hunde hatten gegenüber kastrierten Hunden ein signifikant erhöhtes Risiko, euthanasiert zu werden. Die Identifikation eines verantwortlichen Gens gelang bislang nicht (BERENDT et al., 2008).

Labrador Retriever – HEYNOLD und Mitarbeiter untersuchten 1997 klinische und therapeutische Aspekte der IE des Labrador Retrievers; 54 Hunde wurden untersucht (HEYNOLD et al., 1997). Das Alter bei Anfallsbeginn lag zwischen fünf Monaten und sieben Jahren. Generalisierte Anfälle mit Bewusstseinsverlust und tonisch-klonischen Komponenten dominierten dabei das klinische Bild. Eine Unterscheidung zwischen primär und sekundär generalisierten Anfällen erfolgte nicht. Die Anfallsfrequenz variierte individuell. Hunde mit einem höheren Alter bei Anfallsbeginn hatten einen deutlich milderen Krankheitsverlauf als Hunde mit sehr jungem Manifestationsalter. Hunde mit einer niedrigen Anfallsfrequenz und einer insgesamt niedrigen Anfallsanzahl sprachen besonders gut auf eine Therapie an (HEYNOLD et al., 1997). Die Stammbaumanalysen sprechen bislang für ein polygen, autosomal rezessives Vererbungsmuster (JAGGY et al., 1998). Eine Prävalenzstudie von BERENDT und Mitarbeitern ergab eine Prävalenz von 3,1 % für die dänische Labrador Population (BERENDT et al., 2002). Allerdings wurde in dieser Studie nicht streng zwischen IE und anderen Epilepsieätiologien unterschieden. Die Identifikation eines verantwortlichen Gens gelang bislang nicht.

Berner Sennenhund – KATHMANN und Mitarbeiter beschrieben 1999 das klinische Bild und den Vererbungsmodus der IE beim Berner Sennenhund; 50 Hunde mit IE wurden untersucht. Die Stammbaumanalysen lassen einen polygenen Erbgang vermuten. Rüden waren häufiger betroffen als Hündinnen. Fast alle Hunde zeigten generalisierte tonisch-klonische Anfälle mit Bewusstseinsverlust und einer typischen prä- und postiktalen Phase. Das durchschnittliche Alter bei Anfallsbeginn lag bei 2,2 Jahren; wobei der überwiegende Teil der Hunde den ersten Anfall zwischen dem 1. und 3.

Lebensjahr hatte. Betroffene Hunde mit ebenfalls erkrankten Eltern waren dabei bei Anfallsbeginn signifikant jünger als betroffene Hunde mit gesunden Eltern. Die Identifikation eines verantwortlichen Gens gelang bislang nicht (KATHMANN et al., 1999).

Shetland Sheepdog (Sheltie) – MORITA und Mitarbeiter untersuchten 2002 die IE innerhalb einer Shetland Sheepdog Familie. Zwei extra für diese Studie produzierte Würfe dienten neben den anderen aus der Familie stammenden Hunden zur prospektiven Datenerhebung. Die Stammbaumanalysen lassen einen komplexen Erbgang vermuten. Das Alter bei Anfallsbeginn lag überwiegend zwischen einem und 1,5 Jahren. Die Anfallsfrequenz variierte von einem Anfall pro Woche bis zu einem Anfall alle sechs Monate. Die Krampfanfälle traten überwiegend nachts auf und waren meist generalisiert mit Bewusstseinsverlusts und tonisch-klonischen Komponenten. Die betroffenen Hunde zeigten sowohl eine ausgeprägte prä- als auch postiktale Phase. EEG-Untersuchungen ergaben einen primären epileptischen Fokus im Bereich des Frontallappens (Spikes und Sharp Waves), aber auch Parietal- und Okzipitallappen zeigten paroxysmale Veränderungen. Bei einem Teil der Hunde fanden sich erhöhte Glutamat- und Aspartat-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis (CSF). Patho- und pathohistologische Veränderungen fanden sich vorwiegend im Bereich des Frontallappens. Hierzu zählten Veränderungen in den Nervenzellen mit perineuronal lokalisierten basophilen Inkrustationen, Astrozytenschwellung und endothelialen Schwellungen der Gefäße. Die Identifikation eines verantwortlichen Gens gelang bislang nicht (MORITA et al., 2002).

Magyar Vizsla – PATTERSON und Mitarbeiter untersuchten 2003 die IE des Vizslas; 29 betroffene Hunde wurden untersucht. Mittels Stammbaumanalysen konnte ein gemeinsamer männlicher Vorfahre für alle 29 betroffenen Hunde ermittelt werden. Ein autosomal rezessiver Erbgang ist wahrscheinlich, aber auch ein polygener Erbgang kann nach derzeitigem Erkenntnisstand nicht sicher ausgeschlossen werden. Eine Geschlechtsprädisposition wurde nicht festgestellt. Die Anfälle waren bei 79 % der Hunde fokal, davon einfach fokal bei 69 %, sekundär generalisiert bei 22 % und komplex fokal bei 9 %. Die restlichen 21 % zeigten primär generalisierte Anfälle. Die postiktale Phase war durch Unruhe, Desorientierung und Müdigkeit gekennzeichnet und dauerte bis zu 20 Minuten. Die Anfallsfrequenz variierte von einem bis 100 Anfällen pro Jahr (Median: neun

Anfälle pro Jahr). Eine regelmäßige medikamentöse Therapie erhielten nur 48 % der Hunde. Davon bekamen 57 % Phenobarbital, 7 % Primidon, 7 % Kaliumbromid, 21 % Phenobarbital und Kaliumbromid in Kombination. Sieben Prozent der Hunde erhielten drei Antiepileptika. Bei 21 % der therapierten Hunde wurde von den Besitzern ein ungenügender Therapieerfolg berichtet. Die Identifikation eines verantwortlichen Gens gelang bislang nicht (PATTERSON et al., 2003).

Englischer Springer-Spaniel – PATTERSON und Mitarbeiter untersuchten 2005 das klinische Bild und den Vererbungsmodus der IE bei 45 Englischen Springer-Spanieln. Das Ergebnis der einfachen Segregationsanalyse von 26 betroffenen Hunden lässt einen partiell penetranten autosomal rezessiven Erbgang vermuten. Aber auch ein polygener Erbgang ist möglich. Eine Geschlechtsprädisposition lag nicht vor. Das mediane Alter bei Anfallsbeginn lag bei 3 Jahren. Dennoch hatten 20 % der Hunde den 1. Anfall erst zwischen dem 5. und 6. Lebensjahr. Bei diesen Hunden wurde auf das Vorliegen einer Spätmanifestation („late onset epilepsy“) geschlossen. Die Anfälle waren bei 47 % generalisiert und bei 53 % fokal mit häufig sekundärer Generalisation. Die Anfallsfrequenz variierte von einem Anfall alle zwei Jahre bis zu 12 Anfällen pro Monat. Achtunddreißig Prozent der untersuchten Hunde hatten im Verlauf der Anfallserkrankung mindestens einen Tag mit Serienanfällen. Eine medikamentöse Therapie erhielten nur 67 % der 45 Hunde, davon 33 % Phenobarbital, 13 % Kaliumbromid und 20 % eine Kombination aus beidem. Dreiundzwanzig Prozent der Besitzer gaben einen guten, 47 % einen moderaten und 30 % einen schlechten Therapieerfolg an. Die Identifikation eines verantwortlichen Gens gelang bislang nicht (PATTERSON et al., 2005).

Irischer Wolfshund – 2006 untersuchten CASAL und Mitarbeiter 146 Irische Wolfshunde mit IE. Die 146 betroffenen Hunde stammten aus 115 Würfen. Männliche Tiere waren häufiger betroffen als weibliche Tiere. Der berechnete Inzuchtkoeffizient betrug 0,156 (0–0,35). Ein autosomal rezessiver Erbgang mit unvollständiger Penetranz wird vermutet; sowie ein höheres Erkrankungsrisiko für männliche Tiere. Das Alter bei Anfallsbeginn lag in 73 % der Fälle um das 3. Lebensjahr. Dabei hatten signifikant mehr Hunde ihren 1. Anfall vor dem 3. Lebensjahr als danach. Die Lebenserwartung erkrankter Hunde war, verglichen mit der Lebenserwartung einer Kontrollpopulation, um zwei Jahre verringert. Von

den untersuchten Hunden waren 126 bereits verstorben, hiervon 60 % aufgrund der Epilepsie. Pathologische Untersuchungen an neun Hunden ergaben keinerlei Hinweise auf eine zugrunde liegende Anfallsursache. Die Identifikation eines verantwortlichen Gens gelang bislang nicht (CASAL et al., 2006).

Lagotto Romagnolo (Italienischer Trüffelhund) – Die 2007 von JOKINEN und Mitarbeitern beschriebene „Benigne familiär juvenile Epilepsie“ des italienischen Trüffelhundes war und ist die erste in der Veterinärmedizin beschriebene, gutartig verlaufende Epilepsieform. Stammbaumanalysen wiesen auf einen autosomal rezessiven Erbgang hin. Das Alter bei Anfallsbeginn lag zwischen fünf und neun Wochen. Der gutartige Verlauf war durch das spontane Einsetzen einer Remission zwischen der 8. und 13. Lebenswoche gekennzeichnet. Die Anfälle selbst waren vor allem durch generalisierten Tremor, Ataxie und Steifheit charakterisiert. Nur ein Teil der Hunde zeigte generalisierte Anfälle in Seitenlage mit Bewusstseinsverlust. Obwohl diese Anfallssemiotik insgesamt eher ungewöhnlich für epileptische Anfälle ist, zeigten viele betroffene Hunde einen für eine Epilepsie typischen Elektroenzephalogrammbefund (EEG). Einige Hunde hatten neben den eigentlichen Anfällen zusätzliche interiktale Symptome wie Ataxien und Hypermetrien. Die Anfallsfrequenz reichte von mehreren Anfällen pro Tag bis zu einem Anfall in der Woche. Die Anfallsdauer variierte von zehn Sekunden bis zu mehrere Minuten. Die pathologischen und histopathologischen Veränderungen waren vor allem auf den Bereich des Kleinhirns beschränkt. Hierbei wurden ein verkleinertes Cerebellum, intrazytoplasmatische Einschlüsse in den Purkinje-Zellen und der Untergang vereinzelter Purkinje-Zellen dokumentiert. Bei drei Hunden stoppten die Anfälle nicht und sie zeigten auch im fortgeschrittenen Alter wiederholt epileptische Anfälle. Gemeinsamkeiten mit dem in der Humanmedizin bekannten BFNC oder BFNIC werden für diese Epilepsie diskutiert (JOKINEN et al., 2007). Jüngst gelang für die „Benigne familiär juvenile Epilepsie“ des Lagotto Romagnolo mittels genomweiter Assoziationsstudien der molekulargenetische Durchbruch (personal communication, LOHI, 2009). Damit ist offensichtlich das erste canine Epilepsie-Gen für eine Form der IE entdeckt.

Standardpudel – 2007 untersuchten LICHT und Mitarbeiter 30 an „wahrscheinlich IE“ erkrankte Standardpudel. Der Begriff wahrscheinliche IE (probable idiopathic epilepsy) wurde von den Autoren aufgrund der weniger

strengen Einschlusskriterien gewählt. Die Segregationsanalysen lassen einen rezessiv-autosomalen Erbgang mit nahezu vollständiger Penetranz vermuten. Eine Geschlechtsprädisposition lag nicht vor. Das mediane Alter bei Anfallsbeginn lag bei 3,7 Jahren. Auch hier zeigte ein Teil der Hunde den 1. Anfall erst nach Vollendung des 5. Lebensjahres („late onset epilepsy“). Die Anfälle waren bei 93 % der Hunde fokal, davon bei 33 % generalisiert. Generalisierte Anfälle waren überwiegend von tonisch-klonischen Komponenten geprägt. Nur 13 % der Hunde erhielten eine medikamentöse Therapie, bei allen kam es daraufhin zu einer deutlichen Anfallsreduktion. Die Identifikation eines verantwortlichen Gens gelang bislang nicht (LICHT et al., 2007).

Border Terrier – 2008 untersuchten KLOENE und Mitarbeiter die Epilepsie beim Border Terrier. Daten von 365 Border Terriern lagen vor, davon waren 47 Hunde betroffen und 318 Hunde gesund. Die Prävalenz von Krampfanfällen lag bei 13,1 %. Eine Geschlechtsprädisposition bei erkrankten Hunden lag nicht vor. Der 1. Anfall manifestierte sich durchschnittlich in einem Alter von 3,15 Jahren. Bei etwa 70 % der erkrankten Hunde war der vorherrschende Anfallstyp generalisiert, wobei bei 45 % das Anfallsbild von tonischen Komponenten geprägt war. Überraschenderweise hatten 80 % der Hunde während eines Anfalls ein erhaltenes Bewusstsein. Die Anfallsfrequenz war bei 33 Hunden eher gering (vereinzelte Krampfanfälle pro Jahr), 13 Hunde zeigten mehrere Anfälle pro Monat und nur ein Hund hatte mehrere Anfälle pro Woche. Umfangreiche Untersuchungen, inklusive eines bei einem Großteil der Hunde durchgeführten metabolischen Screenings auf angeborene Stoffwechselkrankheiten, verliefen unauffällig. Stammbaumanalysen und das wiederholte Auftreten erkrankter Hunde in verschiedenen Würfen aus Anpaarungen derselben Vätertiere mit unterschiedlichen Muttertieren oder Anpaarungen derselben Muttertiere mit unterschiedlichen Vätertieren lässt eine starke genetische Komponente für die Epilepsie des Border Terriers vermuten (KLOENE et al., 2008).

Die IE ist darüber hinaus in älteren Publikationen auch für den Beagle, den britischen Schäferhund, den Golden Retriever und den Wolfsspitz (Keeshound) dokumentiert (BIELFELT et al., 1971; FALCO et al., 1974; SRENK et al., 1994; HALL & WALLACE, 1996). Die Myoklonus-Epilepsie des Rauhaardackels wird im engeren Sinn nicht zu den IEs gezählt. Da aber hier 2005 die molekulargenetische Aufklärung gelang, wird nachstehend ein kurzer Überblick

gegeben.

Myoklonus-Epilepsie des Rauhaardackels – Die Myoklonus-Epilepsie des Rauhaardackels ist eine autosomal rezessiv vererbte Speicherkrankheit (LOHI et al., 2005). Etwa 5 % der englischen Rauhaardackel-Population ist betroffen. Das typische Manifestationsalter liegt zwischen dem 5. und 8. Lebensjahr. Klinisch zeigen die Hunde generalisierten Tremor, Myoklonien („twitches“), Zuckungen im Kopfbereich („jerks“) und generalisierte myoklonische Krampfanfälle (SCHOEMAN et al., 2002). Die Symptome sind häufig durch visuelle Stimuli oder Geräusche auslösbar. Alle erkrankten Dackel wiesen spezifische Veränderungen im EPM2B-Gen auf. Es handelt sich hierbei um eine „tandem repeat expansion“ (Vervielfachung bestimmter DNS-Sequenzen) (LOHI et al., 2005). EPM2B kodiert für das Protein Malin, ein für den Glykogenabbau wichtiges Enzym. Bei einem Defekt dieses Enzyms, kommt es zu intrazellulären Einlagerungen von Polyglukosanen, den PAS-(periodic acid-Schiff) positiven Lafora-Bodies, im Gehirn und anderen Geweben. Auch für andere Hunderassen wie Pudel, Basset, Pointer und Corgi ist diese Myoklonus-Epilepsie beschrieben (HOLLAND et al., 1970; DAVIS et al., 1990; KAISER et al., 1991; SCHOEMAN et al., 2002). Ein Gentest zur Diagnosesicherung und Identifizierung von Anlageträgern steht aktuell zur Verfügung (LOHI et al., 2005). Beim Menschen ist diese Form der Myoklonus-Epilepsie als Lafora Syndrom bekannt, hat aber im Gegensatz zum Hund einen stark progressiven Verlauf. Sie zählt zu den schwersten Epilepsieformen des jungen Erwachsenenalters (MINASSIAN, 2002; LOHI et al., 2005). Auch hier dominieren zunächst myoklonische Krampfanfälle, die später in Begleitung schwerster motorischer Störungen und geistigen Verfalls zum Tod führen. Bisher sind für den Menschen zwei (von drei vermuteten) Genloci bekannt, EPM2A und NHLRC1 (EPM2B) (IANZANO et al., 2005; LOHI et al., 2007).

3. Pharmakoresistenz

Die medikamentöse Therapie mit Antiepileptika (AEDs), ist noch immer das 1. Mittel der Wahl bei der Therapie einer Epilepsie (LÖSCHER & POTSCHKA, 2002; GO & SNEAD, 2008). Im Folgenden wird ein Überblick über den aktuellen Stand der Pharmakotherapie und die Bedeutung von Pharmakoresistenzen sowie über mögliche zugrunde liegende Ursachen gegeben.

3.1. Aktueller Stand der Pharmakotherapie

Erst seit kurzem steht in der Veterinärmedizin mit Phenobarbital ein zugelassenes Antiepileptikum zur Therapie epileptischer Anfälle zur Verfügung. Oft müssen zusätzlich Humanarzneimittel für die Epilepsitherapie bei Hund und Katze umgewidmet werden (POTSCHKA, 2009). Hiervon kommen jedoch nur eine Handvoll der in der Humanmedizin zur Verfügung stehenden Substanzen in Frage. Dies liegt zumeist in den pharmakokinetischen Unterschieden zwischen Mensch und Tier begründet. Überwiegend ist eine beim Tier unzureichend lange Eliminationshalbwertszeit die Ursache (LÖSCHER, 2003). Ein weiterer limitierender Faktor für den Einsatz mancher Antiepileptika ist der damit verbundene hohe Kostenaufwand; so kann die Therapie mit Zonisamid oder Levetiracetam für einen größeren Hund bis zu mehrere 100 Euro im Monat kosten. Eine Übersicht über die derzeit beim Hund eingesetzten Antiepileptika ist in Tabelle 3 zusammengefasst. Die genannten Substanzen verfolgen unterschiedliche Wirkprinzipien, sollen aber letztendlich alle über eine Reduzierung der exzitatorischen Aktivität (durch Verstärkung der inhibitorischen Neurotransmission oder Unterdrückung der exzitatorischen Neurotransmission) im Gehirn zu einer verminderten Anfallsaktivität und Erhöhung der Krampfschwelle führen (POTSCHKA, 2009). Die am häufigsten für den Hund eingesetzten AEDs sind Phenobarbital und Kaliumbromid (POTSCHKA, 2009).

Tab. 3 Derzeit für die Therapie der Epilepsie des Hundes eingesetzte Antiepileptika (modifiziert nach POTSCHKA, 2009).

