

Beschreibung und Vergleich der klinischen Charakteristika von  
Synkopen und epileptischen Anfällen bei Hunden

von Andrea Leithner

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

Beschreibung und Vergleich der klinischen Charakteristika von  
Synkopen und epileptischen Anfällen bei Hunden

von Andrea Leithner  
aus Gräfelfing

München 2018

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der Kleintiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Prof. Dr. Gerhard Wess

Mitbetreuung durch: Prof. Dr. Andrea Fischer

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

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

**Berichterstatter:** Prof. Dr. Gerhard Wess

**Korreferent:** Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka  
Univ.-Prof. Dr. Eckhard Wolf

Tag der Promotion: 27. Juli 2018

Meiner Familie

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Synkope .....</b>	<b>3</b>
1.1.	Definition des transienten Bewusstseinsverlustes (transient loss of consciousness).....	3
1.2.	Definition Synkope .....	3
1.3.	Inzidenz und Prävalenz .....	4
1.4.	Klassifikation und Pathophysiologie.....	4
1.4.1.	Synkopen infolge orthostatischer Hypotonie .....	7
1.4.2.	Reflexsynkopen .....	8
1.4.3.	Kardiale Synkopen .....	11
1.5.	Charakteristika der Synkope .....	26
1.6.	Differentialdiagnosen zur Synkope .....	28
<b>2.</b>	<b>Epileptischer Anfall.....</b>	<b>29</b>
2.1.	Definition epileptischer Anfall und Epilepsie.....	29
2.2.	Prävalenz .....	30
2.3.	Anfallsphänomenologie und Anfallsklassifikation .....	30
2.3.1.	Anfallsklassifikation.....	30
2.3.2.	Anfallsphänomenologie .....	32
2.4.	Pathophysiologie des epileptischen Anfalls .....	34
2.5.	Ätiologie.....	35
2.5.1.	Strukturelle Epilepsie .....	36
2.5.2.	Reaktive Anfälle.....	40
2.5.3.	Idiopathische Epilepsie .....	41
2.6.	Differentialdiagnosen zu epileptischen Anfällen .....	44
<b>3.</b>	<b>Klinische Aufarbeitung von Hunden mit transientem Bewusstseinsverlust.....</b>	<b>46</b>
<b>III.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>49</b>
<b>1.</b>	<b>Ziele der Studie.....</b>	<b>49</b>
<b>2.</b>	<b>Auswahl der Patienten .....</b>	<b>49</b>
2.1.	Suche der Patienten .....	49

---

2.2	Einschlusskriterien .....	49
2.3.	Ausschlusskriterien .....	51
<b>3.</b>	<b>Durchgeführte Untersuchungen .....</b>	<b>52</b>
3.1.	Klinische Untersuchungen .....	52
3.2.	Blutuntersuchungen.....	53
3.3.	Liquorpunktion.....	54
3.4.	CT- und MRT- Untersuchung .....	54
3.5.	Elektrokardiographie .....	54
3.6.	Echokardiographie .....	55
<b>4.</b>	<b>Inhalt des Fragebogens .....</b>	<b>56</b>
<b>5.</b>	<b>Patientengut .....</b>	<b>57</b>
<b>6.</b>	<b>Datenanalyse .....</b>	<b>61</b>
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>66</b>
<b>1.</b>	<b>Auswertung der einzelnen Variablen aus dem Vorbericht .....</b>	<b>66</b>
1.1.	Prozentuale Verteilung der Variablen pro Gruppe.....	66
1.2.	Deskriptive Auswertung der Variablen.....	68
1.2.1.	Alter bei erstem Anfall/Synkope.....	68
1.2.2.	Auslöser unmittelbar .....	68
1.2.3.	Seitenbetonung .....	69
1.2.4.	Dauer .....	69
1.2.5.	Motorische Aktivität .....	70
1.2.6.	Uhrzeit.....	71
1.2.7.	Schleimhautfarbe.....	71
1.2.8.	Körperlage vor Eintritt der Synkope oder des epileptischen Anfalls.....	71
1.2.9.	Anzahl der Synkopen und epileptischen Anfälle .....	72
1.3.	Präiktale Phase – Beschreibung der Charakteristika durch die Besitzer....	72
1.3.1.	Beschreibung präiktale Phase in der Gruppe K .....	73
1.3.2.	Beschreibung präiktale Phase in der Gruppe N .....	73
1.4.	Postiktale Phase – Beschreibung der Charakteristika durch die Besitzer ..	75
1.4.1.	Beschreibung postiktale Phase in der Gruppe K.....	75
1.4.2.	Beschreibung postiktale Phase in der Gruppe N.....	76
1.5.	Stress 24 Stunden zuvor .....	77
<b>2.</b>	<b>Auswertung der Variablen aus der klinischen Untersuchung.....</b>	<b>78</b>

---

2.1.	Herzfrequenz .....	78
2.2.	Herzgeräusch .....	79
2.3.	Pulsdefizit .....	79
<b>3.</b>	<b>Vergleich der Variablen innerhalb der Gruppen anhand der zugrundeliegenden Erkrankungen .....</b>	<b>79</b>
3.1.	Gruppe K .....	79
3.2.	Gruppe N .....	80
<b>4.</b>	<b>Logistische Regressionsanalyse mit Variablenselektion .....</b>	<b>81</b>
4.1.	Dauer .....	82
4.2.	Präiktale Phase .....	82
4.3.	Postiktale Phase .....	82
4.4.	Auslöser unmittelbar .....	82
4.5.	Urin- und Kotabsatz .....	83
4.6.	Speicheln .....	83
<b>5.</b>	<b>Entscheidungsbaum und Variable Importance Plot .....</b>	<b>84</b>
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>88</b>
<b>1.</b>	<b>Motorische Aktivität .....</b>	<b>88</b>
<b>2.</b>	<b>Auslöser unmittelbar .....</b>	<b>92</b>
<b>3.</b>	<b>Stress innerhalb von 24 Stunden .....</b>	<b>94</b>
<b>4.</b>	<b>Prä- und postiktale Phase .....</b>	<b>95</b>
<b>5.</b>	<b>Speicheln .....</b>	<b>98</b>
<b>6.</b>	<b>Urin- und/oder Kotabsatz .....</b>	<b>99</b>
<b>7.</b>	<b>Dauer .....</b>	<b>101</b>
<b>8.</b>	<b>Alter .....</b>	<b>102</b>
<b>9.</b>	<b>Kieferschlagen .....</b>	<b>103</b>
<b>10.</b>	<b>Limitationen .....</b>	<b>104</b>
<b>11.</b>	<b>Schlussfolgerungen .....</b>	<b>107</b>
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>108</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY .....</b>	<b>111</b>



---

<b>VIII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>113</b>
<b>IX.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>147</b>
<b>1.</b>	<b>Telefonfragebogen.....</b>	<b>147</b>
<b>2.</b>	<b>Besitzerfragebogen Synkope/epileptischer Anfall über E-Mail.....</b>	<b>149</b>
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse ohne Vorwärtsvariablenselektion .....</b>	<b>152</b>
<b>X.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>153</b>

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>
------------------------------

Afib	Vorhofflimmern
ANS	Autonomes Nervensystem
ARVC	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
CT	Computertomographie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
EA	Epileptischer Anfall/Epileptische Anfälle
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
FA	Fokaler Anfall/Fokale Anfälle
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
IE	Idiopathische Epilepsie
IVETF	International Veterinary Epilepsy Task Force
MRT	Magnetresonanztomographie
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PulHyp	Pulmonäre Hypertension
SSS	Sick-Sinus-Syndrom
SVES	Supraventrikuläre Extrasystolen
TdP	Torsades de Pointes
TLOC	Transient loss of consciousness
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VTAC	Ventrikuläre Tachykardie
ZPD	Zerebraler Perfusionsdruck

## I. EINLEITUNG

Die Synkope und der epileptische Anfall gehören zur Gruppe paroxysmaler Ereignisse mit transientem Bewusstseinsverlust. Beiden sind ein schneller Eintritt, eine kurze Dauer und eine spontane Erholung gemein (MOYA et al., 2009). Die Ursachen für den transienten Bewusstseinsverlust sind vielfältig und können einerseits vollkommen harmlos sein, aber andererseits auch zu potentiell lebensbedrohlichen Zuständen führen (SUTTON et al., 2014). Die Synkope entsteht aufgrund einer zerebralen Hypoperfusion (KHAN, 2005; MOYA et al., 2009). Die Ursachen hierfür sind Reflexsynkopen, Synkopen infolge orthostatischer Hypotonie oder kardiale Synkopen (MOYA et al., 2009). Der epileptische Anfall hingegen stellt eine abnormale hypersynchrone und exzessive Aktivität von neuronalen Netzwerken dar (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013; BERENDT et al., 2015). Der Auslöser der Anfälle kann eine strukturelle oder idiopathische Epilepsie sein. Neben epileptischen Anfällen gibt es auch reaktive Anfälle infolge metabolischer Störungen oder Vergiftungen (DE RISIO et al., 2015). Die Phänomenologie von Synkope und epileptischen Anfall kann einander ähneln (SHELDON et al., 2002; BERGFELDT, 2003; BRITTON, 2004; CHARALAMBOUS et al., 2017). Eine Unterscheidung der beiden Krankheitssymptome stellt daher im klinischen Alltag sowohl für den Human- als auch Tiermediziner mitunter eine Herausforderung dar (KAPOOR, 2002; WRAY, 2005; DUPLYAKOV et al., 2010; BARNETT et al., 2011). Die Schwierigkeit bei der Diagnose intermittierender Kollapszustände zeigt auch die Tatsache, dass eine definitive Diagnose nur in ungefähr 50 % der Fälle bei Hunden und Katzen gefunden werden kann (MARTIN & CORCORAN, 2006). Eine Fehldiagnose kann jedoch dazu führen, dass die Grunderkrankung nicht richtig behandelt wird oder gar durch die falsche Therapie verschlimmert wird. Außerdem bergen manche Auslöser für kardiale Synkopen ein hohes Mortalitätsrisiko (BERGFELDT, 2003). Die Basis für eine Unterscheidung liegt in der Kenntnis der klinischen Präsentation von Synkope und epileptischen Anfall des Hundes. Daher ist es essentiell, dass eine genaue Beschreibung der klinischen Charakteristika für Synkopen und epileptische Anfälle vorhanden ist. Dadurch kann die Wahrscheinlichkeit für eine sichere Diagnosestellung bezüglich der

---

Ursache des Bewusstseinsverlustes erhöht werden. Aus diesem Grund bestehen die Ziele dieser Studie einerseits darin, eine detaillierte und genaue Beschreibung der klinischen Charakteristika von Synkope und epileptischen Anfall beim Hund zu erstellen. Andererseits sollen Merkmale zur besseren Unterscheidung der beiden Krankheitssymptome identifiziert werden. Die Informationen hierfür basieren auf dem Vorbericht der Besitzer und den Befunden der klinischen Allgemeinuntersuchung. Die Beschreibung und der Vergleich der beiden Krankheitssymptome soll die Wahrscheinlichkeit einer richtigen Diagnosestellung im klinischen Alltag erhöhen, damit betroffenen Hunden möglichst schnell, im Sinne einer korrekten Therapie, geholfen werden kann.

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

### **1. Synkope**

#### **1.1. Definition des transienten Bewusstseinsverlustes (transient loss of consciousness)**

Der Begriff des „transient loss of consciousness“ (TLOC) fasst alle Störungen und Erkrankungen zusammen, bei welchen es zu einem kurzzeitigen und vorübergehenden Bewusstseinsverlust kommt. Sie sind gekennzeichnet durch einen schnellen Eintritt, eine kurze Dauer und eine spontane Erholung (MOYA et al., 2009). Die Gruppe ist breit gefächert, da die Einteilung unabhängig von der Pathophysiologie erfolgt (BENDITT & NGUYEN, 2009; MOYA et al., 2009; HEEGER et al., 2014). Dennoch weisen alle Störungen drei Kriterien auf: erstens kommt es währenddessen zu einem Verlust der motorischen Kontrolle des Körpers. Zweitens tritt ein Verlust der Ansprechbarkeit ein. Und drittens können sich betroffene Menschen nicht mehr an den Vorfall erinnern (VAN DIJK et al., 2009).

Man unterscheidet zwischen traumatischen und atraumatischen TLOC. Zu den atraumatischen Formen gehören neben der Synkope und dem epileptischen Anfall in der Humanmedizin auch psychogene Ursachen für einen kurzzeitigen Bewusstseinsverlust, sowie seltene Ursachen, wie beispielsweise die Kataplexie (MOYA et al., 2009).

#### **1.2. Definition Synkope**

Die Synkope ist ein plötzlicher Bewusstseinsverlust aufgrund einer transienten zerebralen Hypoperfusion (KHAN, 2005; MOYA et al., 2009). Sie ist durch einen schnellen Eintritt, eine kurze Dauer und eine spontane vollständige Erholung gekennzeichnet (MOYA et al., 2009). Es kommt zum Verlust des Haltungstonus und die Erholung tritt ein, ohne dass eine elektrische oder medikamentelle Kardioversion nötig ist (KAPOOR, 2002; DA SILVA, 2014). Der Verlust des Haltungstonus und der Willkürmotorik führt normalerweise dazu, dass der Betroffene zu Fall kommt (KITTLESON, 1998a; VAN DIJK et al., 2009). Bereits nach einem 6 bis 8 Sekunden andauernden Stillstand des Blutflusses kommt es aufgrund der Sauerstoffunterversorgung des Gehirns zum Eintreten des

Bewusstseinsverlustes (MOYA et al., 2009), wobei der zerebrale Perfusionsdruck unter 60 - 70 mmHg fällt (GERK et al., 2015). Die Synkope selbst ist keine Krankheit, sondern nur ein Symptom unterschiedlicher zugrunde liegender Erkrankungen (RUSH, 1999; WARE, 2006; QUINN, 2015). Ist die zerebrale Hypoperfusion nicht ausreichend um einen vollständigen Bewusstseinsverlust hervorzurufen, spricht man von einer Präsynkope. Diese kann sich durch Schwäche in den Hintergliedmaßen und Inkoordination zeigen (WARE, 2007). Bei der Präsynkope sind die gleichen pathophysiologischen Mechanismen vorhanden wie bei der Synkope (QUINN, 2015).

### **1.3. Inzidenz und Prävalenz**

In der Humanmedizin sind Synkopen weit verbreitet (HEEGER et al., 2014; RAY et al., 2014; TILZ & KUCK, 2014). Rund 30 - 40 % aller Menschen erleben mindestens ein Mal im Leben eine Synkope (BRIGNOLE et al., 2000; SOTERIADES et al., 2002; GANZEBOOM et al., 2003; MOYA et al., 2009; RAY et al., 2014; TILZ & KUCK, 2014). Die jährliche Inzidenz der Patienten mit Synkopen beträgt 6 % (MOYA et al., 2009). Beim Menschen ist die Reflexsynkope der häufigste Grund, gefolgt von der Synkope aufgrund kardiovaskulärer Störungen. Zudem besteht eine hohe Rate von Synkopen deren Auslöser nicht identifiziert werden kann (MOYA et al., 2009). Bei 29 % der Patienten mit Synkopen bleibt die Ursache für den Bewusstseinsverlust unbekannt (FARWELL & SULKE, 2002; FARWELL & SULKE, 2004). Insbesondere Patienten mit kardial bedingter Synkope weisen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf (KAPOOR, 1990; SOTERIADES et al., 2002).

In der Tiermedizin ist die Inzidenz bei Hunden und Katzen nicht bekannt (WARE, 2007). Es gibt lediglich eine Erhebung der Fallzahlen über einen Zeitraum von zehn Jahren (1990 bis 1999) der Purdue Universität, worin 0,15 % aller Hunde und 0,03 % aller Katzen mit dem diagnostischen Code „Synkope“ vertreten waren. Im Vergleich zur Humanmedizin sind diese Zahlen sehr gering und es ist daher möglich, dass diese Zahlen lückenhaft erfasst sind (WARE, 2007).

### **1.4. Klassifikation und Pathophysiologie**

Zunächst wird die Synkope in drei große Gruppen eingeteilt: die Synkope aufgrund von orthostatischer Hypotonie, die Reflexsynkope und die kardiale Synkope (MOYA et al., 2009; DOVJAK, 2014; HEEGER et al., 2014). Tabelle 1

zeigt eine Übersicht der für den Hund relevanten Formen der Synkope. Auslöser für die zerebrale Hypoperfusion ist in jedem Fall, dass der Körper den systemischen Blutdruck nicht ausreichend aufrechterhalten kann (HEEGER et al., 2014). Der systemische Blutdruck wird sowohl durch den totalen peripheren Gefäßwiderstand, als auch durch den kardialen Auswurf, also dem Herzminutenvolumen, bestimmt (MOYA et al., 2009). Dies bedeutet, dass Abweichungen im Herzauswurf oder im peripheren vaskulären Widerstand eine Veränderung des Blutdrucks bewirken und damit die zwei grundsätzlichen Pathomechanismen für die Entstehung einer Synkope sind (MOYA et al., 2009; HEEGER et al., 2014). Der kardiale Auswurf kann durch die Herzfrequenz und die Auswurffraktion des Herzens beeinflusst werden (DOVJAK, 2014). Deshalb kann eine plötzliche Unterbrechung der Pumpleistung des Herzens oder eine Reduktion des Herzauswurfs zu einem merklichen Abfall des systemischen Blutdrucks führen (KITTLESON, 1998a). Aber auch inadäquater venöser Rückfluss wie zum Beispiel bei einem Volumenmangel kann den kardialen Auswurf reduzieren (MOYA et al., 2009; HEEGER et al., 2014). Wird der periphere vaskuläre Widerstand durch eine Dilatation der Arteriolen gesenkt, kommt es zu einer schweren Hypotonie, die ihrerseits wiederum die Synkope auslösen kann (KITTLESON, 1998a). Es kann aber durchaus auch Kombinationen und Überschneidungen der beiden Mechanismen geben (MOYA et al., 2009; HEEGER et al., 2014). Abbildung 1 zeigt die grundlegenden pathologischen Mechanismen für den systemischen Blutdruckabfall.

Prinzipiell kann also jede Störung die den zerebralen Perfusionsdruck (ZPD) beeinflusst auch den zerebralen Blutfluss verändern und letztlich eine Synkope auslösen (CHARALAMBOUS et al., 2017). Der zerebrale Perfusionsdruck wird durch den Quotienten aus mittlerem arteriellen Druck, intrakraniellen Druck und dem Gefäßwiderstand des Gehirns bestimmt (DAVIDOW et al., 2001). Der mittlere arterielle Druck ist dabei abhängig vom Herzauswurf, dem systemischen Gefäßwiderstand und dem zentralen Venendruck (WAELEBERS T. et al., 2010).

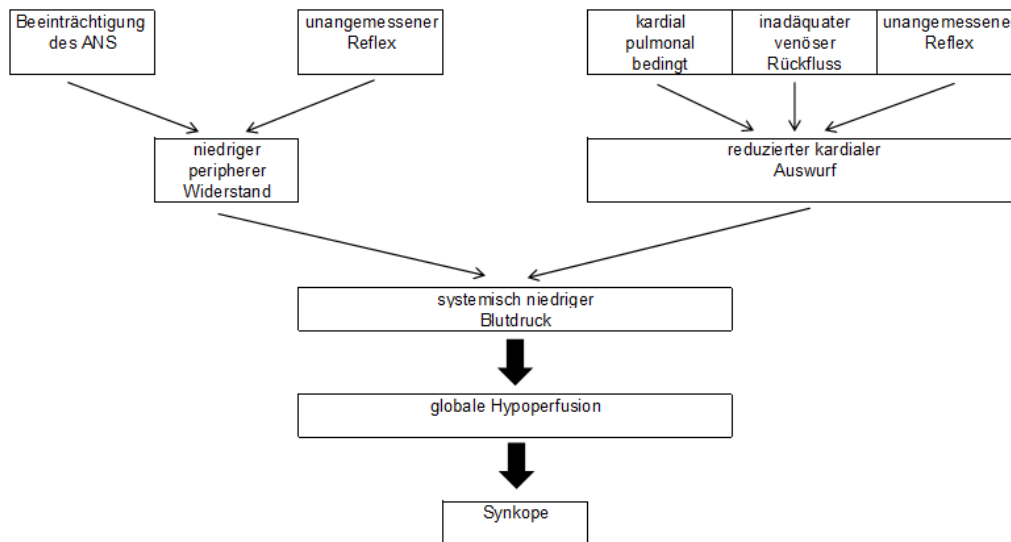
Neben der globalen Hypoperfusion können auch eine Hypoxie und ein Abfall der Hämoglobinkonzentration eine Ohnmacht auslösen (KITTLESON, 1998a; YEE, 2009). Synkopen infolge plötzlicher schwerer Hypoxämie beim Tier sind jedoch selten und kommen nur bei Hunden mit Larynxparalyse und anderen schweren Erkrankungen oder bei Obstruktionen der oberen Atemwege vor (KITTLESON,

1998a). Beispiele hierfür sind Synkopen infolge eines Brachyzehalensyndroms oder Neoplasien des Larynx (HAWKINS, 2006). Die Mehrheit der beim Tier vorkommenden Synkopen ist aber die Folge einer zerebralen Hypoperfusion (KITTLESON, 1998a).

**Tabelle 1:** Bei Hunden vorkommende Formen der Synkope; ZPD = zerebraler Perfusionsdruck

<b>Kardiale Synkope</b>	<b>Orthostatische Synkope</b>	<b>Reflexsynkope</b>	<b>Synkope unabhängig vom ZPD</b>
Arrhythmie als primäre Ursache	Volumenmangel (z.B. Dehydratation, Blutung)	Vasovagal	Mechanische Atemwegsobstruktion
Strukturelle Herzerkrankung	Medikamenten-induziert (z.B. Vasodilatoren)	Situationsbedingt (z.B. Husten)	Anämie
Medikamenten-assoziierte Brady- und Tachyarrhythmie		Gastrointestinale Stimulierung (z.B. Schlucken)	Hypoxämie/Hypoxie
Andere: Pulmonäre Hypertension, Thrombembolie		Miktion	





**Abbildung 1:** Übersicht der Pathomechanismen für systemischen Blutdruckabfall; (ANS = autonomes Nervensystem)

#### 1.4.1. Synkopen infolge orthostatischer Hypotonie

Synkopen infolge orthostatischer Hypotonie treten beim Menschen nach dem Aufstehen aufgrund eines abnormalen Blutdruckabfalls ein. Ursächlich ist ein Unvermögen des autonomen Nervensystems (ANS), welches nicht in der Lage ist adäquat mit einer ausreichenden Vasokonstriktion auf den Blutdruckabfall zu reagieren. Auslösende Faktoren können entweder Volumenmangel, Medikamentennebenwirkungen oder eine chronische Beeinträchtigung der efferenten Aktivität des ANS sein. Solche Störungen sind die primären und sekundären autonomen Dysfunktionen (HEEGER et al., 2014; RAY et al., 2014). Bei der primären autonomen Dysfunktion ist eine Erkrankung des zentralen Nervensystems der Grund dafür, dass der Blutdruck durch das ANS nicht mehr aufrecht erhalten werden kann (KAUFMANN, 2000; MEDOW et al., 2008). Eine sekundäre autonome Dysfunktion tritt bei Erkrankungen auf, welche zu peripherer Neuropathie führen. Beispielsweise kann es bei Diabetes mellitus zu einer ausgeprägten postprandialen orthostatischen Hypotension kommen, da Insulin normalerweise vasodepressorisch wirkt (MEDOW et al., 2008). In der Humanmedizin wird dabei ein Blutdruckabfall des systolischen Wertes um  $\geq 20$  mmHg oder des diastolischen Werts  $\geq 10$  mmHg innerhalb 3 Minuten nach dem Aufstehen zur Diagnose der klassischen orthostatischen Synkope herangezogen (KAUFMANN, 1996; MOYA et al., 2009; DOVJAK, 2014).

In der Tiermedizin ist die orthostatische Synkope selten (KITTLESON, 1998a;

WARE, 2007; YEE, 2009). Man geht davon aus, dass der vierfüßige Stand die Tiere weniger stark anfällig für Einflüsse der Schwerkraft macht, insbesondere im Hinblick auf die orthostatische Hypotonie (WARE, 2007). NIESSEN et al. zeigten in einem Fallbericht, dass es bei Hunden mit kaniner Dysautonomie im Kipptischtest zu orthostatischer Hypotension ohne Eintritt einer Synkope kam (2007). Es gibt aber durchaus Fälle von Volumenmangel aufgrund von Blutverlust, exzessiver Diurese, Diarrhoe, Hypoadrenokortizismus und anderen Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen und dadurch Schwäche oder eine Synkope beim Tier auslösen können (RUSH, 1999). Prinzipiell kann jede Form des Volumenmangels eine Synkope auslösen (PATTESON, 2014). In Analogie zum Menschen kann es auch beim Tier zu medikamenteninduzierter Schwäche und Synkope kommen, insbesondere bei der Gabe von Vasodilatoren, Kalziumkanalblockern, Diuretika und Beta-Blockern (RUSH, 1999). Allerdings kommen diese Medikamente oft bei Tieren mit fortgeschrittenen Herzerkrankungen zum Einsatz. Dadurch kann es mitunter erschwert sein, die endgültige Ursache zu bestimmen, ob die Synkope infolge der Nebenwirkungen der Medikamente eintrat, oder im Zusammenhang mit der Herzerkrankung und möglichen Rhythmusstörungen stand (RUSH, 1999).

#### **1.4.2. Reflexsynkopen**

Bei der Reflexsynkope, auch nerval-vermittelte Synkope genannt, kommt es dazu, dass physiologische kardiovaskuläre Reflexe aufgrund eines Triggers zu einer überschießenden Reaktion führen. Die Folge ist Vasodilatation und/oder Bradykardie, bis hin zur Asystolie (MOYA et al., 2009; HEEGER et al., 2014). Dadurch entsteht ein Abfall des arteriellen Blutdrucks mit dem Ergebnis der zerebralen Hypoperfusion (VAN DIJK & SHELDON, 2008; MOYA et al., 2009). Die Einteilung kann anhand des efferenten Anteils des ANS erfolgen und ist demnach entweder sympathisch oder parasympathisch und je nach Effekt der körperlichen Reaktion vasodepressorisch, kardiainhibitorisch oder gemischt (MOYA et al., 2009; HEEGER et al., 2014). Vasodepressorisch bedeutet, dass der hauptsächlichste Grund für den Eintritt der Ohnmacht der niedrige Blutdruck ist, ohne dass die Herzfrequenz deutlich sinkt. Eine primär kardiainhibitorische Synkope heißt, dass die globale Hypoperfusion vor allem durch die Bradykardie ausgelöst wurde (VAN DIJK et al., 2009). Eine andere Einteilung erfolgt anhand des afferenten Teils des ANS aufgrund des auslösenden Triggers in vasovagal,

situationsbedingt und die nur für den Menschen relevante Karotissinussynkope und atypische Synkope (MOYA et al., 2009; HEEGER et al., 2014; ALBONI, 2015).

Die genaue Pathophysiologie der vasovagalen Synkope ist nicht vollkommen verstanden (KAPA & SOMERS, 2008; MEDOW et al., 2008; VAN DIJK et al., 2009; RAY et al., 2014). Gerade was die Pathophysiologie bei emotionalen Auslösern anbelangt sind noch Fragen offen (HAINSWORTH, 2004; VAN DIJK et al., 2009). Um den Blutdruck bei einer arteriellen Hypotension aufrecht zu erhalten, reagiert der Körper normalerweise mit der Aktivierung arterieller Baroreflexe um dem Blutdruckabfall gegen zu steuern. Dies erfolgt durch Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und der Herzfrequenz (VAN DIJK et al., 2009). Bei der vasovagalen Synkope wird angenommen, dass es infolge einer Störung des Baroreflexbogens zu einem Rückgang der sympathischen Aktivität kommt, wodurch die Vasokonstriktion aufgehoben wird und somit im Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes resultiert (VAN DIJK et al., 2009; DOVJAK, 2014). Eine Rolle hierbei spielt der Bezold-Jarisch-Reflex (DA SILVA, 2014). Dabei kommt es aufgrund eines herabgesetzten venösen Rückflusses zum Herzen zu einer unzureichenden Füllung des Ventrikels und heftiger kardialer Kontraktion (RUSH, 1999; MEDOW et al., 2008; DA SILVA, 2014). Myokardiale Mechanorezeptoren (sogenannte C-Fasern) werden stimuliert und senden ein afferentes Signal zum Hirnstamm, welches eine Situation wie bei extremer Hypertension nachahmt, was zur Hemmung des Sympathikus führt (MARK, 1983; KOSINSKI et al., 1995). Es kommt zu Hypotension und Bradykardie infolge der Hemmung des Sympathikustonus und zu einer überschießenden parasympathischen Aktivität (RUSH, 1999; MEDOW et al., 2008; DA SILVA, 2014).

Auch in der Tiermedizin sind neural-vermittelte Synkopen vorhanden (KITTLESON, 1998a; RUSH, 1999; THOMASON et al., 2008; SANTILLI & PEREGO, 2009; PATTESON, 2014; RASMUSSEN et al., 2014; PORTEIRO VAZQUEZ et al., 2016). Sie können sowohl bei normalen gesunden Tieren als auch bei Tieren mit systemischer Erkrankung auftreten (RUSH, 1999). Bei Boxern und Dobermännern und besonders bei kleinen Hunderassen mit fortgeschrittener myxomatöser Klappenerkrankung ist das Vorkommen von vasovagalen Synkopen beschrieben (FISHER, 1971; CALVERT et al., 1996;

WARE, 2007; RASMUSSEN et al., 2014). Auch bei Hunden mit Phäochromozytom kann es zu einer neurokardiogenen Synkope kommen (WARE, 2007).

Die Karotissinussynkope ist bei Tieren bisher nicht beschrieben. Es gibt nur einen Fallbericht zweier Britischer Bulldoggen, bei welchen Synkopen im Zusammenhang mit Essen, Trinken und Zug an der Leine festgestellt wurden. Bei diesen Tieren wurde ein einseitiger Karotistumor festgestellt. Dieser Fallbericht ist ebenso der einzige beim Hund, bei dem eine Synkope durch das Schlucken ausgelöst wurde (PHAN et al., 2013).

Die situationsbedingten Synkopen sind in der Tiermedizin selten und es ist nur die Hustensynkope gut beschrieben (KITTLESON, 1998a; YEE, 2009; PATTESON, 2014). Typischerweise sieht man die Hustensynkope bei geriatrischen Hunden kleiner Rassen mit chronisch obstruktiver Lungen- oder Atemwegserkrankung oder degenerativer Herzklappenerkrankung, sowie bei brachyzephalen Rassen (KITTLESON, 1998a; RUSH, 1999; MCKIERNAN, 2000; WARE, 2007; YEE, 2009). Es gibt einen Fallbericht in welchem die Hustensynkope infolge einer Lungenlappentorsion bei einem Mops auftrat (DAVIES et al., 2011). Es werden mehrere mögliche Mechanismen für die Synkope aufgrund von Husten beim Tier diskutiert: Während des Hustens erhöht sich der intrathorakale Druck und damit auch der venöse Druck. Dadurch erhöht sich der intrakranielle Druck und die zerebrale Perfusion nimmt ab (KITTLESON, 1998a; RUSH, 1999; DICPINIGAITIS et al., 2014). Zusätzlich geht man davon aus, dass der erhöhte intrathorakale Druck auch den venösen Rückfluss zum Herzen mindert und dadurch der Herzauswurf sinkt (KITTLESON, 1998a; RUSH, 1999). Die Reflexbradykardie und/oder periphere Vasodilatation führen letztlich zur Synkope (RUSH, 1999; DICPINIGAITIS et al., 2014). Außerdem verursacht anhaltendes Husten eine Hypokapnie, welche zu zerebraler Vasokonstriktion führt und dies wiederum in einer Synkope resultiert (NOLLERT et al., 1995; RUSH, 1999). Andere Theorien argumentieren, dass Husten als Auslöser von kardialen Tachyarrhythmien zur Ohnmacht führen kann (RUSH, 1999).

Neben der Synkope unmittelbar nach dem Husten wird von Tierbesitzern als Auslöser für Synkopen auch Würgen, der Versuch zu Erbrechen oder eine Episode von Aufregung beschrieben (RUSH, 1999). Weitere Trigger für die situationsbedingten Synkopen können das Erbrechen selbst, Kotabsatz oder

Miktion sein (KRAUS, 2010). Es liegt ein Fallbericht einer Synkope während der Defäkation bei einer Katze vor (WHITLEY & STEPIEN, 2001). Darüber hinaus können auch Tiere mit Aortenstenose (AS) oder Hypertropher Kardiomyopathie (HCM) eine neural vermittelte Synkope erleiden. Der primäre Auslöser ist hierbei wiederum der Bezold-Jarisch-Reflex (KOSINSKI et al., 1995; YEE, 2009).

Treten Synkopen durch Husten, Würgen, Erbrechen, Urin- oder Kotabsatz auf, dann betrifft es am häufigsten die kleinen Hunderassen in mittleren bis hohem Alter, welche chronische Bronchial- oder Trachealerkrankungen oder myxomatöse Klappenerkrankungen aufweisen. Weitere auslösende Faktoren können Anstrengung im Zusammenhang mit Aufregung, Erschrecken, Treppen steigen, Bellen oder Springen in Verbindung mit Aufregung sein. Beim Boxer, Retriever und anderen Arbeitshunderassen ist die reflexvermittelte vasovagale Synkope bei ansonsten gesunden Hunden beschrieben. Sie wird in der Regel durch Anstrengung in Verbindung mit Aufregung oder Erschrecken getriggert (KRAUS, 2010).

#### **1.4.3. Kardiale Synkopen**

Kardiale Synkopen können aufgrund von Arrhythmien und/oder strukturellen Herzerkrankungen und anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Pulmonären Hypertension auftreten. Rhythmusstörungen können dabei entweder Folge eines primär kardialen Problems sein oder durch Medikamente hervorgerufen werden. Die kardiale Ohnmacht geht im Vergleich zu anderen Ursachen für Synkopen mit einem erhöhten Todesrisiko einher (KAPOOR, 1990; SOTERIADES et al., 2002). So beträgt die Mortalität in der Humanmedizin innerhalb des ersten Jahres 20 - 30 % bei kardialer Synkope im Gegensatz zu 5 % bei nichtkardialer Ursache und 10 % bei ungeklärter Ursache der Synkope (GERK et al., 2015). Eine Übersicht über die kardialen Ursachen einer Synkope beim Hund gibt Tabelle 2. Es ist zu beachten, dass die Ursache für eine kardiale Synkope multifaktoriell sein kann (MOYA et al., 2009). So kann im betroffenen Patienten gleichzeitig eine Arrhythmie, eine strukturelle Herzerkrankung und eine Synkope infolge gestörter Reflexvasodilatation vorliegen (MOYA et al., 2009; YEE, 2009).

##### **1.4.3.1. Arrhythmien**

Die häufigste Ursache für kardiale Synkopen in der Humanmedizin sind Arrhythmien (MOYA et al., 2009). Auch bei Hund und Katze sind

Rhythmusstörungen eine wichtige Ursache für Ohnmachtsepisoden (KITTLESON, 1998a; RUSH, 1999; BARNETT et al., 2011). Sowohl brady- als auch tachykarde Rhythmusstörungen können die Ejektionsfraktion des Herzens derart senken, dass es zur zerebralen Hypoperfusion mit Synkope kommt (CALVERT & BROWN, 2004; SCHROPE & KELCH, 2006; MOYA et al., 2009; HEEGER et al., 2014; GERK et al., 2015). Bei vorübergehenden schweren Tachyarrhythmien können sich die Ventrikel in der Diastole nicht mehr ausreichend füllen und damit geht der kardiale Auswurf deutlich zurück. Normalerweise kommt es dabei zu einer Herzfrequenz über 300 Schläge pro Minute (KITTLESON, 1998a; RUSH, 1999; MILLER & KRUSE, 2005). Neben der Herzfrequenz bei Tachyarrhythmien ist für das Auftreten einer Synkope auch entscheidend, welche vaskuläre Reaktion erfolgt. Eine Arrhythmie kann eher vom Körper toleriert werden, wenn es zu einer adäquaten Vasokonstriktion kommt. Kommt es zur Vasodilatation infolge eines unangemessenen Barorezeptorreflexes kann dies maßgeblich zur Entstehung einer Synkope beitragen (VAN DIJK et al., 2009). Bei Bradyarrhythmien führt die Unterbrechung der kardialen elektrischen Aktivität dazu, dass die Herzfrequenz und damit auch der Herzauswurf weit genug sinken können, um eine Synkope auszulösen. Dabei reicht bereits eine Unterbrechung der Aktivität von mehr als 6 bis 8 Sekunden (KITTLESON, 1998a). Klinische Symptome des Patienten reichen von Schwäche, Lethargie, verlängerter kapillarer Füllungszeit, Leistungsintoleranz, gestörtem Bewusstsein und Synkope bis hin zum Sekudentod. Schwere kardiale Arrhythmien können auch Auslöser für eine reaktive Anfallsaktivität sein (KITTLESON, 1998d; WARE, 2007; PATTESON, 2014).

Eine kardiale Arrhythmie kann grundsätzlich aufgrund von Störungen der elektrischen Impulsbildung und/oder der Impulsweiterleitung zu Stande kommen (KITTLESON, 1998c; DANGMAN, 1999; MOISE, 1999; WARE, 2007). Beide Störungen können sowohl zu Brady- als auch Tachyarrhythmien führen (KITTLESON, 1998c; WARE, 2007). Eine Rhythmusstörung kann durch den Einfluss des sympathischen Nervensystems weiter verschlimmert werden (WARE, 2007). Zugrunde liegende Herzerkrankungen, genetische Faktoren und Umwelteinflüsse können durch kardiale Umbauvorgänge den Weg für das Entstehen einer Arrhythmie ebnen (WARE, 2007). Dadurch kann es zu funktionellen und strukturellen Veränderungen, wie eine Hypertrophie der

Myozyten, Entstehung abnormaler Ionenkanäle und Entzündung oder Fibrose des Gewebes kommen (WARE, 2007). Ob ein irregulärer Rhythmus letztlich zu hämodynamischen Auswirkungen führt hängt von unterschiedlichen Parametern ab. Diese sind zum Beispiel ob gleichzeitig eine Grunderkrankung besteht und deren Einfluss auf die Herzfunktion, die Dauer der Arrhythmie, die ventrikuläre Frequenz, die Koordination der ventrikulären Aktivierung, sowie der zeitliche Zusammenhang zwischen atrialer und ventrikulärer Aktivierung, Einfluss durch Medikamentengabe und dem Aktivitätslevel des Patienten (CÔTÉ & ETTINGER, 2005).

#### **1.4.3.1.1. Bradykarde Rhythmusstörungen**

Bradykarde Rhythmusstörungen können jederzeit auftreten und sind oft auch in Ruhephasen präsent (MONEVA-JORDAN et al., 2001).

#### Sick-Sinus-Syndrom

Das Sick-Sinus-Syndrom (SSS), auch Bradykardie-Tachykardie-Syndrom oder Sinusknoten-Dysfunktion genannt, beschreibt eine Kombination von unterschiedlichen Herzrhythmusstörungen (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS, 2010). Es kann zu einer variablen Kombination von unangemessener Sinusbradykardie bis hin zu einem vollständigen Sinusarrest kommen. Ein AV-Block ersten oder zweiten Grades ist möglich. Zusätzlich können Phasen von Sinustachykardie vorliegen (DENNIS, 2010). Neben der Störung im Bereich der Impulsgenerierung liegt zudem auch eine Störung im Reizleitungssystem vor. Dies äußert sich durch ein verspätetes oder fehlendes Einsetzen eines untergeordneten Schrittmachers bei Eintritt eines Sinusstillstandes (DENNIS, 2010). Die Ursache des SSS ist unklar (DENNIS, 2010; BONAGURA & TWEDT, 2013). Als mögliche Ursachen kommen Mutationen kardialer Ionenkanäle oder Strukturproteine, Kalziumkanaldysfunktionen sowie Fibrose des Sinusknotens und der Reizleitungsbahnen in Betracht (MILLER & TILLEY, 1984; BONAGURA & TWEDT, 2013). Betroffene Tiere zeigen Lethargie, Schwäche, Leistungsintoleranz und Synkopen (MARTIN & CORCORAN, 2006; DENNIS, 2010). WARD et al. zeigte, dass die Synkope bei 95 % der symptomatischen Tiere auftritt und der häufigste klinische Vorstellungsgrund des SSS ist (2016). Eine Rasseprädisposition für SSS ist beim West Highland White Terrier, Miniatureschnauzer und Cocker Spaniel beschrieben (MOÏSE, 1999;

MONEVA-JORDAN et al., 2001; OYAMA et al., 2001; MARTIN & CORCORAN, 2006; WARD et al., 2016). Bei den Miniatureschnauzern sind vor allem ältere weibliche Tiere betroffen (JOCHMAN-EDWARDS et al., 2002; MARTIN, 2002). Eine aktuelle Studie beschreibt außerdem, dass weibliche Tiere im Allgemeinen überrepräsentiert sind (WARD et al., 2016).

