

Der Einsatz von Imepitoin bei der Behandlung von Hunden
mit idiopathischem Kopftremor: eine randomisierte,
geblindete, Placebo-kontrollierte Studie

von Nina Schneider

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

Der Einsatz von Imepitoin bei der Behandlung von Hunden
mit idiopathischem Kopftremor: eine randomisierte,
geblindete, Placebo-kontrollierte Studie

von Nina Schneider
aus Neumünster

München 2021

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. Andrea Fischer

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

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

Berichterstatter: Prof. Dr. Andrea Fischer

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Joris Peters

Tag der Promotion: 06.02.2021

Für meine Eltern und Luca

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|-------------|---|-----------|
| I. | EINLEITUNG | 1 |
| II. | LITERATURÜBERSICHT | 3 |
| 1. | Episodischer Kopftremor beim Hund (Head bobbing) | 3 |
| 1.1. | Definition | 3 |
| 1.2. | Rasseprädispositionen | 3 |
| 1.3. | Symptome und Krankheitsverlauf..... | 3 |
| 1.4. | Diagnostik | 5 |
| 1.5. | Pathogenese | 5 |
| 2. | Studiendesigns | 8 |
| 2.1. | Studiendesigns im Hinblick auf ihre Evidenz | 8 |
| 2.2. | Placebo-kontrollierte Studien und der Placeboeffekt..... | 9 |
| 2.3. | Konservative Therapiestudiendesigns..... | 13 |
| 2.4. | Alternative Therapiestudiendesigns | 14 |
| 3. | Pharmakotherapie..... | 16 |
| 3.1. | Imepitoin | 16 |
| 3.1.1. | GABAerger Mechanismus | 16 |
| 3.1.2. | Pharmakokinetik und pharmakologische Sicherheit..... | 19 |
| 3.1.3. | Aktuelle Anwendungsgebiete | 20 |
| 3.2. | Bisheriger Medikamenteneinsatz beim idiopathischen Kopftremor...20 | |
| III. | ERGEBNISSE | 23 |
| 1. | Publikation..... | 23 |
| 2. | Zusätzliche Ergebnisse..... | 54 |
| 2.1. | Material und Methoden | 54 |
| 2.2. | Ergebnisse | 55 |
| 2.2.1. | Auswertung des Online-Fragebogens | 55 |
| 2.2.2. | B-Vitamine | 59 |
| 2.2.3. | Vergleich unterschiedlicher Zielgrößen | 59 |
| IV. | DISKUSSION | 61 |
| 1. | Der Einsatz von Imepitoin beim Idiopathischen Kopftremor | 61 |
| 2. | Beurteilung des Studiendesigns..... | 66 |

| | | |
|--------------|--|-----------|
| 3. | Auswertung epidemiologischer Daten..... | 72 |
| 4. | Pathogenese..... | 75 |
| 5. | Limitationen der Studie..... | 78 |
| V. | ZUSAMMENFASSUNG | 80 |
| VI. | SUMMARY..... | 81 |
| VII. | LITERATURVERZEICHNIS | 82 |
| VIII. | ANHANG: SUPPORTIVE INFORMATION | 90 |
| IX. | DANKSAGUNG | 99 |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|------------|---|
| BID | Zweimal täglich |
| CSF | Liquor (engl. cerebrospinal fluid) |
| F1 | Anzahl von Kopftremortagen pro Monat während der Baseline (Mittelwert), entspricht der monatlichen Kopftremorfrequenz (in Tagen) |
| F2 | Anzahl von Kopftremortagen pro Monat während der Therapiephase (Mittelwert), entspricht der monatlichen Kopftremorfrequenz (in Tagen) |
| ΔF | Reduktion der monatlichen Kopftremorfrequenz während der Therapiephase (F2) verglichen mit der Baseline (F1) |
| GABA | Gamma-Aminobuttersäure |
| HT/HB | Idiopathischer Kopftremor (engl. head tremor oder head bobbing) |
| ILAE | International League Against Epilepsy |
| IVETF | International Veterinary Epilepsy Task Force |
| MRT/MRI | Magnetresonanztomographie / Magnetic Resonance Imaging |
| mV | Millivolt |
| NOEL | no observable effect level |
| SD | Standardabweichung (engl. standard deviation) |
| T1 | längster Abstand (in Tagen) zwischen zwei Kopftremorepisoden während der Baseline |
| T2 | Abstand (in Tagen) zwischen der zweiten und dritten Kopftremorepisode während der Therapiephase |
| T2/T1 | Quotient aus T2 zu T1, repräsentiert die Verlängerung der tremorfreien Zeit während der Therapiephase verglichen mit der Baseline |

I. EINLEITUNG

Der idiopathische Kopftremor (engl. head tremor oder head bobbing syndrome, HT/HB) ist eine paroxysmale Bewegungsstörung des Hundes, die vor allem beim Dobermann, Boxer, Bulldoggen und Labrador gehäuft beobachtet wird (SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Die genaue Pathogenese dieses Syndroms ist immer noch unklar, wobei eine Bewegungsstörung mit Parallelen zur Dystonie oder dem essentiellen Tremor vermutet wird (DE LAHUNTA et al., 2006; GUEVAR et al., 2014; LOWRIE & GAROSI, 2016; WOLF et al., 2011). Stressereignisse als Auslöser des HT/HB spielen scheinbar eine wichtige Rolle (SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Der sehr variable Verlauf des idiopathischen Kopftremors erinnert dabei an den Verlauf der Epilepsie oder an paroxysmalen Dyskinesien. Auch wenn der HT/HB bei vielen Hunden in Remission geht (GUEVAR et al., 2014; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011), besteht die Nachfrage nach einem wirksamen Medikament zur Behandlung schwer betroffener Hunde. Bislang liegen allerdings keine kontrollierten Therapiestudien vor (SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011).

Das Imidazolonderivat Imepitoin (Pexion®, Boehringer Ingelheim) wirkt als niedrig-affiner partieller Agonist an der Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors und ist in Europa zur Behandlung von Hunden mit idiopathischer Epilepsie und zur Anxiolyse bei Geräuschphobien zugelassen (EMA, 2017; ENGEL et al., 2019; MCPEAKE & MILLS, 2017). Die empfohlene Dosierung von Imepitoin beträgt 10 – 30 mg/kg zweimal täglich zur Behandlung der idiopathischen Epilepsie oder 30mg/kg zweimal täglich zur Behandlung von Geräuschphobie beim Hund (EMA, 2017).

In dieser Arbeit soll die Hypothese überprüft werden, ob sich Imepitoin aufgrund seiner antikonvulsiven, muskelrelaxierenden und anxiolytischen Wirkung positiv auf von HT/HB schwer betroffene Hunde auswirken könnte. Die Evaluation der Wirksamkeit von Imepitoin erfolgt in Form einer prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie.

Im Hinblick auf das paroxysmale Auftreten von Kopftremorepisoden beim HT/HB des Hundes wurde für diese Studie ein Studienprotokoll herangezogen, dass bereits erfolgreich in einer Therapiestudie zur idiopathischen Epilepsie beim Hund

eingesetzt wurde (STABILE et al., 2017). Es wird in diesem Studiendesign ein innovativer Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit verwendet, der die Verlängerung der tremorfreien Zeit verglichen mit der Baseline beschreibt. Dabei wird der individuelle Schweregrad des HT/HB jedes einzelnen Hundes berücksichtigt. Das Studiendesign beruht auf der aktuellen Empfehlung der International Veterinary Epilepsy Task Force, die sich für eine vermehrte Durchführung alternativer Therapiestudiendesigns in der Epilepsie beim Tier ausspricht (POTSCHKA et al., 2015).

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Episodischer Kopftremor beim Hund (Head bobbing)

1.1. Definition

Die aktuelle Definition beschreibt den idiopathischen Kopftremor (HT/HB) als eine idiopathische, paroxysmale Bewegungsstörung beim Hund. Charakteristisch sind die Unterbrechbarkeit des Kopftremors und dass der Hund während der HT/HB-Episode ansprechbar ist (GUEVAR et al., 2014; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011).

1.2. Rasseprädispositionen

Die am häufigsten betroffenen Rassen sind Dobermann, Bulldoggen und Boxer sowie Labradore (SHELL et al., 2015). Dabei liegen ausführliche Studien vor, welche den idiopathischen Kopftremor beim Dobermann und der Englischen Bulldogge beschreiben (GUEVAR et al., 2014; WOLF et al., 2011).

Ein sporadisches Auftreten wurde allerdings auch bei zahlreichen anderen Hunderassen festgestellt. Auch bei Mischlingen tritt der HT/HB auf. In der Literatur wurde das Auftreten bei folgenden weiteren Hunden beschrieben: Staffordshire Terrier, Basset Hound, Boston Terrier, Golden Retriever, Greyhound, Parson Russell Terrier, Beagle, Dogge, Zwergschnauzer, Magyar Vizsla, Australian Shepherd, Border Collie, English Springer Spaniel, Deutsch Kurzhaar, Papillon, Pembroke Welsh Corgi, Redbone Coonhound, Rhodesian Ridgeback, Shetland Sheepdog (SHELL et al., 2015).

1.3. Symptome und Krankheitsverlauf

Der erste HT/HB kann in jedem Alter auftreten. Durchschnittlich zeigen die betroffenen Hunde aber erstmalig eine Episode innerhalb der ersten zwei Lebensjahre (SHELL et al., 2015; GUEVAR et al., 2014). In einer Studie mit Dobermännern trat bei vielen Hunden der HT/HB erstmalig noch innerhalb des ersten Lebensjahres auf (WOLF et al., 2011). Es wurde dabei diskutiert, ob es sich hinsichtlich des Alters um verschiedene Formen des HT/HB handeln könnte: eine familiäre Frühform (engl. early-onset familial form) und eine sporadisch auftretende Spätform (engl. late-onset sporadic form) (WOLF et al., 2011).

Der HT/HB betrifft sowohl männliche als auch weibliche Tiere, wobei in vorhandenen Studien der Anteil männliche Tiere etwas höher war (SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Der Abstand zwischen zwei Episoden kann einen Tag, Wochen, Monate oder auch Jahre betragen. Teilweise zeigen betroffene Hunde mehrere Episoden pro Tag (Cluster) (SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011).

Während der HT/HB-Episode sind die Hunde typischerweise ansprechbar. Manche Besitzer berichten, dass die Hunde während der Kopftremorepisode ängstlich wirken und die Nähe des Besitzers aufsuchen (GUEVAR et al., 2014; WOLF et al., 2011). Häufig tritt der HT/HB aus der Ruhe heraus auf (Hund schläft, liegt oder sitzt), allerdings wird auch ein Auftreten während des Stehens oder Laufens beschrieben (GUEVAR et al., 2014; WOLF et al., 2011). In letzterem Fall zeigen die Hunde keine Beeinflussung des Gangbildes (WOLF et al., 2011). Typisch ist die Unterbrechbarkeit des HT/HB, in der Regel durch die Gabe eines Leckerlis, ein Kommando oder die Gabe eines Spielzeugs. Seltener reicht die ruhige Ansprache oder Berührung durch den Besitzer aus, um den HT/HB zu unterbrechen (WOLF et al., 2011). Wird der HT/HB nicht unterbrochen, so endet er selbstständig. Die Dauer ist allerdings von Hund zu Hund sehr variabel und liegt zwischen einigen Sekunden bis Stunden. Bei den meisten Hunden dauert eine Episode nicht länger als 5 Minuten (SHELL et al., 2015). Bei einem geringen Anteil von Hunden wurde beschrieben, dass der HT/HB nicht unterbrechbar war. Dieser liegt je nach Literatur zwischen 4,6 % (WOLF et al., 2011) und 13 % (SHELL et al., 2015) der untersuchten Hunde. Allerdings wird keine Aussage darüber getroffen, mit welcher Art von Stimulus versucht wurde, den HT/HB zu unterbrechen und ob die Stärke des Stimulus möglicherweise nur nicht ausreichend war (SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011).

Es werden zwei Formen von HT/HB beobachtet: der Ja-Ja-Tremor (Kopfbewegung von oben nach unten) und Nein-nein-Kopftremor (Kopfbewegung von links nach rechts) (SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011).

Der Krankheitsverlauf ist hinsichtlich der Abstände zwischen zwei Episoden sehr variabel. Ein vermehrtes Auftreten von HT/HB-Episoden nach monate- oder jahrelanger Tremorfreiheit ist möglich. Immer wieder wird das plötzliche oder vermehrte Auftreten von Episoden mit vorausgehenden Stressfaktoren wie Operationen, Krankheit, Läufigkeit oder Besitzerwechsel assoziiert (SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Die Remissionsrate des HT/HB ist hoch und liegt

zwischen 50 und 67% (GUEVAR et al., 2014; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Die Frage hinsichtlich eines möglichen progressiven Verlaufs, insbesondere unter Entwicklung von epileptischen Anfällen, ist aktuell nicht ausreichend geklärt, auch wenn frühere Literatur von einem gutartigen Syndrom ausgeht, das die Lebenserwartung der betroffenen Hunde nicht beeinträchtigt und nicht mit einer neurologischen Verschlechterung einhergeht (DE LAHUNTA et al., 2006; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Nur sporadisch wurden Hunde mit HT/HB beschrieben, die gleichzeitig generalisierte epileptische Anfälle zeigten. Es ist allerdings unklar, ob es sich bei diesen Hunden um zwei verschiedene Erkrankungen handelte (SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011).

1.4. Diagnostik

Der HT/HB ist eine Ausschlussdiagnose und wird vor allem anhand seines typischen Erscheinungsbildes in Kombination mit der typischen Rasse diagnostiziert (LOWRIE & GAROSI, 2016). Betroffene Hunde sind in der allgemeinen, neurologischen Untersuchung und hinsichtlich ihrer Blutparameter unauffällig. Es liegen nur wenige MRT-Untersuchungsergebnisse von betroffenen Patienten vor. In diesen konnten aber ebenfalls keine den Kopftremor erklärenden Veränderungen festgestellt werden (WOLF et al., 2011).

Aufgrund des episodischen Erscheinungsbildes ist eine Beurteilung des Kopftremors meistens nur anhand einer Videoaufzeichnung möglich. Videoaufzeichnungen wurden in früheren Studien zur Beurteilung des HT/HB verwendet (WOLF et al., 2011).

Ergebnisse von EEG-Untersuchungen von HT/HB-Patienten liefern unterschiedliche Aussagen. Während in einer Studie bei EEG-Untersuchungen an fünf Dobermännern mit HT/HB keine epileptiformen Aktivitäten aufgezeichnet werden konnten (WOLF et al., 2011), fielen in einer anderen Studie iktale epileptiforme Aktivität bei drei Hunden während einer HT/HB-Episode auf (JAMES et al., 2017).

1.5. Pathogenese

Die Pathogenese des episodischen Kopftremors ist bislang unklar. In der Vergangenheit wurde ein epileptisches Syndrom als Grundursache eher ausgeschlossen, da sich der HT/HB typischerweise ohne autonome Zeichen präsentiert, die Hunde während der Episoden ansprechbar sind und der HT/HB in

den meisten Fällen unterbrechbar ist (DE LAHUNTA et al., 2006; GUEVAR et al., 2014; LOWRIE & GAROSI, 2016; WOLF et al., 2011). Eine Studie über EEG-Aufzeichnungen mit iktaler epileptiformer Aktivität von Hunden mit HT/HB stellte allerdings eine epileptische Grunderkrankung nochmals zur Diskussion (JAMES et al., 2017).

Die meisten Autoren gehen allerdings von einer Form der Bewegungsstörung aus, wobei insbesondere Parallelen zur Dystonie oder dem essentiellen Tremor diskutiert werden (DE LAHUNTA et al., 2006; GUEVAR et al., 2014; LOWRIE & GAROSI, 2016; WOLF et al., 2011).

Ein Tremor wird dabei als „unfreiwillige, rhythmische, oszillierende Bewegung eines Körperteils“ definiert (LOWRIE & GAROSI, 2016). Die aktuelle Empfehlung der „Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society“ sieht eine Klassifikation von Tremorerkrankungen beim Menschen nach zwei separat zu betrachtenden Kategorien oder „Achsen“ vor: „Achse 1“ repräsentiert die Klassifikation anhand klinischer Gesichtspunkte, welche die Beurteilung des Tremors anhand seines Krankheitsverlaufs, klinischen Erscheinungsbild und Ergebnissen weiterführender Diagnostik berücksichtigt; „Achse 2“ klassifiziert Tremorerkrankungen nach ätiologischen Gesichtspunkten. Diese getrennte Betrachtungsweise wurde in der Annahme gewählt, dass ein Tremorsyndrom teilweise auf unterschiedliche Ätiologien zurückgeführt werden kann und andersherum eine Ätiologie in der Lage ist, unterschiedliche neurologische oder nicht-neurologische Symptome auszulösen (BHATIA et al., 2018). Die Klassifizierung nach klinischen Gesichtspunkten sieht unter anderem eine Einteilung von Tremorerkrankungen nach ihren Aktivitätsbedingungen vor, bei der Ruhe- und Aktionstremor voneinander unterschieden werden (BHATIA et al., 2018). Diese Einteilung findet auch in der Veterinärmedizin Anwendung. (LOWRIE & GAROSI, 2016).

Ein Ruhetremor tritt in einem nicht bewusst aktivierten Körperteil auf, das keine Arbeit gegen die Schwerkraft aufwenden muss (zum Beispiel eine auf dem Tisch liegende Hand) (LOWRIE & GAROSI, 2016). Der Ruhetremor wird in der Humanmedizin typischerweise mit der Parkinson-Krankheit beschrieben, während zum Ruhetremor in der Veterinärmedizin keine Berichte zu finden sind (LOWRIE & GAROSI, 2016). Der Aktionstremor entsteht in einem Körperteil, das in einer bestimmten Position gehalten wird (Haltetremor, zum Beispiel eine vom Boden

abgehobene Gliedmaße) oder eine willkürliche Bewegung gegen die Schwerkraft ausführt (kinetischer Tremor, zum Beispiel eine zielgerichtete Bewegung, hierzu gehört auch der Intentionstremor) (LOWRIE & GAROSI, 2016).

Eine genaue Zuordnung des HT/HB ist aufgrund seines variablen Auftretens während verschiedener Körperpositionen (liegen, sitzen, stehen, gehen) schwierig, wobei einige Autoren aufgrund des vorrangigen Auftretens in Ruhepositionen (liegen, sitzen) eine Zuordnung zum Haltetremor favorisieren (LOWRIE & GAROSI, 2016; WOLF et al., 2011). Zwar kann der HT/HB auch bei Hunden beobachtet werden, die den Kopf auf eine Oberfläche auflegen, allerdings wird der Tremor nicht durch eine Bewegung wie Heben des Kopfes unterbrochen, so wie es üblicherweise beim Ruhetremor von an Parkinson-erkrankten Menschen beobachtet wird (BHATIA et al., 2017; LOWRIE & GAROSI, 2016). Gegen eine Zuteilung zum kinetischen Tremor spricht außerdem, dass der HT/HB in der Regel durch zielgerichtete Bewegungen, wie die Aufnahme eines Leckerlis, unterbrochen werden kann (LOWRIE & GAROSI, 2016).

In früherer Literatur wurden Parallelen des HT/HB zum essentiellen Tremor beschrieben (DE LAHUNTA et al., 2006; WOLF et al., 2011). Der essentielle Tremor ist ein Syndrom beim Menschen, der sich vor allem durch das Auftreten eines Tremors in Händen und Armen auszeichnet (BHATIA et al., 2018; MAVROUDIS et al., 2019). Auch wenn zusätzliche Körperteile, wie der Kopf, vom Tremor betroffen sein können, wird nach der aktuellen Klassifizierung von Tremorerkrankungen beim Menschen ein isolierter Kopftremor (oder andere Form von fokalem Tremor) als Ausschlusskriterium für den essentiellen Tremor beurteilt (BHATIA et al., 2018). In seinem paroxysmalen Auftreten unterscheidet sich der HT/HB außerdem vom essentiellen Tremor (WOLF et al., 2011).

Eine Form der vestibulären Erkrankung wird weitestgehend ausgeschlossen (GUEVAR et al., 2014). Unauffällige Neurologische und MRT-Untersuchungen von Studienpatienten lieferten keinen Hinweis auf eine derartige Lokalisation. Außerdem ist das klinische Bild, wie bereits beschrieben, einem Haltetremor und nicht dem für zum Beispiel Kleinhirnerkrankungen typische Intentionstremor zuzuordnen (LOWRIE & GAROSI, 2016; WOLF et al., 2011).

Eine Dystonie wird als unfreiwillige, kontinuierliche oder intermittierende Muskelkontraktion definiert, die zu abnormalen, oft repetitiven Bewegungen,

Haltungen oder beidem führt (RICHTER et al., 2015). Eine Dystonie umfasst ein weites Spektrum von klinischen Bildern und kann auch zu tremorähnlichen Symptomen führen. Ein gleichzeitiges Auftreten mit anderen Bewegungsstörungen wird in der Literatur beschrieben (RICHTER et al., 2015). Obwohl ein Tremor definitionsgemäß durch sein rhythmisches Erscheinungsbild von einer Dystonie abgegrenzt werden kann, wird ein isolierter Tremor regelmäßig bei Menschen mit zervikaler Dyskinesie beobachtet (RICHTER et al., 2015; ALBANESE, 2016). Von manchen Autoren wird daher eine zervikale Dystonie als zugrundeliegende Ursache favorisiert (RUSBRIDGE, 2017; WOLF et al., 2011).

Die starke Rasseprädisposition des Episodischen Kopftremors gibt Hinweise auf eine genetische Komponente (WOLF et al., 2011).

2. Studiendesigns

Der episodische Kopftremor beim Hund zeichnet sich durch seinen paroxysmalen Verlauf mit nicht vorhersehbaren Episoden aus, was ihn mit dem Verlauf einer Epilepsie vergleichbar macht. Aus diesem Grund wurde für die vorliegende Studie ein Therapiestudiendesign gewählt, dass bereits in einer Studie über Hunde mit epileptischen Anfällen angewandt wurde und von der International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) als alternatives Studienmodell empfohlen wurde (POTSCHKA et al., 2015; STABILE et al., 2017). Im Folgenden werden konservative und alternative Formen von Therapiestudiendesigns im Bereich Epilepsie aus der Tier- und Humanmedizin besprochen.

2.1. Studiendesigns im Hinblick auf ihre Evidenz

In der Beurteilung der optimalen Therapie eines Patienten gelten randomisierte, klinische Therapiestudien als der Gold-Standard in der Evidenz-basierten Medizin (SACKETT, 1997). Im Hinblick auf Epilepsie-Therapiestudien stimmt man auch in der Veterinärmedizin damit überein, dass ein kontrolliertes, geblindetes, randomisiertes Studiendesign mit einer hohen Evidenz verbunden ist (POTSCHKA et al., 2015).

Evidenz leitet sich aus dem Englischen „evidence“ (= Aussage, Zeugnis, Beweis, Ergebnis, Unterlage, Beleg) ab und „bezieht sich auf die Informationen aus wissenschaftlichen Studien und systematisch zusammengetragenen klinischen Erfahrungen, die einen Sachverhalt erhärten oder widerlegen“ (EBM, 2020).

Evidenz-basierte Medizin steht damit für „beweisgestützte Medizin“ (EBM, 2020). Sie ist definiert als der gewissenhafte, eindeutige, angebrachte Umgang mit der aktuell besten Evidenz (Beweisen/Nachweisen) zur Entscheidung über die Versorgung eines individuellen Patienten (SACKETT, 1997). Dabei verbindet sie den Gebrauch der individuellen, klinischen Fachkenntnis eines Arztes (gewonnen aus klinischer Erfahrung und Praxis) und der Anwendung von Kenntnissen über diagnostische Verfahren, Prognosen und Therapieverfahren, die in klinisch relevanten Studien gewonnenen wurden (SACKETT, 1997).

Die Einteilung der Evidenz nach ihrer Wertigkeit erfolgt anhand von Evidenzleveln. Für die Einteilung ist die genaue Fragestellung entscheidend. So kann die Einteilung der Evidenz im Hinblick auf die Beurteilung von Therapiestudien zum Beispiel nicht auf die Beurteilung von prognostischen Faktoren einer Erkrankung übertragen werden (BURNS et al., 2011; EBM, 2020).

Die Einteilung der Evidenz nach ihrer Wertigkeit ermöglicht eine bessere Beurteilung von Studien und ihrer Ergebnisse. So kann entschieden werden, ob die Wirksamkeit eines Medikaments anhand einer Studie als bewiesen gilt oder ob die Evidenz der Studie unzureichend ist und damit keine Aussage über die Wirksamkeit des Medikaments zulässt (GLAUSER et al., 2016).

2.2. Placebo-kontrollierte Studien und der Placeboeffekt

Kontrollierte, geblindete, randomisierte Studien gelten als Studiendesign mit hoher Evidenz (POTSCHKA et al., 2015). Kontrollierte Studien sehen eine Unterteilung der Studienpopulation in zwei Gruppen vor: eine Gruppe, die das aktive Studienmedikament erhält und eine Kontrollgruppe. Dabei werden Kontrolle mit Placebo (inaktive Substanz oder Behandlungsform), Pseudoplacebo (aktive Substanz, allerdings in einer unwirksamen Dosierung), aktive Kontrolle/head-to-head-trial (eine sich von dem Studienmedikament unterscheidende andere, aktive Substanz mit nachgewiesener Effektivität) und pseudoaktiver Kontrolle (Kontrolle erhält keinerlei Behandlung) unterschieden (COLAGIURI et al., 2015; POTSCHKA et al., 2015).