Antiepileptikum	Hauptwirkung	Eliminationshalbwertszeit (h)
Phenobarbital	Agonist am GABA _A -Rezeptor	24–40
Kaliumbromid	Hyperpolarisation von Nervenzellen	15–20 Tage
Felbamat	Antagonist am NMDA-Rezeptor, Reduktion von Na-Strömen	5–7
Zonisamid	Hemmung von Ca ²⁺ -Kanälen, Reduktion von Na-Strömen	15–20
Gabapentin	Hemmung von Ca ²⁺ -Kanälen	2–4
Levetiracetam	Modifikation der Transmitterfreisetzung	4–6

Aufgrund mitunter nicht zufriedenstellender Wirksamkeit und unerwünschter Nebenwirkungen der bekannten AEDs nahm das Bestreben zur Entwicklung neuer antikonvulsiv wirkender Substanzen in den letzten Jahren stark zu. In jüngster Zeit zählt hierzu die Substanz ELB 131–138, ein aktuell für die Epilepsitherapie beim Hund entwickelter Wirkstoff. ELB 131–138 hat sich in ersten klinischen Pilotstudien als antikonvulsiv wirksam herausgestellt und befindet sich derzeit in der weiteren klinischen Erprobung (RIECK et al., 2006; POTSCHKA, 2009). Auch Seletacetam, ein Pyrrolydon-Derivat ähnlich dem Levetiracetam, aber mit größerer Effektivität und weniger Nebenwirkungen, zeigte im Tiermodell eine sehr erfolgversprechende antikonvulsive Wirkung sowohl bei fokalen als auch bei generalisierten Epilepsien (MATAGNE et al., 2009).

3.2. Bedeutung und Definition einer Pharmakoresistenz

Während in der Humanmedizin neben einer Therapie mit AEDs bereits weitere therapeutische Möglichkeiten wie diätetische Maßnahmen (ketogene Diät), Vagusnervstimulation, transkranielle Magnetstimulation, Implantation elektrischer Hirn-Stimulatoren (Schrittmacher) oder die chirurgische Resektion des epileptischen Fokus (Kraniotomie oder Gamma knife) etabliert oder in der

klinischen Erprobung sind (KWAN & BRODIE, 2006; SCHUELE & LUDERS, 2008; NOACHTAR & BORGGRAEFE, 2009), stellt die dauerhafte Pharmakotherapie in der Veterinärmedizin noch immer die einzige routinemäßig eingesetzte Therapieform dar (LÖSCHER & POTSCHKA, 2002). Doch bei etwa 1/3 der Patienten in Veterinär- und Humanmedizin wird trotz adäquater Therapie mit gängigen AEDs kein zufriedenstellendes Langzeitergebnis (Anfallsreduktion) erzielt; in diesen Fällen spricht man von einer refraktären oder pharmakoresistenten Epilepsie (SCHWARTZ-PORSCHE & JURGENS, 1991; REGESTA & TANGANELLI, 1999; KWAN & BRODIE, 2000; LÖSCHER, 2003; SILLANPAA & SCHMIDT, 2006). In der Humanmedizin sind vor allem Patienten mit einer Temporallappen-Epilepsie betroffen, der pharmakoresistente Anteil liegt hier bei ca. 60–70 % (LEPPIK, 1992). Eine unzureichend kontrollierte Epilepsie hat für die betroffenen Patienten oft weitreichende Folgen. In der Veterinärmedizin bedeutet dies häufig die Euthanasie des Tieres (LÖSCHER, 2003) und für Patienten der Humanmedizin soziale Isolation, Kohärenz psychischer Krankheiten (z. B. Depression) und ein stark erhöhtes Mortalitätsrisiko durch Status epilepticus oder plötzlichen Hirntod („Sudden Unexpected Death“) (SCHUELE & LUDERS, 2008).

Ein bislang ungelöstes Problem besteht bezüglich der, sowohl in der Veterinärmedizin als auch in der Humanmedizin, fehlenden einheitlichen Definition refraktärer Epilepsien. Dies ist aber vor allem in der Humanmedizin, in Hinblick auf die Entscheidung zu einem riskanten Epilepsie-chirurgischen Eingriff oder zum objektiven Vergleich epidemiologischer Studien, von herausragender Bedeutung (KWAN & BRODIE, 2000; GO & SNEAD, 2008; SCHUELE & LUDERS, 2008). Verschiedene Faktoren müssen bei der Definition des Begriffes der Pharmakoresistenz berücksichtigt werden. Hierzu zählen vor allem die Anzahl der ohne Erfolg eingesetzten Antiepileptika, der Zeitraum, über den diese ohne Erfolg eingesetzt wurden, und die Bestimmung einer „nicht adäquaten“ Anfallsfrequenz (BERG, 2006; GO & SNEAD, 2008). Letztere stellt hierbei die größte Schwierigkeit dar. In der Humanmedizin ist es möglich, eine akzeptable Anfallsfrequenz individuell durch die Beeinträchtigung des sozialen Lebens des einzelnen Patienten zu gewichten (GO & SNEAD, 2008). Bei Hunden ist dies nur eingeschränkt anhand der Bewegungsfähigkeit und Interaktion mit der Umwelt möglich. Überwiegend wird eine nicht zufriedenstellende

Anfallsfrequenz jedoch durch die individuelle Belastungsgrenze des Besitzers und dessen subjektiver Entscheidung zur Euthanasie bestimmt. Dennoch hat sich mehr oder weniger einheitlich folgende Definition für die Tiermedizin durchgesetzt: Eine refraktäre Epilepsie liegt vor, wenn trotz angemessener Therapie mit zwei geeigneten Antiepileptika (bei maximal tolerierter Dosis) keine „adäquate“ Anfallsreduktion erreicht wird (PLATT et al., 2006b; VON KLOPMANN et al., 2007; VOLK et al., 2008). Als adäquat wird hierbei von vielen eine Anfallsreduktion um 50 % definiert (PLATT et al., 2006b; VON KLOPMANN et al., 2007; VOLK et al., 2008).

In der Humanmedizin liegt einer refraktären Epilepsie in 25 % der Fälle eine falsch gestellte Diagnose zugrunde. Hierbei können sowohl „pseudoepileptische“ Anfälle, als auch die Diagnose eines falschen Epilepsiesyndroms eine Rolle spielen. Dies zeigt wie wichtig bei Vorstellung eines Epilepsie-refraktären Patienten die Reevaluierung der gestellten Diagnose und der Auswahl des jeweiligen Medikamentes ist (SCHUELE & LUDERS, 2008). Auch die Entwicklung einer Wirkstofftoleranz (durch Enzyminduktion) oder Interaktionen mit anderen Medikamenten, wie für einige AEDs beschrieben, muss bei einem refraktären Epilepsiepatienten berücksichtigt und über eine jeweilige Dosisanpassung oder Änderung der Therapie reguliert werden (SOTANIEMI et al., 1978; DIAZ et al., 2008; POTSCHKA, 2009).

3.3. Mögliche Ursachen einer Pharmakoresistenz

Trotz des großen biomedizinischen Fortschrittes in den letzten Jahren sind die exakten Mechanismen in der Vermittlung einer Pharmakoresistenz bis heute nicht hinreichend geklärt. Nach derzeitigem Kenntnisstand wird ein Zusammenspiel krankheitsbedingter, pharmakologischer und genetischer Einflüsse postuliert (Abb. 4) (LÖSCHER & POTSCHKA, 2002; SCHMIDT & LÖSCHER, 2009).

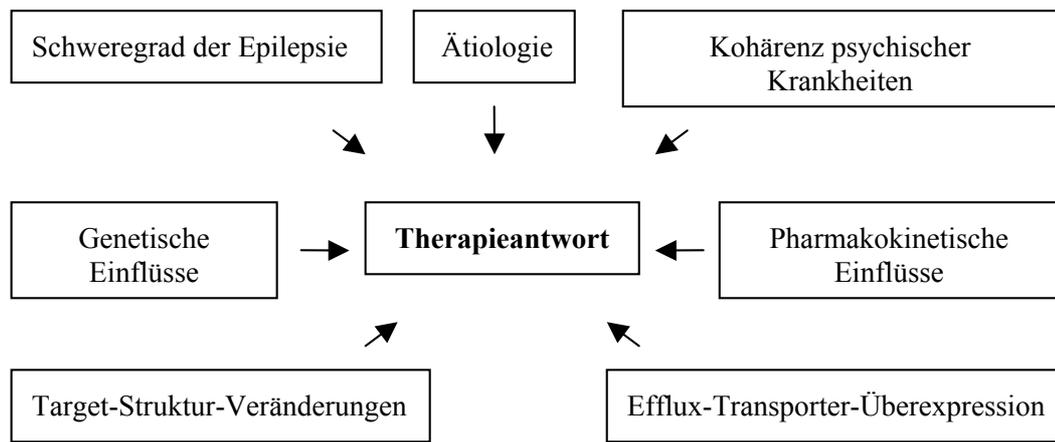


Abb. 4 Zusammenspiel möglicher Faktoren in der Vermittlung einer Pharmakoresistenz (modifiziert nach SCHMIDT & LÖSCHER, 2009).

Vor allem die Mutlidrug-Transporter-Hypothese, die Target-Struktur-Hypothese und seit Kurzem auch das „inherent severity model of epilepsy“ stehen hierbei als vermittelnde Mechanismen im Fokus der Forschung (SCHMIDT & LÖSCHER, 2009).

Target-Struktur-Veränderung – Alle AEDs besitzen spezifische Zielstrukturen, wie spannungsabhängige Ionenkanäle oder GABA_A/Glutamat-Rezeptoren, über die sie ihre Wirkung entfalten. Es wird vermutet, dass eine Veränderung dieser Zielstrukturen in einer verminderten Sensitivität gegenüber den jeweiligen AEDs resultiert. Die Folge ist eine herabgesetzte therapeutische Wirksamkeit des eingesetzten AEDs (ELGER, 2003). Veränderungen solcher Zielstrukturen in Zusammensetzung, Verteilung oder Sensitivität konnten bereits im epileptischen Gewebe von Patienten in der Humanmedizin und im Tiermodell nachgewiesen werden (KWAN & BRODIE, 2002; REMY & BECK, 2006) (LOMBARDO et al., 1996; KAPUR & MACDONALD, 1997; REMY et al., 2003a). So wurde eine verminderte Sensitivität von spannungsabhängigen Na-Ionenkanälen für Carbamazepin in chirurgisch reseziertem Hirngewebe Epilepsie-refraktärer Patienten beschrieben (REMY et al., 2003b; JANDOVA et al., 2006). Eine infolge der epileptischen Anfälle ausgelöste Veränderung von Ionenkanal-Untereinheiten (auf Transkriptionsebene und/oder im Rahmen der posttranslationalen Modifikation) wird hierbei als Ursache diskutiert (REMY & BECK, 2006).

Bei Vorliegen einer refraktären Epilepsie lag in verschiedenen Studien die Chance auf einen Therapieerfolg nach Einsatz eines zweiten AEDs mit einem anderen Wirkmechanismus bei 10–15 % (REGESTA & TANGANELLI, 1999; KWAN & BRODIE, 2000, 2002). Die Tatsache, dass diese Patienten auf AEDs verschiedener Wirkprinzipien und damit unterschiedlicher verantwortlicher Zielstrukturen gleichermaßen nicht oder nur schlecht ansprechen, spricht für den Einfluss zusätzlich modulierender Mechanismen (CZAPP, 2007).

Multidrug-Transporter-Hypothese – Unter dem Begriff „Multidrug Transporter“ (MDT) versteht man ATP-abhängige Efflux-Transportsysteme. Ihre Aufgabe ist ein durch Auswärtstransport gewährleisteter Schutz des jeweiligen Gewebes vor verschiedenen Substanzen. Der bekannteste Vertreter der MDTs ist das bereits unter 1.3 aufgeführte Pgp (ABCB1, ABC-Familie) aber auch Vertreter der Multidrug-Resistance-Proteine (MRPs) aus der ABC-Superfamilie spielen eine Rolle (LEE et al., 2001; DE BOER et al., 2003).

Phenobarbital, Felbamat, Phenytoin, Carbamazepin und viele weitere AEDs sind bisher als Substrat für Pgp im In-vitro- oder In-vivo-Versuch dokumentiert (POTSCHKA & LÖSCHER, 2001; POTSCHKA et al., 2002; POTSCHKA et al., 2004; CUCULLO et al., 2007). AEDs gehören jedoch zu den eher schwachen Pgp-Substraten, da sie unter physiologischen Bedingungen therapeutisch wirksame Konzentrationen im Gehirn erreichen. Ivermectin hingegen gilt als starkes Pgp-Substrat, da es bei funktionsfähigem Pgp kaum bis gar nicht im Gehirn nachzuweisen ist (SCHINKEL, 1999). Darauf basierend wird vermutet, dass erst eine Überexpression von Pgp zu einem erhöhten Efflux-Transport der AEDs und eigentlich schwachen Pgp-Substraten an der BHS führt (LÖSCHER & POTSCHKA, 2005a). Neben Pgp wurde auch für Vertreter der MRP-Familie eine Lokalisation an der BHS und Blut-Liquor-Schranke (BLS) nachgewiesen (LÖSCHER & POTSCHKA, 2002; SISODIYA et al., 2002; LÖSCHER & POTSCHKA, 2005a). Da pharmakoresistente Epileptiker dennoch unter den bekannten Nebenwirkungen einer AED-Therapie leiden, ist eine Überexpression von Pgp vermutlich vorrangig im Bereich des epileptischen Fokus lokalisiert. Es wird angenommen, dass es so nur lokal zu einer verminderten Wirkstoffkonzentration und damit fehlenden therapeutischen Wirkung in epileptisch aktivem Gewebe kommt (SILLS et al., 2002; POTSCHKA et al., 2004; LÖSCHER & POTSCHKA, 2005b).

Nach derzeitigem Kenntnisstand ist eine Hochregulation von Pgp an der BHS vermutlich infolge anfallsinduzierter Glutamat- und Cyclooxygenase-II- (COX2) vermittelter Mechanismen bedingt (BAUER et al., 2008). Im Gehirn von Hunden mit spontaner Epilepsie konnte nach Status epilepticus (SE) oder nach Serienanfällen (SAs) immunhistochemisch eine Pgp-Überexpression nachgewiesen werden (PEKCEC et al., 2009a). Dem Prostaglandin-Rezeptor 2 (Ep1) kommt nach PEKCEC und Mitarbeitern in dieser durch Anfälle ausgelösten Signaltransduktionskette eine Schlüsselrolle zu (PEKCEC et al., 2009b). Jüngste Forschungsansätze konnten im In-vivo-Rattenmodell mittels selektiver Hemmung der COX2 durch Einsatz des COX2-Inhibitors Celecoxib eine Überexpression von Pgp verhindern und nachfolgend die therapeutische Wirksamkeit von Phenobarbital verbessern (ZIBELL et al., 2009). Weitere Forschungsansätze zur Behandlung pharmakoresistenter Patienten ist die Umgehung der MDTs. Hierzu zählen die intranasale AED-Applikation (CZAPP et al., 2008), der Einsatz von MDT-Hemmstoffen wie Tariquidar (BRANDT et al., 2006) und eine Downregulation von Pgp mittels RNA Interferenzen (FUEST et al., 2009).

„Inherent severity model of epilepsy“ – Jüngste Forschungsansätze befassen sich mit dem Einfluss verschiedener klinischer Parameter und dem Schweregrad einer Epilepsie auf die Ausbildung einer Remission, den Erfolg einer Pharmakotherapie und den Langzeitverlauf insgesamt (SCHMIDT & LÖSCHER, 2009). So demonstrierten unterschiedliche epidemiologische Studien in der Humanmedizin, dass die Anfallsfrequenz zu Beginn der Epilepsie einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg einer späteren medikamentösen Therapie haben kann. Eine initial hohe Anfallsfrequenz wirkte sich in verschiedenen Studien negativ auf die Ausbildung einer Remission aus (MACDONALD et al., 2000; SILLANPAA & SCHMIDT, 2006; HITIRIS et al., 2007; SILLANPAA & SCHMIDT, 2009). Hierbei stellte sich eine Zeitspanne von sechs Monaten nach dem ersten aufgetretenen Anfall als geeignetes Beobachtungsintervall heraus (MACDONALD et al., 2000). Auch der absoluten Anfallsanzahl vor dem Beginn einer Therapie wird eine entscheidende Rolle zugesprochen. Patienten mit mehr als zehn Anfällen vor dem Beginn einer Pharmakotherapie zeigten in einer Studie mit 780 Patienten ein doppelt so hohes Risiko später nicht ausreichend auf eine medikamentöse Therapie anzusprechen als Patienten mit einer niedrigeren Anfallsanzahl vor dem Beginn einer Therapie (HITIRIS et al., 2007). Ähnliches

wird anhand klinischer Erfahrungswerte auch für die Veterinärmedizin vermutet (POTSCHKA, 2009). Weitere mit einem ungünstigen Langzeitverlauf korrelierende klinische Parameter sind das Auftreten von SAs oder SE (CALLAGHAN et al., 2007; SILLANPAA & SCHMIDT, 2008). Die Rolle des Alters bei Anfallsbeginn wird kontrovers diskutiert; nach BERG und Mitarbeitern hatte ein sehr junges Alter bei Anfallsbeginn in einer Studie mit 76 Kindern einen negativen Einfluss auf eine mögliche Remission (BERG et al., 1996). ARTS und Mitarbeiter und OHTSUKA und Mitarbeiter konnten diesen Einfluss in weiteren Studien nicht eindeutig bestätigen (ARTS et al., 1999; OHTSUKA et al., 2001).

Da die bisherigen Untersuchungsergebnisse vorwiegend auf Daten epidemiologischer Studien basieren, wird aktuell der Einfluss verschiedener Parameter unter standardisierten Bedingungen im Tiermodell evaluiert. LÖSCHER und BRANDT untersuchten an 33 Ratten den Einfluss der initialen Anfallsfrequenz auf den Erfolg einer anschließenden medikamentösen Therapie. Sie demonstrierten, ähnlich den Ergebnissen der epidemiologischen Studien, dass pharmakoresistente Ratten eine signifikant höhere Anfallsanzahl vor dem Beginn einer Therapie hatten als die Responder-Tiere. Die Tatsache, dass aber nicht alle Tiere in der Gruppe der pharmakoresistenten Ratten eine hohe Anfallsanzahl vor dem Beginn der Therapie zeigten, lässt Folgendes vermuten: Der initiale Schweregrad der Krankheit kann das Ansprechen auf eine nachfolgende Therapie beeinflussen, erklärt aber gleichzeitig als alleiniger Mechanismus die Ausbildung einer Pharmakoresistenz nicht hinreichend (SCHMIDT & LÖSCHER, 2009).

III. PUBLIKATION

Das folgende Manuskript "Epilepsy in Border Collies: Clinical manifestation, outcome and mode of inheritance" wurde am 5. Oktober 2009 vom „Journal of Veterinary Internal Medicine“ (JVIM) zur Veröffentlichung angenommen.

The following manuscript entitled "Epilepsy in Border Collies: Clinical manifestation, outcome and mode of inheritance" has been accepted for publication in the „Journal of Veterinary Internal Medicine“ (JVIM) on Oct 5, 2009.

Submitted July 5, 2009; Revised Sept 10, 2009; Accepted Oct 5, 2009.

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

The JVIM is the official publication of:

- The American College of Veterinary Internal Medicine
- The European College of Veterinary Internal Medicine
- The European College of Veterinary Neurology
- The European College of Equine Internal Medicine

Epilepsy in Border Collies: Clinical manifestation, outcome and mode of inheritance.