### Atrioventrikulärer Block

Ein atrioventrikulärer Block (AV-Block) ist eine Überleitungsstörung, die im AV-Knoten lokalisiert ist (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS, 2010). Kommt es lediglich zu einer verspäteten Überleitung, wie beim AV-Block ersten Grades, wird jeder Impuls über den AV-Knoten weiter geleitet (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Dies bewirkt keine hämodynamische Beeinträchtigung und führt daher nicht zu klinischen Symptomen (WARE, 2007). Kommt es hingegen zu einer intermittierenden aber vollständigen Überleitungsstörung spricht man von einem AV-Block zweiten Grades (MARTIN, 2002; CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Der AV-Block zweiten Grades Mobitz Typ I ist durch eine progressive Verlängerung des PR-Intervalls gekennzeichnet bis letztlich die P-Welle nicht mehr übergeleitet wird. Auch hier sind keine klinischen Symptome bei den Patienten zu erwarten (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). AV-Blöcke ersten und zweiten Grades Mobitz Typ I werden normalerweise durch einen erhöhten Vagustonus oder auch durch Medikamente verursacht (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS, 2010). Beim AV-Block zweiten Grades Mobitz Typ II gibt es ebenso P-Wellen, die nicht übergeleitet werden, wobei das PR-Intervall der normalen Sinusschläge zuvor aber konstant bleibt (DENNIS, 2010). Eine weiter fortgeschrittene Form des AV-Block zweiten Grades Mobitz Typ II ist der Typ „high grade“ (DENNIS, 2010). Das Überleitungsverhältnis der P-Wellen beträgt 3:1 oder höher (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS, 2010). Ob es zur Ausprägung klinischer Symptome kommt hängt von der Frequenz des Ersatzrhythmus ab (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Bei einem junctionalen Ersatz liegt die Frequenz zwischen 60 - 70/min. Bei einem Ersatz der in den Purkinje Zellen generiert wird, liegt die Frequenz bei 30 - 40/min (MARTIN, 2002). Bei Mobitz Typ II treten klinische Symptome selten auf, wohingegen der „high grade“ regelmäßig zu Schwäche, Lethargie, Synkope und Adam-Stokes-Anfällen führen kann (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; SCHROPE & KELCH, 2006; DENNIS, 2010). Adam-Stokes-Anfälle sind konvulsive Synkopen, welche durch Rhythmusstörungen hervorgerufen werden



und nach den Medizinern Robert Adams und William Stokes benannt sind (O'ROURKE, 1972; LEWIS & DHALA, 1999). Der AV-Block dritten Grades ist eine vollkommene Dissoziation von Vorhof und Kammerkontraktionen. Keine P-Welle wird mehr übergeleitet und es tritt ein ventrikulärer Ersatzrhythmus in Kraft. Schwäche, Leistungsintoleranz und Synkope sind typisch für den AV-Block dritten Grades beim Hund (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; SCHROPE & KELCH, 2006; DENNIS, 2010). Dabei sind die Symptome umso ausgeprägter, je langsamer der ventrikuläre Ersatzrhythmus ist. Da der Ersatzrhythmus bei Katzen höher als bei Hunden ist, können diese auch asymptomatisch sein (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS, 2010). Auch bei alten Tieren mit ruhigem Temperament ist es möglich, dass man keine klinischen Symptome bemerkt (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Bei einem fehlerhaften Arbeiten des Ersatzrhythmus kann es zu ventrikulärem Stillstand kommen und das Risiko des Sekundentodes ist vorhanden (DENNIS, 2010). Der AV-Block zweiten Grades Mobitz Typ II high grade und dritten Grades sind in der Regel aufgrund einer pathologischen Veränderung im Herzen bedingt (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Diese kann entzündlich (Myokarditis, Endokarditis), degenerativ (sekundär zu Kardiomyopathie, Endokardiose und Fibrose) oder infiltrativ (Neoplasie, Amyloidose) sein (TILLEY & SMITH, 2000; CÔTÉ & ETTINGER, 2005; WARE, 2007; GARCIA & MILLER, 2009). BILLEN et al. beschreibt Synkopen infolge eines transienten AV-Blocks Typ high grade bei einem Deutschen Schäferhund mit DCM und Vorhofflimmern (2006). Auch bei angeborenen kardialen Defekten kann das Reizleitungssystem in Mitleidenschaft gezogen werden und es kann zur Ausbildung eines AV-Blocks dritten Grades kommen (TILLEY & SMITH, 2000; GARCIA & MILLER, 2009). Funktionelle Überleitungsstörungen infolge einer Hyperkaliämie oder durch Medikamente wie Digitalis oder Anästhetika, welche die Alpha-2-Rezeptoren stimulieren, sind möglich, aber selten (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Die häufigste Ursache ist idiopathisch infolge einer Fibrose des AV-Knotens (MARTIN & CORCORAN, 2006). Beim Mops ist der AV-Block zweiten Grades Mobitz Typ II vererbbar (TILLEY & SMITH, 2000).

### Vorhofstillstand

Im Falle eines Vorhofstillstandes liegen keinerlei Vorhofdepolarisationen mehr vor (BAATZ, 2002; MARTIN, 2002; CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS,

2010). Wenn ein Sinusimpuls dennoch generiert werden kann, spricht man von einem sinoventrikulären Rhythmus. Ist dies nicht der Fall übernimmt ein funktionaler oder ventrikulärer Schrittmacher und bildet einen Ersatzrhythmus (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS, 2010). Die Ursachen für einen Vorhofstillstand sind Hyperkaliämie, atriale Kardiomyopathie und die fazioskapulohumerale Muskeldystrophie beim Englischen Springer Spaniel und Old English Sheepdog (MARTIN, 2002; CÔTÉ & ETTINGER, 2005; MARTIN & CORCORAN, 2006; DENNIS, 2010). Ebenso ist ein Stillstand der Vorhofaktivität durch deutliche Dehnung der atrialen Myozyten denkbar. Dies ist vor allem bei Katzen mit Kardiomyopathien der Fall (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Die hämodynamische Störung äußert sich in Kollaps, Leistungsintoleranz, Schwäche und Synkope (DENNIS, 2010).

#### Kammerstillstand

Während des Kammerstillstands zeigt das Herz keinerlei ventrikuläre elektrische Aktivität. Zuvor können andere schwere Rhythmusstörungen wie Kammerflimmern oder Bradyarrhythmien auftreten. Handelt es sich um ein vorübergehendes Geschehen, wenn beispielsweise ein ventrikulärer Ersatzrhythmus bei einem AV-Block dritten Grades nicht stabil arbeitet, dann kann eine Synkope eintreten. Tritt der Kammerstillstand länger auf, dann kommt es ohne medizinische Intervention zum Tod des Patienten (DENNIS, 2010).

#### Schrittmacherfehlfunktion

Bei Patienten mit Ausfall oder Fehlfunktion eines kardialen Schrittmachers können aufgrund der Bradykardie durch die vorliegende Grunderkrankung Synkopen erneut auftreten (KHAN, 2005; GERK et al., 2015).

### **1.4.3.1.2. Tachykarde Rhythmusstörungen**

#### Supraventrikuläre Extrasystolen und Vorhoftachykardie

Supraventrikuläre Rhythmusstörungen können das Auftreten von supraventrikulären Extrasystolen (SVES) beinhalten. Diese sind frühzeitig einfallende QRS-Komplexe, die von einem atrialen ektopen Fokus ausgehen. Sie besitzen dieselbe Morphologie wie Sinus-QRS-Komplexe. Die P-Welle ist variabel vorhanden. Wenn sie sichtbar ist, dann ist sie häufig morphologisch unterscheidbar von den normalen P-Wellen. Einzelne SVES führen in der Regel

nicht zu hämodynamischer Beeinträchtigung. Treten sie aber als multiple aufeinanderfolgende SVES auf spricht man von Vorhoftachykardie, die insbesondere bei sehr schnellen Frequenzen zu Leistungsintoleranz, Schwäche und Synkope führen kann (DENNIS, 2010).

Solche supraventrikulären Tachykardien können auch paroxysmal auftreten und zu Synkopen führen (FERASIN, 2009). Die Vorhoftachykardie kann ein Vorläufer des Vorhofflimmerns (Afib) sein (DENNIS, 2010). SVES entstehen am häufigsten infolge atrialer Dehnung (MARTIN & CORCORAN, 2006). Auslöser der supraventrikulären Arrhythmie können eine Kardiomyopathie, angeborene oder erworbene AV-Klappenerkrankungen, kardiale Shunts, ein Hämangiosarkom im rechten Atrium oder eine Digoxinintoxikation sein (MARTIN & CORCORAN, 2006).

### Vorhofflimmern

Das Vorhofflimmern (Afib) ist die häufigste Herzrhythmusstörung beim Kleintier. Hunde sind dabei häufiger betroffen als Katzen (DENNIS, 2010). Wobei große Hunde und Rassen überrepräsentiert sind (MENAUT et al., 2005; DENNIS, 2010). Es kommt zu vollkommen irregulären und chaotischen Depolarisationen durch die Vorhöfe, was vor allem bei hohen Herzfrequenzen zu hämodynamischer Beeinträchtigung führen kann (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; SAUNDERS et al., 2009; DENNIS, 2010). Die Frequenz der Vorhöfe kann dabei 400 bis 1200 Kontraktionen pro Minute betragen (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Da die Vorhöfe sich durch die schnell aufeinanderfolgenden Kontraktionen nicht mehr ausreichend mit Blut füllen können, kann dies dementsprechend nicht an die Ventrikel weiter gegeben werden (DENNIS, 2010). Eine normale und kontrollierte atriale Kontraktion kann 20 - 30 % der ventrikulären Blutfüllung beitragen (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; MARTIN & CORCORAN, 2006; WARE, 2007; SAUNDERS et al., 2009; DENNIS, 2010). Obwohl der AV-Knoten als Wächter fungiert und nicht alle atrialen Depolarisationen weiter leitet, kann es durch das reduzierte enddiastolische Volumen und den trotzdem möglichen schnellen ventrikulären Herzfrequenzen dazu kommen, dass gerade bei Anstrengung klinische Symptome auftreten (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Bei Tieren mit Afib sieht man echokardiographisch häufig eine atriale Dilatation (DENNIS, 2010). Dennoch gibt es große Hunderassen, wie beispielsweise den Irischen Wolfshund, die ohne echokardiographische Veränderungen ein Afib

aufweisen. Meist jedoch mit einer langsameren ventrikulären Überleitung (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS, 2010). Häufig entwickelt sich daraus später aber eine Dilatative Kardiomyopathie (DCM) (BROWNLIE & COBB, 1999; MARTIN & CORCORAN, 2006). VOLLMAR zeigte in einer retrospektiven Studie mit Irischen Wolfshunden, dass 97,2 % der erkrankten Hunde mit kongestiven Herzversagen an Afib litten, sowie 73,5 % der Hunde mit okkulten DCM ebenso Afib aufwiesen (2000).

#### Vorhofflattern

Das Vorhofflattern ist eine seltene Erkrankung beim Hund und häufig schwer von Afib zu unterscheiden (BAATZ, 2002). Es kommt analog zum Afib nicht mehr zu einer geregelten Vorhofkontraktion und es werden nicht alle Kontraktionen durch den AV-Knoten weiter geleitet (MARTIN & CORCORAN, 2006). Besonders bei schnellen Herzfrequenzen, also bei hohen ventrikulären Überleitungsraten, kann es zu klinischen Symptomen führen (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS, 2010). Die Rhythmusstörung tritt intermittierend auf, mit plötzlichem Beginn und Ende (DENNIS, 2010).

#### Sick-Sinus-Syndrom

Das SSS (s. oben) gehört auch zu den supraventrikulären Rhythmusstörungen, da betroffene Hunde sowohl aufgrund der bradykarden Phasen als auch aufgrund der supraventrikulären Tachykardie eine Synkope erleiden können (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS, 2010).

#### Reentrytachykardie

Die sog. Reentrytachykardien sind kreisende elektrische Erregungen, die zwischen Vorhöfen und Kammern verlaufen (GERK et al., 2015). Tritt ein Reentrykreislauf ein so kann es zu extrem schnellen Herzfrequenzen kommen (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Diese Art der Arrhythmie ist angeboren (DENNIS, 2010). Dabei kann die Erregung entweder durch eine akzessorische Leitungsbahn oder durch den AV-Knoten selbst kreisen (GERK et al., 2015). Bei der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie liegen zwei Leitungsbahnen im AV-Knoten selbst vor, wovon eine langsame und eine schnelle elektrische Impulse leitet (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; GERK et al., 2015). Akzessorische Leitungsbahnen können von den Vorhöfen zu den Ventrikeln leiten oder retrograd vom Ventrikel zum

Vorhof oder in beide Richtungen (DENNIS, 2010). Eine orthodrome AV-Knoten-Reentry-Tachykardie ist das Wolff-Parkinson-White-Syndrom (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS, 2010; GERK et al., 2015). Es kann bei Hunden bis zu Herzfrequenzen über 300 Schlägen pro Minute führen (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Bisher wurde die Reentrytachykardie vor allem beim Labrador Retriever beschrieben (ATKINS et al., 1995; MOÏSE, 1999; SANTILLI et al., 2007; DENNIS, 2010).

#### Ventrikuläre Extrasystolen und Ventrikuläre Tachykardie

Ventrikuläre Extrasystolen (VES) sind frühzeitig eintretende Depolarisationen eines ektopen Fokus, dessen Ursprung im Ventrikelmyokard liegt (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). VES sind die häufigsten pathologischen Arrhythmien bei kleinen Haustieren (DENNIS, 2010). Im EKG haben sie eine weite und bizarre QRS-Morphologie ohne eine zugehörige P-Welle und eine T-Welle mit hoher Amplitude und entgegengesetztem Ausschlag im Vergleich zum QRS-Komplex (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS, 2010). Einzeln auftretend sind sie in der Regel von einer kompensatorischen Pause gefolgt (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Mehr als sieben hintereinander folgende VES werden als Ventrikuläre Tachykardie (VTAC) bezeichnet (DENNIS, 2010). Besonders schnelle VTAC haben das Potenzial hämodynamische Beeinträchtigungen zu schaffen, die sich als Blässe, niedriger Blutdruck, Leistungsintoleranz, Schwäche und Synkope manifestieren können (MARTIN & CORCORAN, 2006; DENNIS, 2010). Es wird anhand der Morphologie der Komplexe zwischen monomorphen und polymorphen VTAC unterschieden (GARCIA & MILLER, 2009). Eine VTAC mit weniger als 30 Sekunden Dauer wird als nicht-anhaltende VTAC bezeichnet, eine VTAC die länger dauert, nennt man anhaltende VTAC (GARCIA & MILLER, 2009). VTAC treten meist während Anstrengung oder Aufregung auf (MEURS et al., 2001; MOTSKULA et al., 2013).

VES können auch bei schweren nichtkardialen systemischen Erkrankungen auftreten, wie beispielsweise bei der Magendrehung und der Pankreatitis (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; MARTIN & CORCORAN, 2006). Bei 40 - 50 % der Hunde mit Magendrehung können innerhalb von 12 - 72 Stunden VES detektiert werden (MARTIN & CORCORAN, 2006). Auslöser für die extrakardialen VES sind myokardiale Ischämie, Reperfusionssyndrom, Hypokaliämie, Azidose, Hypoxie und Einfluss des Myocardial depressant factor (MARTIN & CORCORAN, 2006).

VES können nahezu bei jeder kardialen Erkrankung auftreten, wie bei Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, kongenitalen Herzerkrankungen, HCM, restriktiver Kardiomyopathie, Endokarditis, kongestiven Herzversagen, Myokarditis und kardialen Neoplasien (RUSH, 1999; CÔTÉ & ETTINGER, 2005; MARTIN & CORCORAN, 2006). Es gibt aber einige Herzerkrankungen, die primär durch das Auftreten maligner ventrikulärer Arrhythmien gekennzeichnet sind und beim Hund von besonderer Wichtigkeit sind (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Dazu gehören die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) des Boxers (BASSO et al., 2004; CÔTÉ & ETTINGER, 2005; MEURS et al., 2014), die Dobermannkardiomyopathie (CALVERT et al., 2000b; CÔTÉ & ETTINGER, 2005) und der plötzliche Herztod des Deutschen Schäferhundes (CÔTÉ & ETTINGER, 2005).

Die ARVC des Boxers zeichnet sich durch das Vorhandensein von VES mit rechtsventrikulärem Ursprung und Linksschenkelblockmorphologie aus (MEURS, 2004). Histopathologisch kommt es zu einer fettigen Infiltration oder Fibrose des vorwiegend rechtsventrikulären Myokards (MEURS et al., 2014). Die häufigste klinische Präsentation ist dabei die Synkope (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Neben Tachyarrhythmien, Synkope, Leistungsintoleranz und Sekudentod kann es auch zu einer systolischen Dysfunktion des Myokards kommen, die zum Herzversagen führen kann (MEURS, 2004). Treten Synkopen bei der ARVC klinisch in Erscheinung erhöht dies das Todesrisiko innerhalb des nächsten Jahres um das 4,8-fache (CARO-VADILLO et al., 2013).

Beim plötzlichen Herztod des Deutschen Schäferhundes handelt es sich um einen seltenen vererbten Gendefekt (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; GLAUS, 2006). Jungtiere entwickeln ventrikuläre Rhythmusstörungen woraus Kammerflimmern entstehen kann (MOÏSE, 1999). Betroffene Tiere zeigen Synkopen und eine hohe Prävalenz für Sekudentod (CÔTÉ & ETTINGER, 2005). Dieser tritt meist in Ruhephasen oder im Schlaf ein (GLAUS, 2006).

Die Dobermannkardiomyopathie ist eine familiäre Sonderform der DCM (MEURS, 2005). Die DCM selbst gehört zu den Myokarderkrankungen. Sie ist die häufigste erworbene Erkrankung des Myokards beim Hund (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MEURS, 2005). Echokardiographisch kommt es zu einer systolischen Dysfunktion eines oder beider Ventrikel mit Kardiomegalie. Eine diastolische Dysfunktion kann ebenso vorhanden sein (MEURS, 2005). Klinische

Symptome reichen von einer graduellen Steigerung von Leistungsintoleranz und Gewichtsverlust bis hin zu Zeichen des overtren Herzversagens, Synkopen und Sekudentod (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MEURS, 2005). Diesen Veränderungen geht eine okkulte Phase ohne Symptome aber mit bereits vorhandenen Veränderungen am Herzen und möglichen VES voraus (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Die Erkrankung tritt im Erwachsenenalter zum Vorschein und betrifft mittelgroße bis große Hunderassen (DUKES-MCEWAN et al., 2003; MEURS, 2005). Elektrokardiographische Veränderungen können durch Afib, VES und VTAC gekennzeichnet sein (MEURS, 2005). Die ätiologischen Ursachen reichen von idiopathischer DCM bis hin zu Tachykardie-induzierter DCM, genetischen Faktoren, Taurin- und Carnitinmangel und toxischen Faktoren, wie zum Beispiel Medikamente wie Doxorubicin (KITTLESON, 1998b; TIDHOLM et al., 2001; DUKES-MCEWAN et al., 2003; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Auch virale Auslöser sind denkbar, jedoch in der Tiermedizin bisher nicht bewiesen (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

Der Dobermann ist die häufigste von der DCM betroffene Rasse (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Bei 25 - 30 % der erkrankten Hunde kann es bereits in der okkulten Phase der Erkrankung zu VTAC oder Kammerflimmern mit plötzlicher Todesfolge kommen (CALVERT et al., 2000a). Die Prävalenz der DCM unter den europäischen Dobermännern liegt bei 58 % (WESS et al., 2010). WESS et al. zeigten außerdem, dass viele Hunde nur VES ohne gleichzeitige Veränderungen im Herzultraschall aufwiesen (2010). Auch der Irische Wolfshund ist prädisponiert für die Entwicklung einer DCM mit einer Inzidenz von bis zu 24 %, wobei Hündinnen seltener betroffen sind als Rüden (VOLLMAR, 2000). Eine weitere Hunderasse mit einer bekannten Prävalenz der DCM von 35,9 % ist die Dogge (STEPHENSON et al., 2012). Eine autosomal dominante Vererbung wird vermutet. Ventrikuläre Arrhythmien sind häufig vorhanden (STEPHENSON et al., 2012). MARTIN et al. zeigten, dass auch der Bernhardiner, Labrador, Golden Retriever, Old English Sheepdog, Neufundländer und der Deutsche Schäferhund häufiger an der DCM erkrankt waren (2009).

#### Torsades de Pointes

Torsades de Pointes (TdP) ist eine Sonderform der ventrikulären Tachykardie, die bei Patienten mit einem verlängerten QT-Intervall vorkommt. Die Ursachen für das Auftreten von TdP sind unter anderem Elektrolytentgleisungen

(Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie), angeborene Störungen, die ein verlängertes QT-Intervall bewirken, akuter Myokardinfarkt und Nebenwirkungen von Medikamenten (siehe 1.4.3.3.). Auch eine Organophosphatvergiftung kann TdP bewirken (GARCIA & MILLER, 2009). Die kongenitale Form der QT-Verlängerung ist beim Kleintier, bis auf den Dalmatiner, bisher nicht beschrieben (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; DENNIS, 2010). Tdp ist eine selten vorkommende Arrhythmie beim Hund (KITTLESON, 1998c; CÔTÉ & ETTINGER, 2005).

#### **1.4.3.2. Strukturelle Herzerkrankungen**

Strukturelle Herzerkrankungen haben neben dem möglichen Potenzial Arrhythmien auszulösen auch die Möglichkeit eine Ohnmachtsepisode aufgrund anderer Mechanismen auszulösen (RUSH, 1999). Diese sind erstens eine reduzierte kardiale Auswurfleistung aufgrund von akutem Vorwärtsversagen während Anstrengung (RUSH, 1999; MARTIN & CORCORAN, 2006). Dies ist bei der Pulmonalstenose (FRANCIS et al., 2011), sowie bei der AS und HCM aufgrund der Ausflusstraktsobstruktion zu beobachten (RUSH, 1999). Gleiches gilt für die Mitralklappenstenose (LEHMKUHL et al., 1994). Normalerweise wird die Auswurfleistung des Herzens bei körperlicher Belastung erhöht. Da jedoch die Stenose nur einen begrenzten Blutfluss zulässt, kann die Erhöhung des Herzauswurfs nicht ausreichend zu Stande kommen (VAN DIJK et al., 2009). Die HCM kann darüber hinaus aufgrund einer hochgradigen Fibrosierung zu malignen ventrikulären Arrhythmien führen (SPIRITO et al., 2009). Ein ebenso inadäquater kardialer Auswurf bei Anstrengung kommt bei DCM und Perikarderguss vor (MARTIN & CORCORAN, 2006). Bei der Reduktion des Herzauswurfs bei den strukturellen Herzerkrankungen spielen auch die systolische und/oder diastolische ventrikuläre Dysfunktion bei körperlicher Anstrengung eine wichtige Rolle (VAN DIJK et al., 2009). Patienten mit beeinträchtigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion können schnelle Herzfrequenzen ebenso schlechter tolerieren (ARNAR, 2013).

Zweitens kann es zu einer ventrikulären Füllungsstörung („ventricular underfilling“) kommen. Hier wird aufgrund intrakardialer Obstruktionen des Blutflusses durch die AV-Klappen, Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes oder Beeinträchtigung des Blutflusses der Pulmonalvenen der Ventrikel unzureichend mit Blut gefüllt (RUSH, 1999). Das am häufigsten vorkommende Krankheitsbild hierfür ist der Perikarderguss. Andere Beispiele



sind intrakardiale Neoplasien oder Thromben (RUSH, 1999; GIDLEWSKI & PETRIE, 2003). BRIGHT et al. legte einen Fallbericht eines Hundes mit Synkope während Anstrengung und einer rechtsventrikulären Ausflusstraktsobstruktion infolge eines Tumors vor (1990).

Drittens kann es im Zuge von strukturellen Herzerkrankungen zu Herzversagen kommen, welches mit einer Synkope einhergehen kann, da der kardiale Auswurf reduziert wird (KITTLESON, 1998a; RUSH, 1999).

Eine Besonderheit bei der Aortenstenose und HCM liegt darin, dass es auch zu einer neurokardiogenen Synkope kommen kann. Der Auslöser ist dann eine Vasodilatation infolge einer paradoxen Baroreflexreaktion (MOYA et al., 2009; VAN DIJK et al., 2009; GERK et al., 2015). Man nimmt an, dass die Stimulation der Barorezeptoren dadurch zu Stande kommt, dass sich bei Anstrengung die Kontraktilität und der Herzauswurf erhöhen und dadurch der Druckgradient entlang der Stenose deutlich ansteigt. Dies führt zum Anstieg des ventrikulären Drucks und damit zur Überstimulation der Rezeptoren (KITTLESON, 1998a).

Bei der Mitralklappenendokardiose können Synkopen im fortgeschrittenen Stadium ebenso Teil der klinischen Präsentation sein. Die Vorhofdilataion kann durch Druck auf den Stammbronchus Hustensynkopen begünstigen (BORGARELLI et al., 2008). Außerdem können eine Pulmonäre Hypertension (s.u.), heftige Anstrengung oder eine kardiale Tamponade aufgrund einer Vorhofruptur Auslöser für Synkopen sein. Ebenso kann es zu Tachyarrhythmien kommen, wobei Afib oder supraventrikuläre Tachykardien am häufigsten vorkommen (HAGGSTROM J. et al., 2005). Das Auftreten von Synkopen bei der Mitralklappenendokardiose wird als negativ prognostischer Faktor betrachtet (BORGARELLI et al., 2008).

Durch Hypoxie verursachte Synkopen gibt es im Zusammenhang mit kongenitalen Herzerkrankungen mit Rechts-Links-Shunts (MARTIN & CORCORAN, 2006). Ein Beispiel hierfür ist die Fallot'sche Tetralogie (KITTLESON, 1998a). Weiter können ventrikuläre Myokardinfarkte zu starker Reduktion der Pumpleistung und Blutdruckabfall führen (GERK et al., 2015).

Eine Pulmonäre Hypertension (PulHyp) kann ebenso Synkopen beim Kleintier auslösen (KITTLESON, 1998a; MALIK et al., 1998; JOHNSON et al., 1999; KELLIHAN & STEPIEN, 2010). Die Ätiologie der PulHyp kann idiopathisch

sein oder sekundär bei Herzwurmbefall, kongenitalen Herzerkrankungen wie dem Persistierenden Ductus Arteriosus, Ventrikel-Septum-Defekt, Atrium-Septum-Defekt und nekrotisierender Arteritis/Vaskulitis in Erscheinung treten (KELLIHAN & STEPIEN, 2012). Auch erworbene Linksherzerkrankungen, wie die Mitralklappenendokardiose und myokardiale Störungen, wie die DCM können ursächlich für die PulHyp sein (KELLIHAN & STEPIEN, 2010, 2012). Außerdem führen chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Pulmonäre Fibrose, Lungentumore und thrombotisch/embolische Erkrankungen zu einem erhöhten pulmonären Druck (KELLIHAN & STEPIEN, 2010). Beispiele für PulHyp aufgrund embolisch/thrombotischer Erkrankungen sind: immun-mediierte hämolytische Anämie, Neoplasien, Protein-Verlust-Enteropathie oder Nephropathie, Sepsis, disseminierte intravasale Gerinnung, Hyperadrenokortizismus und Thrombembolie (KELLIHAN & STEPIEN, 2010). Gelegentlich sind eine Myokarditis, ein atriales Myxom oder eine Lungenembolie in der Humanmedizin als Auslöser einer Synkope beschrieben (RUSH, 1999; MOYA et al., 2009). Es liegt ein Fallbericht eines kardialen Myxoms der Trikuspidalklappe bei einem Hund vor, welches zur klinischen Ausprägung von Synkopen führte (MACHIDA et al., 2003). Ein anderer klinischer Fallbericht zeigte einen Hund mit Synkopen aufgrund von Sinusarrest infolge atrialer Myokarditis (WOOLLEY et al., 2007). BOMASSI et al. beschreibt Synkopen und Schwächeepisoden als Folge einer atrialen Kardiomyopathie mit daraus resultierendem AV-Block (2017). Ein weiterer Langzeitfallbericht zeigt zwei Hunde mit atrialer Myopathie und Synkopen (SCHMITT & LEFBOM, 2016).

Eine weitere seltene Ursache für Synkopen ist die Trikuspidalklappendysplasie. Eine aktuelle Studie zeigt, dass das Auftreten von Synkopen bei diesem Krankheitsbild mit einer Reduktion der Überlebenszeit einhergeht (NAVARRO-CUBAS et al., 2017).

Bei dem Vorhandensein eines Atrium-Septum-Defektes zählt die Synkope unter anderem zu den häufigsten klinischen Symptomen bei Hund und Katze (CHETBOUL et al., 2006).

Neoplasien, die das Herz beeinträchtigen sind beispielsweise das Hämangiosarkom und das Lymphom. Bei alten Hunden großer Rassen ist das Hämangiosarkom ein häufiger Auslöser für VTAC. Außerdem können Sepsis, Koagulopathien, systemische und metabolische Störungen zu strukturellen und

funktionalen Schäden am Myokard führen, was letztlich in Rhythmusstörungen enden kann (RUSH, 1999). PALACIO et al. beschreibt Synkopen bei einem Hund infolge von linksventrikulärer Ausflusstraktsobstruktion aufgrund eines Hämangiosarkoms (2006). Ein weiterer Fallbericht beschreibt das Vorkommen von Synkopen bei einem Hund mit perikardialem Defekt und dadurch entstandener linksaurikulärer Herniation (CHAPEL et al., 2014). Die Synkope ist auch bei Hunden mit konstriktiver Perikarderkrankung ein mögliches klinisches Symptom (THOMAS et al., 1984).

#### **1.4.3.3. Medikamentenassoziierte Brady- und Tachykardie**

Viele Antiarrhythmika können Bradykardien auslösen (MOYA et al., 2009). Medikamente mit dem Potential AV-Blöcke auszulösen sind beispielsweise Kalziumkanalblocker, Beta-Blocker, Procainamid, Digoxin, Quinidin, Propafenon, Amiodarone und Adenosin (GARCIA & MILLER, 2009).

Eine Überdosierung oder Intoxikation von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern, können zu Tdp führen (CÔTÉ & ETTINGER, 2005; MOYA et al., 2009; DENNIS, 2010). Dazu gehören die Klasse 1a (Quinidine, Procainamid) und 3 (Amiodarone, Sotalol) Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva und einige Antihistaminika (GARCIA & MILLER, 2009; MOYA et al., 2009; DENNIS, 2010). Diese Medikamente können neben TdP auch zu einer VTAC führen (GERK et al., 2015).

Weitere Medikamente mit dem Potenzial eine VTAC auszulösen sind Phenothiazine, Serotoninantagonisten, Antibiotika (Makrolide, Clotrimazol) und Chemotherapeutika (Anthrazykline) (GERK et al., 2015).

**Tabelle 2:** Ursachen für kardiale Synkopen des Hundes

Rhythmogen bedingt:	Strukturell bedingt:
Dobermannkardiomyopathie	Aortenstenose, Subaortenstenose
Sekudentod des Deutschen Schäferhundes	Pulmonalstenose
Vorhofflimmern, Vorhofflattern	Hypertrophe Kardiomyopathie
Sick-Sinus-Syndrom	Dilatative Kardiomyopathie
Vorhofftachykardie	Perikarderguss
Reentrytachykardien	Kardiale Neoplasie
Torsades de Pointes	Intrakardialer Thrombus
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie des Boxers	Kongenitale Defekte mit Rechts-Links-Shunt (z.B. Fallot'sche Tetralogie)
AV-Block zweiten und dritten Grades	Mitralklappenendokardiose
Vorhofstillstand	Myokardinfarkt
Transienter Kammerstillstand	Myokarditis
Schrittmacherfehlfunktion	Mitralklappenstenose
Medikamentenassoziierte Rhythmusstörungen	Trikuspidalklappendysplasie
	Atrium-Septum-Defekt

### 1.5. Charakteristika der Synkope

Die Kennzeichen der zerebralen Hypoperfusion des Menschen sind vielfältig und ebenso abhängig von der Ätiologie der Synkope. Die Dauer des Bewusstseinsverlustes liegt in der Regel unter 20 - 30 Sekunden (BRITTON, 2004; DUPLYAKOV et al., 2010; DOVJAK, 2014). Allerdings kann auch ein länger anhaltender Bewusstseinsverlust eintreten, da die Dauer ebenso von der Ursache abhängt (BRITTON, 2004). Dennoch kommt es selten dazu, dass eine Synkope länger als zwei bis drei Minuten dauert (RAY et al., 2014). Eine Dauer über fünf Minuten spricht gegen das Vorliegen eines synkopalen Bewusstseinsverlustes (KAPOOR, 2002; SAKLANI et al., 2013). Auch in der Tiermedizin beträgt die Dauer der Synkope ähnlich wie beim Menschen nur Sekunden bis wenige Minuten (KITTLESON, 1998a; MARTIN & CORCORAN,

2006). Die meisten Episoden betragen sogar weniger als zehn Sekunden (KITTLESON, 1998a). Eine präiktale Phase oder eine Aura, wie sie bei epileptischen Anfällen möglich sind, wird im Vorfeld einer Synkope nicht beobachtet (KITTLESON, 1998a; RUSH, 1999; KAPOOR, 2002; KHAN, 2005; WARE, 2007). Es können Trigger als Auslöser der Reflexsynkope vorhanden sein. Diese Trigger können im Fall der Situationssynkopen beim Menschen beispielsweise Husten, Schlucken, Lachen, Urin- und Kotabsatz, Schmerz, unangenehme Gerüche, Nahrungsaufnahme oder nach körperlicher Belastung sein (KAPOOR, 2002; MOYA et al., 2009; DUPLYAKOV et al., 2010; GAUER, 2011; SAKLANI et al., 2013; HEEGER et al., 2014).

Humanmedizinische Patienten können auch spezifische Prodromi vor Einsetzen des Bewusstseinsverlustes erleben. Hierzu werden Wärme- oder Kältegefühl, Blässe, Gähnen und Seufzen, Schwitzen, Übelkeit, Schwindel, Benommenheit, Visustrübung, abdominaler Schmerz, Klingeln in den Ohren und Herzklopfen gezählt (GAUER, 2011; SAKLANI et al., 2013; ALBONI, 2015). Benommenheit, Schwindel und Visustrübung sind bereits Folgen der zerebralen und retinalen Hypoperfusion (ALBONI, 2015). Die restlichen Prodromi sind Folge einer autonomen Aktivierung aufgrund von sympathischen und parasympathischen Einflüssen (WIELING et al., 2009). Die Prodromi können einige Sekunden bis hin zu Minuten andauern (WAYNE, 1961; HILZ et al., 2002).

Bei Eintritt der Synkope fällt das Tier normalerweise in eine seitliche Position oder in Brustlage (KITTLESON, 1998a; WARE, 2007). Oft tritt ein schlaffer, bewegungsloser Kollaps auf, als Folge des Verlustes des Haltungstonus (RUSH, 1999; MOYA et al., 2009; KRAUS, 2010; PATTESON, 2014). Aber auch ein Versteifen der Gliedmaßen, Myoklonus und opisthotone Kopfhaltung sind möglich (RUSH, 1999; WARE, 2007; YEE, 2009; KRAUS, 2010). Während der Ohnmacht können leichte unwillkürliche Muskelzuckungen der Glieder auftreten, wobei diese nicht rhythmisch oder synchron sind (LEMPERT, 1997; VAN DIJK et al., 2009; DUPLYAKOV et al., 2010). Diese Myoklonien können von unterschiedlicher Ausprägung und Stärke sein (LEMPERT, 1997). Auch tonische Spasmen der Muskulatur können vorhanden sein (GASTAUT & FISCHER-WILLIAMS, 1957; DUVOISIN, 1962; LIN et al., 1982). Komplexe Automatismen, wie sie bei einem epileptischen Anfall auftreten können, sind bei Synkopen selten (DUPLYAKOV et al., 2010). Mitunter kann es während der

Synkope zu Urinabsatz kommen (DUVOISIN, 1962; HOEFNAGELS et al., 1991; HILZ et al., 2002; WARE, 2007; KRAUS, 2010; PATTESON, 2014). Zu Kotabsatz kommt es jedoch äußerst selten (WAYNE, 1961; HILZ et al., 2002; WARE, 2007; ROMME et al., 2008). Hunde zeigen häufig währenddessen Vokalisation (WARE, 2007). Blasse Schleimhäute werden hauptsächlich in Verbindung mit einer kardialen Ursache für den Bewusstseinsverlust gesehen. Eine Zyanose wird im Gegensatz zum Menschen eher mit Atemwegserkrankungen oder Anfallsgeschehen beobachtet (MARTIN & CORCORAN, 2006).

Nach dem Bewusstseinsverlust kommt es zu einer spontanen und schnellen Erholung mit Rückerlangen des vollständigen Bewusstseins und des klaren Denkens (VAN DIJK et al., 2009; WIELING et al., 2009; DUPLYAKOV et al., 2010). Dieser Vorgang dauert normalerweise nicht länger als 30 Sekunden (DUPLYAKOV et al., 2010). Patienten mit Synkopen sollten demnach wenig bis gar keine Verwirrung nach dem Ereignis aufweisen (RAY et al., 2014). Dennoch traten bei einigen Menschen im Anschluss an die Synkope Müdigkeit, teilweise Übelkeit und Unruhe, Benommenheit, sowie Kopf- und Muskelschmerzen auf (HILZ et al., 2002; DUPLYAKOV et al., 2010). Bei Hunden ist nach dem Ereignis ebenfalls keine Beeinträchtigung der mentalen Aktivität zu sehen. Die Erholung tritt schnell und vollständig ein und viele Tiere sind innerhalb einer Minute wieder stehfähig (RUSH, 1999; MARTIN & CORCORAN, 2006).

### **1.6. Differentialdiagnosen zur Synkope**

Als mögliche Differentialdiagnosen zur Synkope kommen alle Störungen in Betracht, bei denen das Bewusstsein zwar ebenso vollkommen verloren wird, jedoch ohne den zugrundeliegenden Mechanismus der zerebralen Hypoperfusion. Dazu gehören die Hypoglykämie, Vergiftungen und Epilepsie. Ebenso können Situationen, in denen das Bewusstsein nur scheinbar verloren wird mit einer Synkope verwechselt werden, wie beispielsweise die Kataplexie (MOYA et al., 2009).

## **2. Epileptischer Anfall**

### **2.1. Definition epileptischer Anfall und Epilepsie**

Ein epileptischer Anfall (EA) ist das Ergebnis einer abnormalen, hypersynchronen und exzessiven Aktivität von neuronalen Netzwerken (PODELL, 1996; FISCHER & HÜLSMEYER, 2013; VAN DIJK & WIELING, 2013b; BERENDT et al., 2015; BLADES GOLUBOVIC & ROSSMEISL, 2017). Die Anfallsaktivität setzt plötzlich ein (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013) und ist normalerweise selbstlimitierend (BERENDT et al., 2015). Die klinischen Anzeichen können lediglich geringgradig ausgeprägt sein oder bis hin zu generalisierter Krampfaktivität reichen (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Neben motorischen Ausfallserscheinungen treten häufig autonome Aktivität und/oder Verhaltensänderungen auf (BERENDT et al., 2015). Darüber hinaus kann ein EA sensorische Funktionen verändern, sowie Einfluss auf das Bewusstsein, den emotionalen Zustand, das Erinnerungsvermögen und die Wahrnehmung haben (FISHER et al., 2005). Es ist eine große Bandbreite an Phänomenen während des EA möglich und die genaue Präsentation ist sowohl abhängig davon wo der Anfall im Gehirn entsteht, als auch von Verteilungsmustern der elektrischen Aktivität, Medikamenteneinnahme, Reife des Gehirns und weiterer Faktoren (FISHER et al., 2005; QUESNEL, 2005). Der EA ist im Elektroenzephalogramm (EEG) nachweisbar (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013).

Die Epilepsie ist eine Erkrankung des Gehirns, welche durch das rezidivierende Auftreten von EA gekennzeichnet ist (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013; FISHER et al., 2014; BERENDT et al., 2015). Wobei die Definition hier noch genauer eingegrenzt wird, indem man von mindestens zwei EA im Abstand von mindestens 24 Stunden spricht und die EA nicht provozierbar sein dürfen (FISHER et al., 2014). Provozierbar ist ein Anfall dann, wenn in einem ansonsten gesunden Gehirn, aufgrund eines temporären Faktors, die Schwelle Anfälle zu generieren zeitweise herabgesetzt wird. Demnach ist ein provozierbarer Anfall gleichzusetzen mit einem reaktiven Anfall, beispielsweise aufgrund einer Vergiftung oder einer metabolischen Störung und entspricht daher nicht der Definition der Epilepsie (FISHER et al., 2014; BERENDT et al., 2015). In der Humanmedizin wurde zusätzlich zur Definition der zwei Anfälle im Abstand von mindestens 24 Stunden eingeführt, dass ein einmaliger unprovocierter Anfall ebenso eine Epilepsie sein kann, insofern eine Wahrscheinlichkeit besteht, dass

weitere Anfälle auftreten (FISHER et al., 2014). Die ätiologischen Ursachen der Epilepsie werden unter Punkt 2.5. näher erörtert.

## **2.2. Prävalenz**

Epilepsie stellt die häufigste chronische erworbene neurologische Erkrankung in der Humanmedizin dar (CHANDLER, 2006). Auch in der Tiermedizin ist die Epilepsie die häufigste neurologische Krankheit des Hundes (CHANDLER, 2006). Die Prävalenz liegt schätzungsweise zwischen 0,5 bis 5,0 % (SCHWARTZ-PORSCHKE, 1994; KNOWLES, 1998). Andere Autoren beschreiben eine Prävalenz von 0,5 bis 1 % (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Bestimmte Hunderassen und Familien können durchaus eine noch höhere Prävalenz aufweisen (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013; URIARTE & MAESTRO SAIZ, 2016). Die Prävalenz für das Auftreten epileptischer Anfälle bei Hunden wurde in einer weiteren Studie bei einer Klinikpopulation mit 2,6 % angegeben (ZIMMERMANN et al., 2009).

## **2.3. Anfallsphänomenologie und Anfallsklassifikation**

### **2.3.1. Anfallsklassifikation**

EA werden anhand ihrer initialen Erscheinungsform in Anfälle mit fokalem Beginn, Anfälle mit generalisiertem Beginn und Anfälle, deren Beginn unbekannt ist, eingeteilt (FISHER et al., 2017). Ein Anfall mit fokalem Beginn (FA) hat seinen Ursprung in einer der beiden Gehirnhemisphären und ist durch lateralisierte und/oder regionale Zeichen charakterisiert (BRITTON, 2004; BERENDT et al., 2015). Sie können in subkortikalen Strukturen entstehen (BERENDT et al., 2015). Das Auftreten fokaler Anfälle deutet auf das Vorhandensein einer erworbenen fokalen Läsion im Gehirn hin (QUESNEL, 2005). Nach PODELL et al. sind FA mit einer erhöhten Inzidenz für fokale Gehirnpathologien verbunden (1995). FA können sich durch motorische Phänomene, autonome Aktivierung und/oder Verhaltensauffälligkeiten äußern. Motorische Symptome sind beispielsweise Gesichtszuckungen, wackelnde Kopfbewegungen, rhythmisches Blinzeln oder wiederholtes rhythmisches Zucken einer Gliedmaße (BERENDT et al., 2015), sowie unnatürliches Seitwärtsdrehen des Kopfes, Kieferschlagen und kontra- oder bilaterale symmetrische oder asymmetrische Bewegungen (QUESNEL, 2005). Mydriasis, Erbrechen und übermäßiges Speicheln sind Zeichen der autonomen Aktivierung mit



epigastrischen und parasympathischen Anteilen (BERENDT et al., 2015). Beeinträchtigungen des Verhaltens können sich durch Unruhe, Angst, ein gesteigertes Aufmerksamkeitsbedürfnis und Anhänglichkeit gegenüber dem Besitzer bemerkbar machen (BERENDT et al., 2015). Des Weiteren ist Fliegen jagen, gesteigerte Aggression (PODELL, 2004), Kreislaufen, erhöhte Schreckhaftigkeit und Vokalisation (QUESNEL, 2005) möglich. Nach einer aktuellen Studie sind die drei am häufigsten bemerkten Anzeichen fokaler Anfälle bei idiopathischer Epilepsie gesteigerte Anhänglichkeit des Hundes, Schmatzen und Gesichtszuckungen (PACKER et al., 2017).

In der Humanmedizin erfolgt die Klassifikation fokaler Anfälle zum einen ob der Eintritt des Anfalls mit motorischen Zeichen einher ging oder keine motorischen Auffälligkeiten vorhanden waren (FISHER et al., 2017). Eine weitere optionale Möglichkeit der Einteilung ist anhand der Wahrnehmung. Ein fokaler Anfall mit erhaltener Wahrnehmung bedeutet, dass die Person sich selbst und die Umgebung während des Anfalls wahrnimmt, auch falls sie sich währenddessen möglicherweise nicht bewegen kann. So wird zwischen fokalen Anfällen mit erhaltener Wahrnehmung und fokalen Anfällen mit beeinträchtigter Wahrnehmung unterschieden. Darüber hinaus können sich fokale Anfälle zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen entwickeln. Diese Anfälle stellen ebenfalls einen eigenen Anfallstyp anhand der Klassifikation in der Humanmedizin dar (FISHER et al., 2017).

