

**Epidemiologische Studie zur Prävalenz von
Krampfanfällen in der Hundepopulation
des Vereinigten Königreichs**

Von Alexander Erlen

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

**Epidemiologische Studie zur Prävalenz von
Krampfanfällen in der Hundepopulation des
Vereinigten Königreichs**

von

Alexander Erlen

aus Recklinghausen

München 2021

**Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München**

**Lehrstuhl für Pharmakologie, Toxikologie und
Pharmazie**

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka

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

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

Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. Heidrun Potschka

Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek

Tag der Promotion: 17. Juli 2021

Dem Hunde

„Dass mir der Hund das Liebste sei, sagst du, o Mensch,
sei Sünde?

Der Hund blieb mir im Sturme treu,
der Mensch nicht mal im Winde.“

(Franz von Assisi)

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	12
II Literaturübersicht	19
1. Epilepsie – allgemeine Informationen	19
1.2. Anfälle	20
1.3. Klinische Manifestation von Krampfanfällen	21
1.3.1. Der fokale Anfall	21
1.3.2. Fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung	22
1.3.3. Der generalisierte Anfall	23
1.4. Epilepsie	24
1.4.1. Idiopathische Epilepsie	24
1.4.2. Idiopathische Epilepsie mit erwiesenem genetischem Hintergrund	25
1.4.3. Idiopathische Epilepsie mit vermutetem genetischem Hintergrund	26
1.4.4. Strukturelle Epilepsie	27
2. Reaktive Anfälle	30

3. Diagnostische Aufarbeitung des Anfallspatienten	32
4. Medikamentelle Therapie des Anfallspatienten37
5. Epidemiologie50
5.1. Prävalenz der Epilepsie50
5.2. Rassespezifische Epilepsie52
5.3. Anfallsarten bei rassespezifischen Epilepsien	64
5.4. Anfallsfrequenz und Frequenzentwicklung bei caniner Epilepsie65
5.5 Einschränkungen der verfügbaren Datensätzen68
5.6. Anfallsähnliche und andere paroxysmale Geschehen70
III. Zielsetzung74
IV. Publikationen76
Title: Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors76
Abstract81
Introduction82

Materials and Methods	85
Results	90
Discussion	94
Conclusion	108
Tables	109
Figures	120
References	121
Title: Seizures in dogs under primary veterinary care in the United Kingdom: etiology, diagnostic testing and clinical management	128
Abstract	131
Introduction	133
Materials and Methods	136
Results	144
Discussion	154
Conclusion	162
Tables	164
References	168
Supplementary Data	173

V. Übergreifende Diskussion	197
VI. Zusammenfassung	225
VII. Summary	229
VIII. Literaturverzeichnis	233
IX. Danksagung	250

Abkürzungsverzeichnis

ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
ALP	Alkalische Phosphatase
ASD	Anti Seizure Drug
bzw.	Beziehungsweis
CECS	Canine epileptoid cramping Syndrom
CI	Confidence Interval
CNS	Central Nervous System
CSF	Liquor Cerebrospinalis
DYAR	Dog Years at Risk
EEG	Elektroenzephalogramm
EPR	Electronic Patient Record
EUO	Epilepsy of unknown origin
GABA	γ -Aminobuttersäure

GME	Granulomatöse Meningoenzephalitis
GTPase	Guanosintriphosphat Hydrolase
ILAE	International League Against Epilepsy
IQR	Interquartile Range
IVETF	International Veterinary Epilepsy Task Force
KBr	Kaliumbromid
kg	Kilogramm
LGI2	Leucin-rich-glioma inactivated gene 2
mg	Milligramm
mind.	Mindestens
MRI	Magnetic resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie

MUO	Meningoencephalitis of unknown Origin
NCL	Neuronale Ceroid-Lipofuscinose
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OR	Odds Ratio
PMS	Practice management System
ROC	Receiver operating Characteristics
RVC	Royal Veterinary College
TM	Trademark
TP	Totalprotein
UK	United Kingdom
z.B.	Zum Beispiel

I. Einleitung

Krampfanfälle stellen eines der häufigsten neurologischen Probleme beim Hund dar, wobei etwa ein Tier von 125 mindestens einmal im Jahr einen Krampfanfall erleidet (Erlen et al. 2018; De Risio, Bhatti, et al. 2015).

Die Analyse einer großen Versicherungsdatenbank in Schweden zeigte eine Epilepsieprävalenz von 0,75 % bezogen auf eine Population von Hunden mit mindestens einem dokumentierten epilepsiespezifischen Leistungsbezug. Die Studie beschreibt eine Inzidenz für Epilepsie von 18 in Bezug auf 10.000 dog-years at-risk (DYAR). Würde man 10.000 Hunde für die Dauer eines Jahres beobachten, so hätten davon 18 Hunde mindestens einen Versicherungsakt in Bezug auf Epilepsie oder epileptische Krampfanfälle (Heske et al. 2014). Gestützt auf Daten von niedergelassenen, erstuntersuchenden Tierärzten wurde eine Prävalenz von 0,62 % für Epilepsie in der Hundepopulation des Vereinigten Königreiches beschrieben (Kearsley-Fleet et al. 2013). Eine deutsche Studie verglich in einer Studienzeit von 2,5 Jahren die Periodenprävalenz von epileptischen Anfällen zwischen niedergelassenen Erstuntersuchern (0,43 %) und einer süddeutschen

Überweisungsklinik (1,78 %) (Tauber 2017). Durch die Analyse von großen Tierdatenbanken können Daten zur Prävalenz von Symptomen mit hoher statistischer Sicherheit gewonnen werden und unterliegen einer geringeren Verzerrung wie dies etwa Analysen von Klinikpopulationen tun. Als wissenschaftsgetragene Datenbank speisen in VetCompass™ (Veterinary Companion Animal Surveillance System) ca. 30 % der niedergelassenen Praktiker im Vereinigten Königreich die klinischen Daten ihrer Patienten ein und bilden damit einen Patientenpool von über 15 Millionen Haustiere ab (O'Neill et al. 2014).

In Kooperation mit der Tierdatenbank VetCompass™ aus dem Vereinigten Königreich konnte in dieser Studie eine über 450.000 Hunde umfassende Population vor dem Hintergrund eines Krampfanfallsgeschehens analysiert werden.

Die International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) stellt ein internationales Expertengremium dar, welches Empfehlungen zu diagnostischer Aufarbeitung und Therapien abgibt, sowie anfallsbezogene Definitionen und Nomenklatur harmonisiert. Krampfanfälle präsentieren sich mit plötzlichen, kurzzeitigen und vorübergehenden Episoden welche durch die Beteiligung von

motorischen, autonomen und/oder Verhaltensänderungen gekennzeichnet sein können.

In Bezug auf die Definitionen der IVETF können Krampfanfälle epileptischen Ursprungs sein oder es kann sich um reaktive Anfälle handeln. Letztere stellen eine Reaktion des gesunden Gehirns auf eine vorübergehende Funktionsstörung dar. Sie können ihre Ursache beispielsweise in Vergiftungen oder Elektrolyt-Imbalancen haben. Epileptische Anfälle sind zurückzuführen auf eine synchronisierte neuronale Aktivität im Gehirn die von einem prädisponierten Gehirn bzw. Hirnarealen ausgeht. Diese synchronisierte neuronale Aktivität ist im Regelfall selbst limitierend (Hülsmeier et al. 2015). Die IVETF definiert Epilepsie als zwei oder mehr unprovizierte epileptische Anfälle mit einem Zeitraum von mind. 24 Stunden zwischen den Anfällen. Im Weiteren werden Epilepsien durch die IVETF in idiopathische und strukturelle Epilepsien unterteilt. Die idiopathische Epilepsie wird dabei in drei Typen unterteilt: genetisch, wobei ein erwiesener genetischer Hintergrund vorliegt; vermutet genetisch, wobei starke Hinweise vorliegen, dass familiäre Beziehungen eine Epilepsie begünstigen und die Epilepsie unbekannter Genese, wobei keine zu Grunde liegende Ursache

ausfindig gemacht werden kann und keine Hinweise auf eine strukturelle Epilepsie vorliegen (De Risio, Newton, et al. 2015). Die Schwierigkeit in der Diagnose einer idiopathischen Epilepsie ist darin begründet, dass es sich hierbei um eine Ausschlussdiagnostik handelt. Die IVETF definiert in ihren Empfehlungen zur diagnostischen Aufarbeitung eines Krampfanfallpatienten drei Stufen der diagnostischen Aufarbeitung (Tier 1 – 3).

Jede dieser Stufen ist durch aufsteigende diagnostische Kriterien und höherem technischen Aufwand gekennzeichnet. Die nächst höhere Stufe inkludiert sämtliche diagnostische Kriterien der Stufe zuvor. Der Grad an diagnostischem Aufwand kann durch unterschiedliche Parameter beeinflusst werden, wie finanzielle Möglichkeiten, klinische Parameter, Besitzercompliance, Spezialisierung des Tierarztes, Praxisausstattung oder Prognosen hinsichtlich des Verlaufs (Fitzpatrick et al. 2009). Die Versorgung eines Patienten in der Praxis soll im Wesentlichen auf zwei Aspekte abzielen, zum einen die Notfallversorgung um ein akutes Anfallsgeschehen zu stoppen und zum anderen die Langzeitbetreuung eines Anfallspatienten. Die Notfallversorgung sollte zum Ziel haben die Anfallsaktivität zu unterbinden, weitere Anfälle zu verhindern,

Krampfanfallsursachen zu behandeln und anfallsbezogene Komplikationen zu vermeiden (Nair et al. 2011). Die Langzeittherapie zielt darauf ab die Anfallsfrequenz und die Schwere der Anfälle zu verringern.