V. Hülsmeier¹, R. Zimmermann¹, C. Brauer², C. Sauter-Louis³, A. Fischer¹

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

²Department of Small Animal Medicine and Surgery, University of Veterinary Medicine Hannover, Germany

³Clinic for Ruminants, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany

Short title: Epilepsy in Border Collies

Key words: Seizure; Dog; Remission; Drug resistance.

The first author is supported by a dissertation elite grant (Graduiertenstipendium nach dem Bayerischen Eliteförderungsgesetz, Postgraduate excellence program).

Abbreviations

BC	Border Collie
IE	Idiopathic epilepsy
AED	Antiepileptic drug
SE	Status epilepticus
CS	Cluster seizure
MRI	Magnetic resonance imaging
CSF	Cerebrospinal Fluid
NCL	Neuronal ceroid lipofuscinosis
AE	Active epilepsy
DS	Discrete seizure
ILAE	International League Against Epilepsy
CI	Confidence Interval
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GRE	Gradient recall echo
EEG	Electroencephalogram

Abstract

Background: There is a lack of data on idiopathic epilepsy (IE) in Border Collies (BCs) in the veterinary literature.

Hypothesis: Genetic epilepsy occurs in BCs and is frequently characterized by a severe clinical course and poor response to medical treatment.

Animals: Forty-nine BCs diagnosed with IE.

Methods: Medical records, seizure data, treatment data and pedigree information of affected dogs were collected. Cases were classified phenotypically as affected or not affected; mild, moderate or severe clinical course; active epilepsy or remission; and drug resistant or not drug resistant.

Results: Clinical manifestations were classified as having a moderate (33%) or severe clinical course (49%), characterized by a high prevalence of cluster seizures or status epilepticus. Survival time was significantly decreased in dogs < 2 years of age at seizure onset and in dogs with a severe clinical course. Drug resistance was apparent in 71% of 24 dogs treated with ≥ 2 antiepileptic drugs. The epilepsy remission rate was 18%. Median age at onset was significantly higher and initial seizure frequency was significantly lower in dogs with remission compared to dogs with active epilepsy. Pedigree analyses indicated a strong genetic founder effect in the appearance of epilepsy, resembling autosomal recessive inheritance.

Conclusion and clinical importance: The present study confirms the occurrence of genetically-mediated epilepsy with a frequently severe clinical course and drug resistance in BCs. The results provide information about the long-term prognosis of IE in BCs for veterinarians and concerned owners, and may benefit breeders as well.

Introduction

Idiopathic epilepsy (IE) is a common breed-related neurological disorder in contemporary small animal medicine and often may evolve into a life-threatening neurological emergency. Due to a high prevalence of IE in certain breeds within the past few years, familial predisposition and genetic components of disease origin are suspected for many purebred dogs. Consequently, several severely affected breeds have been studied for hereditary and clinical characteristics. Although results of segregation analyses have been mostly consistent with a form of recessive inheritance, in the majority of investigated breeds the exact mode of inheritance has not been determined, and variable clinical manifestations have been described¹⁻¹⁰. Variable genes, mutations or complex interactions of potentially unknown factors may be involved in the development of the disease among different breeds or even among different families of the same breed¹⁰. Therefore, results of previous studies have only limited application, and each breed must be investigated separately. Until now, identification of a causative gene mutation in canine epilepsy has only been successful in a familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs (LOHI, personal communication) and in the case of autosomal recessive progressive myoclonus epilepsy in miniature wirehaired Dachshunds (Epm2b, tandem repeat expansion).

Thus, the current study was undertaken against a background of an increasing number of Border Collies (BCs) presenting with severe epileptic seizures that are poorly controlled with antiepileptic therapy. Additionally, although the cases often are serious, no detailed data about the disease's origin or clinical characteristics in this breed have been published previously.

Material and Methods

Study goal – The aim of the study was to describe the clinical manifestations of IE in BCs with regard to clinical course, response to medical treatment and outcome. Additionally, heredity was investigated by means of pedigree analyses. The study was designed as a cross-sectional study and took place in Germany over a 24-month time period.

Data collection – Epileptic BCs, living and dead, were identified through requests placed at the clinic's web-page and made to German BC breeding clubs. Cooperating veterinary neurologists were asked to forward information to owners of BCs diagnosed with IE. BCs diagnosed with IE at the study centre (Section of Neurology, Munich, Germany) were evaluated retrospectively (2000-2006) and prospectively (2007/2008).

Questionnaire – Participating owners completed a detailed questionnaire. The anamnestic assessment included information about the dog's habitat, signalment, medical treatment, diagnostic test results, pedigree information and seizure data, such as age at seizure onset, seizure type, duration, diurnal rhythm, possible environmental trigger, effect of neutering and the appearance of pre- and post-ictal signs. Seizure frequency was assessed by counting a dog's seizure days (a day on which the dog had 1 or more seizures). Copies of medical records were reviewed for all included dogs, and survey information was specified through follow-up telephone interviews with all participating owners and referring veterinarians. Several questions focused on treatment onset, serum concentrations of antiepileptic drugs (AED), adverse-effects of treatment, and occurrence of status epilepticus (SE) or cluster seizures (CSs). Age at death, cause of death and survival time (duration from seizure onset until death) were recorded for deceased dogs.

Definition of IE – IE was defined as recurrent seizures (≥ 2 seizure days at least 4 weeks apart) with an onset between 6 months and 5 years of age in dogs with otherwise normal physical, laboratory and neurological characteristics upon examination. Requested minimal laboratory investigations included a complete blood count (CBC) and biochemical profile (i.e. electrolytes, glucose, creatinine, urea, albumin, total protein, creatine kinase and liver enzyme activities). Magnetic resonance imaging (MRI) and cerebrospinal fluid (CSF) analysis were requested

if age at seizure onset was < 6 months or > 5 years of age, in concordance with other studies of canine IE and consensus of current clinical experience^{6,7,11}. Dogs that failed to meet all inclusion criteria were only included if a first- or second-degree relative was afflicted by IE or if seizures had occurred for at least 2 years without interictal neurological abnormalities. Testing for neuronal ceroid lipofuscinosis (NCL) was requested if progressive loss of vision or unexplained changes (e.g. aggression) were reported. Presence of any initial precipitating event (e.g., head trauma leading to loss of consciousness) without subsequent brain imaging, an identified brain lesion, or observational data consisting of less than 10 hours per day (i.e. incomplete seizure monitoring) resulted in exclusion from the study.

Seizure classification – Seizures were classified according to guidelines suggested by Berendt and Gram, Licht et al. and the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE)^{10,12,13}. Seizures that were generalized from the onset were classified as primary generalized seizures (i.e. bilateral, symmetrical motor signs). Focal seizures (i.e. movements limited to a single part of the body, unusual changes or autonomic signs) were defined as simple when consciousness was not impaired or complex when consciousness was impaired. Focal onset seizures were defined by focal onset (complex or simple) and secondary generalization. Consciousness was assessed based on the dog's response to the owner during a seizure.

Definition of clinical course – Active epilepsy (AE) was assumed if a dog had had ≥ 1 epileptic seizure in the last year of the study or in the year preceding death. Further sub-grouping of AE into mild (only discrete seizures), moderate (≥ 1 episode of CSs) and severe courses (≥ 1 episode of SE) was conducted according to seizure severity. CSs were defined as > 1 seizure within 24 hours. SE was defined as seizure activity lasting ≥ 5 minutes or CSs without full recovery of consciousness between seizures¹⁴. Remission was defined as seizure absence for ≥ 1 year (first grade) or ≥ 2 years (second grade). "Remission with treatment" was defined as remission under current AED therapy and "remission without treatment" as remission under discontinued AED therapy at the time of ascertainment. Definitions of remission and AE were formulated in accordance with ILAE guidelines on epidemiology and prognosis¹⁵ and a previous study of dogs¹⁶, but were modified for this study. Drug resistance was classified as ≥ 1

seizure day per month despite therapy with 2 appropriate AEDs for at least 6 months with adequate serum concentration. Drug resistance was assessed only in dogs for which serum concentrations of AEDs were monitored. Serum phenobarbital concentrations $\geq 20 \mu\text{g/mL}$, serum potassium bromide concentrations $\geq 1500 \mu\text{g/mL}$ and serum zonisamide concentrations $\geq 10 \mu\text{g/mL}$ were considered adequate. Serum levetiracetam concentration and carbamazepine were not measured due to lack of established therapeutic ranges in veterinary medicine. In addition, levetiracetam has a very high margin of safety and no clear relationship between serum concentration of levetiracetam and efficiency is documented. Nevertheless, for dogs treated with levetiracetam a minimum dosage of 20 mg/kg of body weight q8h was required¹⁷.

Pedigree analyses – Pedigrees of IE-affected dogs were matched for the appearance of common ancestors, and subsequent classification into several subpopulations, each consisting of a group of dogs referable to a common sire, was conducted. Dogs that were ≥ 7 years old and were observed ≥ 10 hours per day without any observed seizure activity during the dog's lifetime were considered as "not affected". Dogs < 7 years old without any seizure history were considered as "probably not affected".

Statistical analysis – Possible predictors of the occurrence of remission or drug resistance and potential influences on age at death and age at onset were analyzed statistically with Fisher's exact test (for 2-tailed results) for categorical variables and with the Mann-Whitney *U*-test (2-tailed exact significance) for continuous variables. To test association between survival time (calculated from seizure onset) and categorical predictors, Kaplan-Meier curves (evaluated by log rank test) using 2 different methods were conducted. In the first method (A), only epilepsy-related deaths were considered events (deaths due to causes other than epilepsy were censored). In the second method (B), all deaths, regardless of cause, were considered events. Dogs that were still alive at the time of analysis were censored in both methods. A Cox Regression was applied to test association for continuous predictors. Statistical significance was defined at $P \leq .05$ and all data analyses were performed using SPSS (version 16.).

Results

Study population – Data from 90 BCs with a history of seizures were collected. Forty-nine dogs met the given criteria for diagnosis of IE and were enrolled. The remaining 41 dogs were excluded due to mild hydrocephalus (n=1), canine distemper (n=1), episodes of unusual behavior not clearly consistent with epilepsy (n=1), experiencing only 1 seizure (n=3), severe head trauma in medical history without subsequent brain imaging (n=1), insufficient diagnostic features (n=14), notification after data collection was completed (n=8) or lack of owner response (n=12). Two dogs that had sustained head trauma were included, due to the absence of brain lesions on MRI [2 mm contiguous slices in transverse, sagittal and dorsal orientations; pre- and post contrast T1, T2, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR), gradient recall echo (GRE)]; normal CSF analysis; and, presence of affected dogs in their kinship. Genetic testing for NCL was negative in 2 dogs that were tested at the owners' request.

Seizure database – Age at seizure onset was between 1 and 5 years in 36 dogs (74%), ≤ 1 year in 9 dogs (18%) and > 5 years of age in 4 dogs (8%) (Fig 1). Median age at seizure onset was 2.37 years (range, 0.41-8.16; 95% CI, 2.24-3.29), regardless of sex ($P= .290$) and reproductive status ($P= .734$). Affected dogs were equally distributed between males (24 males; 12 neutered) and females (25 females; 18 neutered). Of 15 dogs neutered after seizure onset, only 1 owner (7%; 1/15) reported mild improvement in seizure frequency, whereas 13 dogs (86%; 13/15) exhibited no positive trends, and in 1 dog (7%; 1/15) the seizure frequency increased. Four dogs (neutered before seizure onset) experienced their first seizure at the time of neutering (2 dogs experienced seizures on the same day and 2 dogs did so within 1 week after neutering). Seizure frequency differed individually and varied from 1 seizure day per year to multiple seizure days per month or per week. No environmental trigger (e.g., moon phase, season, feeding habits or heat cycle), could be identified, and most of the owners declared unspecific stress or anxiety (e.g., variation in daily routine) as possible seizure stimuli or reported seizures as totally accidental events. Twenty-eight dogs (57%) had preictal symptoms such as vomiting (n=1), aggressive behavior (n=1), salivation (n=8), seeking the owner's attention (n=16) or restlessness (n=20); these were normally observed up to 30 minutes before seizure onset. In 18% (5/28) of dogs, owners recognized preictal signs 1-2 days before seizure onset,

consisting of lameness of 1 forelimb (n=2) and decreased reaction to known commands (n=3). Diurnal rhythm was dominated by overnight and early-morning seizures. In addition, most owners reported that seizures occurred during sleep. Seizures occurring during the daytime occurred most often when the dog was in a resting position. In all 49 IE-affected dogs, the predominant seizure type was generalized. A focal onset was observed in 38 dogs (78%), mostly characterized by staring into space for seconds and lateral head turn or opisthotonos (focal onset seizure). In 4 dogs (8%), seizures were classified as primarily generalized due to absence of any initial motor, behavioral or autonomic signs. In 7 dogs (14%), seizures remained unclassified, as seizure onset had not been observed. Generalization was dominated by lateral posture, loss of consciousness, tonic-clonic movements of the limbs, salivation, repetitive jaw movements and urination. Twenty-two dogs (45%) occasionally had isolated focal motor seizures without secondary generalization, usually manifested as sudden uncontrolled head or face twitching mostly associated with impaired consciousness (complex focal seizures). Postictal phase was predominantly distinguished by restlessness (n=41), thirst (n=28), hunger (n=20), lethargy (n=30), deep sleep (n=4), aggression (n=5), vomiting (n=3) and brief postictal blindness (n=20); frequently the dogs required long time periods (6 h – several days) to achieve complete physical and mental recovery. Additionally, several owners reported that their dogs were more sensitive to heat than other BCs in the household, and some dogs occasionally suffered from alternating lameness and movement disorders of unknown origin; however, these observations were not further elucidated in the present study.

AED Treatment – Continuous AED therapy was administered to 38 patients (78%); the remaining 11 patients (22%) never received AEDs or received them at irregular time intervals. Five treated dogs (10%) were excluded from subsequent statistical analysis due to lack of adequate treatment information (e.g., serum drug concentrations were not monitored). Of the remaining 33 treated dogs (67%), 9 were treated with phenobarbital, 18 were treated with phenobarbital and potassium bromide and 6 were treated ancillary to phenobarbital and potassium bromide with levetiracetam (n=1), zonisamide (n=4) or carbamazepine (n=1). Twenty-two owners (67%; 22/33) reported adverse effects (e.g., sedation, increased appetite, movement disorders) from AED treatment. These effects

generally appeared during the first weeks of treatment and were normally mild to moderate. However, 3 owners reported alterations in gait and locomotion (e.g. generalized ataxia, paresis) in their dogs after potassium bromide administration, which led to discontinuation of medication after a few days. Decreased working ability (e.g., sheep dog trials, tests of agility) attributable to the sedative effect of AEDs was reported in 18 dogs (55%; 18/33). Of the dogs treated with at least 2 AEDs (n=24), 17 were classified as drug resistant (71%, 17/24). No association was found between medical refractoriness and potential risk factors such as sex ($P= .659$), reproductive status ($P= .191$), age at onset ($P= .494$) or number of seizures before treatment onset ($P= .264$).

Clinical course – In the study population, 40 dogs (82%) were afflicted by AE and 9 dogs (18%) went into remission (Table 1). Of the 40 dogs with AE, 40% (16/40) had a moderate clinical course and 60% (24/40) had a severe clinical course. Including preceding seizure severity in dogs in remission, 45% (22/49) of all 49 BCs had ≥ 1 CSs, 4% (2/49) had ≥ 1 SE and 49% (24/49) had a history of both (CSs & SE). In summary, CSs occurred in 94% (46/49; CSs + CSs & SE) and SE in 53% (26/49; SE + CSs & SE) of all 49 affected BCs. SE occurred in 23% (6/26) as CSs without normal consciousness occurring in between seizures, 8% (2/26) had seizures lasting > 5 minutes and 69% (18/26) had a history of both. Only 1 dog experienced only discrete seizures (DSs) and never had any episodes of CSs or SE. This dog subsequently went into remission at the time the study was conducted. Therefore, no dog was classified as having a mild clinical course. Remission occurred independently of preceding seizure severity, as 8 dogs in remission (89%, 8/9) also had a history of CSs, SE, or both. Four dogs fulfilled criteria of first-grade remission and 5 dogs were classified as in second-grade remission. “Remission with treatment” was evident in 7 dogs. Of these, 5 dogs were treated with phenobarbital and 2 dogs also were treated with potassium bromide. The remaining 2 dogs received phenobarbital for just a few months at seizure onset, and medication was discontinued thereafter (“remission without treatment”). These 2 BCs in remission without treatment continued to have multiple seizures until seizures stopped spontaneously after 6 months and 2 years, respectively. Brain MRI and CSF analysis was normal in both dogs. Comparison between dogs in AE and dogs in remission identified significant differences in age at seizure onset ($P= .029$) and age at death ($P= .032$) (Table 2). Furthermore,

initial seizure frequency (occurring within the first 6 months of onset) was significantly lower in dogs in remission compared to dogs with continuing AE ($P = .032$).

Outcome – At the time of analysis, 26 dogs (53%) were alive, and the remaining 23 (47%) were dead. Six dogs (26%; 6/23) died from non seizure-related causes, and in 17 dogs (74%; 17/23) death was directly attributable to epilepsy. All epilepsy-related deaths, except 2 dogs that died in SE, were the result of euthanasia. The median age at death was 5.17 years (range, 0.95-12.4; 95% CI, 3.58-6.54). In dogs whose death was epilepsy-related, median age at death was significantly lower when compared to dogs that died of other causes ($P = .002$). No effects on age at death of sex ($P = .449$) or reproductive status ($P = .875$) were evident. The median survival time was 2.07 years (range, 0.3-6.58; 95% CI, 1.68-3.28). Survival times, calculated with either method [(A) and (B)], indicated significant differences in those dogs of a young age at seizure onset [(A) $P = .003$ and (B) $P = .044$] and with a severe epilepsy course [(A) $P = .002$ and (B) $P = .011$] (Fig 2, 3 and 4, 5). No effects on survival time of sex [(A) $P = .937$ and (B) $P = .689$], reproductive status [(A) $P = .861$ and (B) $P = .800$] or treatment [(A) $P = .927$ and (B) $P = .322$] were found. The respective number of AEDs had no positive effects [1 AED – 3 AEDs; (A) $P = .378$ and (B) $P = .217$]. Cox regression analyses for age at onset (continuous data) and body weight indicated no significant effects ($P > .05$).

Pedigree analyses – Pedigrees of 43 affected dogs were analyzed; the remaining 6 dogs had insufficient pedigree data. Twenty-nine affected dogs, from 2 subpopulations, ultimately shared a common founder. An increased manifestation of epilepsy in some subpopulations and the repeated occurrence of the same sires in different subpopulations indicated a strong genetic basis for the condition in this breed. Most affected dogs originated from non-affected parents (Fig 6).

Discussion

The present study represents the first detailed description of clinical manifestation and inheritance of IE in BCs.