Der Placeboeffekt ist von großer Bedeutung im klinischen Alltag als auch im Rahmen von Therapiestudien (FINNISS et al., 2010; GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016). In humanmedizinischen Epilepsie-Therapiestudien zeigen 4 bis 19% der Patienten eine Reduktion der Anfallsfrequenz um 50 % mit Placebo

(GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016). In einem Vergleich dreier Placebo-kontrollierter Therapiestudien bei Hunden mit Epilepsie zeigten 26 bis 48% der Hunde eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als 50 % unter Therapie mit Placebo (MUÑANA et al., 2010). Es wird daher angenommen, dass bei Therapiestudien ohne Placebo die Gefahr einer Überbewertung der Wirksamkeit eines Medikaments hoch ist (MUÑANA et al., 2010).

Als „Placebo“ wird eine inaktive Substanz oder Behandlung (zum Beispiel chirurgischer Eingriff) bezeichnet (FINNISS et al., 2010). Die Definition des Placeboeffekts ist hingegen in der Literatur nicht eindeutig und hat sich im Laufe der Jahre immer wieder geändert (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016). So wird der Placeboeffekt einerseits als ein Ereignis bezeichnet, das als Folge einer Placebo-Applikation auftritt (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016). Andere Autoren hingegen definieren den Placeboeffekt als erlernte Antwort auf bestimmte Schlüsselreize, die bestimmten Erwartungen hinsichtlich einer Behandlung triggern und über zentralnervöse Mechanismen klinische Symptome und Verhaltensweisen eines Patienten beeinflussen (COLAGIURI et al., 2015). Dabei ist der Placeboeffekt nicht nur an die Applikation einer inaktiven Substanz gebunden, sondern kann auch die positive Wirkung einer aktiven Substanz verstärken (COLAGIURI et al., 2015). Die durch Schlüsselreize ausgelösten Erwartungen in einem Patienten sind eng daran gebunden, welche positiven (oder negativen) Ereignisse in der Vergangenheit in Folge eines bestimmten Schlüsselreizes auftraten und sind damit das Ergebnis von in einem gleichen oder ähnlichen Zusammenhang gesammelten Erfahrungen (COLAGIURI et al., 2015). Dabei können diese Erwartungen durch verbale, konditionierte oder soziale Schlüsselreize ausgelöst werden (COLAGIURI et al., 2015). Ein typisches Beispiel ist die klassische Konditionierung nach Pavlov (COLAGIURI et al., 2015). Pavlov erkannte, dass der reine Geruch von Fleisch bei Hunden Speicheln auslöste (unkonditionierter Reflex) und dass, wenn ein neutraler Stimulus (zum Beispiel ein Glockenklingeln) mit dem unkonditionierten Stimulus „Fleisch“ zeitlich assoziiert wurde, nach einer bestimmten Zeit der neutrale Stimulus für sich Speicheln beim Hund auslösen konnte (konditionierter Reflex) (STRICKLAND, 2000). Übertragen auf den Placeboeffekt bedeutet dies, dass zum Beispiel die Assoziation zwischen der schmerzstillenden Wirkung eines Opiats (unkonditionierter Stimulus) in Verbindung mit einer Spritzenapplikation (neutraler Stimulus) bei dem Patienten

die Erwartung erzeugen würde, dass eine Spritzenapplikation immer mit einer Verringerung seiner Schmerzen verbunden ist und damit zu einer Schmerzlinderung führt, selbst wenn nur ein Placebo appliziert wurde (konditionierter Reflex) (COLAGIURI et al., 2015). Dieser Effekt zeigt sich auch in Versuchsmodellen mit „hidden and open treatment“, bei denen Patienten eine bessere Schmerzlinderung eines effektiven Medikaments (zum Beispiel Morphin) angeben, wenn dieses für sie sichtbar appliziert wird, während Patienten eine geringe Schmerzlinderung des gleichen Medikaments angeben, wenn die Applikation ohne ihr Wissen erfolgt (COLAGIURI et al., 2015). Der analgetische Effekt von Placebos ist hinsichtlich seiner zentralnervösen Mechanismen am besten erforscht und wird unter anderem auf die Freisetzung von endogenen Opioiden zurückgeführt, die als Neurotransmitter an Opioidrezeptoren wirken und dadurch zu einer Reduktion von Schmerzen führen können (COLAGIURI et al., 2015; FREYE, 2010). Konditionierte Schlüsselreize können durch verbale Schlüsselreize verstärkt werden. Das bedeutet, dass der Placeboeffekt verstärkt wird, wenn die betreuende Person oder der Arzt dem Patienten von der effektiven Wirkung eines Medikaments erzählt und dessen Anwendung empfiehlt (COLAGIURI et al., 2015; FINNISS et al., 2010). Das gleiche gilt für den Schlüsselreiz des sozialen Lernens, bei dem Patienten eine Behandlung als effektiver einstufen, wenn sie zuvor eine andere Person beobachtet haben, welche die gleiche Behandlung erfährt und von einem positiven Effekt berichtet. Dabei greift der Patient nicht auf seine eigenen Erfahrungen, sondern auf die einer anderen Person zurück, wodurch eine bestimmte Erwartung im Zusammenhang mit der Behandlung erzeugt wird (COLAGIURI et al., 2015). Psychologische Komponenten zeigen sich auch in dem sogenannten Hawthorne-Effekt, bei dem Patienten eine Verbesserung ihrer Symptome aufgrund der ihnen zuteilwerdenden Aufmerksamkeit zeigen (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016). Die Rolle im Bereich der Epilepsie ist unklar, auch wenn der Hawthorne-Effekt als möglicher Placeboeffekt in der humanmedizinischen Literatur häufig erwähnt wird (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016). In der Tiermedizin findet dieser Effekt ebenfalls Beachtung, indem man von einer Intensivierung der Pflege durch den Tierbesitzer während einer Therapiestudie ausgeht, die sich positiv auf das Tier auswirkt (POTSCHKA et al., 2015).

Welche Rolle die bewusste Wahrnehmung zur Erzeugung von bestimmten Erwartungen beim Placeboeffekt spielt, ist aktuell noch nicht vollständig geklärt.

Es wird davon ausgegangen, dass der Placeboeffekt zum Teil auch auf die unbewusste Wahrnehmung zurückzuführen ist, da er ansonsten bei Tieren keine Rolle spielen würde, die zum Beispiel für verbale Schlüsselreize nicht zugänglich sind (COLAGIURI et al., 2015). Der Placeboeffekt wird allerdings bei Tieren regelmäßig beschrieben (GRUEN et al., 2017; MCMILLAN, 1999; MUÑANA et al., 2010; SÜMEGI et al., 2014). Auch wenn die vollständigen Mechanismen unklar sind, wird davon ausgegangen, dass insbesondere die klassische Konditionierung, die intensivierete Pflege durch einen Menschen als auch die Reduktion von Stressfaktoren bei Tieren hinsichtlich des Placeboeffekts von Bedeutung sind (MCMILLAN, 1999; STEWART-WILLIAMS & PODD, 2004).

Neben dem Placeboeffekt kann eine Verbesserung von klinischen Symptomen in der Placebogruppe und in der aktiven Medikamentengruppe aber auch auf natürliche Phänomene zurückgeführt werden, die nicht im direkten Zusammenhang mit der Placebo-Therapie stehen. Hierzu gehören die Regression um einen Mittelwert (Regression on the mean), eine spontane Remission klinischer Symptome oder die natürliche Fluktuation innerhalb des Krankheitsverlaufes (COLAGIURI et al., 2015). Es ist zu beachten, dass diese Phänomene von einigen Autoren zum Placeboeffekt dazu gezählt werden (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016). Zu den Erkrankungen, die Fluktuationen hinsichtlich der Häufigkeit oder Schwere von Krankheitssymptomen unterliegen, zählt zum Beispiel die Epilepsie, bei der epileptische Anfälle phasenweise verstärkt und weniger stark oder häufig auftreten können (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016; MUÑANA et al., 2010). Die natürlichen Phasen mit mild ausgeprägten Symptomen können dann fälschlicherweise als Wirkung eines Medikaments fehlinterpretiert werden. Zudem wenden sich betroffene Patienten oder Hundebesitzer vor allem dann an den Arzt oder Tierarzt, wenn gerade eine Krankheitsphase mit schwer ausgeprägten Symptomen durchlebt wird. Wird in diesem Moment ein Medikament angewandt, so ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass anschließend eine Verbesserung der klinischen Symptome eintritt, die nicht auf die Wirkung des Medikaments, sondern auf die natürliche Schwankung der Krankheitssymptome zurückzuführen ist. Dieser Effekt wird auch als „Regression um einen Mittelwert“ bezeichnet (MUÑANA et al., 2010; RUNDFELDT et al., 2015).

Während im Hinblick auf die Evidenz einer Therapiestudie ein Studiendesign mit

Placebo favorisiert wird, ergibt sich aus Sicht des Patienten ein gewisser ethischer Konflikt, denn bei einer Placebo-kontrollierten Studie wird den Patienten der Placebogruppe eine wirksame Therapie vorenthalten (POTSCHKA et al., 2015). Aus diesem Grund werden viele Epilepsie-Therapiestudien als head-to-head trial durchgeführt (POTSCHKA et al., 2015). Dabei erhält die Kontrollgruppe (aktive Kontrolle) ein anderes, effektives Medikament. Im Bereich der Epilepsieforschung handelt es sich dabei häufig um Phenobarbital (POTSCHKA et al., 2015).

Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung eines Pseudoplacebos als Kontrolle. Dabei wird in der Kontrollgruppe das Medikament in einer sehr niedrigen Dosierung eingesetzt, unter der kein oder nur ein minimaler therapeutischer Effekt erwartet wird. Dieses Studiendesign wurde zum Beispiel bei der Evaluierung der Wirksamkeit von Imepitoin bei Hunden mit Epilepsie eingesetzt (RUNDFELDT et al., 2015). Dabei erhielt die Medikamentengruppe eine Dosis von 30 mg/kg Imepitoin zweimal täglich. Die Kontrollgruppe erhielt 1 mg/kg Imepitoin. Dies war die in Anlehnung an vorherige Studien potenziell niedrigste Dosis mit antiepileptischer Aktivität (RUNDFELDT et al., 2015).

Eine Placebo-kontrollierte Studie repräsentiert eine aktuelle diätetische Studie, bei der die Reduktion der Anfallsfrequenz und der Anfallstage bei Hunden mit epileptischen Anfällen unter Einsatz einer ketogenen Diät in der Therapiegruppe und einer Placebo-Diät ohne ketogen aktiven Bestandteilen in der Kontrollgruppe beurteilt wurde (LAW et al., 2015). Dabei handelte es sich bei den Studienpatienten um bereits unter Phenobarbital und in der Regel unter weiteren antiepileptischen Medikamenten stehende Hunde, die trotz Therapie weiterhin epileptische Anfälle zeigten. Die Diät wurde als Add-on-Therapie eingesetzt (LAW et al., 2015). Ein Placebodesign war unter diesen Gesichtspunkten auch ethisch vertretbar, da die betroffenen Patienten bereits unter Behandlung standen und ihnen damit eine wirksame Therapie nicht vorenthalten wurde.

2.3. Konservative Therapiestudiendesigns

Die Reduktion der Anfallsfrequenz unter Therapie im Vergleich zur Anfallsfrequenz vor der Therapie (Baseline) ist ein gängiger Parameter in konventionellen Therapiestudiendesigns der Human- und Tiermedizin, um die Wirksamkeit eines antiepileptischen Medikaments zu beurteilen (POTSCHKA et al., 2015). Dabei werden üblicherweise Patienten mit einer Reduktion der

Anfallsfrequenz unter Therapie um $\geq 50\%$ als „Responder“ (Patienten, die auf die Therapie ansprechen) bezeichnet (CHARALAMBOUS et al., 2014, 2018; FRENCH et al., 2004; POTSCHKA et al., 2015). Die Responderrate beschreibt den Anteil einer Studienpopulation, der unter Medikation einen Therapieerfolg zeigt (CHARALAMBOUS et al., 2014). Dabei gilt die Mehrheit der Studienpopulation als erfolgreich behandelt, wenn die Responder-Rate $>50\%$ beträgt (CHARALAMBOUS et al., 2018, 2014).

Konventionelle Studienmodelle setzen eine zuvor festgelegte Studiendauer voraus (POTSCHKA et al., 2015). In dem Fall, dass sich ein Patient unter der Therapie verschlechtert, entsteht das ethische Problem, dass der Patient entweder weiter über Wochen bis Monate mit einer ineffektiven Therapie behandelt wird oder er aus der Studie aufgrund eines frühzeitigen Studienabbruchs ausgeschlossen werden muss (POTSCHKA et al., 2015). In der Humanmedizin wird für Kurzzeitstudien eine Mindestzeit von 24 Wochen festgelegt; für Langzeitstudien mindestens 48 Wochen bis zu mehreren Jahren (POTSCHKA et al., 2015). In vorliegenden Epilepsiestudien aus der Veterinärmedizin, die zur Beurteilung der Evidenz einer medikamentösen Therapie herangezogen wurden, betrug die Zeitspanne unter Therapie für Phenobarbital zwischen 5 und 32 Monate, für Imepitoin zwischen 5 und 7 Monate (CHARALAMBOUS et al., 2014).

Es gilt zu beachten, dass bei der Beurteilung des Medikaments auch das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen und die Lebensqualität für Tier und Tierbesitzer im Zusammenhang mit der Therapie eine entscheidende Rolle spielen und in der Auswertung von Therapiestudien berücksichtigt werden sollten (POTSCHKA et al., 2015).

2.4. Alternative Therapiestudiendesigns

Die International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) empfiehlt eine vermehrte Durchführung und Entwicklung alternativer Studienmodelle, die auf individuellen Abbruchkriterien und damit einer für den Patienten individuellen Studiendauer beruhen (POTSCHKA et al., 2015).

Die Anfallsfreiheit wird sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin als primäres Ziel in der Epilepsitherapie angesehen (KWAN et al., 2010; POTSCHKA et al., 2015). Die International League Against Epilepsy definiert „Anfallsfreiheit“ als den Abstand zwischen zwei Anfällen unter Therapie, der

mindestens 12 Monate betragen oder sich im Vergleich zum längsten Abstand während einer 12-monatigen Baseline verdreifacht haben muss – je nachdem welches davon der längere Abstand ist (KWAN et al., 2010). Diese Definition von „Anfallsfreiheit“ wurde von der IVETF in die Tiermedizin übertragen, wobei hier bereits ein Abstand zwischen zwei Anfällen von drei Monaten als ausreichend eingestuft wurde, es sei denn, die Verdreifachung des Abstandes zwischen zwei Anfällen unter Therapie im Vergleich zum längsten Abstand während der Baseline sei länger als drei Monate (POTSCHKA et al., 2015). Dieser Unterschied zur Humanmedizin ist darauf zurückzuführen, dass einerseits der Mensch als Patient bereits bei einer sehr geringen Anzahl von Anfällen erheblich in Aspekten seines alltäglichen Lebens eingeschränkt wird (zum Beispiel in seiner Erwerbstätigkeit, beim Führen von Fahrzeugen, einer höheren Rate von Patienten mit Depressionen), die in der Veterinärmedizin ohne Relevanz sind. Andererseits wird nach aktueller Studienlage eine Anfallsfreiheit über mehr als 12 Monate nur bei 15–24 % der Hunde erreicht, so dass dieser Parameter zur Beurteilung der Anfallsfreiheit beim Hund unrealistisch erscheint (POTSCHKA et al., 2015). Studien zeigten außerdem, dass eine anfallsfreie Zeit von drei Monaten eine für den Hundebesitzer zu akzeptierende Zeitspanne darstellt (CHANG et al., 2006).

Für alternative Studienmodelle kann die Verdreifachung des längsten Abstandes zwischen zwei Anfällen während der Baseline als individueller Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Antiepileptikums und gleichzeitig als individuelles Abbruchkriterium herangezogen werden (KWAN et al., 2010a; POTSCHKA et al., 2015). Sollte dabei ein epileptischer Anfall vor Erreichen dieser Zeitspanne (Abstand zwischen zwei Anfällen ist kleiner als die Verdreifachung des längsten Abstandes während der Baseline) auftreten, so gilt dies als Therapieversagen und der Studienpatient kann aus der Studie aussteigen, ohne dass er als Studienpatient aus der finalen Datenanalyse ausgeschlossen werden muss. Daraus ergibt sich eine individuelle Studiendauer des Einzelpatienten (POTSCHKA et al., 2015). Es wird dabei nicht spezifiziert, welcher Abstand unter Therapie zur Beurteilung herangezogen werden soll. Es liegen daher keine genauen Empfehlungen vor, ob der Abstand zwischen dem ersten und zweiten oder dem zweiten und dritten oder der Abstand zwischen späteren Anfällen als Vergleichsparameter beurteilt werden sollte (POTSCHKA et al., 2015). Es wird allerdings empfohlen, den betreffenden Abstand unter Therapie erst nach einer

anfänglichen Titrationsphase zu bestimmen, die zum Erreichen eines konstanten Medikamentenwirkspiegels erforderlich ist (POTSCHKA et al., 2015).

In einer aktuellen Therapiestudie zur idiopathischen Epilepsie beim Hund wurde die Verdreifachung des längsten Abstandes zwischen zwei Anfällen bereits als Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit erfolgreich angewandt (STABILE et al., 2017).

3. Pharmakotherapie

Bislang existiert kein zugelassenes Medikament zur Behandlung des HT/HB und es liegen keine Daten aus klinisch-kontrollierten Therapiestudien über die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit von Medikamenten vor (DE LAHUNTA et al., 2006; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Da in dieser Studie die Wirksamkeit von Imepitoin bei der Behandlung des HT/HB beim Hund evaluiert werden soll, wird im Folgenden die Wirkungsweise von Imepitoin aufgeführt. Außerdem wird kurz auf Medikamente eingegangen, die epidemiologischen Berichten zufolge beim HT/HB bereits eingesetzt wurden, obgleich scheinbar kein Effekt festgestellt werden konnte (DE LAHUNTA et al., 2006; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011).

3.1. Imepitoin

Das Imidazolonderivat Imepitoin (Pexion®, Boehringer Ingelheim) wirkt als niedrig-affiner partieller Agonist an der Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors und ist in Europa aufgrund seiner antikonvulsiven und anxiolytischen Wirkung zur Behandlung der idiopathischen Epilepsie beim Hund und zur Anxiolyse bei Geräuschphobie für den Hund zugelassen (EMA, 2017; ENGEL et al., 2019; MCPEAKE & MILLS, 2017). Die empfohlene Dosierung von Imepitoin beträgt 10 – 30 mg/kg zweimal täglich zur Behandlung der idiopathischen Epilepsie oder 30 mg/kg zweimal täglich zur Behandlung von Geräuschphobie (EMA, 2017). Für die Add-on-Therapie mit Phenobarbital bei Hunden mit Epilepsie wird eine Startdosis von 5 mg/kg empfohlen (NESSLER et al., 2017).

3.1.1. GABAerger Mechanismus

Imepitoin wirkt als niedrig-affiner partieller Agonist an der Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors (EMA, 2017; MICHEL, 2013;

RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014). GABA gehört zu den inhibitorischen Neurotransmittern und führt durch Bindung an GABA_A-Rezeptoren zur Öffnung eines im Zentrum des Rezeptors gelegenen Chloridkanals (FISCHER et al., 2013). Der Einstrom von Chloridionen aus dem synaptischen Spalt in die Nervenzelle hat eine Hyperpolarisation und damit die Entstehung eines inhibitorischen postsynaptischen Potenzials zur Folge. Damit wird die Auslösung eines Aktionspotenzials in der Nervenzelle erschwert (DEETJEN et al., 2005; MICHEL, 2013). GABA_A-Rezeptoren verfügen neben der GABA-Bindungsstelle über weitere Bindungsstellen für positiv allosterische Modulatoren (FISCHER et al., 2013). Zu diesen Modulatoren gehören Barbiturate, Benzodiazepine und auch Imepitoin. Ihre Bindung am Rezeptor erhöht die Öffnungszeit des Chloridkanals oder sorgt für eine bessere Bindung von GABA am Rezeptor, wodurch der inhibitorische Effekt von GABA verstärkt wird (FISCHER et al., 2013; MICHEL, 2013). Medikamente mit GABAerger Aktivität haben eine entscheidende Bedeutung in der Therapie epileptischer Anfälle, spielen aber auch eine Rolle bei der Vermittlung anxiolytischer Effekte und bei der Behandlung von Bewegungsstörungen (BERMAN et al., 2018; FORSGÅRD et al., 2019; GALLEA et al., 2018; RICHTER et al., 2015; MCPEAKE & MILLS, 2017).

Die Entstehung eines epileptischen Anfalls lässt sich vereinfacht mit der synchronen Bildung von Aktionspotenzialen in zahlreichen Nervenzellen erklären (Hypersynchronisation), welche auf eine Übererregbarkeit dieser Nervenzellen zurückgeführt wird (MICHEL, 2013). Ziel der antiepileptischen Therapie ist es, negative Membranpotenziale zu stabilisieren, die Balance zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Neurotransmittern wiederherzustellen und damit die Wahrscheinlichkeit der Entstehung epileptischer Anfälle zu minimieren (FISCHER et al., 2013). Diese Wirkung wird durch Modulation spannungsabhängiger Ionenkanäle, Aktivierung GABAerger Neurotransmitter oder Inhibition glutamaterger Neurotransmitter vermittelt (FISCHER et al., 2013). Ein bereits lange in der Tiermedizin eingesetzter Agonist des GABA_A-Rezeptors ist Phenobarbital. Phenobarbital gehört zu den Barbituraten und wirkt als Agonist an der Barbiturat-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors (FISCHER et al., 2013). Es verlängert die Öffnungszeit des Chloridkanals und verstärkt damit die Wirkung von GABA. In höheren Dosierungen ist Phenobarbital in der Lage, Chloridkanäle unabhängig von GABA zu öffnen. Weitere Wirkmechanismen über

spannungsabhängige Calciumkanäle und AMPA-Rezeptoren (engl. alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) sind beschrieben (FISCHER et al., 2013; GOLAN et al., 2007; MICHEL, 2013). Imepitoin wirkt an der Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors (FISCHER et al., 2013; RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014). Im Vergleich zu den klassischen Benzodiazepinen (zum Beispiel Diazepam) ist die Affinität von Imepitoin zur Bindungsstelle um ein Vielfaches geringer und es wirkt nur als partieller Agonist (RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014). Dadurch weist Imepitoin nicht die für hochaffine Agonisten typische Toleranz- und Abhängigkeitsproblematik auf und ist zusätzlich im Vergleich zu Barbituraten besser verträglich (MICHEL, 2013; RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014). Eine zusätzliche Wirkung über Calciumkanäle ist beschrieben (FISCHER et al., 2013).

Auch wenn die genaue Pathophysiologie bei paroxysmalen Bewegungsstörungen sowie beim idiopathischen Kopftremor des Hundes häufig nicht endgültig geklärt ist, so wird beispielsweise auch bei vergleichbaren Bewegungsstörungen des Menschen, dem Essentiellen Tremor oder Dystonien die Bedeutung von GABAergen Mechanismen diskutiert. Eine Theorie zum Pathomechanismus des Essentiellen Tremors des Menschen nimmt an, dass eine Dysfunktion des GABAergen Systems oder ein abnormales Verhältnis zwischen GABA und Glutamat infolge einer Imbalance zwischen dem exzitatorischen und inhibitorischen System dem Tremor zugrunde liegen könnte (GIRONELL et al., 2012; TAPPER et al., 2020). GABA-Rezeptor-Agonisten, wie Clonazepam, werden als Zweite-Wahl-Therapeutika empfohlen, wobei Propranolol und Primidone noch immer die erste Wahl bei der Behandlung des Essentiellen Tremors darstellen (REICH, 2019; WITJAS et al., 2016). Eine Theorie hinsichtlich der Pathogenese von Dystonien geht davon aus, dass bei betroffenen Patienten eine fehlende Inhibition durch GABA vorliegt (BERMAN et al., 2018; GALLEA et al., 2018; RICHTER et al., 2015a). Diese Theorie wird von humanmedizinischen Studien unterstützt, bei denen Patienten mit unterschiedlichen Formen der Dystonie eine abnormale Anzahl an GABA_A-Rezeptoren im Kleinhirn und Großhirn aufwiesen (BERMAN et al., 2018; GALLEA et al., 2018). GABA-Rezeptor-Agonisten, wie Benzodiazepine, scheinen bei einigen Patienten mit Dystonie wirksam zu sein (JINNAH & FACTOR, 2015; RICHTER et al., 2015a) Allerdings stammen diese Angaben von Studien mit kleinen Studienpopulationen oder

Fallberichten und die Evidenz ist dementsprechend gering. Lediglich Botulinumtoxin weist eine gute Evidenzlage mit erwiesener Wirksamkeit bei der Therapie von Dystonien auf (SNAITH & WADE, 2014).

Darüber hinaus sind GABA_A-Rezeptoren-Agonisten in der Lage, anxiolytische Effekte zu vermitteln, die sich sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin als erfolgreiche Therapieoption bei Patienten mit Angstzuständen erwiesen haben (ENGEL et al., 2019; POISBEAU et al., 2018). Der Wirkmechanismus beruht ebenfalls auf der inhibitorischen Wirkung von GABA_A-Rezeptoren, wodurch in Angstzuständen übererregte Nervenzellen gehemmt werden (POISBEAU et al., 2018).

3.1.2. Pharmakokinetik und pharmakologische Sicherheit

Imepitoin wird peroral appliziert. Die Applikation mit Futter führt zu einer Reduktion der maximalen Plasmakonzentration, wobei der maximale Plasmaspiegel nicht beeinflusst wird (RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014). Bei der Nüchtern-Applikation konnte dafür ein schnellerer Abfall der Plasmakonzentration festgestellt werden (RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014). Die Unterschiede zwischen Nüchtern-Applikation und Applikation mit dem Futter wurden als klinisch nicht relevant eingestuft, dennoch wird empfohlen, die Applikation während der Dauer der Therapie im zeitlichen Zusammenhang mit der Fütterung konstant zu halten (RUNDFELDT et al., 2014).