Eine Unterteilung anhand des Bewusstseins wird allerdings derzeit in der Tiermedizin nicht empfohlen, da es für den Beobachter durchaus eine Herausforderung ist dies zu beurteilen und letztlich immer nur eine subjektive Einschätzung dessen bleibt, was das Tier erlebt (BERENDT et al., 2015). Fokale Anfälle, die sich zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen entwickeln stellen die häufigste Form der Anfallsaktivität beim Hund dar (BERENDT et al., 2015). Der FA kann dabei jedoch so kurz sein, dass es schwer ist diesen zu erkennen (BERENDT et al., 2015).

Ein epileptischer Anfall mit generalisiertem Beginn findet seinen Ursprung in beiden Gehirnhemisphären (PODELL, 2004; BERENDT et al., 2015) und geht außer bei myoklonischen Anfällen immer mit einem Verlust des Bewusstseins einher (BERENDT et al., 2015). In der Humanmedizin erfolgt die Klassifikation von EA mit generalisiertem Beginn analog zu den Anfällen mit fokalem Beginn,

in motorische Anfälle und nicht motorische Anfälle (FISHER et al., 2017). In der Tiermedizin kommt es in erster Linie zu tonischen, tonisch-klonischen oder klonischen bilateralen Krämpfen (BERENDT et al., 2015). Es können aber auch myoklonische und atonische Anfälle auftreten (BERENDT et al., 2015). Oft geht der EA mit generalisiertem Beginn mit Zeichen autonomer Aktivierung, wie Speichelfluss, Miktion und Kotabsatz einher (JAGGY & BERNARDINI, 1998; BRITTON, 2004; BERENDT et al., 2015). In der Humanmedizin kann es außerdem zu Zyanose und Zungenbiss kommen. Die letztgenannten Merkmale, sowie die Zeichen autonomer Aktivierung kommen selten bei einer Synkope vor (BRITTON, 2004). Treten zwei oder mehr generalisierte EA innerhalb von 24 Stunden auf, spricht man von Serienanfällen (QUESNEL, 2005). In der Regel dauert der Iktus Sekunden bis zu fünf Minuten (RENTMEISTER, 2013). Bei verlängerter Krampfaktivität kann ein Status epilepticus eintreten (ZIMMERMANN et al., 2009). Dieser liegt dann vor, wenn ein einzelner EA länger als fünf Minuten andauert oder zwei oder mehrere einzelne Anfälle hintereinander auftreten, ohne dass dazwischen wieder das vollständige Bewusstsein erlangt wird (BERENDT et al., 2015). Die Folgen eines EA können Zytotoxizität, Gehirnödem, Ischämie und Hypoxie sein (PODELL, 1996), was wiederum zu neuronalem Zelltod führen kann (PODELL, 1996; COSTELLO & COLE, 2007).

### **2.3.2. Anfallsphänomenologie**

Die klinische Symptomatik eines EA hängt von den Funktionen der beteiligten Hirnregionen ab und betrifft je nachdem das Bewusstsein, die Sensorik, die Motorik und das Vegetativum (NOACHTAR et al., 1998; REMI & NOACHTAR, 2012).

- **Prodromalphase:**

Die Prodromalphase ist die Zeitspanne vor Einsetzen der epileptischen Krampfaktivität (PODELL, 2004). Die präiktalen Veränderungen können Stunden bis Tage vor dem EA eintreten, gehören jedoch nicht zum EA selbst (BERENDT et al., 2015). Im EEG kann währenddessen keine abnormale elektrische Gehirnaktivität nachgewiesen werden (RENTMEISTER, 2013). Der Besitzer erkennt diese Phase beispielsweise daran, dass die Tiere vermehrt nach Aufmerksamkeit suchen, winseln, sich

zurückziehen oder ein Widerstreben beim Ausführen normaler Aktivitäten zeigen (PODELL, 2004). Auch „Unruhe, Angst, Unsicherheit, Nervosität, Aggressivität, Ins-Leere-Starren“ und „übermäßiges Schnüffeln“ sind beschrieben (RENTMEISTER, 2013). Manche Tierbesitzer können aufgrund dieser Verhaltensänderungen schon Tage im Voraus einen bevorstehenden Anfall voraussagen (PODELL, 1996).

- **Aura:**

Die Aura geht dem EA unmittelbar voraus und stellt für sich selbst bereits einen sensorischen Anfall dar. Es kommt dabei zu Verhaltensänderungen wie zum Beispiel Angst, Aggression und Suchverhalten (BERENDT et al., 2015). Erbrechen oder veränderte Pupillenweite können vorhanden sein (RENTMEISTER, 2013). Die Dauer der Aura beläuft sich auf wenige Sekunden, währenddessen ist aber im EEG bereits eine abnormale Aktivität des Gehirns aufzuzeichnen (RENTMEISTER, 2013). In der Humanmedizin wurde dieser Begriff für subjektive sensorische und vegetative Zeichen verwendet, ohne aber motorische Phänomene mit einzubeziehen (BERENDT et al., 2015). Die IVETF (International Veterinary Epilepsy Task Force) empfiehlt daher den Begriff der Aura in der Tiermedizin nicht anzuwenden, denn die Phänomene, die der Besitzer direkt vor dem EA als Verhaltensänderung wahrnimmt, sind in der Tat bereits fokale Anfälle (BERENDT et al., 2015).

- **Iktus:**

Der Iktus ist der epileptische Anfall selbst (BERENDT et al., 2015). Er ist gekennzeichnet durch unwillkürliche Muskelbewegungen und -tonus und dauert normalerweise Sekunden bis Minuten (PODELL, 1996, 2004). Neben motorischen Ausfällen kann es auch zu psychischen, autonomen und sensorischen Anfällen mit Bewusstseinsverlust kommen (RENTMEISTER, 2013). Es können tonische, klonische oder tonisch-klonische Bewegungen aller Beine oder nur einzelner Gliedmaßen vorkommen. Muskelzucken und Tremor sind möglich (RENTMEISTER, 2013). Außerdem gibt es auch atonische Anfälle (CHANDLER, 2006). Pleurothotonus, Kieferschlagen, Opisthotonus und Ataxie können auftreten. Manche Tiere zeigen zudem Fliegenschnappen, Vokalisation,

vermehrtes Speicheln, sowie unkontrollierten Kot- und/oder Urinabsatz. Mitunter werden Desorientierung und Veränderungen der Pupillenweite bemerkt (RENTMEISTER, 2013).

- Postiktale Phase:

Die postiktale Phase ist die Zeitspanne nach dem Iktus, in welcher das zentrale Nervensystem noch nicht wieder normal arbeitet (BERENDT et al., 2015). Sie kann Minuten bis Tage anhalten (PODELL, 1996; BRITTON, 2004; PODELL, 2004). Die Kennzeichen sind Verhaltensstörungen, Desorientierung, abnormales Urin- und/oder Kotabsatzverhalten, gesteigerter oder verminderter Durst oder Appetit, postiktale Blindheit, neurologische Defizite oder Schwäche, vermehrtes Schlafen, Ruhelosigkeit sowie sensorische oder motorische Störungen (PODELL, 1996, 2004; DE RISIO et al., 2015).

Im Zuge eines chronischen Anfallsleidens kann es neben Veränderungen der neurologischen Funktion auch zu interiktalen Verhaltensänderungen kommen. Betroffene Hunde mit chronischer refraktärer Epilepsie können durch grundloses aggressives Verhalten und Störungen der Sozialisierung gegenüber Artgenossen oder Menschen, fehlendem Gehorsam und Rückgang der Aktivität in Erscheinung treten (PODELL, 1996).

Auch PACKER et al. berichten von einem erhöhten Auftreten der kaninen kognitiven Dysfunktion bei Hunden, die an idiopathischer Epilepsie (IE) erkrankt sind (2018).

#### **2.4. Pathophysiologie des epileptischen Anfalls**

Die Pathophysiologie der Epilepsie ist multifaktoriell. Es gibt genetisch determinierte Faktoren, welche die Anfälligkeit des Gehirns für die Entwicklung von EA herabsetzen (PODELL, 1996, 2004). Dabei wurde in der Humanmedizin gezeigt, dass die Krampfschwelle insbesondere während des Schlafens sinkt, sodass sowohl die Initiation als auch die Verbreitung von fokalen EA erleichtert werden (HERMAN et al., 2001). Bei solchen Individuen können auch Umweltreize oder Stressoren dazu führen, dass Anfälle entstehen, welche bei einem normalen Gehirn nicht zu EA führen würden (PODELL, 2004).

Da EA dem Großhirn und Thalamus zugeordnet werden, kann prinzipiell jede

Veränderung in deren Struktur und Homöostase die Bildung von EA beeinflussen. Dabei ist die langandauernde Depolarisation von Pyramidenzellen das initiale Ereignis eines Anfalls im Großhirn. Dieser Vorgang wird paroxysmaler Depolarisationsshift genannt. Je nach Ausbreitung des Depolarisationsshifts entlang der Gruppe von Neuronen entwickeln sich fokale, generalisierte Anfälle oder fokale Anfälle, die sich zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen entwickeln (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013).

Eine zentrale Rolle in der Entstehung von EA spielt weiterhin ein Ungleichgewicht in exzitatorisch und inhibitorisch wirkenden Neurotransmittern (PODELL, 2004). Wobei ein EA entweder „durch exzessive neuronale Exzitation oder durch einen Zusammenbruch der Inhibition entstehen“ kann (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Vor allem Glutamat und dessen Rezeptor fungieren als exzitatorische Komponenten, während GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) und dessen Rezeptor für die Inhibition von Neuronen zuständig sind (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Die Reduktion der Inhibition durch GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren spielt hierbei eine wichtige Rolle in der Entstehung der Epilepsie. Fällt die Inhibition aus, kann sich die exzessive neuronale Aktivität ausbreiten. Außerdem kann Glutamat durch seine Wirkung bei langanhaltenden und wiederholten Anfällen zu neuronaler Nekrose führen. Demnach kann jede strukturelle intrakranielle Läsion im Großhirn die Erregbarkeit der betroffenen Neuronen dauerhaft verändern und EA auslösen (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Genauso sind primär extrakranielle Erkrankungen und eine genetisch herabgesetzte Krampfschwelle in der Lage die Homöostase und den Metabolismus von Neuronen zu beeinflussen (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013; FISHER et al., 2014). Bei der Entstehung der IE kann initial nur eine begrenzte Zahl an epileptischen Herden vorhanden sein. Aufgrund wiederholter Krampfaktivität ist es aber möglich, dass die Zahl der spontan feuernenden Zellen, den sog. „pacemaker cells“ zunimmt und der epileptische Herd sich dadurch ausbreitet (WARD, 1983).

## 2.5. Ätiologie

Als Ursache für EA wird ätiologisch zwischen struktureller und idiopathischer (genetischer) Epilepsie differenziert (DE RISIO et al., 2015). Außerdem gibt es reaktive Anfälle, welchen jedoch keine Epilepsie als Auslöser zugrunde liegt (FISHER et al., 2014).

### **2.5.1. Strukturelle Epilepsie**

Als Auslöser einer symptomatischen Epilepsie werden alle strukturellen intrakraniellen Erkrankungen des Großhirns gesehen (PODELL, 2004; FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Dazu zählen angeborene Missbildungen, Neoplasien, vaskuläre Erkrankungen (z.B. Infarkt, Blutung), Entzündungen, sowie Stoffwechselstörungen des Gehirns (z.B. Ceroid-Lipofuszinose, mitochondriale Enzephalopathien, Lafora Epilepsie) (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Hierzu gehören auch Hunde, die infolge eines Schädeltraumas eine posttraumatische Epilepsie entwickeln. Hunde mit struktureller Epilepsie zeigen laut PÁKOZDY et al. häufiger fokale Anfälle, als Hunde mit IE (2008). Die neurologische Untersuchung bei Hunden mit struktureller Epilepsie ist oft abnormal (DE RISIO et al., 2015; GHORMLEY et al., 2015).

#### **2.5.1.1. Neoplasien des Gehirns**

Zu den primären Gehirntumoren gehören Meningeome, Tumore der Sattelregion (z.B. Hypophysenadenom oder -karzinom) und neuroepitheliale Tumore. Zu den häufigeren neuroepithelialen Neoplasien gehören das Astrozytom, Glioblastom, Oligodendrogliom, Ependymom, Plexustumore, das olfaktorische Neuroblastom und das Medulloblastom. Metastasen und Tumore des umgebenden Gewebes werden als sekundäre Gehirntumore bezeichnet (JAGGY & PLATT, 2010). Brachycephale Rassen scheinen eine Prädisposition für Glia- und Hypophysentumore zu besitzen, wohingegen dolichocephale Rassen eher Meningeome entwickeln (PRATA & CARILLO, 1985). Das Lymphom kann entweder primärer oder sekundärer Gehirntumor sein (JURINA et al., 2013). Normalerweise treten Gehirntumoren bei Hunden ab einem Alter von fünf Jahren auf (JAGGY & PLATT, 2010). Dennoch gibt es auch bei jungen Tieren Fälle von Neoplasien. Hierzu gehören Teratome, Epidermoidzysten und Medulloblastome (MOORE et al., 1996).

Die klinischen Symptome von Neoplasien des Gehirns resultieren am häufigsten in EA (FENNER, 2000). Dazu können Verhaltensauffälligkeiten wie Kreislaufen, Kopfpresen, Depression, Desorientierung, Vergessen von Erlerntem, Aggression, Angst und Übererregbarkeit kommen (JAGGY & PLATT, 2010). In der neurologischen Untersuchung können propriozeptive Defizite und eine fehlende Drohreaktion auftreten. Es ist aber durchaus möglich, dass die Tiere keinerlei Veränderungen im Rahmen der neurologischen Untersuchung aufweisen. Im

Endstadium kann die Neoplasie auch zu einer kontralateralen Parese führen (JAGGY & PLATT, 2010).

### **2.5.1.2. Gehirnstoffwechselstörungen**

Bei den Stoffwechselerkrankungen des Gehirns entwickelt sich dieses zu Beginn normal, dann kommt es jedoch zu vorzeitiger Degeneration (MARCH, 1996). Die Ursache der Speicherkrankheiten liegt in defekten Enzymen (JAGGY & PLATT, 2010). Betroffene Tiere kommen normal zur Welt und die klinischen Symptome treten erst später in Erscheinung (MARCH, 1996). Speicherkrankheiten, die auch zu EA führen, sind einige Ceroid-Lipofuszinosen, die Laforaerkrankung des Hundes und mitochondriale Enzephalopathien (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Die neurologischen Symptome sind progressiv und können neben EA auch propriozeptive Defizite, Verhaltensänderungen, Demenz, Kreislaufen und Blindheit beinhalten (MARCH, 1996). Auch Hirnstammsymptome, wie z. B. Megaösophagus, Dysphagie, Tetraparese und ein zentrales Vestibularsyndrom können vorhanden sein (MARCH, 1996).

Die Lafora Epilepsie wird autosomal rezessiv vererbt. Dabei kommt es zur Ablagerung von Glykoprotein-Mukopolysaccharid-Einschlusskörperchen im zentralen und peripheren Nervensystem. Seltener sind auch das Herz, die gestreifte Muskulatur und die Leber betroffen (JAGGY & PLATT, 2010). Ein charakteristisches Symptom dieser Erkrankung ist der spontane und Reflex-Myoklonus, sowie generalisierte tonisch-klonische Anfälle (SWAIN et al., 2017). Außerdem kann es mit Fortschreiten der Erkrankung zu Demenz, Somnolenz und Erblindung kommen (JAGGY & PLATT, 2010). Die EA können durch laute Geräusche getriggert werden (JURINA et al., 2013). WEBB et al. berichtet ebenso visuelle Stimuli als Trigger des Myoklonus (2009). Besonders betroffene Rassen sind der Zwerg-Rauhaardackel, Beagle und Basset. Ebenso tritt die Erkrankung bei Pointer, Corgi und Pudel auf (JURINA et al., 2013; SWAIN et al., 2017). Ein Gentest liegt jedoch nur beim Zwergdackel und Basset vor (JURINA et al., 2013).

Die neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen bestehen aus einer Gruppe von neurodegenerativen lysosomalen Speicherkrankheiten. Ihnen liegt die Mutation von mindestens 13 Genen zugrunde (MOLE & COTMAN, 2015). Die meisten Formen werden autosomal rezessiv vererbt. Das Auftreten der Erkrankung ist

bereits bei über 20 Hunderassen und auch in Mischlingen belegt. Neben Anfällen kann es zu progressiven neurologischen Auffälligkeiten kommen, wie beispielsweise Blindheit, Wesensveränderungen, Tremor, Ataxie, Vergessen von bereits Erlerntem, Rückgang kognitiver und motorischer Fähigkeiten, sowie Schlafstörungen (KATZ et al., 2017).

#### **2.5.1.3. Vaskuläre Insulte**

Weitere Auslöser einer strukturellen Epilepsie können ischämische und vaskuläre Gehirnfarkte sein, beispielsweise infolge einer Hypertension (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013; JURINA et al., 2013). Sie können mit ausgeprägten und häufig asymmetrischen neurologischen Ausfällen in Erscheinung treten, oder auch ohne neurologische Auffälligkeiten einhergehen, wenn sie in stillen Gehirnregionen liegen. Dann sind EA die einzigen klinischen Symptome. Durch die Magnetresonanztomographie (MRT) können sie nachgewiesen werden (JURINA et al., 2013).

#### **2.5.1.4. Infektiöse Ursachen**

Protozoen (Neosporose, Toxoplasmose), Bakterien, Viren, Pilze, Rickettsien und selten auch Parasiten sind allesamt in der Lage EA auszulösen (JURINA et al., 2013). Durch die direkte Zerstörung des zentralen Nervensystems und das Auslösen einer Entzündungsreaktion können die Erreger zu Enzephalitis, Neuritis, Meningitis, Myelitis und Ependymitis führen. Das Staupevirus kann in seiner nicht entzündlichen Form zu Demyelinisierung des Hirnstammes und Kleinhirns, sowie des Sehtrakts führen. Hauptsächlich kommt es aber in seiner entzündlichen Form vor, wo es zu Läsionen des Rückenmarks, Kleinhirns und Hirnstammes kommen kann. Sehr selten kann beim Hund eine Staupeenzephalitis nach einer Impfung auftreten, wenn der Patient zuvor immunsupprimiert oder unter dem Einfluss einer Chemotherapie stand. Auch das Lyssavirus, welches die Tollwut auslöst, kann im Krankheitsverlauf neben Wesensveränderung, Hyperästhesie und vermehrtem Speichelfluss zu EA führen. Ein weiteres Virus aus der Familie der Herpesviren ist der Erreger des Morbus Aujeszky bei Hund und Katze, welches zu einer nichteitrigen Enzephalomyelitis führen kann. Eine Infektion mit dem Protozoon *Neospora caninum* verläuft oft subklinisch. Selten kann es jedoch zu klinischen Erkrankungen mit EA in Folge einer Meningoenzephalitis kommen. Ein weiteres Protozoon ist *Toxoplasma gondii*, welcher ebenfalls eine



Meningoenzephalitis hervorrufen kann, mitunter auch in Kombination mit anderen Erkrankungen wie Staupe (JAGGY & PLATT, 2010).

#### **2.5.1.5. Nicht infektiöse Ursachen**

Die Genese der nicht infektiösen Meningoenzephalitiden ist bisher nicht geklärt. Sie werden daher auch als „meningoencephalitis of unknown aetiology“ bezeichnet (JURINA et al., 2013). Nach COATES & JEFFREY sind unter dem Begriff alle klinisch diagnostizierten Fälle von granulomatöser Meningoenzephalitis, nekrotisierender Meningoenzephalitis und nekrotisierender Leukoenzephalitis zusammengefasst, denen eine histopathologische Bestätigung fehlt. Die klinische Diagnose erfolgt anhand einer Kombination von neurologischer Untersuchung, MRT-Befunden und Liquoranalyse (COATES & JEFFREY, 2014). Beispiele sind die nekrotisierende Meningoenzephalitis beim Mops und die nekrotisierende Leukoenzephalitis beim Yorkshire Terrier. Mitunter können Bissverletzungen am Kopf auch Auslöser für eine Meningoenzephalitis sein (JURINA et al., 2013). Außerdem ist speziell für die Rassen Beagle und Boxer eine Steroid-responsive-Meningitis beschrieben (JAGGY & PLATT, 2010). Das Auftreten von Anfällen bei Hunden mit „meningoencephalitis of unknown aetiology“ ist mit einer schlechten Prognose verbunden (CORNELIS et al., 2016).

#### **2.5.1.6. Schädel-Hirn-Traumata**

Die posttraumatische Epilepsie entsteht aufgrund von Störungen im Gehirnstoffwechsel oder direkten Verletzungen des Gehirngewebes und kann selbst Jahre später noch zu EA führen (JURINA et al., 2013). Nach FRIEDENBERG et al. erleiden Hunde mit Schädeltrauma häufiger EA als andere Hunde in der Patientenpopulation (2012). STEINMETZ et al. beschreibt ein 3,4-fach erhöhtes Risiko für eine posttraumatische Epilepsie im Vergleich zur Kontrollpopulation (2013). Die Prävalenz der posttraumatischen Epilepsie liegt zwischen 6,6 - 6,8 % je nachdem, welche Studie man betrachtet (FRIEDENBERG et al., 2012; STEINMETZ et al., 2013).

#### **2.5.1.7. Anomalien**

Angeborene intrakranielle Anomalien können eine strukturelle Epilepsie verursachen. Hierzu zählen die kortikale Dysplasie, Lissenzephalie, Porenzephalie, Hydrozephalus, sowie Arachnoidal- und Quadrigeminalzysten

(FISCHER & HÜLSMEYER, 2013; JURINA et al., 2013). Rassen mit einem hohen Risiko einen Hydrozephalus zu entwickeln sind Chihuahua, Malteser, Yorkshire Terrier und brachycephale Rassen (SELBY et al., 1979). Für Tiere mit einem Alter von unter einem Jahr bei Auftreten des ersten Anfalls sind die häufigsten Ursachen entweder angeboren (z.B. Hydrozephalus) oder infektiöser Natur (z.B. Staupe) (PODELL, 1996).

Als **kryptogene** Epilepsie bezeichnet man EA bei denen eine symptomatische Ursache vermutet wird, aber nicht nachgewiesen werden kann (PODELL, 2004; QUESNEL, 2005).

### **2.5.2. Reaktive Anfälle**

Ein reaktiver Anfall ist eine normale Reaktion des gesunden Gehirns auf eine vorübergehende metabolische Störung oder Vergiftung (PODELL, 1996; PÁKOZDY et al., 2008; BERENDT et al., 2015). Durch diese extrakraniellen und in der Regel reversiblen Stoffwechselstörungen kommt es zu Störungen des Metabolismus und der Homöostase der Neuronen (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013; JURINA et al., 2013). Diese Art der Anfälle wird nicht als Epilepsie bezeichnet, da grundsätzlich keine chronische Erkrankung des Gehirns vorliegt (PODELL, 1996; CHANDLER, 2006; PÁKOZDY et al., 2008).

#### **2.5.2.1. Giftstoffe**

Eine häufige Ursache für Anfälle infolge der Aufnahme von Giftstoffen ist die Metaldehydvergiftung (Schneckenkorn) und eine Vergiftung mit Kumarinderivaten (JURINA et al., 2013). Auch Ethylenglykol (enthalten in Frostschutzmitteln), Alpha-Chloralose (Rodentizid), Theobromin (enthalten in Schokolade), tremorgene Mykotoxine (enthalten in Biomüll) (HASSDENTEUFEL et al., 2016), Blei, Carbamate, Organophosphate und Strychnin (DE RISIO et al., 2015) haben das Potential reaktive Anfälle auszulösen.

#### **2.5.2.2. Organfehlfunktionen**

Hierzu gehören der portosystemische Shunt, die hepatische und urämische Enzephalopathie und sehr selten Anfälle aufgrund eines zugrunde liegenden Hypoadrenokortizismus in Verbindung mit einer Addison-Krise (JURINA et al., 2013).

### **2.5.2.3. Energiestoffwechselstörungen**

Die Anfälle treten aufgrund einer Hypoglykämie des Körpers auf. Diese kann bei Jungtieren bereits durch eine Nahrungskarenz eintreten. Patienten mit höherem Alter können ein Insulinom entwickeln und auch die falsche Anwendung von Insulin beim Diabetespatient kann eine Hypoglykämie nach sich ziehen. Generell kann auch jede schwere Sepsis zu Unterzucker führen. Selten wird der Blutzuckerspiegel im Zuge einer Neoplasie paraneoplastisch beeinträchtigt. Bei exzessiven jagdlichen Einsatz ist weiterhin die sogenannte Jagdhundehypoglykämie beschrieben (JURINA et al., 2013).

### **2.5.2.4. Störungen der Elektrolyte**

Störungen im Natrium- und Kalziumhaushalt können Auslöser für Anfälle sein. Wobei im Falle von Natrium sowohl eine Hypo- als auch eine Hypernatriämie verantwortlich für die Entstehung von reaktiven Anfällen sein kann. Beim Kalzium ist lediglich die Hypokalzämie relevant. Erkrankungen die eine Erniedrigung des Kalziumspiegels hervorrufen können, sind der primäre Hypoparathyreoidismus, akute und chronische Nephropathien und im Peripartum bei Muttertieren (JURINA et al., 2013).

### **2.5.3. Idiopathische Epilepsie**

Die IE des Hundes ist definiert als „das wiederholte Auftreten von fokalen und/oder generalisierten epileptischen Anfällen ohne nachweisbare Ursache, die aufgrund einer genetischen Prädisposition auftreten“ (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Sie stellt die häufigste Erkrankung des Hundes unter den Epilepsien dar (CHANDLER, 2006; FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). In Erscheinung tritt die IE in der Regel zwischen fünf Monaten und fünf Jahren (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013; JURINA et al., 2013). Andere Autoren beschreiben hier die Altersspanne zwischen 6 Monaten und 6 Jahren (DE RISIO et al., 2015). Allerdings können auch Hunde oberhalb dieser Altersgrenzen an einer IE erkranken (GHORMLEY et al., 2015). Neben dem altersabhängigen Eintritt der IE, ist sie durch einen unauffälligen interiktalen neurologischen Status gekennzeichnet und es sind keine strukturellen Läsionen des Gehirns nachweisbar (DE RISIO et al., 2015). Blut- und Urinuntersuchungen zeigen keine signifikanten Veränderungen (DE RISIO et al., 2015), ebenso wie die Liquoranalyse (MELLEMA et al., 1999). Wenngleich in einer kurz nach einem EA angefertigten

MRT noch reversible Veränderungen und in der Untersuchung noch neurologische Defizite vorhanden sein können (MELLEMA et al., 1999). Bei den betroffenen Tieren ist eine veränderte Erregbarkeit von Neuronen vorhanden (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Zudem kann das Entstehen der IE neben der genetischen Prädisposition auch durch Umwelteinflüsse beeinflusst werden und damit interagieren (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013; SHORVON, 2014). Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind mehrere komplexe Gene an der Entstehung beteiligt (SHORVON, 2014). Dabei kann die IE nach der IVETF in drei Gruppen unterteilt werden. Gruppe 1: Tiere mit IE, bei welchen das verantwortliche Gen bereits nachgewiesen wurde; Gruppe 2: IE mit einem vermuteten genetischen Hintergrund aufgrund einer hohen Rasseprävalenz mit über 2 %, Stammbaumanalysen oder einer familiären Häufung von Tieren mit Epilepsie; Gruppe 3: Tiere mit Epilepsie unbekannter Ursache, wobei keine Hinweise auf eine strukturelle Epilepsie vorhanden sind (BERENDT et al., 2015). Die EA bei der IE treten charakteristischerweise aus der Ruhe oder dem Schlaf heraus auf, da es währenddessen zu einer herabgesetzten Krampfschwelle kommen kann (JURINA et al., 2013). Dem EA kann aber durchaus ein stressreiches oder aufregendes Vorfall vorausgehen, welches durchaus schon Stunden oder Tage zurück liegt (JURINA et al., 2013). Die Diagnose der IE ist eine Ausschlussdiagnose: die Grundlage dafür bildet das Alter bei erstem Anfall, die Abwesenheit struktureller Erkrankungen des Gehirns, normale interiktale neurologische und physische Untersuchungsbefunde, sowie der Ausschluss reaktiver Anfälle infolge metabolischer oder toxischer Störungen (DE RISIO et al., 2015). Grundsätzlich kann die IE bei allen Hunderassen und auch Mischlingen auftreten, es gibt jedoch manche Rassen, die eine erhöhte Prädisposition aufweisen (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Bisher konnte beim italienischen Trüffelhund (Lagotto Romagnolo) eine Genmutation (LGI2-Gen) als Ursache der IE nachgewiesen werden. Diese wird autosomal-rezessiv vererbt (SEPPALA et al., 2011). Diese benigne familiäre Epilepsie des Lagotto Romagnolo beginnt zwischen der 5. und 9. Lebenswoche und geht in der Regel zwischen der 8. und 13. Lebenswoche spontan in Remission (JOKINEN et al., 2007). Eine aktuelle Studie zeigt außerdem das Auftreten einer generalisierten myoklonischen idiopathischen Epilepsie bei jungen Hunden der Rasse Rhodesian Ridgeback. Die Myoklonien treten hauptsächlich während Ruhephasen auf. Wobei über ein Drittel der Hunde im Krankheitsverlauf auch generalisierte tonisch-klonische Anfälle

entwickelt. Zudem sind 35 % der myoklonischen Anfälle photosensitiv, das bedeutet, dass sie durch visuelle Stimuli getriggert werden. Bei den Hunden wurde ein Defekt im DIRAS1-Gen und Protein identifiziert (WIELAENDER et al., 2017). Damit liegt neben dem Lagotto Romagnolo auch beim Rhodesian Ridgeback ein Gentest für die idiopathische Epilepsie vor (WIELAENDER et al., 2017). Bei allen anderen Rassen konnte bisher die genetische Mutation nur vermutet, nicht jedoch bewiesen werden (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Weitere Hunde mit einer Rasseprädisposition für die IE sind: Australian Shepherd (HOLLIDAY et al., 1970), Belgischer Schäferhund (VAN DER VELDEN, 1968; FAMULA et al., 1997; FAMULA & OBERBAUER, 2000), Berner Sennenhund (KATHMANN et al., 1999), Border Collie (HÜLSMEYER et al., 2010), Border Terrier (VON KURNATOWSKI, 2007; KLOENE et al., 2008), Englischer Springer Spaniel (PATTERSON et al., 2005), Finnischer Spitz (VIITMAA et al., 2006), Golden Retriever (SRENK et al., 1994; SRENK & JAGGY, 1996; LENGWEILER & JAGGY, 1999), Irischer Wolfshund (CASAL et al., 2006), Labrador Retriever (HEYNOLD et al., 1997; JAGGY et al., 1998; BERENDT et al., 2002), Magyar Vizsla (PATTERSON et al., 2003), Petit Basset Griffon Vendéen (GULLOV et al., 2011) und Standardpudel (LICHT et al., 2002; LICHT et al., 2007). Der Border Collie und Australian Shepherd leiden häufig unter einer schweren Form der IE und zeigen ein schlechtes Ansprechen auf antiepileptische Therapie (JURINA et al., 2013). Beim Shetland Sheepdog (Sheltie) wurde ebenso eine familiäre Frontallappenepilepsie beschrieben (MORITA et al., 2002). Allerdings ist bisher nicht schlussendlich geklärt ob es eine echte IE ist oder eine strukturelle Epilepsie, da in einer Folgestudie Glutamateinschlüsse im Gehirn gefunden wurden (MORITA et al., 2005). Beim Cavalier King Charles Spaniel wurde ebenfalls ein gehäuftes Auftreten der IE beobachtet (DRIVER et al., 2013). Beim Dackel (HOLLIDAY et al., 1970), Deutschen Schäferhund (FALCO et al., 1974), Beagle (BIELFELT et al., 1971) und Wolfsspitz (WALLACE, 1975) gibt es auch Veröffentlichungen zum vermehrten Vorkommen von IE. Allerdings sind diese Studien bereits älter und aufgrund des niedrigen Einsatzes von moderner bildgebender Diagnostik besteht die Möglichkeit, dass die Diagnose IE mitunter falsch gestellt wurde (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). LÖSCHER et al. und LORENZ et al. beschreiben ebenso anhand klinischer Beobachtungen eine vermehrte Häufung der IE bei den Rassen: Cocker Spaniel, Collie, Irish Setter, Bernhardiner, Drahthaar Fox Terrier, Zwergschnauzer und Sibirischer Husky

(LÖSCHER et al., 1985; LORENZ et al., 2011). Zudem gibt es Studien zu Boxer (NIELEN et al., 2003; VAN HAGEN et al., 2004), Dalmatiner (LICHT et al., 2002) und Collie (MUNANA et al., 2012) mit Hinweisen auf ein häufigeres Auftreten der IE. Wobei die Studie von LICHT et al. aufgrund kleiner Fallzahlen und keinerlei Randomisierung nur eine mögliche Häufung der IE bei der Rasse der Dalmatiner beschreibt (2002).

## 2.6. Differentialdiagnosen zu epileptischen Anfällen

Synkopen infolge einer kardialen oder respiratorischen Erkrankung können eine Differentialdiagnose zu EA darstellen (JURINA et al., 2013). Eine Reihe neurologischer Störungen, die mit einem EA verwechselt werden können, sind die Dyskinesien (JURINA et al., 2013). Die paroxysmalen Dyskinesien sind selbstlimitierende, unwillkürliche Bewegungsstörungen, wobei das Bewusstsein erhalten bleibt (URKASEMSIN & OLBY, 2014; RICHTER et al., 2015). Die Dyskinesie betrifft die Extremitäten und es kommt zu Chorea (abrupte, nicht anhaltende Kontraktion verschiedener Muskelgruppen), Athetose (langsames Anspannen von Rumpfmuskulatur, welches zur Beugung und Krümmung des Körpers führt), Choreaathetose (enthält Bewegungsbilder der Athetose als auch der Chorea), Ballismus (Kontraktionen der Muskulatur der Extremitäten, welche zu meist unilateralen Schleuderbewegungen führen) und Dystonie (anhaltende, unwillkürliche Muskelkontraktionen, welche in abnormalen Haltungen resultieren) (LOWRIE & GAROSI, 2016). Im Unterschied zum EA gibt es bei Dystonie keine autonomen Zeichen und keine postiktale Phase (RICHTER et al., 2015). Bei der Dyskinesie wird zwischen hyperkinetischen und hypokineticen Bewegungsstörungen unterschieden.

Zu Letzterem zählt der *exercise induced collapse* beim Labrador Retriever und Border Collie (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Die Episoden treten ausschließlich bei Belastung auf (MINOR et al., 2011). Labrador Retriever mit *exercise induced collapse* sind in Ruhe unauffällig. Nach körperlicher Anstrengung kann es zur Ataxie der Hintergliedmaßen kommen, welche durch eine schlaffe Paraparese gefolgt wird, die zum Kollaps führt (TAYLOR, 2008; TAYLOR et al., 2009). Die Ursache ist eine Dynamin-Mutation (DNM1) welche mit Hilfe eines Gentests nachgewiesen werden kann. Der *exercise induced collapse* des Border Collies hingegen beruht nicht auf dieser Mutation (MINOR et al., 2011). Zu den hyperkinetischen Bewegungsstörungen gehört unter anderem

das episodische Fallen des Cavalier King Charles Spaniel, welches ohne Bewusstseinsverlust einhergeht und durch Anstrengung, Aufregung und Stress getriggert wird (HERRTAGE & PALMER, 1983; FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Der *scotty cramp* des Scottish Terriers (RICHTER et al., 2015), das *canine epileptoid cramping syndrom* des Border Terriers (FISCHER & HÜLSMEYER, 2013; BLACK et al., 2014), sowie die paroxysmale Dyskinesie des Chinook (PACKER et al., 2010) gehören ebenfalls zu den hyperkinetischen Störungen (RICHTER et al., 2015). LOWRIE & GAROSI beschrieben paroxysmale Bewegungsstörungen beim Labrador Retriever und Jack Russel Terrier (2016). Alle zeigten getriggerte Bewegungsstörungen, welche mit Dyskinesie einhergingen und das Bewusstsein erhalten, sowie weder eine postiktale Phase noch eine abnormale interiktale Untersuchung vorhanden war (LOWRIE & GAROSI, 2016). Beim Labrador Retriever kommt darüber hinaus ein familiärer Reflexmyoklonus vor (FOX et al., 1984). Der irische Wolfshund zeigt eine Form der Hyperekplexie, die sogenannte *startle disease*. Hierbei werden durch akustische Reize und Manipulationen eine generalisierte Rigidität und Tremor ausgelöst (GILL et al., 2011; FISCHER & HÜLSMEYER, 2013). Eine weitere Differentialdiagnose zu EA ist die Narkolepsie. Es kommt zu einem episodischen Einschlafen infolge des Anbietens von Futter, was auch mit einem gleichzeitigen Muskeltonusverlust (Kataplexie) vergesellschaftet sein kann (JURINA et al., 2013). Ebenso kann eine Myasthenia gravis im Fall einer „akuten myasthenischen Krise“ differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden (PODELL, 1996; SHELTON, 2002; JURINA et al., 2013). Betroffene Tiere zeigen eine schnell fortschreitende Muskelschwäche und kollabieren bei erhaltenem Bewusstsein (SHELTON, 2002). Bei den Rassen Dobermann und Englische Bulldogge sollte an das „*head shaking*“ Syndrom gedacht werden (JURINA et al., 2013). Vestibuläre Attacken (PODELL, 1996) und „*drop attacks*“ (Sturzattacken) (MACHETANZ, 2015) können ebenfalls mit einem epileptischen Anfall verwechselt werden. Hunde mit Anfällen die nicht epileptischen Ursprungs sind, zeigen keine postiktalen Veränderungen (PODELL, 1996). Bei paroxysmalen Bewegungsstörungen kann im Gegensatz zu EA das Geschehen durch Eingreifen des Besitzers manchmal unterbrochen werden. Außerdem können Hunde mitunter das fortführen, was sie gerade eben getan haben, wie zum Beispiel spielen (DE RISIO et al., 2015).

### **3. Klinische Aufarbeitung von Hunden mit transientem Bewusstseinsverlust**

Zu Beginn steht das Einholen eines detaillierten Vorberichts des Besitzers, da dieser Hinweise auf die Ursache des Bewusstseinsverlustes geben kann (WARE, 2007; YEE, 2009; KRAUS, 2010). In der Humanmedizin wurde bereits die Wichtigkeit des Vorberichts für die Diagnosefindung beschrieben (VAN DIJK et al., 2008; MOYA et al., 2009; SUTTON et al., 2014). Es ist essentiell eine genaue Beschreibung des Ereignisses selbst zu bekommen, sowie das Vorhandensein von Triggern im Vorfeld und den Bewusstseinszustand des Tieres vor und nach dem TLOC zu eruieren (WARE, 2007). Ebenso ist von Interesse, ob es in der Verwandtschaft des Tieres bereits Erkrankungen mit Bewusstseinsverlust gegeben hat oder eine Medikamentengabe getätigt wird (WARE, 2007). Als nächstes folgt die klinische Untersuchung mit besonderer Beachtung der kardiovaskulären, respiratorischen und neurologischen Aspekte (WARE, 2007; YEE, 2009). Nach einer Studie aus der Humanmedizin konnten 63 % der Patienten mit TLOC nur anhand des Vorberichts, der klinischen Untersuchung und eines durchgeführten EKG's richtig diagnostiziert werden (VAN DIJK et al., 2008). Je nachdem, welche Ursache für das TLOC für den Kliniker am wahrscheinlichsten erscheint, werden weitere Tests beim Hund durchgeführt. Wird eine kardiale Ursache für das TLOC für wahrscheinlich gehalten, dann sollte weitere Diagnostik mittels Echokardiographie und EKG eingeleitet werden (WARE, 2007). Wird eine Arrhythmie als Ursache vermutet und kann im Kurzzeit-EKG jedoch nicht detektiert werden, ist das Holtermonitoring eine geeignete Möglichkeit um intermittierende Rhythmusstörungen zu entdecken (KRAUS, 2010). Das Holter wird normalerweise zwischen 24 - 48 Stunden getragen.

Es kann dem Kurzzeit-EKG in der Detektion von Arrhythmien überlegen sein (CROSARA et al., 2010) und stellt damit ein wichtiges diagnostisches Werkzeug in der Abklärung von Arrhythmien und damit verbundenem Bewusstseinsverlust dar (SANTILLI & PEREGO, 2009). Um jedoch eine definitive Diagnose zu erhalten muss das TLOC während der Holters auftreten (WARE, 2007). Denn nur so kann eine exakte Korrelation zwischen den klinischen Symptomen des Patienten und den EKG-Veränderungen gezogen werden (PATTESON, 2014). Ein normaler Sinusrhythmus während eines Bewusstseinsverlustes schließt eine Synkope infolge einer Arrhythmie aus (SEIDL et al., 2005). Treten TLOC



Episoden seltener und unregelmäßiger auf ist ein kardialer Ereignisrecorder besser geeignet als das Holter (BRIGHT & CALI, 2000). Ein Ereignisrecorder kann durch den Besitzer aktiviert werden und die gespeicherten Daten können daraufhin ausgewertet werden (WARE, 2007). Neben externen Ereignisrecordern gibt es auch unter die Haut implantierbare „*loop recorder*“. Zwar ist ein minimaler chirurgischer Eingriff nötig, aber trotzdem ist dies in der Regel sicher und der *loop recorder* wird von den Tieren in der Regel gut toleriert. Wird eine Synkope beobachtet, kann der Besitzer den Rekorder aktivieren, damit die letzte EKG-Sequenz dauerhaft gespeichert wird. Diese kann dann nicht-invasiv ausgelesen werden (MACKIE et al., 2010). Eine Blutuntersuchung mit Hämatologie und Serumchemie ist bei Hunden mit Synkopen ebenso angezeigt (MARTIN & CORCORAN, 2006; WARE, 2007).