Diagnosing IE still is challenging, because all other possible seizure etiologies must first be excluded. In the present study MRI examination and CSF analysis were not routinely requested for BCs that experienced their first seizure between the age of 6 months and 5 years, the main reason being financial constraints and the lack of interest of some owners because MRI findings may not influence the treatment of epilepsy. The mentioned age interval is indicative for the onset of IE in neurologically normal dogs. Several investigators have demonstrated a low diagnostic yield of MRI and CSF analysis in dogs younger than 5 to 6 years with epileptic seizures and normal interictal neurological examination^{11,18}. Consequently, inclusion criteria were defined in accordance with other recent studies of canine IE and the oral consensus statement of the 25th ACVIM Forum 2007 in Seattle^{6,7}. To further decrease the risk of including single cases of poisoned dogs or dogs with acute CNS diseases, only BCs with ≥ 2 seizure days and a 4 week interictal period were included.

In our study population, age at onset was between 1 and 5 years in 36 dogs (regular onset) and < 1 year of age in 9 dogs (early onset). Four dogs with age at seizure onset > 5 years were included. These 4 dogs had normal neurological and laboratory examination findings, and seizures continued for ≥ 2 years in absence of any interictal neurological dysfunction; for 2 dogs relatives also were known to be affected with IE. Brain imaging and CSF analysis were performed in only 2 of the 4 dogs. The owners of the remaining dogs declined further diagnostic investigations due to an acceptable seizure frequency or, for fear of anesthetic complications and of loss of seizure control. The possibility of late onset epilepsy, although rare, was considered as already described in other studies^{7,10,20}. Yet, even with high definition MRI we may not be able to exclude cryptogenic causes of epilepsy with absolute certainty in these 4 dogs. Neoplasia was unlikely due to the long individual seizure history and normal interictal neurological examination.

The predominant seizure type was focal onset with secondary generalization (focal onset seizures). The majority of dogs with occasional focal motor seizures underwent a complete diagnostic evaluation that failed to identify structural brain

disease. In the past, the general consensus has been that partial seizures are more likely to indicate an underlying structural brain lesion^{12,21-23}, but there recently has been increasing evidence in canine epilepsy studies that focal seizures can be associated with IE^{2,6,7,10}. Additionally, focal seizures due to IE syndromes have been described in humans²⁴.

A drug resistant fraction of 71% was found among BCs that were treated with at least 2 AEDs (17/24). Approximately 20–30% of treated dogs have been said to respond poorly to treatment with phenobarbital and potassium bromide, but this observation did not correspond with our data²⁵. Unfortunately, no consistent definition of drug resistance exists, and previous studies in dogs used different criteria to assess medical response, which may explain the variable results^{19,25-29}. Although research on epilepsy has advanced substantially in the past decade, the origin of drug resistance or observed heterogeneous response to AEDs among individuals has not been adequately explained yet³⁰. We did not identify any clinical or environmental predictor for the development of drug resistance in BCs in the present study. Furthermore, the definition of drug resistance is challenging, because it is a multifaceted phenomenon. Several factors must be considered, such as the number of AED failures, inadequate control of seizure frequency and duration of unresponsiveness to medication^{31,32}. These factors may apply to humans as well. No single preferred definition for intractable epilepsy exists, even though its definition is of paramount importance with respect to the indication of neurosurgical intervention³¹⁻³³. Mainly, inadequate seizure frequency control (which in humans often is referred as seizures' impact on quality of life³³) is difficult to define in dogs. Non-compliance of owners in administration of medication or recurrent discontinuation of medication could further complicate the problem and is described in humans to be a common reason for therapeutic failure, as well as the most frequent cause of SE in patients with chronic epilepsy³⁴. To minimize the risk of incorrectly classifying a case as drug resistant when owner compliance was limited, we required documented serum drug concentrations within therapeutic ranges for each dog. The impact of repeated discontinuation of medication on the occurrence of drug resistance in BCs was not accurately analyzed in our study. However, a lack of standardized definitions, impedes comparison of results among epilepsy studies in dogs, and a future aim should be to define universally valid guidelines for conducting epidemiologic

studies.

The severity of disease was dominated by moderate (33%) and severe clinical courses (49%), defined by the occurrence of CSs and SE. Only limited data on the prevalence of CSs and SE are available for IE in other breeds¹⁻¹⁰. Compared to a study of IE in 45 English Springer Spaniels (38% of dogs had CSs), the overall prevalence of CSs in BCs was noticeably higher (94%)⁷. The overall proportion of SE in BCs (53%) correlated with results of a study of 32 dogs with IE in several breeds (59% of dogs had at least 1 episode of SE)³⁵.

Our study population exhibited an 18% remission rate, although epilepsy remission or seizure freedom has been rarely documented in dogs^{2,16,35,36}, especially for spontaneous remitted epilepsy (“remission without treatment”)^{16,36}. The 2 BCs with spontaneous remitted epilepsy suffered from recurrent epileptic seizures over a longer time period. Non-epileptic seizure events (e.g. syncope, vestibular episodes) were excluded for both dogs based on detailed seizure description. We further excluded symptomatic or reactive causes for the dogs’ seizures by MRI, CSF and laboratory evaluation. Based on these facts, we feel that the diagnosis of IE in these 2 BCs in “remission without treatment” is possible and furthermore is supported by the occurrence of IE-afflicted dogs in their kinship. One might expect that remission is associated with a preceding mild epilepsy course, but in our study population, 89% (8/9) of dogs in remission had a history of CSs, SE or both. This is in contrast with studies of human patients, which reported SE, among other factors, as a negative predictor for the occurrence of remission in intractable epilepsy³⁷. We found that increased patient age at seizure onset and low seizure frequency in the beginning of epilepsy may positively impact the occurrence of remission in BCs, as already described in humans³³. However, our analyzed sample size was small (9 dogs in remission) and more epidemiologic studies are needed to further document the nature and occurrence of remission of epilepsy in dogs.

Survival time (calculated with either method) was significantly decreased in dogs of young age at seizure onset (< 2 years) and in dogs with severe clinical courses. Evaluation of survival time in pets is controversial, because normally most affected animals are euthanized at the owners’ request and thus do not die naturally. Nevertheless, these variables might be useful factors for long-term prognosis in affected BCs, although in this study only 2 dogs died naturally in SE.

This is in contrast with sudden unexpected death in humans. The number of AEDs used did not significantly affect survival time. This finding suggests that a given dog's epilepsy was, in general, either easy to control or (more likely for BCs) difficult to control in concordance with human studies^{30,38}.

Pedigree analyses indicated a strong genetic component for disease origin and 29 dogs ultimately were shown to share a common ancestor. Parents were not affected in most cases, suggesting a recessive mode of inheritance. However, we cannot exclude a more complex inheritance pattern resembling recessive inheritance. Also, the study may have been biased, encouraging owners of severely affected dogs to participate whereas owners of mildly affected dogs chose not to participate. An equal sex distribution among affected dogs made a sex-linked chromosomal trait improbable. Previous studies used segregation analyses to determine mode of inheritance of IE in several breeds^{3,4,6-8,10,39}, but such analyses require knowledge of seizure status of a large number of related dogs and such assignment is susceptible to incorrect phenotypic classification resulting from insufficient data on distantly related dogs. Much data (e.g., common founder effect, recessive versus dominant trait) can be gained using family trees as in our study. Use of stringent inclusion criteria and sub-grouping into different phenotypes (e.g. remission or active epilepsy or early, regular or late onset) may promote an ongoing genome-wide association study.

Frequent occurrence of CSs and SE, a high proportion of drug resistance, nocturnal preponderance of seizures and frequently reported head deviation at seizure onset suggests some parallels between IE in BCs and seizures of frontal lobe origin in humans, but other characteristic features, such as rapid recovery without postictal disturbance, are missing⁴⁰. However, to support these findings and identify the origin of IE in BCs, further investigations with electroencephalogram (EEG) monitoring and post-mortem examination are essential.

Our study had some limitations as a result of data collection by means of questionnaires distributed to owners of affected dogs. Results largely relied on retrospective data evaluation and the subjective perceptions of owners, and the reliability of such results represents the most critical aspect of studies such as this one. Nevertheless, we did attempt to objectify the data through personal interviews with each owner and with the referring veterinarian, establishment of

objective criteria for case classification, and collection of complete data by excluding dogs that were observed less than 10 h per day. Furthermore, tests for NCL were conducted only in 2 dogs (with negative results in both) but this diagnosis appears unlikely for the remaining study population because it is mostly characterized by progressive blindness and behavioural abnormalities, with seizures occurring only rarely⁴¹.

In conclusion, results of the present study confirm that IE with a strong genetic component, severe clinical course and frequent drug resistance frequently occurs in German BCs. Early seizure onset and high initial seizure frequency were associated with a worse prognosis. Nevertheless, remission may occur in a subset of patients.

References

1. Srenk P, Jaggy A, Gaillard C, et al. [Genetic basis of idiopathic epilepsy in the golden retriever]. *Tierarztl Prax* 1994;22:574-578.
2. 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.
3. Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, et al. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *J Small Anim Pract* 1998;39:275-280.
4. Kathmann I, Jaggy A, Busato A, et al. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *J Small Anim Pract* 1999;40:319-325.
5. Oberbauer AM, Grossman DI, Irion DN, et al. The genetics of epilepsy in the Belgian tervuren and sheepdog. *J Hered* 2003;94:57-63.
6. Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, et al. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *J Vet Intern Med* 2003;17:319-325.
7. Patterson EE, Armstrong PJ, O'Brien DP, et al. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:54-58.
8. Casal ML, Munuve RM, Janis MA, et al. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med* 2006;20:131-135.
9. Jokinen TS, Metsahonkala L, Bergamasco L, et al. Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *J Vet Intern Med* 2007;21:464-471.
10. Licht BG, Lin S, Luo Y, et al. Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. *J Am Vet Med Assoc* 2007;231:1520-1528.
11. Smith PM, Talbot CE, Jeffery ND. Findings on low-field cranial MR images in epileptic dogs that lack interictal neurological deficits. *Vet J* 2008;176:320-325.
12. 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.

13. Epilepsy CoCaTotILA. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
14. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-122.
15. Commission on Epidemiology and Prognosis ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. . *Epilepsia* 1993;34:592-596.
16. 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.
17. Dewey CW. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006;36:1107-1127, vii.
18. Bush WW, Barr CS, Darrin EW, et al. Results of cerebrospinal fluid analysis, neurologic 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;220:781-784.
19. Dewey CW, Guiliano R, Boothe DM, et al. Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004;40:285-291.
20. Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc* 1995;206:1721-1728.
21. Knowles K. Idiopathic epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:144-151.
22. March PA. Seizures: classification, etiologies, and pathophysiology. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:119-131.
23. Berendt M, Dam M. Re: clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy Behav* 2003;4:198-199; author reply 199-201.
24. Steinlein OK. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:400-408.
25. Volk HA, Matiasek LA, Lujan Feliu-Pascual A, et al. The efficacy and

tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *Vet J* 2008;176:310-319.

26. Govendir M, Perkins M, Malik R. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Aust Vet J* 2005;83:602-608.

27. Platt SR, Adams V, Garosi LS, et al. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Vet Rec* 2006;159:881-884.

28. von Klopmann T, Rambeck B, Tipold A. Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Small Anim Pract* 2007;48:134-138.

29. Rieck S, Rundfeldt C, Tipold A. Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: a clinical pilot study. *Vet J* 2006;172:86-95.

30. French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 1:3-7.

31. Go C, Snead OC, 3rd. Pharmacologically intractable epilepsy in children: diagnosis and preoperative evaluation. *Neurosurg Focus* 2008;25:E2.

32. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006;47:431-436.

33. Schuele SU, Luders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 2008;7:514-524.

34. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5:246-256.

35. 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.

36. Berendt M, Gredal H, Ersboll AK, et al. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med* 2007;21:754-759.

37. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, et al. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:382-389.

-
38. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319.
39. Famula TR, Oberbauer AM. Segregation analysis of epilepsy in the Belgian terrier dog. *Vet Rec* 2000;147:218-221.
40. Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, et al. Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs, and results of surgery. *Epilepsia* 2000;41:1139-1152.
41. Studdert VP, Mitten RW. Clinical features of ceroid lipofuscinosis in border collie dogs. *Aust Vet J* 1991;68:137-140.

Table 1. Clinical courses and seizure severity of IE in BCs.

Clinical course	Subgroups	Severity of (preceding) ¹ seizures				No. of dogs		
		DSs	CSs	SE	CSs & SE	n	% ²	% ³
		n	n	n	n			
Active epilepsy						40	82%	100%
	Mild course	-	-	-	-	-	-	-
	Moderate course	-	16	-	-	16	33%	40%
	Severe course	-	-	1	23	24	49%	60%
Remission						9	18%	100%
	First grade	-	4	-	-	4	8%	44%
	Second grade	1	2	1	1	5	10%	56%
Overall prevalence	n	1	22	2	24			
of DSs, CSs and SE	% ²	2%	45%	4%	49%			

¹For dogs in remission, severity of preceding seizures was assessed

²Scale basis: all affected dogs (n=49)

³Scale basis: dogs in AE (n=40) and dogs in remission (n=9), respectively.

DSs Only discrete seizures; CSs Cluster seizures; SE Status epilepticus; CSs & SE History of both

Table 2. Association between clinical variables and the occurrence of remission.

Variable	Course of epilepsy				P-Value
	Active epilepsy		Remission		
	n	% ¹	n	% ¹	
No. of dogs	40	82% ²	9	18% ²	
Sex					
Male	21	52%	3	33%	0.463
Female	19	48%	6	67%	
Neutered	23	58%	7	78%	0.451
Intact	17	42%	2	22%	
Therapy (AED)					
With treatment	26 ³	65%	7	78%	1.000
Without treatment	9	23%	2	22%	
Seizure severity ⁴					
Status epilepticus	24	60%	2	22%	0.064
Cluster seizures	39	98%	7	78%	0.083
		Median (95%CI)		Median (95%CI)	
Median age at onset	2.28 (1.95-2.99)		3.71 (2.42-5.77)		0.029*
Median age at death	4.60 (0.95-12.40)		10.81 (9.79-11.84)		0.032*

¹ Scale basis: number of dogs in each group (AE=40; Remission=9)² Scale basis: all affected dogs (n=49)³ Five treated dogs were excluded from statistical analysis owing to lack of adequate treatment information⁴ In dogs under remission, severity of preceding seizures was evaluated

CI Confidence interval

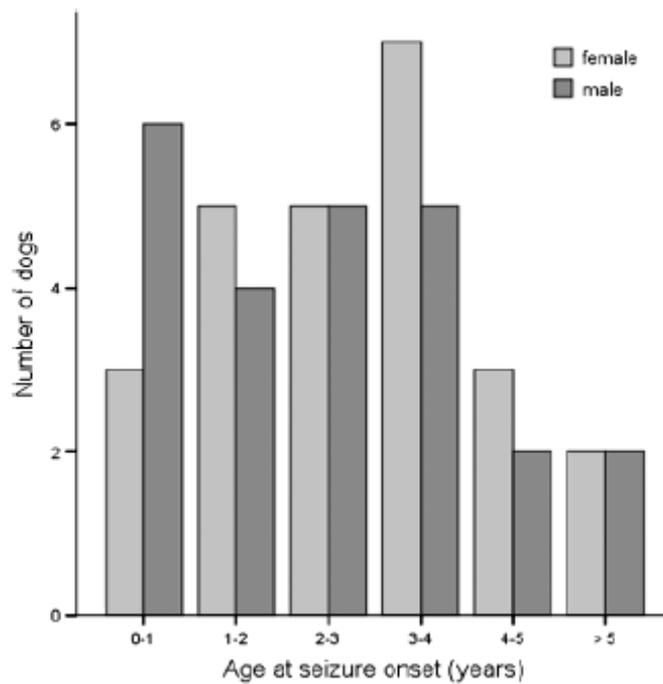


Fig. 1. Distribution of male and female dogs with respect to age at seizure onset.

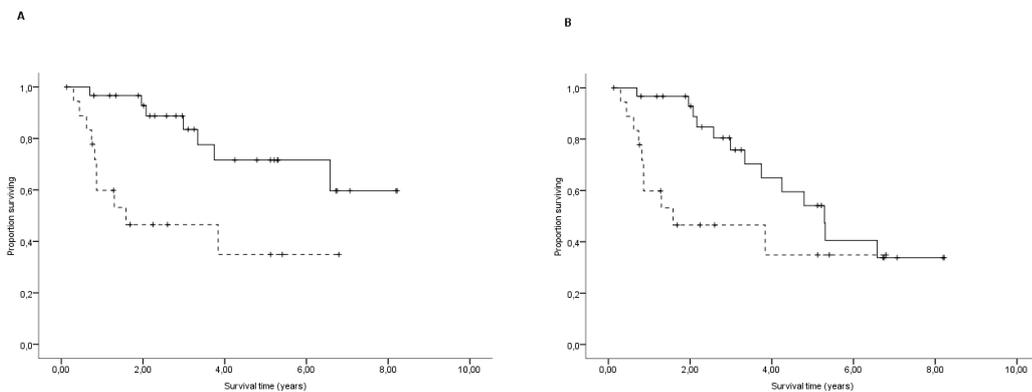


Fig. 2. and 3. Kaplan-Meier curves [method (A) and (B)] depicting significant reduced survival time in dogs of a young age (< 2 years) at seizure onset [(A) $P = .003$ and (B) $P = .044$]. Black line: age at onset ≥ 2 years; Broken line: age at onset < 2 years; + censored dogs [(A): non-epilepsy-related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

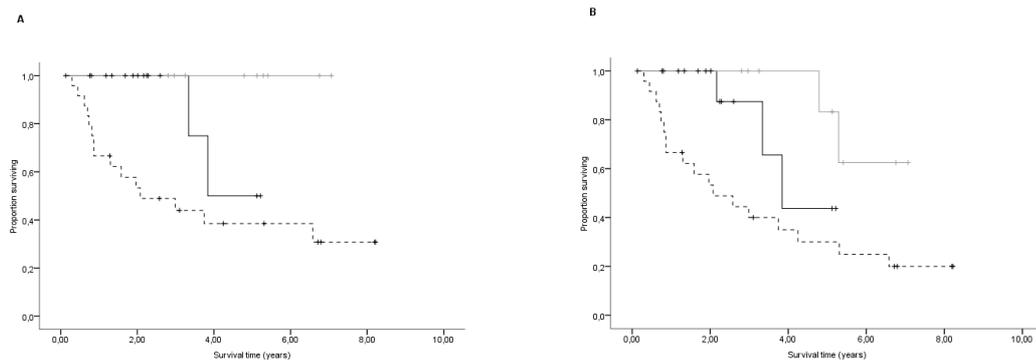


Fig. 4. and 5. Kaplan-Meier curve [method (A) and (B)] depicting significant differences in survival time with respect to clinical course [(A) $P= .002$ and (B) $P= .011$]. Grey line: remission; Black line: moderate course; Broken line: severe course, + censored dogs [(A): non-epilepsy-related deaths & dogs that were still alive at time of analysis; (B): only dogs that were still alive at time of analysis].