Die Gesamtheit der Maßnahmen zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen sowie anderen arzneimittelbezogenen Problemen, die bei der Anwendung von Arzneimitteln auftreten subsumiert sich unter dem Begriff der Pharmakovigilanz. Pharmakovigilanz leistet damit einen wichtigen Beitrag sowohl zur Gewährleistung der Produktsicherheit (Arzneimittelsicherheit) als auch zur Qualität und Sicherheit des Medikationsprozesses (Arzneimitteltherapiesicherheit) (Möller et al. 2012).

Die Identifikation und Sicherheitsanalyse eines Arzneimittels kann in zwei Hauptbereiche unterteilt werden. Zunächst werden vor Markteinführung eines Präparates umfassende, experimentelle klinische Studien durchgeführt in denen behandelte Gruppen mit Placebogruppen oder Gruppen, welche mit Alternativpräparaten behandelt wurden, miteinander verglichen werden. Nach Einführung eines Präparates besteht die nachfolgende methodische

Herangehensweise in der Beobachtung von behandelten Patienten.

Die Herausforderung der Pharmakovigilanz besteht darin, zutreffende Rückschlüsse aus der Analyse von Beobachtungsdaten zu ziehen, wobei Daten aus epidemiologischen Studien eine zunehmend wichtige Rolle einnehmen (Talbot et al. 1998).

Die Auswertung von Pharmakovigilanzdaten beinhaltet die Bewertung von beschriebenen oder vermuteten Nebenwirkungen einer pharmakologisch wirksamen Substanz mit der Fragestellung, ob die berichteten Symptome mit der Behandlung in Zusammenhang stehen. Bei der Bewertung solcher Pharmakovigilanzdaten muss die Verbreitung (Periodenprävalenz) des beschriebenen bzw. berichteten Symptoms (potentielle Nebenwirkung) in einer unbehandelten Referenzpopulation in Betracht gezogen werden. Die Kenntnis der Periodenprävalenz eines Symptoms in einer unbehandelten Referenzpopulation ist für die Bewertung von berichteten Nebenwirkungen, besonders vor dem Hintergrund langwirksamer pharmakologischer Substanzen, von Bedeutung. Der Umfang der aktuellen Studie lässt Schlüsse auf die Anfallshäufigkeit und anfallsassoziierten Risikofaktoren in der allgemeinen Hundepopulation im Vereinigten Königreich zu. Die erhobenen Daten liefern eine

wichtige Informationsgrundlage für praktische Tierärzte, Versicherungsunternehmen und die pharmakologische Industrie und zielt darauf ab das Symptom „Krampfanfall“ in einer unbehandelten Referenzpopulation herauszuarbeiten.

Die Aufzeichnung und die Berichterstattung über eine vermutete klinische Nebenwirkung eines Präparates an Zulassungsinstitutionen oder an Pharmahersteller ist in der Pharmakovigilanz bekannt als Methode der spontanen bzw. freiwilligen Meldung (spontaneous reporting). Daten zu Frequenzen von beobachteten Nebenwirkungen aus solchen „spontaneous reportings“ können dazu genutzt werden, um Vergleiche zwischen Inzidenz/Prävalenz des Symptoms in der behandelten Gruppe, und der Hintergrundinzidenz bzw. -prävalenz des Symptoms herzustellen (allg. UK Hundepopulation) (Talbot et al. 1998).

Übersteigt die berichtete Frequenz eines Symptoms (Nebenwirkung) die erwartete Frequenz, so mag dies ein starker Indikator für einen Zusammenhang zwischen dem eingesetzten Präparat und der berichteten Nebenwirkung sein. Diese Vergleichsmöglichkeiten sind jedoch relativ selten, da Hintergrundinformationen zu Inzidenz oder Prävalenz des Symptoms häufig nicht vorliegen (Talbot et al. 1998).

II Literaturübersicht

1. Epilepsie – allgemeine Informationen

Epilepsie ist in der Humanmedizin definiert als Zustand des Gehirns, welcher durch eine anhaltende Prädisposition charakterisiert ist, epileptische Anfälle zu generieren und durch die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen dieses Zustandes (Fisher et al. 2005). Sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin ist die Entwicklung der Definition von Epilepsien ein dynamischer Prozess, so dass Definitionen, Terminologie und Klassifizierung von Epilepsien in der Vergangenheit nicht immer einheitlich waren und unterschiedlich angewendet wurden. Fisher et al. (2014) propagierten eine überarbeitete Definition von Epilepsie, wobei diese nicht mehr als ein Zustand, sondern als eine Erkrankung des Gehirns definiert wurde. Die im Jahr 2010 gegründete IVETF lehnt sich an die Definitionen der humanmedizinischen International League Against Epilepsy (ILAE) an, bezieht aber die Besonderheiten des veterinärmedizinischen Patienten in ihre Leitfäden mit ein (Berendt et al. 2015). Im Konsensentwurf von Berendt et al. (2015) ist auch in der Veterinärmedizin Epilepsie als Erkrankung des Gehirns definiert, welche durch eine anhaltende Prädisposition,

epileptische Anfälle zu generieren, charakterisiert ist, wobei die Diagnose ein Auftreten von mindestens zwei nicht provozierten Anfällen mit einem Abstand von mehr als 24 Stunden impliziert.

1.2. Anfälle

Der Terminus „Anfall“ (engl. Seizure) kann auf paroxysmale Ereignisse angewendet werden, die unerwartet, kurz andauernd und vorübergehend sind. Der Begriff als solches impliziert jedoch nicht, dass es sich dabei um ein epileptisches Geschehen handeln muss (Berendt et al. 2015). In der aktuellen Terminologie wird der Begriff „Anfall“ für jedes plötzliche und schwerwiegende Ereignis herangezogen (Fisher et al. 2005). Jedoch wird in der vorliegenden Abhandlung dieser Begriff vor dem Hintergrund eines epileptischen oder reaktiven Anfalls verwendet. In der Humanmedizin wird ein epileptischer Anfall als vorübergehend, mit einem deutlichen Beginn und Ende beschrieben. Eine klare Markierung des Endpunktes eines Anfallsgeschehens stellt sich als schwierig dar, da das Ende eines Anfallsgeschehens durch die Endphase des eigentlichen Anfalls verzerrt werden kann (Fisher et al. 2014). Die IVETF beschreibt in

ihrem Konsenspapier epileptische Anfälle als plötzlich auftretende, kurz andauernde und vorübergehende Ereignisse. Epileptische Anfälle sind gekennzeichnet durch motorische und/oder autonome Symptome. Verhaltensänderungen können in Erscheinung treten, wobei im Anfallsgeschehen ebenso eine Kombination aus allen drei genannten Symptomkategorien auftreten kann (Berendt et al. 2015).

1.3. Klinische Manifestation von Krampfanfällen

1.3.1. Der fokale Anfall

Fokale Anfälle können mit lateralisierter oder regionaler Ausprägung auftreten. Dabei können motorische und autonome Symptome einzeln oder in Kombination auftreten. Des Weiteren kann ein fokales Anfallsgeschehen mit Verhaltensänderungen assoziiert sein. Zuckungen der Gesichtsmuskulatur, wiederholte rhythmische Bewegungen einzelner Extremitäten oder zitternde Kopfbewegungen können ebenso Ausprägungen von fokalen, motorischen Anfällen sein. Vomitus, Salivation, unkontrollierter Urin- und Kotabsatz sowie dilatierte Pupillen sind mögliche klinische Anzeichen der autonomen Ausprägung von fokalen Krampfanfällen. Betroffene

Tiere können Verhaltensänderungen wie plötzliches Auftreten von Ängstlichkeit und unbegründeten Angstreaktionen, Ruhelosigkeit oder vermehrtes Aufmerksamkeitsverhalten präsentieren (Berendt et al. 2015). Der Beginn eines fokalen Anfalls läuft in den meisten Fällen von Anfall zu Anfall immer gleich ab, wobei die Anfälle ihren Ursprung häufig in subcortikalen Regionen haben. Eine umschriebene neuronale Region in einer Gehirnhemisphäre zeigt bei einem fokalen epileptischen Anfall eine gesteigerte Aktivität im Elektroenzephalogramm (EEG) (Berendt et al. 2015). Die hier skizzierten symptomatischen Ausprägungen können variieren und sind somit als exemplarisch anzusehen.

1.3.2. Fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung

Fokale epileptische Anfälle haben ihren Ursprung in definierten Hirnarealen. Ausgehend von diesen Arealen kann sich die Anfallsaktivität auf beide Hemisphären ausbreiten. Der Anfall beginnt zunächst mit fokaler motorischer, autonomer Aktivität oder Anzeichen von geändertem Verhalten, worauf ein konvulsives Stadium folgt, welches durch bilateral tonisch oder tonisch-klonische

Aktivität gekennzeichnet ist. Diese Form des epileptischen Anfalls ist die am häufigsten beobachtete Ausprägung beim Hund. Dabei ist der fokale Beginn des Anfalls oft nur kurz ausgeprägt mit schneller sekundärer Generalisierung des Anfalls (Berendt et al. 2015).