Studien zur Arzneimittelsicherheit im Labor und im Feld belegen eine sehr gute Verträglichkeit und pharmakologische Sicherheit von Imepitoin. Selbst enorm hohe Dosen konnte in Untersuchungen mit Ratten keine Letalität auslösen ($LD_{50} > 2.150 \text{ mg/kg}$) (RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014). In einer Langzeitstudie mit Beagle-Hunden unter Laborbedingungen wurde ein NOEL (engl. no observable effect level) von 90 mg/kg 2x täglich ermittelt und lag damit deutlich über der aktuell üblichen Maximaldosierung von 30 mg/kg (RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014). Unter Imepitoin beschriebene Nebenwirkungen werden als mild und reversibel beschrieben und betreffen vor allem das zentrale Nervensystem (ZNS) und den Gastrointestinaltrakt (TIPOLD et al., 2015). Zu den aufgeführten Nebenwirkungen gehören Ataxie, Desorientierung, Hyperaktivität oder Apathie, Polyurie/Polydipsie, Polyphagie, Vomit, Diarrhoe, vermehrter Speichelfluss, Nickhautvorfall, eingeschränktes Sehvermögen, Geräuschempfindlichkeit (EMA,

2017). Im Vergleich zu anderen Antiepileptika wie Phenobarbital traten Nebenwirkungen in klinischen Vergleichsstudien nicht nur deutlich seltener, sondern auch mit geringerer Intensität auf (TIPOLD et al., 2015). Imepitoin führte selbst mit Dosierungen von bis zu 150mg/kg BID zu keiner relevanten Induktion von Leberenzymen (RUNDFELDT et al., 2014). Des Weiteren konnte kein Suchtpotenzial oder Entwicklung von Toleranzen in Langzeitstudien festgestellt werden (RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014).

3.1.3. Aktuelle Anwendungsgebiete

Imepitoin ist als Pexion® in der EU zur Behandlung der idiopathischen Epilepsie beim Hund und zur Therapie von Angstzuständen in Zusammenhang mit Geräuschphobien beim Hund zugelassen (EMA, 2017; ENGEL et al., 2019; MCPEAKE & MILLS, 2017; RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014).

In klinischen Studien konnte die monatliche Anfallsfrequenz durch die Behandlung mit Imepitoin bei 75 % der untersuchten Hunde mit idiopathischer Epilepsie um mehr als 50 % reduziert werden (TIPOLD, 2014). Eine komplette Anfallsfreiheit zeigten je nach Studie 37 % (RUNDFELDT et al., 2015) bis 46,9 % (TIPOLD, 2014) der Hunde. Im Vergleich konnte die monatliche Anfallsfrequenz durch Phenobarbital zwar etwas stärker reduziert werden, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant (TIPOLD, 2014). Imepitoin zeigte außerdem gute Effekte in der Add-On-Therapie bei refraktärer idiopathischer Epilepsie (Phenobarbitalresistenz) (NESSLER et al., 2017).

Das anxiolytische Potenzial von Imepitoin hatte sich bereits im Nager-Modell mit Ratten gezeigt (RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014). Eine Studie von 2017 mit 17 Hunden konnte diese Wirkung auch bei Hunden mit Angst vor Geräuschen, Menschen, anderen Hunden und weiteren Auslösern feststellen. Alle Studienpatienten zeigten eine signifikante Reduzierung der Angstsymptome bereits ab der ersten Woche unter Therapie mit Imepitoin (MCPEAKE & MILLS, 2017). Eine aktuelle Studie mit 238 Hunden bestätigte die Wirkung von Imepitoin bei Geräuschphobie im Zusammenhang mit Silvesterangst bei Hunden (ENGEL et al., 2019).

3.2. Bisheriger Medikamenteneinsatz beim idiopathischen Kopftremor

Bislang existiert kein zugelassenes Medikament zur Behandlung des HT/HB und es liegen keine Daten aus klinisch-kontrollierten Therapiestudien über die

Wirksamkeit oder Unwirksamkeit von Medikamenten vor (DE LAHUNTA et al., 2006; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Aus früheren Studien geht der Einsatz von unterschiedlichsten Medikamenten hervor, die Berichten zufolge keine Wirksamkeit beim idiopathischen Kopftremor gezeigt haben: Phenobarbital, Diazepam, Kaliumbromid, Antibiotika, Kortikosteroide und Clonazepam (DE LAHUNTA et al., 2006; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011).

Angaben zur Therapie des HT/HB mit Phenobarbital stammen lediglich aus epidemiologischen Untersuchungen. Die Therapie wurde dabei durch die behandelnden Tierärzte des jeweiligen Hundes aus Eigeninitiative durchgeführt und der Tierarzt nach seiner Meinung hinsichtlich der Wirksamkeit befragt (SHELL et al., 2015). Es werden keine Aussagen darüber getroffen, auf welcher Grundlage diese Beurteilung beruht. Hunde mit Epilepsie, die gleichzeitig vom HT/HB betroffen waren, zeigten unter Phenobarbital zwar eine Reduktion epileptischer Anfälle, nicht aber eine Verringerung der Kopftremorepisoden (WOLF et al., 2011).

Eine mögliche Wirksamkeit von B-Vitamin-Präparaten beim HT/HB wird vermehrt durch Mundpropaganda verbreitet. B-Vitamine fungieren alle als Vorstufen von Koenzymen, übernehmen dabei jedoch sehr unterschiedliche Funktionen (KENNEDY, 2016). Hinsichtlich ihrer neurologischen Funktion sind sie an der Energie-Produktion, DNA/RNA-Synthese und Synthese von Neurotransmittern beteiligt, weswegen den B-Vitaminen eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit einer physiologischen Gehirnfunktion zugesprochen wird (KENNEDY, 2016). In der Humanmedizin wurden die meisten Studien zu den Vitaminen B6 (Pyridoxin), B9 (Folsäure) und B12 (Cobalamin) durchgeführt (KENNEDY, 2016).

Vitamin B12 ist zusammen mit Vitamin B9 an der Synthese von Purin- und Pyrimidinbasen beteiligt, welche bei der DNA-Synthese und Reparatursmechanismen benötigt werden (KENNEDY, 2016). Vitamin B12-Mangel führt neben den häufig auftretenden Störungen der Hämatopoese zum Verlust von Myelinscheiden, was Polyneuropathien, Myelopathien und zerebrale Dysfunktionen zur Folge haben kann (KENNEDY, 2016). Beim Menschen wurden im Zusammenhang mit Vitamin-B-12-Mangel Symptome wie Parästhesie, Muskelschwäche, Koordinationsstörungen sowie Depression und Demenz beschrieben (KENNEDY, 2016). In humanmedizinischen Studien konnte eine verzögerte Gehirnatrophie und eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeit bei

Patienten nachgewiesen werden, die eine Vitamin-B12- und B6-Supplementierung erhalten hatten (GRÖBER et al., 2013).

Erkrankungen des zentralen Nervensystems im Zusammenhang mit Vitamin-B1/Thiamin-Mangel werden in der Literatur klassischerweise im Zusammenhang mit thiaminasehaltiger Rohfischfütterung bei Katzen aufgeführt, wobei allerdings auch andere zugrundeliegende Ursachen vorkommen und Thiaminmangel auch bei Hunden und Großtieren beschrieben wird (GAROSI et al., 2003; MARKS et al., 2011). Thiamin ist bei der ATP-Produktion beteiligt. Ein Mangel von Thiamin hat dadurch einen ATP-Mangel mit Dysfunktion ATP-abhängiger Natrium-Kalium-Pumpen zur Folge, wodurch es zum Zusammenbruch von physiologischen Ruhemembranpotentialen und zum Untergang von Zellen kommt (GAROSI et al., 2003). Dabei sind vor allem stark energieabhängige Nervenzellen im Bereich bestimmter Hirnstammnuklei und der Neocortex betroffen (GAROSI et al., 2003).

Inwiefern eine Vitamin-B-Supplementierung einen positiven Effekt auf Hunde mit HT/HB haben kann, wurde bislang nicht in kontrollierten Studien untersucht. Des Weiteren liegen keine Angaben zu im Labor bestätigten Hypovitaminosen bei betroffenen Hunden vor.

III. ERGEBNISSE

1. Publikation

Imepitoin for treatment of idiopathic head tremor syndrome in dogs: a randomized, blinded, placebo-controlled study

Das folgende Manuskript „Imepitoin for treatment of idiopathic head tremor syndrome in dogs: a randomized, blinded, placebo-controlled study” wurde am 27. September 2020 vom Journal of Veterinary Internal Medicine”. zur Veröffentlichung angenommen.

The following manuscript entitled “Imepitoin for treatment of idiopathic head tremor syndrome in dogs: a randomized, blinded, placebo-controlled study” has been accepted for publication in the journal “Journal of Veterinary Internal Medicine” on September 27th 2020.

Accepted: 27th Sept 2020.

Copyright (2020) Wiley. Used with permission from Schneider et al. “Imepitoin for treatment of idiopathic head tremor syndrome in dogs: a randomized, blinded, placebo-controlled study”, Journal of Veterinary Internal Medicine, published by Wiley.

Imepitoin for treatment of idiopathic head tremor syndrome in dogs: a randomized, blinded, placebo-controlled study

N. Schneider¹, H. Potschka², S. Reese³, F. Wielaender¹, A. Fischer¹

¹ Centre for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Germany

² Institution of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, LMU Munich, Germany

³ Department of Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, LMU Munich, Germany

Corresponding author:

Andrea Fischer, Centre for Clinical Veterinary Medicine, LMU Munich, Veterinärstr. 13, 80539 München, Germany; email: andrea.fischer@lmu.de

Keywords: Head bobbing, canine, movement disorders, medical treatment, dyskinesia, epilepsy

Abstract

Background – Idiopathic head tremor syndrome is a paroxysmal movement disorder of undefined etiology. Spontaneous remission may occur, yet owners may request treatment in severely affected dogs with continued episodes. There is a lack of controlled studies.

Hypothesis/Objectives – A drug with GABAergic and anxiolytic effects could decrease head tremor episodes.

Animals – Twenty-four dogs with severe non-remitting head tremor and a presumptive clinical diagnosis of idiopathic head tremor syndrome.

Methods – A prospective, blinded, placebo-controlled clinical trial to compare imepitoin with placebo in dogs with frequent episodes of idiopathic head tremor. Evaluation of efficacy used the quotient T2/T1 that represented the prolongation of the head tremor free period compared to a three-months baseline. A dog was a responder if tremors subsided or if the head tremor free period was three times longer than the longest period during baseline ($T2/T1 \geq 3$). Sample size calculations considered a large effect of imepitoin on T2/T1 (Cohen's $d = 0.8$).

Results – There were no responders in the placebo group (0/12). In the imepitoin group, the responder rate was 17% (2/12; $p=0.180$) with T2/T1 3.8 and 4.0. Mean T2/T1 was 1.0 ± 1.4 in the imepitoin and 0.4 ± 0.4 in the placebo group ($p=0.373$).

Conclusion – Imepitoin did not demonstrate a significant overall benefit in this study. Future studies should focus on treatment of subgroups with a common pathophysiology and similar comorbidities.

Introduction

Idiopathic head tremor (HT; also described as head bobbing syndrome, HB) is an idiopathic paroxysmal movement disorder in dogs, with Doberman Pinschers, Bulldogs, Boxers, and Labrador Retrievers being overrepresented among affected dogs.^{1,2} Clinical appearance is characterized by sudden onset of short episodes with horizontal or vertical rhythmical tremor-like movements of the head without loss of patients' responsiveness.^{1,3} Usually these episodes can be interrupted by distraction of the dog, e.g. by offering food.^{1,2} In Doberman Pinschers, a study described a wide variation in appearance ranging from early-onset familial to late-onset sporadic form.¹ The unpredictable occurrence of HT episodes resembles the clinical course of epilepsy and paroxysmal dyskinesias.

The pathophysiologic basis of HT/HB is still unresolved but a movement disorder with parallels to dystonia or essential tremor have been considered.^{1,3-5} Stressful events appear to play an important role as provocative factors and increase the occurrence of HT/HB episodes.^{1,2}

Many dogs display a low frequency of episodes or even experience spontaneous remission of HB.^{2,3} Yet there appears a need for effective treatment approaches in some severely affected dogs. Shell et al. reported that 17% of the owners of a canine patient cohort with HT/HB requested treatment in veterinary practice.² So far medications have only been tried under uncontrolled circumstances.^{1,2}

The imidazolone derivative imepitoin (Pexion®, Boehringer Ingelheim) acts as a low affinity, partial agonist at the benzodiazepine recognition site of the GABAA receptor and is authorized in Europe for the reduction of the frequency of generalized seizures due to idiopathic epilepsy in dogs and anxiety and fear associated with noise phobia in dogs.⁶⁻⁸ Imepitoin is licensed for use in dogs at a dose range of 10-30 mg/kg twice daily in dogs with idiopathic epilepsy or at a dose of 30mg/kg twice daily for treatment of noise phobia in dogs.⁶ We hypothesized that imepitoin could be beneficial in HT/HB patients because it would provide anticonvulsant and muscle relaxation properties as well as minimizing anxiety caused by stressful events as a trigger for HT/HB episodes. This study aimed to evaluate the efficacy of imepitoin in dogs severely affected by idiopathic HT/HB syndrome in a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded study.

In consideration of the latest suggestions of the International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) on the design of future therapy studies, efficacy evaluation was based on individual outcome analysis and prolongation of the HT/HB free period compared to baseline.⁹

Material and methods

The study comprised a prospective, randomized, double-blinded (the owners of the dogs and the study conductors were blinded), a placebo-controlled clinical trial. Dogs were administered either imepitoin or placebo tablets BID until individual study endpoints were reached. Dogs and their owners had the option to continue treatment with either the active drug or placebo for a total treatment time of 3.5 months (14 weeks) including a 2-week titration phase. Study conductors and participants remained blinded throughout the treatment phase (Figure 1).

Participants

Recruitment: Dogs with a presumptive clinical diagnosis of idiopathic head tremor syndrome were recruited through calls in different media and collaboration with other veterinary practices. Initially, the dog owners were asked to complete an online questionnaire, including data on age, breed, and sex of the dogs, detailed description of the appearance of the HT/HB episodes and information on previous diagnostics, pre-existing diseases, application of drugs, and any stressful events in the previous three months that might have triggered HT/HB (Table S1). The submission of a video of the episodes in question was required for confirmation of idiopathic HT/HB.

Inclusion criteria for participants for the clinical trial were a completed questionnaire; if HT/HB episodes could be interrupted; responsiveness during HT/HB episode; submission of a video of HT/HB; a history of HT/HB for at least three months with at least one HT/HB day occurring each month; documentation of HT/HB episodes in a tremor diary and submission of tremor diary for review by the first author of the study. Dogs were excluded, if they had severe concurrent diseases like renal, hepatic, or cardiac disease or epilepsy with convulsive seizures, were pregnant or lactating bitches. Potential participants were invited to participate in a clinical, neurologic, and laboratory examination (hematology, serum chemistry, bile acids, serum concentration of vitamin B1, B2, B6, B12). Imaging of the brain with MRI and CSF analysis were desirable but not required for study inclusion.

Dogs' owners were offered an electroencephalographic (EEG) recording, but EEG was not required for study inclusion. Treatment with anti-seizure drugs (e.g. phenobarbital) was not permitted during the four weeks before study entry. Dogs were enrolled in the treatment study and blindly assigned to treatment groups, if they fulfilled the above inclusion criteria and if there were no relevant findings in all examinations.

Study:

Baseline: For baseline data dogs' owners filled a tremor diary, reporting each day with HT/HB during a 3-months baseline period and any days with clusters of HT/HB. Owners were given a preprinted tremor diary on the first contact for prospective data collection. Therefore, baseline data were documented in a retrospective (data before the first contact) and prospective manner.

Assignment to study groups and blinding: Participants were allocated to pairs with similar clinical characteristics following a stratified randomization procedure (Table S2). Characteristics were graded with C1 supposed to be the most and C5 being the less influencing characteristic. Our major confounding factor (C1) was T1, the longest interval between two HT/HB episodes during baseline, followed by the factor C2 that represented the monthly HT/HB frequency. For more details see Table S2. The company provided active drug and placebo in identical form and identical bottles for each pair of participants (12 pairs, 24 participants, labeled A and B for each pair) so that the study conductors remained blinded to the content of the bottles. Blinding was maintained until the required number of participants had completed the study and statistical analyses were completed.

Treatment: Dogs were treated with identical-looking tablets containing either active drug (imepitoin) or placebo BID. Dosing was based on body weight (Table 1) aiming for an initial dose of 10-20 mg imepitoin/kg BID during the first week and 20 – 30 mg/kg imepitoin BID thereafter. Owners were instructed to give the drug at regular 12h intervals. Owners were also provided with clear guidance on how to handle delayed applications (Table S3).

Monitoring: Owners were provided with a diary to document the time of application of tablets and to document each day with a HT/HB episode, to mark days with clusters of HT/HB and to make additional notes on the perceived severity of HT/HB. Furthermore, owners were instructed to note any stressful or other events

and any co-medication. Additionally, owners were provided with an email address and a mobile phone number to be able to contact the study investigator at any time during the study. The dog owners were contacted by the first author of the study weekly during the 2-week titration phase, and then every 2 or 4 weeks dependent on individual frequency of HT/HB episodes. Contact to the dogs' owners occurred via mail or phone call by the first author to evaluate the occurrence of HT/HB and any adverse events.

Treatment phase: The treatment phase consisted of a 2-week titration phase and a subsequent study phase. The individual study endpoint was defined as the third HT/HB day during the study phase (see Figure 1). Dog owners were offered to exit the study when this event occurred.

Assessment of efficacy: Data from baseline period (3 months) and study phase were collected to calculate the parameters T1, the longest interval (days) between two HT/HB days during the 3 months baseline period; T2, the interval (days) between the second and the third HT/HB day during the study phase; number of cluster days (days with occurrence of ≥ 2 HT/HB episodes within 24 hours). Response to treatment was evaluated based on the prolongation of the HT/HB free period. The quotient of T2/T1 was calculated as the primary efficacy parameter. A dog was considered a responder, if tremors subsided completely or if the tremor-free time was prolonged to three times T1 or longer ($T2/T1 \geq 3$). A dog was considered a partial responder if the tremor-free time was prolonged by at least 50% ($T2/T1 \geq 1.5$) or if there were fewer cluster days.

Voluntary Extension: Dog owners were offered to continue the blinded treatment voluntarily up to total treatment time of 14 weeks or even longer until the dispensed study compound was depleted.

For all dogs which were treated for ≥ 6 weeks (study phase and voluntary extension), additional parameters were calculated: F1, mean number of HT/HB days per month during the baseline period (monthly HT/HB frequency (days)); F2, mean number of HT/HB days per month during the study phase. ΔF was assessed as a secondary efficacy parameter (conventional outcome parameter). ΔF was defined as %-reduction of mean number of monthly HT/HB days during study phase (F2) compared to baseline (F1) ($\Delta F (\%) = (1-F2/F1) \times 100$). Positive results indicated a decrease in HT/HB days, negative results indicated an increase in

HT/HB days. Thereby, responders were defined by $\geq 50\%$ decrease in HT/HB day frequency.

Monitoring for adverse events: Any abnormal health observation that was unfavorable, unintended, and occurred after enrolment, regardless of whether it was considered a treatment-related event, was reported to the investigator and a standard adverse event reporting form was sent to the company. Details of the adverse event reports included the following: a description of the adverse event; onset of signs; duration of the adverse event; severity of the adverse events (mild/moderate/severe); treatment of the adverse event; outcome of the individual study participant; withdrawal of the study participant due to an adverse event; outcome of re-challenge after withdrawal; assessment of the potential association between treatment and adverse event.

Management of adverse events: Both, the owners of the dogs and the study conductors remained blinded during the management of adverse events. In case of unacceptable adverse events at 20-30 mg/kg imepitoin BID resp. an equivalent number of placebo tablets imepitoin was reduced to 10-20 mg/kg BID or resp. an equivalent number of placebo tablets in agreement with the owner. In case of unacceptable adverse events at 10-20 mg/kg BID, the dog was excluded from the study. The severity of the adverse event was evaluated by the owner and the investigator concerning the impairment of the patient's general condition and the influence on the daily routine of the dog and the owner.

Statistical Analysis

The study was designed to detect a large effect (cohen $d= 0.8$) of the active compound imepitoin on T2/T1. A one-tailed paired t-test and Wilcoxon-test (that was able to evaluate a positive effect) indicated a sample size of at least 12 dogs in each group as necessary to detect a large effect (power 80%, first-degree error 0.05; G*Power 3.110). Comparison of baseline characteristics between study groups (imepitoin, placebo) was done with the chi-square test, binomial test, and McNemar test (SPSS 25.0 IBM and BIAS for Windows 11.01; epsilon Frankfurt). A comparison of T2/T1 between study groups was done with a one-tailed paired t-test. ΔF between groups was assessed with the Wilcoxon-test Significance level was $p < 0.05$.

Results

In total, 427 owners of dogs with HT/HB filled the online questionnaire. Twenty-five dogs with a presumptive clinical diagnosis of idiopathic HT/HB syndrome fulfilled the inclusion criteria. The main reason for exclusions was a recent onset of HT/HB which subsequently subsided. One dog failed to enter the study phase because of adverse events during the titration phase (day 9). Thus, 24 dogs were included in the final data set for evaluation of efficacy.

Study population(n = 24): The mean age of onset of HT/HB was 2.4 years. Dogs had shown frequent HT/HB episodes for 1.7 years (mean) at the time of inclusion. Owners of 41% of dogs (10/24; imepitoin, n = 6; placebo, n = 4) of the dogs reported that stressful events occurred during the previous 3 months that might have triggered at least one episode of HT/HB (see Figure 2). A previous therapeutic trial was reported in 40% of dogs, mostly with various preparations of vitamin B supplements. One dog had been treated with phenobarbital. Neither treatment had an impact on the occurrence of HT/HB. Baseline data for dogs assigned to the imepitoin or placebo group are presented in Table 2. Besides mean T1 (imepitoin 27.6 days; placebo 16.8 days; p=0.004) there was no difference in patient or disease characteristics between the two groups. (Table 2)

Assessment of efficacy:

Study phase: All dogs that entered the study phase reached their individual study endpoint. T2/T1 was higher in the imepitoin group (1.0 ± 1.4) than in the placebo group (0.4 ± 0.4) but the difference failed to reach statistical significance (p=0.373). In the imepitoin group, two dogs were classified as responders (T2/T1 >3; dog 7, 12) and one dog was classified as a partial responder based on T2/T1 (T2/T1 >1.5; dog 14). No responder or partial responder was identified in the placebo group based on T2/T1 (p = 0.180) (Table 3). The responder rate (partial responders not included) amounted to 17% in the imepitoin group and 0% in the placebo group based on T2/T1. For detailed study patient data see Table 3.

Cluster: There was an indication of a decrease in HT/HB cluster days in the imepitoin group (p = 0.638) (Table S5). Three additional dogs from the imepitoin group (responder and partial responder based on T2/T1 excluded) and 3 dogs from the placebo group were partial responders based on the improvement of the number of cluster days.

Voluntary extension: 6 dogs of the imepitoin group and 9 dogs of the placebo group continued blinded treatment voluntarily after their individual study endpoint was reached. There was no difference in the total treatment duration between the imepitoin and the placebo group (Table 4).

Reduction of monthly HT/HB frequency (ΔF in %): 14 dogs (7 pairs) remained in the study for ≥ 6 weeks. Additional evaluation for responders was based on ΔF for these dogs. Mean ΔF was in the same range in the imepitoin group ($\Delta F = 36\%$) and in the placebo group ($\Delta F = 30\%$) ($p = 0.499$). The same dogs from the imepitoin group that were classified as responders (dog 7, 12) or partial responder (dog 14) based on T2/T1 data were classified as responders by ΔF (dog 7, 12, 14). However, 2 more dogs were classified as responders by ΔF in the placebo group (dog 11, 13). The difference in responder rates between imepitoin and placebo group failed to reach statistical significance ($p = 0.962$) (Table 5). For detailed study patient data see Table S6.

Characterization of responders based on T2/T1: There was no obvious difference in patient and disease characteristics between responders and non-responders (Table 6). Responders were bulldogs with a horizontal direction of HT/HB. However, bulldogs and dogs with horizontal HT/HB were generally overrepresented in the study. T2 was 3.8 and 4.0 times longer than T1 for the two responders and 1.6 times longer than T1 for the partial responder (Table 6).

Stressful events: 41% (10/24) of dogs' owners reported about a stressful event that might have triggered at least one HT/HB episode during baseline. In 4 of these ten dogs, no triggers were identified during study phase. One responder (dog 12) and the partial responder (dog 14) belonged to this group of dogs. For the other responder (dog 7) no stressful events were identified as a trigger during baseline nor during study phase. For detail see Figure 2.

Adverse events: All 25 randomized dogs were included in the final data analysis for adverse events. Five dogs that were assigned to imepitoin (5/13; 38.5%) and 3 dogs of the placebo group (3/12; 25%) experienced adverse events ($p < 0.05$). Adverse events were mild or moderate in severity and severe adverse events were not reported (Table 7).

Imepitoin group: One dog failed to enter the study phase because of moderate ataxia that appeared during titration when the initial dose was increased to 20–30 mg/kg

imepitoïn BID (day 9 of titration phase). Data from this dog were not considered for final data analysis of efficacy. The dog recovered completely after discontinuing the tablet application but experienced the same adverse event in the re-challenge with a lower dose of 10-20 mg/kg. In 2 dogs, the dose of 20-30 mg/kg BID was reduced to 10-20 mg/kg because of polyphagia and restlessness. There was full recovery after dose reduction and the lower dose was continued for the remainder of the study. In 2 other dogs, signs were very mild (transient pruritus) or appeared as a single event (vomitus) and the dose was not changed. None of these dogs experienced further adverse events during the study phase.