Auch zur neurologischen Aufarbeitung gehören Blutuntersuchungen. Die erforderlichen Laborparameter beinhalten eine vollständige Serumchemie ergänzt durch Ammoniakmessung oder Serumgallensäurenstimulationstest, rotes und weißes Blutbild und eine Urinuntersuchung (JURINA et al., 2013; DE RISIO et al., 2015). Durch den Urin können neben Speicherkrankheiten auch im Falle eines vorhandenen Lebershunts Ammoniumbiuratkristalle nachgewiesen werden (JURINA et al., 2013). Zusätzlich kann der Schilddrüsenstatus eingeleitet werden. Bei Verdacht auf Insulinom sind Fruktosamin, Glukose und/oder die Glukose:Insulin Ratio zu evaluieren. Das Vorliegen einer Muskelerkrankung kann durch die Untersuchung der Kreatininkinase und Lakatlevel weiter abgeklärt werden. Das Einleiten einer Messung von Vitamin B12 ist bei Verdacht auf Cobalaminmalabsorption angezeigt. Sind Infektionserkrankungen möglich sollten dementsprechend PCR (Polymerase-Kettenreaktion)-Untersuchungen durchgeführt werden. Werden Anfälle infolge einer Hypokalzämie vermutet, muss ionisiertes Kalzium eingeleitet werden. Bei den Rassen, bei denen ein Gentest zur weiteren Differenzierung der Erkrankung vorliegt, sollte dieser bei Verdacht durchgeführt werden. Hierzu zählen die benigne juvenile Epilepsie des Lagotto Romagnolo, die L-2-Hydroxy-Glutarazidurie des Staffordshire Bullterriers und die Lafora Epilepsie des Zwerg-Rauhaardackels (DE RISIO et al., 2015). Auch für den Rhodesian Ridgeback steht mittlerweile ein Gentest zur Verfügung (WIELAENDER et al., 2017). Eine bildgebende Diagnostik des Abdomens und Thorax sind zum Tumorscreening sinnvoll, sowie eine Blutdruckmessung und

Augenuntersuchung bei Verdacht auf Hypertension (DE RISIO et al., 2015). Eine diagnostische Aufarbeitung in diesem Sinne stellt nach der IVETF das Konfidenzlevel 1 für die Diagnose der IE dar. Wobei für die Diagnosestellung der IE zusätzlich wichtig ist, dass die durchgeführten Untersuchungen keine klinisch signifikanten Abweichungen zeigen und vorberichtlich zwei oder mehr unprovozierte EA im Abstand von 24 Stunden stattgefunden haben (DE RISIO et al., 2015). Eine weitere Aufarbeitung des Patienten mithilfe einer Liquor- und MRT-Untersuchung entspricht Konfidenzlevel 2. Konfidenzlevel 3 ist erreicht, wenn zusätzlich ein iktales oder interiktales EEG vorliegt und dies Charakteristika einer Anfallserkrankung aufweist (DE RISIO et al., 2015). Das EEG zeichnet die spontane elektrische Aktivität der Großhirnrinde auf (CHANDLER, 2006). In der Humanmedizin ist ein Video-EEG-Monitoring der Goldstandard für die Diagnose der Epilepsie (BRITTON, 2004). Beim Menschen ist es das beste diagnostische Hilfsmittel um die Lokalisation der epileptogenen Areale des Gehirns zu ermöglichen (NOACHTAR & REMI, 2009). Das EEG zeigt spezifische Ausschläge abhängig von der Art des epileptischen Anfalls (BRITTON, 2004). In der Mehrheit der bisher durchgeführten Studien in der Tiermedizin, wobei das EEG zur Diagnosefindung eingesetzt wurde, befanden sich die Hunde unter Allgemeinanästhesie oder Sedation (JAGGY & BERNARDINI, 1998; BERENDT et al., 1999; JESEREVICS et al., 2007; JOKINEN et al., 2007; BRAUER et al., 2012; WRZOSEK et al., 2017). Dennoch ist es möglich nicht invasive EEG-Aufnahmen auch bei unsedierten Hunden durchzuführen (JAMES et al., 2017; WIELAENDER et al., 2017). Hierzu werden subdermale Nadelelektroden angebracht und ein kabelloser EEG-Rekorder verwendet (WIELAENDER et al., 2017). Das EEG ist ein hoch sensitives Mittel um epileptiforme Entladungen zu erkennen, das heißt also um einen epileptischen Anfall zu diagnostizieren (STANCIU et al., 2015; JAMES et al., 2017). Damit stellt es auch ein wichtiges Werkzeug für die Unterscheidung zwischen Synkope und epileptischen Anfall bei unklaren Fällen dar (BRITTON, 2004).

### **III. MATERIAL UND METHODEN**

#### **1. Ziele der Studie**

Die Differenzierung zwischen Synkope und epileptischen Anfall stellt im klinischen Alltag oft eine Herausforderung dar (ZAIDI et al., 2000; KAPOOR, 2002; BRITTON, 2004; DUPLYAKOV et al., 2010; BARNETT et al., 2011). Die Arbeitshypothese der vorliegenden Studie ist, dass es dennoch Unterschiede in der klinischen Präsentation von Synkopen und epileptischen Anfällen gibt, die helfen zwischen den beiden Symptomen besser unterscheiden zu können. Ziel dieser Studie ist es daher, eine detaillierte Charakterisierung von Synkopen und epileptischen Anfällen bei Hunden zu erarbeiten. Außerdem sollen klinische Merkmale zur besseren Unterscheidung der beiden Krankheitssymptome, basierend auf dem Vorbericht der Besitzer und der klinischen Allgemeinuntersuchung, identifiziert werden.

#### **2. Auswahl der Patienten**

##### **2.1. Suche der Patienten**

Es wurden retrospektiv die Patientendaten von kundeneigenen Hunden ausgewertet, welche im Zeitraum von 2009 bis 2015 in den Abteilungen Kardiologie und Neurologie der Medizinischen Kleintierklinik München vorgestellt wurden. Die Tiere wurden mittels Suchfunktion im elektronischen Datensystem (Vetera®) ermittelt. Die Schlagwortsuche lautete „Synkope“, „Anfall“, „Schwäche“ oder „Epilepsie“. Zusätzlich diente ein Fallprotokoll der neurologischen Patienten zum Auffinden geeigneter Tiere. Es wurden zwei Patientengruppen gebildet. Die Gruppe „Kardiologie/Kardio“ (K) beinhaltet Hunde mit Synkopen infolge kardialer oder vasovagaler Ursache und die Gruppe „Neurologie/Neuro“ (N) enthält Hunde, die Anfälle aufgrund von Epilepsie zeigten.

##### **2.2 Einschlusskriterien**

Bei allen Patienten musste eine detaillierte Beschreibung der Synkope oder des epileptischen Anfalls vorhanden sein. Deshalb wurden die Patientenbesitzer kontaktiert und ihnen wurde ein standardisierter Fragebogen zu dem Ereignis

vorgelegt. Patienten, bei denen kein ausgefüllter Fragebogen vorlag, wurden nur in die Studie eingeschlossen, insofern alle wichtigen Informationen im Anamnesefeld der Untersuchung im elektronischen Datensystem vorhanden waren.

#### Gruppe K:

In die Gruppe K wurden Hunde eingeschlossen, die mindestens einmal eine Synkope aufgrund einer strukturellen Herzerkrankung oder einer kardialen Arrhythmie hatten. Die Synkope musste dabei durch einen Kollaps bzw. Umfallen des Hundes definiert sein. Die strukturelle Herzerkrankung wurde mittels Echokardiographie diagnostiziert. Kardiale Rhythmusstörungen wurden entweder durch ein Kurzzeit-EKG oder durch ein Langzeit-EKG (Holter) nachgewiesen. Zusätzlich wurden Hunde mit vasovagalen Synkopen eingeschlossen. Sie mussten einen Auslöser im Vorfeld der Synkope aufweisen und hatten weder eine klinisch relevante strukturelle Herzerkrankung noch eine klinisch relevante Arrhythmie im Langzeit-EKG.

#### Gruppe N:

In der Gruppe N wurden Hunde mit epileptischen Anfällen infolge von struktureller und idiopathischer Epilepsie eingeschlossen. Als epileptischer Anfall wurde eine Episode mit generalisierter tonisch-klonischer Krampfaktivität (tonisch-klonische, tonische oder klonische Krampfaktivität) definiert. Alle Hunde mussten daher wiederholte generalisierte tonisch-klonische epileptische Anfälle aufweisen. Die Diagnose der strukturellen Epilepsie erfolgte entweder aufgrund einer veränderten interiktalen neurologischen Untersuchung und/oder infolge einer MRT- oder CT-Untersuchung. Zur strukturellen Epilepsie zählen nach DE RISIO et al. (2015) alle Erkrankungen des Gehirns, die aufgrund von vaskulären, entzündlichen/infektiösen oder traumatischen Verhältnissen, angeborenen Anomalien oder neoplastischen und degenerativen Erkrankungen epileptische Anfälle auslösen können. Die Diagnose der IE ist eine klinische Ausschlussdiagnose. Daher erfolgte eine Orientierung an den Kriterien der IVETF zum Einschluss der Hunde mit IE (DE RISIO et al., 2015). Hunde mit IE mussten demnach entsprechend des Konfidenzlevel 1 mindestens zwei generalisiert tonisch-klonische EA im Abstand von mindestens 24 Stunden erleben. Sie wiesen eine normale interiktale neurologische Untersuchung auf. Eine Ausnahme stellte

lediglich eine Abweichung der neurologischen Untersuchung aufgrund der Einnahme von Antiepileptika dar. Zusätzlich lagen bei allen Hunden mit IE im Hinblick auf die Epilepsieursache unauffällige Blutuntersuchungen vor (vollständiges Blutbild und Serumanalyse), um andere Krankheitsursachen für die Anfälle auszuschließen. Außerdem liegt das Alter bei erstem Anfall zwischen sechs Monaten und sechs Jahren (DE RISIO et al., 2015). Lediglich vier Hunde mit IE waren bei Eintritt des ersten Anfalls nicht zwischen 6 Monaten und 6 Jahren alt. Allerdings erhielten drei dieser Hunde eine MRT, welche unauffällig war und daher die Diagnose IE unterstützen. Ein Teil der Hunde mit IE (20/48) wies sogar das Konfidenzlevel 2 der IVETF auf, da bei diesen Tieren zusätzlich eine MRT, CT oder Liquoruntersuchung durchgeführt wurde. Zusätzlich erhielten alle Hunde mit IE Langzeittherapie mit Antiepileptika. Diese lag vor, wenn die Hunde mindestens ein Jahr antiepileptische Medikamente erhielten.

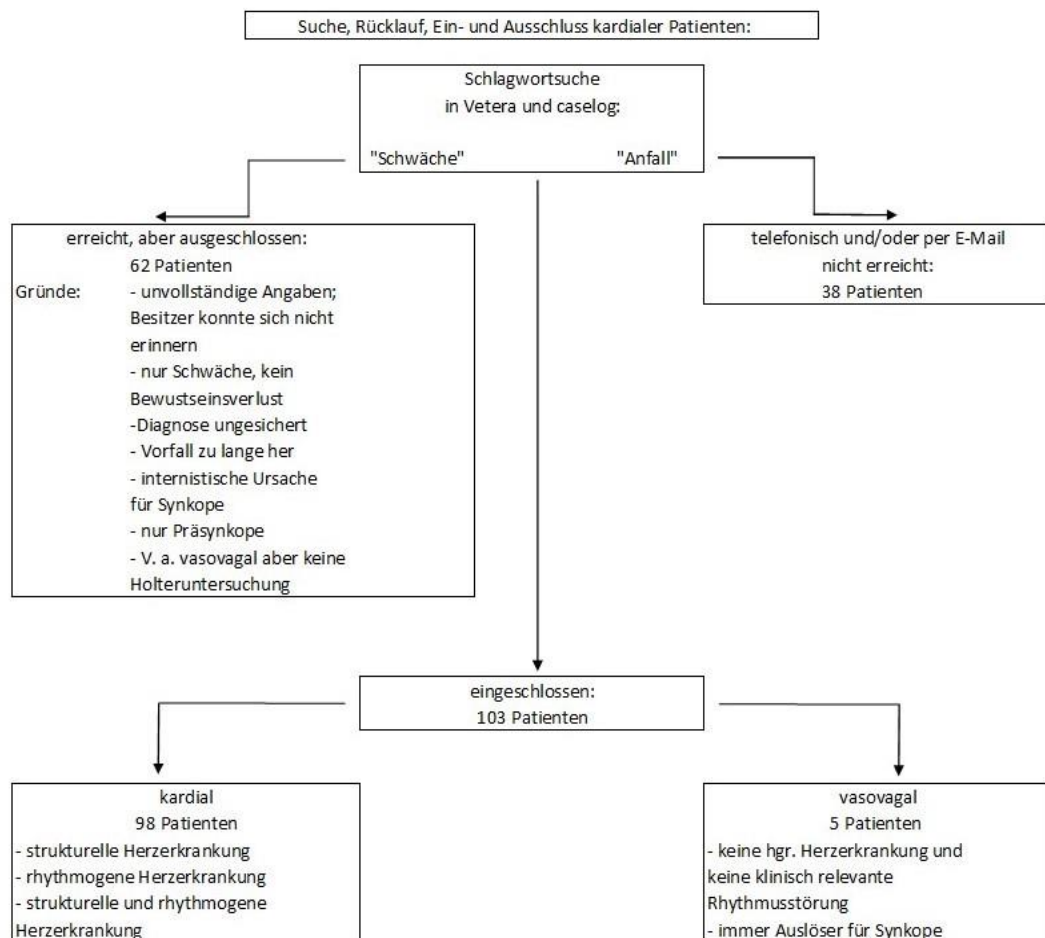
### **2.3. Ausschlusskriterien**

Patienten mit fehlenden oder unvollständigen Angaben im Fragebogen wurden ausgeschlossen, außer die Information aus der Anamnese war ausreichend genau, um eine vergleichbare Datenanalyse zu gewährleisten. Hunde die gleichzeitig kardiale und antiepileptische Medikation erhielten, wurden entfernt, da eine sichere Diagnose, ob ein Bewusstseinsverlust aufgrund der kardialen oder der neurologischen Erkrankung erfolgte, hier nicht mehr möglich gewesen wäre.

In der Gruppe K wurden Patienten ausgeschlossen, wenn sie lediglich Schwäche oder ausschließlich präsynkopale Episoden zeigten. Patienten, bei denen das Ereignis bereits mehr als 6 Jahre zurücklag, wurden aussortiert, da hier befürchtet wurde, dass die Informationen durch die Besitzer möglicherweise nicht mehr korrekt wiedergegeben werden konnten. Wurde letztlich keine Ursache für die Synkope gefunden und lediglich eine kardiale Ursache vermutet, dann wurden diese Tiere ebenso ausgeschlossen. Hunde mit einer anderen Ursache für die Synkope als kardial oder vasovagal wurden nicht in die Studie aufgenommen. Patienten mit vasovagalen Synkopen wurden entfernt, wenn bei ihnen keine Langzeit-EKG-Untersuchung durchgeführt wurde.

Patienten der Gruppe N mit reaktiven Anfällen, genauso wie Hunde mit lediglich fokaler Anfallsaktivität ohne zusätzliche generalisierte Anfälle wurden ausgeschlossen. Erhielten Hunde mit idiopathischer Epilepsie keine

Langzeittherapie mit antiepileptischen Medikamenten wurden sie ebenfalls ausgemustert. Bei einigen Hunden bestand Unsicherheit über die Richtigkeit der Diagnose Epilepsie, da differentialdiagnostisch andere Bewegungsstörungen, die fokale atypische Epilepsie des Labradors oder vasovagale Synkopen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten. Daher wurden diese Tiere nicht in die Studie aufgenommen.



**Abbildung 2:** Suche, Rücklauf und Einschluss kardialer Patienten

### 3. Durchgeführte Untersuchungen

#### 3.1. Klinische Untersuchungen

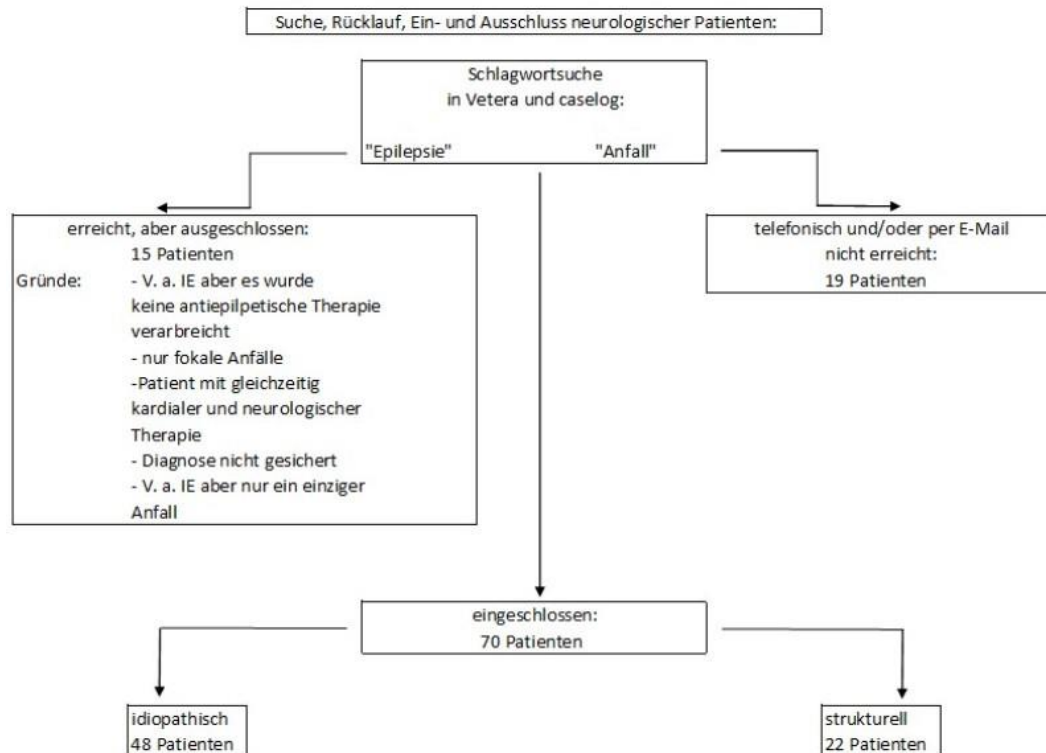
Bei allen Hunden wurde eine vollständige klinische Allgemeinuntersuchung durchgeführt. Außerdem wurden die Angaben zu Signalement (Alter, Rasse, Gewicht und Geschlecht) aufgenommen. Die Untersuchungen wurden durch einen Spezialisten aus der Abteilung Kardiologie oder Neurologie durchgeführt. Hunde der Gruppe K erhielten eine zusätzliche eingehende kardiologische

Untersuchung, welche die exakte Bestimmung der Herzfrequenz, Beschreibung des Herzrhythmus, Atemfrequenz, Schleimhautfarbe, Pulsqualität und die gleichzeitige Auskultation des Herzens und Fühlen des Pulses an der Arteria femoralis zur Feststellung eines möglichen Pulsdefizites beinhaltete. Wenn ein Herzgeräusch vorhanden war, wurde eine genaue Lokalisation des Punctum maximum und der Herzphase dokumentiert.

Patienten der Gruppe N erhielten eine zusätzliche neurologische Untersuchung. Diese beinhaltete eine Beurteilung des Bewusstseins und Verhaltens, sowie der Körperhaltung und des Gangs. Zudem erfolgte eine Untersuchung der Kopfnerven, Haltungs- und Stellreaktionen, der spinalen Reflexe und die Wirbelsäulenpalpation.

### **3.2. Blutuntersuchungen**

Bei allen Patienten der Gruppe N wurde eine Hämatologie und eine Serumanalyse eingeleitet. Die Hämatologie bestand aus einem Blutbild mit Differentialblutbild: Leukozytenzahl (WBC), Gesamtzahl der roten Blutkörperchen (RBC), Hämoglobin (HGB), Hämatokrit (HKT), mittleres korpuskuläres Volumen der Erythrozyten (MCV), mittlerer Hämoglobingehalt der Erythrozyten (MCH), mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten (MCHC), Thrombozyten (PLT), neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile und Basophile. Die Serumanalyse beinhaltete folgende Parameter: Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat, Alanin-Aminotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin, Totalprotein, Albumin und Glukose.



**Abbildung 3:** Suche, Rücklauf und Einschluss neurologischer Patienten; IE: idiopathische Epilepsie

### 3.3. Liquorpunktion

Die Liquorpunktion erfolgte in Narkose nach steriler Präparation im Atlantookzipitalgelenk.

### 3.4. CT- und MRT- Untersuchung

Einige Hunde der Gruppe N erhielten eine CT- (Somatom Balance, Siemens, Erlangen, Deutschland) oder MRT-Untersuchung (Magnetom Symphony Syngo MR, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) zur weiteren Diagnostik. Die Untersuchung erfolgte in Vollnarkose.

### 3.5. Elektrokardiographie

Bei jedem Hund der Gruppe K wurde ein mitlaufendes einkanaliges Elektrokardiogramm (EKG) während der gesamten Echokardiographie durchgeführt. Bei 99/103 Patienten der Gruppe K wurde zusätzlich ein Kurzzeit-EKG in rechter Seitenlage (EKG-Gerät Cardiovit® AT-10 der Firma Schiller Medizintechnik GmbH, Ottobrunn, Deutschland) detektiert. Das zwölfkanalige EKG zeigte die Ableitungen I, II, III nach Einthoven, aVR, aVL, aVF nach Goldberger, sowie die Brustwandableitungen. 53 Patienten der Gruppe K



erhielten zusätzlich ein Langzeit-EKG (Holter) für die Dauer von 24 Stunden. Die Besitzer sollten währenddessen einen Tag mit normaler Aktivität für den Hund verbringen. Insofern auslösende Vorkommnisse für eine Synkope bekannt waren, durften die Besitzer diese auch provozieren, um eine Synkope während des Holter aufzuzeichnen. Außerdem sollten die Besitzer ein Protokoll mit Zeitangabe führen falls Synkopen oder Schwächeepisoden bei dem Tier auffällig waren. Die Langzeit-EKG-Untersuchung wurde mit kommerziellen Geräten und zugehöriger Software zur Holteranalyse durchgeführt (Custo tera, Arcon Systems GmbH, Starnberg, Deutschland und Amedtech ECGpro Holter Software, EP 810 digital recorder, Medizintechnik Aue GmbH, Aue, Deutschland). Jede Aufzeichnung wurde manuell kontrolliert, um ein möglichst genaues Untersuchungsergebnis zu erlangen. Die Anzahl der VES und SVES mit maximaler Schlag-zu-Schlag-Frequenz wurde ermittelt. Zusätzlich auftretende maligne Arrhythmien wie Couplets, Triplets, Salven und ventrikuläre Tachykardien oder bradykarde Rhythmusstörungen, wie beispielsweise AV-Blöcke wurden notiert. Des Weiteren wurden die minimale und maximale Herzfrequenz sowie die längste Pause bestimmt. Trat währenddessen eine Synkope oder Schwächeepisode auf, wurde manuell das zugehörige Zeitintervall auf auslösende Rhythmusstörungen überprüft und notiert.

### **3.6. Echokardiographie**

Bei allen Patienten der Gruppe K wurde eine vollständige echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Dafür wurde das Ultraschallgerät Vivid 7 der Firma GE (*Vivid 7 dimension, General Electric Medical System, Waukesha, Wisconsin, USA*) verwendet. Die Untersuchung erfolgte standardisiert zunächst in rechter und danach in linker Seitenlage ohne Sedierung der Patienten. Je nach Größe des Hundes kam eine 2,0/4,3 MegaHertz oder 7 MegaHertz Ultraschallsonde zum Einsatz. Die Hunde wurden auf angeborene und erworbene Herzerkrankungen untersucht. Mittels Farbdoppler wurde jede Herzklappe auf Insuffizienzen oder Stenosen überprüft. Zusätzlich erfolgte die PW- (*pulsed wave*) oder CW- (*continous wave*) Messung der Aorta und Pulmonalarterie. Bei etwaig vorhandenen Shunts wurde auch hier eine Spektraldopplermessung durchgeführt. Zur Evaluation der Herzgröße wurde die M-Mode Messung, die Volumenmessung nach Simpson und das Verhältnis des linken Atriums zu Aorta (LA/Ao) herangezogen.

#### 4. Inhalt des Fragebogens

Zusätzlich zur Anamneseerhebung während des Besuchs in der Klinik wurde den Besitzern entweder telefonisch oder über Mailkontakt ein standardisierter Fragebogen bezüglich der Synkopen oder der epileptischen Anfälle vorgelegt. Um den Besitzern am Telefon nicht Antworten vorzugeben oder sie unbewusst zu falschen Aussagen zu ermutigen, wurde das Ereignis zunächst von den Besitzern frei erzählt. Zur Vervollständigung der Daten wurde zusätzlich nachgefragt bei Details, die noch nicht erwähnt wurden. Bei fehlenden Angaben wurde am Fragebogen vermerkt, ob der Besitzer sich nicht mehr daran erinnern konnte oder ob hierzu keine Aussage möglich war, da der Besitzer beispielsweise ein bestimmtes Merkmal nicht kontrolliert hatte. Bei mehreren Episoden, die durch unterschiedliche Phänomenologie gekennzeichnet waren, wurden die Besitzer aufgefordert, die einzelnen Anfälle gesondert zu beschreiben. Die Besitzer sollten Angaben dazu machen, ob der Hund vor und/oder nach dem Ereignis wesensverändert war. Falls ja, sollten sie eine genaue Beschreibung der Veränderungen geben, falls möglich mit Zeitangabe. Die Dauer des Ereignisses und die Anzahl der bisher erlebten Synkopen oder EA wurden erfragt. Die Besitzer sollten angeben, ob die Synkope oder der EA zu einer bestimmten Tageszeit oder während eines bestimmten Tagesablaufs auftraten. Ferner wurde das Alter bei Auftreten der ersten Symptome erfragt. Falls ein Auslöser für das Ereignis vorhanden war, wurden die Besitzer aufgefordert dieses näher zu beschreiben, also beispielsweise ob ein Zusammenhang mit Spiel, Spazieren gehen, körperlicher Belastung, Husten, Würgen, Erbrechen oder Aufregung bestand. Bestand ein außergewöhnlicher Vorfall (z.B. besonderer Stress für den Hund) innerhalb der letzten 24 Stunden vor dem Anfall/der Synkope so wurde dies notiert.

Bezüglich der Synkope bzw. des epileptischen Anfalls wurden Informationen zu folgenden Variablen erfragt:

- Vorhandensein von Urin- und/oder Kotabsatz
- Speicheln
- Vokalisation
- Seitenbetonung

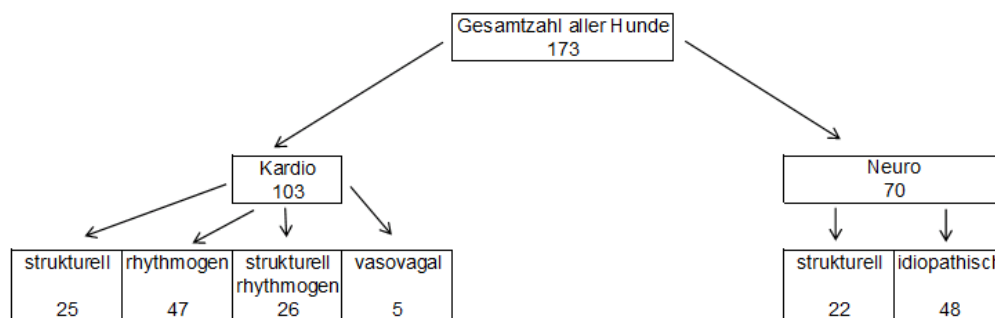
- Vorhandensein von Ansprechbarkeit/Bewusstsein
- Schleimhautfarbe (blass, zyanotisch, hyperämisch oder rosa)
- Motorische Aktivität der Gliedmaßen (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch oder atonisch)
- Zittern der Muskulatur
- Körperlage währenddessen (Liegen in Seiten- oder Brustlage, Sitzen, Stehen)
- Vorhandensein einer abnormalen Lage des Kopfes (zur Seite oder Opisthotonus)
- Vorhandensein von Kieferschlagen

Es wurde evaluiert, inwiefern das Tier zum Zeitpunkt des Telefonats bzw. des E-Mail-Kontakts noch Anfälle oder Synkopen hatte. Erhielt ein Tier kardiale oder neurologische Medikamente wurden diese notiert. Falls ein Tier bereits verstorben war, wurden die Todesursache und das Sterbedatum dokumentiert. Bei jedem einzelnen Punkt des Fragebogens wurde vermerkt, wie oft das Tier dieses Merkmal zeigte (immer oder nur manchmal). Der Fragebogen ist im Anhang zu sehen. Zusätzlich lagen bei einigen Patienten auch Videoaufnahmen der Ereignisse vor oder die Synkope bzw. der epileptische Anfall ereignete sich während des Klinikaufenthaltes und konnte direkt durch einen tierärztlichen Mitarbeiter der Medizinischen Kleintierklinik beobachtet werden.

## **5. Patientengut**

Insgesamt wurden 173 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Stichprobe stellt keine zufällige Stichprobe dar, sondern ist das Ergebnis des Patientenguts, welches im vorgegebenen Zeitraum an der Medizinischen Kleintierklinik vorstellig wurde und den Ein- und Ausschlusskriterien entsprach. Die Abbildungen 2 und 3 zeigen den Prozess der Patientenfindung. 103 Patienten zählen zur Gruppe K und 70 Hunde zur Gruppe N. Eine Auflistung der verschiedenen Rassen zeigt Tabelle 3. Unter den Hunden befanden sich 76 männlich intakte und 33 männlich kastrierte Rüden, sowie 34 weiblich intakte und 30 weiblich kastrierte Hündinnen. Von acht Tieren lag kein Fragebogen vor, sie konnten aber dennoch aufgenommen werden, da die Informationen aus der

Anamneseerhebung ausreichend waren. In der Gruppe K befanden sich fünf vasovagale und 98 kardiale Patienten. Unter diesen 98 Hunden war die Synkope bei 47 Hunden Folge einer Arrhythmie, bei 25 Hunden Folge einer strukturellen Herzerkrankung und bei 26 Hunden lag sowohl eine strukturelle Herzerkrankung als auch eine Arrhythmie vor. Patienten der Gruppe N teilten sich in 22 Hunde mit struktureller Epilepsie und 48 mit idiopathischer Epilepsie auf. 24/70 Patienten hatten zusätzlich zu den generalisierten Anfällen auch fokale Anfälle. Abbildung 4 zeigt die Verteilung der kardialen und neurologischen Patienten mit den zugehörigen Diagnosen.



**Abbildung 4:** Verteilung der kardialen und neurologischen Patienten

### Untersuchungen:

#### Gruppe K:

Bei allen Patienten der Gruppe K wurde eine echokardiographische Untersuchung mit mitlaufendem einkanaligen EKG durchgeführt. Bei einem Hund wurde die echokardiographische Untersuchung durch eine andere Tierklinik durchgeführt. Bei 99/103 Hunden wurde darüber hinaus ein Kurzzeit-EKG angefertigt und bei 53/103 Patienten wurde zusätzlich ein Langzeit-EKG aufgezeichnet.

#### Gruppe N:

Es lag bei jedem Patienten eine vollständige Hämatologie und Serumanalyse vor, die entweder durch den Haustierarzt oder die Medizinische Kleintierklinik durchgeführt wurde. Bei 30/70 Hunden wurden darüber hinaus Cholesteroll und/oder Triglyzeride, sowie bei 63/70 Serumgallensäuren oder Ammoniak bestimmt. Bei 14/70 wurde zusätzlich eine Untersuchung auf Antikörper gegen Neosporose und Toxoplasmose durchgeführt. Bei 9/70 Hunden wurde eine

Staupe-PCR eingeleitet. Weitere drei Tiere hatten zusätzlich eine Untersuchung auf Borrelien, Bartonellen, *Cryptococcus neoformans* und *gattii* (jeweils PCR-Untersuchungen). Je ein Hund wurde auf das Vorliegen eines Imerslund-Gräsbeck-Syndroms und das Vorliegen einer neuronalen Ceroid-Lipofuszinose und dem Vorliegen einer Dandy-Walker-ähnlichen Missbildung untersucht. Drei Hunde wurden auf *Angiostrongylus vasorum* untersucht.

Unter den strukturellen Epilepsien wurde bei 14 Hunden eine MRT durchgeführt. Eine zusätzliche Liquoranalyse erfolgte bei Hunden mit struktureller Epilepsie in drei Fällen. Bei einem Hund wurde die Lafora Epilepsie anhand von typischen „*Lafora bodies*“ in den Muskelbiopsien nachgewiesen. Die restlichen sieben Hunde mit struktureller Epilepsie wurden anhand einer abnormalen neurologischen Untersuchung diagnostiziert. Ein Hund mit Verdacht auf strukturelle Epilepsie zeigte eine unauffällige neurologische Untersuchung, aber hatte ein Trauma vor seinem ersten Anfall erlebt und wurde daher als strukturelle Epilepsie klassifiziert. Bei den Hunden mit idiopathischer Epilepsie wurde bei 19 Tieren eine MRT und bei einem Tier eine CT angefertigt. Bei zwölf Hunden wurde überdies eine Liquoranalyse veranlasst.

### **Therapie:**

Acht Tiere der Gruppe K erhielten keine kardiale Therapie. Darunter befanden sich die fünf Patienten mit vasovagaler Synkope. Bei einem Patienten mit Rhythmusstörungen verweigerte der Besitzer die Therapie. Ein weiterer Patient mit ventrikulären Extrasystolen erhielt keine kardiale Therapie, da die Ursache der VES internistischer Natur war. Ein Patient mit Pseudotruncus arteriosus war zum Zeitpunkt der Vorstellung noch nicht therapiebedürftig.

Kam eine medikamentelle Therapie zum Einsatz gab es eine große Bandbreite an Medikamenten, die entweder als Monotherapie oder in Kombination verabreicht wurden: Diuretika (Furosemid, Torasemid, Spironolacton, Hydrochlorothiazid), Antiarrhythmika (Sotalol, Flecainid, Mexiletine, Metildigoxin, Atenolol, Amiodarone, Lidocain), ACE-Inhibitoren (Ramipril, Benazepril, Enalapril), Phosphodiesterase-Hemmer (Pimobendan), Ipratropiumbromid, Terbutalin, Sildenafil und Dirofilariosetherapie (Doxyzyklin, Milbemycinoxim, Immiticide). Einige Patienten erhielten zusätzlich oder anstatt der medikamentellen Therapie auch chirurgische Interventionen mittels Schrittmacherimplantation oder

Pulmonalstenosenballonierung. Bei einem Patienten wurde eine Perikardiozentese durchgeführt.

Bei 48 Hunden der Gruppe K konnte durch die Therapie eine vollständige Remission der Synkopen erreicht werden.

In der Gruppe N erhielten alle Patienten mit idiopathischer Epilepsie dauerhaft antiepileptische Therapie. Eine dauerhafte Therapie lag vor, wenn die Tiere mindestens ein Jahr Antiepileptika erhielten. Die verabreichten Medikamente wurden entweder einzeln oder als Kombinationstherapie angewandt: Phenobarbital, Imepetoin, Levetiracetam, Kaliumbromid, Topiramamat, Gabapentin und Pregabalin. Zusätzlich zu den Antiepileptika kamen vor allem in der Gruppe der strukturellen Epilepsien folgende Medikamente zum Einsatz: Mannitol, Cortison, Clindamycin und Cytarabiosid. Die Bestrahlung war ebenfalls Teil der Behandlung. Ein Patient erhielt lediglich Chemotherapie und keine antiepileptische Medikation.

43 Hunde der Gruppe N zeigten laut Besitzerangaben einen partiellen Therapieerfolg im Sinne einer Reduktion der Anfallsfrequenz oder Reduktion des Schweregrades der Anfälle. 11 Hunde waren unter Therapie zum Zeitpunkt der Befragung anfallsfrei. Trotz Therapie konnte bei 14 Hunden keine Verbesserung der Epilepsie erreicht werden.

**Tabelle 3:** Rassenübersicht der Hunde und Zugehörigkeit zur Gruppe K (Kardiologie) und N (Neurologie)

Rasse	Anzahl der Tiere	Verteilung in den Gruppen
American Bulldog	1	N
American Staffordshire Terrier	1	K
Australian Shepherd	9	1 K, 8 N
Bayerischer Gebirgsschweißhund	1	N
Beagle	1	N
Bernhadiner	1	K
Biewer Yorkshire Terrier	1	N
Bordeaux Dogge	2	K
Border Collie	4	1 K, 3 N
Boston Terrier	2	N
Boxer	9	1 N, 8 K
Cairn Terrier	2	1 K, 1 N
Chihuahua	3	2 K, 1 N
Cocker Spaniel	2	N
Collie	1	K
Dackel	1	N

Deutsch Drahthaar	1	K
Deutsch Kurzhaar	1	K
Deutsche Dogge	2	K
Dobermann	22	K
Deutscher Schäferhund	1	K
Englische Bulldogge	1	K
Eurasier	2	N
Foxterrier	1	K
Französische Bulldogge	1	N
Golden Retriever	2	N
Gordon Setter	1	K
Greyhound	2	K
Großer Schweizer Sennenhund	2	N
Heideterrier	1	K
Jack Russel Terrier	4	3 K, 1 N
Kromfohländer	1	N
Labrador	4	1 K, 3 N
Malinois	1	K
Malteser	1	K
Mini Australian Shepherd	1	N
Mischling	44	23 K, 21 N
Mops	5	3 K, 2 N
Neufundländer	2	K
Parson Russel Terrier	1	K
Patterdale Terrier	1	N
Pekinese	1	K
Pudel	1	N
Rauhaardackel	3	K
Rhodesian Ridgeback	1	N
Schäferhund	1	N
Schnauzer	1	N
Setter	1	N
Shar Pei	1	K
Shih Tzu	1	K
Spanischer Hütehund	1	K
Springer Spaniel	1	N
Weimaraner	2	K
Weißer Schäferhund	2	1 K, 1 N
West Highland White Terrier	4	K
Whippet	1	N
Yorkshire Terrier	3	2 K, 1 N
Zwergdackel	1	N
Zwergspitz	1	K

## 6. Datenanalyse

Die im Fragebogen und in der Anamnese erhaltenen Daten wurden für die Patienten tabellarisch aufgelistet. Tabelle 4 zeigt alle erfassten Variablen aus dem Signalement und Vorbericht.

Die Informationen aus den Variablen „Auslöser Belastung“, „Auslöser Spaziergang“, „Auslöser Husten/Würgen/Erbrechen“ und „Auslöser Stress/Aufregung unmittelbar zuvor“ wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. Diese Gruppe mit dem Namen „Auslöser unmittelbar“ enthielt demnach alle Ereignisse oder Handlungen, die unmittelbar vor dem Kollaps bzw. des Anfalls eingetreten sind. Demgegenüber stand die Variable „Stress 24 Stunden zuvor“, zu welcher alle Ereignisse zählten, die zwar zeitlich nicht in direktem Zusammenhang mit der Synkope oder dem EA standen, jedoch innerhalb der letzten 24 Stunden zuvor stattfanden und somit möglicherweise einen Einfluss auf den Bewusstseinsverlust hatten. Wenn bei Hunden mit mehreren Episoden ein Merkmal nur manchmal auftrat, wurde dies im Datensatz vermerkt. Aus Gründen der Einfachheit wurde das nur gelegentliche Zeigen eines Merkmals in der Auswertung genauso behandelt, als wenn die Tiere dieses Merkmal immer zeigen würden. Somit wurde eine dichotome Merkmalsausprägung („ja“ oder „nein“) bei den Variablen erhalten, die sich auf die Phänomenologie des Iktus oder der Synkope beziehen. Zum Vergleich jeder einzelnen Variable im Hinblick auf die Verteilung auf die beiden Gruppen wurden die Methoden der deskriptiven Statistik angewandt.

Außerdem wurde mit Hilfe des *open-source* Statistikprogrammes R® (Version 3.4.0, *The R Foundation for Statistical Computing*, Wien, Österreich) eine logistische Regressionsanalyse mit Vorwärtsvariablenselektion erstellt. Dieses Modell eignet sich, um viele Covariablen im Verhältnis zu einer binären Zielgröße zu bestimmen und betrachtet dabei auch die Abhängigkeit der Covariablen zueinander. Hierzu wurden die Variablen „Alter bei erstem Anfall/Synkope“, „Dauer“, „Vokalisation“, „Speicheln“, „präiktale Phase“, „postiktale Phase“, „Auslöser unmittelbar“, „Stress 24 Stunden zuvor“, „Urin- und Kotabsatz“, „Seitenbetonung“, „motorische Aktivität“, „Kieferschlagen“ und „Opisthotonus“ ausgewählt. Urinabsatz und Kotabsatz wurde als eine gemeinsame Variable zusammengefasst. Zusätzlich wurden zwei weitere Variablen aus der klinischen Allgemeinuntersuchung der Patienten mit aufgenommen: Herzfrequenz und Herzgeräusch. Die Zielgröße war die Diagnose kardiale bzw. neurologische Ursache für das Umfallen bzw. den Anfall und damit auch die Zuordnung zu Gruppe K bzw. N. Bei fehlenden Werten in den Covariablen wurden diese durch den Median ersetzt (imputiert) (siehe Tab. 5). Im



Falle fehlender Werte wurde weiterhin im Datensatz unterschieden, ob der Besitzer sich nicht mehr erinnern konnte oder ob die Angabe fehlte, weil ein bestimmter Punkt nicht überprüft wurde. Allerdings wurde in der logistischen Regressionsanalyse beides gleichbehandelt. Die Variable „präiktale Phase“ war definiert als jede Veränderung, die der Besitzer vor Eintritt der Synkope oder des EA wahrgenommen hat. Dies kann mitunter auch fokale Anfälle vor Eintritt des Iktus beinhalten, da die Besitzer nicht zuverlässig zwischen präiktalen Verhaltensänderungen und fokalen Anfällen unterscheiden können. Die Variable „postiktale Phase“ beinhaltet die Zeitspanne zwischen Wiedererlangen des Bewusstseins und Wiederaufnahme der normalen Aktivität des Hundes. Die Variable „Alter“ betrachtet das Alter bei erstmaligem Eintritt einer Synkope oder eines epileptischen Anfalls. Hierbei arbeitete das statistische Modell jeweils mit einer Erhöhung des Alters um 4 Jahre.

Die Variablen „motorische Aktivität“ und „Stress 24 h“ konnten nicht in das Regressionsmodell aufgenommen werden, da nicht beide Ausprägungen (ja/nein) in kardialen und neurologischen Fällen auftreten. Dies führt dazu, dass das Modell nicht konvergiert und keine Effekte geschätzt werden können. Aus diesem Grund wurde zusätzlich ein Entscheidungsbaum und ein auf einem Random Forest basierender Variable Importance Plot mit in die statistische Auswertung einbezogen, der auch diese Variablen auswerten konnte.

Der Entscheidungsbaum zur Klassifikation (Breiman 1984, Breiman L., Friedman, J., Olshen R. & Stone, C. (1984). *"Classification and Regression Trees"*, Wadsworth) kardialer und neurologischer Fälle kann die Diagnosefindung, ob ein Kollaps kardial oder neurologisch bedingt ist, erleichtern. Er zeigt die beobachteten Wahrscheinlichkeiten bzw. Anteile der Merkmalsausprägungen in der Stichprobe. Über den Entscheidungsbaum hinausgehend wurde ein Random Forest (Breiman, 2001, Breiman, Leo. *"Random forests."* *Machine learning* 45.1 (2001): 5 - 32.) erstellt. Dieses *Machine Learning* Verfahren erlaubt eine verbesserte Klassifikation der kardialen und neurologischen Fälle, ist jedoch nicht in einer einfachen Baumstruktur darstellbar, sondern mit Hilfe eines *Variable Importance Plots*. Dieser zeigt die Wichtigkeit der Variablen in Bezug auf ihre Fähigkeit, wie gut sie zwischen den beiden Gruppen N und K klassifizieren können.