1.3.3. Der generalisierte Anfall

Bei einem generalisierten Anfall sind beide Hirnhälften betroffen, was sich auf die Beteiligung beider Körperhälften auswirkt (Berendt et al. 2015). Generalisierte Anfälle haben ihren Ursprung in einem Areal im Gehirn, von dem sie sich rapide im neuronalen Netzwerk beider Hemisphären ausbreiten (Berg et al. 2011). Ein motorischer, generalisierter Anfall kann sich mit tonischer, klonischer, tonisch-klonischer oder myoklonischer Symptomatik äußern, welcher regelmäßig von autonomen Symptomen wie Speichelfluss, Urin- oder Kotabsatz begleitet wird. Während eines generalisierten Anfalls zeigen betroffene Tiere zumeist den Verlust des Bewusstseins.

1.4. Epilepsie

1.4.1. Idiopathische Epilepsie

In Bezug auf eine Erkrankung beschreibt der Begriff „idiopathisch“, dass keine Ursache (Pathogenese) nach derzeitigem Stand der Forschung bekannt ist. Die idiopathische Epilepsie des Hundes stellt eine häufige neurologische Erkrankung dar. Wie bereits dargelegt ist sie definiert durch zwei oder mehr Anfälle zwischen denen ein Zeitfenster von mindestens vierundzwanzig Stunden liegt und für die keine akute, anfallsauslösende Ursache festzustellen ist. Chandler (2006) beschreibt die idiopathische Epilepsie als die häufigste Form der Epilepsie beim Hund. Die Diagnose der idiopathischen Epilepsie basiert auf einer Ausschlussdiagnostik von anderen anfallsauslösenden Ursachen. So ist das Alter beim ersten Anfall, unauffällige allgemeine und neurologische Untersuchung zwischen den Anfällen sowie der Ausschluss von metabolischen, toxischen oder strukturellen Pathologien essentiell für die Diagnose einer idiopathischen Epilepsie (Hülsmeier et al. 2015).

1.4.2. Idiopathische Epilepsie mit erwiesenem genetischem Hintergrund

Sind genetische Ursachen für eine Epilepsie identifiziert worden, so spricht man von einer idiopathischen Epilepsie mit erwiesenem genetischem Hintergrund (Berendt et al. 2015). So stellten Seppälä et al. (2011) eine für die benigne familiäre juvenile Epilepsie ursächliche Mutation im LGI2-Gen beim italienischen Trüffelhund (Lagotto Romagnolo) fest. Die gleichen Autoren identifizierten in einer weiteren Studie den Genlocus CFA37 beim Belgischen Schäferhund als verantwortlich für eine idiopathische Epilepsie (Seppälä et al. 2012). Wielaender et al. (2017) konnten beim Rhodesian Ridgeback eine genetische Ursache bestätigen, welche für eine defekte GTPase 1 der DIRAS Familie verantwortlich ist. Die Identifizierung von genetischen Ursachen für idiopathische Epilepsien ist Gegenstand von anhaltender Forschung.

1.4.3. Idiopathische Epilepsie mit vermutetem genetischem Hintergrund

Berendt et al. (2015) beschreiben das Vorliegen einer idiopathischen Epilepsie mit vermutetem genetischen Hintergrund, wenn dieser Hintergrund durch eine rassespezifische Prävalenz von mehr als 2 %, durch das Vorliegen von genetischen Analysen (Shorvon 2014) oder durch die Häufung von Epilepsien im familiären Kontext des Hundes (z.B. Wurfgeschwister) untermauert wird (Hülsmeier et al. 2015). In einer Publikation der IVETF beschreiben Hülsmeier et al. (2015) in einer detaillierten Übersicht rassespezifische Prävalenzen, klinischen Verlauf und Charakteristika, Anfallskontrolle sowie deren genetische Ausbreitung.

1.4.4. Strukturelle Epilepsie

Der Begriff „strukturell“ greift die Idee eines zu Grunde liegenden pathologischen Prozesses auf, der die strukturelle Integrität des Gehirns schädigt. Die Bandbreite an möglichen strukturellen Schäden des Gehirns, die in Krampfanfällen resultieren, ist weit, wobei neoplastische, entzündliche, infektiöse, traumatische oder vaskuläre Veränderungen sowie eine gestörte Entwicklung des Gehirns Ursachen für Krampfanfälle sein können (De Risio, Bhatti, et al. 2015). In einer retrospektiven Studie von Hamamoto et al. (2016) wurde die Verteilung von Krampfanfallsursachen in einer Population von 472 Hunden mit Anfällen analysiert. Dabei wurden 21 % (76) als strukturell epileptisch klassifiziert. In der Gruppe der Hunde mit struktureller Epilepsie konnten bei den Patienten Hinweise für entzündliche Geschehen (40 %), neoplastische Veränderungen (29 %), Gehirn-Anomalien (12 %), vaskuläre Erkrankungen (8 %) oder Traumata (1 %) als Ursache des Krampfgeschehens gewonnen werden. Im Hinblick auf entzündliche Prozesse als Ursache für Krampfanfälle muss zum einen auf die Gruppe der Meningoenzephalitiden unbekannter Ursache (Meningoenzephalitis of unknow origin; MUO), als auch auf

infektiös bedingte Meningoenzephalitiden hingewiesen werden. Bei der Gruppe der MUO vermutet man eine fehlgeleitete sterile Auto-Immunreaktion gegen molekulare Komponenten des zentralen Nervensystems unter Beteiligung unterschiedlicher Abwehrzellen. So werden die granulomatöse Meningoenzephalitis (GME), die nekrotisierende Meningoenzephalitis oder die nekrotisierende Leukenzephalitis unterschieden (Beckmann et al. 2015). Infektiöse Meningoenzephalitiden können durch eine Vielzahl von Krankheitserregern hervorgerufen werden wie z.B. dem caninen Staupe Virus, Neospora caninum, Angiostrongylus vasorum oder sie können durch sekundäre bakterielle Infektionen bedingt sein. Eine detaillierte Beschreibung von Ätiologie, Diagnostik und Therapie von infektiösen und nicht infektiösen Meningoenzephalitiden liefert Karen (1996). Schwartz, Lamb, et al. (2011) zeigten in einer Studie mit 68 Hunden, bei denen histopathologisch eine primäre oder sekundäre intrakranielle Neoplasie nachgewiesen werden konnte, dass 62 % (42) dieser Hunde Krampfanfälle zeigten, die in Verbindung mit dem Tumorgeschehen standen. Unterschiedliche Tumorlokalisationen und Tumorarten wurden hierbei noch weiter differenziert. Als vorherrschend präsentierte sich das Meningiom in

55 % (23), gefolgt vom Gliom in 21 % (9) und invasiv neoplastischen Metastasen in 21 % (9) der Fälle mit Krampfgeschehen.

Als Gehirnanomalie definierten Hamamoto et al. (2016) strukturelle Veränderungen wie Hydrocephalus, Arachnoidzysten oder corticale Dysplasien, wobei als diagnostische Grundlage für sämtliche Anomalien in der zuvor genannten Studie die Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) diene.

Hirntraumata sind als eine der häufigsten Ursachen für die Entwicklung einer Epilepsie in der Humanmedizin bereits seit der Antike beschrieben (Lowenstein 2009). Beim Hund zeigten Steinmetz et al. (2013) in einer retrospektiven Studie die Bedeutung und Zusammenhänge von Hirntraumata und der Entwicklung einer Epilepsie. Die Autoren konnten zeigen, dass der Schweregrad des Schädel-Hirntraumas positiv mit dem Risiko korreliert eine posttraumatische Epilepsie zu entwickeln. Intrakranielle Blutungen, welche mittels MRT detektiert wurden, konnten dabei als Risikofaktor für die Ausprägung von Krampfanfällen kurz nach einem Hirntrauma bestätigt werden. Autounfälle zählen zu den

dominierenden Ursachen von Hirntraumata beim Hund (Steinmetz et al. 2013).

2. Reaktive Anfälle

Als reaktiver Anfall kann die Reaktion des gesunden Gehirns auf eine pathologische Störung gesehen werden. Zu den häufigsten Ursachen von reaktiven Anfällen zählen metabolische Entgleisungen wie Hypoglykämie, Elektrolyt-Imbalancen, in hepatischen Encephalopathien resultierenden portosystemische Shunts und Intoxikationen. Beispielhaft für Substanzen, die Krampfanfälle hervorrufen, sind Vergiftungen durch Carbamate, Organophosphate, Blei, Ethylenglycol, Metaldehyd oder Strychnin zu nennen (De Risio, Bhatti, et al. 2015). Vor dem Hintergrund von metabolisch oder toxisch induzierten Krampfanfällen identifizierten Brauer et al. (2011) Vergiftungen (39 %) und Hypoglykämie (32 %) als die zwei häufigsten Ursachen für reaktive Anfälle. Die klinischen Anzeichen eines reaktiven Krampfanfalles hängen von der zu Grunde liegenden Ätiologie ab, wobei eine Vielfalt an Ursachen für das Geschehen in Frage kommen können. Veränderungen der kardiovaskulären,

respiratorischen oder gastrointestinalen Funktion, können die neurologische Ausprägung einer Vergiftung begleiten (De Risio, Bhatti, et al. 2015).