Placebo group: The owners of three dogs reported adverse events with placebo tablets in a dose which was equivalent to the presumptive dose of 20-30 mg/kg imepitoïn BID. Intermittent worsening of head tremor (defined as an increase in intensity and duration of HT) was reported in two dogs and resolved spontaneously. One of these dogs experienced also vomiting, diarrhea and ataxia at different times during treatment. Vomiting and diarrhea resolved spontaneously, ataxia resolved following placebo dose reduction. The third dog showed mild noise sensitivity that persisted even with a reduced dose of placebo. (Table 7).

Discussion

The study was designed to evaluate the short-term efficacy of the low-affinity, partial benzodiazepine receptor agonist imepitoïn in dogs with idiopathic HT/HB syndrome in a prospective, randomized placebo-controlled double-blinded treatment trial.

Twenty-four dogs completed the study and were included in the final analysis. Responder rate was 17% in the imepitoïn group and 0% in the placebo group. There was one additional partial responder in the imepitoïn group. Differences between the treatment and placebo groups were too small to reach statistical significance. Yet, the results indicate that a few dogs with a presumptive clinical diagnosis of idiopathic HT/HB syndrome may respond to imepitoïn with a three-time increase in tremor-free time or even resolution of HT/HB.

The number of dogs with reports of adverse events was higher than those who benefited from the treatment, but adverse events were mild or transient and resolved spontaneously or with a reduced dose of imepitoïn in four dogs. Yet, one dog failed to enter the study phase because of ataxia during the titration phase. It could be

discussed whether this dog should be included in the final data analysis for efficacy. Inclusion of this dog would follow an intention-to-treat analysis and would decrease the responder rate from 17% to 15% (2/13). However, our aim was to focus on investigation of efficacy of imepitoin for HT/HB therefore we chose to analyse the patients' data set that started the study phase (n = 24) rather than an intention-to-treat approach with missing outcome data.^{11,12} Yet, this dog was included in the data set for analysis for adverse events.

It is interesting that adverse events were also reported in the placebo group. Worsening of HT/HB in two dogs could represent lack of efficacy of placebo or just natural fluctuation of the disease. Events reported during a study are not necessarily directly linked with the exposure. Vomiting and diarrhea might be from incidental gastroenteritis. In human literature, the occurrence of adverse events in the placebo-treated group is described as nocebo effect.^{13,14} Although there are no veterinary studies concerned with whether the nocebo effect exists in animals, a recent placebo-controlled clinical trial with imepitoin in dogs described adverse events in the placebo group including ataxia.⁸

Imepitoin was used in this clinical trial for its good tolerability and modulation of GABAergic activity, which may play a role in epilepsy and movement disorders.^{15–19} Imepitoin may also mediate anxiolytic effects and therefore could modulate the response to stressful events.^{7,20} Imepitoin's GABAergic activity bases on its properties to bind on the same recognition site of the GABAA-receptor as benzodiazepines, though it acts as a low affinity and partial agonist.^{6,21}

Etiology of the head tremor syndrome is still a matter of debate and idiopathic HT/HB may be the common clinical presentation of diverse etiologies. While in the past an epileptic syndrome was considered unlikely due to a lack of autonomic signs and impact on responsiveness and failure to identify epileptiform activity in anesthetized dogs an epileptic origin was discussed again based on suggestive ictal EEG recordings.^{1,3–5,22} On the other hand, the idiopathic head tremor is also considered a movement disorder with parallels to dystonia or essential tremor.^{1,3–5} The essential tremor is a syndrome in humans particularly characterized by a tremor of the upper limbs.^{23,24} Although additional tremors may also occur in the head, the recent Consensus Statement on the Classification of Tremors in human medicine termed isolated focal tremors as exclusion criteria for essential tremor.²³ The essential tremor is thought to represent a syndrome with a variety of etiologies.^{23,24}

A dysfunction of the GABAergic system or an abnormal ratio between GABA and glutamate has been hypothesized as the underlying cause leading to an imbalance between the excitatory and inhibitory system.^{25,26} GABA-receptor agonists like clonazepam are recommended as a second-line treatment option, while propranolol and primidone are still the first choices for the medical management of essential tremor.^{27,28} Dystonia is defined as “involuntary sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal, often repetitive, movements, postures, or both”.¹⁷ Dystonia shows a wide spectrum of clinical appearance and can also lead to tremor-like symptoms. A co-existence with other movement disorders has been described.¹⁷ A tremor is defined as “involuntary, rhythmic, oscillatory movement of a body part”.⁵ And though, by definition, a tremor can be separated from dystonia due to its unrhythmic occurrence, isolated tremors have been described as a common feature in humans with cervical dystonia.^{17,29} So idiopathic HT/HB was suggested to represent a manifestation of cervical dystonia in dogs.^{1,30} The pathophysiology of dystonia is not completely understood. One hypothesis is, that dystonia is caused by a loss of inhibitory control of motor function due to GABA disinhibition.¹⁵⁻¹⁷ Drugs that enhance the inhibitory effect of GABA, like benzodiazepines or other GABA receptor agonists, seem to be efficient in some patients with dystonia based on small clinical trials or case reports.^{17,31} However, the evidence is low and botulinum toxin is the only proven effective treatment of dystonia.³² In some forms of dystonia in humans, an abnormal density of GABA-receptors has been found in the cerebellum and forebrain which supports the theory of a GABAergic mechanism.^{15,16} A further characteristic shared by dystonia in humans and idiopathic head tremor in dogs is a consistent ability to interrupt the episodes. This is reminiscent of the geste antagonist or sensory tricks which stop dystonic episodes in humans consistently.³³ Furthermore, comorbid anxiety and stress play an important role as provocative factors in dystonia and idiopathic head tremor in dogs.^{1,17,34} Anxiety is associated with hyperexcitability and enhancing the inhibition of these regions with GABAergic drugs proved to be beneficial in humans and dogs with anxious conditions.^{8,35} Lastly, it is also possible that Idiopathic head tremor represents the manifestation of different pathophysiologic entities sharing the same clinical manifestation.

Review of patient and disease characteristics of responders and non-responders failed to show a difference (Table 6). We did not identify any predictive markers of

response to imepitoin. Stressful events were reported as a suspected trigger for HT/HB episodes in 41% of dogs during baseline and 54% of dogs during study phase. In no responder or partial responder owners reported about stressful events during study phase though in dog 12 (responder) and dog 14 (partial responder), stressful events appeared to be triggers of HT/HB during baseline. It is possible that the absence of stressful events during study phase in dog 12 and dog 14 had a positive effect on outcome in these 2 dogs. But it is also possible that owners paid less attention to stressful events because of the absence of HT/HB episodes. In contrast, in other dogs, the absence of stressful events during study phase did not influence the outcome (non-responders). It is of interest that in 50% of the 14 dogs, stressful events were not reported during baseline but identified during study phase. Owners might have paid more attention to triggers during study phase or stressful events were not reported during baseline because the owners saw no association between HT/HB and stressful events. In a study about precipitating factors in epileptic dogs, only 19% experienced an epileptic seizure immediately after the exposure to a precipitating factor while in the other dogs seizure occurred within 24 h or even later after a precipitating factor had occurred.³⁶ Types of stressful events appeared to be very variable so it is also possible that the change in reports during study phase is caused by the coincidental appearance of stressful events. Thus, it remains unclear whether dogs with reported triggers of HT/HB are more likely to respond to treatment with imepitoin. In accordance with the paroxysmal appearance of HT/HB in the idiopathic head tremor syndrome, we used a protocol that has already been successfully applied for assessment of the response of treatment modification in dogs with idiopathic epilepsy.³⁷ The study protocol was designed to investigate early efficacy and to maximize owner compliance. Conventional study designs in epilepsy studies cause important ethical issues as patients have to maintain therapy for several months to include them into the final data analysis – even if the treatment is insufficient.⁹ In this study dog owners were offered to exit the study when a lack of efficacy was indicated by T2/T1. This approach apparently increased owner compliance and decreased placebo responses which can originate from the lack of recording of events by the owners during prolonged treatment.

Efficacy was assessed based on the prolongation of the HT/HB free period compared to baseline. A dog was considered a responder, if tremors subsided

completely or if the tremor free time was prolonged to 3 times the longest interval during baseline or longer. The study endpoint was defined as the third HT/HB day during the study phase following a 2-week titration phase. This is in concordance with recent International League Against Epilepsy recommendations whereas seizure freedom was defined as “a phase of at least 3 times the duration of their longest pre-intervention interseizure interval in the preceding 12 months or during 12 months, whichever is longer”.³⁸ It has been also suggested to use this approach in epilepsy studies in dogs.⁹ However, it has not been specified if the first, second, or other interseizure intervals during study phase should be used for evaluation. In our study, the interval between the second and third HT/HB episode after titration (T2) was used for calculation of the efficacy parameter T2/T1. Further studies are necessary to evaluate whether this interval is representative when compared to other intervals. The use of an early interval is suitable to assess short term outcomes but not later disease-modifying effects.

Efficacy was additionally evaluated based on the reduction of monthly HT/HB frequency in 14 dogs that participated ≥ 6 weeks in study phase and during voluntary extension of the blinded treatment. In this group, dogs were classified as responders, if they experienced $\geq 50\%$ reduction in monthly HT/HB day frequency compared to baseline. A $\geq 50\%$ reduction in seizure frequency compared to baseline is a common parameter in conventional epilepsy study protocols to define responders to a certain treatment in veterinary and human medicine.^{9,39-41} The same dogs from the imepitoin group were detected as responders by both evaluation concepts, respectively. However, 2 additional dogs were defined as responders in the placebo group. Thus, the evaluation system based on T2/T1 appeared to be associated with a lower placebo rate.

The main limitation was that the study was designed to show a large effect on T2/T1 and the number of study patients might be too small to evaluate characteristics for subgroups that could be more responsive to treatment than other dogs. It is also possible that some subtype of the disorder was underrepresented in this study and thus efficacy was underestimated. Comparison of baseline data showed that mean T1 (imepitoin 27.6 days; placebo 16.8 days) was significantly higher and mean F1 was slightly smaller in the imepitoin group, implying that dogs from the imepitoin group were less severely affected than dogs of the placebo group. Although this may be considered a limitation of the study, this difference was compensated by the

study design that used an individual efficacy parameter (T2/T1). The assignment to study groups was based on the allocation of participants to pairs with similar clinical characteristics. However, major confounding factor (C1) was T1, the longest interval between 2 HT/HB episodes during baseline, followed by the factor C2, that represented the monthly HT/HB frequency. Both factors are consistent with disease severity. In our allocation of pairs severity and frequency of stressful events as triggers of HT/HB were not considered as independent confounding factor in the matching process.

We were unable to obtain any ictal EEG recordings from study participants. Thus, we cannot exclude the possibility of epileptiform activity in responders. HT/HB calendar data in this study were based on owners' documentation and compliance and dogs were not observed 24 hours every day. Therefore, it is possible that some HT/HB episodes were either missed or were not recorded by the owner in dogs that were classified as responders. The suspected triggers for HT/HB were based on the subjective assessment of the owners. Reported stressful events might have had no impact on HT/HB or relevant stressful events that could have been missed by the owner.

Conclusion

Imepitoin did not demonstrate a significant overall benefit in this study. Nevertheless, two dogs with severe non-remitting idiopathic head tremor showed improvement with imepitoin. Future studies should focus on treatment of subgroups with a common pathophysiology and similar comorbidities. More research on the underlying pathophysiology of HT/HB is required to understand this syndrome.

Acknowledgment:

The study was funded by Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim, Germany. The authors thank dog owners and their veterinarians for the support in conducting the study.

Conflict of interests:

The study was a blinded, randomized placebo-controlled study. All data were evaluated and interpreted independently from the sponsor.

Off-Label Antimicrobial Declaration:

Authors declare no off-label use of antimicrobials.

Institutional animal care and use committee (IACUC) or other approval declaration:

The study was approved by the Government of Upper Bavaria (AZ 55.1-1-55-2532-227-2015). All dogs were privately owned dogs and lived with their owners during the study. Owner consent was obtained.

Human ethics approval declaration:

Authors declare human ethic approval was not necessary for this study.

Supportive Information:

Table S1: Online questionnaire - Clinical evaluation of imepitoin in dogs with idiopathic episodic head tremor (“head bobbing”)

Table S2: Patient and disease characteristics for design of matched pairs

Table S3: Owner instruction for application of tablets and delayed application

Table S4: Single patient data: T1, T2, and T2/T1 in imepitoin and placebo group

Table S5: Trend of cluster days during study phase compared to baseline

Table S6: Single patient data: F1, F2 and ΔF in imepitoin and placebo group (only for matched pairs treated for > 6 weeks with active drug or placebo)

Table S7: Different T2/T1 quotients for study patients with voluntary extension based on different T2

References

1. Wolf M, Bruehschwein A, Sauter-Louis C, Sewell A, Fischer A. An Inherited Episodic Head Tremor Syndrome in Doberman Pinscher Dogs. *Mov Disord.* 2011;26:2381-2386.
2. Shell LG, Berezowski J, Rishniw M, Nibblett BM, Kelly P. Clinical and Breed Characteristics of Idiopathic Head Tremor Syndrome in 291 Dogs: A Retrospective Study. *Vet Med Int.* 2015:1-6.
3. Guevar J, De Decker S, Van Ham LML, Fischer A, Volk HA. Idiopathic head tremor in english bulldogs. *Mov Disord.* 2014;29:191-194.
4. De Lahunta A, Glass EN, Kent M. Classifying Involuntary Muscle Contractions. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 2006;28:516-529.
5. Lowrie M, Garosi L. Classification of involuntary movements in dogs: Tremors and twitches. *Vet J.* 2016;214:109-116.
6. EMA [Internet]. London: European Medicines Agency 2018 [cited 2019 May 20]. Summary of the EPAR for Pexion, 2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/002543/WC500140843.pdf.
7. McPeake KJ, Mills DS. The use of imepitoin (Pexion™) on fear and anxiety related problems in dogs – a case series. *BMC Vet Res.* 2017;13:173.
8. Engel O, Müller HW, Klee R, Francke B, Mills DS. Effectiveness of imepitoin for the control of anxiety and fear associated with noise phobia in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019;33(6):2675-2684.
9. Potschka H, Fischer A, Löscher W, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Vet Res.* 2015;11:177.
10. Erdfelder E, Faul F, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods.* 2009;41:1149-1160.

11. Bell ML, Fiero M, Horton NJ, Hsu CH. Handling missing data in RCTs; A review of the top medical journals. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:1-8.
12. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c869.
13. Goldenholz DM, Goldenholz SR. Response to placebo in clinical epilepsy trials-Old ideas and new insights. *Epilepsy Res.* 2016;122:15-25.
14. Planès S, Villier C, Mallaret M. The nocebo effect of drugs. *Pharmacol Res Perspect.* 2016;4:e00208.
15. Berman BD, Pollard RT, Shelton E, Karki R, Smith-Jones PM, Miao Y. GABAA receptor availability changes underlie symptoms in isolated cervical dystonia. *Front Neurol.* 2018;9:1-7.
16. Gallea C, Herath P, Voon V, et al. Loss of inhibition in sensorimotor networks in focal hand dystonia. *NeuroImage Clin.* 2018;17:90-97.
17. Richter A, Hamann M, Wissel J, Volk H a. Dystonia and Paroxysmal Dyskinesias: Under-Recognized Movement Disorders in Domestic Animals? A Comparison with Human Dystonia/Paroxysmal Dyskinesias. *Front Vet Sci.* 2015;2:65.
18. Löscher W, Schmidt D. Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance) during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2006;47:1253-1284.
19. Bhatti SFM, De Risio L, Muñana K, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res.* 2015;11:1-16.
20. Engel O, Müller HW, Klee R, Francke B, Mills DS. Effectiveness of imepitoin for the control of anxiety and fear associated with noise phobia in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019;33:2675-2684.
21. Rundfeldt C, Löscher W. The Pharmacology of Imepitoin: The First Partial Benzodiazepine Receptor Agonist Developed for the Treatment of Epilepsy. *CNS Drugs.* 2014;28:29-43.

22. James FMK, Cortez MA, Monteith G, et al. Diagnostic Utility of Wireless Video-Electroencephalography in Unsedated Dogs. *J Vet Intern Med.* 2017;31:1469-1476.
23. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord.* 2018;33:75-87.
24. Mavroudis I, Petridis F, Kazis D. Neuroimaging and neuropathological findings in essential tremor. *Acta Neurol Scand.* 2019;139:491-496.
25. Gironell A, Figueiras FP, Pagonabarraga J, et al. Gaba and serotonin molecular neuroimaging in essential tremor: A clinical correlation study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:876-880.
26. Tapper S, Göransson N, Lundberg P, Tisell A, Zsigmond P. A pilot study of essential tremor: cerebellar GABA+/Glx ratio is correlated with tremor severity. *Cerebellum & Ataxias.* 2020;7:8.
27. Reich SG. Essential Tremor. *Med Clin North Am.* 2019;103:351-356.
28. Witjas T, Carron R, Boutin E, Eusebio A, Azulay JP, Régis J. Essential tremor: Update of therapeutic strategies (medical treatment and gamma knife thalamotomy). *Rev Neurol (Paris).* 2016;172:408-415.
29. Albanese A, Del Sorbo F. Reviews Dystonia and Tremor: The Clinical Syndromes with Isolated Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2016;6:1-10.
30. Rusbridge C. Pathophysiology of tremors. In: Ettinger S, Feldman CE, Cote E, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult.* 8th ed. Oxford: Elsevier LTD; 2017:130-134.
31. Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and Treatment of Dystonia. *Neurol Clin.* 2015;33:77-100.
32. Snaith A, Wade D. Dystonia. *BMJ Clin Evid.* 2014:1211.
33. Broussolle E, Laurencin C, Bernard E, Thobois S, Danaila T, Krack P. Early Illustrations of Geste Antagoniste in Cervical and Generalized Dystonia. *Tremor and other hyperkinetic movements.* 2015;5:332.

34. Zurowski M, McDonald WM, Fox S, Marsh L. Psychiatric comorbidities in dystonia: Emerging concepts. *Mov Disord.* 2013;28:914-920.
35. Poisbeau P, Gazzo G, Calvel L. Anxiolytics targeting GABA A receptors: Insights on etifoxine. *World J Biol Psychiatry.* 2018;19:S36-S45.
36. Forsgård JA, Metsähonkala L, Kiviranta AM, et al. Seizure-precipitating factors in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2019;33:701-707.
37. Stabile F, Barnett CR, De Risio L. Phenobarbital administration every eight hours: improvement of seizure management in idiopathic epileptic dogs with decreased phenobarbital elimination half-life. *Vet Rec.* 2017;180:178.
38. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy : Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51:1069-1077.
39. French JA, Kanner AM, Bautista J, Al E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II : Treatment of refractory epilepsy Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the. *Am Acad Neurol.* 2004:1261-1273.
40. Charalambous M, Pakozdy A, Bhatti SFM, Volk HA. Systematic review of antiepileptic drugs' safety and effectiveness in feline epilepsy. *BMC Vet Res.* 2018;14:64.
41. Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy – a systematic review. *BMC Vet Res.* 2014;10:257.

Tables**Table 1: Dosing scheme for imepitoin 400 mg tablets and placebo**

| | Bodyweight (kg) | | | | |
|---|------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 7.0-9.9 | 10.0-14.9 | 15.0-20.0 | 20.1-30.0 | 30.1-40.0 |
| Titration phase day 1-7 | | | | | |
| Tablets | 0.25 BID | 0.5 BID | 0.5 BID | 1 BID | 1 BID |
| Imepitoin total (mg) | 100 BID | 200 BID | 200 BID | 400 BID | 400 BID |
| Imepitoin (mg/kg) | 10-14 BID | 13-20 BID | 10-13 BID | 13-20 BID | 10-13 BID |
| Titration phase day 8-14 and study phase | | | | | |
| Tablets | 0.5 BID | 0.75 BID | 1 BID | 1.5 BID | 2 BID |
| Imepitoin total (mg) | 200 BID | 300 BID | 400 BID | 600 BID | 800 BID |
| Imepitoin (mg/kg) | 20-29 BID | 20-30 BID | 20-27 BID | 20-30 BID | 20-27 BID |

Abbreviations: BID, two times a day.

Table 2: Baseline data for evaluation of efficacy (n = 24)

| | Total n = 24 | Imepitoin n = 12 | Placebo n = 12 | <i>P value</i> |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Breeds: | | | | |
| Predisposed breeds (total) | 20/24 | 11/12 | 9/12 | 0.824 |
| Bulldogs | 14/24 | 8/12 | 6/12 | 0.791 |
| Doberman Pinscher | 5/24 | 2/12 | 3/12 | 1.000 |
| Boxer | 1/24 | 1/12 | - | - |
| Non-predisposed breeds | 4/24 | 1/12 | 3/12 | 0.625 |
| Body Weight (mean) | 27 kg | 26 kg | 30 kg | 0.267 |
| | (8-42 kg) | (8-42 kg) | (12-42 kg) | |
| Sex | 15 males | 6 males | 9 males | 0.607 |
| | 9 females | 6 females | 3 females | 0.508 |
| Age of onset (mean) | 2.4 y | 2.4 y | 2.5 y | 0.478 |
| | (5 m-9 y) | (6 m-5 y) | (5 m-9 y) | |
| Age at inclusion (mean) | 4.2 y | 3.9 y | 4.4 y | 1.000 |
| | (8 m-9 y) | (2.5-7 y) | (8 m-9 y) | |
| F1 (mean) | 7 | 5.4 | 8.6 | 0.209 |
| | (1.2-28) | (1.2-23.7) | (1.6-28) | |
| T1 (mean) | 22.2 d | 27.6 d | 16.8 d | 0.004 |
| | (1-52 d) | (5-52 d) | (1-35 d) | |
| Cluster days | 11/24 | 6/12 | 5/12 | 1.000 |
| Stressful events | 10/24 | 6/12 | 4/12 | 0.754 |

Baseline data of dogs that were included in the final data analysis for efficacy.

Abbreviations: m, months; y, years; T1, the longest interval between two head tremor days during the 3 months baseline period; F1, mean number of head tremor days per month during the baseline period (monthly head tremor frequency) two times a day.

Table 3: Evaluation of treatment response (n = 24)

| | Imepitoin, n = 12 | Placebo, n = 12 | <i>P-value</i> |
|--|--------------------------|------------------------|----------------|
| Mean T1 (baseline) (± SD) | 27.6 (± 13.7) | 16.8 (± 10.8) | <i>0.004</i> |
| Mean T2 (study phase) (± SD) | 24.6 (± 32) | 4.2 (± 3.5) | <i>0.010</i> |
| Mean T2/T1 (± SD) | 1.0 (± 1.4) | 0.4 (± 0.4) | <i>0.373</i> |
| Responder (T2/T1 ≥ 3) | 2 | 0 | |
| Partial responder (T2/T1 > 1,5 and <3) | 1 | 0 | |
| Non-responder (T2/T1 < 1,5) | 9 | 12 | |
| Responder rate | 17% | 0% | <i>0.180</i> |

Response to treatment was evaluated based on the prolongation of the head tremor free period, wherefore the quotient T2/T1 was calculated as the primary efficacy parameter.

Abbreviations: T1, the longest interval (days) between two head tremor days during the 3 months baseline period; T2: interval (days) between the second and the third head tremor day during study phase after completion of the titration phase; SD, standard deviation.

Table 4: Total treatment duration

| Total treatment duration (in days) | Imepitoin, n = 12 | | Placebo, n = 12 | |
|---------------------------------------|-------------------|----|-----------------|----|
| | R | NR | R | NR |
| 0-30 | - | 2 | - | 5 |
| >30-60 | 1 | 1 | - | 2 |
| >60-90 | - | 4 | - | 2 |
| >90 | 2* | 2 | - | 3 |
| Mean ± SD | 67.8 ± 36.0 | | 70.4 ± 60.9 | |

Number of dogs and their total treatment duration. The total treatment duration is defined as the study phase and the voluntary extension if dogs' owners decided to continue treatment after the third HT/HB. There was no difference in the mean duration between the imepitoin and placebo group.

* One dog was responder, the other dog was a partial responder.

Abbreviations: SD, standard deviation; R, Responder; NR, Non-Responder

Table 5: Reduction in monthly head tremor days frequency (ΔF) for dogs treated ≥ 6 weeks (n = 14)

| | Imepitoin, n = 7 | Placebo, n = 7 | P-value |
|---|-------------------------|-----------------------|----------------|
| Mean F1 \pm SD | 4.6 \pm 2.9 | 5.0 \pm 3.6 | 1.000 |
| Mean F2 \pm SD | 2.1 \pm 1.7 | 2.7 \pm 1.4 | 0.499 |
| Mean ΔF (range) | 36% (-68-100%) | 30% (-51-78%) | 0.499 |
| $\Delta F \geq 50\%$ | 3 | 2 | |
| $\Delta F \geq 0\%$ and $< 50\%$ | 3 | 3 | |
| $\Delta F < 0\%$ | 1 | 2 | |
| Responder rate | 42% | 29% | 0.967 |

Reduction in monthly head tremor days frequency (ΔF) was defined as %-reduction of mean number of monthly head tremor days during study phase compared to baseline. Positive results indicated a decrease in head tremor days, negative results indicated an increase in head tremor days. Responders were defined as $\geq 50\%$ decrease in head tremor day frequency. ΔF was evaluated for all dogs treated ≥ 6 weeks (n = 14).

Abbreviations: F1, mean number of head tremor days per month during the baseline period (monthly head tremor frequency); F2, mean number of head tremor days per month during the study phase; SD, standard deviation.