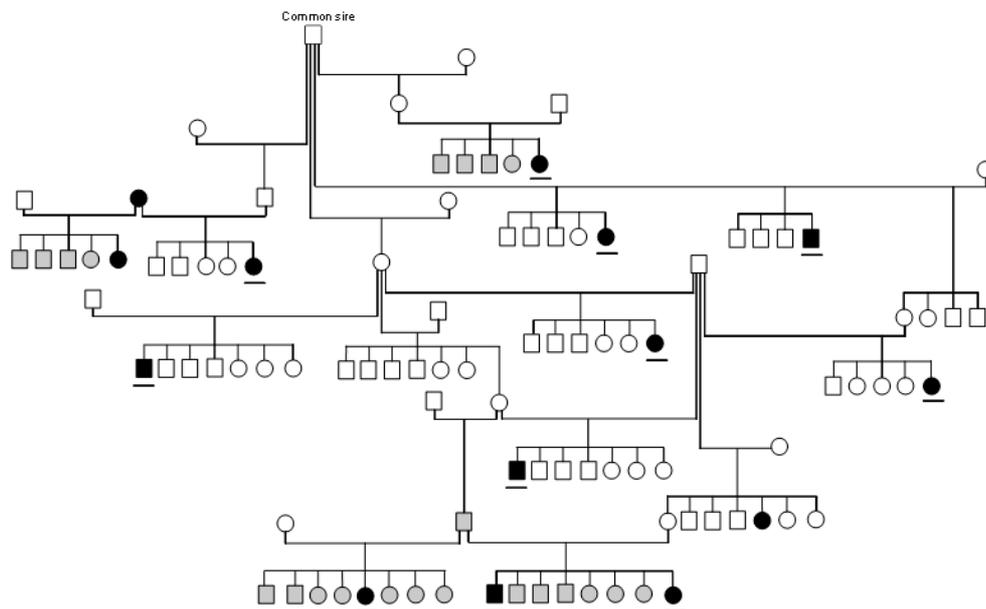


Fig. 6. One representative subpopulation of BCs including 14 affected dogs (11 affected dogs were referable to a common sire). \circ = female; \square =male; black: affected with IE; white: dogs aged ≥ 7 years without any seizure history (not affected); grey: dogs aged < 7 years without any seizure history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

IV. DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit liefert die ersten repräsentativen Daten über das Vorkommen der IE beim BC. Besonderes Augenmerk lag dabei auf der Beschreibung der klinischen Manifestation, dem Vorkommen von Pharmakoresistenzen und Stammbaumanalysen.

Datenmaterial – Insgesamt wurden Daten von 90 BCs mit mindestens einem beobachteten epileptischen Anfall über den Zeitraum 2007–2009 im Service Neurologie der I. Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität gesammelt. Davon erfüllten 49 BCs die Einschlusskriterien für das Vorliegen einer IE und wurden in die Studie aufgenommen. Diese Anzahl ist vergleichbar mit der Patientenzahl früherer epidemiologischer Untersuchungen zum Vorkommen rassespezifischer IE beim Hund (HEYNOLD et al., 1997; JAGGY et al., 1998; KATHMANN et al., 1999; PATTERSON et al., 2003; PATTERSON et al., 2005; LICHT et al., 2007). Somit ist anzunehmen, dass die in der vorliegenden Arbeit zur Verfügung stehende Patientenzahl ausreichend ist, um zuverlässige Daten für die deutsche BC-Population zu erhalten. Zu Beginn der Studie wurden ausführliche Fragebögen für betroffene und gesunde Hunde ausgearbeitet (siehe Anhang, modifiziert nach LOHI). Präzise Fragen zu jedem Epilepsieteilgebiet und eine Reevaluierung der Ergebnisse in einem persönlichen Gespräch gewährleisteten eine umfangreiche und detaillierte Datenerhebung.

Einschlusskriterien und Definition der IE – Eine IE liegt definitionsgemäß dann vor, wenn wiederholt, unprovokierte Krampfanfälle ohne erkennbare Ursache auftreten (ILAE, 1993). Der IE des Hundes wird seit vielen Jahren ein genetischer Ursprung zugrunde gelegt (KNOWLES, 1998; PODELL, 2004). Kürzlich gelang es die „Benigne familiär juvenile Epilepsie“ des Lagotto Romagnolos molekulargenetisch aufzuklären (personal communication, LOHI, 2009). Für die Myoklonus-Epilepsie des Dackels ist seit 2005 eine Genmutation bekannt (LOHI et al., 2005). Bei den übrigen Hunderassen steht die Identifikation von mit IE assoziierten Gen-Veränderungen jedoch noch aus (JAGGY et al., 1998; KATHMANN et al., 1999; FAMULA & OBERBAUER, 2000; OBERBAUER et al., 2003; PATTERSON et al., 2003; PATTERSON et al., 2005; CASAL et al., 2006; LICHT et al., 2007; BERENDT et al., 2008; KLOENE et al.,

2008). Die IE stellt demzufolge als Ausschlussdiagnose eine große Herausforderung für jeden Tierarzt dar. Infolge mangelnder Besitzercompliance ist die Durchführung weitergehender Untersuchungen wie Kernspintomographie (MRT) und Liquoruntersuchung für eine optimale Epilepsieabklärung nicht in allen Fällen möglich. Dies stellt in vielen klinischen Studien, wie auch in dieser, den größten limitierenden Faktor hinsichtlich einer gesicherten Diagnose dar.

Einen ersten Hinweis auf das Vorliegen einer IE gibt das Alter bei Anfallsbeginn, das typischerweise zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr liegt (OLIVER & LORENZ, 1993; PODELL et al., 1995; JAGGY et al., 1998; BERENDT et al., 2002; PATTERSON et al., 2003; PATTERSON et al., 2005). In einer Studie von PODELL und Mitarbeitern hatten 65 % der Hunde, die den 1. Anfall zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr zeigten, eine IE (PODELL et al., 1995). ZIMMERMANN und Mitarbeiter berichten ebenfalls über einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Manifestationsalter und der Ätiologie epileptischer Anfälle. Der Großteil der untersuchten Hunde mit einem Manifestationsalter zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr und auch Hunde < 1. Lebensjahr hatten eine IE (ZIMMERMANN et al., 2009). Die Definitionskriterien für eine IE waren bei ZIMMERMANN und Mitarbeitern jedoch ähnlich der in dieser Arbeit verwendeten Kriterien. BUSH und Mitarbeiter validierten bei Hunden mit Epilepsie, die Aussagekraft von neurologischer Untersuchung, Liquoranalyse und Anfallsalter in Bezug auf die Ergebnisse der nachfolgend durchgeführten MRT-Untersuchungen. Hierbei stellte sich heraus, dass die neurologische Untersuchung allein, eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 91 % hinsichtlich vorgefundener kernspintomographischer Veränderungen hatte (BUSH et al., 2002). Eine aktuelle Studie bestätigt den geringen diagnostischen Nutzen von MRT-Untersuchungen bei Hunden mit einem für die IE typischen Anfallsalter (hier: < 6 Jahre) und normaler interiktaler neurologischer Untersuchung (SMITH et al., 2008). Darüber hinaus, kann nach dem „Consensus Statement“ des 25. ACVIM Forums in Seattle 2007, schon mittels unauffälliger neurologischer Untersuchung und unauffälliger Blutuntersuchung auf das Vorliegen einer IE beim Hund geschlossen werden (JAMBROSZYK, 2008). In Anbetracht dessen, waren die Definitionskriterien für das Vorliegen einer IE in der vorliegenden Studie weitaus strenger angesetzt, obwohl auch hier bei Hunden mit einem typischen Manifestationsalter (sechs Monate bis fünf Jahre) keine MRT- oder

Liquordiagnostik verlangt wurden. PODELL und Mitarbeiter demonstrierten in einer Studie, dass die Wahrscheinlichkeit von reaktiven epileptischen Anfällen höher war, wenn bei Krankheitsbeginn ein kurzes Zeitintervall zwischen zwei Anfällen lag (≤ 4 Wochen) (PODELL et al., 1995). Um diesem Problem zu begegnen, wurde in der vorliegenden Studie ein mindestens einmaliges Zeitintervall von ≥ 4 Wochen zwischen zwei Anfällen vorausgesetzt. In Anlehnung an die Erkenntnisse der bisher erschienenen Studien zur IE beim Hund (PODELL et al., 1995; BUSH et al., 2002; BERENDT et al., 2008; SMITH et al., 2008), ist eine korrekte Diagnose der IE mittels unauffälliger neurologischer (interiktaler) Untersuchung, umfangreicher Labordiagnostik, detaillierter Anfallsanamnese und exakter Kenntnis des Alters bei Beginn der Epilepsie, mit großer, aber nicht letzter Sicherheit möglich.

Anfallsalter – Von den 49 untersuchten Hunden hatten 36 Hunde den 1. Anfall zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr. Neun Hunde hatten den 1. Anfall im 1. Lebensjahr und vier Hunde erkrankten erst nach Vollendung des 5. Lebensjahres. Der überwiegende Anteil der betroffenen Hunde befand sich bei Krankheitsbeginn also in einem für die IE typischen Alter (OLIVER, 1993; PODELL et al., 1995; JAGGY et al., 1998; BERENDT et al., 2002; PATTERSON et al., 2003; PATTERSON et al., 2005). Dennoch wurde bei den vier Hunden mit einem späten Anfallsbeginn (> 5 Jahre) die Diagnose IE in Betracht gezogen. Klinische Untersuchung, neurologische Untersuchung und umfangreiche Blutuntersuchungen (Blutbild, großes Serumprofil, Elektrolyte) waren bei diesen vier Hunden unauffällig. Eine Untersuchung mittels bildgebenden Verfahren und Liquoruntersuchung wurde aber nur bei zwei der vier Hunde durchgeführt. Jedoch zeigten alle Hunde über zwei Jahre wiederholt epileptische Anfälle bei gleichzeitig unauffälligem neurologischem Status. Zwei der Hunde wiesen weitere von IE betroffene Hunde in ihren Stammbäumen auf. Vaskuläre Insulte oder Neoplasien – die häufigsten Epilepsieursachen bei alten Hunden – waren durch die lange Anfallserkrankung (ohne Seitenbetonung) und die unauffällige neurologische Untersuchung bei allen vier Hunden unwahrscheinlich. So wurde bei diesen Hunden mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer Spätmanifestation („late onset epilepsy“) der IE geschlossen. Dieser für eine IE untypisch späte Beginn wurde im Rahmen epidemiologischer Studien bereits wiederholt für andere Rassen beschrieben (PODELL et al., 1995;

PATTERSON et al., 2005; LICHT et al., 2007). Auch in der Humanmedizin sind Epilepsiesyndrome mit unterschiedlichem oder spätem Manifestationsalter dokumentiert (DIAZ-OTERO et al., 2008; ORRICO et al., 2009). Trotz der erhobenen Befunde, kann eine falsche Diagnose der IE, und das Vorliegen einer kryptogenen Epilepsie (z. B. posttraumatisch, postentzündlich) bei diesen vier Hunden nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Zu berücksichtigen bleibt auch, dass als Beurteilungsgrundlage des Manifestationsalters immer der erste vom Besitzer beobachtete Anfall dient. Durch nicht beobachtete, aber bereits früher aufgetretene Anfälle (insbesondere fokaler oder milder Anfälle) könnte so unter Umständen ein „late onset“ der Epilepsie vorgetäuscht werden. Um diesem Problem zu begegnen, wurden in die vorliegende Studie ausschließlich BCs eingeschlossen die mehr als zehn Stunden am Tag unter Beobachtung ihrer Besitzer standen. Das mögliche Risiko unbeobachteter Anfälle konnte so stark verringert werden.

Anfallstyp – Alle 49 betroffenen Hunde zeigten überwiegend generalisierte Krampfanfälle. Bei dem Großteil der Hunde (38/49, 78 %) waren diese Anfälle nicht primär, sondern sekundär generalisiert, den Anfällen ging also ein fokaler Beginn voraus („focal onset seizure“). Von diesen Hunden hatten 22 BCs zusätzlich auch isolierte fokale Anfälle ohne sekundäre Generalisierung, wie plötzliches Kopf- oder Gesichtszucken. Das Vorkommen von fokalen Anfällen und deren Ätiologie steht in Fachkreisen aktuell in der Diskussion. In der Vergangenheit wurde einem fokalen Anfall – und einer damit assoziierten anatomisch begrenzten Ursprungsregion im Gehirn – mehrheitlich ein struktureller Krankheitsprozess im Gehirn als Ursache zugrunde gelegt (symptomatische Epilepsie) (KNOWLES, 1998; MARCH, 1998; BERENDT & GRAM, 1999). Der primär generalisierte Anfall hingegen wurde als typischer Anfallstyp für die IE postuliert (KNOWLES, 1998; MARCH, 1998; BERENDT & GRAM, 1999; BERENDT & DAM, 2003). Doch gerade in den letzten Jahren erschienen wiederholt Publikationen, die dies widerlegten und das Vorkommen fokaler Anfälle beim Vorliegen einer IE beschrieben (HEYNOLD et al., 1997; LICHT et al., 2002; PATTERSON et al., 2003; PATTERSON et al., 2005; LICHT et al., 2007; BERENDT et al., 2008). Darüber hinaus räumen weitere Autoren ein zwar nicht typisches, aber mögliches Auftreten fokaler Anfälle in Zusammenhang mit einer IE ein (PODELL, 1999; THOMAS, 2000). Auch in der

Humanmedizin sind fokale Epilepsiesyndrome mit genetischem Ursprung bekannt (RONEN et al., 1993; SCHEFFER et al., 1995; WINAWER et al., 2000; STEINLEIN, 2008). Bei Patienten der Humanmedizin stellen fokale Anfälle zudem den häufigsten Anfallstyp dar; 53–57 % aller Epilepsiepatienten insgesamt leiden an fokalen Anfällen (KERANEN et al., 1988; SANDER et al., 1990; HAUSER et al., 1993).

In der Veterinärmedizin erfolgte erst in den letzten Jahren, dank BERENDT und GRAM, eine definierte Abgrenzung zwischen primär und sekundär generalisierten Anfällen (BERENDT & GRAM, 1999). In Anlehnung an die Leitlinien der COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY der ILAE wurden Anfallsklassifizierung und Definitionen modifiziert und an den Hund angepasst (ILAE, 1981; BERENDT & GRAM, 1999). Hierbei war vor allem neu, dass eine Aura, die bislang unabhängig von dem eigentlichen Anfall zur präiktalen Phase zählte, schon als Beginn eines fokalen Anfalls gewertet wurde. Merkmale eines fokalen Anfalls sind so bereits Unruhe, Erbrechen, Tremor, Gesichtszuckungen, Mydriasis, Inkoordination, Angst, starrer Blick und Speicheln (BERENDT & GRAM, 1999; LICHT et al., 2002). Diese Definitionsänderung setzte sich in den letzten Jahren verstärkt durch, und aufgrund der neuen Sensibilisierung und genauen Beobachtung des Anfallbeginns werden heute vermutlich viele Anfälle als fokal sekundär generalisiert klassifiziert, die noch vor einigen Jahren als primär generalisiert galten (LICHT et al., 2002; BERENDT & DAM, 2003). Dies könnte erklären, warum Berichte über fokale Anfälle in der Veterinärmedizin insgesamt zugenommen haben und auch vermehrt beim Vorliegen einer IE beschrieben wurden. Um den Zusammenhang zwischen fokalen Anfällen und einer IE weiter zu bestätigen, sollte nichtsdestotrotz bei jedem Hund mit fokalen Krampfanfällen im Idealfall eine Abklärung mittels umfangreicher Diagnostik (inkl. MRT, Liquoruntersuchung und videobasierter Anfallsklassifizierung) durchgeführt werden. Nur so ist in dieser Frage zukünftig ein endgültiger Konsens möglich. Mangelnde Besitzercompliance und fehlende finanzielle Möglichkeiten sind auch hier der Grund für eine nicht in allen Fällen mögliche optimale Epilepsieabklärung. In der vorliegenden Studie hatte nur ein Teil der BCs mit fokalen Anfällen einen vollständigen diagnostischen „work up“. Die Tatsache, dass sich bei den mittels bildgebender Verfahren und Liquoruntersuchung abgeklärten BCs mit fokalen

Anfällen keinerlei Hinweise auf das Vorliegen einer strukturellen Krankheitsursache ergaben, spricht für das Vorkommen fokaler Anfälle (mit sekundärer Generalisation) im Rahmen der IE beim BC. Diese Erkenntnis kann behandelnden Tierärzten und Besitzern helfen fokale Anfälle als solche zu identifizieren und frühzeitig mit einer Therapie zu beginnen, sowie einen Zuchteinsatz zu verhindern.

In der vorliegenden Studienpopulation gab es, im Gegensatz zu anderen Studien, keine Hunde die ausschließlich fokale Anfälle zeigten (PATTERSON et al., 2003; PATTERSON et al., 2005; LICHT et al., 2007). Es bleibt zu diskutieren, ob dies auf das Studiendesign zurückzuführen ist. Es ist nicht auszuschließen, dass Besitzer von Hunden mit ausschließlich fokalen Anfällen (durch das Fehlen der Generalisation evtl. nicht als solche erkannt) nicht an der Studie teilnahmen.

Pharmakoresistenz – Refraktäre epileptische Anfälle stellen die häufigste Komplikation im Rahmen einer IE dar. Obwohl die Epilepsieforschung im 21. Jahrhundert große Fortschritte gemacht hat, sind die genauen Mechanismen und Einflüsse, die zu einer Pharmakoresistenz führen, noch immer unzureichend geklärt (FRENCH, 2007).