3. Diagnostische Aufarbeitung des Anfallspatienten

Die Basis jedweder diagnostischer Aufarbeitung, unabhängig von der Krampfanfallsätiologie, bildet neben der sorgfältigen Anamnese, die allgemeine klinische und die neurologische Untersuchung (De Risio, Bhatti, et al. 2015). De Risio, Bhatti, et al. (2015) beschreiben in ihrem Konsenspapier zur diagnostischen Aufarbeitung eines Anfallspatienten zwei Hauptkriterien. Zum einen muss der behandelnde Tierarzt differenzieren, ob es sich bei dem klinischen Bild tatsächlich um einen epileptischen Anfall handelt oder ob eine andere Erkrankung zu Grunde liegt, welche mit anfallsartiger klinischer Präsentation einhergeht. Die Grundlage hierfür ist die detaillierte Aufarbeitung der Patientenhistorie unter Zuhilfenahme eines Epilepsiefragebogens. Zudem besteht die Möglichkeit gegebenenfalls auf Videoaufzeichnungen des Anfallsgeschehens oder der Anfallsgeschehen zurückgreifen zu können (Thomas 2010). Sowohl die allgemeine klinische als auch die neurologische Untersuchung des Patienten helfen bei der Differenzierung zwischen epileptischen Anfällen, reaktiven Anfällen und anderen paroxysmalen Ereignissen (De Risio, Bhatti, et al. 2015). Im Falle von wiederholten epileptischen Anfällen muss zwischen der

strukturellen Epilepsie oder der idiopathischen Epilepsie unterschieden werden. Der Untersucher kann sich hierbei die Anfallshistorie, das klinische Bild und die Demographie des Tieres zu Nutze machen. Der Interpretation des klinischen Bildes und einer möglichen Anfallshistorie ist vor dem Hintergrund eines möglichen reaktiven Anfalls besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

Zimmermann et al. (2009) beschrieben, dass Hunde mit einer Intoxikation ein signifikant höheres Risiko besitzen beim ersten Anfallsgeschehen einen Status Epilepticus zu entwickeln als Hunde mit anderen Anfallsursachen. Innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme des Giftstoffes zeigt der Patient neurologische Symptome, welche von gastrointestinalen, kardiovaskulären oder respiratorischen Symptomen begleitet werden können und von der Schwere und Art der Intoxikation abhängig sind (De Risio, Bhatti, et al. 2015). Die Seitenbetonung von neurologischen Ausfallerscheinungen kann Aufschluss über das Vorliegen einer einseitigen strukturellen Hirnschädigung geben. Armaşu et al. (2014) beschreiben den Zusammenhang von einer einseitigen strukturellen Hirnschädigung mit der Ausprägung von seitenbetonten neurologischen Ausfällen. Ebenso zeigen die Autoren, dass Hunde

mit ein- oder beidseitigen strukturellen Hirnschädigungen mit erhöhter Wahrscheinlichkeit in den Phasen zwischen zwei Krampfanfällen vermehrt neurologische Auffälligkeiten zeigen. Als anamnestischen Parameter muss dem Alter des Tieres besondere Beachtung geschenkt werden. Verschiedene Studien zeigen signifikante Zusammenhänge zwischen einem erhöhten Alter des Patienten und der Manifestation einer strukturellen Epilepsie (Pákozdy et al. 2008; Armaşu et al. 2014; De Risio, Bhatti, et al. 2015). Die Diagnostik einer idiopathischen Epilepsie ist eine Ausschlussdiagnostik, wobei die IVETF drei verschiedene Stufen der diagnostischen Sicherheit empfiehlt. Aufbauend auf der ersten Stufe (Tier 1) folgen jeweils die Stufen zwei (Tier 2) und drei (Tier 3) wobei die jeweils nachfolgende Stufe die diagnostischen Schritte der vorherigen inkludiert und zusätzliche Schritte hinzuzieht. Der IVETF Stufe 1 folgend sollte der Patient im Hinblick auf die Diagnostik einer idiopathischen Epilepsie zwei oder mehr unprovokierte epileptische Anfälle präsentiert haben mit einem zeitlichen Mindestabstand von 24 Stunden. Er sollte beim Auftreten des ersten Anfalls zwischen sechs Monaten und sechs Jahren alt sein und keine allgemeinen klinischen oder neurologischen

Auffälligkeiten zwischen den Anfällen gezeigt haben. Bei Standard-Blut- und Urinanalysen dürfen keine signifikanten Abweichungen von den Normparametern vorliegen. Die Standard-Blutanalyse soll ein Differentialblutbild und eine blutchemische Analyse mit den Parametern für Natrium, Kalium, Chlorid, Kalzium, Phosphat, Alanin Aminotransferase (ALT), Alkalische Phosphatase (ALP), Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin, Totalprotein (TP), Albumin, Glucose, Cholesterin, Triglyceride, Gallensäure (nüchtern) und Ammoniak umfassen. Bei der Urinanalyse sollten spezifisches Gewicht, Protein, Glucose und

pH bestimmt, sowie eine Sediment-Zytologie durchgeführt werden.

Auf der Basis der Resultate der vorangegangenen Untersuchungen ist zu entscheiden, ob weitere, spezifische Untersuchungen und Analysen eingeleitet werden, um Differentialdiagnosen zu bestätigen oder auszuschließen (De Risio, Bhatti, et al. 2015).

Zusätzlich zu den in der IVETF Stufe 1 geforderten Untersuchungen und Analysen beinhaltet die Stufe 2 die Erhebung des Gallensäurestatus im nüchternen sowie im gefütterten Zustand des Hundes, um mögliche hepatische Enzephalopathien auszuschließen. Eine MRT sowie eine Analyse der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)

sollten durchgeführt werden. Hinsichtlich der MRT-Untersuchung sollte den Standards eines von der IVETF empfohlenen Epilepsie spezifischen MRT-Protokolls für das Gehirn gefolgt werden (De Rasio, Bhatti, et al. 2015; Rusbridge et al. 2015). Zeigen die MRT-Bilder krampfanfallsspezifische Veränderungen, so ist nach einer anfallsfreien Zeit von 16 Wochen eine MRT Untersuchung zu wiederholen (De Rasio, Bhatti, et al. 2015; Mellema et al. 1999). Bei Abweichungen von den Standardwerten der CSF-Untersuchung sollte sowohl in der CSF als auch im Serum auf regional infektiöses Geschehen getestet werden (De Rasio, Bhatti, et al. 2015). Moderate Veränderungen der CSF können im Zusammenhang mit einer Krampfanfallsaktivität stehen (Gonçalves et al. 2010). Liegen solche moderate Veränderungen vor, nicht jedoch Anzeichen für ein infektiöses Geschehen, so ist eine weitere Untersuchung der CSF nach einer krampfanfallsfreien Episode von 6 Wochen angezeigt (Edwards et al. 1983).

Die IVETF Stufe 3 der diagnostischen Aufarbeitung beinhaltet sämtliche Anforderungen der Stufen 1 und 2. Aufbauend darauf sollte ein Elektroenzephalogramm (EEG) während eines Krampfanfalls und in der Phase zwischen zwei Krampfanfällen

durchgeführt werden. Die Interpretation des EEGs erfolgt auf Grundlage von Standards welche in der Humanmedizin zur Anwendung kommen (De Risio, Bhatti, et al. 2015).

4. Medikamentelle Therapie des Anfallspatienten

Die Therapie von Krampfanfallspatienten stellt eine Herausforderung für den Tierarzt dar, welche unter anderem in einer Vielzahl an möglichen Ätiologien eines Anfallsgeschehens begründet liegt. Zusätzlich besteht eine hohe Variabilität der präsentierten klinischen Symptome, sowie ein starker interindividueller Unterschied im Ansprechen auf empfohlene Pharmakotherapien (Potschka et al. 2015). Die Behandlung eines Anfallspatienten zielt sowohl auf die Unterbrechung länger anhaltender akuter Anfallsaktivität ab, als auch auf die Unterbindung von weiteren Anfällen (Nair et al. 2011). Das American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) und die IVETF empfehlen die Einleitung einer antiepileptischen Therapie, wenn strukturelle Läsionen oder Vorerkrankung des Gehirns vorliegen, bei akut repetitiven Anfällen oder Auftreten eines Status Epilepticus, wenn

zwei oder mehr Krampfanfallsepisoden innerhalb von sechs Monaten auftreten und bei verlängerten oder unüblichen postiktalen Phasen (Bhatti et al. 2015; Podell et al. 2016). Analog zu den Grundsätzen der ILAE herrscht auch in der Veterinärmedizin Konsens darüber, dass Anfallsfreiheit das oberste Ziel einer therapeutischen Intervention ist (Kwan et al. 2010). Zum einen stützt sich diese Definition auf den Konsens der ILAE (Kwan et al. 2010) zum anderen auf die von Tierbesitzern noch tolerierte Anfallshäufigkeit von weniger als drei Anfällen in drei Monaten (Chang et al. 2006).

Eine deutliche Reduktion von Anfallsfrequenz oder Minderung der Schwere der Anfälle durch eine therapeutische Intervention wird von der ILAE als ein therapeutischer Erfolg beschrieben, welcher kurz vor dem primären Ziel der Anfallsfreiheit anzusiedeln ist (Kwan et al. 2010). Mit speziellem Bezug auf die Veterinärmedizin definieren Potschka et al. (2015) in ihrem Konsenspapier zum Ergebnis von therapeutischen Interventionen bei caniner und feliner Epilepsie einen partiellen therapeutischen Erfolg als sekundäres Behandlungsziel. In Bezug auf einen partiellen therapeutischen Erfolg ist festzuhalten, dass eine Reduktion der Anfallshäufigkeit,

die Minderung der Anfallsschwere und die Unterbindung von Clusteranfällen oder Status Epilepticus sowohl eine klinische Relevanz für den Tierpatienten, als auch eine Relevanz in Bezug auf verbesserte Lebensqualität für Tierbesitzer und Patienten besitzen. So beschreiben Wessmann et al. (2016) eine starke Korrelation von Anfallsfrequenz und vom Tierbesitzer wahrgenommener Lebensqualität des Hundes.