Table 6: Characteristics of responders/partial responder compared to non-responders from the imepitoin group

| | R I | R II | pR | NR (Imepitoin) |
|---|-------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|
| | dog No 7 | dog No 12 | dog No 14 | 9 dogs |
| Signalment | | | | |
| Breed | French bulldog | English bulldog | Continental bulldog | - |
| Sex (neutered/intact) | male (intact) | female (intact) | male (intact) | - |
| Weight in kg | 13 | 23 | 38 | 26* |
| Age in years | 3.9 | 2.9 | 5.3 | 3.8* |
| Characteristics of HT/HB | | | | |
| Age of onset (in years) | 3.5 | 1.9 | 4.9 | 2* |
| Time since onset (in years) | 0.4 | 1.0 | 0.5 | 1.8* |
| Direction of HT/HB | horizontal | horizontal | horizontal | - |
| Duration of HT/HB (without interruption) | 1 min | >5 min | >5 min | - |
| Baseline data | | | | |
| T1 in days | 29 | 14 | 28 | 29* |
| F1 in days per month | 6.5 | 3.1 | 10.0 | 5.1* |
| Study phase data | | | | |
| T2 in days | 109 | 56 | 46 | 9.3* |
| F2 in days per month | 0.4 | 0 | 2.9 | 4.9* |
| T2/T1 | 3.8 | 4.0 | 1.6 | 0.3* |
| Treatment duration in days** | 126 | 57 | 117 | 57* |

Baseline data (patient and disease characteristics) and study phase data of responders and partial responders in comparison with non-responders of the imepitoin group (n = 9); evaluation based on T2/T1 as individual outcome parameter (prolongation of HT/HB free period).

* Data are shown as the mean of all 9 dogs from the imepitoin group classified as non-

responders.

** Treatment duration in days after a two-week titration phase

Abbreviations: R, Responder; pR, Partial Responder; NR, Non-Responder; HT/HB, head tremor/head bobbing; T1, the longest interval between two head tremor days during the 3 months baseline period; F1, mean number of head tremor days per month during the baseline period (monthly head tremor frequency); T2: interval between the second and the third head tremor day during study phase after completion of the titration phase; F2, mean number of head tremor days per month during the study phase.

Table 7: Adverse events (n = 25)

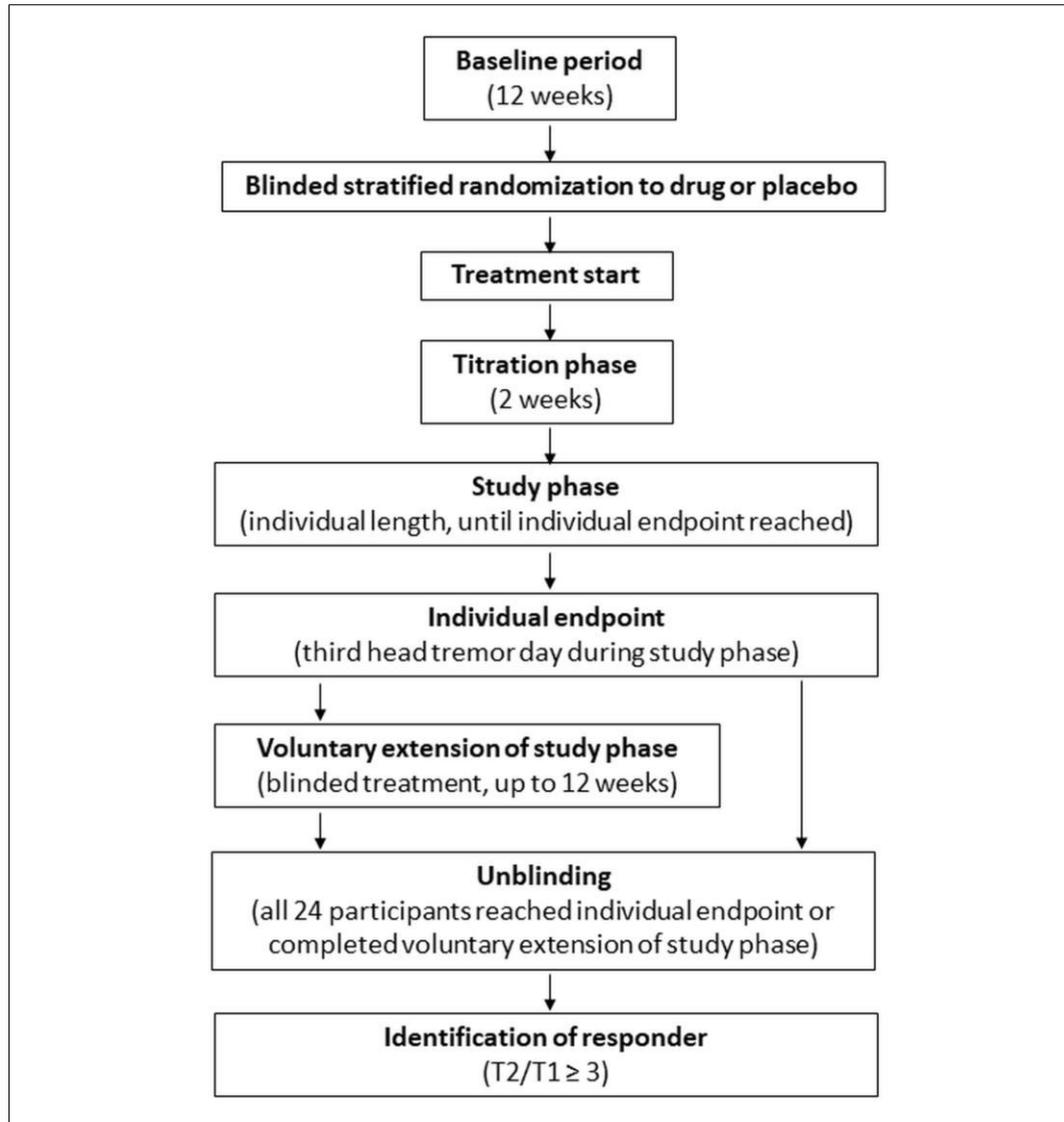
| | Imepitoin, n = 13 | Placebo, n = 12 |
|--|--------------------------|------------------------|
| All adverse events | 5 | 6 |
| Number of dogs with adverse events | 5/13 | 3/12 |
| Number of excluded dogs | 1/13 | 0/12 |
| Number of dogs with dose reductions | 3/13 | 2/12 |
| Organ system affected and number of affected dogs | | |
| CNS (ataxia) | 1 | 1 |
| Gastrointestinal (vomiting, diarrhea) | 1 | 2 |
| Skin (pruritus) | 1 | 0 |
| Polyphagia | 1 | 0 |
| Worsening of HT/HB | 0 | 2 |
| Noise sensitivity | 0 | 1 |
| Restlessness | 1 | 0 |

One dog of the imepitoin group failed to enter the study phase because of ataxia during the titration phase. This dog is included in the analysis of adverse events but not in the evaluation of efficacy.

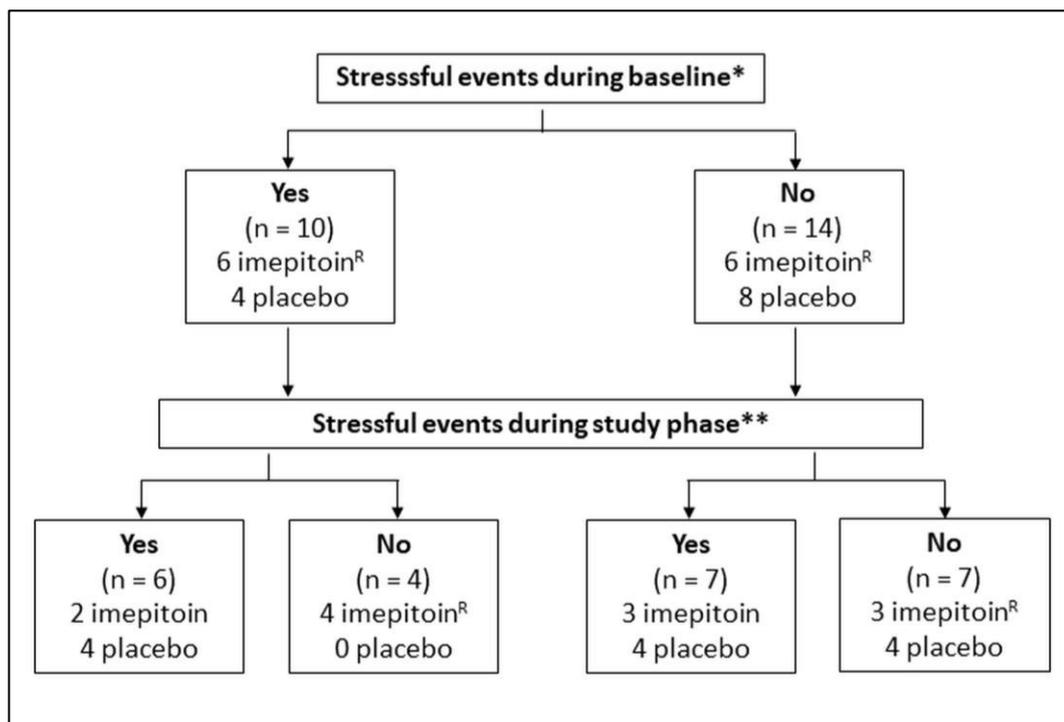
Abbreviations: HT/HB, head tremor/head bobbing.

Illustrations

Figure 1: Model scheme of study



Flowchart of study. Response to treatment was evaluated based on the prolongation of the head tremor free period during study phase compared to baseline, wherefore the quotient of T2 to T1 was calculated as the primary efficacy parameter. T1, the longest interval (days) between two head tremor days during the 3 months baseline period; T2, the interval (days) between the second and the third head tremor day during the study phase. A dog was considered a responder, if tremors subsided completely or if the tremor free time was prolonged to three times T1 or longer ($T2/T1 \geq 3$).

Figure 2: Stressful events in study population (n = 24)

Stressful Events appeared with similar frequency in imepitoin and placebo group during baseline. One responder (R) experienced no stressful Events. Another responder (R) and one partial responder (pR) experienced stressful events only during baseline.

*stressful events during baseline: Change of owner, pregnancy or heat in bitches, conflicts with another dog in the same household, death of another dog in the same household, medicaments (meloxicam), thunderstorm, dog training, house moving

** stressful events during study phase: heat in bitches, vomitus, hot temperatures, holidays, dog training, fireworks, loud noises, stress of owner, fever, visitors, absence of owner, building work, veterinary consult

2. Zusätzliche Ergebnisse

2.1. Material und Methoden

Auswertung des Online-Fragebogens: Im Vorfeld zur Placebo-kontrollierten Studie mit Imepitoin wurde der Kontakt zu Hunden mit Verdacht auf idiopathischen Kopftremor (HT/HB) aufgenommen. Dies erfolgte über Aufrufe in Social Media und auf der Homepage der LMU München sowie über die Zusammenarbeit mit anderen Tierarztpraxen oder -kliniken. Die Hundebesitzer hatten die Möglichkeit, an einem Online-Fragebogen teilzunehmen. Des Weiteren wurden Tierbesitzer oder Tierärzte, die an der LMU München zur Therapie des idiopathischen HT/HB anfragten, auf den Online Fragebogen hingewiesen.

Über den Online-Fragebogen wurden folgende Daten erhoben: Alter, Rasse, Geschlecht, detaillierte Beschreibung des HT/HB einschließlich seiner Unterbrechbarkeit und Ansprechbarkeit des Hundes während der HT/HB-Episode, Vorbehandlungen, Vorerkrankungen, mögliche Auslöser oder Trigger innerhalb der letzten 3 Monate (vollständiger Fragebogen siehe Table S1, S. 90). Alle Teilnehmer wurden gebeten, ein Video der HT/HB-Episode zu übermitteln. Zu allen Teilnehmern am Online-Fragebogen wurde ein persönlicher Kontakt (Telefonat, E-Mail) hergestellt, um Angaben im Online-Fragebogen zu verifizieren. Dies betraf insbesondere Angaben zur Unterbrechbarkeit, Ansprechbarkeit und Vorerkrankungen, vor allem mit Epilepsie. Über den persönlichen Kontakt wurde versucht, Hunde mit epileptischen Anfällen näher zu beschreiben (autonome Anzeichen, Bewusstseinsverlust, motorische Aktivität). Ergebnisse wurden in Excel exportiert und deskriptiv dargestellt.

B-Vitamine: In der tiermedizinischen Praxis sind Hunde mit Verdacht auf HT/HB regelmäßig mit Vitamin B-Präparaten vorbehandelt. Bei allen Teilnehmern des Online-Fragebogens (343 Hunde) und der Therapiestudie (25 Hunde) wurde nach der Vorbehandlung mit Vitamin B-Präparaten gefragt. Hunde der Therapiestudie waren schwer betroffene Hunde (Krankheitsdauer von mindestens 3 Monaten mit mindestens monatlichem Auftreten von HT/HB-Episoden), welche die Einschlusskriterien für den HT/HB erfüllten (typische Videoaufzeichnung, HT/HB unterbrechbar, Hund während HT/HB ansprechbar, unauffällige neurologische Untersuchung). Bei 10 Hunden erfolgte eine zusätzliche Bestimmung von B-Vitaminen aus EDTA-Blut oder Serum über das IDEXX Vet Med Labor und die

Ergebnisse wurden mit den Referenzwerten vom IDEXX Vet Med Labor verglichen: B1, Thiamin (Referenz 46 – 112 µg/l), B2, Riboflavin (Referenz 185 – 420 µg/l), B6, Pyridoxin (Referenz 40 – 270 µg/l) B12, Cobalamin (Referenz 234 – 812 µg/l).

Vergleich unterschiedlicher T2/T1-Quotienten: Der Parameter T2/T1 wurde zur primären Beurteilung der Wirksamkeit von Imepitoin herangezogen. Er repräsentierte die Verlängerung des Abstandes zwischen zwei HT/HB-Episoden (tremorfreie Zeit) unter Therapie im Vergleich zur Baseline. Bei diesem Parameter handelt es sich um einen willkürlich ausgewählten Parameter. Dabei war T2 der Abstand zwischen der zweiten und dritten HT/HB-Episode nach einer zweiwöchigen Titrationsphase und T1 der längste Abstand zwischen zwei HT/HB-Episoden in einer vorausgehenden drei-monatigen Baseline. Ein Responder war durch die Verdreifachung der tremorfreien Zeit unter Therapie definiert ($T2/T1 \geq 3$). Hunde konnten nach der dritten HT/HB-Episode nach Titrationsphase die Therapie beenden (individuelles Abbruchkriterium) oder die Therapie geblindet auf freiwilliger Basis fortsetzen („voluntary extension“). Es setzten 15/24 Hunden die Therapie nach Eintreten der dritten HT/HB-Episode nach Titrationsphase fort.

Ein krankheitsmodifizierender Effekt von Imepitoin, bei dem es erst zu einem späteren Zeitpunkt der Therapie zu einer positiven Beeinflussung von Krankheitssymptomen kommt, kann nicht ausgeschlossen werden. Bei den 15 Hunden wurden daher spätere T2/T1-Quotienten berechnet. Dafür wurden fünf weitere Zielgrößen (Abstand zwischen der HT/HB-Episode x-y in Tagen: Abstand zwischen den Episoden 1–2, 3–4, 4–5, 5–6, 6–7) herangezogen. Anschließend wurden diese T2/T1-Quotienten mit dem in der Therapiestudie verwendeten T2/T1-Quotienten (Abstand zwischen der zweiten und dritten HT/HB-Episode) verglichen.

2.2. Ergebnisse

2.2.1. Auswertung des Online-Fragebogens

An dem Online-Fragebogen nahmen 427 Hundebesitzer mit vom HT/HB betroffenen Hunden teil. Davon konnten 343 beantwortete Fragebögen in die Auswertung mit einbezogen werden. Die übrigen Teilnehmer hatten den Fragebogen unvollständig beantwortet und wurden nicht mitberücksichtigt.

Videos vom Kopftremor wurden regelmäßig mit eingereicht, allerdings nicht systematisch archiviert. Der HT/HB konnte bei 83 % (n = 285) der Hunde unterbrochen werden und 97 % (n = 332) der Hunde war während einer HT/HB-Episode ansprechbar. Fünf Besitzer gaben an, dass der Hund während der HT/HB-Episode nicht ansprechbar war, bei sechs Hunden fehlte diese Angabe. Von den 285 Hunden mit einem unterbrechbaren Kopftremor lagen bei 272 Hunden Informationen über die Art der Unterbrechbarkeit vor (s. Tabelle 1). Bei den meisten Hunden war die Unterbrechung durch die Gabe eines Leckerlis oder Futter möglich.

Tabelle 1: Angaben zur Unterbrechbarkeit des HT/HB

| | Anteil der Hunde in % (absolute Zahl) |
|---|--|
| Unterbrechbarkeit des HT/HB (n = 343) | |
| Ja (unterbrechbar) | 83 (285) |
| Nein (nicht unterbrechbar) | 14 (48)* |
| Unterbrechbarkeit konnte vom Hundebesitzer nicht beurteilt werden | 3 (10) |
| Art der Unterbrechbarkeit bei Hunden mit unterbrechbarem HT/HB (n = 285)** | |
| Leckerli / Futter | 62 (177) |
| Ansprache / Kommando | 37 (107) |
| Spielzeug / Aufforderung zum Spiel | 20 (59) |
| Berührung / Streicheln | 13 (37) |
| Kopftremor hört direkt von allein auf | 1 (4) |
| Keine Angaben | 5 (13) |

* Drei Hundebesitzer gaben im persönlichen Gespräch an, das Unterbrechen noch nicht versucht zu haben. ** Es waren Mehrfachnennungen möglich.

Die 343 Hunde aus dem Online-Fragebogen waren zu 58 % (n = 199) männliche Hunde, davon 46 % kastriert, und zu 42 % (n = 144) weibliche Hunde, davon 43 % kastriert. Das Alter zum Zeitpunkt des ersten Kopftremors war bei 333 Hunden bekannt und lag zwischen der 6. Lebenswoche und dem 9. Lebensjahr (Mittelwert 2 Jahre, Median 1,5 Jahre). Es gehörten 63 % (n = 216) der Hunde zu den prädisponierten Rassen und 11 % (n = 37) zu Mischlingen aus mindestens einer

dieser Rassen. Zu den prädisponierten Rassen wurden alle Bulldoggen, Dobermänner, Boxer und Labradore gezählt. Andere Rassen waren mit 20 % (n = 70) und Mischlinge anderer Rassen mit 6 % (n = 20) vertreten. Wurden alle Bulldoggen-Rassen zusammengezählt, so waren diese deutlich überrepräsentiert (s. Tabelle 2, S. 56).

Die meisten der Hunde zeigten einen nein-nein-Kopftremor (63 %, n = 217). Ein ja-ja-Kopftremor trat bei 26 % (n = 90) der Hunde auf. Für 10 % (n = 36) lagen keine Angaben vor.

Von den 343 Hunden waren 23 % der Hunde mit unterschiedlichsten Medikamenten vorbehandelt. Insgesamt waren 16 % mit Vitamin B-Präparaten vorbehandelt worden. Dies machte einen Anteil von 70 % (55/78) aller vorbehandelten Hunde aus. Andere Medikamente waren Phenobarbital, Imepitoin, Gabapentin und Prednisolon, sowie weitere nicht näher beschriebene Therapien oder Anwendungen.

Zusätzlich bestehende generalisierte Krampfanfälle wurden in 3,5 % (12/343) der Hunde angegeben. Dabei wurden 9/12 Hunden mit Antiepileptika behandelt (Phenobarbital, 3; Imepitoin, 1; Diazepam, 1; keine Angabe, 4). Genauere Angaben lagen von drei Hunden vor. Ein 1,5 Jahre alter, männlich intakter Continental Bulldog hatte mit etwa einem Jahr erstmalig HT/HB-Episoden gezeigt. Die Unterbrechbarkeit konnte nicht beurteilt werden, weil der Besitzer dies nie versucht hatte. Der Hund war während der HT/HB-Episode allerdings ansprechbar. Generalisierte Krampfanfälle mit fehlender Ansprechbarkeit, Ruderbewegungen, spontanem Urin- und Kotabsatz sowie Speicheln traten 72 Tage nach dem ersten Kopftremor auf. Kopftremorepisoden kamen auch am selben Tag wie die epileptischen Anfälle vor. Ein 3,75 Jahre alter, männlich intakter Old English Bulldog hatte mit 3 Jahren das erste Mal HT/HB-Episoden gezeigt, die mit Leckerli unterbrechbar waren. Der Besitzer beschrieb das Auftreten eines Anfalls 150 Tage nach der ersten HT/HB-Episode. Der Hund war dabei nicht ansprechbar und in Seitenlage, allerdings ohne zusätzliche autonome Symptome oder motorische Aktivität. Der Anfall war aus dem Gehen heraus aufgetreten. Der dritte Hund war ein 8 Jahre alter, männlich intakter Borderterrier, der bereits seit dem 2. Lebensjahr generalisierte Krampfanfälle mit fehlender Ansprechbarkeit, motorischer Aktivität und spontanem Urin- und Kotabsatz während des Anfalls zeigte. Der Kopftremor trat im 8. Lebensjahr auf. Der Hund war während der Episode ansprechbar und der

Kopftremor konnte durch Berührungen unterbrochen werden. Ein Video zur genaueren Einschätzung der „Anfälle“ lag bei keinem der Hunde vor.

Tabelle 2: Rasseverteilung der Hunde des Online-Fragebogens (n = 343)

| Rasse | Anteil der Hunde in % (absolute Anzahl) |
|--|---|
| Bulldoggen (gesamt) | 41 (141) |
| Continental Bulldog | 8 (28) |
| American Bulldog | 4 (13) |
| English Bulldog | 8 (26) |
| Old English Bulldog | 10 (35) |
| French Bulldog | 10 (35) |
| andere Bulldoggen/ohne nähere Angabe | 1 (4) |
| Dobermann | 12 (40) |
| Mischlinge prädisponierter Rassen (gesamt) | 11 (37) |
| Boxer-Mischling | 4 (14) |
| Labrador-Mischling | 3 (10) |
| English Bulldog-Mischling | 1 (5) |
| French Bulldog-Mischling | 1 (3) |
| Dobermann-Mischling | 1 (3) |
| andere Bulldoggen-Mischlinge | 1 (2) |
| Mischlinge nicht-prädisponierter Rassen | 6 (20) |
| Boxer | 5 (19) |
| Labrador | 5 (16) |
| Whippet | 1 (5) |
| Basset | 1 (4) |
| Galgo Espanol | 1 (3) |
| Rhodesian Ridgeback | 1 (3) |
| Kleine Münsterländer | 1 (3) |
| Rauhaardackel | 1 (3) |
| Andere Rassen (≤ 2 Vertreter der Rasse) | 14 (49) |

2.2.2. B-Vitamine

Von den 343 Hunden aus dem Online-Fragebogen waren 16 % der Hunde mit Vitamin-B-Präparaten vorbehandelt. Von den schwer betroffenen Hunden aus der Placebo-kontrollierten Studie waren 36 % mit Vitamin-B-Präparaten vorbehandelt worden: Vitamin-B-Komplex (6/9), Vitamin B12 (1/9), Vitamin-B-Präparat ohne nähere Angabe (2/9). Bei keinem der Hunde berichteten die Besitzer von einer Reduktion der HT/HB-Episoden infolge der Supplementierung. Bei 10 Hunden der Placebo-kontrollierten Studie wurden B-Vitamine aus EDTA-Blut oder Serum bestimmt. Dies umfasste die Untersuchung auf Vitamin B6 und B12 (n =10), Vitamin B1 (n = 8), Vitamin B2 (n = 7). Nur bei einem der Hunde war Vitamin B2 erniedrigt (139µg/l, Referenz 185 – 420 µg/l). Bei allen anderen Hunden lagen die ermittelten Werte im Referenzbereich. Es waren 4 Hunde mit Vitamin-B-Präparaten vorbehandelt.

2.2.3. Vergleich unterschiedlicher Zielgrößen

Es setzten 15/24 Hunden die Therapie nach Eintreten der dritten HT/HB-Episode nach Titrationsphase fort („voluntary extension“: Imepitoin, 6; Placebo, 9). Alle Hunde zeigten weitere HT/HB-Episoden. Die aus dem Abstand dieser Episoden berechneten T2/T1-Quotienten waren bei den meisten Hunden mit dem T2/T1-Quotienten berechnet aus dem Abstand zwischen der 2. und 3. HT/HB-Episode vergleichbar. Keiner der Hunde wäre mit den T2/T1-Quotienten – berechnet aus späteren Abständen – als Responder eingestuft worden. Hund Nr. 14 aus der Imepitoin-Gruppe wurde beruhend auf dem Abstand zwischen der 2. und 3. HT/HB-Episode als partieller Responder eingestuft. Beruhend auf späteren Abständen wäre dieser Hund als Non-Responder eingestuft worden. Hund Nr. 13 wäre beruhend auf späteren Abständen als partieller Responder eingestuft worden, allerdings gehörte dieser Hund zur Placebogruppe. (s. Tabelle 3)

IV. DISKUSSION

1. Der Einsatz von Imepitoin beim Idiopathischen Kopftremor

Das Ziel dieser Arbeit war, eine mögliche positive Wirksamkeit von Imepitoin bei der Therapie des Idiopathischen Kopftremors (HT/HB) des Hundes zu evaluieren. Hierfür wurde eine prospektive, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt.