Von den 49 Studienhunden erhielten 38 BCs eine regelmäßige antikonvulsive Therapie. Insgesamt 24 BCs wurden mit mindestens zwei Antiepileptika therapiert und wiesen Wirkspiegel im Referenzbereich auf. Davon hatten 71 % (17/24) trotz ausreichender Therapie refraktäre Krampfanfälle (mehr als einen Anfall pro Monat). In der Literatur wird der Anteil der therapieresistenten Hunde mit ca. 20–40 % angegeben (SCHWARTZ-PORSCHE et al., 1985; PODELL & FENNER, 1993; TREPANIER et al., 1998; RIEK, 2002; LÖSCHER, 2003). In der Humanmedizin sehen die Prozentzahlen ähnlich aus (CAMFIELD et al., 1993; SILLANPAA et al., 1998; KWAN & BRODIE, 2000; BERG et al., 2001; DLUGOS et al., 2001). Im Vergleich hierzu ist der Anteil der therapieresistenten BCs in der vorliegenden Studie mit 71 % überdurchschnittlich hoch. Dies bestätigt zum einen die Vermutung, dass der BC insgesamt eher schlecht auf eine medikamentöse Therapie anspricht; könnte aber zum anderen auch durch andere Einflüsse bedingt sein. So fehlt in Veterinär- und Humanmedizin noch immer eine einheitliche Definition für das Vorliegen einer Pharmakoresistenz (FRENCH, 2007; GO & SNEAD, 2008). In der Humanmedizin ist dies zusätzlich von herausragender Bedeutung für die Entscheidung zu einem Epilepsie-chirurgischen

Eingriff (NOACHTAR & BORGGRAEFE, 2009). Verschiedene Studien beim Hund nutzten mehr oder weniger unterschiedliche Kriterien zur Beurteilung einer Pharmakoresistenz (DEWEY et al., 2004; GOVENDIR et al., 2005; PLATT et al., 2006b; VON KLOPMANN et al., 2007; VOLK et al., 2008). Ein direkter Vergleich der erzielten Ergebnisse ist daher nicht uneingeschränkt möglich. Nach GO und Mitarbeitern spielen gleich mehrere Faktoren bei der Definition des Begriffes der Pharmakoresistenz eine wichtige Rolle. Hierzu zählen vor allem die Festsetzung einer adäquaten (maximal zu tolerierenden) Anfallsfrequenz, die Anzahl der eingesetzten Antiepileptika und der Zeitraum, über den diese ohne Erfolg verabreicht wurden (GO & SNEAD, 2008). Vor allem eine adäquate Anfallsfrequenz ist in der Veterinärmedizin schwer zu bestimmen. In der Humanmedizin steht hierfür die individuelle Einschränkung des sozialen und beruflichen Lebens des Patienten zu Verfügung (SCHUELE & LUDERS, 2008). Währenddessen wird eine nicht akzeptable Anfallsfrequenz in der Tiermedizin vorrangig durch die persönliche Belastungsgrenze und die finanziellen Möglichkeiten des Besitzers bestimmt (BERENDT et al., 2007). In den meisten Studien zu refraktären epileptischen Anfällen beim Hund, wird eine Anfallsreduktion von 50 % als adäquat postuliert (PLATT et al., 2006b; VON KLOPMANN et al., 2007; VOLK et al., 2008). Hierbei bleibt anzumerken, dass dies aus klinischer Erfahrung für die Besitzer von Hunden mit einer sehr hohen Anfallsfrequenz meist kein zufriedenstellendes Ergebnis ist (BERENDT et al., 2007). Daher wurde in der vorliegenden Studie eine Anfallsfrequenz von ≥ 1 Anfall pro Monat als inadäquat definiert. Dies muss, bei dem Vergleich mit bisherigen Daten über refraktäre Krampfanfälle beim Hund, berücksichtigt werden und könnte in geringem Umfang den Unterschied zu den bislang in der Literatur angegeben pharmakoresistenten Hunden von 20–40 % erklären.

Fehlende Compliance bezüglich einer ordnungsgemäßen Medikamenteneinnahme ist in der Humanmedizin als einer der wichtigsten Gründe für das Ausbleiben eines Therapieerfolges beschrieben, und ist gleichzeitig einer der häufigsten Gründe für das Auftreten eines SE bei Patienten mit bekannter Epilepsie (CHEN & WASTERLAIN, 2006). Um daher in der vorliegenden Arbeit einer inkorrekten Klassifizierung pharmakoresistenter BCs infolge mangelnder Besitzercompliance vorzubeugen, wurden ausschließlich Hunde mit kontrollierten und im Referenzbereich liegenden Serumwirkspiegeln in die Beurteilung einbezogen. Die

Dosis der verabreichten AEDs wurde daher vernachlässigt.

Die Anzahl der verabreichten Antiepileptika (Mono-, Kombinations- oder Dreifachtherapie) hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Langzeitverlauf. Diese Ergebnisse lassen in Anlehnung an Erkenntnisse aus der Humanmedizin vermuten, dass die IE des BCs von Beginn an entweder einfach oder (für den BC wahrscheinlicher) schwer zu therapieren ist (KWAN & BRODIE, 2000; BERG et al., 2003; FRENCH, 2007).

Klinische Manifestation – In der vorliegenden Arbeit wurde für die Veterinärmedizin erstmalig eine exakte Einteilung und Phänotypisierung der Epilepsie in unterschiedliche Schweregrade und Verlaufsformen etabliert. Als Bewertungskriterium diente unter anderem der jeweilige Schweregrad der Krampfanfälle. Eine Anfallsremission war durch Anfallsfreiheit für mindestens ein (Grad I) oder zwei (Grad II) Jahre definiert.

Der Krankheitsverlauf innerhalb der hier untersuchten Studienpopulation war überwiegend von mittelschweren (33 %) und schweren Verlaufsformen (49 %) geprägt, definiert durch das Auftreten von SE und SAs. Hunde mit milder Verlaufsform (nur Gelegenheitsanfälle) waren nicht vertreten. Das Gesamtvorkommen von SAs und SE lag innerhalb der untersuchten BCs jeweils bei 94 % (46/49) und 53 % (26/49). Ein Vergleich dieser Daten mit anderen epidemiologischen Untersuchungen zur IE des Hundes ist schwierig, da nur sehr wenig Datenmaterial zum rassespezifischen Vorkommen von SAs und SE existiert. In einer Studie von PATTERSON und Mitarbeitern wiesen 38 % der 45 untersuchten Englischen Springer-Spaniels in ihrer Anfallsanamnese mindestens eine Episode von SAs auf (PATTERSON et al., 2005). Im Vergleich hierzu war der Prozentsatz der BCs mit SAs in der vorliegenden Arbeit mehr als doppelt so hoch (bei vergleichbarer Gesamtanzahl untersuchter Hunde). Vergleichsdaten zum rassespezifischen Vorkommen von SE im Verlauf einer IE existieren unserer Erkenntnis nach nicht. In einer Studie von SAITO und Mitarbeitern wiesen 59 % von 32 untersuchten Hunden, unterschiedlicher Rassen, mindestens einen SE in ihrer Anfallsgeschichte auf (SAITO et al., 2001). Nach einer Studie von ZIMMERMANN und Mitarbeitern hatten 37,5 % von 113 untersuchten Hunden mit IE einen SE, aber auch hier wurden unterschiedliche Rassen evaluiert (ZIMMERMANN et al., 2009).

Insgesamt stützen diese Ergebnisse die Hypothese der, im Gegensatz zu anderen Hunderassen, besonders schweren (durch SE und SAs geprägten) Verlaufsformen der IE beim BC. Es bleibt jedoch anzumerken, dass sich die Definition des SE in den letzten Jahren stark verändert hat. In der Vergangenheit wurde er meist durch eine Anfallsaktivität von ≥ 30 Minuten definiert (ILAE, 1993); heute wird schon eine Anfallsaktivität von ≥ 5 Minuten als SE bezeichnet (LOWENSTEIN et al., 1999; SAITO et al., 2001; PLATT & HAAG, 2002). Dies schränkt einen Vergleich mit älteren Daten zum Vorkommen von SE zusätzlich ein. Ebenfalls zu diskutieren bleibt, dass sich überwiegend Besitzer von schwer betroffenen Hunden zur Studienteilnahme meldeten und Besitzer von mild betroffenen Hunden ein geringeres Interesse an einer Studienteilnahme gehabt haben könnten.

Trotz der überwiegend schweren Verlaufsformen befanden sich 18 % (9/49) der betroffenen BCs zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Anfallsremission. Die Ausbildung einer Epilepsieremission ist für die Veterinärmedizin bislang nur in sehr wenigen Studien beschrieben (BERENDT et al., 2002; BERENDT et al., 2007). Zudem sind diese Fälle nicht detailliert dargelegt und über die Ursachen sowie Einflussfaktoren oder prognostische Parameter ist kaum etwas bekannt (HEYNOLD et al., 1997; SAITO et al., 2001; BERENDT et al., 2002; BERENDT et al., 2007). In der Humanmedizin ist eine Anfallsremission ein wichtiges therapeutisches Ziel und daher exakt definiert (ILAE, 1993; COCKERELL et al., 1995). Humanmedizinische Untersuchungen ergaben, dass die Ausbildung eines SE neben anderen klinischen Parametern negativ mit einer Epilepsieremission korreliert ist (CALLAGHAN et al., 2007). Überraschenderweise ergab sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausbildung einer Remission und dem Schweregrad der zuvor gezeigten Anfälle, da acht der neun Hunde in Remission SAs, SE oder beides in ihrer Anfallsgeschichte aufwiesen. Es bleibt jedoch anzumerken, dass die Ergebnisse des statistischen Vergleichs von SE und SAs zwischen beiden Gruppen (Remission/aktive Epilepsie) sich an p-Werte von 0,05 annäherten. Das Alter bei Anfallsbeginn war bei den BCs in Remission signifikant höher und die initiale Anfallsfrequenz (Beobachtungszeitraum über die ersten 6 Monate nach Beginn der Epilepsie) signifikant niedriger im Vergleich zu BCs mit aktiver Epilepsie. Diese beiden Parameter sind bereits als mit einer Remission positiv korrelierte Faktoren in der Humanmedizin beschrieben (SCHUELE & LUDERS, 2008) und könnten so

zukünftig als prognostische Indikatoren für den Langzeitverlauf beim BC eingesetzt werden. Die Anzahl der in Remission befindlichen Hunde war jedoch sehr gering (9 Hunde) und weitere Untersuchungen sind erforderlich, um gesicherte Erkenntnisse über Vorkommen und begünstigende Faktoren einer Anfallsremission zu erhalten. Darüber hinaus müssen langfristige Beobachtungen zeigen ob und ab wann mit einer terminalen Anfallsremission beim BC gerechnet werden kann.

Überlebenszeit – Bislang stehen nur wenige Daten bezüglich Epilepsie-assoziiierter Überlebenszeiten und möglicher Einflussfaktoren für den Hund zur Verfügung (BERENDT et al., 2007). In der Veterinärmedizin sind die Analyse von Überlebenszeiten und ihre Aussagekraft stark eingeschränkt. Die wenigsten Haustiere sterben eines natürlichen Todes, sondern werden mehrheitlich auf Entscheidung des Besitzers euthanasiert (BERENDT et al., 2007). Auch in dieser Studie sind nur zwei der 23 verstorbenen Hunde spontan im SE gestorben. Die restlichen Hunde starben entweder an Epilepsie-unabhängigen Ursachen oder wurden infolge refraktärer Krampfanfälle euthanasiert. Wichtig bei der Beurteilung von krankheitsassoziierten Überlebenszeiten ist nicht nur der Zeitpunkt, sondern auch die Ursache des Todes (BERENDT et al., 2007). In der vorliegenden Arbeit wurde daher „Tod durch Epilepsie“ von „Tod durch andere Ursachen“ bei betroffenen BCs unterschieden. Dies hat den Vorteil, exaktere Aussagen und tatsächliche Überlebenszeiten zu erhalten. So ergab sich, dass BCs, die infolge der Epilepsie verstarben, ein signifikant jüngeres Todesalter hatten als BCs, die aus anderen Gründen starben. Dies steht mit den Ergebnissen einer Studie von BERENDT und Mitarbeitern in Einklang (BERENDT et al., 2007). Wie schon von SAITO und Mitarbeitern beschrieben, korrelierte auch bei den BCs das Auftreten eines SE (schwere Verlaufsform) mit einer insgesamt signifikant kürzeren Überlebenszeit (SAITO et al., 2001). Auch ein sehr junges Alter bei Krankheitsbeginn (< 2 Jahre) führte zu signifikant kürzeren Überlebenszeiten.

Im Gegensatz zu vielen anderen Rassen wird der BC noch immer überwiegend als Arbeits- und Hütehund eingesetzt (BOCKERMANN & SEIDEL, 1996). Chronische Krampfanfälle oder Nebenwirkungen der Medikamente können bei humanen Epilepsiepatienten langfristig zu Einschränkungen der geistigen Fähigkeiten und Kohärenz psychischer Krankheiten führen (KANNER, 2009;

ZACCARA, 2009). Für den Hund liegen diesbezüglich keine detaillierten Angaben in der aktuellen Literatur vor. Ein erster Zusammenhang von Wesens- oder Verhaltensänderungen und dem Vorkommen IE beim Hund wurde aber auf dem diesjährigen 22. jährlichen Symposium der European Society of Veterinary Neurology (ESVN) in Bologna, Italien vorgestellt. Hierbei waren verschiedene Parameter wie Ängstlichkeit oder reduzierte Auffassungsgabe signifikant mit dem Vorkommen einer IE assoziiert (SHIHAB et al., 2009). Diese Beobachtung wurde im Verlauf der vorliegenden Studie auch von den Besitzern arbeitender BCs bestätigt (z. B. Vergessen komplizierter, aber eigentlich beherrschter Kommandoabfolgen nach schweren epileptischen Anfällen). Auch die im Rahmen einer antikonvulsiven Therapie möglichen medikamentösen Nebenwirkungen wie Sedation und Adipositas schränken die Arbeitsfähigkeit der BCs oft ein. Es ist daher möglich, dass Nebenwirkungen der Medikamente oder die Folgen der Anfälle selbst, im Gegensatz zu normalen Familienhunden, bei „arbeitenden Hunderassen“ wie dem BC deutlicher ins Gewicht fallen. Auch die beim BC, im Gegensatz zu anderen Rassen, als oft sehr lang empfundene Dauer der postiktalen Phase könnte dadurch mitunter erklärt werden. Insgesamt könnte bei arbeitenden BCs daher in einigen Fällen eine Euthanasie schneller in Erwägung gezogen worden sein, als bei anderen Hunderassen.

Stammbaumanalysen – Die Stammbaum- und Familienanalysen lassen für die IE des BCs eine starke genetische Basis vermuten. Insgesamt 29 betroffene BCs konnten über mehrere Generationen auf einen gemeinsamen männlichen Vorfahren zurückverfolgt werden. Innerhalb bestimmter Familien fiel darüber hinaus eine Häufung betroffener BCs auf. Aufgrund meist gesunder Elterntiere konnte eine rein dominante Vererbung ausgeschlossen werden; dies deckt sich mit den Ergebnissen fast aller bislang auf IE untersuchter Rassen (FAMULA et al., 1997; JAGGY et al., 1998; KATHMANN et al., 1999; OBERBAUER et al., 2003; PATTERSON et al., 2003; PATTERSON et al., 2005; CASAL et al., 2006; LICHT et al., 2007). Aufgrund der ausgeglichenen Geschlechtsverteilung unter den betroffenen Hunden, ist eine geschlechtschromosomale Vererbung ebenfalls unwahrscheinlich. Ein komplexer Erbgang für die IE des BCs kann nach derzeitigem Kenntnisstand nicht ausgeschlossen werden.

Die meisten Epilepsiestudien verwenden zum Nachweis einer möglichen Heritabilität und eines Vererbungsmusters aufwendige Segregationsanalysen

(KATHMANN et al., 1999; FAMULA & OBERBAUER, 2000; OBERBAUER et al., 2003; LICHT et al., 2007). Um dabei verlässliche Daten zu erhalten, müssen von einer Vielzahl verwandter Hunde exakte Informationen zum Anfalls- und Gesundheitsstatus zur Verfügung stehen (LICHT et al., 2007). Dies ist bei weiter entfernt verwandten Hunden oft nicht oder nur eingeschränkt möglich. Ein Problem bei der Durchführung von Segregationsanalysen ist daher die hohe Fehleranfälligkeit durch falsche Phänotypisierung (Epilepsie versus gesund); dies muss vor allem in Hinblick auf das Vorkommen von fokalen Anfällen (häufig nicht als solche erkannt) berücksichtigt werden. Wichtige Daten, wie rezessiv versus dominant, oder eine geschlechtschromosomale Vererbung, können bereits durch die in der vorliegenden Arbeit verwendeten einfachen Stammbaum- und Familienanalysen abgeleitet werden. Es steht so zwar insgesamt weniger Datenmaterial zur Verfügung, aber die Verlässlichkeit der Daten und der damit verbundenen Phänotypisierung ist um ein Vielfaches erhöht. Eine sichere Zuordnung bestimmter Phänotypen kann nachfolgend die Erfolgchancen genetischer Analysen verbessern. So könnten eventuell unterschiedliche Genmutationen, möglicherweise verantwortlich für verschiedene klinische Manifestationen, für den BC identifiziert werden.

Grenzen der Studie – Der Großteil der in dieser Arbeit erhobenen Daten basiert auf der Auswertung retrospektiver Daten und wie auch in anderen epidemiologischen Studien auf den (subjektiven) Beschreibungen der Besitzer (FAMULA et al., 1997; JAGGY et al., 1998; KATHMANN et al., 1999; PATTERSON et al., 2003; PATTERSON et al., 2005; CASAL et al., 2006; LICHT et al., 2007; KLOENE et al., 2008). Als Tierarzt ist es nur selten möglich, selbst die epileptischen Anfälle zu beobachten. Um dennoch objektive und damit vergleichbare Daten zu erhalten, wurden ausführliche und detaillierte Fragebögen entwickelt (siehe Anhang). Zur weiteren Objektivierung der erhobenen Daten wurde mit allen Besitzern und behandelnden Tierärzten mehrfach ein persönliches Gespräch geführt. Die Einteilung der BCs in unterschiedliche Phänotypen anhand zuvor definierter Kriterien ermöglichte es zusätzlich, gezielt Informationen zu jedem BC zu sammeln und Verfälschungen durch subjektive Einschätzungen der Besitzer zu vermeiden. Der Ausschluss von Hunden, die < 10 h am Tag unter Beobachtung standen, gewährleistete darüber hinaus die Sammlung umfangreicher und vollständiger Daten. Die Tatsache, dass nicht alle betroffenen

Hunde mittels bildgebender Verfahren und Liquoruntersuchung abgeklärt waren, stellt einen limitierenden Faktor dieser klinischen Studie dar und könnte in seltenen Fällen zu einer falschen Diagnose geführt haben.

Ausblick – Die hohe Prävalenz von SA und SE, der hohe Prozentsatz an pharmakoresistenten BCs, die vorwiegend nächtlichen Anfälle und ein häufig berichtetes Verdrehen des Kopfes zu Beginn eines Anfalles lassen einige Gemeinsamkeiten mit Frontallappen-Epilepsien des Menschen erkennen (JOBST et al., 2000). Doch um dies weiter zu untersuchen, sind EEG-Untersuchungen während eines Anfalls (iktales EEG) und pathologische Untersuchungen unverzichtbar.

Schlussfolgerung – Zusammenfassend konnte das Vorkommen der IE mit überwiegend schweren Verlaufsformen und häufigen Pharmakoresistenzen beim BC bestätigt werden. Stammbaumanalysen sprechen für eine starke genetische Prädisposition. Ein früher Anfallsbeginn und eine initial hohe Anfallsfrequenz waren dabei häufig mit einer schlechten Prognose verbunden. Dennoch befanden sich einige der BCs in Anfallsremission.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können als prognostische Faktoren für die IE des BCs hilfreich sein. Therapieregime könnten in Zukunft verbessert und individuell an den BC angepasst werden. Langfristig könnte eine Identifikation beteiligter Gene der Diagnosesicherung und Zuchtselektion dienen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die idiopathische Epilepsie (IE) stellt in der heutigen Kleintiermedizin bei vielen Hunderassen ein immer größer werdendes Problem dar. Auch beim Border Collie (BC) wurden zunehmend epileptische Anfälle beobachtet. Gleichzeitig existieren bislang keinerlei Daten hinsichtlich des Vorkommens einer IE bei dieser Rasse. Die Hypothese war, dass eine IE beim BC vorkommt und häufig durch sehr schwere Verlaufsformen und Pharmakoresistenzen geprägt ist.