Die Initiation einer medikamentellen antiepileptischen Therapie verfolgt das oben beschriebene primäre Ziel der Anfallsfreiheit. Wird das primäre Ziel der Anfallsfreiheit verfehlt, ist zu überprüfen, ob das sekundäre Ziel eines partiellen Therapieerfolges erreicht wurde. In beiden Fällen gilt, dass bei Erfolg der eingeleiteten Therapie (primäres oder sekundäres Ziel erreicht) diese fortgeführt wird, wobei der Langzeiterfolg evaluiert werden sollte. Wird auch das sekundäre Ziel einer partiellen Anfallsfreiheit nicht erreicht, so muss ein alternatives, antiepileptisches Therapieregime etabliert werden (Potschka et al. 2015). Eine eingeleitete Notfallversorgung hat zum Ziel die Anfallsaktivität unmittelbar zu stoppen oder die Frequenz zu verringern, die Anfallsursache zu behandeln (z.B. Intoxikation und reaktiver Anfall) und den Patienten vor dem

Hintergrund anfallsassoziierter Komplikationen zu stabilisieren (Nair et al. 2011). Die von Potschka et al. (2015) beschriebenen Ziele einer Langzeittherapie müssen jedoch in einem tolerierbaren Einklang mit zu erwartenden Nebenwirkungen stehen (Bhatti et al. 2015). Die Anfallsfrequenz und Nebenwirkungen von medikamentellen, antiepileptischen Therapien (z.B. Schläfrigkeit oder Ataxie) sind stark mit der vom Besitzer wahrgenommenen Lebensqualität des Tieres assoziiert. Je höher die Anfallsfrequenz oder je stärker die empfundenen Nebenwirkungen sind umso geringer wird die Lebensqualität des Tieres eingeschätzt (Wessmann et al. 2016). Mit dem Verweis auf eine umfassenden und detaillierte Zusammenfassung zum aktuellen Stand der medikamentellen Therapie von caniner Epilepsie in Europa von Bhatti et al. (2015), soll hier dennoch eine kurze Übersicht über die von Bhatti et al. (2015) beschriebenen Pharmakotherapeutika bzw. über die zu Grunde liegenden Wirkstoffgruppen gegeben werden.

Benzodiazepine

Zur Behandlung eines akuten Anfallsgeschehens in der Human- und in der Veterinärmedizin stellen Benzodiazepine das Mittel der ersten Wahl dar. Häufig angewandte Substanzen aus dieser Wirkstoffklasse sind Diazepam, Midazolam und Lorazepam (Blades Golubovic et al. 2017). Der antikonvulsive Effekt beruht hierbei auf Interaktion mit einer Benzodiazepin-spezifischen Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors. Dieser erhöht die GABA(γ - Aminobuttersäure)erge Neurotransmission, welche zu einem vermehrten Influx von Chloridionen in die Nervenzellen führt und damit eine Hyperpolarisation bewirkt (Lowenstein et al. 1998; Platt and McDonnell 2000; Platt, Randell, et al. 2000; Tesoro et al. 2010). Besonders vor dem Hintergrund einer Langzeittherapie sind sedative Effekte als Nebenwirkung und eine rasche Toleranzentwicklung (Tachyphylaxie) zu beachten (Costello et al. 2007).

Barbiturate

Barbiturate verstärken die hemmende Neurotransmission durch Bindung als Agonist am GABA_A-Rezeptor (Löscher et al. 2016). Die Bindung von Barbituraten am GABA_A-Rezeptor verlängert die

Öffnungsdauer des rezeptor-assoziierten Ionenkanals. Hierdurch kommt es zu einem gesteigerten Influx an Chloridionen in die Neuronen und zu einer gesteigerten Hyperpolarisation des postsynaptischen Neurons (Costello et al. 2007; Ankenbauer-Perkins 2002; Martin 1989). Unter den Barbituraten ist Phenobarbital einer der wichtigsten Arzneistoffe in der Therapie des Status Epilepticus sowohl beim Mensch als auch beim Tier (Blades Golubovic et al. 2017). Der Wirkstoff Phenobarbital besitzt eine der längsten Historien unter den antiepileptischen Pharmakotherapeutika in der Veterinärmedizin und wurde 2009 für die Behandlung von epileptischen Krampfanfällen für die Veterinärmedizin in Europa zugelassen (Bhatti et al. 2015). Werden die Plasmakonzentrationen von Phenobarbital im empfohlenen therapeutischen Bereich von 25-35 mg/l eingestellt, so zeigt Phenobarbital in 60-93 % der Hunde mit idiopathischer Epilepsie einen relevanten Effekt auf die Anfallsfrequenz (Boothe et al. 2012; Farnbach 1984; Morton et al. 1988; SCHWARTZ-PORSCHKE et al. 1985). In einer vergleichenden Studie zeigte Phenobarbital mit 85 % anfallsfreien, behandelten Hunden einen deutlich stärkeren therapeutischen Erfolg gegenüber Bromiden (Kaliumbromid) mit 52 % anfallsfreien, behandelten

Hunden. Gegenüber Kaliumbromid zeigt Phenobarbital im monotherapeutischen Einsatz nicht nur eine höhere therapeutische Wirksamkeit sondern zeigt auch geringer ausgeprägte Nebenwirkungen (Boothe et al. 2012).

Imepitoin

Das ursprünglich für die Humanmedizin entwickelte Imepitoin besitzt bessere pharmakokinetische Eigenschaften beim Hund als beim Humanpatienten und zeichnet sich durch eine hohe Sicherheit und Verträglichkeit aus, so dass 2013 der Wirkstoff für die Behandlung einer Epilepsie beim Hund in Europa zugelassen wurde (Rundfeldt et al. 2014; Löscher et al. 2004; Rieck et al. 2006; Tipold et al. 2015). Der Einsatz von Imepitoin wird vorwiegend bei Hunden empfohlen, die einzelne, wiederkehrende, generalisierte epileptische Anfälle zeigen (Charalambous et al. 2014). Imepitoin wirkt über die Bindung mit geringer Affinität an der Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA_A Rezeptors und bewirkt so eine Verstärkung der hemmenden Neurotransmission. Zusätzlich agiert der Wirkstoff als schwacher Kalziumkanalblocker und wirkt über diesen Effekt zusätzlich antikonvulsiv (Rieck et al. 2006; Tipold et al. 2015). Wegen seiner oft nur transienten und im Vergleich zu anderen

antiepileptischen Medikamenten (z.B. Phenobarbital) nur gering ausgeprägten Nebenwirkungen auf das ZNS, den Gastrointestinaltrakt, das Blut, die Haut oder andere Organsysteme wird Imepitoin als hoch wirksam und gut verträglich eingestuft (Bhatti et al. 2015; Löscher et al. 2004; Tipold et al. 2015).

Bromide

Die gebräuchlichste Darreichungsform der Bromide in der Krampfanfallstherapie ist das Kaliumbromid (KBr), wobei der Wirkstoff in den meisten EU-Ländern nur als Zusatztherapeutikum zugelassen ist und sich der Einsatz als Monotherapie auf Grund geringer Effektivität und Verträglichkeit nicht empfiehlt (Charalambous et al. 2014; Bhatti et al. 2015; Boothe et al. 2012).

Bei Hunden mit unzureichender Anfallskontrolle unter einer Phenobarbital-Monotherapie zeigt der Einsatz einer Phenobarbital-Kaliumbromid Kombination eine deutlich verbesserte Anfallskontrolle (Hess et al. 1999; Podell et al. 1993; Trepanier et al. 1998). Die antikonvulsive Wirkung von Kaliumbromid beruht auf der Konkurrenz von Bromidionen zu Chloridionen. Der transmembranäre Transport von Bromid- anstatt Chloridionen sorgt für eine Hyperpolarisation der Membran und erhöht die

Depolarisationsschwelle, was sich hemmend auf die Krampfanfallsausbreitung auswirkt (Vaughan-Scott et al. 1999).

Die zuvor beschriebenen vier Wirkstoffgruppen besitzen eine Zulassung für eine antikonvulsive Therapie beim Hund in der Europäischen Union. Die in der Folge beschriebenen Arzneistoffe hingegen besitzen keine Zulassung für diese Indikation, unterliegen der Umwidmungspflicht und werden ähnlich dem Kaliumbromid überwiegend als Zusatztherapeutika und nicht für eine Monotherapie herangezogen.

Levetiracetam

Levetiracetam bindet an dem ubiquitär im Gehirn vorkommenden synaptischen Vesikelprotein 2A, welches die Verfügbarkeit von Transportvesikeln reguliert und somit Einfluss auf die Sekretion von Neurotransmittern hat. Die Bindung von Levetiracetam am Vesikelprotein 2A verringert die Freisetzung von Neurotransmittern und nimmt somit präsynaptisch Einfluss auf die Glutamat-vermittelte erregende Neurotransmission (Custer et al. 2006; Xu et al. 2001; Meehan et al. 2011; Wakita et al. 2014). Es existieren eine Reihe von Studien, die die positive Wirkung von Levetiracetam als

Zusatztherapeutikum beschreiben. Levetiracetam führt bei additivem Einsatz und erfolgloser Monotherapie, zu einer signifikanten Unterdrückung von Krampfanfällen bei Hunden mit idiopathischer Epilepsie (Charalambous et al. 2014; Packer, Nye, et al. 2015). Zu den regelmäßig auftretenden Nebenwirkungen von Levetiracetam zählen Sedation, Ataxie, verminderter Appetit und Anorexie, Erbrechen und Verhaltensänderungen (Bhatti et al. 2015).