Vierundzwanzig Hunde beendeten die Studie und wurden in der finalen Datenanalyse berücksichtigt. Zwei Hunde wurden als Responder charakterisiert. Responder traten ausschließlich in der Imepitoin-Gruppe auf (Responderrate Imepitoin: 17 %), während alle Hunde aus der Placebogruppe als Non-Responder klassifiziert wurden. Ein zusätzlicher Hund aus der Imepitoin-Gruppe wurde als partieller Responder klassifiziert. Dieses Ergebnis hebt sich von anderen Therapiestudien aus dem Bereich der Epilepsieforschung hervor, bei denen relativ hohe Responderraten in der Placebogruppe beobachtet werden. In humanmedizinischen Epilepsie-Therapiestudien wird eine Responderrate von 4 – 19 % in der Placebogruppe beschrieben (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016), in einem Vergleich dreier Placebo-kontrollierter Therapiestudien bei Hunden mit Epilepsie lag die Responderrate in der Placebogruppe sogar bei 26 – 48 % (MUÑANA et al., 2010). Auch wenn der Unterschied zwischen der Imepitoin- und Placebogruppe gering und nicht signifikant war können die vorliegenden Daten auch nicht ausschließen, dass sich Imepitoin auf eine kleine Untergruppe von Hunden mit HT/HB positiv auswirken könnte. Das Vorkommen von unterschiedlichen Untergruppen des HT/HB in Form eines Early-onset und Late-onset Subtyps wurde bereits von anderen Autoren diskutiert (WOLF et al., 2011). Zukünftige Studien sollten sich auf die Therapie bestimmter Untergruppen von Hunden konzentrieren, welche die gleiche Pathophysiologie und ähnliche Komorbiditäten teilen. In dieser Studie traten in der Regel keine oder milde sowie transiente Nebenwirkungen in der Imepitoingruppe auf. Ein Hund trat aufgrund von Nebenwirkungen während der Titrationsphase nicht in die Studienphase ein und wurde daher nicht in der oben beschriebenen finalen Datenanalyse berücksichtigt. Es ist zu diskutieren, ob dieser Hund nach dem Prinzip des “Intention-to-treat“ in die Auswertung der Responderrate hätte mit einbezogen werden sollen. Dieses

Prinzip beschreibt, dass alle während der Randomisierung eingeschlossenen Patienten in der finalen Datenanalyse mit berücksichtigt werden sollten, auch wenn sie die Studienphase frühzeitig (zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen) verlassen (MOHER et al., 2010; PÉTAVY et al., 2020). Die „Intention-to-treat“-Analyse verfolgt das Ziel, Bias zu vermeiden, die durch den Ausschluss von Patienten nach der Randomisierung entstehen könnten (PÉTAVY et al., 2020). Der Einschluss des Hundes hätte zu einer Gesamtpatientenzahl von 25 Hunden (Imepitoin 13; Placebo 12) geführt und damit die Responderrate von 17% auf 15% (2/13) reduziert. Das Ziel dieser Studie war es allerdings, die Wirksamkeit von Imepitoin bei Hunden mit HT/HB zu evaluieren, dessen Beurteilung auf dem Quotienten T2/T1 beruhte. Da der entsprechende Hund nicht in die Studienphase eintrat, lagen keine Daten bezüglich aufgetretener HT/HB-Episoden und damit auch nicht vom Parameter T2 vor. Diese sogenannte „Missing Data“ kommen regelmäßig in Therapiestudien vor und werden in der Humanmedizin bei einem Anteil von 60 – 95% der kontrollierten klinischen Studien beschrieben (BELL et al., 2014; GRAVEL et al., 2007). Dabei existieren keine Standards zum Umgang mit „Missing Data“ (BELL et al., 2014). Bei „Intention-to-treat“-Analysen kommen unterschiedlichste Methoden zum Einsatz, um Patienten mit nicht vorhandenen Daten in die Studiauswertung mit einzuschließen. Es gilt dabei zu beachten, dass bestimmte Methoden, wie zum Beispiel Schätzverfahren, die Gefahr zusätzlicher Bias bergen können (MOHER et al., 2010). Wir entschieden daher nur Patientendaten von Hunden zu analysieren, die in die Studienphase eingetreten waren (n = 24), anstatt in Anlehnung einer „Intention-to-treat“-Analyse einen Hund mit fehlenden Daten einzuschließen (BELL et al., 2014; MOHER et al., 2010). Allerdings wurde dieser Hund in der finalen Datenanalyse zur Beurteilung von Nebenwirkungen berücksichtigt (n = 25).

Interessanterweise kamen Nebenwirkungen in der Placebogruppe vergleichbar häufig vor wie in der Imepitoingruppe. Dabei wurden eine stärkere Ausprägung des HT/HB, Erbrechen, Durchfall und Ataxie beschrieben. Die stärkere Ausprägung des HT/HB könnte einerseits als fehlende Wirksamkeit des Placebos im Vergleich zu Imepitoin gewertet werden, andererseits könnte es sich lediglich um eine natürliche Fluktuation der Erkrankung handeln. Erbrechen und Durchfall waren möglicherweise ein zufälliges Auftreten einer medikamentenunabhängigen Gastroenteritis. In der humanmedizinischen Literatur wird das Auftreten von

Nebenwirkungen in der Placebogruppe als Nocebo-Effekt beschrieben (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016; PLANÈS et al., 2016). Es liegen keine veterinärmedizinischen Studien vor, die den Nocebo-Effekt bei Tieren näher untersuchen. In einer aktuellen Placebo-kontrollierten Studie mit Imepitoin bei Hunden wurden allerdings ebenfalls Nebenwirkungen in der Placebogruppe festgestellt, darunter auch Ataxie (MCPEAKE & MILLS, 2017).

Bislang existiert kein zugelassenes Medikament zur Behandlung des HT/HB und es liegen keine Daten aus klinisch-kontrollierten Therapiestudien über die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit von Medikamenten vor (DE LAHUNTA et al., 2006; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Die Schwierigkeit bei der Wahl eines geeigneten Medikaments ist sicherlich unter anderem der Tatsache geschuldet, dass noch immer offene Fragen zum Pathomechanismus des HT/HB bestehen und sehr unterschiedliche Ursachen wie paroxysmale Dyskinesie, Dystonien und in Einzelfällen fokale epileptische Anfälle diskutiert werden (DE LAHUNTA et al., 2006; GUEVAR et al., 2014; LOWRIE & GAROSI, 2016; WOLF et al., 2011).

Der HT/HB wird als Erkrankung ohne progressiven Verlauf und ohne Entwicklung weiterer neurologischer Auffälligkeiten oder Defizite beschrieben und daher als benignes Syndrom eingestuft (DE LAHUNTA et al., 2006; LOWRIE & GAROSI, 2016; SHELL et al., 2015). Es werden zudem spontane Remissionen von 50 % bis 67 % (GUEVAR et al., 2014; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011) beobachtet. Anhand dieser Angaben stellt sich womöglich die Frage, ob die medikamentöse Therapie des HT/HB unter klinischen Gesichtspunkten überhaupt notwendig ist. Epidemiologische Daten zur Vorbehandlung von Hunden mit HT/HB zeigen allerdings, dass bei einigen Hunden scheinbar Bedarf an einem wirksamen Medikament seitens der Hundebesitzer besteht. In einer epidemiologischen Studie mit 291 Hunden mit HT/HB waren 17 % der Hunde mit Medikamenten unterschiedlicher Art vorbehandelt (SHELL et al., 2015). Dabei schienen eingesetzte Medikamente keine Wirksamkeit bei der Behandlung von Hunden mit HT/HB zu haben (DE LAHUNTA et al., 2006; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Unsere zusätzlichen Ergebnisse aus dem Onlinefragebogen, an dem 343 Hunde mit Verdacht auf HT/HB teilnahmen, zeigten, dass 23 % der Hunde vorbehandelt waren. An unserer Placebo-kontrollierten Studie mit Imepitoin nahmen schwerbetroffene Hunde teil, von denen sogar 40 % vorbehandelt waren.

Daraus könnte geschlussfolgert werden, dass insbesondere bei schwer betroffenen Hunden der Bedarf nach einem wirksamen Medikament besteht. Nach den Einschlusskriterien dieser Studie war ein Hund vom HT/HB dann schwer betroffen, wenn Kopftremorepisoden seit mindestens 3 Monaten bestanden und mindestens einmal monatlich auftraten. Die meisten Hunde aus dieser Studie zeigten allerdings deutlich häufiger HT/HB-Episoden (Mittelwert 7 HT/HB-Episoden pro Monat; Spannweite 1,2-28 HT/HB-Episoden pro Monat), waren also schwerer betroffen als die Mindestanforderungen der Einschlusskriterien vorgaben. Auch wenn sich der Schweregrad bei Hunden mit HT/HB stark unterscheidet, hat der HT/HB keinen Einfluss auf die Lebenserwartung des Hundes (DE LAHUNTA et al., 2006; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Es sollte allerdings diskutiert werden, inwieweit der HT/HB schwer betroffene Hunde in ihrer Lebensqualität beeinflusst. Die Beurteilung der Lebensqualität eines Tieres gewinnt in der Tiermedizin zunehmend an Bedeutung. Als einer der wichtigen Bestandteile einer guten Lebensqualität wird die Freiheit von Angst eingestuft (WOJCIECHOWSKA & HEWSON, 2005). Bei persönlichen Telefonaten mit den Hundebesitzern, die an dem Onlinefragebogen oder an der Placebo-kontrollierten Studie teilgenommen hatten, wurde dem Autor regelmäßig berichtet, dass viele Hundebesitzer das Gefühl hatten, dass sich der Hund während der HT/HB-Episode unwohl fühlte und in diesem Moment die Nähe des Hundebesitzers aufsuchte. Ähnliche Beschreibungen finden sich in der Literatur, bei denen Hundebesitzer angaben, dass ihr Hund während der HT/HB ängstlich oder irritiert wirkte und die Aufmerksamkeit des Besitzers suchte (WOLF et al., 2011). Insbesondere schwer betroffene Hunde könnten während einer HT/HB-Episode daher eine gewisse Einschränkung ihrer Lebensqualität erfahren, die durch den Einsatz eines wirksamen Medikaments verbessert werden könnte.

In dieser Therapiestudie wurde Imepitoin im Vergleich zu Placebo im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie eingesetzt. Imepitoin ist ein Imidazolonderivat und wirkt als partieller Agonist an der Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors (engl. Gamma-amino butyric acid). Imepitoin ist als Pexion® in der EU zur Behandlung der idiopathischen Epilepsie beim Hund und zur Therapie von Angstzuständen in Zusammenhang mit Geräuschphobien beim Hund zugelassen (EMA, 2017; ENGEL et al., 2019; MCPEAKE & MILLS, 2017; RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014).

Die Wahl von Imepitoin für die Placebo-kontrollierte Studie beruhte auf seiner guten Verträglichkeit und seiner GABAergen Aktivität, die sowohl anxiolytische

Effekte vermittelt als auch in der Epilepsie und bei Bewegungsstörungen als wichtiger Baustein der Therapie angesehen wird (BERMAN et al., 2018; FORSGÅRD et al., 2019; GALLEA et al., 2018; RICHTER et al., 2015; MCPEAKE & MILLS, 2017). Sowohl Bewegungsstörungen als auch eine Form der Epilepsie wird als mögliche zugrundeliegende Ursache für den HT/HB diskutiert (DE LAHUNTA et al., 2006; GUEVAR et al., 2014; JAMES et al., 2017; LOWRIE & GAROSI, 2016; WOLF et al., 2011).

Stressereignisse sind in der Literatur als provozierende Faktoren von Kopftremorepisoden im Zusammenhang mit dem idiopathischen Kopftremor des Hundes beschrieben (SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Stressereignisse als auslösende Faktoren spielen auch bei anderen Erkrankungen wie der Dystonie oder Epilepsie eine wichtige Rolle (FORSGÅRD et al., 2019; RICHTER et al., 2015; WOLF et al., 2011; ZUROWSKI et al., 2013). Die anxiolytischen Eigenschaften von Imepitoin könnten sich daher durch den besseren Umgang der Hunde mit Stressereignissen positiv auf den Patienten und dessen dadurch provozierte HT/HB-Episoden auswirken.

In dieser Studie wurden bei 41 % der Hunde während der Baseline und bei 54 % der Hunde während der Therapiephase die HT/HB-Episode mit einem Stressereignis seitens der Besitzer assoziiert. Bei keinem der Responder oder partiellen Responder trat während der Therapiephase ein Stressereignis auf, während bei zwei von diesen Hunden Angaben vorlagen, dass Stressereignisse vor der Therapie HT/HB-Episoden getriggert haben könnten. Auch wenn es möglich ist, dass ein Ausbleiben von Stressfaktoren die Tremorfreiheit oder Reduktion von HT/HB-Episoden in diesen beiden Hunden begünstigt hatte, so ist auch denkbar, dass die Hundebesitzer Stressereignisse nicht dokumentierten, da die betreffenden Hunde keinen Kopftremor zeigten und die Hundebesitzer daher rückblickend nicht nach einem Auslöser suchten. Weitere Hunde in der Imepitoin- und Placebogruppe waren ebenfalls nicht mit Stressereignissen während der Therapiephase konfrontiert, ohne dass dies einen Einfluss auf die Häufigkeit ihrer Kopftremorepisoden hatte (Non-Responder). Bei einem Responder schienen weder vor noch während der Therapiephase Stressereignisse auf seine HT/HB-Episoden Einfluss zu haben. Bei 14 Hunden waren Kopftremorepisoden während der Baseline nicht mit Stressereignissen assoziiert. Bei 50 % dieser Hunde wurden allerdings Stressereignisse als mögliche Trigger während der Therapiephase angegeben. Ursächlich für diese scheinbare Diskrepanz könnte sein, dass

Hundebesitzer während der Therapiephase ihre Hunde genauer beobachteten und mehr Aufmerksamkeit auf das Ausmachen von möglichen Auslösern legten. Eine andere Möglichkeit ist, dass bestimmte Stressereignisse während der Baseline bei diesen Hunden nicht mit dem HT/HB zeitlich assoziiert wurden. Eine Studie über anfallsauslösende Faktoren/Ereignisse bei epileptischen Hunden zeigte, dass nur 19 % der Hunde einen epileptischen Anfall im direkten Anschluss nach einem auslösenden Faktor/Ereignis zeigten, während bei den anderen Hunden der epileptische Anfall innerhalb der ersten 24 Stunden nach diesem Ereignis oder sogar noch später eintrat (FORSGÅRD et al., 2019). Darüber hinaus waren die in dieser Studie vom Hundebesitzer dokumentierten Stressereignisse auch beim selben Hund sehr variabel, so dass Stressereignisse während der Therapiephase bei diesen Hunden rein zufällig vermehrt aufgetreten sein könnten. Es bleibt letztendlich unklar, inwiefern Hunde, deren HT/HB-Episoden scheinbar mit einem Stressereignis assoziiert sind, von dem anxiolytischen Effekt einer Imepitointherapie profitieren.

2. Beurteilung des Studiendesigns

Im Hinblick auf das paroxysmale Auftreten der Episoden mit HT/HB des Hundes wurde für diese Studie ein Studienprotokoll herangezogen, das bereits erfolgreich zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments unter Verwendung individueller Endpunkte bei der idiopathischen Epilepsie des Hundes eingesetzt wurde (STABILE et al., 2017). Das sogenannte „time-to-event-design“ (aus dem engl. Zeit bis zu einem Event/Anfall-Design) wurde kürzlich von der EMA als innovatives Studiendesign für die Epilepsitherapie in der Humanmedizin akzeptiert (BOADA et al., 2020). Die Entwicklung alternativer Studiendesigns erschien vor allem aus ethischen Gesichtspunkten notwendig, da in konservativen Studienmodelle häufig eine ineffektive Therapie über eine lange Studienphase oder Baselinephase aufrechterhalten werden musste (BOADA et al., 2020; POTSCHKA et al., 2015). Dies birgt im Bereich der Epilepsitherapie vor allem die Gefahr einer negativen Auswirkung auf den teilnehmenden Studienpatienten, insbesondere aufgrund anhaltender Schädigungen des Gehirns durch eine zu hohe Anfallshäufigkeit oder einer erhöhten Mortalitätsrate in der Placebogruppe (BOADA et al., 2020). Das hier verwendete Studiendesign beruht auf einer Empfehlung der International League Against Epilepsy (KWAN et al., 2010), die von der IVETF in leicht abgewandelter Form auf die Tiermedizin übertragen

wurde. Diese stuft die Verdreifachung des Abstandes zwischen zwei epileptischen Anfällen unter Therapie im Vergleich zum längsten Abstand während der Baseline als individuellen Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments und dessen Nicht-Erreichen als individuelles Abbruchkriterium ein (KWAN et al., 2010; POTSCHKA et al., 2015). Zurückzuführen ist die Annahme, dass eine Verdreifachung als therapeutischer Effekt beurteilt werden kann, auf der sogenannten „Rule of Three“ (aus dem engl. „Regel der Drei“), die sich auf Kalkulationen von Konfidenzintervallen bezieht (HANLEY & LIPPMANNHAND, 1983). In Wahrscheinlichkeitsmodellen wurde die Anwendbarkeit der „Rule of three“, die von der ILAE zur Beurteilung der Anfallsreduktion unter Medikation herangezogen wurde, bestätigt (WESTOVER et al., 2012). In dieser Studie wurde der Parameter T2/T1 zur Beurteilung der Wirksamkeit von Imepitoin herangezogen, der die Verlängerung des Abstandes zwischen zwei HT/HB-Episoden unter Therapie im Vergleich zur Baseline beschrieb und damit die tremorfremie Zeit repräsentierte. Ein Hund wurde dann als Responder definiert, wenn er seine individuelle Verdreifachung der tremorfremien Zeit verglichen mit der Baseline erreicht hatte. Wurde die Verdreifachung nicht erreicht, so konnte dieser die Studie beenden. Ein Fortführen der Therapie auf Wunsch des Besitzers war allerdings bis zu einem Zeitraum von 3 Monaten (oder bis zum Aufbrauchen der zuletzt angefangenen Medikamentenpackungen) möglich. Aus den aktuellen Empfehlungen für Epilepsiestudien in der Veterinärmedizin der IVETF geht nicht hervor, ob der Abstand zwischen dem ersten und zweiten oder dem zweiten und dritten oder der Abstand zwischen späteren Anfällen als Vergleichsparameter beurteilt werden sollte (POTSCHKA et al., 2015). In einer aktuellen Empfehlung der ILAE für Epilepsiestudien im Bereich der Pädiatrie wird der Zeitpunkt des individuellen N'ten Anfalls als individueller Endpunkt empfohlen (AUVIN et al., 2019). Die Anzahl der Anfällen (N) beruht dabei auf der individuellen Anzahl von Anfällen während der Baseline und ist damit auf die individuelle Anfallshäufigkeit des Patienten abgestimmt (AUVIN et al., 2019). Die IVETF empfiehlt eine Auswertung erst nach einer initialen Titrationsphase zu bestimmen, die zum Erreichen eines konstanten Medikamentenwirkspiegels erforderlich ist (POTSCHKA et al., 2015). In dieser Studie wurde eine Titrationsphase von 2 Wochen festgesetzt, wobei mit einer initialen Dosis von 10 – 20 mg Imepitoin/kg zweimal täglich begonnen und die Dosis nach einer Woche auf die gewünschte Enddosis von 20 – 30 mg/kg Imepitoin zweimal täglich gesteigert wurde. Eine

Zählung der HT/HB-Episoden erfolgte im Anschluss an die Titrationsphase. Es wurde der Abstand T2 (Abstand zwischen der zweiten und dritten Episode) als Vergleichsparameter bestimmt. Ob dieser Abstand repräsentativ zur Einschätzung der Wirksamkeit eines Medikaments ist, ist zu dem aktuellen Zeitpunkt unklar. Die Verwendung von Parametern aus der frühen Phase eines Studienverlaufs, wie der Abstand zwischen der zweiten und dritten Episode, sind zur Beurteilung von Kurzzeitverläufen adäquat, allerdings berücksichtigen sie nicht mögliche spätere krankheitsmodifizierende Effekte. Bei 15 Hunden wurden daher spätere T2/T1-Quotienten berechnet, für die Abstände zwischen späteren HT/HB-Episoden für die Berechnung herangezogen wurde. Die Mittelwerte späterer Abstände waren mit dem in dieser Studie verwendeten T2 vergleichbar und keiner der Hunde wäre beruhend auf späteren Abständen als Responder klassifiziert worden. Somit erscheint der hier verwendete Parameter zur Einschätzung der Wirksamkeit von Imepitoin repräsentativ. Allerdings wären größer angelegte Studien und Langzeitverläufe mit längerer Baseline und Follow-up-Zeit notwendig, um diese Vermutung zu bestätigen.

Ein bedeutender Vorteil von Studienmodellen, bei denen eine frühzeitige Bestimmung der Wirksamkeit eines Medikaments möglich ist, ist die Vermeidung von unnötig langen Studiendauern. Konventionelle Studienmodelle setzen eine zuvor festgelegte Studiendauer voraus (POTSCHKA et al., 2015). Sie können daher ethisch problematisch werden, wenn sich ein Patient unter Therapie verschlechtert, die für ihn ineffektive Therapie aber aufrechterhalten werden muss, bis definierte Abschlusskriterien zum Einschluss des Patienten in die Studie erreicht werden (BOADA et al., 2020; POTSCHKA et al., 2015). Aus der Humanmedizin ist bekannt, dass insbesondere Langzeitstudien die Gefahr einer hohen Abbruchrate durch ein „Loss to follow up“ bergen (HERBERT et al., 2018). Das gleiche Problem stellt sich beim Tier, weil der Besitzer nicht bereit ist, die Therapie fortzusetzen, wenn sich nach einer bestimmten Zeit kein Therapieerfolg einstellt. Außerdem muss kritisch hinterfragt werden, ob infolge einer mangelnden Compliance bestimmte Ereignisse wie zum Beispiel epileptische Anfälle oder Episoden von paroxysmalen Dyskinesien mit zunehmender Studiendauer nicht mehr zuverlässig dokumentiert werden. Dies wiederum kann zu der Fehleinschätzung führen, dass sich der Patient unter Therapie verbessert hätte oder als Responder oder Placeboresponder eingestuft wird.

Ein großer Erfolg dieser Studie war die ausgesprochen gute Compliance der Patientenbesitzer. Diese könnte auf das Studienprotokoll zurückzuführen sein, welches einen frühzeitigen Ausstieg aus der Studie bei fehlender Wirksamkeit ermöglichte. Nach unserer praktischen Erfahrung zeichnete sich das Studienprotokoll, das in dieser Form von der ILAE und der IVETF als alternatives Studienmodell in der Epilepsieforschung der Human- und Tiermedizin diskutiert wurde (KWAN et al., 2010; POTSCHKA et al., 2015), durch seine gute Anwendbarkeit und Akzeptanz seitens der Hundebesitzer aus. Auffällig war, dass mit dem alternativen Studienmodell keine Responder in der Placebogruppe ermittelt wurden, während in anderen humanmedizinischen und tiermedizinischen Epilepsie-Therapiestudien Responderraten in der Placebogruppe von 4 – 19 % versus 26 – 48 % beschrieben werden (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016; MUÑANA et al., 2010).

Die gute Compliance könnte aber auch auf der intensiven und zeitaufwendigen persönliche Betreuung der Hundebesitzer beruhen. Studien aus der Humanmedizin zeigen, dass die Kommunikation zwischen Arzt und Patienten einen wesentlichen Einfluss auf die Compliance eines Patienten ausübt (HASKARD ZOLNIEREK & DIMATTEO, 2009; WINNICK, 2005) und dass eine mangelnde Kommunikation das Risiko für einen „Loss to follow up“ um 19 % erhöht (HASKARD ZOLNIEREK & DIMATTEO, 2009). Hundebesitzer wurden vom Autor in regelmäßigen Abständen persönlich telefonisch oder per E-Mail während der Therapiephase kontaktiert. So wurde gewährleistet, dass Kalenderaufzeichnungen ordnungsgemäß geführt wurden und Hundebesitzer bei Sorgen, insbesondere bei ausbleibender Verbesserung unter Therapie oder im Falle von Nebenwirkungen, einen Ansprechpartner hatten und sich dadurch möglichst gut betreut fühlten.

Des Weiteren könnte die gute Compliance auch auf die gute Verträglichkeit von Imepitoin zurückgeführt werden. Dies zeigt sich auch darin, dass sechs von zehn Non-Respondern die Therapie freiwillig nach Erreichen ihrer individuellen Abbruchkriterien fortsetzen wollten. Pharmakologische Studien belegen, dass im Vergleich zu anderen Antiepileptika, wie Phenobarbital, Nebenwirkungen nicht nur deutlich seltener, sondern auch mit geringerer Intensität auftraten und es wird allgemein eine gute Verträglichkeit beschrieben (RUNDFELDT & LÖSCHER, 2014; TIPOLD, 2014). In dieser Studie traten in der Regel keine oder milde sowie transiente Nebenwirkungen in der Imepitoingruppe auf.

Die Studie wurde als Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt, die sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin als ein Studiendesign mit hoher Evidenz angesehen wird (POTSCHKA et al., 2015; SACKETT, 1997). Bei nicht kontrollierten Studien besteht die Gefahr, dass eine klinische Verbesserung von Symptomen auf die Effektivität eines Medikaments zurückgeführt wird, die aber eigentlich auf dem Placeboeffekt oder anderen Effekten beruht (POTSCHKA et al., 2015). Von einigen Autoren wird der Placeboeffekt nur im Zusammenhang mit einer Placebo-Applikation beschrieben (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016). Andere Autoren wiederum betonen, dass er auch den positiven Effekt einer aktiven Substanz verstärken kann (COLAGIURI et al., 2015). Der Placeboeffekt wird von diesen Autoren vielmehr als erlernte Antwort auf bestimmte Schlüsselreize beschrieben, die bestimmte Erwartungen hinsichtlich einer Behandlung triggern und über zentralnervöse Mechanismen klinische Symptome und Verhaltensweisen eines Patienten beeinflussen (COLAGIURI et al., 2015). Zusätzlich können natürliche Phänomene zu einer Verbesserung von klinischen Symptomen in der Placebogruppe, aber auch in der aktiven Medikamentengruppe führen, die nicht im direkten Zusammenhang mit der Placebo-Therapie stehen. Es ist zu beachten, dass diese Phänomene von einigen Autoren zum Placeboeffekt dazu gezählt werden (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016). Hierzu gehören die Regression um einen Mittelwert, eine spontane Remission klinischer Symptome oder die natürliche Fluktuation innerhalb des Krankheitsverlaufes (COLAGIURI et al., 2015). Zu den Erkrankungen, die Fluktuationen hinsichtlich der Häufigkeit oder Schwere von Krankheitssymptomen unterliegen, zählt zum Beispiel die Epilepsie, bei der epileptische Anfälle phasenweise verstärkt und weniger stark oder häufig auftreten können. Die natürlichen Phasen mit mild ausgeprägten Symptomen können dann fälschlicherweise als Wirkung eines Medikaments fehlinterpretiert werden (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016; MUÑANA et al., 2010). Auch der HT/HB beim Hund zeigt sich in seinem Verlauf hinsichtlich der Häufigkeit von auftretenden HT/HB-Episoden sehr variabel und spontane Remissionen werden regelmäßig beobachtet (GUEVAR et al., 2014; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011), die potenziell als scheinbare Verbesserung auf eine medikamentöse Therapie fehlinterpretiert werden könnten. Ein weiteres Phänomen wird beobachtet, wenn eine Medikamentenapplikation zum Zeitpunkt einer Krankheitsphase mit schweren Symptomen begonnen wird. Dies ist der Zeitpunkt, an denen sich Patienten oder Hundebesitzer am häufigsten an ihren Arzt oder

Tierarzt wenden. Insbesondere bei Erkrankungen mit starker natürlicher Fluktuation ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass anschließend eine Verbesserung der klinischen Symptome eintritt, die nicht auf die Wirkung des Medikaments, sondern auf die natürliche Schwankung der Krankheitssymptome zurückzuführen ist. Dieser Effekt wird auch als Regression um einen Mittelwert bezeichnet (MUÑANA et al., 2010; RUNDFELDT et al., 2015).