IE wurde definiert als das wiederholte Auftreten epileptischer Anfälle bei unauffälliger klinischer, neurologischer und labordiagnostischer Untersuchung. Ein Manifestationsalter von < 6 Monaten und > 5 Jahren setzte eine Untersuchung des Gehirns mittels bildgebender Verfahren und eine Liquoranalyse voraus. BCs, die nicht alle Einschlusskriterien erfüllten, wurden nur berücksichtigt, wenn Verwandte 1. oder 2. Grades betroffen waren oder die Anfälle seit mehr als zwei Jahren bei normalem interiktalem Status auftraten. Die Anfallsanamnese erfolgte mittels umfangreichem Fragebogen für die Besitzer. Anhand der Anfallsdaten und der medizinischen Befunde erfolgte eine Einteilung in unterschiedliche Phänotypen. Stammbäume betroffener Hunde wurden gesammelt und auf gemeinsame Vorfahren hin untersucht.

Daten von 90 BCs mit epileptischen Anfällen wurden retro- und prospektiv ausgewertet. Neunundvierzig BCs erfüllten die Einschlusskriterien für eine IE und wurden in die Studie aufgenommen. Die Verlaufsformen waren überwiegend mittelschwer (33 %) bis sehr schwer (49 %), definiert durch das Auftreten von Serienanfällen und Status epilepticus. Von 24 BCs, die mit mindestens zwei Antiepileptika behandelt wurden, waren 71 % pharmakoresistent und zeigten trotz adäquater Therapie ≥ 1 Anfall im Monat. Prognostische Parameter für das Vorkommen einer Pharmakoresistenz wurden nicht gefunden. Eine Remission der Epilepsie lag bei einem kleinen Teil (18 %) der BCs vor. Hunde in Remission hatten im Vergleich zu BCs mit aktiver Epilepsie ein signifikant höheres Alter bei Anfallsbeginn und eine signifikant niedrigere initiale Anfallsfrequenz ($p < 0,05$). BCs, die bei Anfallsbeginn jünger als zwei Jahre waren und solche mit schwerem Krankheitsverlauf hatten signifikant kürzere Überlebenszeiten ($p < 0,05$). Die Stammbaumanalysen lassen eine rezessive Vererbung vermuten; ein komplexer

Erbgang kann nach derzeitigem Kenntnisstand nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend konnte das Vorkommen der IE mit überwiegend schweren Verlaufsformen und häufigen Pharmakoresistenzen beim BC bestätigt werden. Ergebnisse der Stammbaumanalysen ausgewählter Familien lassen auf eine starke genetische Prädisposition der Epilepsie beim BC schließen.

VI. SUMMARY

Idiopathic epilepsy (IE) is a common breed-related neurological disorder in contemporary small animal medicine. The number of Border Collies (BCs) with epileptic seizures is increasing while there is a lack of data of IE in this breed. Hypothesis of this study was that IE occurs in BCs and manifests often with severe clinical signs and poor response to medical treatment.

IE was diagnosed by recurrent seizures, normal physical, neurological and laboratory examination. MRI and CSF analysis were requested if age at seizure onset was < 6 months or > 5 years of age. Dogs that failed to meet all inclusion criteria were only considered if a first- or second-degree relative was afflicted by IE or if seizures had occurred for at least 2 years without interictal neurological abnormalities. Owners fulfilled a detailed questionnaire. Subsequent phenotypic case classification was performed by evaluation of seizure history and treatment data. Pedigrees were sampled and matched for the appearance of common ancestors.

Ninety BCs with a reported seizure history were collected retrospectively and prospectively. Forty-nine of them were diagnosed with IE and were included in the present study. Clinical manifestations were dominated by moderate (33 %) and severe clinical courses (49 %) defined by the occurrence of cluster seizures or status epilepticus, respectively. Pharmacoresistance was apparent in 71 % of 24 dogs treated with ≥ 2 antiepileptic drugs. So far, no predictors for the occurrence of pharmacoresistance were identified in the present study. The epilepsy remission rate was 18 %. Dogs in remission showed a significantly higher median age at onset and a significantly lower initial seizure frequency compared to dogs with active epilepsy ($p < 0.05$). Survival time was significantly reduced in dogs aged < 2 years at seizure onset and in dogs with severe clinical courses ($p < 0.05$). Family- and pedigree analyses indicated a strong genetic founder effect in the appearance of epilepsy, resembling autosomal recessive inheritance. Yet, complex inheritance could not be excluded.

In conclusion, IE occurs in BCs and is frequently associated with severe clinical signs and pharmacoresistance. While further genetic research is required, the results of this study suggest a substantial hereditary (disease) component.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Allan FJ, Thompson KG, Jones BR, Burbidge HM, McKinley RL. Neutropenia with a probable hereditary basis in Border Collies. *N Z Vet J* 1996; 44: 67-72.

Arts WF, Geerts AT, Brouwer OF, Boudewyn Peters AC, Stroink H, van Donselaar CA. The early prognosis of epilepsy in childhood: the prediction of a poor outcome. The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1999; 40: 726-34.

Avendano C, Menendez JC. Inhibitors of multidrug resistance to antitumor agents (MDR). *Curr Med Chem* 2002; 9: 159-93.

Bauer B, Hartz AM, Pekcec A, Toellner K, Miller DS, Potschka H. Seizure-induced up-regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier through glutamate and cyclooxygenase-2 signaling. *Mol Pharmacol* 2008; 73: 1444-53.

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; 16: 262-8.

Berendt M, Dam M. Re: clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 198-9; author reply 9-201.

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.

Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia* 1996; 37: 24-30.

Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445-52.

Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey BG, Sperling MR, Walczak T, Bazil C, Pacia SV, Spencer SS. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003; 60: 186-90.

Berg AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 5-10.

Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998; 43: 435-45.

Bertrand D, Picard F, Le Hellard S, Weiland S, Favre I, Phillips H, Bertrand S, Berkovic SF, Malafosse A, Mulley J. How mutations in the nAChRs can cause ADNFLE epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 5: 112-22.

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.

Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, Steinlein OK. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998; 279: 403-6.

Bloom P. Behavior. Can a dog learn a word? *Science* 2004; 304: 1605-6.

Bockermann M, Seidel A (1996) Border Collie. Praktische Ratschläge für

Haltung, Pflege und Erziehung. 1st ed. Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin.

Borst P, Elferink RO. Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem* 2002; 71: 537-92.

Bournissen FG, Moretti ME, Juurlink DN, Koren G, Walker M, Finkelstein Y. Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: a meta-analysis. *Epilepsia* 2009; 50: 898-903.

Brandt C, Bethmann K, Gastens AM, Loscher W. The multidrug transporter hypothesis of drug resistance in epilepsy: Proof-of-principle in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2006; 24: 202-11.

Bush WW, Barr CS, Darrin EW, Shofer FS, Vite CH, Steinberg SA. Results of cerebrospinal fluid analysis, neurologic 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.

Caius J (1576) *Of Englishe Dogges, the Diversities, the Names, the Natures, and the Properties: A Short Treatise*, London. 24.

Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 382-9.

Camfield C, Camfield P, Gordon K, Smith B, Dooley J. Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993; 122: 861-8.

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

CfBrH. Zuchtleitfaden. Club für Britische Hütehunde, 2005:
<http://www.datenbereich.info/cfbrh/Zuchtleitfaden.pdf>.

CfBrH. Zuchtordnung CfBrH. Club für Britische Hütehunde, 2009:
<http://www.datenbereich.info/cfbrh/ZuchtordnungJanuar2009.pdf>.

Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, Leppert M. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998; 18: 53-5.

Chaudhary PM, Roninson IB. Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. *Cell* 1991; 66: 85-94.

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

Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Shorvon SD. Remission of epilepsy: results from the National General Practice Study of Epilepsy. *Lancet* 1995; 346: 140-4.

Combe I (1987) *Herding Dogs - Their Origins and Development in Britain*. 1st ed. London: Faber&Faber.

Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman-Grauer L, Biedler JL, Melamed MR, Bertino JR. Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 695-8.

Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Casals D, Bertino JR, Melamed MR. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cytochem* 1990; 38: 1277-87.

Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, Saint-Hilaire JM,

Carmant L, Verner A, Lu WY, Wang YT, Rouleau GA. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002; 31: 184-9.

Cucullo L, Hossain M, Rapp E, Manders T, Marchi N, Janigro D. Development of a humanized in vitro blood-brain barrier model to screen for brain penetration of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48: 505-16.

Cunningham J, Farnbach G. Inheritance and idiopathic canine epilepsy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1988: 421-4.

Czapp M (2007) Entwicklung neuer Strategien zur Überwindung transporter-basierter Pharmakoresistenzen bei Epilepsien. In: Dissertationsschrift. Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie. Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München. Seite 11.

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

Davis KE, Finnie JW, Hooper PT. Lafora's disease in a dog. *Aust Vet J* 1990; 67: 192-3.

de Boer AG, van der Sandt IC, Gaillard PJ. The role of drug transporters at the blood-brain barrier. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 629-56.

De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, Ballabio A, Wanke E, Casari G. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2000; 26: 275-6.

Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res* 2001; 42: 1007-17.

Delgado-Escueta AV, Bourgeois BF. Debate: Does genetic information in humans help us treat patients? PRO--genetic information in humans helps us treat patients. CON--genetic information does not help at all. *Epilepsia* 2008; 49 Suppl 9: 13-24.

Dewey CW, Guiliano R, Boothe DM, Berg JM, Kortz GD, Joseph RJ, Budsberg SC. Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 285-91.

Diaz-Otero F, Quesada M, Morales-Corraliza J, Martinez-Parra C, Gomez-Garre P, Serratos JM. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy with a mutation in the CHRN2 gene. *Epilepsia* 2008; 49: 516-20.

Diaz RA, Sancho J, Serratos J. Antiepileptic drug interactions. *Neurologist* 2008; 14: S55-65.

Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 2259-64.

Elger CE. Pharmacoresistance: modern concept and basic data derived from human brain tissue. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 5: 9-15.

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

Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, Brice A, LeGuern E, Moulard B, Chaigne D, Buresi C, Malafosse A. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000; 24: 343-5.

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

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

Famula TR, Oberbauer AM. Reducing the incidence of epileptic seizures in the Belgian Terrier through selection. *Prev Vet Med* 1998; 33: 251-9.

Famula TR, Oberbauer AM. Segregation analysis of epilepsy in the Belgian terrier dog. *Vet Rec* 2000; 147: 218-21.

Fischer A. Seizure disorders in the dog. 1. Clinical features and differential diagnosis. *Tierärztliche Praxis* 1995; 23: 596-602.

French JA. Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia* 2007; 48 Suppl 1: 3-7.

Fromm MF. P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 69-74.

Fuest C, Bankstahl M, Winter P, Helm M, Pekcec A, Potschka H. In vivo down-regulation of mouse brain capillary P-glycoprotein: a preliminary investigation. *Neurosci Lett* 2009; 464: 47-51.

Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Brecht DS, Nicoll RA, Fukata M. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science* 2006; 313: 1792-5.

Geyer J, Doring B, Godoy JR, Leidolf R, Moritz A, Petzinger E. Frequency of the nt230 (del4) MDR1 mutation in Collies and related dog breeds in Germany. *J Vet Pharmacol Ther* 2005; 28: 545-51.

Go C, Snead OC, 3rd. Pharmacologically intractable epilepsy in children: diagnosis and preoperative evaluation. *Neurosurg Focus* 2008; 25: E2.

Govendir M, Perkins M, Malik R. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent. *Aust Vet J* 2005; 83: 602-8.

Groden J, Lieberman MA. Overview of genetics for the clinician. *Epilepsia* 2001; 42 Suppl 5: 2-10.

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

Halsall E (1980) *Sheepdogs, my faithful friends*. 1st ed. Cambridge: Verlag Patrick Stephens.

Hauser W, Hesdorffer W. Incidence and prevalence of epilepsy. In: *Epilepsy: Causes and Consequences*, 1st edn. Hauser W, Hesdorffer W, eds. New York, Demos: Epilepsy Foundation of America 1990: 1-522.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-68.

Heron SE, Crossland KM, Andermann E, Phillips HA, Hall AJ, Bleasel A, Shevell M, Mercho S, Seni MH, Guiot MC, Mulley JC, Berkovic SF, Scheffer IE. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002; 360: 851-2.

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; 38: 7-14.

Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007; 75: 192-6.

Holland JM, Davis WC, Prieur DJ, Collins GH. Lafora's disease in the dog. A

comparative study. *Am J Pathol* 1970; 58: 509-30.

Hopper K, Aldrich J, Haskins SC. Ivermectin toxicity in 17 collies. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 89-94.

Ianzano L, Zhang J, Chan EM, Zhao XC, Lohi H, Scherer SW, Minassian BA. Lafora progressive Myoclonus Epilepsy mutation database-EPM2A and NHLRC1 (EPM2B) genes. *Hum Mutat* 2005; 26: 397.

ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.

ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.

ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. From the Commission on Epidemiology and Prognosis of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.

ISDS. Full Guide to Member Services and Stud Book Rules. International Sheep Dog Society, 2009: http://www.isds.org.uk/society/dog_registration/documents/FullGuideServices02-2009.pdf.

Jaggy A, Bernardini M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 23-9.

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

Jambroszyk M (2008) Studies on canine epilepsy: diagnostic workup including advanced imaging techniques and new treatment modalities. In: Dissertationsschrift. Tierärztliche Hochschule Hannover, Hannover. Seite 7.

Jandova K, Pasler D, Antonio LL, Raue C, Ji S, Njunting M, Kann O, Kovacs R, Meencke HJ, Cavalheiro EA, Heinemann U, Gabriel S, Lehmann TN. Carbamazepine-resistance in the epileptic dentate gyrus of human hippocampal slices. *Brain* 2006; 129: 3290-306.

Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, Roberts DW, Rhodes HC, Williamson PD. Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs, and results of surgery. *Epilepsia* 2000; 41: 1139-52.

Jokinen TS, Metsahonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Syrja P, Lohi H, Snellman M, Jeserevics J, Cizinauskas S. Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 464-71.

Kaiser E, Krauser K, Schwartz-Porsche D. [Lafora disease (progressive myoclonic epilepsy) in the Bassett hound--possibility of early diagnosis using muscle biopsy?]. *Tierarztl Prax* 1991; 19: 290-5.

Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, Choi C, Morozov P, Das K, Teplitskaya E, Yu A, Cayanis E, Penchaszadeh G, Kottmann AH, Pedley TA, Hauser WA, Ottman R, Gilliam TC. Mutations in *LGII* cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002; 30: 335-41.

Kaminski J, Call J, Fischer J. Word learning in a domestic dog: evidence for "fast mapping". *Science* 2004; 304: 1682-3.

Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 83-7.

Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA_A receptors. *J Neurosci* 1997; 17: 7532-40.

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.

Katz ML, Khan S, Awano T, Shahid SA, Siakotos AN, Johnson GS. A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2005a; 327: 541-7.

Katz ML, Narfstrom K, Johnson GS, O'Brien DP. Assessment of retinal function and characterization of lysosomal storage body accumulation in the retinas and brains of Tibetan Terriers with ceroid-lipofuscinosis. *Am J Vet Res* 2005b; 66: 67-76.

Kennerly EM, Idaghdour Y, Olby NJ, Munana KR, Gibson G. Pharmacogenetic association study of 30 genes with phenobarbital drug response in epileptic dogs. *Pharmacogenet Genomics* 2009;

Keranen T, Sillanpaa M, Riekkinen PJ. Distribution of seizure types in an epileptic population. *Epilepsia* 1988; 29: 1-7.

Kloene A, Sewell A, Hamann H, Distl O, Tipold A. Klinische Untersuchung zu Krampfanfällen bei Border Terriern. *Kleintierpraxis* 2008; 53: 5-12.

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

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

Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but

preventable condition? *Seizure* 2002; 11: 77-84.

Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: mechanisms and solutions. *Expert Rev Neurother* 2006; 6: 397-406.

Larson JE (1987) *The versatile Border Collie*. 1st ed. Loveland: Alpine Publications.

Lee G, Schlichter L, Bendayan M, Bendayan R. Functional expression of P-glycoprotein in rat brain microglia. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299: 204-12.

Leppik IE. Intractable epilepsy in adults. *Epilepsy Res Suppl* 1992; 5: 7-11.

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.

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

Lohi H, Turnbull J, Zhao XC, Pullenayegum S, Ianzano L, Yahyaoui M, Mikati MA, Quinn NP, Franceschetti S, Zara F, Minassian BA. Genetic diagnosis in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. *Neurology* 2007; 68: 996-1001.

Lombardo AJ, Kuzniecky R, Powers RE, Brown GB. Altered brain sodium

channel transcript levels in human epilepsy. *Brain Res Mol Brain Res* 1996; 35: 84-90.

Löscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 7-14.

Löscher W. Pharmacological basis of the treatment of epilepsy in dogs and cats. *Praktische Tierarzt* 2003; 84: 574-86.

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

Löscher W, Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Prog Neurobiol* 2005b; 76: 22-76.

Lowe JK, Kukekova AV, Kirkness EF, Langlois MC, Aguirre GD, Acland GM, Ostrander EA. Linkage mapping of the primary disease locus for collie eye anomaly. *Genomics* 2003; 82: 86-95.

Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120-2.

MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000; 48: 833-41.

March PA. Seizures: classification, etiologies, and pathophysiology. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998; 13: 119-31.

Matagne A, Margineanu DG, Potschka H, Löscher W, Michel P, Kenda B, Klitgaard H. Profile of the new pyrrolidone derivative seletacetam (ucb 44212) in animal models of epilepsy. *Eur J Pharmacol* 2009; 614: 30-7.

Mealey KL, Bentjen SA, Gay JM, Cantor GH. Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 727-33.

Melville SA, Wilson CL, Chiang CS, Studdert VP, Lingaas F, Wilton AN. A mutation in canine *CLN5* causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. *Genomics* 2005; 86: 287-94.

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

Morita T, Shimada A, Takeuchi T, Hikasa Y, Sawada M, Ohiwa S, Takahashi M, Kubo N, Shibahara T, Miyata H, Ohama E. Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Can J Vet Res* 2002; 66: 35-41.

Nakayama J, Fu YH, Clark AM, Nakahara S, Hamano K, Iwasaki N, Matsui A, Arinami T, Ptacek LJ. A nonsense mutation of the *MASS1* gene in a family with febrile and afebrile seizures. *Ann Neurol* 2002; 52: 654-7.

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

O'Brien DP, Katz ML. Neuronal ceroid lipofuscinosis in 3 Australian shepherd littermates. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 472-5.

Oberbauer AM, Grossman DI, Irion DN, Schaffer AL, Eggleston ML, Famula TR. The genetics of epilepsy in the Belgian terrier and sheepdog. *J Hered* 2003; 94: 57-63.

Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K, Murakami N, Yamatogi Y, Oka E, Tsuda T. Predictors and underlying causes of medically intractable localization-related epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 209-13.

Oliver J, Lorenz M. Seizures and narcolepsy. In: Handbook of Veterinary Neurology, 2nd edn. Oliver J, Lorenz M, eds. Philadelphia: WB Saunders 1993: 296-313.

Orrico A, Zollino M, Galli L, Buoni S, Marangi G, Sorrentino V. Late-onset Lennox-Gastaut syndrome in a patient with 15q11.2-q13.1 duplication. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 1033-5.