**Tabelle 4:** Übersicht aller erhobenen Variablen aus dem Signalement und Vorbericht

<b>Rasse</b>
<b>Alter bei erstem Anfall/Synkope</b>
<b>Anzahl der Episoden</b>
<b>Dauer der Bewusstlosigkeit</b>
<b>Präiktale Phase</b>
<b>Postiktale Phase</b>
<b>Auslöser Husten/Würgen/Erbrechen</b>
<b>Auslöser Stress/Aufregung unmittelbar zuvor</b>
<b>Auslöser körperliche Belastung</b>
<b>Auslöser Spaziergang</b>
<b>Stress 24 Stunden zuvor („Stress 24 h“)</b>
<b>Urinabsatz</b>
<b>Kotabsatz</b>
<b>Vokalisation</b>
<b>Bewusstsein</b>
<b>Speicheln</b>
<b>Schleimhaufarbe</b>
<b>Seitenbetonung</b>
<b>Motorische Aktivität</b>
<b>Zittern</b>
<b>Lage des Körpers während des Ereignisses</b>
<b>Lage des Körpers vor dem Ereignis</b>
<b>Kopf zur Seite drehen</b>
<b>Opisthotonus</b>
<b>Kieferschlagen</b>
<b>Therapie</b>

<b>Aktuelle Frequenz der Synkopen/EA</b>
<b>Tageszeit zu welcher sich der Bewusstseinsverlust ereignete</b>
<b>Todestag und -ursache</b>

**Tabelle 5: Übersicht der Variablen mit fehlenden Werten.** Bei allen nicht aufgeführten Variablen lagen keine fehlenden Werte vor; Der Imputationswert entspricht dem Median der jeweiligen Variable.

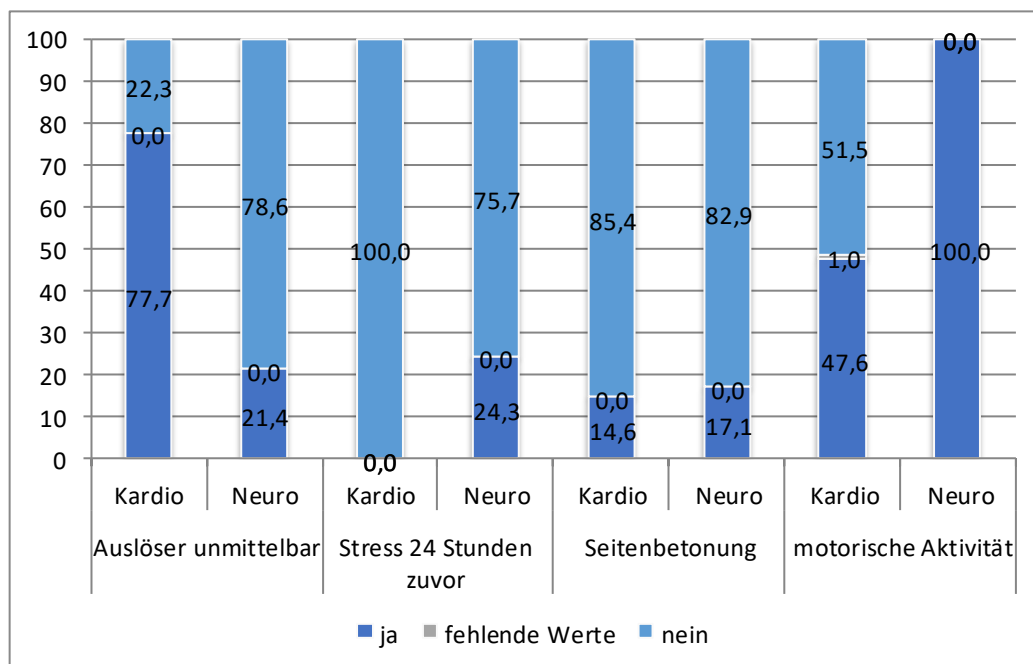
	<b>Fehlende Werte:</b>	<b>Imputationswert:</b>
<b>Alter bei erstem Anfall/Synkope</b>	1	5
<b>Dauer</b>	2	Dauer $\leq$ 1 Minute
<b>Vokalisation</b>	1	nein
<b>Speicheln</b>	8	nein
<b>Motorische Aktivität</b>	1	ja
<b>Kieferschlagen</b>	9	nein
<b>Opisthotonus</b>	9	nein
<b>Herzfrequenz</b>	2	100

## IV. ERGEBNISSE

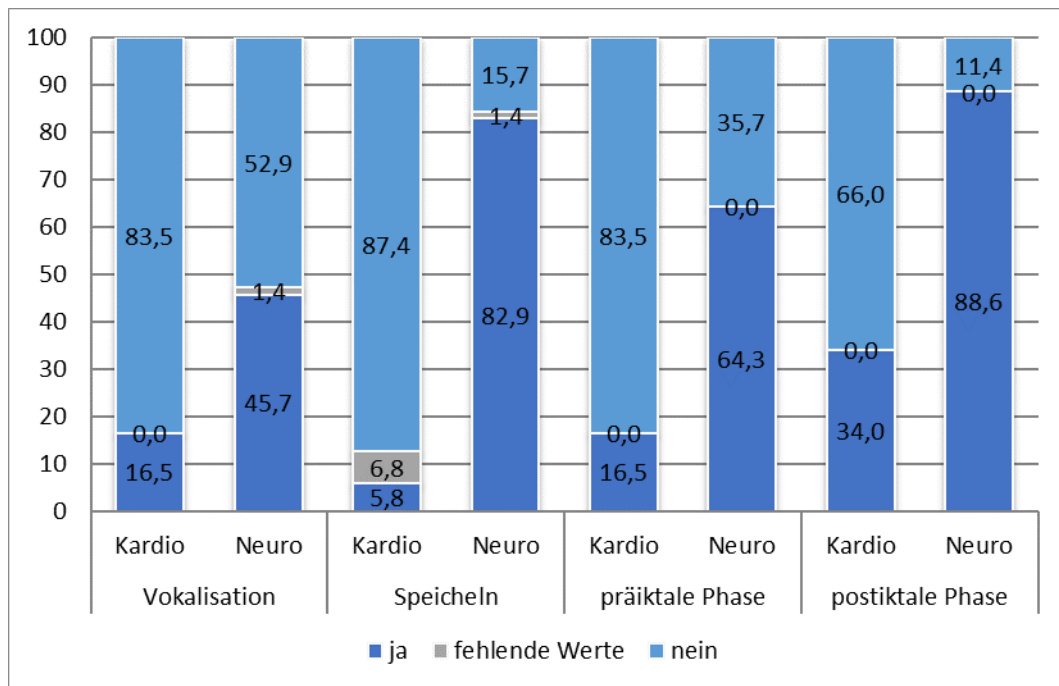
### 1. Auswertung der einzelnen Variablen aus dem Vorbericht

#### 1.1. Prozentuale Verteilung der Variablen pro Gruppe

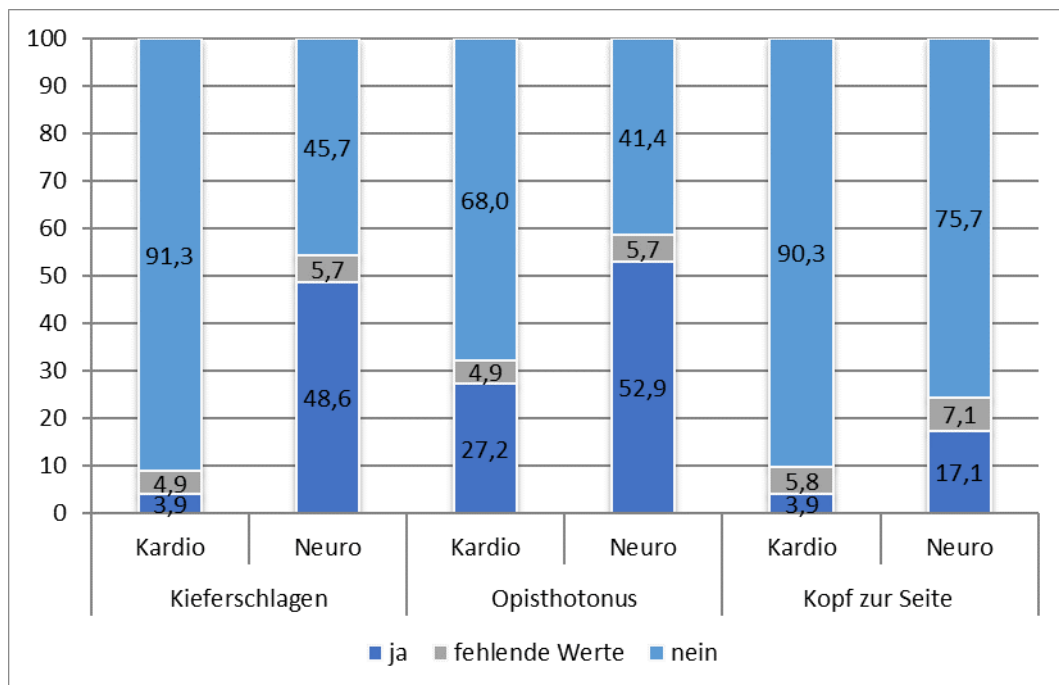
Die Abbildungen 5 - 8 zeigen die Verteilung der erfassten einzelnen Variablen im direkten Vergleich der beiden Gruppen N und K. Der prozentuale Anteil der Tiere bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der Tiere pro Gruppe (K: n = 103, N: n = 70). Zu den Tieren mit „ja“ gehören sowohl die Hunde, die das Merkmal bei jedem Bewusstseinsverlust zeigten, als auch diese, die das Merkmal nur manchmal zeigten. Wenn die Hunde nie diese Ausprägung bei einem Anfall oder einer Synkope zeigten, wurde bei ihnen „nein“ gewählt.



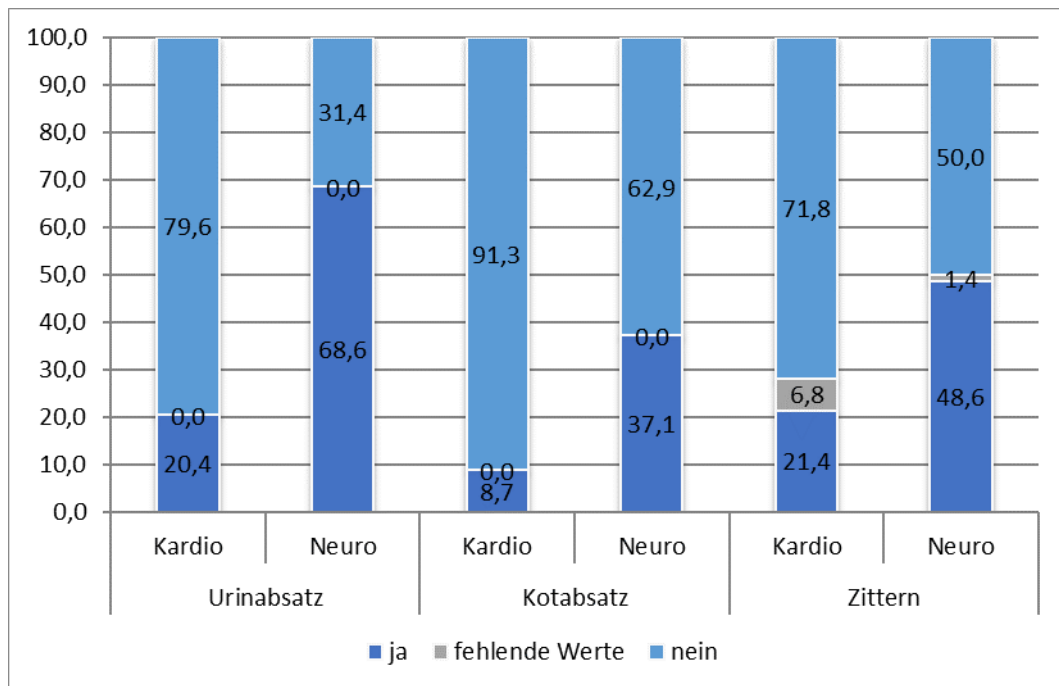
**Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der einzelnen Variablen pro Gruppe.** Prozentanteil an der Gesamtzahl der Tiere pro Gruppe; Kardio: n = 103; Neuro: n = 70; Ein Tier welches die Ausprägung „ja“ aufweist, zeigt entweder immer dieses Merkmal bei einem Anfall oder einer Synkope oder auch nur manchmal.



**Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der einzelnen Variablen pro Gruppe.** Prozentanteil an der Gesamtzahl der Tiere pro Gruppe; Kardio: n = 103; Neuro: n = 70; Ein Tier welches die Ausprägung „ja“ aufweist, zeigt entweder immer dieses Merkmal bei einem Anfall oder einer Synkope oder auch nur manchmal.



**Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der einzelnen Variablen pro Gruppe.** Prozentanteil an der Gesamtzahl der Tiere pro Gruppe; Kardio: n = 103; Neuro: n = 70; Ein Tier welches die Ausprägung „ja“ aufweist, zeigt entweder immer dieses Merkmal bei einem Anfall oder einer Synkope oder auch nur manchmal.



**Abbildung 8: Prozentuale Verteilung der einzelnen Variablen pro Gruppe.** Prozentanteil an der Gesamtzahl der Tiere pro Gruppe; Kardio: n = 103; Neuro: n = 70; Ein Tier welches die Ausprägung „ja“ aufweist, zeigt entweder immer dieses Merkmal bei einem Anfall oder einer Synkope oder auch nur manchmal.

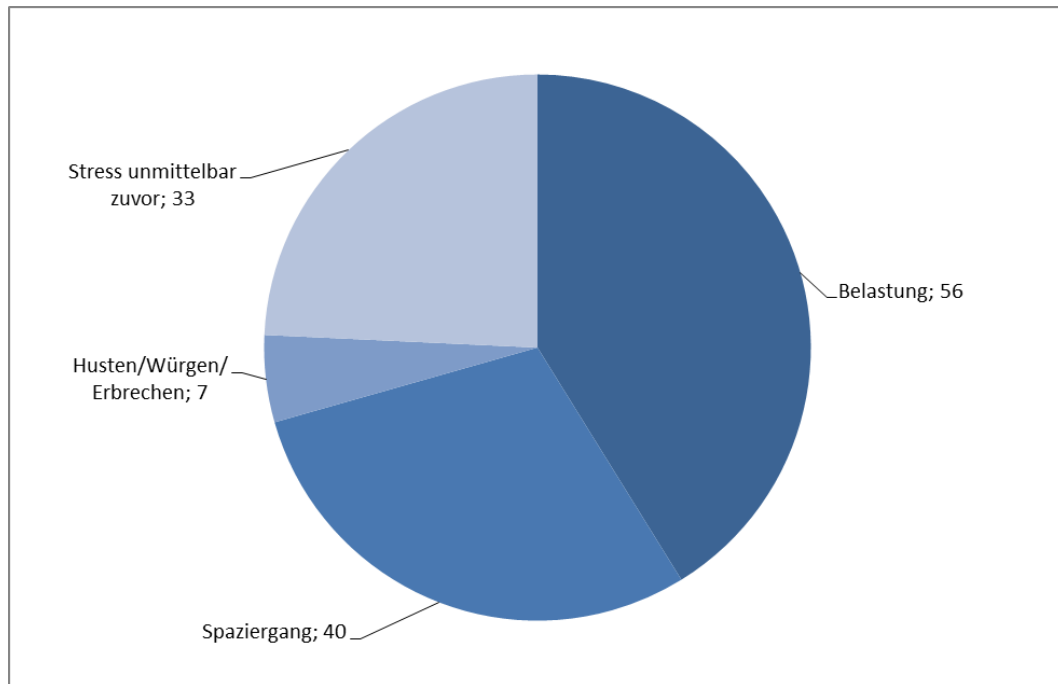
## 1.2. Deskriptive Auswertung der Variablen

### 1.2.1. Alter bei erstem Anfall/Synkope

Das Alter der Patientenpopulation variierte zwischen 0,2 - 16 Jahren. Der Median lag bei 5 Jahren.

### 1.2.2. Auslöser unmittelbar

„Auslöser unmittelbar“ setzt sich aus den Variablen „Auslöser Belastung“, „Auslöser Spaziergang“, „Auslöser Husten/Würgen/Erbrechen“ und „Auslöser Stress/Aufregung unmittelbar zuvor“ zusammen. Abbildung 9 zeigt die Anzahl der Tiere in diesen einzelnen Untergruppen. Dabei können Tiere mit mehreren Anfällen bzw. Synkopen auch unterschiedliche Auslöser bei den Episoden gehabt haben. Daher sind Mehrfachnennungen möglich. Es ist außerdem möglich, dass diese Tiere auch eine Synkope oder einen Anfall ohne einen vorangegangenen Auslöser erlebten.



**Abbildung 9: Zusammensetzung der Gruppe „Auslöser unmittelbar“.** Dargestellt sind die Häufigkeiten der vorhandenen Auslöser bei allen Hunden. Da Hunde mit mehreren Episoden auch unterschiedliche Auslöser unmittelbar vor dem Bewusstseinsverlust haben konnten, sind Mehrfachnennungen der Hunde möglich.

### 1.2.3. Seitenbetonung

Eine Seitenbetonung während der Synkope oder des EA trat insgesamt bei 27 von 173 Hunden auf. Davon gehörten zwölf Hunde zur Gruppe N und 15 Hunde zur Gruppe K. Es wurde unterschieden, ob der Hund immer auf dieselbe Seite umgefallen war, eine Seitenbetonung der Gliedmaßen oder des Kopfes bestand oder ob der Hund Kreislaufen vor dem Eintritt der Bewusstlosigkeit zeigte. Bei den Hunden der Gruppe K wurde lediglich durch die Besitzer beobachtet, dass die Hunde immer auf dieselbe Seite umgefallen sind. Es gab keine Seitenbetonung der Gliedmaßen oder des Kopfes, sowie Kreislaufen. Bei den Hunden der Gruppe N wurde bei jeweils einem Hund eine Seitenbetonung der Gliedmaßen und des Kopfes und bei zwei Hunden ein Kreislaufen beschrieben. Die restlichen Hunde der Gruppe N zeigten wie die kardialen Patienten ein Umfallen zur selben Seite.

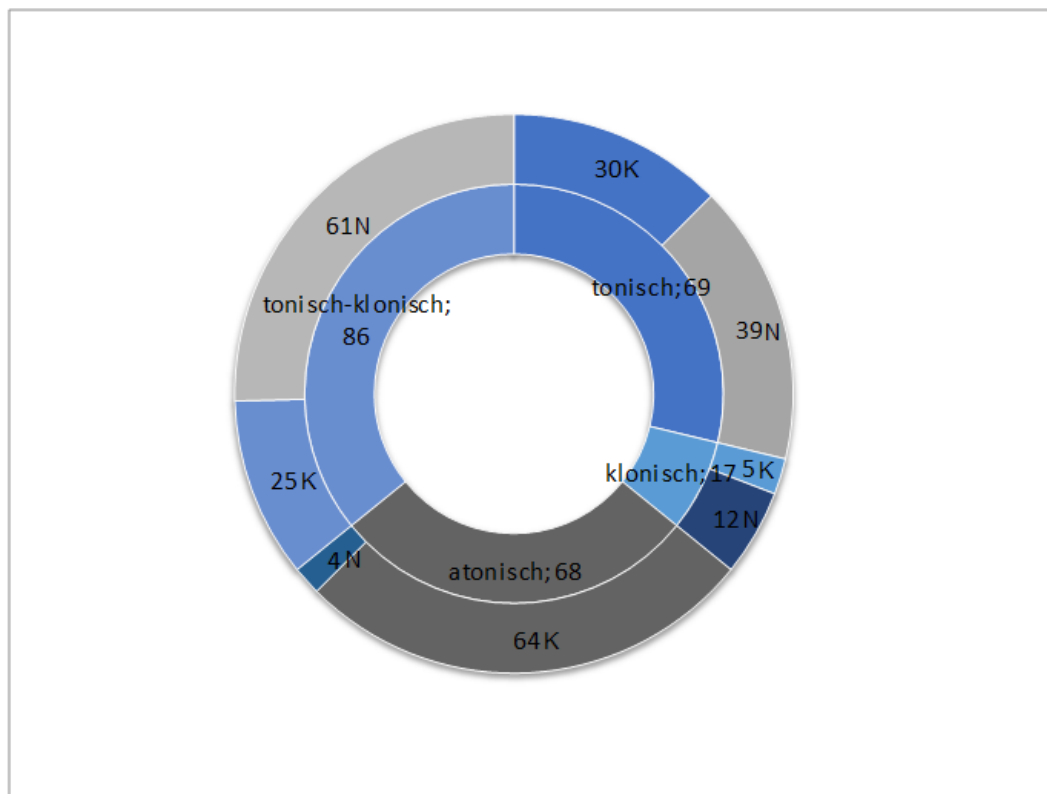
### 1.2.4. Dauer

Die Dauer der Synkope und des EA wurde unterteilt in zwei Gruppen:  $\leq 1$  Minute und  $> 1$  Minute. Bei Tieren mit Episoden unterschiedlicher Dauer wurde der längste Wert gewählt. Bei 86 Tieren war die Dauer des Bewusstseinsverlustes unter 1 Minute. Davon gehören 83,7 % zur Gruppe K, während 16,3 % zur

Gruppe N gehören. 85 Tiere wiesen eine Dauer der Episoden von über 1 Minute auf. Darunter befinden sich 35,3 % aus der Gruppe K und 64,7 % der Hunde kommen aus Gruppe N. Bei zwei Tieren konnten keine Angaben zur Dauer der Episoden gemacht werden.

### 1.2.5. Motorische Aktivität

Abbildung 10 zeigt wie viele Tiere mit motorischer Aktivität während der Synkope oder des EA tonische, tonisch-klonische, klonische oder atonische Bewegungsmuster durchliefen. Dabei konnte ein Tier auch mehrere Bewegungsmuster während des Anfalls oder bei unterschiedlichen Episoden zeigen. Das bedeutet, dass Mehrfachnennungen der Hunde möglich sind.



**Abbildung 10: Zusammensetzung der Gruppe „motorische Aktivität“.** Dargestellt sind die Häufigkeiten der motorischen Aktivität der Gliedmaßen bei allen Hunden. Da Hunde mit mehreren Episoden auch unterschiedliche Aktivität der Gliedmaßen zeigen konnten, sind Mehrfachnennungen der Hunde möglich. Der Innenkreis zeigt die Gesamtzahl aller Hunde, welche eine bestimmte Bewegung der Gliedmaßen zeigten (tonisch-klonisch, tonisch, klonisch oder atonisch). Der Außenkreis zeigt die Aufteilung der Hunde in Gruppe K und N. Die vier Hunde der Gruppe N, welche atonische Anfälle zeigten, wiesen auch generalisiert tonisch-klonische Krampfaktivität auf. K = Gruppe Kardiologie; N = Gruppe Neurologie



### 1.2.6. Uhrzeit

In der Datenerfassung wurde zwischen zwei Möglichkeiten unterschieden: Uhrzeit des Bewusstseinsverlustes variabel oder immer zur selben Tageszeit (frühmorgens, vormittags, mittags, nachmittags, abends oder nachts). Von den insgesamt 173 Tieren konnten bei 21 Tieren hierzu keine Angaben durch die Besitzer gemacht werden. Von den restlichen Tieren zeigten 25 die Anfälle immer zur selben Tageszeit. Unter diesen 25 Tieren befanden sich zwei kardiale und 23 neurologische Tiere. 127 Hunde hatten ihre Anfälle und Synkopen immer zu unterschiedlichen Tageszeiten.

### 1.2.7. Schleimhautfarbe

Bei der Schleimhautfarbe wurde zwischen blass, rosa, zyanotisch und gerötet unterschieden. Aufgrund zu vieler fehlender Werte (70 Tiere mit fehlenden Werten) entfiel hier allerdings eine Auswertung in der logistischen Regressionsanalyse. Deskriptiv verteilen sich die restlichen Tiere folgendermaßen:

**Tabelle 6: Schleimhautfarbe während des Bewusstseinsverlustes.** K = Gruppe Kardiologie; N = Gruppe Neurologie

	Gruppe K:	Gruppe N:
Schleimhautfarbe blass	24	10
Schleimhautfarbe gerötet	0	1
Schleimhautfarbe rosa	19	27
Schleimhautfarbe zyanotisch	14	8

### 1.2.8. Körperlage vor Eintritt der Synkope oder des epileptischen Anfalls

Es wurde unterschieden zwischen Liegen, Stehen, Laufen und Sitzen unmittelbar vor Eintritt der Synkope oder des EA. Dieser Punkt der Auswertung war nicht Teil des Fragebogens und wurde nachträglich hinzugefügt. Die Körperlage konnte aber in vielen Fällen aufgrund des Kontextes und des persönlichen Gesprächs mit den Besitzern und der Notizen bezüglich des Hergangs der Episoden nachkonstruiert werden. Dennoch wurde aufgrund zu vieler fehlender Werte (28 fehlende Werte) dieser Punkt nicht in die Auswertung der logistischen

Regressionsanalyse mit einbezogen. Deskriptiv ist die Verteilung der Hunde wie folgt:

**Tabelle 7: Körperlage vor Eintritt des Ereignisses.** Mehrfachnennungen der Hunde sind möglich, da ein Hund mit mehr Anfällen/Synkopen, diese aus unterschiedlichen Körperlagen heraus zeigen konnte.

	Gruppe K:	Gruppe N:
Liegen	13	36
Sitzen	4	2
Stehen	39	11
Laufen	23	9

### 1.2.9. Anzahl der Synkopen und epileptischen Anfälle

Bei 80 Tieren lag die Anzahl der bis zum Zeitpunkt der Befragung erlebten Anfälle/Synkopen  $\leq 10$ . Davon gehörten 66 Hunde zur Gruppe K und 14 zur Gruppe N. Wohingegen 87 Tiere (33 Tiere Gruppe K; 54 Tiere Gruppe N) über zehn durch den Besitzer beobachtete Episoden zeigten. Bei sechs Tieren lagen keine Angaben zur Häufigkeit der Synkopen vor.

### 1.3. Präiktale Phase – Beschreibung der Charakteristika durch die Besitzer

Zusätzlich zur Frage, ob der Hund eine präiktale Phase hatte, wurden die Besitzer gebeten genau zu schildern wie sich diese äußerte. Eine Auflistung aller erhobenen Merkmale zeigen die folgenden Punkte, getrennt nach Gruppenzugehörigkeit. Hierbei ist zu beachten, dass der Besitzer keinen Unterschied zwischen Prodromi, Aura oder bereits dem Beginn eines fokalen Anfalls machen kann. Daher wurden hier alle Auffälligkeiten aufgeführt, die das Tier vor Eintritt der Synkope oder des EA zeigte und vom Besitzer wahrgenommen wurden.

**1.3.1. Beschreibung präiktale Phase in der Gruppe K**

- Hund war ruhiger als normalerweise
- Pumpende Atmung, Polypnoe
- Starrer Blick
- Teilnahmslosigkeit
- Torkeln/Taumeln/Schwanken
- Hecheln
- Hund war in sich gekehrt
- Hund suchte Nähe zum Besitzer
- Zittern der Gesichtsmuskulatur
- Vokalisation
- Schlagen/Schwenken mit dem Kopf
- In die Luft starren
- Apathie
- Orientierungslosigkeit

**1.3.2. Beschreibung präiktale Phase in der Gruppe N**

- Kopfschiefhaltung
- Schütteln/Zucken des Kopfes, hektische Kopfbewegungen, Kopfwackeln, Verdrehen des Kopfes
- Unruhe
- Schnuppern in die Luft
- Wahrnehmen nicht vorhandener Reize
- Schutz suchen
- In die Luft starren
- Sucht Nähe zum Besitzer

- 
- Zähne klappern
  - Gleichgewichtsstörungen
  - Umherlaufen
  - Speicheln
  - Kopf zur Seite drehen
  - Übermäßiges Lecken
  - Kurzes Erstarren des Hundes ohne Ansprechbarkeit
  - Starkes Niesen
  - Wesensveränderung
  - Wackeliger Gang
  - Laufen gegen Gegenstände
  - Vermehrte Müdigkeit
  - Vermehrter Appetit
  - Würgen/Vomitus
  - Belecken von Gegenständen und des Hundekörpers
  - Zittern
  - Schwanken/Torkeln
  - Anstarren des Besitzers
  - Kreislaufen
  - Ängstlichkeit
  - Wirkt abwesend
  - In die Ecke starren
  - Schnappen/Beißen in der Luft
  - Schmatzen

- Zeigen der Zähne
- Unsicherheit, Panik
- Vermehrtes Schnüffeln
- Heißhunger
- Kaubewegungen
- Rückwärtslaufen
- Reduzierter Appetit
- Hund möchte nicht angefasst werden

#### **1.4. Postiktale Phase – Beschreibung der Charakteristika durch die Besitzer**

In Analogie zur Beschreibung der präiktalen Phase wurden die Besitzer ebenso gebeten die Verhaltensänderungen ihres Tieres während der postiktalen Phase zu beschreiben.

##### **1.4.1. Beschreibung postiktale Phase in der Gruppe K**

- Ängstlichkeit
- Schreckhaftigkeit
- Anhänglichkeit
- Unsicherheit beim Laufen/Schwäche
- Müdigkeit
- Benommenheit
- Dyspnoe, Tachypnoe
- Verweigern von Futter
- Hund wollte nicht mehr Gassi gehen
- Orientierungslosigkeit, Verwirrtheit
- Ruhigeres Verhalten als normalerweise
- Leistungsintoleranz

- Vermehrte Wasseraufnahme
- Veränderter Körpergeruch
- Vokalisation
- Panik
- Zittern
- Apathie
- Aggression gegenüber den Besitzern

Insgesamt zeigten 21 Hunde Müdigkeit, Schwäche oder Benommenheit nach der Synkope. Unter diesen 21 Tieren befanden sich 3 Hunde mit vasovagalen Synkopen, 8 Hunde mit rhythmogenen Synkopen, 7 mit struktureller Herzerkrankung und 3 Hunde mit struktureller Herzerkrankung und Arrhythmie.

#### **1.4.2. Beschreibung postiktale Phase in der Gruppe N**

- Unruhe, Nervosität
- Torkeln
- Umherlaufen, Laufdrang
- Heißhunger, gesteigerter Appetit
- Hecheln
- Zittern
- Postiktale Blindheit
- In die Ecke starren
- Aggressivität
- Vermehrter Durst
- Orientierungslosigkeit
- Motorische Ausfälle
- Müdigkeit

- Hund verhält sich ruhiger als normalerweise
- Erschöpfung, Schwäche
- Laufen gegen Gegenstände
- Gestörte Koordination/Bewegung (hypermotorische Bewegungen)
- Hund erkennt bereits gelernte Kommandos nicht
- Hund erkennt Besitzer und andere bekannte Hunde nicht
- Verwirrtheit
- Zuckungen im Gesicht
- Mydriasis
- Speicheln
- Anhänglichkeit an Besitzer
- Hund ist nicht ansprechbar
- Kreislaufen
- Hund möchte nicht angefasst werden
- Vokalisation
- Ängstlichkeit
- Ataxie
- Benommenheit
- Pica
- Hyperaktivität
- Hund wirkt abwesend
- Unsauberkeit im Haus
- Tachykardie

#### **1.5. Stress 24 Stunden zuvor**

Diese Variable beschreibt jeden Stressor, der in den letzten 24 Stunden vor

Eintritt der Synkope bzw. des EA stattfand, jedoch zeitlich nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Ereignis stand. Keines der Tiere mit Synkopen hatte besonderen Stress im Vorfeld. Bei 24,3 % der neurologischen Tiere brachten die Besitzer ein stressreiches Geschehen im Vorfeld mit dem Auftreten von EA in Verbindung. Beispiele für besonderen Stress waren Tierarztbesuche und Stress im Zusammenhang mit anderen Hunden und Menschen.

## **2. Auswertung der Variablen aus der klinischen Untersuchung**

Es wurden bewusst nur Parameter der allgemeinen klinischen Untersuchung in die Auswertung einbezogen, da beispielsweise die neurologische Untersuchung aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie bei der Mehrheit der kardialen Patienten nicht durchgeführt wurde.

### **2.1. Herzfrequenz**

Es erfolgte eine Einteilung in 3 Gruppen:

Gruppe 1: Hunde mit Herzfrequenz  $\leq 60$ /min

Gruppe 2: Hunde mit Herzfrequenz  $> 60 - 150$ /min

Gruppe 3: Hunde mit Herzfrequenz  $> 150$ /min

In Gruppe 1 befanden sich insgesamt 24 Tiere, wovon 87,5 % (21 Tiere) zur Gruppe K gehörten und lediglich 12,5 % (3 Tiere) zur Gruppe N. Gruppe 2 enthielt mit insgesamt 138 Tieren den größten Anteil der Hunde. Hier war die Verteilung auf die Gruppen mit 52,6 % kardiologischen Tieren und 47,4 % neurologischen Tieren beinahe ausgeglichen. Zu Gruppe 3 gehörten insgesamt 12 Hunde, wovon 11 Hunde zu den kardiologischen Patienten gehörten und ein Hund zu den Neurologischen. Bei zwei Tieren gab es fehlende Werte. Somit zeigt die Auswertung, dass bei besonders niedrigen oder besonders hohen Herzfrequenzen eher eine kardiale als eine neurologische Ursache für den vorangegangenen Bewusstseinsverlust zu erwarten ist.



## **2.2. Herzgeräusch**

Bei 61 von 173 Tieren wurde in der klinischen Untersuchung ein Herzgeräusch festgestellt. Von diesen Patienten hatten letztlich 85,3 % (52 Tiere) eine kardiologische Ursache für den Bewusstseinsverlust und nur 14,7 % (9 Tiere) eine neurologische Ursache. Trat in der klinischen Untersuchung ein Herzgeräusch auf, war die Ursache für den Bewusstseinsverlust demnach deutlich häufiger kardial begründet.

## **2.3. Pulsdefizit**

Bei zwei Patienten konnten keine Angaben gemacht werden, ob ein Pulsdefizit bestand. 16/173 Hunden wiesen ein Pulsdefizit auf. Alle diese Hunde gehörten zur Gruppe K.

# **3. Vergleich der Variablen innerhalb der Gruppen anhand der zugrundeliegenden Erkrankungen**

## **3.1. Gruppe K**

In der Gruppe K erlitten 47 Hunde aufgrund einer kardialen Rhythmusstörung und 26 Hunde infolge einer strukturellen Herzerkrankung eine Synkope. Bei 26 Hunden lag sowohl eine strukturelle Herzerkrankung als auch eine Arrhythmie vor. Fünf Hunde hatten eine vasovagale Synkope. Diese sind in der folgenden Tabelle 8 aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht berücksichtigt. Tabelle 8 zeigt die Verteilung ausgesuchter Variablen der Gruppe K und ihre Verteilung anhand der Ätiologie der Synkope. Auffällig ist, dass 30/47 Hunden aus der Gruppe der rhythmogenen Synkopen motorische Aktivität der Gliedmaßen während der Synkope zeigten. Dies entspricht 63,8 %. Wohingegen nur 38,5 % (10/26) der Hunde mit Arrhythmie und struktureller Herzerkrankung und nur 32,0 % (8/25) der Hunde mit struktureller Herzerkrankung motorische Aktivität zeigten. Von diesen 30 Hunden mit motorischer Aktivität der Gliedmaßen litten 21 Hunde (70 %) unter bradykarden Rhythmusstörungen und 9 Hunde (30 %) unter tachykarden Rhythmusstörungen.

**Tabelle 8:** Verteilung ausgewählter Variablen der Gruppe K anhand der Ätiologie der Synkope (rhythmogen; rhythmogen & strukturell; strukturell)

	rhythmogen (n = 47)			rhythmogen & strukturell (n = 26)			strukturell (n = 25)		
	ja	nein	fehlende Werte	ja	nein	fehlende Werte	ja	nein	fehlende Werte
<b>präiktale Phase</b>	7	40	0	4	22	0	6	19	0
<b>postiktale Phase</b>	16	31	0	5	21	0	11	14	0
<b>Auslöser unmittelbar</b>	30	17	0	22	4	0	23	2	0
<b>Urinabsatz</b>	8	39	0	6	20	0	5	20	0
<b>Kotabsatz</b>	4	43	0	2	24	0	3	22	0
<b>Vokalisation</b>	9	37	1	2	24	0	6	19	0
<b>Speicheln</b>	2	41	4	0	24	2	4	19	2
<b>motorische Aktivität</b>	30	17	0	10	15	1	8	17	0
<b>Kieferschlagen</b>	2	43	2	0	25	1	2	21	2
<b>Opisthotonus</b>	12	32	3	5	21	0	10	13	2

### 3.2. Gruppe N

Insgesamt befanden sich 70 Hunde in der Gruppe N, wovon 48 Hunde an idiopathischer Epilepsie und 22 Hunde an struktureller Epilepsie erkrankt waren. Tabelle 9 zeigt ausgewählte Variablen und deren Verteilung anhand der zugrundeliegenden Ätiologie. 34/48 Hunden (70,8 %) mit idiopathischer Epilepsie wiesen eine präiktale Phase auf im Vergleich zu 11/22 Hunden (50,0 %) mit struktureller Epilepsie. Außerdem zeigten prozentual mehr Hunde mit idiopathischer Epilepsie Urinabsatz (75 % vs. 54,4 % der strukturellen Epileptiker), Kotabsatz (43,7 % vs. 22,7 % der strukturellen Epileptiker) und Opisthotonus (60,4 % vs. 36,4 % der strukturellen Epileptiker).

**Tabelle 9:** Verteilung ausgewählter Variablen der Gruppe N anhand der Ätiologie des epileptischen Anfalls (idiopathisch; strukturell)

	idiopathisch (n = 48)			strukturell (n = 22)		
	ja	nein	fehlende Werte	ja	nein	fehlende Werte
<b>präiktale Phase</b>	34	14	0	11	11	0
<b>postiktale Phase</b>	44	4	0	17	4	1
<b>Auslöser unmittelbar</b>	6	42	0	5	17	0
<b>Urinabsatz</b>	36	12	0	12	10	0
<b>Kotabsatz</b>	21	27	0	5	17	0
<b>Vokalisation</b>	22	26	0	10	11	1
<b>Speicheln</b>	41	5	2	17	5	0
<b>Kieferschlagen</b>	25	21	2	9	11	2
<b>Opisthotonus</b>	29	18	1	8	11	3
<b>Stress 24 Stunden</b>	13	35	0	4	18	0
<b>Seitenbetonung</b>	8	39	1	4	14	4
<b>Kopf zur Seite</b>	9	37	2	3	16	3

#### 4. Logistische Regressionsanalyse mit Variablenselektion

In die logistische Regressionsanalyse wurden folgende Variablen aufgenommen: Alter, Dauer, präiktale Phase, postiktale Phase, Auslöser unmittelbar, Urin- und Kotabsatz, Seitenbetonung, Kieferschlagen, Opisthotonus, Vokalisation, Speicheln, Herzfrequenz und Herzgeräusch. Nach der Variablenselektion (Vorwärtsvariablenselektion) erreichten folgende Variablen statistische Signifikanz (mit  $P < 0,05$ ):

- Dauer
- präiktale Phase
- postiktale Phase
- Auslöser unmittelbar
- Urin- und Kotabsatz
- Speicheln

Kieferschlagen und Vokalisation sind nicht statistisch signifikant. Die Variablen Alter, Seitenbetonung, Opisthotonus, Herzfrequenz und Herzgeräusch wurden ausselektiert. Im Anhang sind die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse

ohne Variablenselektion zu sehen.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse. Neben Tabelle 10 stellt Abbildung 11 eine graphische Darstellung der Ergebnisse dar und zeigt den additiven Effekt auf die logarithmierte Chance. Rechts der Nulllinie befinden sich die Variablen, welche die Chance erhöhen, dass ein Tier zu Gruppe N gehört. Das bedeutet beispielsweise, dass ein Tier mit einer präiktalen Phase eine höhere Chance hat, dass die Ursache für das Ereignis neurologisch ist und es sich damit also um einen epileptischen Anfall handelt. Links der Nulllinie befinden sich die Variablen, welche die Chance auf eine kardiologische Ursache (und damit die Zugehörigkeit zur Gruppe K) für das Umfallen erhöhen. Variablen, deren Konfidenzintervall die Nulllinie schneiden, sind nicht statistisch signifikant. Aus den Werten von Tabelle 10 können mittels Exponentialfunktion Faktoren errechnet werden, die angeben, um das Wievielfache sich die Chance erhöht zur Gruppe K bzw. N zu gehören:

#### **4.1. Dauer**

Hunde mit einer Dauer des Ereignisses über einer Minute hatten eine höhere Chance darauf, dass die Ursache neurologisch bedingt war. Die Chance zur Gruppe N zu gehören erhöhte sich dabei um den Faktor 24. Dadurch haben Hunde mit Episoden  $\leq 1$  Minute eine höhere Chance darauf einen kardialen Auslöser für das Umfallen zu haben.

#### **4.2. Präiktale Phase**

Hunde, die eine präiktale Phase aufwiesen, hatten eine 141-fach höhere Chance ein neurologischer Patient zu sein als Hunde ohne präiktale Phase. Damit haben Hunde ohne präiktale Phase eine höhere Chance darauf, zu Gruppe K zu gehören und damit eine kardiale Ursache für den Kollaps zu haben.

#### **4.3. Postiktale Phase**

Hunde mit postiktaler Phase haben analog zu Hunden mit präiktaler Phase eine höhere Chance darauf zur Gruppe N zu gehören. Die Chance erhöht sich um den Faktor 9.

#### **4.4. Auslöser unmittelbar**

Hunde, die einen unmittelbaren Auslöser vor dem Ereignis hatten, haben eine niedrigere Chance darauf, dass dieses neurologisch bedingt ist. Demnach hatten

diese Tiere eine 26-fach höhere Chance darauf, dass eine kardiale Genese dafür vorlag.

#### 4.5. Urin- und Kotabsatz

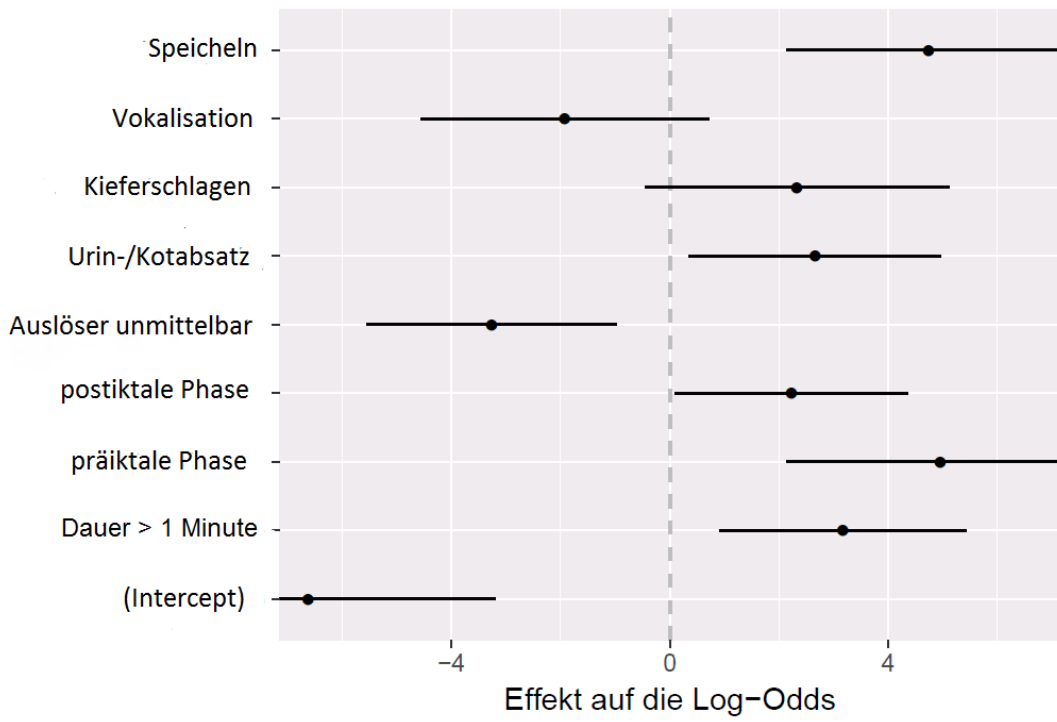
Hunde die Urin- und/oder Kotabsatz während des Ereignisses zeigten hatten eine 14-fach höhere Chance darauf eine neurologische Ursache zu haben. Dies bedeutet umgekehrt, dass Hunde ohne Kot- und/oder Urinabsatz eine höhere Chance hatten zur Gruppe der kardialen Patienten zu gehören.