Zonisamid

Das Sulfonamid-Derivat Zonisamid entfaltet seine antikonvulsive Wirkung über die Blockade spannungsabhängiger Natrium- und Calcium-T-Typ Kanäle. Dieser Effekt führt zur Stabilisierung der neuronalen Membran und somit zu einer Unterbrechung bzw. Verringerung der synchronisierten neuronalen Entladung während epileptischer Anfallsaktivität (Suzuki et al. 1992; Leppik 2004; Cook et al. 2011). Ein möglicher weiterer Wirkmechanismus liegt in der Modulation von Synthese, Freisetzung und Abbau der Neurotransmitter Glutamat, GABA, Dopamin, Serotonin und Acetylcholin, (BOOTHE et al. 2008; Schwartz, Mu, et al. 2011; Dewey et al. 2004). Zonisamid wird üblicherweise als Zusatztherapeutikum zu gängigen Antikonvulsiva eingesetzt und

kann zu einer Dosisreduzierung von anderen antiepileptischen Medikamenten beitragen, wodurch es zu Verringerung von unerwünschten Nebenwirkungen führen kann (Von Klopmann et al. 2007).

In einer relativ kleinen Studie von Chung et al. (2012) wird Zonisamid eine gute Potenz als Monotherapeutikum zugeschrieben. Bei 60 % der mit Zonisamid allein behandelten Hunde wurde eine gute Anfallskontrolle für einen Zeitraum von wenigstens zwölf Monaten beobachtet. Zu den regelmäßig zu beobachtenden Nebenwirkungen von Zonisamid zählen Sedation, Ataxie, Vomitus und Inappetenz (Dewey et al. 2004; Bhatti et al. 2015).

Gabapentin

Der Wirkmechanismus von Gabapentin ist noch nicht genau aufgeklärt und ist Gegenstand andauernder Forschung (Plumb 2018). Gabapentin besitzt strukturelle Ähnlichkeit zum hemmenden Neurotransmitter GABA. Allerdings ist der Wirkmechanismus nicht auf einen agonistischen Effekt an GABA-Rezeptoren zurückzuführen. Gabapentin hat einen regulatorischen Einfluss auf spannungsabhängige präsynaptische Calcium-Kanäle wodurch es zu einer verminderten Ausschüttung von exzitatorischen

Neurotransmittern kommt (Sills 2006; Taylor et al. 1998; Mathews 2008; KuKanich et al. 2011; Kong et al. 2007; Bockbrader et al. 2010; Muir Iii et al. 2001). Die Informationen über den Einsatz von Gabapentin in der Veterinärmedizin sind limitiert, jedoch beschreiben GOVENDIR et al. (2005) und Platt et al. (2006) in ihren Studien einen positiven Effekt von Gabapentin als Zusatztherapeutikum auf Anfallsfrequenz, Anfallsdauer und interiktale Phasen. Eine übergreifende Analyse der beiden Studien zeigte hingegen, dass keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen nennenswerten Behandlungserfolg beim Einsatz von Gabapentin als Zusatztherapeutikum vorliegt (Charalambous et al. 2014).

Felbamat

Felbamat ist ein Dicarbamat und entfaltet sein antikonvulsives Potenzial über eine Verstärkung der GABAergen neuronalen Hemmung und durch eine antagonistische Bindung am N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor und damit verbundene Reduktion der erregenden Neurotransmission (Rho et al. 1994; Potschka et al. 2009; White et al. 1995). Vermittelt durch Felbamat kommt es zusätzlich zum Absenken des Aktionspotentials durch Hemmung der aktivitätsabhängigen Öffnung von spannungsabhängigen

Natriumkanälen (Plumb 2018; Ammer et al. 2010).

Ruehlmann et al. (2001) beschreiben in einer Studie an sechs Hunden einen Effekt von Felbamat als Zusatztherapeutikum auf die Anfallsfrequenz. Mit Bezug auf Charalambous et al. (2014) gibt es allerdings, mit derzeitigem Kenntnisstand, nur unzureichende Hinweise, den Einsatz von Felbamat als Zusatztherapeutikum zu empfehlen. Felbamat sollte als Reservewirkstoff angesehen werden, der bei Hunden mit therapierefraktären Anfällen in Erwägung gezogen werden kann (Bhatti et al. 2015).

5. Epidemiologie

5.1. Prävalenz der Epilepsie

Epilepsie stellt eine der häufigsten, chronischen, neurologischen Erkrankungen in der Hundepopulation dar (Chandler 2006; Kearsley-Fleet et al. 2013).

Hinsichtlich der Prävalenz von Krampfanfällen in der Hundepopulation existieren wenige epidemiologische Daten, wobei die vorhandene Literatur divergierende Ergebnisse hinsichtlich der Prävalenz für Krampfanfälle berichtet. Zwei Studien aus den Jahren 1986 und 1994 berichten eine Prävalenz für Epilepsie in Bezug auf eine Klinikpopulation zwischen 1% und 2% (Schwartz-Porsche 1986, 1994).

Kearsley-Fleet et al. (2013) beschreiben in einer britischen Studie zur Epilepsie unbekannter Ursache (Epilepsy of unknown origin, EUO) eine Prävalenz von 0,62% in der Kleintierpraxis. Sie definierten hierbei eine EUO gestützt auf eine Patientenhistorie mit mehr als zwei Anfallsgeschehen und keinem Hinweis auf andere medizinische Probleme, einer Anfallshistorie von mehr als einem Jahr, oder mehr als vier Verabreichungen von Antiepileptika.

Eine schwedische Studie, berichtet eine Prävalenz von 0,75% wobei sich dieses Ergebnis auf eine Versicherungspopulation mit über 2.000.000 Hunden stützt und den Anteil an versicherten Hunden mit einem epilepsie-assoziierten Versicherungs-Anspruch berücksichtigt (Heske et al. 2014). Zimmermann et al. (2009) beschreiben eine Prävalenz von 2,6% bei der Auswertung der Datenbank einer Kleintierklinik hinsichtlich der Vorstellung eines Hundes mit einem „epileptischen Anfall“.

Die in der aktuellen Literatur beschriebenen Ergebnisse zur Prävalenz von Krampfanfällen oder Epilepsie beim Hund beziehen sich auf unterschiedliche Populationen und es muss beim Betrachten von Klinikpopulationen eine Verzerrung berücksichtigt werden. Klinikpopulationen können einen höheren Anteil an Überweisungspatienten mit stärker ausgeprägter neurologischer Symptomatik aufweisen und somit die wahre Prävalenz in der Hundepopulation nicht korrekt abbilden. Eine realistischere Abschätzung der Prävalenz von Krampfanfällen ist über die Betrachtung von Patientenpopulationen möglich, welche in niedergelassenen Praxen vorstellig werden. Im Hinblick auf eine Geschlechtsprädisposition eine Epilepsie zu entwickeln zeigen

männliche Hunde ein 1,5 faches Risiko als weibliche Individuen (Kearsley-Fleet et al. 2013).

5.2. Rassespezifische Epilepsie

Eine erhöhte Prävalenz von Epilepsie in bestimmten Rassen oder Rassefamilien wurde in vergangenen Studien hinsichtlich genetischen Prädispositionen berichtet (Kearsley-Fleet et al. 2013; Heske et al. 2014; Berendt et al. 2015; Hülsmeier et al. 2015).

Die jeweiligen epidemiologischen Studien wurden in unterschiedlichen Ländern durchgeführt und somit sollte bei der Betrachtung dieser Daten berücksichtigt werden, dass die Prävalenzen für Epilepsie einer Rasse durchaus signifikant variieren können im internationalen Vergleich. Bisher erhobene Datensätze, deuten darauf hin, dass die gekreuzten Rassen bei Mischlingshunden Einfluss auf das Risiko zur Entwicklung einer Epilepsie haben, so dass der genetische Hintergrund dieser Mischlingshunde mit in Betracht gezogen werden sollte (Short et al. 2011).

Wenngleich Daten von Stammbaumanalysen und familiären Beziehungen nur schwer zu generieren sind, so sollte vor dem Hintergrund einer bewiesenen oder vermuteten genetischen

Komponente einer Epilepsie das vorherige Auftreten von Krampfanfällen bei Geschwistertieren, Elterntieren und vorherigen Generationen in die Analyse mit einbezogen werden (Hülsmeier et al. 2015).

Im Vergleich zu einer aus Mischlingshunden bestehenden Referenzpopulation zeigen der Border Terrier und der Deutsche Schäferhund eine 2,7fache bzw. eine 1,9fache Wahrscheinlichkeit eine Epilepsie zu entwickeln. Im Vergleich zur selben Referenzpopulation zeigt hingegen der West Highland White Terrier eine reduzierte Wahrscheinlichkeit von 0,23 hinsichtlich der Entwicklung einer Epilepsie.