Parker HG, Kukekova AV, Akey DT, Goldstein O, Kirkness EF, Baysac KC, Mosher DS, Aguirre GD, Acland GM, Ostrander EA. Breed relationships facilitate fine-mapping studies: a 7.8-kb deletion cosegregates with Collie eye anomaly across multiple dog breeds. *Genome Res* 2007; 17: 1562-71.

Patterson DF. Companion animal medicine in the age of medical genetics. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 1-9.

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; 17: 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; 226: 54-8.

Pekcec A, Unkruer 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* 2009a; 83: 144-51.

Pekcec A, Unkruer B, Schlichtiger J, Soerensen J, Hartz AM, Bauer B, van Vliet EA, Gorter JA, Potschka H. Targeting Prostaglandin E2 Ep1 Receptors Prevents Seizure-Associated P-Glycoprotein up-Regulation. *J Pharmacol Exp Ther* 2009b;

Petersen-Jones S. Advances in the molecular understanding of canine retinal

diseases. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 371-80.

Platt S, Freeman J, di Stefani A, Wieczorek L, Henley W. Prevalence of unilateral and bilateral deafness in border collies and association with phenotype. *J Vet Intern Med* 2006a; 20: 1355-62.

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

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

Podell M, Fenner WR. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 318-27.

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

Podell M. Epilepsy and seizure classification: a lesson from Leonardo. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 3-4.

Podell M. Seizures. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology.*, 3rd edn. Platt S, Natasha O, eds. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association 2004: 97-111.

Potschka H, Löscher W. In vivo evidence for P-glycoprotein-mediated transport of phenytoin at the blood-brain barrier of rats. *Epilepsia* 2001; 42: 1231-40.

Potschka H, Fedrowitz M, Löscher W. P-Glycoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood-brain barrier: evidence from microdialysis experiments in rats. *Neurosci Lett* 2002; 327: 173-6.

Potschka H, Volk HA, Löscher W. Pharmacoresistance and expression of multidrug transporter P-glycoprotein in kindled rats. *Neuroreport* 2004; 15: 1657-61.

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

Räber H (1993) *Enzyklopädie der Rassehunde*. 1st ed. Stuttgart: Verlag Franckh - Kosmos. 202-3, 300-5.

Rak SG, Distl O. Congenital sensorineural deafness in dogs: a molecular genetic approach toward unravelling the responsible genes. *Vet J* 2005; 169: 188-96.

Raub TJ. P-glycoprotein recognition of substrates and circumvention through rational drug design. *Mol Pharm* 2006; 3: 3-25.

Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res* 1999; 34: 109-22.

Remy S, Urban BW, Elger CE, Beck H. Anticonvulsant pharmacology of voltage-gated Na⁺ channels in hippocampal neurons of control and chronically epileptic rats. *Eur J Neurosci* 2003a; 17: 2648-58.

Remy S, Gabriel S, Urban BW, Dietrich D, Lehmann TN, Elger CE, Heinemann U, Beck H. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2003b; 53: 469-79.

Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 2006; 129: 18-35.

Rieck S, Rundfeldt C, Tipold A. Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: a clinical pilot study. *Vet J* 2006; 172: 86-95.

Riek S, Löscher, W., Rundfeld, C., Tipold, A. Wirkung verschiedener antiepileptischer Substanzen beim Hund. *Tierärztliche Praxis* 2002; 3: 91-2.

Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1993; 43: 1355-60.

Rossmesl JH, Jr., Duncan R, Fox J, Herring ES, Inzana KD. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a Labrador Retriever. *J Vet Diagn Invest* 2003; 15: 457-60.

Roulet A, Puel O, Gesta S, Lepage JF, Drag M, Soll M, Alvinerie M, Pineau T. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharmacol* 2003; 460: 85-91.

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; 219: 618-23.

Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990; 336: 1267-71.

Sander T. The genetics of idiopathic generalized epilepsy: implications for the understanding of its aetiology. *Mol Med Today* 1996; 2: 173-80.

Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, Andermann F, Desbiens R, Keene D, Cendes F, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; 118 (Pt 1): 61-73.

Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120 (Pt 3):

479-90.

Scheffer IE, Berkovic SF. The genetics of human epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24: 428-33.

Schinkel AH, Smit JJ, van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E, van Deemter L, Mol CA, van der Valk MA, Robanus-Maandag EC, te Riele HP, et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 1994; 77: 491-502.

Schinkel AH. The physiological function of drug-transporting P-glycoproteins. *Semin Cancer Biol* 1997; 8: 161-70.

Schinkel AH. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 1999; 36: 179-94.

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

Schneble H. Griechische Medizin. In: Heillos, heilig, heilbar: die Geschichte der Epilepsie von den Anfängen bis heute, 1. Aufl. edn. Schneble, ed. Berlin, New York.: Walter de Gruyter 2003: 19-26.

Schoeman T, Williams J, van Wilpe E. Polyglucosan storage disease in a dog resembling Lafora's disease. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 201-7.

Schuele SU, Luders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 2008; 7: 514-24.

Schwartz-Porsche D, Loscher W, Frey HH. Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *J Vet Pharmacol Ther* 1985; 8: 113-9.

Schwartz-Porsche D, Jurgens U. [Effectiveness of bromide in therapy resistant epilepsy of dogs]. *Tierarztl Prax* 1991; 19: 395-401.

Shahwan A, Farrell M, Delanty N. Progressive myoclonic epilepsies: a review of genetic and therapeutic aspects. *Lancet Neurol* 2005; 4: 239-48.

Shearman JR, Wilton AN. Elimination of neutrophil elastase and the genes for [corrected] adaptor protein complex 3 subunits [corrected] as the cause of trapped neutrophil syndrome in Border collies. *Anim Genet* 2007; 38: 188-9.

Shihab N, Bowen J, Volk H (2009) Behavioural changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Neuro-Oncology*, 22nd Symposium ESVN-ECVN. Bologna, Italy. Proceedings: 79.

Sillanpaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998; 338: 1715-22.

Sillanpaa M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006; 129: 617-24.

Sillanpaa M, Schmidt D. Seizure clustering during drug treatment affects seizure outcome and mortality of childhood-onset epilepsy. *Brain* 2008; 131: 938-44.

Sillanpaa M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain* 2009; 132: 989-98.

Sills GJ, Kwan P, Butler E, de Lange EC, van den Berg DJ, Brodie MJ. P-glycoprotein-mediated efflux of antiepileptic drugs: preliminary studies in *mdr1a* knockout mice. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 427-32.

Singh R, Andermann E, Whitehouse WP, Harvey AS, Keene DL, Seni MH, Crossland KM, Andermann F, Berkovic SF, Scheffer IE. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia* 2001; 42: 837-44.

Sisodiya SM, Lint WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: human epilepsy. *Novartis Found Symp* 2002; 243: 167-74; discussion 74-9, 80-5.

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

Sotaniemi EA, Pelkonen RO, Ahokas J, Pirttiaho HI, Ahlqvist J. Drug metabolism in epileptics: in vivo and in vitro correlations. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 71-6.

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

Staub E, Perez-Tur J, Siebert R, Nobile C, Moschonas NK, Deloukas P, Hinzmann B. The novel EPTP repeat defines a superfamily of proteins implicated in epileptic disorders. *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 441-4.

Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995; 11: 201-3.

Steinlein OK. Genetik der idiopathischen Epilepsien. *Monatsschrift Kinderheilkd* 2004a; 152: 1211-6.

Steinlein OK. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 2004b; 5: 400-8.

Steinlein OK. Genetic disorders caused by mutated acetylcholine receptors. *Life Sci* 2007; 80: 2186-90.

Steinlein OK. Genetics and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 29-38.

Strain GM, Clark LA, Wahl JM, Turner AE, Murphy KE. Prevalence of deafness in dogs heterozygous or homozygous for the merle allele. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 282-6.

Studdert VP, Mitten RW. Clinical features of ceroid lipofuscinosis in border collie dogs. *Aust Vet J* 1991; 68: 137-40.

Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL, Ito M, Fukuma G, Mazaki-Miyazaki E, Nagafuji H, Noda M, Imoto K, Wada K, Mitsudome A, Kaneko S, Montal M, Nagata K, Hirose S, Yamakawa K. A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6384-9.

Swann B (1995) *The complete Border Collie*. 1st ed. Lydney: Ringpress.

Tanigawara Y. Role of P-glycoprotein in drug disposition. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 137-40.

Taylor RM, Farrow BR. Ceroid-lipofuscinosis in border collie dogs. *Acta Neuropathol* 1988; 75: 627-31.

Taylor RM, Farrow BR. Ceroid lipofuscinosis in the border collie dog: retinal lesions in an animal model of juvenile Batten disease. *Am J Med Genet* 1992; 42: 622-7.

Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 7735-8.

Thomas WB. Idiopathic epilepsy in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 183-206, vii.

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; 213: 1449-53.

van der Velden NA. Fits in Tervueren Shepherd dogs: a presumed hereditary trait. *J Small Anim Pract* 1968; 9: 63-70.

Vilboux T, Chaudieu G, Jeannin P, Delattre D, Hedan B, Bourgain C, Queney G, Galibert F, Thomas A, Andre C. Progressive retinal atrophy in the Border Collie: a new XLPRA. *BMC Vet Res* 2008; 4: 10.

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

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

Walde, Nell, Schäffer, Köstlin (2007a) *Augenheilkunde: Lehrbuch und Atlas Hund, Katze, Kaninchen und Meerschweinchen*. Schattauer, Stuttgart. 408-10

Walde, Nell, Schäffer, Köstlin (2007b) *Augenheilkunde: Lehrbuch und Atlas Hund, Katze, Kaninchen und Meerschweinchen.*, 3rd edn. Schattauer, Stuttgart. 389-91

Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Jr., Phillips HA, Saar K, Reis A, Johnson EW, Sutherland GR, Berkovic SF, Mulley JC. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998; 19: 366-70.

Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, Williams DA, Sutherland GR, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat*

Genet 2001; 28: 49-52.

Wang HS, Pan Z, Shi W, Brown BS, Wymore RS, Cohen IS, Dixon JE, McKinnon D. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel. *Science* 1998; 282: 1890-3.

Wilson WJ, Mills PC. Brainstem auditory-evoked response in dogs. *Am J Vet Res* 2005; 66: 2177-87.

Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, Pedley TA. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology* 2000; 54: 2173-6.

Zaccara G. Neurological comorbidity and epilepsy: implications for treatment. *Acta Neurol Scand* 2009; 120: 1-15.

Zeiss CJ, Ray K, Acland GM, Aguirre GD. Mapping of X-linked progressive retinal atrophy (XLPRA), the canine homolog of retinitis pigmentosa 3 (RP3). *Hum Mol Genet* 2000; 9: 531-7.

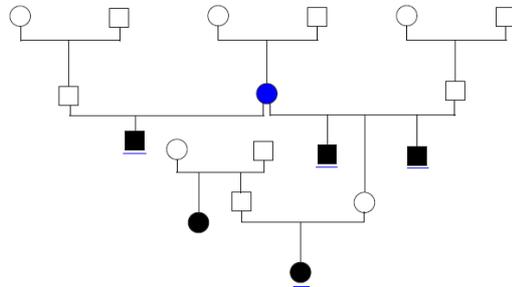
Zhang Q, Acland GM, Wu WX, Johnson JL, Pearce-Kelling S, Tulloch B, Vervoort R, Wright AF, Aguirre GD. Different RPGR exon ORF15 mutations in Canids provide insights into photoreceptor cell degeneration. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 993-1003.

Zibell G, Unkruer 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; 56: 849-55.

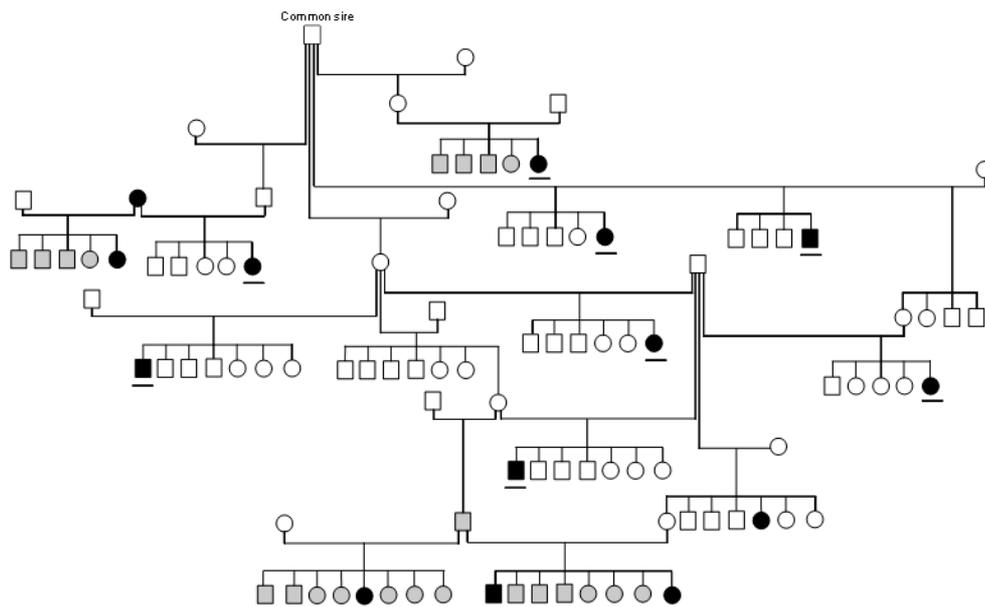
Zimmermann R, Hulsmeier VI, Sauter-Louis C, Fischer A. Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 970-6.

VIII. ANHANG

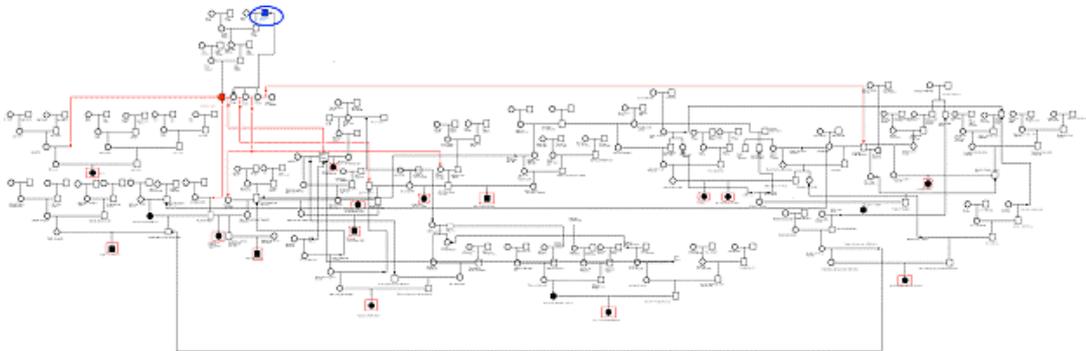
Ausgewählte Stammbäume



Kleine Familie mit fünf betroffenen Hunden (schwarz): Vier (blau unterstrichen) BCs konnten auf eine gemeinsame gesunde nahverwandte Hündin (blau) zurückverfolgt werden. weiß: gesund; schwarz: betroffen; Viereck = männlich; Kreis = weiblich.



Eine Familie mit 14 betroffenen BCs (schwarz): Elf betroffene Hunde (schwarze unterstrichene Kästchen) konnten auf einen gemeinsamen männlichen Vorfahren zurückverfolgt werden. Der Gesundheitsstatus aller Hunde in dieser Familie war bekannt. schwarz: betroffene Hunde; grau: < 7 Jahre alt und gesund; weiß: ≥ 7 Jahre alt und gesund; Viereck = männlich; Kreis = weiblich.



Teil des großen Stammbaumes: Fünfzehn betroffene Hunde (schwarz, rot umrandet) waren über viele Generationen auf einen gemeinsamen männlichen Vorfahren (rot) und vier Hündinnen zurückzuführen. Dieser rote Rüde und drei der vier Hündinnen konnten wiederum auf einen gemeinsamen männlichen Vorfahren (blau) zurück verfolgt werden. In diesem Stammbaum lagen nicht von allen Hunden Informationen zum Gesundheitsstatus vor. schwarz: betroffen; weiß: gesund oder Gesundheitsstatus unbekannt; Viereck = männlich; Kreis = weiblich.

IX. DANKSAGUNG

Ich danke meiner Betreuerin Frau Priv.-Doz. Dr. Andrea Fischer von Herzen für die Betreuung und Unterstützung, die kritischen Anregungen, und die große Freiheit, uneingeschränkt meine Ideen in diese Arbeit legen zu können.

Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann danke ich für die Dissertations- und Ausbildungsmöglichkeiten an der I. Medizinischen Kleintierklinik.

Herrn Prof. Dr. Tosso Leeb möchte ich für die stets prompte Hilfestellung bei Fragen der Genetik und Erstellung der Stammbäume danken.

Frau Dr. Christine Brauer von der tierärztlichen Hochschule Hannover danke ich für die Überlassung einiger Fälle und die nette Zusammenarbeit.

Mein Dank geht auch an alle beteiligten Züchter und Besitzer (und natürlich an die vielen Border Collies), ohne deren Unterstützung, Engagement und Ehrlichkeit diese Arbeit niemals möglich gewesen wäre.

Gedankt sei auch der Universität Bayern e.v., durch deren finanzielle Förderung diese Arbeit erst möglich wurde.

Dem gesamten Team der Neurologie (Tanja Steinberg, Katrin Hirschvogel, Romina Zimmermann, Christina Beitz, Kristina „number one“ Schmoll, Dejan Cevic, Hao Yang, Jutta Weißl, Tina Wolf und Caroline Altenhöfer) und allen anderen Mitarbeitern der Medizinischen Kleintierklinik (Irinia, Susi, Lutzi, Imre, Norbert....) möchte ich für die aufregende Zeit, Unterstützung bei allen „Notfällen“ und den stets vorhandenen Humor danken. In diesem Sinne: Alles weitere morgen...!

In der Funktion als Kummerkasten danke ich vor allem auch Angie, Sandy und Tobi.

Romina Zimmermann möchte ich als Kollegin, Mitkämpferin und „Beraterin in allen Lebenslagen“, in erster Linie aber als Freundin für Ihre immerwährende Unterstützung und Freundschaft danken.

Meiner Tante Biggi, als auch Gerlinde und Utta Seidenspinner, danke ich besonders für die hilfreichen Korrekturen und die guten Tipps im „Umgang“ mit Wissenschaft und Wissenschaftlern.

Takis danke ich für Alexis Sorbas und die Erkenntnis, dass „man kann was man will“.

Nicht zuletzt verdanke ich meiner gesamten Familie, besonders meinem Vater, meiner Mutter, meinen Geschwistern und meiner Großmutter, die finanzielle und liebevolle Unterstützung über viele Jahre, ohne die das Studium, die Anfertigung dieser Dissertation und viele andere Erlebnisse in meinem Leben nicht möglich gewesen wären. Danke, für all das was mir ermöglicht wurde und Danke, dass ihr an mich geglaubt habt!

Zum Schluss, möchte ich aus tiefstem Herzen Basti für seine bedingungslose Unterstützung, Liebe, Solidarität und das liebevolle Ertragen aller Launen – vor allem im Endspurt dieser Arbeit – danken.