#### 4.6. Speicheln

Trat Speicheln bei den Hunden auf, dann erhöhte sich die Chance darauf eine neurologische Ursache für den Bewusstseinsverlust zu haben um den Faktor 114. Hunde ohne Speicheln hatten demnach eine höhere Chance zur Gruppe K zu gehören.

**Tabelle 10: Logistische Regressionsanalyse mit Variablenselektion.** Variablen mit  $P < 0,05$  sind statistisch signifikant. Ein negatives Vorzeichen des Koeffizienten erhöht die Chance darauf, dass das Tier zur Gruppe Kardiologie gehört. Ein positives Vorzeichen des Koeffizienten erhöht die Chance darauf, dass das Tier zur Gruppe Neurologie gehört.

	Koeffizient	Standardabweichung	P-Wert
(Intercept)	-6,6249	1,7517	0,0002
Dauer	3,1681	1,1483	0,0058
Präiktale Phase	4,9471	1,4304	0,0005
Postiktale Phase	2,2237	1,0908	0,0415
Auslöser unmittelbar	-3,2615	1,1626	0,0050
Urin- und Kotabsatz	2,6616	1,1761	0,0236
Kieferschlagen	2,3250	1,4201	0,1016
Vokalisation	-1,9246	1,3479	0,1533
Speicheln	4,7354	1,3217	0,0003



**Abbildung 11: Koeffizientenplot der logistischen Regressionsanalyse** (geschätzter Effekt der Covariablen mit 95 % Konfidenzintervall). Dargestellt sind die Variablen nach der Variablenselektion. Variablen, welche die Nulllinie schneiden sind nicht statistisch signifikant. Variablen links der Nulllinie erhöhen die Chance darauf zur Gruppe Kardiologie zu gehören. Variablen rechts der Nulllinie erhöhen die Chance darauf zur Gruppe Neurologie zu gehören.

## 5. Entscheidungsbaum und Variable Importance Plot

Neben der logistischen Regressionsanalyse wurde ein zusätzliches statistisches Model etabliert, welches im Gegensatz zur logistischen Regressionsanalyse mit allen Variablen umgehen konnte. Das bedeutet, dass neben den Variablen Alter, Dauer, präiktale Phase, postiktale Phase, Auslöser unmittelbar, Urin- und Kotabsatz, Seitenbetonung, Kieferschlagen, Opisthotonus, Vokalisation, Speicheln, Herzfrequenz und Herzgeräusch also auch die beiden Variablen Stress 24 h und motorische Aktivität ausgewertet wurden.

Anhand dieser Variablen wurde ein Entscheidungsbaum zur Klassifikation kardialer und neurologischer Fälle generiert. Dieser kann die Diagnosefindung, ob ein Bewusstseinsverlust nun kardial oder neurologisch bedingt ist, erleichtern (s. Abb. 12). Er zeigt die beobachteten Wahrscheinlichkeiten bzw. Anteile der

Merkmalsausprägungen in der Stichprobe. Ausgangspunkt ist die Gesamtzahl aller Tiere (103 Hunde in Gruppe K, 70 Hunde in Gruppe N). Speicheln ist die wichtigste Variable und steht deshalb auch an oberster Stelle des Entscheidungsbaumes. Es gab 64 Hunde, die Speicheln während des Bewusstseinsverlustes zeigten, worunter 58 Hunde aus Gruppe N kamen (dies entspricht 82,9 % der neurologischen Patienten) und 6 Hunde aus Gruppe K. Demnach sind Hunde mit Speicheln während des Ereignisses mit höherer Wahrscheinlichkeit aus der Gruppe N, was bedeutet, dass die Ursache ein epileptischer Anfall war. Die restlichen 109 Tiere, die keinen Speichelfluss zeigten werden anhand der präiktalen Phase weiter unterteilt: 97,6 % (81 von 83 Hunden) der Tiere ohne präiktale Phase hatten eine Synkope und gehören daher zur Gruppe K. Lediglich zwei Hunde (2,4 %) ohne präiktale Phase gehören zu den neurologischen Patienten. Die Tiere aus der untersuchten Stichprobe waren also demnach mit höherer Wahrscheinlichkeit kardiale Patienten, insofern sie weder Speichelfluss noch eine präiktale Phase aufwiesen.

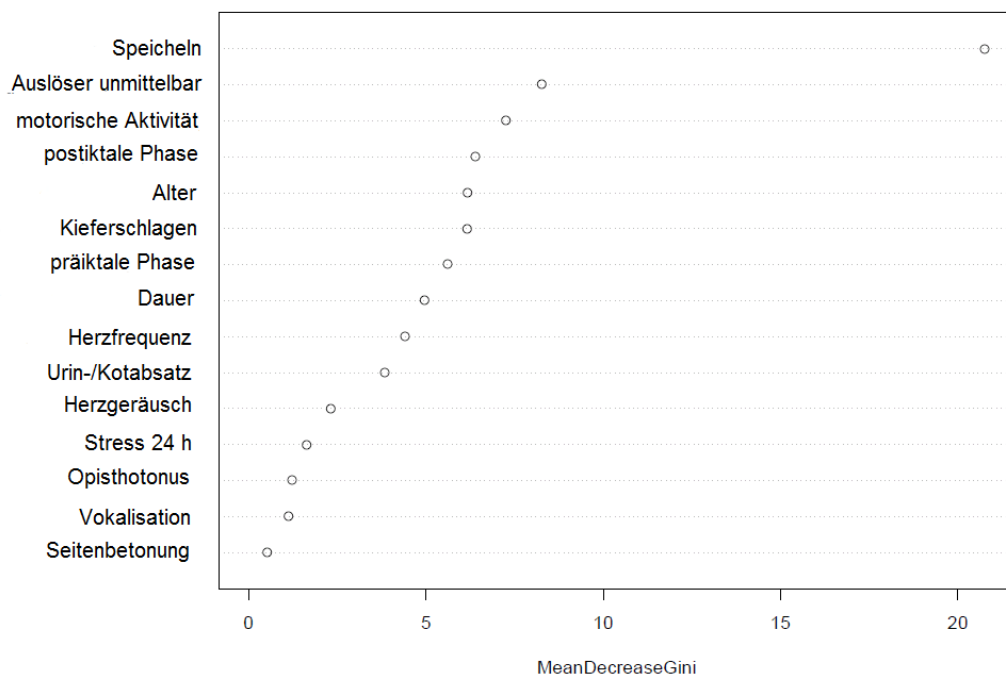
Bei Patienten, die kein Speicheln zeigten, jedoch eine präiktale Phase vorhanden war, ist das nächste Unterscheidungskriterium das Vorhandensein einer postiktalen Phase. Die Mehrheit der Tiere (12 Hunde) ohne postiktale Phase gehörten zur Gruppe K und hatte somit eine Synkope. Nur zwei Hunde hatten eine zugrundeliegende Epilepsie mit einer präiktalen Phase jedoch ohne eine postiktale Phase gezeigt zu haben.

Für den Fall, dass sowohl eine prä- als auch eine postiktale Phase zugegen war, waren 67 % (8 von 12 Hunden) neurologische Patienten.

Der Entscheidungsbaum kann aufgrund der Informationen aus der Anamnese eine Hilfe sein, um die mögliche Diagnose weiter einzugrenzen und geeignete Schritte für die weitere diagnostische Aufarbeitung zu beschließen.

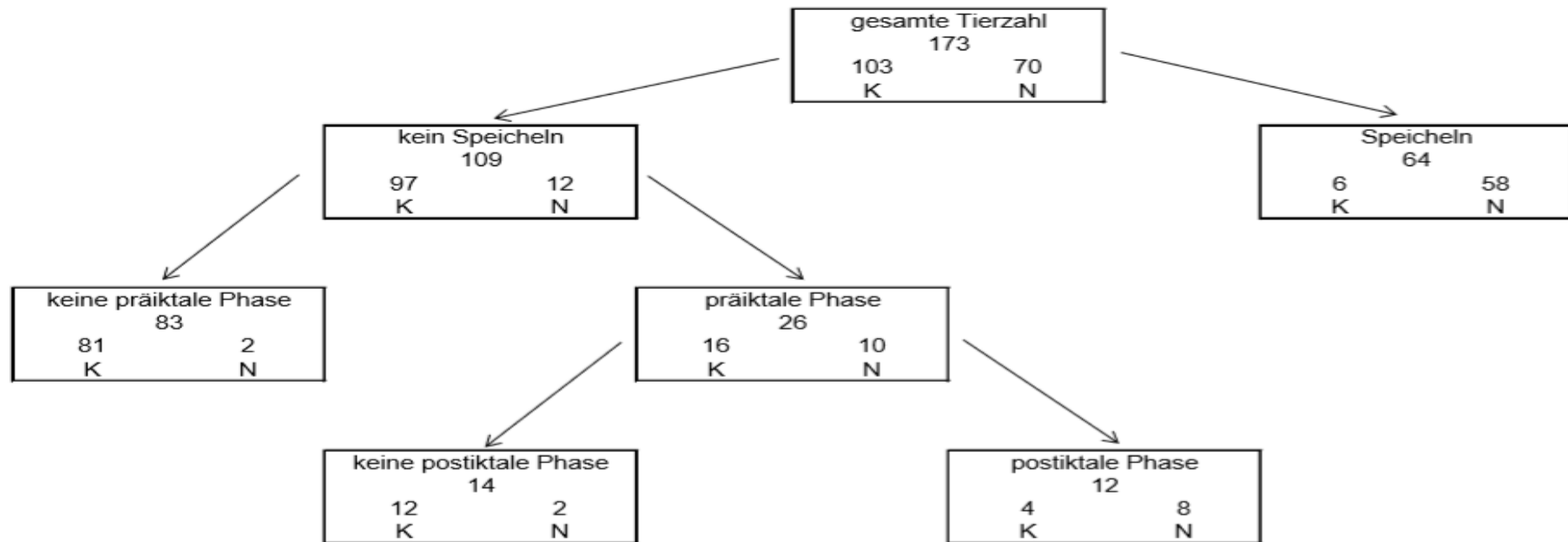
Über den Entscheidungsbaum hinausgehend wurde ein Random Forest erstellt. Dieser erlaubt eine verbesserte Klassifikation der kardialen und neurologischen Fälle, ist jedoch nicht in einer einfachen Baumstruktur darstellbar. Abbildung 13 stellt einen Variable Importance Plot dar, der die Variablen in Bezug auf ihre Fähigkeit, wie gut sie zwischen den Hunden der beiden Gruppen N und K klassifizieren können, zeigt. Somit ist Speicheln mit Abstand die wichtigste Variable im Random Forest um zwischen einer neurologischen oder kardialen

Ursache für den Kollaps bzw. den Anfall zu unterscheiden, gefolgt von Auslöser unmittelbar und motorischer Aktivität. Die restlichen Variablen liegen dagegen im Vergleich zueinander relativ nah beieinander und tragen weniger zur Klassifikation bei. Im Vergleich zur Regressionsanalyse befinden sich hier auch die Variablen Alter und Kieferschlagen weiter oben in der Grafik, was auch bedeutet, dass sie eine höhere Wichtigkeit bei der Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen besitzen, als Variablen die weiter unten aufgeführt sind. Erhöhte sich das Alter jeweils um eine Differenz von 4 Jahren, dann erhöhte sich damit auch die Chance darauf ein Tier der Gruppe K zu sein. Wenn Kieferschlagen vorhanden war, dann gehörten die Hunde eher zur Gruppe N.



**Abbildung 13: Variable Importance Plot des Random Forest.** Dargestellt sind alle erfassten Variablen und ihre Fähigkeit zwischen den beiden Gruppen Kardiologie und Neurologie zu unterscheiden. Die Variablenwichtigkeit ist in absteigender Rangfolge dargestellt.





**Abbildung 12: Darstellung des Klassifikationsbaumes in Baumstruktur.** Ausgehend von der Gesamtzahl der Tiere ist die wichtigste Variable „Speicheln“. Bei 82,9 % (58/70 Hunde) der neurologischen Patienten war Speichelfluss während des Iktus vorhanden. Demgegenüber stehen nur sechs Hunde mit Speicheln während einer Synkope. Bei den restlichen 109 Tieren, die keinen Speichelfluss zeigten, ist das nächste Unterscheidungskriterium das Vorhandensein einer präiktalen Phase. Hunde ohne präiktale Phase waren in der Regel aus der Gruppe Kardiologie. Die verbliebenen 26 Hunde zeigten kein Speicheln aber wiesen eine präiktale Phase auf. Bei diesen Tieren war das nächste Kriterium das Vorhandensein einer postiktalen Phase. Hunde ohne postiktale Phase gehörten in der Regel zu den kardiologischen Patienten, Hunde mit postiktaler Phase waren zu einem größeren Teil neurologische Patienten. K = Kardiologie; N = Neurologie

## **V. DISKUSSION**

Nach Wissen der Autorin stellt dies die erste Studie beim Hund dar, welche die klinischen Charakteristika von Synkope und epileptischen Anfall in diesem Ausmaß an Variablenvielfalt direkt miteinander vergleicht. Vorhergehende Studien haben bisher hauptsächlich die Phänomenologie von epileptischen Anfällen allein betrachtet (JAGGY & BERNARDINI, 1998; LENGWEILER & JAGGY, 1999; LICHT et al., 2002; PÁKOZDY et al., 2008). Zwar beschäftigte sich eine aktuelle Studie ebenso mit neu aufgetretenen Anfällen bei Hunden, wobei ein sehr kleiner Teil der Hunde (5/115) auch kardiale Synkopen aufwies (FREDSO et al., 2017), jedoch betrachtete diese Studie nur zwei der Variablen, welche in der vorliegenden Studie evaluiert wurden.

Das Ziel dieser Studie war daher eine detaillierte Beschreibung und einen Vergleich der klinischen Charakteristika von Synkopen und epileptischen Anfällen bei Hunden zu erstellen. Dadurch soll die Unterscheidung der beiden Krankheitssymptome im klinischen Alltag erleichtert werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit für eine korrekte Diagnosestellung bezüglich des Vorliegens einer Synkope oder eines epileptischen Anfalls erhöht werden kann.

### **1. Motorische Aktivität**

Die Synkope wird in der tiermedizinischen Literatur überwiegend als schlaffer Kollaps mit Verlust des Haltungstonus beschrieben (KITTLESON, 1998a; RUSH, 1999; KRAUS, 2010; PATTESON, 2014; RICHTER et al., 2015). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Studie, da 47,6 % der kardialen Patienten motorische Aktivität der Gliedmaßen während der Phase der Bewusstlosigkeit aufwiesen. Somit zeigte fast die Hälfte aller Patienten mit Synkopen mitunter Ruderbewegungen und am häufigsten tonische Haltungen der Gliedmaßen. Bei wenigen Patienten waren auch klonische Bewegungen möglich (siehe Abbildung 10). Diese Befunde stimmen mit Ergebnissen aus der Humanmedizin überein. Dort konnten ebenso konvulsive Synkopen beobachtet werden (LEMPERT et al., 1994; SHELDON et al., 2002; BERGFELDT, 2003; VAN DIJK et al., 2009; WIELING et al., 2009). Die positiven motorischen Zeichen kommen häufig in der Humanmedizin vor und sind meist myoklonische Zuckungen. Seltener ist auch ein Versteifen der Gliedmaßen oder des gesamten Körpers möglich (VAN DIJK et

al., 2009; WIELING et al., 2009). LEMPERT et al. beobachteten via Videoanalyse von experimentell induzierten Synkopen bei 90 % der Probanden myoklonische Aktivität (1994). Andere Studien zeigten eine Inzidenz von 12 – 45 % für myoklonische Zuckungen (LIN et al., 1982; NEWMAN & GRAVES, 2001). Eine aktuelle Studie beobachtete ebenso motorische Phänomene bei 51 % der Synkopen, die durch den Kipptischtest induziert worden sind (SHMUELY et al., 2018). Die Ursache für die motorische Aktivität während der Synkope ist der Sauerstoffmangel der Neuronen des Gehirns und stellt eine natürliche Reaktion des Gehirns dar (LEMPERT, 1997; PETKAR et al., 2006; DUPLYAKOV et al., 2010). Die konvulsiven Synkopen kommen mitunter häufig vor und bergen die Gefahr der Fehldiagnose einer Epilepsie (PETKAR et al., 2006). Durch die Hypoxie werden motorische Hirnstammneurone enthemmt, was sich in motorischer Aktivität äußert (LEMPERT, 1997; VAN DIJK & WIELING, 2013a). Der Sauerstoffmangel führt zu Dysfunktion von Neuronen der *Formatio reticularis*. Dies ebnet den Weg, dass in retikulospinalen Bahnen inhibitorische und exzitatorische Einflüsse auf spinale Motoneuronen möglich sind (BRITTON & BENARROCH, 2006). Im EEG ist während solcher Myoklonien keine epileptische Aktivität nachzuweisen (LEMPERT, 1997). Im Unterschied zum epileptischen Anfall sind die synkopalen Myoklonien von kurzer Dauer (meist unter 30 Sekunden) und arrhythmisch (LEMPERT et al., 1994; LEMPERT, 1997; BRITTON & BENARROCH, 2006). Es handelt sich um Zuckungen kleiner Amplitude, welche nicht synchron sind (VAN DIJK et al., 2009). Sie können nur ein Zucken des Mundes oder auch selten generalisiert sein (LEMPERT et al., 1994; LEMPERT, 1997). Nur äußerst selten können auch symmetrische tonische Muskelbewegungen vorhanden sein (DUVOISIN, 1962; LIN et al., 1982; DUPLYAKOV et al., 2010). KHOT et al. beschreibt neurologische Defizite wie Myoklonus und milde kognitive Dysfunktion als Folge einer Hypoxie des Gehirns aufgrund einer Asystolie (2006). Ebenso registrierte eine neuere Studie transiente fokale neurologische Symptome, vor allem motorische Auffälligkeiten, als Folge der Synkope (RYAN et al., 2015). Auch in der Tiermedizin sind Fälle von motorischen Entäußerungen beschrieben (PENNING et al., 2009). Der Fallbericht beschreibt drei Katzen mit intermittierendem AV-Block zweiten Grades Typ high grade und dritten Grades. Die Katzen erlebten epilepsie-ähnliche Attacken, welche unter anderem mit einem gesteigerten tonischen Muskeltonus und Laufbewegungen der Gliedmaßen einhergingen (PENNING et al., 2009).

Interessanterweise hatte die Mehrheit der Hunde mit motorischer Aktivität in der hier vorliegenden Studie eine rhythmogene Synkope als zugrundeliegende Ursache (30 Hunde). Davon trat bei 21 Tieren die Ohnmacht infolge einer Bradyarrhythmie und bei 9 Patienten infolge einer Tachyarrhythmie ein. In der Humanmedizin sind Bradyarrhythmien ebenso als Auslöser von Adam-Stokes-Anfällen, also konvulsiven Synkopen beschrieben (KHAN, 2003). Möglicherweise deutet das Vorhandensein von motorischer Aktivität während einer Synkope bei Hunden auf eine rhythmogene, genauer gesagt bradykarde Störung hin. Hierzu sind weitere Studien nötig, um dies genauer abzuklären.

Schwere kardiale Arrhythmien können jedoch auch Auslöser für reaktive Anfälle sein (WARE, 2007; PATTESON, 2014). Die Fälle, bei welchen eine Synkope einen Anfall hervorrief sind beim Menschen beschrieben (STEPHENSON et al., 2004; HORROCKS et al., 2005). Diese sind allerdings sehr selten (WIELING et al., 2009).

Aufgrund des Fehlens von EEG-Aufzeichnungen während der Synkopen können reaktive Anfälle, die durch die Synkope ausgelöst wurden und somit zur motorischen Aktivität der Gliedmaßen geführt haben, bei unseren Patienten nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Da das Vorkommen dieser Ereignisse jedoch äußerst selten ist, ist der Einfluss auf die vorliegende Studie vermutlich ebenso gering anzusehen.

Andererseits kann auch ein epileptischer Anfall eine Synkope auslösen. Mehrere Studien und Fallberichte zeigten das Vorhandensein von Bradyarrhythmien wie Sinusbradykardie, AV-Blöcke und vollständiger Asystolie aufgrund eines Anfalls (ROCAMORA et al., 2003; RUGG-GUNN et al., 2004; GHEARING et al., 2007; SCHUELE et al., 2007; KOUAKAM et al., 2009; SURGES et al., 2009; STRZELCZYK et al., 2011; DUPLYAKOV et al., 2014; NGUYEN-MICHEL et al., 2014; BESTAWROS et al., 2015). ALTENMÜLLER et al. beschreibt ebenso einen high grade AV-Block welcher durch eine epileptische Aktivität getriggert wurde (2004). Auch diese Möglichkeit kann bei unseren Patienten nicht vollkommen ausgeschlossen werden. In der Humanmedizin wurde jedoch gezeigt, dass die iktale Asystolie mit lediglich 1,08 % eine sehr seltene Komplikation des EA ist (NGUYEN-MICHEL et al., 2014). Daher ist ein möglicher Einfluss dieses Phänomens auf die vorliegende Studie als sehr gering einzuschätzen. Grundsätzlich kann eine vollständige Sicherheit darüber, ob ein EA vorliegt nur

erlangt werden, wenn ein EEG gleichzeitig mit dem Auftreten eines Anfalls aufgezeichnet wird. Dies ist allerdings in der Veterinärmedizin kaum durchführbar (DE RISIO et al., 2015).

Es erscheint als Schlussfolgerung dennoch wichtig, dass man eine Synkope aufgrund vorhandener motorischer Aktivität nicht ausschließt. Schließlich zeigten unsere Patienten zu einem großen Teil motorische Aktivität der Gliedmaßen. Die motorischen Entäußerungen sind Zeichen einer anhaltenden Hypoxie des Gehirns und damit eine normale Reaktion auf die zerebrale Hypoperfusion (LEMPERT, 1997). Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie sollte zukünftig zur Unterscheidung ob ein EA oder eine Synkope vorliegt mehr darauf geachtet werden, ob initial zu Beginn des Ereignisses das Tier bewegungslos ist und eine schlaffe Muskulatur vorliegt, die dann durch motorische Aktivität gefolgt sein könnte. Dies schlagen auch bereits andere Autoren vor (MARTIN & CORCORAN, 2006; WARE, 2007). Im Gegensatz dazu sind bei EA bereits vor dem Verlust des Haltungstonus untypische Bewegungen zu beobachten (JOHNSRUDE, 2000).

Die motorische Aktivität der neurologischen Patienten lag bei 100 %, denn das Einschlusskriterium für die Gruppe Neurologie beinhaltete generalisierte tonisch-klonische Anfallsaktivität. Diese konnte neben tonisch-klonischen Krämpfen auch nur tonisch oder klonisch sein. Am häufigsten waren jedoch tonisch-klonische Anfälle vertreten (siehe Abb. 10). Dieses Erscheinungsbild der tonisch-klonischen Anfälle korreliert mit einer Studie aus dem Jahr 2002 (LICHT et al.). Vier Hunde zeigten neben generalisierten Anfällen auch atonische Anfälle. Es ist wichtig zu betonen, dass der Vergleich der Synkopen lediglich mit generalisierten tonisch-klonischen EA erfolgte. Eine Zuordnung von anderen Anfallsphänomenologien wie beispielsweise Absencen, atonischen Anfällen oder fokalen motorischen Anfällen im Vergleich zur Synkope übersteigt die Grenzen dieser Arbeit. Um eine Unterscheidung dieser Phänomene zu gewährleisten wäre ein iktales/synkopales EEG nötig gewesen.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Studie, dass deutlich mehr kardiale Patienten motorische Aktivität der Gliedmaßen zeigten, als bisher angenommen. Daher darf das Auftreten von Bewegungen der Extremitäten nicht automatisch zur Annahme eines epileptischen Anfalls führen.

## 2. Auslöser unmittelbar

Ein unmittelbarer Auslöser vor der Synkope konnte bei 77,7 % (80/103 Hunden) der kardialen Patienten in der Einzelanalyse der Variablen beobachtet werden. 52 Hunde hatten immer, also vor jeder Synkope einen Auslöser, 28 Hunde hatten nur manchmal Auslöser im Vorfeld der Synkope. Die möglichen Auslöser waren körperliche Anstrengung, Spaziergang, Aufregung/Stress (auch Freude) unmittelbar vor dem Bewusstseinsverlust sowie Husten, Würgen oder Erbrechen. Auch im Vergleich der Variablen zueinander in der Regressionsanalyse erhöht ein unmittelbarer Auslöser die Chance darauf, dass es sich um eine Synkope handelt um das 26-fache. Im Variable Importance Plot war der unmittelbare Auslöser die zweitwichtigste Variable um zwischen einem EA und der Synkope zu unterscheiden. Dies bestätigt die bisherigen Angaben, dass ein Bewusstseinsverlust, der von solchen Auslösern eingeleitet wird, eine kardiovaskuläre Ursache birgt (CALVERT et al., 1996; KAPOOR, 2002; KHAN, 2005; WRAY, 2005; MARTIN & CORCORAN, 2006; KRAUS, 2010; PATTESON, 2014). CALVERT et al. beschreibt, dass die Synkopen infolge Bradykardie bei Dobermännern auch durch nicht außergewöhnlich starke Anstrengung auslösbar waren, was eine Dysfunktion des ANS vermuten lässt (1996). THOMASON et al. bestätigt dies bei Boxern. Diese erlitten ebenso aufgrund der Bradykardie eine Synkope, die ebenso durch Anstrengung und Aufregung getriggert wurde und dadurch eine neurokardiogene Bradykardie auslöste (2008). Auch die Mehrheit der an DCM erkrankten Dobermänner in einer Studie aus dem Jahr 2004 erlebte eine Synkope während oder direkt im Anschluss an körperliche Anstrengung (CALVERT & BROWN). Trotzdem sind kardiovaskuläre Synkopen auch aus der Ruhe heraus möglich, wie ein Fall bei THOMASON et al. zeigte und ein Fallbericht eines Hundes mit DCM, Afib und transientem AV-Block (BILLEN & VAN ISRAEL, 2006). Auch die Hunde unserer Studie wiesen nicht bei jeder Synkope einen Auslöser unmittelbar im Vorfeld auf. Von den 77,7 % der kardialen Patienten mit unmittelbarem Auslöser (80/103 Hunden) zeigten 35 % (28/80 Hunden) nicht jedes Mal einen Auslöser bei mehrfach erlebten Synkopen.

Eine Synkope in Verbindung mit Anstrengung ist beim Menschen ein starker Hinweis auf eine kardiale Synkope (RAY et al., 2014). Auch HURST et al. bestätigte eine hohe Sensitivität und Spezifität für Synkopen während

Anstrengung als Prädiktor für kardiale Synkopen bei Kindern (2015). DEL ROSSO zeigte, dass neben Anstrengung ein weiteres Zeichen für eine kardiale Ursache das Erleben einer Synkope in Rückenlage ist (2008). Trigger als Ursache von Reflexsynkopen sind beim Menschen ebenso gut bekannt (MOYA et al., 2009; VAN DIJK et al., 2009; HEEGER et al., 2014). Emotionen können Auslöser für vasovagale Synkopen sein (ALBONI, 2015). Daher erscheint es auch nachvollziehbar, dass auch beim Tier Emotionen, sei es nun aufgrund von Freude, Stress oder Angst, zu vasovagalen Reaktionen führen können.

Interessanterweise wiesen auch 21,4 % der neurologischen Hunde manchmal einen Auslöser unmittelbar vor Beginn des epileptischen Anfalls auf. EA ereignen sich normalerweise jedoch während Ruhe- oder Schlafphasen (PODELL et al., 1995; JAGGY & BERNARDINI, 1998; LENGWEILER & JAGGY, 1999; DE RISIO et al., 2015). Auch eine Studie aus dem Jahr 2008 bestätigt, dass den epileptischen Anfällen bei Hunden mit IE und symptomatischer Epilepsie in der Regel keine Trigger vorangingen. Außerdem bestand keine Korrelation zwischen Vollmond, Östrus, Stress oder Aufregung (PÁKOZDY et al., 2008). Jedoch wiesen auch hier jeweils 2,6 % der Tiere mit IE und 4 % der Tiere mit symptomatischer Epilepsie auch Anfälle während Aktivitätsphasen auf. Die restlichen 84,3 % der Hunde mit IE und 26,4 % der Hunde mit symptomatischer Epilepsie zeigten EA während Schlaf- oder Ruhephasen (PÁKOZDY et al., 2008). In der vorliegenden Studie haben 21,4 % (15/70 Hunde) mitunter auch Auslöser für die EA gezeigt. Es ist zu beachten, dass jeder dieser Hunde auch Anfälle hatte, denen kein Auslöser vorausging. Dies stimmt mit Ergebnissen aus der Humanmedizin überein, worin Menschen mit Epilepsie selten auch EA infolge von Anstrengung haben können, jedoch die Anfälle auch ohne Anstrengung auftreten (WERZ, 2005). Die 15 Hunde bestanden aus fünf Hunden mit struktureller Epilepsie und zehn Hunden mit idiopathischer Epilepsie. Unter diesen 15 Hunden zeigte ein Hund Würgen bzw. Erbrechen vor den Anfällen, vier Hunde zeigten EA aufgrund von Stress/Aufregung unmittelbar davor, sieben Mal wurden EA während körperlicher Belastung registriert und fünf Mal während eines Spazierganges.

Beim Menschen gibt es Anfälle infolge von Schlafentzug, emotionalem Stress, Menstruation und Anstrengung (WERZ, 2005; HAUT et al., 2007). Bei ca. 10 % der Epilepsiepatienten kann extreme Anstrengung Anfälle provozieren

(NAKKEN, 2000). Die Pathophysiologie bei anstrengungsinduzierten Anfällen ist nicht vollständig bekannt (MOTTA & DUTTON, 2013). Bei Hunden gibt es bisher nur einen Fallbericht von vermuteten anstrengungsinduzierten Anfällen bei einem Mischling (MOTTA & DUTTON, 2013). Außerdem können bei photosensitiven Epilepsieformen flackernde Lichter Auslöser für EA beim Menschen sein (PANAYIOTOPOULOS, 2005). Die visuellen Auslöser sind die häufigsten Ursachen für die Reflexepilepsie des Menschen (ZIFKIN & KASTELEIJN-NOLST TRENITE, 2000). Diese Form der Trigger durch visuelle Stimuli sind auch beim Hund im Zusammenhang mit der Myoklonusepilepsie beschrieben (WEBB et al., 2009; SWAIN et al., 2017; WIELAENDER et al., 2017). Daneben gibt es auch auditorische Stimuli (WEBB et al., 2009; SWAIN et al., 2017). Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2017 wies 43 Fälle von Reflexepilepsie bei Hunden nach. Die häufigsten Auslöser für EA waren der Besuch von bestimmten Orten wie beispielsweise die Tierarztpraxis oder der Hundefriseur. Wobei auch in dieser Studie einige Tiere (18,6 %) EA ebenso ohne Auslöser aufwiesen (SHELL et al., 2017). Somit kann auch emotionaler Stress unmittelbar einen Anfall auslösen, wie es auch bei den vier Hunden unserer Studie der Fall war. Dennoch ist diese Form der reflektorischen EA bei Hunden durchaus selten, was die kleine Fallzahl (44 Fälle) in einem Zeitraum von 14 Jahren in der Studie von SHELL et al. bestätigt (2017).

Schlussfolgernd ist festzuhalten, dass in der Mehrheit der Fälle ein Auslöser im Vorfeld des Bewusstseinsverlustes bei Hunden für das Vorhandensein einer Synkope spricht. Diese kann sowohl vasovagal als auch bedingt durch eine Herzerkrankung oder kardiale Arrhythmie ausgelöst worden sein. Die weitere Abklärung, ob kardial oder vasovagal erfordert dann weitere klinische Untersuchungen. Nur sehr selten zeigen auch neurologische Patienten EA infolge eines Triggers.

### **3. Stress innerhalb von 24 Stunden**

Neben den unmittelbaren Auslösern direkt vor der Synkope oder dem EA wurde auch der Stress in den letzten 24 Stunden (Variable „Stress 24 h“), welcher möglicherweise einen Einfluss auf die Synkopen bzw. Anfälle haben könnte, evaluiert. Keiner der kardialen Patienten erlebte in den letzten 24 Stunden vor der Synkope besonders außergewöhnliche Stresssituationen, welche eine spätere



Synkope zur Folge hatten. Bei immerhin 24,3 % der neurologischen Tiere berichteten die Besitzer von Stress im Vorfeld des EA. Der Eintritt des EA erfolgte in der darauffolgenden Ruhephase. Auch bei Menschen führt Stress zum vermehrten Auftreten epileptischer Anfälle (TEMKIN & DAVIS, 1984; NAKKEN et al., 2005; HAUT et al., 2007; LANG et al., 2018). Zusätzlich wird Schlafmangel als Verursacher aufgeführt (HAUT et al., 2007). Zudem bestätigten Hundebesitzer in einer weiteren Studie, dass stressige Vorkommnisse zum vermehrten Auftreten von Anfällen führten (NETTIFEE et al., 2017).

#### **4. Prä- und postiktale Phase**

Das Vorhandensein einer prä- und postiktalen Phase wurde in unserer Patientenpopulation als Hinweis auf das Vorliegen eines EA identifiziert. 64,3 % der neurologischen Tiere hatten eine präiktale Phase im Vergleich zu lediglich 16,5 % der kardiologischen Hunde. Auch die Regressionsanalyse zeigte, dass sich die Chance darauf zur Gruppe Neurologie zu gehören um das 141-fache erhöhte. In Analogie hierzu wiesen 88,6 % der neurologischen Patienten eine postiktale Phase im Vergleich zu 34 % der kardialen Patienten auf. Die Regressionsanalyse zeigte, dass sich die Chance zur Gruppe Neurologie zu gehören um den Faktor 9 erhöhte, wenn eine postiktale Phase vorhanden war. Auch der Klassifikationsbaum identifizierte die prä- und postiktale Phase als wichtige Unterscheidungskriterien zwischen den beiden Gruppen Kardiologie und Neurologie.

Das Vorhandensein einer präiktalen Phase bei Hunden mit Epilepsie wird ebenso durch eine andere Studie bestätigt. Auch hier zeigten zwei Drittel der Hunde mit IE eine präiktale Phase (JAGGY & BERNARDINI, 1998). Hunde mit Synkopen weisen normalerweise keine präiktalen Veränderungen auf (MARTIN & CORCORAN, 2006; WARE, 2007; YEE, 2009; DE RISIO et al., 2015; RICHTER et al., 2015). 16,5 % der Hunde der Gruppe Kardiologie zeigten mitunter präiktale Veränderungen. Gerade jedoch bei Rhythmusstörungen als Ursache für die Synkope könnten aber Auffälligkeiten wie Schwäche, Taumeln, ruhigeres Verhalten und Apathie bereits mit vorhandenen Arrhythmien in Verbindung stehen. Eine abnorme Atmung könnte bereits von einer dekompensierten Herzerkrankung rühren. In der Humanmedizin sind spezifische Prodromi vor dem Einsetzen des Bewusstseinsverlustes bekannt (GAUER, 2011;

SAKLANI et al., 2013; ALBONI, 2015). Möglicherweise gibt es manche davon auch beim Hund und bedingen die Änderungen des Verhaltens im Vorfeld der Synkope. Allerdings ist der Nachweis solcher Prodromi beim Hund mitunter problematisch.

Grundsätzlich ist aber eine präiktale Phase ein guter Indikator um zwischen Synkope und EA zu unterscheiden. Die Daten zeigen, dass das Vorhandensein einer präiktalen Phase für einen epileptischen Anfall spricht. Die Chance darauf, zur Gruppe der neurologischen Tiere zu gehören erhöht sich dabei um das 141-fache im Gegensatz zu kardialen Patienten.

Das Ergebnis, dass das Vorhandensein einer postiktalen Phase bei der Mehrzahl von Hunden mit Epilepsie vorkommt, stimmt mit anderen Studien aus der Tiermedizin überein (JAGGY & BERNARDINI, 1998; BERENDT & GRAM, 1999; LICHT et al., 2002). Wohingegen Hunde mit Synkopen keine Beeinträchtigung der mentalen Aktivität im Anschluss an das Ereignis zeigen (RUSH, 1999; MARTIN & CORCORAN, 2006; YEE, 2009; DE RISIO et al., 2015; RICHTER et al., 2015). Die in der vorliegenden Studie beobachteten Auffälligkeiten der Hunde der Gruppe Neurologie in der postiktalen Phase (siehe IV. 1.4.2.) stimmen mit den Beobachtungen anderer Autoren überein (JAGGY & BERNARDINI, 1998; BERENDT & GRAM, 1999; LENGWEILER & JAGGY, 1999; LICHT et al., 2002; DE RISIO et al., 2015).

Eine aktuelle Studie beobachtete eine postiktale Phase bei 100 % der Hunde mit struktureller Epilepsie und bei 86,9 % der Hunde mit IE (FREDSO et al., 2017). Unsere Studie weist ähnliche Werte für die Hunde mit IE auf (91,7 %), jedoch nur 77,3 % bei Hunden mit struktureller Epilepsie. Sowohl unsere Studie, als auch die Studie von FREDSO et al. weist jedoch im Bereich der strukturellen Epilepsien kleine Fallzahlen auf, sodass hier noch weitere Studien mit größeren Patientenzahlen sinnvoll sind, um eine Aussage über die Häufigkeit des Auftretens der postiktalen Phase im Vergleich zwischen IE und struktureller Epilepsie machen zu können. Die Studie von PÁKOZDY et al. zeigte, dass man nicht anhand der iktalen Phänomenologie zwischen struktureller oder idiopathischer Epilepsie unterscheiden konnte (2008).

Obwohl die Mehrheit der Epilepsiepatienten der Studie von FREDSO et al. eine postiktale Phase von über 2 Minuten aufwies, gab es immerhin ungefähr 60 %

der Hunde mit nicht epileptischen Anfällen, die ebenso eine postiktale Phase von über zwei Minuten zeigten (FREDSO et al., 2017). In der vorliegenden Studie wiesen ebenso 34 % der Hunde mit Synkopen mitunter eine postiktale Phase auf. Dies erscheint untypisch, da eine Synkope ohne postiktale Verwirrung einhergehen sollte und die vorher bestandene neurologische Funktion wieder erlangt werden sollte (RAY et al., 2014; QUINN, 2015). Allerdings sind in der Humanmedizin auch postiktale Auffälligkeiten im Sinne einer vermehrten Müdigkeit nach Synkopen bekannt (HOEFNAGELS et al., 1991). Daneben werden häufig Schwitzen und Verwirrung als Folge einer kardialen Synkope geschildert (CALKINS et al., 1995). Eine Studie von AMINOFF et al. zeigte, dass die Dauer der postiktalen Verwirrung eng mit der Dauer des Bewusstseinsverlustes bei induzierten rhythmogenen Synkopen korreliert (1988). Auch DUPLYAKOV et al. erklärt, dass das Auftreten von postsynkopaler Verwirrung, Inkontinenz und Konvulsionen während der Synkope mit der Dauer der Asystolie oder Bradykardie in Zusammenhang stehen (2010). Patienten mit vasovagalen Synkopen zeigen durchaus auch postiktale Veränderungen, die mit anhaltend niedrigem Blutdruck in Zusammenhang stehen, wie beispielsweise Müdigkeit, Blässe, Übelkeit und Schwäche (HILZ et al., 2002; WIELING et al., 2009). Die Müdigkeit und Erschöpfung können beim Menschen sogar für mehrere Stunden andauern (VAN DIJK et al., 2009). Auch beim Hund sind ähnliche Mechanismen für das Auftreten von postiktalen Auffälligkeiten sekundär zu Arrhythmie oder niedrigem Blutdruck nach einer Synkope vorstellbar. Dadurch können auch die auftretende Müdigkeit und Schwäche, die ebenso bei den Hunden der Gruppe Kardiologie (21 Tiere) in dieser Studie beobachtet wurden, erklärt werden. Neben vasovagalen Patienten (3/21) und Hunden mit Rhythmusstörungen (8/21) waren hier auch Hunde mit nur strukturellen Herzerkrankungen (7/21) vertreten, sowie drei Hunde mit struktureller Herzerkrankung und Arrhythmie. Auch bei strukturellen Herzerkrankungen kann der Auslöser der Synkope prinzipiell vasovagalen Ursprungs sein. Demnach wären die Müdigkeit und Schwäche wiederum auf den noch anhaltend niedrigen Blutdruck zurück zu führen. PATTESON berichtet ebenso von Verwirrung und vermehrt ruhigen Tieren nach synkopalen Episoden (2014). Auch CALVERT et al. konnten Verwirrung und Benommenheit bei Hunden infolge von Synkopen feststellen (CALVERT et al., 1996). Nach KRAUS können Synkopen aufgrund von kardialen Arrhythmien und verlängerter zerebraler Hypoperfusion ebenso zu

einer verlängerten Regenerationszeit führen (2010).

Schlussfolgernd ist zu bemerken, dass kardiale Patienten selten auch postiktale Veränderungen als Folge einer länger dauernden zerebralen Hypoperfusion aufweisen können. Die Symptome sind meist Verwirrung, Schwäche oder reduzierte Aktivität. Neurologische Ausfälle werden normalerweise nicht beobachtet. Vielmehr jedoch deutet das Vorhandensein einer postiktalen Phase auf das Vorliegen eines EA hin, was die vorliegende Studie zeigen konnte. Damit ist auch die postiktale Phase ein wichtiges Unterscheidungskriterium zwischen Synkope und EA.

## 5. Speicheln

Das Vorhandensein von Speichelfluss war mit Abstand die wichtigste Variable im Variable Importance Plot und im Entscheidungsbaum, um zwischen den Gruppen K und N zu unterscheiden. Lag Speicheln während des Bewusstseinsverlustes vor, so war die Chance darauf, dass es sich um einen epileptischen Anfall handelte um das 114-fache erhöht. Deskriptiv zeigten 82,9 % der neurologischen Patienten Speicheln, im Gegensatz zu lediglich 5,8 % der kardialen Tiere.