Um die Gefahr einer spontanen Remission bei Hunden während der Therapiephase zu vermeiden, wurden nur schwer betroffene Hunde mit mindestens einer HT/HB-Episode pro Monat und seit mindestens drei Monaten bestehendem HT/HB in die Placebo-kontrollierte Studie eingeschlossen. Aufgrund von strengen Einschlusskriterien wurden von den 427 Hunden, die an dem Online-Fragebogen zur Rekrutierung teilgenommen hatten, nur 25 Hunde eingeschlossen, von denen 24 Hunde an der Studienphase teilnahmen und diese beendeten. Diese 24 Hunde waren durchschnittlich seit 1,7 Jahren (Spannweite: 2,8 Monate-6 Jahre) vom HT/HB betroffen, so dass eine natürliche Remission bei diesen Hunden als unwahrscheinlich eingestuft wurde. Lediglich ein Hund mit Kopftremorepisoden seit 2,8 Monaten und Kalenderaufzeichnungen über 32 Tage wurde aufgrund der Schwere seiner Symptome trotzdem in die Therapiestudie eingeschlossen. Er zeigte beinahe täglich Kopftremorepisoden, häufig mit Clustern, und ein Ausschluss dieses Patienten oder ein weiteres Abwarten über einen Zeitraum von 2 Monaten bis zum Einschluss erschien ethisch nicht vertretbar (Vorenthalten einer potenziell wirksamen Therapie).

In dieser Studie wurde der individuelle Parameter T2/T1 als primäre Zielgröße definiert. Zusätzlich erfolgte eine Auswertung anhand der monatlichen Kopftremorepisoden-Frequenz. Üblicherweise wird in Epilepsiestudien die Reduktion der monatlichen Anfallsfrequenz um $\geq 50\%$ verglichen mit der monatlichen Anfallsfrequenz während der Baseline verwendet, um das Ansprechen eines Patienten auf eine Therapie und damit einen Responder zu definieren (CHARALAMBOUS et al., 2018, 2014; FRENCH et al., 2004; POTSCHKA et al., 2015). Baseline unterschiedlich lang. In dieser Studie wurde die $\geq 50\%$ -Reduktion der monatlichen Kopftremorepisoden-Frequenz bei 14 Hunden beurteilt, denen für ≥ 6 Wochen Imepitoin oder Placebo appliziert worden war (Studienphase und freiwillig fortgeführte Therapie/voluntary extension). Die gleichen 2 Hunde aus der Imepitoingruppe wurden sowohl mit dem alternativen Parameter T2/T1 als auch

mit dem konservativen Parameter als Responder klassifiziert. Unter Auswertung des konservativen Parameters wurde allerdings 2 zusätzliche Hunde aus der Placebogruppe als Responder definiert (Responderrate 29 %). Damit war die 50 %-Responderrate in der Placebogruppe dieser Studie vergleichbar mit der 50 %-Responderrate wie sie in Epilepsiestudien beim Hund beschrieben wird (MUÑANA et al., 2010). Und es war kein positiver Effekt der Imepitointherapie nachweisbar. Es ist möglich, dass der alternative, individuelle Parameter T2/T1 weniger anfällig für die Überschätzung des Therapieerfolgs durch den Placeboeffekt ist. Allerdings handelt es sich hier nur um einen Kurzzeiteffekt, dessen prädiktiver Wert überprüft werden musste. Auch sind die Patientenzahlen dieser Studie nicht ausreichend hoch, um diese Behauptung überprüfen zu können.

3. Auswertung epidemiologischer Daten

Im Vorfeld zur Placebo-kontrollierten Studie mit Imepitoin wurde der Kontakt zu Hunden mit Verdacht auf idiopathischen Kopftremor (HT/HB) aufgenommen und um die Teilnahme an einem Onlinefragebogen gebeten. Dieser wurde hinsichtlich seiner epidemiologischen Daten ausgewertet. Es lagen von 343 Hunden mit HT/HB auszuwertende Daten vor.

Der HT/HB ist eine Ausschlussdiagnose und wird vor allem anhand seines typischen Erscheinungsbildes diagnostiziert. Da der HT/HB nur episodisch auftritt, erfolgt die Beurteilung des HT/HB in der Regel anhand von Videos, die von den Tierbesitzern eingeschickt wurden. Außerdem müssen andere Symptome, die auf epileptische Anfälle hinweisen könnten, wie vermehrte autonome Aktivität (Urinabsatz, Speicheln), abwesend sein (SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Es werden Rasseprädispositionen beim Dobermann, bei der Bulldogge, Boxer und Labrador beobachtet (GUEVAR et al., 2014; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Betroffene Hunde sind, anders als bei epileptischen Anfällen, typischerweise während der Episode ansprechbar und der Kopftremor lässt sich unterbrechen (GUEVAR et al., 2014; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Die vertretenen Rassen aus dem Onlinefragebogen waren vergleichbar mit den Ergebnissen vorausgegangener Untersuchungen, wobei Bulldoggen am häufigsten betroffen waren. An dem Onlinefragebogen konnten alle Hundebesitzer teilnehmen, bei denen der Verdacht auf einen HT/HB bestand. Der Verdacht konnte dabei rein auf der Einschätzung des Hundebesitzers beruhen. Es ist daher möglich, dass Hunde in der Auswertung berücksichtigt wurden, die nicht am HT/HB erkrankt waren. Um

dieses Risiko zu minimieren, wurden die Hundebesitzer um die Einsendung von Videoaufzeichnungen gebeten und diese hinsichtlich der für den HT/HB typischen Kriterien beurteilt. Videoaufzeichnungen wurden auch in einer Studie bei Dobermännern mit HT/HB zur Beurteilung herangezogen (WOLF et al., 2011). Zwar lagen von vielen Hunden Videoaufzeichnungen von den HT/HB-Episoden vor, allerdings wurde diese nicht systematisch archiviert und bei weiteren Hunden fehlten Videoaufzeichnungen.

Zu 97 % gaben die Hundebesitzer an, dass ihr Hund während der HT/HB-Episode ansprechbar war und diese in 83 % der Hunde unterbrochen werden konnte. Typischerweise wird der HT/HB aber mit der Ansprechbarkeit des Hundes und der Unterbrechbarkeit der HT/HB-Episode assoziiert (GUEVAR et al., 2014; SHELL et al., 2015; WOLF et al., 2011). Es stellt sich also die Frage, ob bei den Hunden, die diese Kriterien nicht erfüllten, ein HT/HB ausgeschlossen werden müsste. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass bei den 17 % der Hunde mit nicht unterbrechbarem Kopftremor ein Teil der Hundebesitzer angab, das Unterbrechen gar nicht versucht zu haben und bei anderen keine Angabe dazu vorlag, mit welchem Stimulus versucht worden war, den Kopftremor zu unterbrechen. WOLF et al., 2011 beschreibt, dass der HT/HB häufig durch die Gabe eines Leckerlis, ein Kommando oder die Gabe eines Spielzeugs unterbrochen werden kann, dagegen die ruhige Ansprache oder Berührung selten ausreicht, um den HT/HB zu unterbrechen (WOLF et al., 2011). Diese Aussage bestätigte sich in persönlichen Telefonaten mit Hundebesitzern, die an dem Onlinefragebogen teilgenommen hatten. Im Onlinefragebogen gaben 62 % der Hundebesitzer an, dass der HT/HB durch die Gabe eines Leckerlis oder Futter zu unterbrechen war. Es ist daher möglich, dass bei den Hunden mit nicht unterbrechbarem HT/HB der Kopftremor hätten unterbrochen werden können, wenn der Besitzer dies versucht hätte oder wenn ein adäquater Stimulus vorgelegen hätte.

Um andere Ursachen für den Kopftremor auszuschließen, werden in der Regel eine Allgemeine Untersuchung, Neurologische Untersuchung und Blutuntersuchung durchgeführt, die bei Hunden mit HT/HB unauffällig sein sollten. Es liegen nur wenige MRT-Untersuchungsergebnisse von betroffenen Patienten vor. In diesen konnten aber ebenfalls keine den Kopftremor erklärenden Veränderungen festgestellt werden (WOLF et al., 2011). Ergebnisse von EEG-Untersuchungen von HT/HB-Patienten liefern unterschiedliche Aussagen. Während in einer Studie bei

EEG-Untersuchungen an 5 Dobermännern mit HT/HB keine epileptiformen Aktivitäten aufgezeichnet werden konnten (WOLF et al., 2011), wurden in einer anderen Studie iktale epileptiforme Aktivitäten bei 3 Hunden während einer HT/HB-Episode festgestellt (JAMES et al., 2017). In der Literatur wird der HT/HB als Erkrankung ohne progressiven Verlauf und ohne Entwicklung weiterer neurologischer Auffälligkeiten oder Defizite beschrieben und daher als benignes Syndrom eingestuft (DE LAHUNTA et al., 2006; LOWRIE & GAROSI, 2016; SHELL et al., 2015). Das gleichzeitige Auftreten von generalisierten Krampfanfällen bei Hunden mit HT/HB tritt scheinbar nur sporadisch in einem geringen Anteil von Patienten auf (WOLF et al., 2011). Im Onlinefragebogen gaben 3,5 % der Hundebesitzer an, dass ihr Hund zusätzlich an Epilepsie erkrankt wäre. Dabei lag allerdings nur bei drei Hunden eine nähere Beschreibung der Krampfanfälle vor. Bei zwei Hunden waren die HT/HB-Episoden mehrere Wochen vor dem Krampfanfall aufgetreten, der andere Hund hatte zuerst einen Krampfanfall gezeigt, bevor der HT/HB erstmalig auftrat. Bei einem Hund traten HT/HB und Krampfanfall im zeitlichen Zusammenhang auf. Ein Kopftremor wird als Bestandteil von bestimmten Epilepsieformen, wie der Juvenilen Myoklonus Epilepsie des Rhodesian Ridgebacks beobachtet (WIELAENDER et al., 2018). Der Zusammenhang von Krampfanfällen und HT/HB bei den hier beschriebenen Hunden ist allerdings unklar. Es ist auch denkbar, dass diese Hunde von zwei völlig unabhängigen Erkrankungen betroffenen waren. Ein großer Fortschritt in der Erforschung der Pathogenese des HT/HB wäre eine groß angelegte Studie mit EEG-Untersuchungen, die bei Hunden während HT/HB-Episoden aufgezeichnet werden. Tatsächlich wurde bei einigen Hunden versucht, EEG-Aufzeichnungen anzufertigen. Als größtes Problem stellte sich dabei das sehr variable und nicht vorhersehbare Auftreten von HT/HB-Episoden heraus, was es schwierig bis nicht möglich machte, einen Hund in dem Moment seiner HT/HB-Episode zu untersuchen.

Von den 343 Hunden des Onlinefragebogens waren 23 % der Hunde vorbehandelt, die meisten der Hunde mit Vitamin-B-Präparaten. Bei den Studienpatienten aus der Placebo-kontrollierten Therapiestudie mit Imepitoin war ein größerer Anteil von Hunden vorbehandelt, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass diese Patienten schwerer vom HT/HB betroffen waren. Auch diese Patienten wurden vor allem mit Vitamin-B-Präparaten vorbehandelt. B-Vitamine fungieren als Vorstufen von Koenzymen und aus neurologischer Sicht übernehmen sie eine wichtige

Funktion bei der intrazellulären Energie-Produktion, DNA/RNA-Synthese und Synthese von Neurotransmittern, weswegen den B-Vitaminen eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit einer physiologischen Gehirnfunktion zugesprochen wird (KENNEDY, 2016). Inwieweit diese Mechanismen eine Bedeutung bei Hunden mit HT/HB haben könnten, wurde allerdings bisher nicht untersucht. Ein positiver Einfluss wäre insbesondere dann zu erwarten, wenn bei betroffenen Patienten ein Vitaminmangel vorliegen würde. Gravierende neurologische Symptome können zum Beispiel bei Hunden mit Thiaminmangel festgestellt werden, der unbehandelt zum Tod des Patienten führen kann (GAROSI et al., 2003). Bei zehn schwer vom HT/HB betroffenen Hunden aus der Placebo-kontrollierten Studie wurden B-Vitaminen im EDTA-Blut oder Serum bestimmt. Bei allen Hunden außer einem lagen die Vitamin-B-Werte im Referenzbereich. Es konnte also kein B-Vitaminmangel festgestellt werden, der bei allen Hunden die HT/HB-Episoden erklärt hätte. Zur genaueren Einschätzung der Bedeutung von B-Vitaminen bei HT/HB-Patienten wären Laboruntersuchungen und kontrollierte Therapiestudien mit einer größeren Anzahl von Studienpatienten notwendig. Unter unkontrollierten Bedingungen sollte eine scheinbare Wirksamkeit von B-Vitaminen, wie sie offensichtlich per Mundpropaganda unter Hundebesitzern weitergegeben wird, mit Vorsicht betrachtet werden. Der HT/HB beim Hund zeigt sich in seinem Verlauf hinsichtlich der Häufigkeit von auftretenden Kopftremorepisoden sehr variabel (GUEVAR et al., 2014; WOLF et al., 2011). Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Verbesserung als scheinbarer Therapieerfolg durch B-Vitamine fehlinterpretiert wird, in Wahrheit aber auf die natürliche Remission, Fluktuation oder den Effekt der Regression um einen Mittelwert zurückzuführen ist, ist bei Erkrankungen mit einem sehr variablen Verlauf wie dem HT/HB hoch (GOLDENHOLZ & GOLDENHOLZ, 2016; MUÑANA et al., 2010).

4. Pathogenese

Die Pathogenese des HT/HB steht noch immer zur Diskussion. Möglicherweise handelt es sich bei dem HT/HB auch um ein Krankheitsbild, dass auf unterschiedliche Ätiologien zurückzuführen ist. Es wurde bereits in einer vorausgegangen Studie das Vorkommen von verschiedenen Untergruppen des HT/HB, in Form eines Early-Onset- und eines Late-Onset-Subtyps diskutiert (WOLF et al., 2011). In der Vergangenheit wurde ein epileptisches Syndrom als Grundursache eher ausgeschlossen, da sich der HT/HB typischerweise ohne

autonome Zeichen präsentiert, die Hunde während der Episoden ansprechbar sind und sich die Episoden unterbrechen lassen (DE LAHUNTA et al., 2006; GUEVAR et al., 2014; LOWRIE & GAROSI, 2016; WOLF et al., 2011). EEG-Aufzeichnungen mit Nachweis von ictaler epileptiformer Aktivität bei einigen Hunden mit HT/HB stellte allerdings eine epileptische Grunderkrankung in einer Subgruppe nochmals zur Diskussion (JAMES et al., 2017). Ein Kopftremor wurde auch im Zusammenhang mit Epilepsien, zum Beispiel bei der Juvenilen Myoklonus Epilepsie des Rhodesian Ridgebacks festgestellt (WIELAENDER et al., 2018).

Abgesehen von der Studie von JAMES et al., 2015 wird allerdings eine Form der nicht-epileptischen Bewegungsstörung in der Literatur bevorzugt, wobei insbesondere Parallelen zur Dystonie oder dem essentiellen Tremor diskutiert werden (DE LAHUNTA et al., 2006; GUEVAR et al., 2014; LOWRIE & GAROSI, 2016; WOLF et al., 2011). Dabei ist zu beachten, dass die Klassifizierung von Bewegungsstörungen je nach Autor sehr unterschiedlich sein kann und einige frühere Berichte zur Einteilung des HT/HB der Klassifizierung von neueren Publikationen widersprechen. In der aktuellen Klassifizierung von Tremorerkrankungen beim Menschen von der „Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society“ wird in der Definition vom essentiellen Tremor ein Krankheitsbild mit einem isolierten, fokalen Tremor als Ausschlusskriterium beurteilt (BHATIA et al., 2018). In älteren Studien beim Hund wird der HT/HB auch teilweise den Myoklonien zugeordnet (DE LAHUNTA et al., 2006). Aufgrund des typischen rhythmischen Erscheinungsbildes wird aber in neueren Klassifikationen beim Hund empfohlen, Tremorerkrankungen im Allgemeinen von anderen Myoklonien begrifflich abzugrenzen (LOWRIE & GAROSI, 2016). Eine Dystonie wird als unfreiwillige, kontinuierliche oder intermittierende Muskelkontraktion definiert, die zu abnormalen, oft repetitiven, Bewegungen, Haltungen oder beidem führt (RICHTER et al., 2015). Eine Dystonie umfasst ein weites Spektrum von klinischen Bildern und kann auch zu tremorähnlichen Symptomen führen. Ein gleichzeitiges Auftreten mit anderen Bewegungsstörungen wird in der Literatur beschrieben (RICHTER et al., 2015). Ein Tremor wird als unfreiwillige, rhythmische, oszillierende Bewegung eines Körperteils definiert (LOWRIE & GAROSI, 2016). Obwohl ein Tremor definitionsgemäß von einer Dystonie abgegrenzt werden kann, die sich durch ihr unrythmisches Auftreten vom Tremor unterscheidet, wird ein isolierter Tremor regelmäßig in Menschen mit zervikaler Dyskinesie beobachtet (RICHTER et al.,

2015; ALBANESE, 2016). Von manchen Autoren wird daher eine zervikale Dystonie als zugrundeliegende Ursache favorisiert (RUSBRIDGE, 2017; WOLF et al., 2011). Bei WOLF et al., 2011 beruhte diese Einschätzung unter anderem auf Videoaufzeichnungen von Hunden mit HT/HB. Ein typisches Kriterium des HT/HB ist seine Unterbrechbarkeit durch einen äußeren Stimulus wie Berührung durch den Hundebesitzer oder das Anbieten von Futter (WOLF et al., 2011). Die Unterbrechbarkeit ist auch ein typisches Charakteristikum der zervikalen und fokalen Dystonie des Menschen, bei der Episoden durch sogenannte Geste-Antagonisten oder sensorische Tricks unterbrochen werden können (BROUSSOLLE et al., 2015). Darüber hinaus spielen Stressereignisse als auslösende Faktoren sowohl bei der Dystonie als auch bei dem HT/HB des Hundes eine wichtige Rolle (RICHTER et al., 2015; WOLF et al., 2011; ZUROWSKI et al., 2013). Am Ende bleibt die Frage, ob es sich beim HT/HB möglicherweise auch um unterschiedliche Pathogenesen mit der gleichen klinischen Manifestation handelt. Auch in der Humanmedizin wird diskutiert, dass ein Tremorsyndrom womöglich auf unterschiedliche Ätiologien zurückgeführt werden kann und andersherum eine Ätiologie in der Lage ist, unterschiedliche neurologische oder nicht-neurologische Symptome auszulösen (BHATIA et al., 2018). Aus diesem Grund sieht die aktuelle Klassifikation von Tremorerkrankungen des Menschen von der „Task Force on Tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society“ eine Einteilung in zwei separat zu betrachtende Kategorien oder „Achsen“ vor: „Achse 1“ repräsentiert die Klassifikation anhand klinischer Gesichtspunkte, welche die Beurteilung des Tremors anhand seines Krankheitsverlaufs, klinischem Erscheinungsbild und Ergebnissen weiterführender Diagnostik berücksichtigt; „Achse 2“ klassifiziert Tremorerkrankungen nach ätiologischen Gesichtspunkten (BHATIA et al., 2018). Eine derartige Einteilung sollte zukünftig auch für die Tiermedizin diskutiert werden. Das Vorkommen von verschiedenen Untergruppen des HT/HB hätte unter Umständen auch zur Folge, dass einzelne Untergruppen auf Medikamente unterschiedlich gut ansprechen. Auch wenn in dieser Studie keine Charakteristika bei den Respondern ausgemacht wurden, die sich wesentlich von den anderen Hunden (Non-Respondern) der Studienpopulation unterschieden, so ist die Anzahl der hier untersuchten Hunde zu klein, um Rückschlüsse auf einen möglichen Untergruppen-spezifischen Effekt von Imepitoin zu ziehen.

5. Limitationen der Studie

Das Studiendesign und die Anzahl der Studienpatienten waren darauf ausgelegt, einen großen Effekt von Imepitoin zu identifizieren. Eine Limitation dieser Studie war daher, dass eine positive Wirkung von Imepitoin bei bestimmten Untergruppen von HT/HB-Patienten aufgrund einer zu niedrigen Patientenanzahl möglicherweise nicht erkannt wurde oder dass diese Untergruppe in der Studie unterrepräsentiert war. Der Vergleich der Baseline-Daten zeigte, dass die Imepitoingruppe im Vergleich zur Placebogruppe vom HT/HB milder betroffen war und weniger HT/HB-Episoden pro Monat zeigte. Dieser Unterschied war signifikant. Auch wenn dies als Limitation der Studie gewertet werden könnte, wurde dieser Unterschied durch das Studiendesign ausgeglichen, indem der individuelle Parameter T2/T1 zur Beurteilung der Wirksamkeit von Imepitoin herangezogen wurde. Die Verteilung der Studienpatienten auf die Imepitoin- und Placebogruppe erfolgte unter der Bildung von Paaren aus Hunden mit gleichen klinischen Charakteristika (Matched Pairs). Das Charakteristikum mit der höchsten Wertigkeit (C1) war der Parameter T1, der längste Abstand zwischen zwei Kopftremorepisoden während der Baseline, gefolgt von dem Charakteristikum C2, das die monatliche Kopftremorfrequenz repräsentierte. Beide Charakteristika entsprachen einer Einteilung der Patienten nach dem Schweregrad ihrer Erkrankung und der Häufigkeit der bei ihnen auftretenden HT/HB-Episoden. Eine Limitation dieser Studie könnte sein, dass die Bedeutung von Stressereignissen als Trigger des HT/HB bei der Einteilung in Matched Pairs nicht berücksichtigt wurde. Primäre und sekundäre Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit von Imepitoin beruhten auf der Auswertung von Kalenderaufzeichnungen, die ausschließlich von den jeweiligen Hundebesitzern geführt worden waren. Damit war die Dokumentation stark von der Besitzercompliance abhängig und von der Tatsache, dass keiner der Hunde 24 Stunden pro Tag unter Beobachtung stand und daher HT/HB-Episoden vom Hundebesitzer eventuell nicht hätten gesehen oder dokumentiert werden können. Auch die Dokumentation von möglichen Stressfaktoren beruhte rein auf der subjektiven Einschätzung des Hundebesitzers. Es ist daher möglich, dass Ereignisse von dem Hundebesitzer fälschlicherweise als Stressereignis eingeschätzt wurden oder aber ein tatsächliches Stressereignis nicht als solches identifiziert worden war.

Leider war es nicht möglich, iktale Aktivitäten im EEG von Studienpatienten

während der HT/HB-Episoden aufzuzeichnen. Auch wenn groß angelegte Studien mit EEG-Untersuchungen, die während einer HT/HB-Episode durchgeführt werden, zur genaueren Einschätzung der Pathogenese des HT/HB vorteilhaft wäre, wird dies aufgrund des sehr variablen Verlaufs und Auftretens von HT/HB-Episoden eine Herausforderung darstellen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Der idiopathische Kopftremor beim Hund (HT/HB) ist eine paroxysmale Bewegungsstörung, dessen Pathogenese bislang unbekannt ist. Auch wenn es häufig zur spontanen Remission kommt, besteht die Nachfrage nach einer Therapieoption für Hunde mit häufig auftretenden HT/HB-Episoden. Bislang existierten keine kontrollierten Therapiestudien zur Behandlung des HT/HB beim Hund. In dieser Arbeit wurde anhand einer prospektiven, geblindeten, Placebo-kontrollierten Therapiestunde die Wirksamkeit von Imepitoin zur Behandlung des HT/HB bei 24 Hunden mit häufig und regelmäßig auftretenden Kopftremorepisoden untersucht. Das Studiendesign und die Anzahl der Studienpatienten waren darauf ausgelegt, einen großen Effekt von Imepitoin zu identifizieren (Cohen $d = 0,8$). Die Beurteilung erfolgte anhand des Quotienten $T2/T1$, der die Verlängerung der tremorfreien Zeit verglichen mit einer dreimonatigen Baseline-Phase repräsentierte. Dabei wurde ein Hund dann als Responder eingestuft, wenn er während der Therapiephase keinen Kopftremor mehr zeigte oder sich die tremorfreie Zeit im Vergleich zur Baseline verdreifacht hatte. Zwei Hunde aus der Imepitoingruppe wurden basierend auf ihrem individuellen Parameter $T2/T1$ als Responder eingestuft ($T2/T1$ 3,8 und 4,0) und ein weiterer Hund als partieller Responder. Auch wenn keiner der Hunde in der Placebogruppe zu den Respondern gehörte, war der Unterschied zwischen der Imepitoin- und der Placebogruppe nicht signifikant ($p = 0,180$).