Eine Vielzahl an Studien existiert, welche die Charakteristika einer Epilepsie in Hunderassen beschreiben, bei denen eine vermutete erbliche Komponente einer idiopathischen Epilepsie vorliegt. Einige Studien an Tieren mit einer vermuteten erblichen Komponente befassen sich mit der anamnestischen, ätiologischen oder klinischen Charakterisierung von Anfallspatienten sowie der Verantwortlichkeit erkrankter Tiere auf pharmakologische antiepileptische Standardtherapien. Kritisch zu betrachten sind in einer Vielzahl dieser Studien die Populationsgrößen, auf welche die Studien sich

beziehen, da ein überwiegender Teil sich auf kleine Populationen oder kleine Stammbäume bezieht. Aus diesem Grund sind oft nur eingeschränkt Rückschlüsse auf die gesamte Rasse oder gar die gesamte Hundepopulation möglich.

Eine Ausnahme hiervon bilden die Studien von Kearsley-Fleet et al. (2013) und Heske et al. (2014), wobei sich Kearsley-Fleet et al. (2013) auf Daten von 87.317 Tieren beziehen konnten und Heske et al. (2014) sich auf eine Population von 665.000 Tieren aus einer Versicherungsdatenbank stützen konnten.

Eine deutsche Studie nimmt Bezug auf eine Population von fünfzig, mit Krampfanfällen präsentierten Hunden der Rasse Australian Shepherd. In dieser Studie wird ein relativ hoher Prozentsatz mit einer auffällig schweren Symptomatik beschrieben, so dass diese Tiere in 80 % der Fälle mit Clusteranfällen und/oder im Status Epilepticus vorstellig wurden. Diese Studie zeigte eine Geschlechtergewichtung mit 64 % männlichen und 36 % weiblichen Patienten. Eine Rasseprädisposition bzw. ein erblicher Hintergrund bei dieser Rasse wurde von Hülsmeier et al. (2015) diskutiert, jedoch ist eine Prävalenzrate für Epilepsie bei dieser Rasse bisher nicht beschrieben. Eine Erkrankung des Australian Shepherd, welche

mit einer anfallsähnlichen Symptomatik einhergehen kann, ist die Neuronale Ceroid-Lipofuscinose (NCL), bei der neuronale Symptome wie Tremor, Blindheit oder „fly-catching-behaviour“ neben epileptischen Anfällen vorkommen können (O' Brien et al. 2008).

Bereits im Jahre 1984 wurde die Vererbbarkeit von Epilepsie beim belgischen Schäferhund diskutiert (Van der Velden 1968). Eine Reihe von späteren Publikationen beschreiben das Auftreten einer idiopathischen Epilepsie bei dieser Rasse und ihrer Unterfamilien. Eine US-amerikanische Studie aus dem Jahr 1997 untersuchte die Prävalenz für Epilepsie in der Unterfamilie „Tervueren“ des Belgischen Schäferhundes in einer Population von 997 Tieren. Die Autoren berichten eine Prävalenz für Epilepsie von 17 % in dieser Population, wobei als Einschlusskriterium ein einzelner Krampfanfall dokumentiert worden sein musste (Famula et al. 1997). Tiere mit zwei oder mehr dokumentierten Krampfanfällen wurden in eine Fragebogenstudie zur Epilepsie beim Belgischen Schäferhundes (Unterfamilien Groenendal und Tervueren) aus dem Jahr 2008 eingeschlossen. Basierend auf 516 returnierten und auswertbaren Fragebögen konnten die Autoren eine Prävalenz für Epilepsie von

9,5 % berechnen (Berendt et al. 2008). Eine Untersuchung einer 199 Tiere umfassenden Population des Belgischen Schäferhundes aus dem Jahr 2009 zeigt eine Prävalenz für idiopathische Epilepsie von 33 % (Berendt et al. 2009). Die erhöhte Prävalenz für Epilepsie zeigt, dass durch die Ansammlung von betroffenen Tieren in bestimmten Zuchtlinien, erhöhte Prävalenzraten in dieser Zuchtfamilie berichtet werden können, im Vergleich zur allgemeinen Rasse (Hülsmeier et al. 2015). In Bezug auf den Berner Sennenhund liegen zwar keine verlässlichen Prävalenzdaten vor, jedoch wird auch bei dieser Rasse eine erbliche Komponente vermutet. Die Stammbaumanalysen in dieser Population legen am ehesten den Schluss hinsichtlich einer polygenetischen, rezessiven Erbllichkeit nahe, wobei eine auslösende Genmutation bisher noch nicht identifiziert wurde. Tiere, die von betroffenen Elterntieren abstammen, zeigten ein signifikant geringeres Alter zum Zeitpunkt des ersten Krampfanfalls als Nachkommen von nicht betroffenen Tieren. Weiteres zeigten die Autoren eine Geschlechtsprädisposition für männliche (62 %) verglichen mit weiblichen (38 %) Individuen (Kathmann 1998).

Eine Studie aus dem Jahr 2010 befasst sich intensiv mit der

Aufarbeitung der klinischen Manifestation und der erblichen Komponente der Epilepsie in einer deutschen Border Collie Population. In mehreren epidemiologischen Epilepsie-Studien im Vereinigten Königreich wurde der Border Collie als eine der am häufigsten betroffenen Rassen identifiziert (Kearsley-Fleet et al. 2013; Short et al. 2011; Packer et al. 2014). In dieser Studie zeigten 74 % der Tiere den ersten Anfall in einem Alter zwischen einem und fünf Jahren. Eine Geschlechterprädisposition konnte beim Border Collie nicht festgestellt werden (49 % männliche und 51 % weibliche Tiere). Betroffene Tiere zeigen häufig einen schweren Krankheitsverlauf, mit Clusteranfällen in 94 % der Fälle, Status Epilepticus bei 60 % der Fälle und einem schlechten Ansprechen auf die antiepileptische Medikation (Hülsmeier et al. 2010). Eine Studie beschreibt 23 Hunde mit Epilepsie in einer Gesamtpopulation von 2687 Tieren, woraus sich eine Prävalenz von 0.86 % herleiten lässt (Kearsley-Fleet et al. 2013).

Wie zuvor für den Australian Shepherd berichtet, so muss auch für den Border Collie eine mögliche NCL als eine Ursache für epileptische Anfälle in Betracht gezogen werden. Wobei die klinische Präsentation der Erkrankungen in diesen Fällen eine wie

bereits zuvor beschriebene Kombination aus schweren neurologischen Symptomen zeigen kann (Taylor et al. 1988).

Eine Studie an 365 Border Terriern identifizierte eine Prävalenz für Epilepsie von 13,1 %, wobei keine Geschlechterprädisposition zu erkennen war (53 % männliche und 47 % weibliche Tiere) (Kloene et al. 2008). Border Terrier zeigen im Vergleich zu Mischlingshunden eine 2,7fache Wahrscheinlichkeit eine Epilepsie zu entwickeln. Pedigree-Untersuchungen haben eine erbliche Komponente für Epilepsie in dieser Rasse aufgezeigt (Kurnatowski 2007). Dabei ist zu beachten, dass bei dieser Rassen auch das „canine epileptoid cramping syndrome“ (CECS) als Ursache für anfallsartige Episoden differenziert werden muss (Black et al. 2014).

Das klinische Bild eines Anfallsgeschehens, welches durch das CECS ausgelöst wird, ist auch für den geübten Beobachter nur schwer von einem epileptischen Anfall zu unterscheiden.

Die Prävalenz von Epilepsien beim finnischen Spitz wurde 2013 mittels einer Fragebogenstudie erhoben, wobei 2069 Tiere mit einem Alter zwischen einem und zehn Jahren in der Umfrage Berücksichtigung fanden. Einschlusskriterium waren hier mindestens zwei Anfallsepisoden und die Abwesenheit von neurologischen

Symptomen zwischen den Anfallsereignissen. Die Autoren berichteten von einer Prävalenz von 5,4 % bei einer deutlichen Geschlechtsprädisposition mit 60,1 % männlichen und 39,1 % weiblichen Tieren (Viitmaa et al. 2013). Casal et al. (2006) verarbeiteten in ihrer Studie zur klinischen Charakteristik der idiopathischen Epilepsie Daten von 796 Irischen Wolfshunden aus 115 Würfen. Die Autoren konnten eine Prävalenz von 18,3 % herausarbeiten mit einer Geschlechtsprädisposition bei männlichen Tieren (61,6 %) im Vergleich zu weiblichen Tieren (38,4 %). Eine bekannte Erkrankung beim Irischen Wolfshund ist die „startle disease“, bei der eine Epilepsie ähnliche Symptomatik beobachtet werden kann, wobei geräusch- oder berührunginduzierte Steifheit sowie Tremor auftreten können (Gill et al. 2011). Van Steenbeek et al. (2009) beschreiben eine erbliche Komponente für einen intrahepatischen portosystemischen Shunt beim Irischen Wolfshund, welcher mit neurologischer Symptomatik vergesellschaftet sein kann.

Eine 2015 veröffentlichte Studie im Vereinigten Königreich hat mittels Fragebögen Daten über 1192 Hunden der Rasse Italienischer Spinone gesammelt. Die Analyse der Fragebögen sowie von

veterinärmedizinischen Aufzeichnungen ergab eine Prävalenz für idiopathische Epilepsie von 5,3%.

Dabei waren männliche Hunde (67 %) häufiger betroffen als weibliche (33 %).

Zwar liegen unterschiedliche Studien zum klinischen Verlauf der idiopathischen Epilepsie beim Labrador Retriever vor (Hülsmeier et al. 2015), die Erhebung von Prävalenzdaten hinsichtlich der idiopathischen Epilepsie ist jedoch begrenzt.