PÁKOZDY et al. zeigte weiterhin, dass kein Unterschied in der Ausprägung von Speicheln zwischen Hunden mit symptomatischer oder idiopathischer Epilepsie besteht. Zudem wurden auch hier bei fast 50 % der Hunde mit EA Speicheln während des Iktus beobachtet (2008). Die gleiche Anzahl an speichelnden Hunden wurde auch in einer anderen Studie gezeigt (JAGGY & BERNARDINI, 1998). Eine Studie bei Golden Retrievern wies bei 18/21 Hunden Speicheln während des Iktus nach (LENGWEILER & JAGGY, 1999). Auch LICHT et al. beschreibt Speichelfluss neben Urinabsatz als das am häufigsten auftretende autonome Zeichen bei Hunden mit EA während und/oder nach dem Iktus (2002). Hunde mit Synkopen zeigten äußerst selten Speicheln in der vorliegenden Studie. Dies bestätigt die Aussagen anderer Autoren (RUSH, 1999; MARTIN & CORCORAN, 2006; KRAUS, 2010; PATTESON, 2014). PENNING et al. zeigt lediglich einen Fallbericht einer Katze mit Synkope und Hypersalivation (2009).

In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass Speicheln ein Kriterium ist, welches im Vergleich zu anderen Variablen gut durch den Beobachter beurteilt werden kann (PACKER et al., 2015). Dieses Merkmal wird weniger von der

Subjektivität der Besitzer beeinflusst ist und reflektiert damit auch die Wirklichkeit gut. Dadurch erscheint die Aussagekraft dieses Parameters sehr sicher. Zusammenfassend kann daher gesagt werden, dass sich Speicheln äußerst gut als klinischer Parameter zur Unterscheidung eines EA von einer Synkope eignet.

## **6. Urin- und/oder Kotabsatz**

Bei der Betrachtung der einzelnen Variablen zeigten 20,4 % der Hunde in Gruppe Kardiologie Urinabsatz während der Synkope im Vergleich zu 68,6 % der Hunde aus Gruppe Neurologie. Kotabsatz während einer Synkope war unter den kardialen Patienten sehr selten vorhanden (8,7 %). Wohingegen über ein Drittel der Hunde (37,1 %) aus Gruppe Neurologie Kotabsatz während eines EA aufwiesen. In der logistischen Regressionsanalyse wurden beide Variablen zusammengefasst. Das bedeutet, dass entweder Urin- oder Kotabsatz vorliegen konnte aber auch beides gleichzeitig möglich war. Das Vorhandensein dieses Merkmals erhöhte die Chance darauf, dass es sich um einen epileptischen Anfall handelte um dem Faktor 14. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass Hunde ohne Miktion und Kotabsatz während eines Bewusstseinsverlustes mit einer höheren Chance kardiale Patienten sind.

Die mögliche Entleerung der Harnblase während einer Synkope ist in der tier- und humanmedizinischen Literatur beschrieben (DUVOISIN, 1962; HOEFNAGELS et al., 1991; KITTLESON, 1998a; RUSH, 1999; HILZ et al., 2002; WRAY, 2005; MARTIN & CORCORAN, 2006; WARE, 2007; YEE, 2009; KRAUS, 2010; PATTESON, 2014). Allerdings gibt es unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit des Vorkommens. So ist nach KRAUS der Urinabsatz eher ungewöhnlich (2010), wobei nach WARE Urinabsatz häufig auftritt (2007). In der Humanmedizin kommt es bei ungefähr einem Viertel der Patienten zu Harninkontinenz während einer Synkope (HOEFNAGELS et al., 1991; ROMME et al., 2008; VAN DIJK et al., 2009). Diese Zahlen wurden in der vorliegenden Studie beim Hund bestätigt. Beim Menschen eignet sich dieses Merkmal jedoch nicht verlässlich zur Unterscheidung zwischen Synkopen und EA (VAN DIJK et al., 2009; BRIGO et al., 2013). Im Gegensatz zur Humanmedizin wurde in dieser Studie aber ein statistisch signifikanter Effekt ermittelt. Somit ist das Auftreten von Urin- und/oder Kotabsatz während eines Bewusstseinsverlustes mit einer höheren Chance

neurologisch bedingt. Zusätzlich bestätigen auch andere Autoren das vermehrte Vorkommen von Harninkontinenz bei EA im Vergleich zu Synkopen (BRITTON, 2004; DE RISIO et al., 2015; RICHTER et al., 2015). Da unsere Ergebnisse in Bezug auf die Fähigkeit zwischen den beiden Symptomen zu unterscheiden widersprüchlich zu den Ergebnissen der Humanmedizin sind, sollten hier weitere Studien folgen. Möglicherweise liegt der statistisch signifikante Effekt der vorliegenden Studie darin begründet, dass eine Vielzahl der neurologischen Patienten Urinabsatz zeigte. Denn mehr als zwei Drittel der Hunde der Gruppe Neurologie zeigten Harninkontinenz während der Anfälle. Eine Studie bei Golden Retrievern mit IE zeigte ebenso bei 81 % der Hunde Urinieren während des Iktus (LENGWEILER & JAGGY, 1999). In einer anderen Studie bei Hunden mit idiopathischer Epilepsie wiesen jedoch lediglich ein Drittel der Patienten dieses Merkmal auf (JAGGY & BERNARDINI, 1998). Auch in der Studie von PÁKOZDY et al. zeigten nur 27/115 Hunden mit idiopathischer Epilepsie und 28/125 Hunden mit symptomatischer Epilepsie Urinabsatz während des Iktus (2008).

Sowohl bei Menschen als auch bei Tieren kommt es während einer Synkope äußerst selten zu Kotinkontinenz (WAYNE, 1961; HILZ et al., 2002; WARE, 2007; ROMME et al., 2008). Wohingegen Kotabsatz während des Iktus zu den klassischen Zeichen eines neurologischen Bewusstseinsverlustes gehört (QUESNEL, 2005; PATTESON, 2014). Auch in der vorliegenden Studie zeigte nur ein kleiner Teil der Patienten mit kardiovaskulärer Synkope Kotabsatz (8,7 %). Dies bestätigt wiederum die Aussagen der anderen Autoren. Unsere neurologischen Patienten zeigten hingegen häufiger Kotabsatz während eines Anfalls, als Folge einer autonomen Aktivierung. Entsprechend der Situation beim Urinabsatz wiesen ebenfalls wieder mehr neurologische Patienten Kotabsatz auf als in einer anderen Studie. Unsere Patientenpopulation der Gruppe Neurologie war zu über einem Drittel betroffen (37,1 %), wohingegen bei PÁKOZDY et al. (2008) lediglich 33/240 Hunden (13,75 %) Kotabsatz zeigten. Unsere Ergebnisse zeigen letztlich, dass sich das Vorhandensein von Kotabsatz während des Ereignisses als statistisch signifikanter Hinweis auf das Vorliegen eines epileptischen Anfalls erwies.

## 7. Dauer

Hunde mit einer Dauer des Bewusstseinsverlustes von über einer Minute hatten eine 24-fach höhere Chance zur Gruppe Neurologie zu gehören und damit einen EA als Ursache aufzuweisen. Im Gegenzug bedeutet dies, dass Hunde mit einem Bewusstseinsverlust von unter einer Minute eine höhere Chance darauf hatten eine kardiovaskuläre Ursache aufzuweisen.

In der Literatur wird die Dauer der Synkope mit wenigen Sekunden beschrieben (KITTLESON, 1998a; WRAY, 2005; DE RISIO et al., 2015; RICHTER et al., 2015). Die Dauer eines epileptischen Anfalls hingegen wird mit Sekunden bis Minuten angegeben (PODELL, 1996; KITTLESON, 1998a; PODELL, 2004; RENTMEISTER, 2013; DE RISIO et al., 2015; RICHTER et al., 2015). Ein EA über 5 Minuten wird als SE bezeichnet (BERENDT et al., 2015; DE RISIO et al., 2015). Gelegentlich kann jedoch auch eine Synkope ein paar Minuten andauern (MARTIN & CORCORAN, 2006). CALVERT et al. beschreibt Zeitspannen von 45 Sekunden bis zu zwei Minuten bei Dobermännern mit Kardiomyopathie und Synkopen (1996). In einer Studie mit 125 Hunden mit IE lag die Dauer des Iktus bei 72 % zwischen 30 Sekunden und fünf Minuten (JAGGY & BERNARDINI, 1998). Ähnliche Ergebnisse zeigte die Untersuchung von 119 epileptischen Anfällen bei den Rassen Pudel und Dalmatiner, welche im Mittel fünf Minuten dauerten. Der Median lag bei 3,2 Minuten (LICHT et al., 2002). PÁKOZDY et al. kam zu ähnlichen Werten mit einer mittleren Dauer von 3,06 Minuten für Hunde mit IE und 4,8 Minuten für Hunde mit symptomatischer Epilepsie (2008). Zeitangaben für synkopale Bewusstseinsverluste in der Humanmedizin liegen in der Regel unter 20 - 30 Sekunden (BRITTON, 2004; MOYA et al., 2009; DUPLYAKOV et al., 2010; DOVJAK, 2014). Nur selten dauert die Synkope länger als 2 - 3 Minuten (RAY et al., 2014).

Eine Einschränkung dieser Variable in der vorliegenden Studie besteht darin, dass Besitzer mitunter Schwierigkeiten in der Einschätzung der Dauer des Bewusstseinsverlustes haben. Das liegt auch daran, dass es zum Teil nicht leicht zu erkennen ist, wann der Iktus endet und die postiktale Phase beginnt (LICHT et al., 2002). Zudem neigen die Beobachter dazu die Dauer zu überschätzen (VAN DIJK et al., 2009). Daher sind exakte Zeitangaben sicherlich mit Vorsicht zu betrachten. Dennoch ist die Tendenz zu erkennen, dass Synkopen in der Regel kurz sind, deren Dauer unter einer Minute liegt und EA in der Regel etwas länger

dauern. Die ermittelten Werte der vorliegenden Studie bestätigen folglich die bisher angenommen Zeitspannen für die Dauer der Synkope bzw. des EA.

## **8. Alter**

Der Variable Importance Plot führt das Alter der Hunde bei erstem Anfall/Synkope als die fünftwichtigste Variable zur Unterscheidung der beiden Patientengruppen auf. Dabei betrachtet das statistische Modell jeweils eine Erhöhung des Alters um 4 Jahre. Je älter die Hunde beim ersten Anfall waren, desto höher war die Chance, dass sie zur Gruppe Kardiologie gehörten.

FREDSO et al. konnten bei Hunden mit idiopathischer Epilepsie das mediane Alter bei erstem Anfall mit 35 Monaten (2,9 Jahre) beobachten, wohingegen die Hunde mit struktureller Epilepsie im Median 59 Monate (4,9 Jahre) alt waren (2017). Eine Langzeitstudie aus Japan ermittelte ähnliche Werte mit einem medianen Alter von 2,5 Jahren bei IE und 5,5 Jahren bei Hunden mit struktureller Epilepsie (HAMAMOTO et al., 2016). Eine Studie bei 25 Hunden der Rasse Golden Retriever mit IE ermittelte ebenso ein durchschnittliches Alter bei erstem Anfall von 2,1 Jahren bei weiblichen und 1,9 Jahren bei männlichen Tieren (LENGWEILER & JAGGY, 1999). In einer Studie mit höherer Fallzahl (125 Hunde) unterschiedlicher Rassen lag das mittlere Alter bei dem ersten Anfall bei 2,7 Jahren (JAGGY & BERNARDINI, 1998). Wohingegen eine andere Studie das mediane Alter für Hunde mit IE mit 4,11 Jahren und für Hunde mit symptomatischer Epilepsie mit 7,38 Jahren angibt (PÁKOZDY et al., 2008). Im Gegensatz zu diesen Studien stehen die Ergebnisse einer Arbeit aus dem Jahr 2015: Betrachtet wurde die Prävalenz von primärer und sekundärer Epilepsie in verschiedenen Altersgruppen bei Auftreten des ersten Anfalls. Dabei waren alle eingeschlossenen Hunde jedoch mindestens 5 Jahre oder älter. Die vier Altersgruppen waren 5 - 7 Jahre, 8 - 10 Jahre, 11 - 13 Jahre und über 14 Jahre. Diese Studie konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen primärer und sekundärer Epilepsie in den Altersgruppen feststellen (GHORMLEY et al., 2015). Außerdem wurden immerhin 35 % der Hunde mit primärer Epilepsie diagnostiziert, obwohl ihr Alter bei erstem Anfall über 5 Jahren lag (GHORMLEY et al., 2015).

Für die Synkope beim Hund fehlt nach Wissen der Autorin vergleichbare Literatur, die das Alter bei erstmaligem Auftreten der Synkope betrachtet.



Lediglich BARNETT et al. betrachtete das Alter bei Erstvorstellung bei 153 Hunden mit Kollaps (59 Hunde), Synkope (59 Hunde), Leistungsintoleranz (38 Hunde) und anderen Episoden, wie zum Beispiel Schwäche (21 Hunde) (2011). Das mediane Alter bei Erstvorstellung lag bei 3,33 Jahren. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Alter bei Erstvorstellung innerhalb der verschiedenen Gruppen (BARNETT et al., 2011). In der Humanmedizin wiederum finden sich durchaus unterschiedliche Altersverteilungen für das Auftreten von Synkopen (VAN DIJK et al., 2009). Die Inzidenz für Reflexsynkopen hat ihren Höhepunkt im Alter von 13 - 16 Jahren und in der Altersgruppe über 60 Jahren (VAN DIJK et al., 2009). Seltener tritt die Reflexsynkope in der Altersspanne zwischen 35 - 60 Jahren auf. Kardiale Synkopen bei Kindern sind selten, wohingegen sie bei Menschen über 60 Jahren neben orthostatischer Hypotension und Reflexsynkopen häufig vertreten sind (VAN DIJK et al., 2009). Bei der Epilepsie beim Menschen besteht eine bimodale Verteilung mit einer ersten Spitze in der frühen Kindheit und einer zweiten Spitze in der älteren Patientenpopulation (KOTSOPOULOS et al., 2005; OLAFSSON et al., 2005; SILLANPÄÄ et al., 2006; VAN DIJK et al., 2009).

Abschließend bleibt zu erwähnen, dass in der vorliegenden Studie das Alter zwar im Variable Importance Plot an 5. Stelle steht, jedoch in der Regressionsanalyse durch die Variablenselektion aussortiert wurde. Da die Regressionsanalyse alle Variablen auch miteinander im Vergleich zur Zielgröße betrachtet, zeigt dies, dass es andere Variablen gab, die besser zwischen den beiden Gruppen unterscheiden konnten. Aufgrund dessen und der im obigen Teil beschriebenen unterschiedlichen Zahlenangaben was das Alter bei dem ersten Anfall anbelangt, sowie aufgrund der fehlenden Datenlage zum Alter bei Eintritt der ersten Synkope in der Tiermedizin, erscheint die Variable Alter weniger gut geeignet, um zwischen Synkope und epileptischen Anfall zu unterscheiden.

## **9. Kieferschlagen**

Die Variable Kieferschlagen war zwar in der logistischen Regressionsanalyse nicht statistisch signifikant, jedoch konnte das zweite statistische Modell mit dem Variable Importance Plot zeigen, dass es die sechstwichtigste Variable darstellt in der Unterscheidung der beiden Gruppen Kardiologie und Neurologie. In der Einzelanalyse der Variablen zeigte sich zudem, dass nur 3,9 % der kardialen

Patienten Kieferschlagen zeigten. Wohingegen fast die Hälfte (48,6 %) der neurologischen Patienten dieses Merkmal aufwies. Auch LICHT et al. beobachtete häufig Kaubewegungen als Automatismen während des Iktus oder im unmittelbaren Anschluss darauf bei Hunden mit idiopathischer Epilepsie (2002). Weitere Autoren bestätigen das Auftreten von Kieferschlagen während des Iktus bei epileptischen Anfällen bei Hunden (LENGWEILER & JAGGY, 1999; RUSH, 1999; CHANDLER, 2006). Lediglich ein Fallbericht einer Katze beschreibt Kauen der Lippen während einer Synkope aufgrund eines AV-Blocks zweiten und dritten Grades (PENNING et al., 2009).

In der Humanmedizin wird in diesem Zusammenhang vom Zungenbiss gesprochen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie reflektieren die Aussage, wonach beim Menschen äußerst selten ein Zungenbiss bei einer Synkope vorkommt (HOEFNAGELS et al., 1991; NEWMAN & GRAVES, 2001; BRITTON, 2004; DUPLYAKOV et al., 2010), es hingegen aber ein geläufiges Symptom bei epileptischen Anfällen ist (BRITTON, 2004; PETKAR et al., 2006). SHELDON et al. identifizierte den Zungenbiss als ein signifikantes Merkmal welches für das Vorhandensein eines epileptischen Anfalls und im Umkehrschluss gegen eine Synkope spricht (2002). Genauer betrachtet findet man bei epileptischen Anfällen in der Regel einen seitlichen Zungenbiss beim Menschen (SHELDON et al., 2006).

Schlussfolgernd lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie die bisherigen Beobachtungen bestätigen. Somit kommt Kieferschlagen nur in Ausnahmefällen bei einer Synkope vor und ist normalerweise ein Zeichen für das Vorliegen eines epileptischen Anfalls.

## **10. Limitationen**

SUTTON et al. betont wie wichtig es ist, nicht nur eine Episode als Entscheidungskriterium zu nehmen, sondern die Summation aller Episoden (2014). Dies wurde in der vorliegenden Studie dadurch realisiert, dass die Besitzer Episoden unterschiedlicher Phänomenologie genau beschreiben sollten und dann auch alle gezeigten Merkmale mit in die Auswertung eingingen.

Die Limitation dieser Arbeit ist das retrospektive Studiendesign. Deshalb liegen

keine standardisierten Untersuchungen und keine Kontrollgruppe der Patienten vor. Außerdem handelt es sich bei den Hunden ausschließlich um Fälle aus einer Überweisungsklinik. Dies könnte möglicherweise dazu führen, dass vor allem besonders schwierige oder unklare Fälle vorgestellt wurden.

Eine weitere Limitation der Studie ist, dass die Evaluierung der Mehrheit der klinischen Charakteristika auf den Beobachtungen der Besitzer basiert. Es ist möglich, dass die Augenzeugen manchmal unbeabsichtigt falsche Angaben zu den Vorkommnissen gemacht haben (THIJS et al., 2008; DUPLYAKOV et al., 2010; PACKER et al., 2015). Die Informationen der Besitzer sind immer subjektive Empfindungen (PODELL, 1999; JURINA et al., 2013). Diese korrelieren möglicherweise schlechter mit der Wirklichkeit (PÁKOZDY et al., 2008; JURINA et al., 2013). Eine Videoaufzeichnung wäre der Beobachtung der Besitzer überlegen und unterscheidet sich mitunter von den berichteten Erlebnissen (JURINA et al., 2013). Eine Videoaufnahme ist bei selten auftretenden Ereignissen jedoch schwer zu realisieren. Zudem sind viele Besitzer während einer Synkope bzw. während eines EA derart erschrocken, dass sie nicht in der Lage sind das Geschehen zu filmen. Daher ist der Vorbericht häufig das Einzige, mit dem der Kliniker arbeiten kann. In der vorliegenden Studie liegen jedoch bei über der Hälfte der Fälle über zehn Anfälle/Synkopen vor, was wiederum bedeutet, dass viele Besitzer mehrmals die Ereignisse beobachten konnten. Dies führt auch zu einer besseren Genauigkeit ihrer Beschreibungen (THIJS et al., 2008). Auch CHANDLER et al. bestätigt, dass die Besitzer in vielen Fällen äußerst genaue Beschreibungen der Anfälle ihres Hundes schildern können (2006). Dennoch beschreibt PACKER et al., dass die Übereinstimmung bei der Beurteilung von Videoaufnahmen paroxysmaler Ereignisse bei Hunden und Katzen in Bezug auf das Vorliegen eines EA, Anfallstyp, Bewusstseinszustand und das Vorhandensein von autonomen und motorischen Zeichen selbst unter Tierärzten lediglich mittelmäßig war. Dabei wurden praktische Tierärzte mit Spezialisten verglichen. In dieser Studie wiesen allerdings die generalisierten Anfälle noch das höchste Level an Übereinstimmung auf (PACKER et al., 2015). In der hier vorliegenden Studie wurden ebenso nur generalisierte Anfälle eingeschlossen. Außerdem konnte in der Studie von PACKER et al. gezeigt werden, dass bezüglich der Beurteilung des Vorhandenseins von Speicheln eine gute Übereinstimmung bestand (2015). Eine

andere Studie beschreibt, dass die Beurteilung eines Augenzeugen in Bezug auf den Muskeltonus eine hohe Exaktheit besitzt (THIJS et al., 2008). Daher kann man davon ausgehen, dass diese beiden Charakteristika (Speichern und motorische Aktivität der Gliedmaßen) auch in der vorliegenden Studie adäquat durch die Besitzer beurteilt werden konnten. PACKER et al. kommt zur Schlussfolgerung, dass eine alleinige Betrachtung einer Videosequenz in Isolation von anderen Befunden nicht sinnvoll ist um einen EA zu diagnostizieren (2015). In Analogie hierzu sollte auch der Vorbericht nicht allein zur ätiologischen Diagnosestellung eines Bewusstseinsverlustes genutzt werden, sondern es sollte immer die Kombination aus Vorbericht, klinischer Untersuchung und weiteren diagnostischen Maßnahmen betrachtet werden.

Trotzdem sind sich viele Autoren der Human- und Tiermedizin einig darüber, dass der Nutzen des klinischen Vorberichts unumstritten ist und der Schlüssel zur Unterscheidung von Synkope und EA bleibt (BRIGNOLE et al., 2001; COLMAN et al., 2004; WRAY, 2005; CHANDLER, 2006; MOYA et al., 2009; DUPLYAKOV et al., 2010; JURINA et al., 2013; PATTESON, 2014). Die FAST-Studie ermittelte eine hohe diagnostische Genauigkeit und Erfolg im Hinblick auf die Diagnose eines TLOC mit Hilfe des klinischen Vorberichts, der Allgemeinuntersuchung und der Durchführung eines EKG beim Menschen (VAN DIJK et al., 2008). Sie bestätigen damit die Ergebnisse einer Studie aus dem Jahre 1997 (LINZER et al.). Wichtig ist, den Besitzern keine Fragen zu stellen, die sie zu einer bestimmten Aussage führen, sondern offen gestellte Fragen zu formulieren (WIELING et al., 2015). Dies wurde in dieser Dissertation bei der Befragung der Patientenbesitzer beachtet, indem das Ereignis zuerst durch den Besitzer frei erzählt wurde. Daraufhin wurden mit Hilfe von offen gestellten Fragen noch fehlende Informationen eingeholt, um eine detaillierte Beschreibung der Vorfälle zu erlangen. Damit war sichergestellt, dass den Besitzern keine Antworten vorgegeben wurden.

In der vorliegenden Studie wurden die Daten sowohl durch ein Telefoninterview mit den Besitzern als auch durch einen E-Mail-Fragebogen erhoben. Es erfolgte aber in der Auswertung keine Unterscheidung auf welchem Weg die Informationen erhalten wurden. Es ist durchaus möglich, dass zu den Patienten, bei welchen ein Telefoninterview vorlag, detailliertere Informationen zum Hergang der Ereignisse vorlagen, als bei denen die über E-Mail kontaktiert

wurden. Daher wurde darauf geachtet, dass in die statistische Auswertung nur Informationen eingingen, die durch beide Befragungsweisen gleichartig beantwortet werden konnten. Wenn also nach dem Vorhandensein eines bestimmten Merkmals gefragt wurde, war es irrelevant, ob die Besitzer am Telefon eine Auskunft darüber gaben oder über den E-Mail-Fragebogen. Zusätzliche Informationen, die über das Telefonat gewonnen wurden und aber wiederum im vergleichbarer Weise bei den Fällen mit E-Mail-Fragebogen fehlten, wurden nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

## **11. Schlussfolgerungen**

Die vorliegenden Daten zeigen eindeutig, dass Speicheln das wichtigste Unterscheidungskriterium zwischen Synkopen und epileptischen Anfällen darstellt. Ist es vorhanden, spricht es für das Vorliegen eines epileptischen Anfalls. Außerdem sprechen das Vorhandensein von Urin- und/oder Kotabsatz, einer präiktalen und postiktalen Phase sowie die Dauer des Bewusstseinsverlustes über einer Minute für das Vorliegen eines epileptischen Anfalls. Die Abwesenheit dieser Merkmale argumentiert umgekehrt für das Vorliegen eines synkopalen Bewusstseinsverlustes. Darüber hinaus zeigt die Studie klar, dass Synkopen häufiger als erwartet mit motorischer Aktivität der Gliedmaßen einhergehen. Zusätzlich steht in vielen Fällen ein unmittelbarer Auslöser im Vorfeld des kardiovaskulären Bewusstseinsverlustes im Gegensatz zum neurologischen Patienten.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Synkope und der epileptische Anfall sind beide durch einen transienten Bewusstseinsverlust gekennzeichnet. Die Synkope tritt als Folge einer zerebralen Hypoperfusion ein, wohingegen der epileptische Anfall das Ergebnis einer hypersynchronen, exzessiven und abnormalen Aktivität von neuronalen Netzwerken darstellt. Synkopen bei Hunden können anhand ihrer Ätiologie in kardiale Synkopen und Reflexsynkopen eingeteilt werden. Epileptische Anfälle entstehen aufgrund einer idiopathischen oder strukturellen Epilepsie.

Die klinischen Charakteristika von Synkopen und epileptischen Anfällen können einander ähneln. Daher bereitet die Unterscheidung der beiden Krankheitssymptome im klinischen Alltag durchaus Schwierigkeiten. Das Ziel dieser Studie war deshalb, eine detaillierte Beschreibung der klinischen Charakteristika von Synkopen und epileptischen Anfällen bei Hunden zu erstellen. Außerdem sollten Merkmale zur besseren Unterscheidung identifiziert werden, basierend auf dem Vorbericht der Besitzer und der klinischen Allgemeinuntersuchung. Dafür wurde retrospektiv eine Stichprobe von Hunden mit Synkopen und epileptischen Anfällen ausgewählt, welche im Zeitraum von 2009 - 2015 an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden. Es wurden zwei Patientengruppen gebildet: die Gruppe K (Kardiologie) und die Gruppe N (Neurologie). Das Einschlusskriterium für die Gruppe K war das Vorhandensein von mindestens einer Synkope aufgrund einer strukturellen Herzerkrankung, kardialen Arrhythmie oder einer vasovagalen Ursache. Die Hunde mit vasovagaler Synkope mussten zusätzlich einen Auslöser im Vorfeld des Bewusstseinsverlustes aufweisen und durften keine klinisch relevanten Herzerkrankungen oder Arrhythmien im 24-Stunden EKG aufweisen. Hunde mit struktureller Herzerkrankung wurden mittels Echokardiographie diagnostiziert, Hunde mit Arrhythmie mit Hilfe eines Kurzzeit- oder Langzeit-EKG. In die Gruppe N wurden Hunde mit idiopathischer oder struktureller Epilepsie eingeschlossen. Alle Hunde mussten mindestens zwei generalisierte, tonisch-klonische Anfälle aufweisen. Die idiopathische Epilepsie ist eine klinische Ausschlussdiagnose. Zum Einschluss geeigneter Patienten erfolgte daher eine Orientierung an den Diagnosekriterien der International

Veterinary Epilepsy Task Force. Zusätzlich erhielten alle diese Hunde Langzeittherapie mit Antiepileptika. Hunde mit struktureller Epilepsie wurden anhand einer abnormalen neurologischen Untersuchung und/oder eines Befundes in der MRT/CT inkludiert. Insgesamt wurden 173 Hunde in die Studie aufgenommen (103 Gruppe K; 70 Gruppe N). Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv, sowie mit Hilfe eines Variable Importance Plot mit Entscheidungsbaum und mittels einer logistischen Regressionsanalyse. Die Studie zeigte, dass Speicheln mit Abstand die wichtigste Variable zur Unterscheidung zwischen Synkope und epileptischen Anfall beim Hund darstellte. Deskriptiv zeigten 82,9 % der neurologischen Patienten Speichelfluss, im Gegensatz zu lediglich 5,8 % der kardialen Tiere. Nach der Variable Speicheln waren die folgenden beiden Unterscheidungskriterien im Entscheidungsbaum das Vorhandensein einer prä- und postiktalen Phase. Die logistische Regressionsanalyse zeigte, dass sich bei Speicheln während des Bewusstseinsverlustes die Chance zur Gruppe N zu gehören um das 114-fache erhöhte. Weitere statistisch signifikante Variablen, die für das Vorliegen eines epileptischen Anfalls sprachen, waren das Vorhandensein von Urin- und/oder Kotabsatz während des Bewusstseinsverlustes, die Dauer des Bewusstseinsverlustes über einer Minute sowie das Vorhandensein einer präiktalen und postiktalen Phase. Sie erhöhten die Chance darauf, dass ein Tier zur Gruppe N gehörte um den Faktor 14, 24, 141 bzw. 9. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass die Abwesenheit dieser Charakteristika und die Dauer von unter einer Minute die Chance darauf erhöhte, dass es sich um ein Tier der Gruppe K handelte. Ein unmittelbarer Auslöser im Vorfeld des Ereignisses erhöhte zudem die Chance, dass es sich um eine Synkope handelte um das 26-fache. Außerdem zeigten 47,6 % der kardiologischen Patienten motorische Aktivität der Gliedmaßen während der Synkope.

Schlussfolgernd stellt Speicheln als Zeichen einer autonomen Aktivierung das wichtigste Unterscheidungskriterium zwischen Synkopen und epileptischen Anfällen dar. Daneben weisen das Vorhandensein von Urin- und/oder Kotabsatz, einer präiktalen und postiktalen Phase, sowie die Dauer des Bewusstseinsverlustes über einer Minute auf das Vorliegen eines epileptischen Anfalls hin. Synkopen gehen außerdem häufiger als erwartet mit motorischer Aktivität der Gliedmaßen einher und es gibt häufig einen unmittelbareren Auslöser im Vorfeld der

kardiovaskulären Ohnmacht. Die Resultate dieser Studie sollen bei der Diagnosefindung für einen transienten Bewusstseinsverlust helfen und dem praktischen Tierarzt Hinweise geben, ob eine weitere diagnostische Aufarbeitung mehr kardiologisch oder neurologisch orientiert sein sollte. Dabei ist es wichtig, nicht nur einzelne Variablen zu betrachten, sondern das Tier als Ganzes anzusehen. Dann kann mit dem Vorbericht und der klinischen Untersuchung ein Plan für die weitere Diagnostik erarbeitet werden und die Wahrscheinlichkeit für eine sichere Diagnosestellung erhöht werden.



## VII. SUMMARY

Syncope and seizures are both marked by transient loss of consciousness. Syncope is the result of cerebral hypoperfusion, whereas seizures arise due to hypersynchronous, excessive and abnormal activity of neuronal networks. Syncope in the dog may be etiologically classified into syncope of cardiac origin and reflex syncope. Epileptic seizures originate from idiopathic or structural epilepsy.

The characteristics of syncope and seizure may be similar. Consequently, the differentiation of the two symptoms in the clinical setting can be challenging. The aim of the study was therefore to create a detailed description of the characteristics of syncope and seizures in dogs. In addition, we sought to establish criteria to distinguish between seizures and syncope based on clinical history and physical examination of the patient. Client-owned dogs that were examined at the Clinic of Small Animal Medicine of the LMU Munich between 2009 and 2015 and were diagnosed with syncope or seizures were retrospectively included in the study. Two patient groups were formed: group cardiology (K) and group neurology (N). Inclusion criteria for group K was at least one syncope because of a structural heart disease, cardiac arrhythmia or vasovagal syncope. Dogs with vasovagal syncope had no clinically significant cardiac disease nor clinically relevant arrhythmia on 24-hour Holter ECG. Furthermore, they ought to show a trigger before the syncopal event. Structural cardiac disease was diagnosed by means of echocardiographic examination. Cardiac arrhythmia was diagnosed by short-time ECG or Holter ECG. Group N comprised dogs with idiopathic or structural epilepsy. All dogs must have had at least two generalized tonic-clonic epileptic seizures. As the diagnosis of idiopathic epilepsy is one of exclusion, the choice of animals was based on following the criteria for diagnosis of the International Veterinary Epilepsy Task Force. Besides this, all these dogs received long-term epilepsy therapy. Dogs with structural epilepsy were included based on abnormal findings in the neurological examination or abnormal MRI or CT. In total 173 dogs met the inclusion criteria (103 dogs group C; 70 dogs group N). Statistical evaluation was made by means of descriptive statistics, a variable importance plot with decision tree and logistic regression. Results of the study

showed that salivation is the most important variable to distinguish between syncope and seizure in dogs. 82.9 % of dogs of group N showed salivation in contrast to only 5.8 % of dogs out of group C. Besides salivation the next two important variables of differentiation were the evidence of a preictal or postictal period. The logistic regression analysis revealed that salivation increases the chance to belong to group N by 114-times. Further statistically significant variables of group N that argued for a seizure were the occurrence of urination and/or defecation whilst loss of consciousness, duration of loss of consciousness > 1 minute as well as the appearance of a preictal and postictal period. These variables raise the chance of belonging to group N 14-, 24-, 141- or 9-fold respectively. The absence of the features and the duration of loss of consciousness < 1 minute implies the chance of belonging to group K. An immediate trigger prior to the loss of consciousness argued for the incidence of a syncope with an increased chance of 26-times. Over and above 47.6 % of patients from group K showed motor activity of the limbs meanwhile syncope.

In summary, salivation as a sign of autonomic activation is the most important criteria to discriminate between syncope and seizure. Furthermore, the presence of urination and/or defecation, a preictal and postictal period as well as the duration of loss of consciousness > 1 minute points to an epileptic seizure. Dogs with syncope on the other hand often show an immediate trigger prior to the event. Additionally, motor activity of the limbs whilst a syncopal episode was more commonly observed than previously thought. The results of this study aim to increase the probability for a correct diagnosis of syncope and seizure in the clinical setting and can give a clue whether the diagnostic workup should be more cardiological or neurological. At the same time, it is very important to view the animal and its clinical history as a whole and not only to consider isolated individual features. Then the clinical history and physical examination can pave the way to find a plan for the following diagnostic workup and so increase the probability of finding the right diagnosis for the transient loss of consciousness.

---

**VIII. LITERATURVERZEICHNIS**

Alboni P. The different clinical presentations of vasovagal syncope. *Heart* 2015; 101: 674-8.

Altenmüller DM, Zehender M, Schulze-Bonhage A. High-grade atrioventricular block triggered by spontaneous and stimulation-induced epileptic activity in the left temporal lobe. *Epilepsia* 2004; 45: 1640-4.

Aminoff MJ, Scheinman MM, Griffin JC, Herre JM. Electrocerebral accompaniments of syncope associated with malignant ventricular arrhythmias. *Ann Intern Med* 1988; 108: 791-6.

Arnar DO. Syncope in patients with structural heart disease. *J Intern Med* 2013; 273: 336-44.

Atkins CE, Kanter R, Wright K, Saba Z, Baty C, Swanson C, Bai S, Keene BW. Orthodromic reciprocating tachycardia and heart failure in a dog with a concealed posteroseptal accessory pathway. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 43-9.

Baatz G (2002) EKG bei Hund und Katze: Anfertigung, Auswertung, Interpretation; mit 91 Elektrokardiogrammen und 13 Tabellen. Schattauer, Stuttgart.

Barnett L, Martin MW, Todd J, Smith S, Cobb M. A retrospective study of 153 cases of undiagnosed collapse, syncope or exercise intolerance: the outcomes. *J Small Anim Pract* 2011; 52: 26-31.

Basso C, Fox PR, Meurs KM, Towbin JA, Spier AW, Calabrese F, Maron BJ, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy causing sudden cardiac death in boxer dogs: a new animal model of human disease. *Circulation* 2004; 109: 1180-5.

---

Benditt DG, Nguyen JT. Syncope: therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1741-51.

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, Hogenhaven H, Flagstad A, Dam M. Electroencephalography in dogs with epilepsy: similarities between human and canine findings. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 276-83.

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, Farquhar RG, Mandigers PJ, Pakozdy A, Bhatti SF, De Risio L, Fischer A, Long S, Matiasek K, Munana K, Patterson EE, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res* 2015; 11: 182.

Bergfeldt L. Differential diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. *Heart* 2003; 89: 353-8.

Bestawros M, Darbar D, Arain A, Abou-Khalil B, Plummer D, Dupont WD, Raj SR. Ictal asystole and ictal syncope: insights into clinical management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 159-64.

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.

Billen F, Van Israel N. Syncope secondary to transient atrioventricular block in a

---

German shepherd dog with dilated cardiomyopathy and atrial fibrillation. *J Vet Cardiol* 2006; 8: 63-8.

Black V, Garosi L, Lowrie M, Harvey RJ, Gale J. Phenotypic characterisation of canine epileptoid cramping syndrome in the Border terrier. *J Small Anim Pract* 2014; 55: 102-7.

Blades Golubovic S, Rossmeisl JH, Jr. Status epilepticus in dogs and cats, part 1: etiopathogenesis, epidemiology, and diagnosis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2017; 27: 278-87.

Bomassi E, Rousselot J, Libermann S, Raymond Letron I, Etchepareborde S, Misbach C. Atrial cardiomyopathy in an adult Labrador retriever dog. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2017; 159: 594-9.

Bonagura JD, Twedt DC. Bradyarrhythmias. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XV* St Louis: Elsevier Saunders 2013: 731-7.

Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, Bellino C, La Rosa G, Zanatta R, Haggstrom J, Tarducci A. Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008; 22: 120-8.

Brauer C, Kastner SB, Rohn K, Schenk HC, Tunsmeier J, Tipold A. Electroencephalographic recordings in dogs suffering from idiopathic and symptomatic epilepsy: diagnostic value of interictal short time EEG protocols supplemented by two activation techniques. *Vet J* 2012; 193: 185-92.

Bright JM, Toal RL, Blackford LA. Right ventricular outflow obstruction caused by primary cardiac neoplasia. Clinical features in two dogs. *J Vet Intern Med* 1990; 4: 12-6.

---

Bright JM, Cali JV. Clinical usefulness of cardiac event recording in dogs and cats examined because of syncope, episodic collapse, or intermittent weakness: 60 cases (1997-1999). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 1110-4.

Brignole M, Menozzi C, Del Rosso A, Costa S, Gaggioli G, Bottoni N, Bartoli P, Sutton R. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification. Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Vasovagal Syncope International Study. Europace* 2000; 2: 66-76.

Brignole M, Alboni P, Benditt D, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, van Dijk JG, Fitzpatrick A, Hohnloser S, Janousek J, Kapoor W, Kenny RA, Kulakowski P, Moya A, Raviele A, Sutton R, Theodorakis G, Wieling W, Task Force on Syncope ESoC. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001; 22: 1256-306.

Brigo F, Nardone R, Ausserer H, Storti M, Tezzon F, Manganotti P, Bongiovanni LG. The diagnostic value of urinary incontinence in the differential diagnosis of seizures. *Seizure* 2013; 22: 85-90.

Britton JW. Syncope and seizures-differential diagnosis and evaluation. *Clin Auton Res* 2004; 14: 148-59.

Britton JW, Benarroch E. Seizures and syncope: anatomic basis and diagnostic considerations. *Clin Auton Res* 2006; 16: 18-28.

Brownlie SE, Cobb MA. Observations on the development of congestive heart failure in Irish wolfhounds with dilated cardiomyopathy. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 371-7.

Calkins H, Shyr Y, Frumin H, Schork A, Morady F. The value of the clinical history in the differentiation of syncope due to ventricular tachycardia, atrioventricular block and neurocardiogenic syncope. *Am J Med* 1995; 98: 365-

---

73.

Calvert CA, Jacobs GJ, Pickus CW. Bradycardia-Associated Episodic Weakness, Syncope and Aborted Sudden Death in Cardiomyopathic Doberman Pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1996; 10: 88-93.

Calvert CA, Jacobs G, Pickus CW, Smith DD. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with echocardiographic abnormalities. *J Am Vet Med Assoc* 2000a; 217: 1328-32.

Calvert CA, Jacobs GJ, Smith DD, Rathbun SL, Pickus CW. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 2000b; 216: 34-9.

Calvert CA, Brown J. Influence of antiarrhythmia therapy on survival times of 19 clinically healthy Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy that experienced syncope, ventricular tachycardia, and sudden death (1985-1998). *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 24-8.

Caro-Vadillo A, García-Guasch L, Carretón E, Montoya-Alonso JA, Manubens J. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in boxer dogs: a retrospective study of survival. *Vet Rec* 2013; 172: 268.

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

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

Chapel E, Russel D, Schober K. Partial pericardial defect with left auricular herniation in a dog with syncope. *Journal of Veterinary Cardiology* 2014; 16: 133-9.

Charalambous M, Gomes SA, Papageorgiou S, Orioles M. Epileptic Seizures Versus Syncope: Pathophysiology and Clinical Approach. *Veterinary Evidence* 2017; 2.

Chetboul V, Charles V, Nicolle A, Sampedrano CC, Gouni V, Pouchelon JL, Tissier R. Retrospective Study of 156 Atrial Septal Defects in Dogs and Cats (2001–2005). *Journal of Veterinary Medicine Series A* 2006; 53: 179-84.

Coates JR, Jeffery ND. Perspectives on meningoencephalomyelitis of unknown origin. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014; 44: 1157-85.

Colman N, Nahm K, van Dijk JG, Reitsma JB, Wieling W, Kaufmann H. Diagnostic value of history taking in reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004; 14 Suppl 1: 37-44.

Cornelis I, Volk HA, Van Ham L, De Decker S. Prognostic factors for 1-week survival in dogs diagnosed with meningoencephalitis of unknown aetiology. *The Veterinary Journal* 2016; 214: 91-5.

Costello DJ, Cole AJ. Treatment of acute seizures and status epilepticus. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 319-47.

Côté E, Ettinger SJ. Electrocardiography and Cardiac Arrhythmias. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*, 6th edn St. Louis Elsevier Saunders 2005: 1040-76.

Crosara S, Borgarelli M, Perego M, Häggström J, La Rosa G, Tarducci A, Santilli RA. Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Aust Vet J* 2010; 88: 386-92.

da Silva RM. Syncope: epidemiology, etiology, and prognosis. *Front Physiol* 2014; 5: 471.



---

Dangman KH. Electrophysiologic mechanisms for arrhythmias. In: Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice, 2nd edn Philadelphia: Saunders 1999: 291-305.

Davidow EB, Woodfield JA, Proulx J. Syncope: Pathophysiology and differential diagnosis. *Compendium* 2001; 23: 608-20.

Davies JA, Snead ECR, Pharr JW. Tussive syncope in a pug with lung-lobe torsion. *The Canadian Veterinary Journal* 2011; 52: 656-60.

De Risio L, Bhatti S, Munana K, Penderis J, Stein V, Tipold A, Berendt M, Farquhar R, Fischer A, Long S, Mandigers PJ, Matiasek K, Packer RM, Pakozdy A, Patterson N, Platt S, Podell M, Potschka H, Battle MP, Rusbridge C, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res* 2015; 11: 148.