Zusammenfassend konnte in dieser Studie kein signifikanter Effekt von Imepitoin im Vergleich zum Placebo festgestellt werden. Zwei Hunden, die vom HT/HB schwer betroffen waren, zeigten eine deutliche Reduktion von HT/HB-Episoden unter Behandlung mit Imepitoin. Zukünftige Studien sollten sich auf die Therapie bestimmter Untergruppen von Hunden konzentrieren, welche die gleiche Pathophysiologie und ähnliche Komorbiditäten teilen.

VI. SUMMARY

Idiopathic head tremor is a paroxysmal movement disorder of undefined etiology. Spontaneous remission occurs frequently, yet there is no effective treatment option in dogs with non-remitting frequent head tremor episodes. To the knowledge of the author, so far, there is a lack of controlled studies. This study evaluated the efficacy of imepitoin compared to placebo in 24 dogs with severe non-remitting head tremor and a presumptive clinical diagnosis of idiopathic head tremor syndrome. The study was designed as a prospective, blinded, placebo-controlled clinical trial. Sample sizes were calculated to demonstrate a large effect of imepitoin (Cohen's $d = 0.8$). Evaluation of efficacy used the quotient $T2/T1$ that represented the prolongation of the head tremor free period compared to a 3-months baseline. A dog was a responder if tremors subsided or if the head tremor-free period was three times longer than the longest head tremor free period during baseline ($T2/T1 \geq 3$). Two dogs from the imepitoin group were responders with $T2/T1$ 3.8 and 4.0, respectively. All dogs in the placebo group were non-responders, but this difference was not statistically significant ($p = 0.180$). Imepitoin did not demonstrate a significant overall benefit in this study. Future studies should focus on the treatment of subgroups with common pathophysiology and similar comorbidities.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Albanese A, Del Sorbo F. Reviews Dystonia and Tremor: The Clinical Syndromes with Isolated Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2016; 6: 1–10.

Auvin S, French J, Dlugos D, Knupp KG, Perucca E, Arzimanoglou A, Whalen E, Shellhaas RA. Novel study design to assess the efficacy and tolerability of antiseizure medications for focal-onset seizures in infants and young children: A consensus document from the regulatory task force and the pediatric commission of the International League agai. *Epilepsia Open* 2019; 4: 537–543.

Bell ML, Fiero M, Horton NJ, Hsu CH. Handling missing data in RCTs; A review of the top medical journals. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 1–8.

Berman BD, Pollard RT, Shelton E, Karki R, Smith-Jones PM, Miao Y. GABAA receptor availability changes underlie symptoms in isolated cervical dystonia. *Front Neurol* 2018; 9: 1–7.

Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, Raethjen J, Stamelou M, Testa CM, Deuschl G. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33: 75–87.

Boada CM, French JA, Dumanis SB. Proceedings of the 15th Antiepileptic Drug and Device Trials Meeting: State of the Science. *Epilepsy Behav* 2020; 111: 107189.

Broussolle E, Laurencin C, Bernard E, Thobois S, Danaïla T, Krack P. Early Illustrations of Geste Antagoniste in Cervical and Generalized Dystonia. *Tremor and other hyperkinetic movements* 2015; 5: 332.

Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and Their Role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128: 305–310.

Chang Y, Mellor DJ, Anderson TJ. Idiopathic epilepsy in dogs: Owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 574–581.

Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy – a systematic review. *BMC Vet Res* 2014; 10: 257.

Charalambous M, Pakozdy A, Bhatti SFM, Volk HA. Systematic review of antiepileptic drugs' safety and effectiveness in feline epilepsy. *BMC Vet Res* 2018; 14: 64.

Colagiuri B, Schenk LA, Kessler MD, Dorsey SG, Colloca L. The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience* 2015; 307: 171–190.

Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J. *Repetitorium Physiologie*, 1. Auflage edn. Elsevier, Innsbruck, Münster, Köln, 3–11.

EbM [Internet]. Wien: Verlagshaus der Ärzte - Gesellschaft für Medienproduktion und Kommunikationsberatung GmbH 2020 [cited 2020 June 1]. EbM-Guidelines Evidenzbasierte Medizin für Klinik & Praxis: Glossar. Available from: <https://www.ebm-guidelines.at/AT/Glossar>.

EMA [Internet]. London: European Medicines Agency 2018 [cited 2019 May 20]. Summary of the EPAR for Pexion, 2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/002543/WC500140843.pdf.

Engel O, Müller HW, Klee R, Francke B, Mills DS. Effectiveness of imepitoin for the control of anxiety and fear associated with noise phobia in dogs. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 2675–2684.

Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010; 375: 686–695.

Fischer A, Potschka H, Stein V, Tipold A. Therapie. In: *Die idiopathische Epilepsie*

des Hundes (eds Fischer A, Jurina K, Potschka H, Rentmeister K, Tipold A, Volk H, von Klopmann T), pp. 66–112. Stuttgart: Enke-Verlag; 2013.

Forsgård JA, Metsähonkala L, Kiviranta AM, Cizinauskas S, Junnila JJT, Laitinen-Vapaavuori O, Jokinen TS. Seizure-precipitating factors in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med* 2019; 33: 701–707.

French JA, Kanner AM, Bautista J, Al E. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the. *Am Acad Neurol* 2004; 1261–1273.

Freye E. Endogene Opioide (Endorphine, Enkephaline) sowie Exorphine (exogene Opioidpeptide) und β -Caseomorphine. In: *Opioide in der Medizin*, pp. 345–356. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.

Gallea C, Herath P, Voon V, Lerner A, Ostuni J, Saad Z, Thada S, Solomon J, Horovitz SG, Hallett M. Loss of inhibition in sensorimotor networks in focal hand dystonia. *NeuroImage Clin* 2018; 17: 90–97.

Garosi LS, Dennis R, Platt SR, Corletto F, De Lahunta A, Jakobs C. Thiamine deficiency in a dog: Clinical, clinicopathologic, and magnetic resonance imaging findings. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 719–723.

Gironell A, Figueiras FP, Pagonabarraga J, Herance JR, Pascual-Sedano B, Trampal C, Gispert JD. Gaba and serotonin molecular neuroimaging in essential tremor: A clinical correlation study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 876–880.

Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, Treiman DM. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr* 2016; 16: 48–61.

Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong, A. W. *Principles of*

Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy, 2nd edn. Lippincott Williams&Wilki; 2007, 166–169.

Goldenholz DM, Goldenholz SR. Response to placebo in clinical epilepsy trials-Old ideas and new insights. *Epilepsy Res* 2016; 122: 15–25.

Gravel J, Opatrny L, Shapiro S. The intention-to-treat approach in randomized controlled trials: Are authors saying what they do and doing what they say? *Clin Trials* 2007; 4: 350–356.

Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with Vitamin B12-Underestimated Neurological Significance. *Nutrients* 2013; 5031–5045.

Gruen ME, Dorman DC, Lascelles BD. Caregiver placebo effect in analgesic clinical trials for cats with naturally occurring degenerative joint disease-associated pain. *Vet Rec* 2017; 180: 473–473.

Guevar J, De Decker S, Van Ham LML, Fischer A, Volk HA. Idiopathic head tremor in english bulldogs. *Mov Disord* 2014; 29: 191–194.

Hanley J, Lippmann-Hand A. If Nothing Goes Wrong, Is Everything All Right? *J Am Med Assoc* 1983; 249: 1743–5.

Haskard Zolnierok KB, DiMatteo MR. Physician Communication and Patient Adherence to Treatment. *Med Care* 2009; 47: 826–834.

Herbert RD, Kasza J, Bø K. Analysis of randomised trials with long-term follow-up. *BMC Med Res Methodol* 2018; 18: 1–9.

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: 1469–1476.

Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and Treatment of Dystonia. *Neurol Clin* 2015; 33: 77–100.

Kennedy D. B-Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy - A Review. *Nutrients* 2016; 8: 68.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Perucca E, Wiebe S, Hauser WA, Mathern G, Moshe SL, French J. Definition of drug resistant epilepsy : Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077.

De Lahunta A, Glass EN, Kent M. Classifying Involuntary Muscle Contractions. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2006; 28: 516–529.

Law TH, Davies ESS, Pan Y, Zanghi B, Want E, Volk HA. A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *Br J Nutr* 2015; 1438–1447.

Lowrie M, Garosi L. Classification of involuntary movements in dogs: Tremors and twitches. *Vet J* 2016; 214: 109–116.

Marks SL, Lipsitz D, Vernau KM, Dickinson PJ, Draper W, Larsen JA, Fascetti AJ. Reversible Encephalopathy Secondary to Thiamine Deficiency in 3 Cats Ingesting Commercial Diets. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 949–953.

Mavroudis I, Petridis F, Kazis D. Neuroimaging and neuropathological findings in essential tremor. *Acta Neurol Scand* 2019; 139: 491–496.

MCMillan F. The placebo effect in animals. *JAVMA - J Am Med Assoc* 1999; 215: 992-999.

McPeake KJ, Mills DS. The use of imepitoin (PexionTM) on fear and anxiety related problems in dogs – a case series. *BMC Vet Res* 2017; 13: 173.

Michel A. Imepitoin (Pexion®) - ein innovativer Wirkstoff zur Epilepsitherapie des Hundes. *kleintier konkret* 2013; 16: 3–7.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.

Muñana KR, Zhang D, Patterson EE. Placebo Effect in Canine Epilepsy Trials. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 166–170.

Neßler J, Rundfeldt C, Löscher W, Kostic D, Keefe T, Tipold A. Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with refractory idiopathic epilepsy. *BMC Vet Res* 2017; 1–11.

Pétavy F, Guizzaro L, Antunes dos Reis I, Teerenstra S, Roes KCB. Beyond “Intent-to-treat” and “Per protocol”: Improving assessment of treatment effects in clinical trials through the specification of an estimand. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86: 1235–1239.

Poisbeau P, Gazzo G, Calvel L. Anxiolytics targeting GABA A receptors: Insights on etifoxine. *World J Biol Psychiatry* 2018; 19: S36–S45.

Potschka H, Fischer A, Löscher W, Patterson N, Bhatti S, Berendt M, De Risio L, Farquhar R, Long S, Mandigers P, Matiasek K, Muñana K, Pakozdy A, Penderis J, Platt S, Podell M, Rusbridge C, Stein V, Tipold A, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Vet Res* 2015; 11: 177.

Reich SG. Essential Tremor. *Med Clin North Am* 2019; 103: 351–356.

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

Rundfeldt C, Löscher W. The Pharmacology of Imepitoin: The First Partial Benzodiazepine Receptor Agonist Developed for the Treatment of Epilepsy. *CNS Drugs* 2014; 28: 29–43.

Rundfeldt C, Tipold A, Löscher W. Efficacy, safety, and tolerability of imepitoin in dogs with newly diagnosed epilepsy in a randomized controlled clinical study with long-term follow up. *BMC Vet Res* 2015; 11: 228.

Rundfeldt C, Gasparic A, Wlaż P. Imepitoin as novel treatment option for canine idiopathic epilepsy: pharmacokinetics, distribution, and metabolism in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2014; 37: 421–434.

Runfeldt C, Löscher W. The Pharmacology of Imepitoin: The First Partial Benzodiazepine Receptor Agonist Developed for the Treatment of Epilepsy. *CNS Drugs* 2014; 28: 29–43.

Rusbridge C. Pathophysiology of tremors. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult*, 8th edn (eds Ettinger S, Feldman CE, Cote E), pp. 130–4. Oxford: Elsevier LTD.

Sackett DL. Evidence-Based Medicine. *Semin Perinatol* 1997; 21: 3–5.

Shell LG, Berezowski J, Rishniw M, Nibblett BM, Kelly P. Clinical and Breed Characteristics of Idiopathic Head Tremor Syndrome in 291 Dogs: A Retrospective Study. *Vet Med Int* 2015; 1–6.

Snaith A, Wade D. Dystonia. *BMJ Clin Evid* 2014; 1211.

Stabile F, Barnett CR, De Risio L. Phenobarbital administration every eight hours: improvement of seizure management in idiopathic epileptic dogs with decreased phenobarbital elimination half-life. *Vet Rec* 2017; 180: 178.

Stewart-Williams S, Podd J. The Placebo Effect: Dissolving the Expectancy Versus Conditioning Debate. *Psychol Bull* 2004; 130: 324–340.

Strickland B. Classical conditioning. In: *Gale Encyclopedia of Psychology*, 2nd edn (ed Strickland B), p. 124. Gale Group; 2000.

Sümeği Z, Gácsi M, Topál J. Conditioned placebo effect in dogs decreases separation related behaviours. *Appl Anim Behav Sci* 2014; 159: 90–98.

Tapper S, Göransson N, Lundberg P, Tisell A, Zsigmond P. A pilot study of essential tremor: cerebellar GABA+/Glx ratio is correlated with tremor severity. *Cerebellum & Ataxias* 2020; 7: 8.

Tipold A, Keefe TJ, Löscher W, Rundfeldt C, de Vries F. Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2015; 38: 160–168.

Westover MB, Cormier J, Bianchi MT, Shafi M, Al E. Revising the “Rule of Three” for inferring seizure freedom. *Epilepsia* 2012; 53: 368–376.

Wielaender F, James FMK, Cortez MA, Kluger G, Neßler JN, Tipold A, Lohi H, Fischer A. Absence Seizures as a Feature of Juvenile Myoclonic Epilepsy in Rhodesian Ridgeback Dogs. *J Vet Intern Med* 2018; 32: 428–432.

Winnick S. How Do You Improve Compliance? *Pediatrics* 2005; 115: e718–e724.

Witjas T, Carron R, Boutin E, Eusebio A, Azulay JP, Régis J. Essential tremor: Update of therapeutic strategies (medical treatment and gamma knife thalamotomy). *Rev Neurol (Paris)* 2016; 172: 408–415.

Wojciechowska JJ, Hewson CJ. Quality-of-life assessment in pet dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 722–728.

Wolf M, Bruehschwein A, Sauter-Louis C, Sewell A, Fischer A. An Inherited Episodic Head Tremor Syndrome in Doberman Pinscher Dogs. *Mov Disord* 2011; 26: 2381–2386.

Zurowski M, McDonald WM, Fox S, Marsh L. Psychiatric comorbidities in dystonia: Emerging concepts. *Mov Disord* 2013; 28: 914–920.

VIII. ANHANG: SUPPORTIVE INFORMATION

Die folgenden Tabellen sind Teil der Supportive Information aus dem zuvor erwähnten Manuskript “Imepitoin for treatment of idiopathic head tremor syndrome in dogs: a randomized, blinded, placebo-controlled study”.

Table S5: Online questionnaire - Clinical evaluation of imepitoin in dogs with idiopathic episodic head tremor (“head bobbing”)

| | |
|--|--|
| Date | |
| Owner's name | |
| Owner's adress | |
| E-mail | |
| Telephone number | |
| | |
| Dog's name | |
| Breed | |
| Gender | <input type="checkbox"/> male <input type="checkbox"/> female |
| Castrated yes/no | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no |
| Body weight | |
| | |
| Age of first head bobbing | |
| Reasons or circumstances that might have triggered the appearance of head bobbing in the last 3 months | |
| Is the tremor interruptible? Yes/no | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no |
| How can you interrupt the tremor (goody, talking to the dog, touching the dog, ...) | |
| Is the dog conscious? Yes/no | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no |
| Tremor type: Is the dog's head shaking up and down (yes-yes-tremor) or from side to side (no-no-tremor)? | <input type="checkbox"/> yes-yes-tremor <input type="checkbox"/> no-no-tremor |
| Duration of one tremor episode in general | <input type="checkbox"/> some seconds <input type="checkbox"/> about 1 minute <input type="checkbox"/> 3-5 minutes <input type="checkbox"/> more than 5 minutes <input type="checkbox"/> I don't know |
| When have your dog showed head | |

| | |
|--|--|
| <p>bobbing the last time?</p> | |
| <p>On how many days have your dog shown head-bobbing episodes during the last 3 months</p> | <ul style="list-style-type: none"> • last month: • 1 month ago: • 2 months ago: |
| <p>In the last 3 months: What has been the shortest time interval between two days with head bobbing?</p> | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 1-3 days <input type="checkbox"/> 4-7 days <input type="checkbox"/> 8-14 days <input type="checkbox"/> 14-21 days <input type="checkbox"/> 22-31 days <input type="checkbox"/> more <input type="checkbox"/> I don't know |
| <p>In the last 3 months: What has been the longest time interval between two days with head bobbing?</p> | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> less than 7 days <input type="checkbox"/> 8-14 days <input type="checkbox"/> 14-21 days <input type="checkbox"/> 22-31 days <input type="checkbox"/> more <input type="checkbox"/> I don't know |
| <p>In the last year: What has been the time interval between two days with head bobbing in general?</p> | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> less than 7 days <input type="checkbox"/> 1-2 weeks <input type="checkbox"/> 2-4 weeks <input type="checkbox"/> 1 month <input type="checkbox"/> 2 months <input type="checkbox"/> 3-4 months <input type="checkbox"/> 5-6 months <input type="checkbox"/> more <input type="checkbox"/> I don't know <input type="checkbox"/> my dog shows the head bobbing syndrome for less than 3 months |
| <p>In the last 3 months: What has been the longest time interval between two days with head bobbing?</p> | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> less than 7 days <input type="checkbox"/> 1-2 weeks <input type="checkbox"/> 2-4 weeks <input type="checkbox"/> 1 month <input type="checkbox"/> 2 months <input type="checkbox"/> 3-4 months <input type="checkbox"/> 5-6 months <input type="checkbox"/> more <input type="checkbox"/> I don't know |

| | |
|--|---|
| | <input type="checkbox"/> my dog shows the head bobbing syndrome for less than 3 months |
| Have you ever recognized more than 1 tremor episode per day? If yes, how many and on how many days | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <ul style="list-style-type: none"> • If yes, how many episodes: • If yes, on how many days: |
| | |
| Does your dog show any behavioral problems? (biting paws, hunting tail, aggressivity, ...) | |
| Has epilepsy been diagnosed in your dog? | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no |
| Does your dog take anti-epileptic drugs? If yes, which ones? | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If yes, which ones |
| Does your dog take any drugs for treating the head bobbing? If yes, which ones? | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If yes, which ones |
| Are any other diseases diagnosed in your dog? If yes, which ones. | <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no If yes, which ones |

Table S6: Patient and disease characteristics for design of matched pairs

| Grade | Definition of characteristic | Subgroup |
|--------------|--|---|
| C1 | Longest interval between two HT/HB episodes during baseline (T1) | S1: ≤ 14 days S2: > 14 days |
| C2 | Number of HT/HB days during a 3-months-baseline period (Monthly HT/HB frequency) | S1: ≤ 6 days (≤ 2 HT/HB per month) S2: > 6 days (≥ 2 HT/HB per month) |
| C3 | Breeds | S1: Doberman Pinschers, Bulldogs, Boxers S2: other breeds or mixed breeds |
| C4 | Age of onset of HT/HB | S1: ≤ 1 year S2: > 1 year |
| C5 | Sex | S1: male S2: female |

Comparisons between the active and the control groups were made using matched pairs with one dog receiving imepitoin and its partner receiving placebo. In the process of matching, patient and HT/HB characteristics with potential impact on study outcome were assessed (C1 to C5).

Characteristics were graded with C1 supposed to be the most and C5 being the less influencing characteristic. Matched pair partners were aimed to be similar in as many characteristics as possible in ascending order. Thus, if dogs differed in their characteristics, matching of characteristics focusing on the frequency of the HT/HB episodes that were subsequently used for calculation of individual response to treatment (C1, C2) was preferred to matching of characteristics focusing on patient signalment (C3-C5).

Table S7: Owner instruction for application of tablets and delayed applicationTablets application:

- We recommend applying tablets 30 min before feeding (if this is not possible, the tablets can be applied with food, but application should be done in the same manner during the whole study phase).
- The tablets are administered 2 times daily every 12h, application time should not be changed during study phase

Instruction for delayed application:

- ≤ 2 hours delay: application is still considered „in time“. Apply tablet. The next tablet will be applied as usual.
- 2-6 hours delay: application is considered „delayed application“. Documentation in tremor calender necessary. Apply tablet. The next tablet will be applied as usual.
- > 6 hours: application is considered „application omitted“. Documentation in tremor calender necessary. Do not apply tablet. The next tablet will be applied as usually
- If vomiting occurs immediately after tablet intake: Apply tablet again.

Table S8: Single patient data: T1, T2, and T2/T1 in imepitoin and placebo group

| Dog number | T1 | T2 | T2/T1 |
|-----------------|----|-----|-------|
| Imepitoin Group | | | |
| 2 | 35 | 14 | 0,4 |
| 4 | 52 | 29 | 0,6 |
| 5 | 22 | 3 | 0,1 |
| 7 | 29 | 109 | 3,8 |
| 9 | 46 | 1 | 0,02 |
| 12 | 14 | 56 | 4,0 |
| 14 | 28 | 46 | 1,6 |
| 15 | 21 | 16 | 0,8 |
| 18 | 16 | 6 | 0,4 |
| 20 | 23 | 8 | 0,3 |
| 21 | 5 | 1 | 0,2 |
| 23 | 40 | 6 | 0,2 |
| Placebo Group | | | |
| 1 | 1 | 1 | 1,0 |
| 3 | 35 | 3 | 0,1 |
| 6 | 16 | 6 | 0,4 |
| 8 | 19 | 13 | 0,7 |
| 10 | 29 | 1 | 0,03 |
| 11 | 6 | 5 | 0,8 |
| 13 | 21 | 5 | 0,2 |
| 16 | 21 | 1 | 0,05 |
| 17 | 8 | 2 | 0,3 |
| 19 | 24 | 7 | 0,3 |
| 22 | 1 | 1 | 1,0 |
| 24 | 20 | 5 | 0,3 |

Single patient data in regard to T1, T2, and primary efficacy parameter T2/T1.

Abbreviations: T1, the longest interval (days) between two head tremor days during the 3 months baseline period; T2: interval (days) between the second and the third head tremor day during study phase after completion of the titration phase; T2/T1, quotient T2 to T1, that evaluated the prolongation of the head tremor free period during study phase compared to baseline. ■ Responder are marked grey □ Partial Responder are marked light grey

Table S5: Trend of cluster days during study phase compared to baseline

| | Imepitoin, n = 12 | Placebo, n = 12 |
|--|--------------------------|------------------------|
| | No of dogs (rate) | No dogs (rate) |
| Disappearance or decrease of clusters during study phase | 5 (42%) | 3 (25%) |
| Increase or new onset of clusters during study phase | 4 (33%) | 6 (50%) |
| No clusters during baseline and study phase | 3 (25%) | 3 (25%) |

Table S6: Single patient data: F1, F2 and ΔF in imepitoin and placebo group (only for matched pairs treated for > 6 weeks with active drug or placebo)

| Dog number | F1 | F2 | ΔF |
|-----------------|------|-----|------------|
| Imepitoin Group | | | |
| 4 | 5,0 | 5,0 | 0% |
| 7 | 6,5 | 0,4 | 93% |
| 12 | 3,1 | 0,0 | 100% |
| 14 | 10,0 | 2,9 | 71% |
| 15 | 2,5 | 1,4 | 45% |
| 20 | 3,9 | 3,3 | 16% |
| 23 | 1,2 | 2,0 | -68% |
| Placebo Group | | | |
| 3 | 2,8 | 3,5 | -24% |
| 8 | 2,2 | 1,1 | 49% |
| 11 | 11,8 | 3,7 | 68% |
| 13 | 7,5 | 1,7 | 78% |
| 16 | 5,0 | 2,6 | 48% |
| 19 | 3,2 | 4,8 | -51% |
| 24 | 2,2 | 1,4 | 37% |

For dogs with a duration of study phase of ≥ 6 weeks, ΔF was assessed as a secondary efficacy parameter (conventional outcome parameter). ΔF was defined as %-reduction of mean number of monthly HT/HB days during study phase (F2) compared to baseline (F1): $\Delta F(\%) = (1-F2/F1) \times 100$. Positive results indicated a decrease in HT/HB days, negative results indicated an increase in HT/HB days. Responders were defined as $\geq 50\%$ decrease in HT/HB day frequency: Responders are marked grey.

Abbreviations: F1, mean number of head tremor days per month during the baseline period (monthly head tremor frequency); F2, mean number of head tremor days per month during the study phase; HT/HB, head tremor/head bobbing.

Table S7: Different T2/T1 quotients for study patients based on different T2

Auf diese Tabelle wurde im Abschnitt III Punkt 2 „Zusätzliche Ergebnisse“ ausführlich eingegangen, siehe S. 60.

IX. DANKSAGUNG

Ich bedanke mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Andrea Fischer für die Betreuung und Unterstützung bei dieser Arbeit und der Publikation. Außerdem möchte ich mich auch bei ihrem Team der Neurologie der Medizinischen Kleintierklinik bedanken, die mir stets bei der Untersuchung von Studienpatienten und Annahme von Laborproben tatkräftig zur Seite gestanden haben.

Bei Herrn Prof. Dr. Reese möchte ich mich für die kompetente Unterstützung in statistischen Fragen bedanken.

Bei Frau Prof. Heidrun Potschka und Dr. Franziska Wieländer bedanke ich mich für ihre Unterstützung und Anregungen für die Publikation.

Außerdem bedanke ich mich ganz herzlich bei allen Hundebesitzern, die mit ihren Hunden an der Therapiestudie mitgemacht und dabei einen wesentlichen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet haben.

Und zu guter Letzt möchte ich meiner Familie, meinen Kolleginnen aus der Tierklinik Oberhaching und vor allem meinem Partner Luca für die emotionale Unterstützung danken! Sie haben mich in jeder schwierigen Situation aufgefangen und ermutigt, nicht aufzugeben. Vielen Dank, dass ihr immer für mich da seid!