Del Rosso A, Ungar A, Maggi R, Giada F, Petix NR, De Santo T, Menozzi C, Brignole M. Clinical predictors of cardiac syncope at initial evaluation in patients referred urgently to a general hospital: the EGSYS score. *Heart* 2008; 94: 1620-6.

Dennis S. Arrhythmias In: BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine, 2nd edn: Wiley 2010: 121-41.

Dicpinigaitis PV, Lim L, Farmakidis C. Cough syncope. *Respir Med* 2014; 108: 244-51.

Dovjak P. Diagnostics and treatment of syncope. *Z Gerontol Geriatr* 2014; 47: 703-12; quiz 13-4.

Driver CJ, Chandler K, Walmsley G, Shihab N, Volk HA. The association between Chiari-like malformation, ventriculomegaly and seizures in cavalier King Charles spaniels. *Vet J* 2013; 195: 235-7.

---

Dukes-McEwan J, Borgarelli M, Tidholm A, Vollmar AC, Haggstrom J, Cardiomyopathy ETfCD. Proposed guidelines for the diagnosis of canine idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Vet Cardiol* 2003; 5: 7-19.

Duplyakov D, Golovina G, Garkina S, Lyukshina N. Is it possible to accurately differentiate neurocardiogenic syncope from epilepsy? *Cardiol J* 2010; 17: 420-7.

Duplyakov D, Golovina G, Lyukshina N, Surkova E, Elger CE, Surges R. Syncope, seizure-induced bradycardia and asystole: two cases and review of clinical and pathophysiological features. *Seizure* 2014; 23: 506-11.

Duvoisin RC. Convulsive syncope induced by the Weber maneuver. *Arch Neurol* 1962; 7: 219-26.

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

Farwell D, Sulke N. How do we diagnose syncope? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: S9-13.

Farwell DJ, Sulke AN. Does the use of a syncope diagnostic protocol improve the investigation and management of syncope? *Heart* 2004; 90: 52-8.

Fenner WR. Diseases of the brain In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th edn Philadelphia: Saunders 2000: 552-602.

Ferasin L. Recurrent syncope associated with paroxysmal supraventricular

---

tachycardia in a Devon Rex cat diagnosed by implantable loop recorder. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 149-52.

Fischer A, Hülsmeier V. Ätiologie und Pathogenese. In: *Die idiopathische Epilepsie des Hundes*, Stuttgart: Enke 2013: 11-27.

Fisher EW. Fainting in Boxers—the possibility of vaso-vagal syncope (Adams-Stokes attacks). *Journal of Small Animal Practice* 1971; 12: 347-9.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J, Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Jr., Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshe SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-82.

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Perez ER, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522-30.

Fox JG, Averill DR, Hallett M, Schunk K. Familial reflex myoclonus in Labrador Retrievers. *Am J Vet Res* 1984; 45: 2367-70.

Francis AJ, Johnson MJS, Culshaw GC, Corcoran BM, Martin MWS, French AT. Outcome in 55 dogs with pulmonic stenosis that did not undergo balloon valvuloplasty or surgery. *Journal of Small Animal Practice* 2011; 52: 282-8.

---

Fredso N, Toft N, Sabers A, Berendt M. A prospective observational longitudinal study of new-onset seizures and newly diagnosed epilepsy in dogs. *BMC Vet Res* 2017; 13: 54.

Friedenberg SG, Butler AL, Wei L, Moore SA, Cooper ES. Seizures following head trauma in dogs: 259 cases (1999–2009). *J Am Vet Med Assoc* 2012; 241: 1479-83.

Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1006-8, A8.

Garcia TB, Miller GT (2009) *Arrhythmia Recognition: The Art of Interpretation*. Jones & Bartlett Learning.

Gastaut H, Fischer-Williams M. Electro-encephalographic study of syncope; its differentiation from epilepsy. *Lancet* 1957; 273: 1018-25.

Gauer RL. Evaluation of syncope. *Am Fam Physician* 2011; 84: 640-50.

Gerk U, Simonis G, Machetanz J, Pabst F, Schellong S. Cardiogenic syncope. *Internist (Berl)* 2015; 56: 20-8.

Ghearing GR, Munger TM, Jaffe AS, Benarroch EE, Britton JW. Clinical cues for detecting ictal asystole. *Clin Auton Res* 2007; 17: 221-6.

Ghormley TM, Feldman DG, Cook JR, Jr. Epilepsy in dogs five years of age and older: 99 cases (2006-2011). *J Am Vet Med Assoc* 2015; 246: 447-50.

Gidlewski J, Petrie J-P. Pericardiocentesis and principles of echocardiographic imaging in the patient with cardiac neoplasia. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003; 18: 131-4.

Gill JL, Capper D, Vanbellinghen JF, Chung SK, Higgins RJ, Rees MI, Shelton

GD, Harvey RJ. Startle disease in Irish wolfhounds associated with a microdeletion in the glycine transporter GlyT2 gene. *Neurobiol Dis* 2011; 43: 184-9.

Glaus T. Herzkrankheiten. In: *Praktikum der Hundeklinik* 10th edn Stuttgart: Thieme 2006: 522-65.

Gullov CH, Toft N, Baadsager MM, Berendt M. Epilepsy in the Petit Basset Griffon Vendeen: prevalence, semiology, and clinical phenotype. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 1372-8.

Haggstrom J., Kwart C., HD. P. Acquired valvular disease In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*, 6th edn St. Louis: Elsevier Saunders 2005: 1022–39.

Hainsworth R. Pathophysiology of syncope. *Clin Auton Res* 2004; 14 Suppl 1: 18-24.

Hamamoto Y, Hasegawa D, Mizoguchi S, Yu Y, Wada M, Kuwabara T, Fujiwara-Igarashi A, Fujita M. Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification 2015 (2003–2013): etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan. *BMC Vet Res* 2016; 12: 248.

Hassdenteufel E, Lehmann H, Schneider M, Moritz A. Emergency management of intoxications in the dog and cat. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 2016; 44: 438-49.

Haut SR, Hall CB, Masur J, Lipton RB. Seizure occurrence: precipitants and prediction. *Neurology* 2007; 69: 1905-10.

Hawkins EC. Erkrankungen der Atemwege. In: *Innere Medizin der Kleintiere*, 1st edn München: Urban & Fischer 2006: 221-336.

---

Heeger CH, Rillig A, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR. Syncope: epidemiology, definition, classification, pathophysiology and prognosis. *Herz* 2014; 39: 423-8.

Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology* 2001; 56: 1453-9.

Herrtage ME, Palmer AC. Episodic falling in the cavalier King Charles spaniel. *Vet Rec* 1983; 112: 458-9.

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.

Hilz MJ, Marthol H, Neundorfer B. Syncope - a systematic overview of classification, pathogenesis, diagnosis and management. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70: 95-107.

Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991; 238: 39-43.

Holliday TA, Cunningham JG, Gutnick MJ. Comparative clinical and electroencephalographic studies of canine epilepsy. *Epilepsia* 1970; 11: 281-92.

Horrocks IA, Nechay A, Stephenson JB, Zuberi SM. Anoxic-epileptic seizures: observational study of epileptic seizures induced by syncopes. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1283-7.

Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 171-8.

Hurst D, Hirsh DA, Oster ME, Ehrlich A, Campbell R, Mahle WT, Mallory M,

---

Phelps H. Syncope in the Pediatric Emergency Department - Can We Predict Cardiac Disease Based on History Alone? *J Emerg Med* 2015; 49: 1-7.

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.

Jaggy A, Platt S (2010) *Small Animal Neurology: An Illustrated Text*. Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Company KG, Hannover.

James FMK, Cortez MA, Monteith G, Jokinen TS, Sanders S, Wielaender F, Fischer A, Lohi H. Diagnostic Utility of Wireless Video-Electroencephalography in Unsedated Dogs. *J Vet Intern Med* 2017; 31: 1469-76.

Jeserevics J, Viitmaa R, Cizinauskas S, Sainio K, Jokinen TS, Snellman M, Bellino C, Bergamasco L. Electroencephalography findings in healthy and Finnish Spitz dogs with epilepsy: visual and background quantitative analysis. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 1299-306.

Jochman-Edwards CM, Tilley LP, Lichtenberger M, Smith FWK, Kirby R. Electrocardiographic findings in miniature schnauzers with syncope. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2002; 12: 253-9.

Johnson L, Boon J, Orton EC. Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992-1996. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 440-7.

Johnsrude CL. Current approach to pediatric syncope. *Pediatr Cardiol* 2000; 21: 522-31.

---

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.

Jurina K, Volk H, von Klopmann T. Diagnostik In: Die idiopathische Epilepsie des Hundes, Stuttgart: Enke 2013: 34-65.

Kapa S, Somers VK. Cardiovascular manifestations of autonomic disorders. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Disease, 8 edn Philadelphia: Saunders 2008: 2171-83.

Kapoor WN. Evaluation and outcome of patients with syncope. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 160-75.

Kapoor WN. Current evaluation and management of syncope. *Circulation* 2002; 106: 1606-9.

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, Rustad E, Robinson GO, Whiting REH, Student JT, Coates JR, Narfstrom K. Canine neuronal ceroid lipofuscinoses: Promising models for preclinical testing of therapeutic interventions. *Neurobiol Dis* 2017; 108: 277-87.

Kaufmann H. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 1996; 6: 125-6.

Kaufmann H. Primary autonomic failure: three clinical presentations of one disease? *Ann Intern Med* 2000; 133: 382-4.

Kellihan HB, Stepien RL. Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and



---

therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 623-41.

Kelliham HB, Stepien RL. Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *J Vet Cardiol* 2012; 14: 149-64.

Khan IA. Mechanisms of syncope and Stokes-Adams attacks in bradyarrhythmias: asystole and torsade de pointes. *Cardiology* 2003; 99: 54.

Khan MG. Syncope. In: *Heart disease diagnosis and therapy: a practical approach*: Springer Science & Business Media 2005: 473-90.

Khot S, Tirschwell DL. Long-term neurological complications after hypoxic-ischemic encephalopathy. *Semin Neurol* 2006; 26: 422-31.

Kittleson MD. Syncope. In: *Small animal cardiovascular medicine*, St. Louis, MO: Mosby 1998a: 495-501.

Kittleson MD. Primary myocardial disease leading to chronic myocardial failure (dilated cardiomyopathy and related diseases). In: *Small animal cardiovascular medicine*, St. Louis, MO: Mosby 1998b: 319-46.

Kittleson MD. Diagnosis and Treatment of Arrhythmias (Dysrhythmias). In: *Small animal cardiovascular medicine*, St. Louis, MO: Mosby 1998c: 449-94.

Kittleson MD. Septal defects. In: *Small animal cardiovascular medicine*, St. Louis, MO: Mosby 1998d: 231-9.

Kloene J, Sewell AC, Hamann H, Distl O, Tipold A. Klinische Untersuchungen zu Krampfanfällen bei Border Terriern. *Kleintierpraxis* 2008; 8: 5-12.

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

Kosinski D, Grubb BP, Temesy-Armos P. Pathophysiological aspects of

---

neurocardiogenic syncope: current concepts and new perspectives. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 716-24.

Kotsopoulos I, de Krom M, Kessels F, Lodder J, Troost J, Twellaar M, van Merode T, Knottnerus A. Incidence of epilepsy and predictive factors of epileptic and non-epileptic seizures. *Seizure* 2005; 14: 175-82.

Kouakam C, Daems C, Guedon-Moreau L, Delval A, Lacroix D, Derambure P, Kacet S. Recurrent unexplained syncope may have a cerebral origin: report of 10 cases of arrhythmogenic epilepsy. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102: 397-407.

Kraus MS. Clinical approach to syncope In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Cardiorespiratory Medicine*, 2nd edn Gloucester, UK: Wiley 2010: 15 - 9.

Lang JD, Taylor DC, Kasper BS. Stress, seizures, and epilepsy: Patient narratives. *Epilepsy & Behavior* 2018; 80: 163-72.

Lehmkuhl LB, Ware WA, Bonagura JD. Mitral stenosis in 15 dogs. *J Vet Intern Med* 1994; 8: 2-17.

Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994; 36: 233-7.

Lempert T. Syncope. Phenomenology and differentiation from epileptic seizures. *Nervenarzt* 1997; 68: 620-4.

Lengweiler C, Jaggy A. Clinical, epidemiologic and therapeutic aspects of idiopathic epilepsy in 25 golden retrievers: results of a long term study. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1999; 141: 231-8.

Lewis DA, Dhala A. Syncope in the pediatric patient. The cardiologist's perspective. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 205-19.

---

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.

Lin JT, Ziegler DK, Lai CW, Bayer W. Convulsive syncope in blood donors. *Ann Neurol* 1982; 11: 525-8.

Linzer M, Yang EH, Estes NA, 3rd, Wang P, Vorperian VR, Kapoor WN. Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997; 126: 989-96.

Lorenz MD, Coates JR, Kent M (2011) *Handbook of Veterinary Neurology*. Elsevier/Saunders.

Löscher W, Schwartz-Porsche D, Frey HH, Schmidt D. Evaluation of epileptic dogs as an animal model of human epilepsy. *Arzneimittelforschung* 1985; 35: 82-7.

Lowrie M, Garosi L. Natural history of canine paroxysmal movement disorders in Labrador retrievers and Jack Russell terriers. *Vet J* 2016; 213: 33-7.

Machetanz J. Vertigo/dizziness and syncope from a neurological perspective. *Internist (Berl)* 2015; 56: 29-35.

Machida N, Hoshi K, Kobayashi M, Katsuda S, Yamane Y. Cardiac Myxoma of the Tricuspid Valve in a Dog. *J Comp Pathol* 2003; 129: 320-4.

---

MacKie BA, Stepien RL, Kellihan HB. Retrospective analysis of an implantable loop recorder for evaluation of syncope, collapse, or intermittent weakness in 23 dogs (2004-2008). *J Vet Cardiol* 2010; 12: 25-33.

Malik R, Church DB, Eade IG. Syncope in a cat. *Aust Vet J* 1998; 76: 465, 70-1.

March PA. Degenerative brain disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 945-71.

Mark AL. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 90-102.

Martin M. ECG interpretation in small animals. 2. Abnormalities in the conduction system 2002; 24: 194-203.

Martin M, Corcoran B (2006) *Notes on Cardiorespiratory Diseases of the Dog and Cat*, 2nd edn. Wiley, Oxford, UK.

Martin MW, Stafford Johnson MJ, Celona B. Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of signalment, presentation and clinical findings in 369 cases. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 23-9.

McKiernan BC. Diagnosis and Treatment of Canine Chronic Bronchitis: Twenty Years of Experience. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2000; 30: 1267-78.

Medow MS, Stewart JM, Sanyal S, Mumtaz A, Sica D, Frishman WH. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiol Rev* 2008; 16: 4-20.

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

---

Menaut P, Bélanger MC, Beauchamp G, Ponzio NM, Moïse NS. Atrial fibrillation in dogs with and without structural or functional cardiac disease: A retrospective study of 109 cases. *Journal of Veterinary Cardiology* 2005; 7: 75-83.

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Hamlin RL. Comparison of in-hospital versus 24-hour ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in mature Boxers. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218: 222-4.

Meurs KM. Boxer dog cardiomyopathy: an update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2004; 34: 1235-44.

Meurs KM. Primary Myocardial Disease in the Dog In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the Dog and Cat*, 6th edn St. Louis: Elsevier Saunders 2005: 1077-82.

Meurs KM, Stern JA, Reina-Doreste Y, Spier AW, Koplitz SL, Baumwart RD. Natural history of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the boxer dog: a prospective study. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1214-20.

Miller MS, Tilley LP. ECG of the month. Sick sinus syndrome. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 423-5.

Miller TH, Kruse JE. Evaluation of syncope. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1492-500.

Minor KM, Patterson EE, Keating MK, Gross SD, Ekenstedt KJ, Taylor SM, Mickelson JR. Presence and impact of the exercise-induced collapse associated DNMI mutation in Labrador retrievers and other breeds. *Vet J* 2011; 189: 214-9.

Moïse NS. Inherited arrhythmias in the dog potential experimental models of cardiac disease. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 37-46.

Moïse SN. Diagnosis and management of canine arrhythmias. In: *Textbook of*

---

Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice, 2nd edn  
Philadelphia: Saunders 1999: 331-85.

Mole SE, Cotman SL. Genetics of the neuronal ceroid lipofuscinoses (Batten disease). *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 2237-41.

Moneva-Jordan A, Corcoran BM, French A, Dukes-McEwan J, Martin MW, Luis Fuentes V, Hitchcock LS, Bonagura JD. Sick sinus syndrome in nine West Highland white terriers. *Vet Rec* 2001; 148: 142-7.

Moore MP, Bagley RS, Harrington ML, Gavin PR. Intracranial tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 759-77.

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.

Morita T, Takahashi M, Takeuchi T, Hikasa Y, Ikeda S, Sawada M, Sato K, Shibahara T, Shimada A. Changes in extracellular neurotransmitters in the cerebrum of familial idiopathic epileptic shetland sheepdogs using an intracerebral microdialysis technique and immunohistochemical study for glutamate metabolism. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 1119-26.

Motskula PF, Linney C, Palermo V, Connolly DJ, French A, Dukes McEwan J, Fuentes VL. Prognostic value of 24-hour ambulatory ECG (Holter) monitoring in Boxer dogs. *J Vet Intern Med* 2013; 27: 904-12.

Motta L, Dutton E. Suspected exercise-induced seizures in a young dog. *J Small Anim Pract* 2013; 54: 213-8.

Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, Deharo JC, Gajek J, Gjesdal K, Krahn A, Massin M, Pepi M, Pezawas T, Ruiz Granell R,

---

Sarasin F, Ungar A, van Dijk JG, Walma EP, Wieling W. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631-71.

Munana KR, Nettifee-Osborne JA, Bergman RL, Jr., Mealey KL. Association between ABCB1 genotype and seizure outcome in Collies with epilepsy. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1358-64.

Nakken KO. Should people with epilepsy exercise? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000; 120: 3051-3.

Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, Friis ML, Pellock JM, Corey LA. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav* 2005; 6: 85-9.

Navarro-Cubas X, Palermo V, French A, Sanchis-Mora S, Culshaw G. Tricuspid valve dysplasia: A retrospective study of clinical features and outcome in dogs in the UK. *Open Vet J* 2017; 7: 349-59.

Nettifee JA, Munana KR, Griffith EH. Evaluation of the Impacts of Epilepsy in Dogs on Their Caregivers. *J Am Anim Hosp Assoc* 2017; 53: 143-9.

Newman BH, Graves S. A study of 178 consecutive vasovagal syncopal reactions from the perspective of safety. *Transfusion* 2001; 41: 1475-9.

Nguyen-Michel VH, Adam C, Dinkelacker V, Pichit P, Boudali Y, Dupont S, Baulac M, Navarro V. Characterization of seizure-induced syncopes: EEG, ECG, and clinical features. *Epilepsia* 2014; 55: 146-55.

Nielen AL, Knol BW, van Hagen MA, van der Gaag I. Genetic and epidemiological investigation of a birth cohort of boxers. *Tijdschr Diergeneeskd* 2003; 128: 586-90.

---

Niessen SJ, Eastwood J, Smyth JB, Cherubini GB. Five cases of canine dysautonomia in England (2004 to 2006). *J Small Anim Pract* 2007; 48: 346-52.

Noachtar S, Rosenow F, Arnold S, Baumgartner C, Ebner A, Hamer H, Holthausen H, Meencke HJ, Muller A, Sakamoto AC, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Werhahn KJ, Winkler PA, Luders HO. Semiologic classification of epileptic seizures. *Nervenarzt* 1998; 69: 117-26.

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

Nollert G, Mohnle P, Tassani-Prell P, Reichart B. Determinants of cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Circulation* 1995; 92: II327-33.

O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2004; 34: 1187-207.

O'Rourke RA. The Stokes-Adams syndrome. *Med Ann Dist Columbia* 1972; 41: 369-71.

Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 2005; 4: 627-34.

Oyama MA, Sisson DD, Lehmkuhl LB. Practices and outcome of artificial cardiac pacing in 154 dogs. *J Vet Intern Med* 2001; 15: 229-39.

Packer RA, Patterson EE, Taylor JF, Coates JR, Schnabel RD, O'Brien DP. Characterization and mode of inheritance of a paroxysmal dyskinesia in Chinook dogs. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 1305-13.

Packer RM, Berendt M, Bhatti S, Charalambous M, Cizinauskas S, De Risio L,



Farquhar R, Hampel R, Hill M, Mandigers PJ, Pakozdy A, Preston SM, Rusbridge C, Stein VM, Taylor-Brown F, Tipold A, Volk HA. Inter-observer agreement of canine and feline paroxysmal event semiology and classification by veterinary neurology specialists and non-specialists. *BMC Vet Res* 2015; 11: 39.

Packer RMA, Lucas R, Volk HA. Owner perception of focal seizures in canine epilepsy. *Veterinary Record* 2017; 180: 150.

Packer RMA, McGreevy PD, Salvin HE, Valenzuela MJ, Chaplin CM, Volk HA. Cognitive dysfunction in naturally occurring canine idiopathic epilepsy. *PLoS One* 2018; 13: e0192182.

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

Palacio MJF-d, López JT, del Río AB, Alcaraz JS, Pallarés FJ, Martínez CM. Left Ventricular Outflow Tract Obstruction Secondary to Hemangiosarcoma in a Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006; 20: 687-90.

Panayiotopoulos CP (2005) *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management : Based on the ILAE Classifications and Practice Parameter Guidelines*. Bladon Medical Publishing.

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.

Patteson M. Investigation of collapse in small animals. *Companion Animal* (2053-

---

0889) 2014; 19: 500-6.

Penning VA, Connolly DJ, Gajanayake I, McMahon LA, Luis Fuentes V, Chandler KE, Volk HA. Seizure-like episodes in 3 cats with intermittent high-grade atrioventricular dysfunction. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 200-5.

Petkar S, Cooper P, Fitzpatrick AP. How to avoid a misdiagnosis in patients presenting with transient loss of consciousness. *Postgrad Med J* 2006; 82: 630-41.

Phan A, Yates GD, Nimmo J, Holloway SA. Syncope associated with swallowing in two British Bulldogs with unilateral carotid body tumours. *Aust Vet J* 2013; 91: 47-51.

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. Seizures in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 779-809.

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 Gloucester, UK: Wiley 2004: 97-112.

Porteiro Vazquez DM, Perego M, Santos L, Gerou-Ferriani M, Martin MW, Santilli RA. Paroxysmal atrial fibrillation in seven dogs with presumed neurally-mediated syncope. *J Vet Cardiol* 2016; 18: 1-9.

Prata RG, Carillo JM. Oncology - nervous system. In: *Textbook of small animal surgery*, Philadelphia: W.B. Saunders 1985: 2499-522.

Quesnel AD. Seizures. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, St. Louis:

---

Elsevier Saunders 2005: 164-70.

Quinn JV. Syncope and presyncope: same mechanism, causes, and concern. *Ann Emerg Med* 2015; 65: 277-8.

Rasmussen CE, Falk T, Domanjko Petric A, Schaldemose M, Zois NE, Moesgaard SG, Ablad B, Nilsen HY, Ljungvall I, Hoglund K, Haggstrom J, Pedersen HD, Bland JM, Olsen LH. Holter monitoring of small breed dogs with advanced myxomatous mitral valve disease with and without a history of syncope. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 363-70.

Ray JC, Kusumoto F, Goldschlager N. Syncope. *J Intensive Care Med* 2014; 31: 79-93.

Remi J, Noachtar S. Differential diagnosis of epileptic seizures. *Nervenarzt* 2012; 83: 162-6.

Rentmeister K. Klinische Symptomatik In: Die idiopathische Epilepsie des Hundes, Stuttgart: Enke 2013: 28-33.

Richter A, Hamann M, Wissel J, Volk HA. Dystonia and Paroxysmal Dyskinesias: Under-Recognized Movement Disorders in Domestic Animals? A Comparison with Human Dystonia/Paroxysmal Dyskinesias. *Front Vet Sci* 2015; 2: 65.

Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, Von Oertzen J, Elger CE. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia* 2003; 44: 179-85.

Romme JJ, van Dijk N, Boer KR, Dekker LR, Stam J, Reitsma JB, Wieling W. Influence of age and gender on the occurrence and presentation of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2008; 18: 127-33.

Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac

---

arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004; 364: 2212-9.

Rush JE. Syncope and Episodic Weakness In: *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*, 2nd edn Philadelphia: Saunders 1999: 446-54.

Ryan DJ, Harbison JA, Meaney JF, Rice CP, King-Kallimanis B, Kenny RA. Syncope causes transient focal neurological symptoms. *QJM* 2015; 108: 711-8.

Saklani P, Krahn A, Klein G. Syncope. *Circulation* 2013; 127: 1330-9.

Santilli R, Perego M. Utility of Holter monitoring in patients with arrhythmogenic syncope: a retrospective study on 112 cases. *Veterinaria (Cremona)* 2009; 23: 13-8.

Santilli RA, Spadacini G, Moretti P, Perego M, Perini A, Crosara S, Tarducci A. Anatomic distribution and electrophysiologic properties of accessory atrioventricular pathways in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 393-8.

Saunders A, Gordon S, Miller M. Canine atrial fibrillation. *Compend Contin Educ Vet* 2009; 31: E1-9; quiz E10.

Schmitt KE, Lefbom BK. Long-term management of atrial myopathy in two dogs with single chamber permanent transvenous pacemakers. *Journal of Veterinary Cardiology* 2016; 18: 187-93.

Schrope DP, Kelch WJ. Signalment, clinical signs, and prognostic indicators associated with high-grade second- or third-degree atrioventricular block in dogs: 124 cases (January 1, 1997-December 31, 1997). *J Am Vet Med Assoc* 2006; 228: 1710-7.

Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, Locatelli ER, Burgess RC, Dinner

DS, Foldvary-Schaefer N. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology* 2007; 69: 434-41.

Schwartz-Porsche D. Seizures. In: *Clinical Syndromes in Veterinary Neurology*, St. Louis, MO: Mosby 1994: 234-51.

Seidl K, Schuchert A, Tebbenjohanns J, Hartung W. [Commentary on the guidelines the diagnosis and the therapy of syncope--the European Society of Cardiology 2001 and the update 2004]. *Z Kardiol* 2005; 94: 592-612.

Selby LA, Hayes HM, Jr., Becker SV. Epizootiologic features of canine hydrocephalus. *Am J Vet Res* 1979; 40: 411-3.

Seppala EH, Jokinen TS, Fukata M, Fukata Y, Webster MT, Karlsson EK, Kilpinen SK, Steffen F, Dietschi E, Leeb T, Eklund R, Zhao X, Rilstone JJ, Lindblad-Toh K, Minassian BA, Lohi H. LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002194.

Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman ML, Lee MA, Frenneaux M, Fisher M, Murphy W. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 142-8.

Sheldon R, Rose S, Connolly S, Ritchie D, Koshman ML, Frenneaux M. Diagnostic criteria for vasovagal syncope based on a quantitative history. *Eur Heart J* 2006; 27: 344-50.

Shell L, Scariano R, Rishniw M. Features of stimulus-specific seizures in dogs with reflex epilepsy: 43 cases (2000-2014). *J Am Vet Med Assoc* 2017; 250: 75-8.

Shelton GD. Myasthenia gravis and disorders of neuromuscular transmission. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2002; 32: 189-206, vii.

Shmueli S, Bauer PR, van Zwet EW, van Dijk JG, Thijs RD. Differentiating motor phenomena in tilt-induced syncope and convulsive seizures. *Neurology* 2018;

Shorvon S. The concept of symptomatic epilepsy and the complexities of assigning cause in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 32: 1-8.

Sillanpää M, Kälviäinen R, Klaukka T, Helenius H, Shinnar S. Temporal changes in the incidence of epilepsy in Finland: nationwide study. *Epilepsy Res* 2006; 71: 206-15.

Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347: 878-85.

Spirito P, Autore C, Rapezzi C, Bernabo P, Badagliacca R, Maron MS, Bongioanni S, Coccolo F, Estes NA, Barilla CS, Biagini E, Quarta G, Conte MR, Bruzzi P, Maron BJ. Syncope and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009; 119: 1703-10.

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.

Srenk P, Jaggy A. Interictal electroencephalographic findings in a family of golden retrievers with idiopathic epilepsy. *J Small Anim Pract* 1996; 37: 317-21.

Stanciu G-D, MusteaȚĂ M, Solcan G. Analysis and evaluation of cerebral bioelectric behaviour in dogs with epilepsy through electroencephalogramm. *Scientific Works. Series C, Veterinary Medicine* 2015; 61: 113-22.

Steinmetz S, Tipold A, Loscher W. Epilepsy after head injury in dogs: a natural model of posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 580-8.

Stephenson HM, Fonfara S, Lopez-Alvarez J, Cripps P, Dukes-McEwan J.

---

Screening for dilated cardiomyopathy in Great Danes in the United Kingdom. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 1140-7.

Stephenson J, Breningstall G, Steer C, Kirkpatrick M, Horrocks I, Nechay A, Zuberi S. Anoxic-epileptic seizures: home video recordings of epileptic seizures induced by syncope. *Epileptic Disord* 2004; 6: 15-9.

Strzelczyk A, Cenusa M, Bauer S, Hamer HM, Mothersill IW, Grunwald T, Hillenbrand B, Ebner A, Steinhoff BJ, Kramer G, Rosenow F. Management and long-term outcome in patients presenting with ictal asystole or bradycardia. *Epilepsia* 2011; 52: 1160-7.

Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 492-504.

Sutton R, van Dijk N, Wieling W. Clinical history in management of suspected syncope: A powerful diagnostic tool. *Cardiol J* 2014; 21: 651-7.

Swain L, Key G, Tauro A, Ahonen S, Wang P, Ackerley C, Minassian BA, Rusbridge C. Lafora disease in miniature Wirehaired Dachshunds. *PLoS One* 2017; 12: e0182024.

Taylor SM. Exercise induced weakness/collapse in Labrador retrievers. In: *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline*, 4th edn Ames, Iowa: Wiley 2008: 458-9.

Taylor SM, Shmon CL, Adams VJ, Mickelson JR, Patterson EN, Shelton GD. Evaluations of labrador retrievers with exercise-induced collapse, including response to a standardized strenuous exercise protocol. *J Am Anim Hosp Assoc* 2009; 45: 3-13.

Temkin NR, Davis GR. Stress as a risk factor for seizures among adults with epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 450-6.

---

Thijs RD, Wagenaar WA, Middelkoop HA, Wieling W, van Dijk JG. Transient loss of consciousness through the eyes of a witness. *Neurology* 2008; 71: 1713-8.

Thomas WP, Reed JR, Bauer TG, Breznock EM. Constrictive pericardial disease in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1984; 184: 546-53.

Thomason JD, Kraus MS, Surdyk KK, Fallaw T, Calvert CA. Bradycardia-Associated Syncope in 7 Boxers with Ventricular Tachycardia (2002–2005). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008; 22: 931-6.

Tidholm A, Haggstrom J, Borgarelli M, Tarducci A. Canine idiopathic dilated cardiomyopathy. Part I: Aetiology, clinical characteristics, epidemiology and pathology. *Vet J* 2001; 162: 92-107.

Tilley LP, Smith FWK (2000) *The 5-minute Veterinary Consult: Canine and Feline*. Lippincott Williams & Wilkins.

Tilz RR, Kuck KH. Syncope and dizziness. *Herz* 2014; 39: 421-2.

Uriarte A, Maestro Saiz I. Canine versus human epilepsy: are we up to date? *J Small Anim Pract* 2016; 57: 115-21.

Urkasemsin G, Olby NJ. Canine paroxysmal movement disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014; 44: 1091-102.

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

van Dijk JG, Sheldon R. Is there any point to vasovagal syncope? *Clin Auton Res* 2008; 18: 167-9.

van Dijk JG, Thijs RD, Benditt DG, Wieling W. A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 438-



48.

van Dijk JG, Wieling W. Pathophysiological basis of syncope and neurological conditions that mimic syncope. *Prog Cardiovasc Dis* 2013a; 55: 345-56.

van Dijk JG, Wieling W. Pathophysiological Basis of Syncope and Neurological Conditions that Mimic Syncope. *Prog Cardiovasc Dis* 2013b; 55: 345-56.

van Dijk N, Boer KR, Colman N, Bakker A, Stam J, van Grieken JJ, Wilde AA, Linzer M, Reitsma JB, Wieling W. High diagnostic yield and accuracy of history, physical examination, and ECG in patients with transient loss of consciousness in FAST: the Fainting Assessment study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 48-55.

van Hagen MA, Janss LL, van den Broek J, Knol BW. The use of a genetic-counselling program by Dutch breeders for four hereditary health problems in boxer dogs. *Prev Vet Med* 2004; 63: 39-50.

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

Vollmar AC. The prevalence of cardiomyopathy in the Irish wolfhound: a clinical study of 500 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000; 36: 125-32.

von Kurnatowski J (2007) *Klinische und genetische Untersuchungen zu Krampfanfällen bei Border Terriern.*, Hannover: Tierärztliche Hochschule

Waelbers T., Peremans K., Gielen I., Vermeire S., Doom M., I. P. Brain perfusion part 1: regulation mechanisms and measurements of brain perfusion. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 2010; 79: 169-77.

Wallace ME. Keeshonds: a genetic study of epilepsy and EEG readings. *J Small*

---

Anim Pract 1975; 16: 1-10.

Ward AA. Physiological basis of chronic epilepsy and mechanisms of spread. *Advances in neurology* 1983; 34: 189-97.

Ward JL, DeFrancesco TC, Tou SP, Atkins CE, Griffith EH, Keene BW. Outcome and survival in canine sick sinus syndrome and sinus node dysfunction: 93 cases (2002–2014). *Journal of Veterinary Cardiology* 2016; 18: 199-212.

Ware W. Kardiovaskuläre Erkrankungen. In: *Innere Medizin der Kleintiere* München: Elsevier 2006: 3-219.

Ware WA (2007) *Cardiovascular disease in small animal medicine*, 1st edn. Manson/The Veterinary Press, London.

Wayne HH. Syncope. Physiological considerations and an analysis of the clinical characteristics in 510 patients. *Am J Med* 1961; 30: 418-38.

Webb AA, McMillan C, Cullen CL, Boston SE, Turnbull J, Minassian BA. Lafora disease as a cause of visually exacerbated myoclonic attacks in a dog. *Can Vet J* 2009; 50: 963-7.

Werz MA. Idiopathic generalized tonic-clonic seizures limited to exercise in a young adult. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 98-101.

Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJ, Maeurer J, Hartmann K. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 533-8.

Whitley NT, Stepien RL. Defaecation syncope and pulmonary thromboembolism in a cat. *Aust Vet J* 2001; 79: 403-5.

Wielaender F, Sarviaho R, James F, Hytonen MK, Cortez MA, Kluger G,

Koskinen LL, Arumilli M, Kornberg M, Bathen-Noethen A, Tipold A, Rentmeister K, Bhatti SF, Hulsmeyer V, Boettcher IC, Tastensen C, Flegel T, Dietschi E, Leeb T, Matiasek K, Fischer A, Lohi H. Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114: 2669-74.

Wieling W, Thijs RD, van Dijk N, Wilde AA, Benditt DG, van Dijk JG. Symptoms and signs of syncope: a review of the link between physiology and clinical clues. *Brain* 2009; 132: 2630-42.

Wieling W, van Dijk N, de Lange FJ, Olde Nordkamp LR, Thijs RD, van Dijk JG, Linzer M, Sutton R. History taking as a diagnostic test in patients with syncope: developing expertise in syncope. *Eur Heart J* 2015; 36: 277-80.

Woolley R, Blundell R, Else R, Corcoran B, Devine C, French A. Atrial myocarditis as a cause of sinus arrest in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 2007; 48: 455-7.

Wray J. Differential diagnosis of collapse in the dog. *In Practice* 2005; 27: 16-28.

Wrzosek M, Ives JR, Karczewski M, Dziadkowiak E, Gruszka E. The relationship between epileptiform discharges and background activity in the visual analysis of electroencephalographic examinations in dogs with seizures of different etiologies. *Vet J* 2017; 222: 41-51.

Yee K. Syncope. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine Elsevier Health Sciences* 2009: 275-7.

Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 181-4.

Zifkin BG, Kasteleijn-Nolst Trenite D. Reflex epilepsy and reflex seizures of the

visual system: a clinical review. *Epileptic Disord* 2000; 2: 129-36.

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

## IX. ANHANG

### 1. Telefonfragebogen

#### Telefonfragebogen Synkopen/epileptische Anfälle

**Besitzer:**

**Tiername:**

**Vetera – ID:**

Ablauf einer Synkope oder eines Anfalls:

- Präiktale Phase:       nein       ja, gekennzeichnet durch:
- Postiktale Phase:       nein       ja, gekennzeichnet durch:
- Dauer des Anfalls:
- Wie oft bereits Synkope/Anfall gehabt:
- Bestimmte Uhrzeit/Tageszeit?       nein       ja, welche:
- Symptome wann begonnen (Alter)?
- Auslösender Reiz unmittelbar vor Synkope/Anfall vorhanden:       nein  
 ja, welche(r):     Erbrechen       Spielen       Aufregung  
 Husten       Würgen  
 Belastung ja, welche:
- Während des Anfalls/Synkope:
  - Urinabsatz:     nein       ja
  - Kotabsatz:     nein       ja
  - Vokalisation:  nein       ja

Speicheln:    o nein        o ja

Bewusstsein/Ansprechbarkeit:    o nein        o ja

Zyanose:        o nein        o ja

Falls nein, Beschreibung der Schleimhautfarbe:

Anderes:

- Seitenbetonung        o nein        o ja, welche:

- Krampfen:

o tonisch-klonisch    o atonisch    o klonisch    o tonisch

- Lage des Körpers

o Liegen        o Stehen        o Anderes:

- Zittern

o nein        o wenn ja, welche Körperpartie:

- Myoklonus:    o nein        o ja

- Lage des Kopfes

Opisthotonus:    o nein        o ja

zur Seite:        o nein        o ja

Kieferschlagen:    o nein        o ja

Outcome:

Aktuell noch Synkopen/Anfälle?        o nein        o ja, wie oft

Therapie aktuell?        o nein        o ja, welche

Besserung auf Therapie?        o nein        o ja

falls ja Beschreibung:

Falls tot, Todesursache:

---

## 2. **Besitzerfragebogen Synkope/epileptischer Anfall über E-Mail**

### Fragenbogen zu Ohnmachtsanfällen bzw. Anfällen

- War Ihr Hund **vor** dem „Anfall“ wesensverändert? (Falls ja, bitte genauer beschreiben.)
- War Ihr Hund **nach** dem „Anfall“ wesensverändert? (Falls ja, bitte genauer beschreiben.)
- **Wie lange** dauerte der „Anfall“?
- **Wie oft** hat Ihr Tier bereits einen „Anfall“ gehabt?
- Geschehen die „Anfälle“ zu einer bestimmten Uhrzeit oder während eines bestimmten Tagesablaufs?
- Wann haben die Symptome zum ersten Mal begonnen?
- Gibt es einen **auslösenden Reiz** für den „Anfall“? (Falls ja, bitte genauer beschreiben ob im Zusammenhang mit Spielen, Anstrengung, Spazieren gehen, Aufregung, Husten/Würgen, Erbrechen etc.)

- Trat während des „Anfalls“ **Urin – und/oder Kotabsatz** auf?
- Trat währenddessen **Speicheln** auf oder zeigte der Hund **Lautäußerungen**?
- War Ihr Tier währenddessen **ansprechbar**?
- Falls beurteilbar, welche Farbe hatten die **Schleimhäute** während des „Anfalls“ (blau, blass bis weiß, normal rosa oder gerötet)?
- Zeigte Ihr Tier eine **Seitenbetonung**? (Wenn ja, welche Seite?)
- Traten während des „Anfalls“ **Krämpfe** auf? Wenn ja, bitte genauer beschreiben, ob Ihr Tier Ruderbewegungen zeigte oder die Gliedmaßen starr gestreckt waren bzw. auch schlaff.
- Zeigte Ihr Tier währenddessen **Zittern** oder **Muskelzittern**? (Falls möglich bitte genaue Körperpartie beschreiben.)
- Lag Ihr Tier während des „Anfalls“ auf dem Boden oder konnte es noch stehen oder etwas anderes?
- Wie war **die Lage des Kopfes** während des „Anfalls“ (z.B. überstreckt, zur Seite gedreht oder normal)?



- Bestand **Kieferschlagen** während des „Anfalls“?
- Hat Ihr Tier aktuell noch „Anfälle“?
- Bekommt Ihr Tier zurzeit eine **Therapie**? Falls ja, welche?
- Haben Sie unter der Therapie eine Verbesserung der Symptomatik festgestellt, das heißt zum Beispiel eine Reduktion der Anzahl der Anfälle oder gar Anfallsfreiheit?

### 3. Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse ohne Vorwärtsvariablenselektion

	Koeffizient	Standardabweichung	P-Wert
(Intercept)	-5,4625	2,6176	0,0369
Alter	-0,4371	0,6212	0,4816
Dauer	3,0734	1,2555	0,0144
Präiktale Phase	4,8129	1,6282	0,0031
Postiktale Phase	2,1722	1,1467	0,0582
Auslöser unmittelbar	-3,5876	1,3995	0,0104
Urin- und Kotabsatz	2,6375	1,2950	0,0417
Seitenbetonung	0,3546	1,7267	0,8373
Kieferschlagen	2,4622	1,6870	0,1444
Opisthotonus	0,7717	1,1231	0,4920
Vokalisation	-2,3678	1,5436	0,1250
Speicheln	4,3906	1,3783	0,0014
Herzfrequenz	0,0029	0,0145	0,8416
Herzgeräusch	-1,3464	1,1075	0,2241

## **X. DANKSAGUNG**

Ein besonderer Dank geht an die Personen, ohne die die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

Zuerst möchte mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Gerhard Wess bedanken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat in der kardiologischen Abteilung die Doktorarbeit anzufertigen und dort auch klinische Erfahrungen zu sammeln. Vielen herzlichen Dank für die exzellente kardiologische Ausbildung und die andauernde Betreuung und Unterstützung bei der Anfertigung der Dissertation.

Mein weiterer Dank gilt Prof. Dr. Andrea Fischer, die durch ihre engagierte Mitbetreuung dazu beigetragen hat den neurologischen Teil des Projektes zu unterstützen.

Ein großes Dankeschön an alle Tierbesitzer, die sich die Zeit für meine Befragung genommen haben und mir die nötigen Informationen zur Durchführung der Arbeit zur Verfügung gestellt haben.

Danke an das Kardioteam, durch welches so mancher lange Kliniktag erst richtig lustig wurde.

Vielen Dank an Alex, Sabi, Isabel und Yvonne für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Herzlichen Dank auch an alle Freunde, die während der Anfertigung dieser Arbeit sicher oft zu kurz gekommen sind und trotzdem für mich da waren. Vor allem lieben Dank an Isabel für die fortwährende Motivation und Ermutigung!

Der größte Dank gilt meiner Mama und meinem Lebensgefährten, die mir unermüdlich den Rücken freigehalten haben und mich wo es nur ging unterstützt haben! Danke, dass ihr immer an mich geglaubt habt.

Als letztes, danke an meinen Seelenhund Lucky und meine Hunde Emil und Mogli, die mich immer wieder von dem Stress der Dissertation abgelenkt haben.