So zeigt die Studie von Berendt et al. (2002) eine Prävalenz von 3,1 % beim Labrador Retriever in der dänischen Hundepopulation.

Eine weitere dänische Studie bezieht sich auf Daten, welche mit Hilfe des Dänischen Kennel Clubs gesammelt wurden. Die

Befragung von 471 Besitzern der Rasse Petit Basset Griffon

Vendéen ergab eine Prävalenz von 8,9 % mit einem überwiegenden

Anteil an männlichen (62 %) Hunden im Vergleich zu weiblichen

(38 %) Tieren. Ein Vergleich mit der Gesamtpopulation dieser Rasse

konnte jedoch keine Geschlechtsprädisposition für eine idiopathische Epilepsie erkennen lassen (Gulløv et al. 2011).

Ein spezifischer Verlauf einer idiopathischen Epilepsie wurde beim

Italienischen Trüffelhund (Lagotto Romagnolo) berichtet, wobei für

diese Rasse eine genetische Ursache als bewiesen gilt. Betroffene Tiere präsentieren typischerweise ihre erste Anfallsepisode zwischen der fünften und neunten Lebenswoche. Eine spontane Genesung erfolgt im überwiegenden Teil der betroffenen Tiere zwischen der achten und dreizehnten Lebenswoche (Jokinen et al. 2007).

Weitere Rassen bei denen ein gehäuftes Auftreten von Epilepsie vermutet werden kann oder bewiesen ist, sind Englischer Springer Spaniel, Golden Retriever, Beagle, Deutscher Schäferhund, Dachshund und der Wolfsspitz (Keeshond) (Hülsmeier et al. 2015). Klinische Beobachtungen von weiteren Rassen lassen ein gehäuftes Auftreten der idiopathischen Epilepsie vermuten. Hülsmeier et al. (2015) zählen hierzu den Cocker Spaniel, Collie, Irish Setter, Zwergschnauzer, Bernhardiner, Sibirischer Husky, Drahthaar Fox Terrier, Boxer, Dalmatiner, Cavalier King Charles Spaniel, Staffordshire Bull Terrier, Großer Schweizer Sennenhund und der Schipperke.

Eine rassebezogene idiopathische Epilepsie wurde des Weiteren für die Rassen Magyar Vizsla und Standard-Pudel beschrieben (Nielen et al. 2003; Patterson et al. 2005; Licht et al. 2007; Licht et al. 2002; Hülsmeier et al. 2015).

In Bezug auf paroxysmale Ereignisse beim Beagle, Rauhaarigen Zwergteckel und dem Basset Hound muss bedacht werden, dass neurologische Symptome durch eine neurodegenerative Erkrankung (Lafora Krankheit) bedingt sein können und die Erkrankung dann als strukturelle Epilepsie mit myoklonischen Anfällen zu klassifizieren ist (Hülsmeier et al. 2015).

Hülsmeier et al. (2015) beschreiben in ihrer umfassenden Übersichtsarbeit Daten von neun Niederländischen Hunderassen, welche hauptsächlich eine lokal begrenzte Bedeutung und Verbreitung aufweisen. Durch die geringe Anzahl an Individuen in einer Rassepopulation sind diese Rassen einem höheren Inzuchtrisiko und Risiko für vererbare Krankheiten ausgesetzt. Vier dieser Rassen präsentieren erhöhte Inzidenzraten für Epilepsie wobei es sich um Het Nederlandse Kooikerhondje, Drentse Patrijshond, Stabijhound, und Saarlooswolfhond handelt (Mandigers 2015). Der Het Nederlandse Kooikerhondje präsentierte eine Inzidenzrate von 1,4 % in den zuvor vergangenen vierzehn Jahren, wobei der weit größere Anteil an betroffenen Tiere männlich war (71 %). Eine Inzidenzrate von 1,5 % im Zeitraum der letzten fünfzehn Jahre präsentierte der Stabijhound mit einer Tendenz zu einer größeren

Anzahl an betroffenen männlichen Tieren (59 %) im Vergleich zu weiblichen Tieren (41 %). Die Inzidenzrate für den Drentse Patrijshond wurde mit 1,4 % angegeben mit keinem feststellbaren Geschlechterunterschied.

Eine exakte Kalkulation der Inzidenz oder Prävalenz für den Saarlooswolfhond wurde nicht publiziert. Die Population ist sehr klein und unterliegt einer starken Inzucht wobei die betroffenen Tiere offensichtlich eine schwierig zu behandelnde idiopathische Epilepsie entwickeln (Mandigers 2015; Hülsmeier et al. 2015).

5.3. Anfallsarten bei rassespezifischen Epilepsien

Bei der überwiegenden Mehrheit an Rassen mit einer erwiesenen oder vermuteten Prädisposition für Epilepsie wurden bei betroffenen Tieren sowohl fokale als auch generalisierte Anfälle beschrieben. Eine Ausnahme hiervon ist der Italienische Trüffelhund (Lagotto Romagnolo), der häufig einen generalisierten Tremor des gesamten Körpers, Steifheit und episodische Ataxien in Verbindung mit Anfallsaktivität im EEG zeigt (Jokinen et al. 2007). Der Gendefekt im LGL2 Gen erklärt den gutartigen Verlauf der Erkrankung mit einer schnellen Ausheilung durch eine fortschreitende Gehirnentwicklung (Seppälä et al. 2011).

5.4. Anfallsfrequenz und Frequenzentwicklung bei caniner Epilepsie

Die Anfallsfrequenz bei Hunden mit Epilepsie kann interindividuell enorm variieren, jedoch kann sich die Frequenz bei einzelnen Patienten auch im Verlauf der Erkrankung ändern. Grundsätzlich gilt es zudem zu berücksichtigen, dass Krampfanfallsraten auf Beobachtungen des Besitzers oder betreuenden Person beruhen und somit nur Anfälle dokumentiert werden, welche auch vom Besitzer oder Betreuer beobachtet worden sind. Vor diesem Hintergrund ist es von besonderem Interesse, dass eine Studie bei Humanpatienten aufgedeckt hat, dass 38 % der fokalen Anfälle vom Patienten unentdeckt bleiben (Tatum et al. 2001).

Daraus ergibt sich, dass bei der Einschätzung von Anfallsfrequenzen eine Verzerrung berücksichtigt werden muss, die sich aus der individuellen Zeit ergibt, welche der Besitzer sein Tier beobachten kann.

In einer sehr kleinen Studie mit drei Tieren zur Vorhersage von Anfällen wurde die Anfallsaktivität mittels kontinuierlicher, intrakranieller EEG-Messung über einen Zeitraum von 6,5 bis 15

Monate, aufgezeichnet (Howbert et al. 2014). Die Anzahl an detektierten Krampfanfällen betrug im Mittel 12,2 Anfälle pro 100 Aufzeichnungstage (Spannweite von 4,5 bis 18,4 Anfälle pro 100 Aufzeichnungstage) (Howbert et al. 2014). In einer weiteren Studie mit intrakranieller Aufzeichnung der Anfallsaktivität bei sechs Hunden zeigte sich eine Anfallsfrequenz zwischen 0,9 und 220 Anfällen (Mittelwert 34) pro 100 Aufzeichnungstagen (Davis et al. 2011). Diese beiden Studien liefern exakte Informationen über die Anzahl von Krampfanfällen in einer sehr kleinen Gruppe an Hunden mit Epilepsie. Die Hunde wurden hinsichtlich einer ausreichenden Anfallsfrequenz präselektiert. Zudem bleibt zu beachten, dass die Hunde während der Studie eine pharmakologische antiepileptische Therapie erhielten oder während der Studie eine antiepileptische Therapie eingeführt wurde.

Einige Studien zu rassespezifischen Epilepsien liefern Informationen hinsichtlich der Anfallsfrequenz (Hülsmeier et al. 2015). Das Ansprechen auf eine antiepileptische Therapie muss in einer Gruppe an betroffenen Tieren beobachtet werden. Allerdings stellen sich Rückschlüsse auf die Anfallsfrequenz vor einer Behandlung oft als schwierig heraus. Die berichteten Zahlen stellen sich beispielhaft wie

folgt dar: im Mittel 5,25 Anfällen pro Jahr beim Belgischen Schäferhund (Seppälä et al. 2012), im Mittel 1 Anfall in sechzehn Tagen beim Golden Retriever (Lengweiler 1998), und im Durchschnitt 9 Anfälle pro Jahr beim Magyar Vizsla. Einige Studien berichteten die Spannweite an Anfallsfrequenzen. Der Berner Sennenhund zeigte eine Spannweite von drei Anfällen pro Woche bis zu einem Anfall im Jahr, wobei 50 % der Hunde mehr als einen Anfall alle zwei Monate hatten (Kathmann 1998). Der Italienische Trüffelhund (Lagotto Romagnolo) zeigte eine Spannweite der Anfallsfrequenz von mehreren Anfällen pro Tag bis hin zu einem Anfall pro Woche (Jokinen et al. 2007; Hülsmeier et al. 2015). Die durchschnittliche Anfallsfrequenz beim Labrador Retriever in einer schweizerischen Studie betrug einen in 65 Tagen bei Hunden mit generalisierten Anfällen und einen Anfall in 205 Tagen bei Hunden mit fokalen Anfällen. Es wurde beschrieben, dass annäherungsweise die Hälfte der Hunde mehr als einen Anfall pro Monat hatten (Heynold et al. 1997).

In Anbetracht der vorliegenden Daten muss berücksichtigt werden, dass die Anfallsfrequenz jedes einzelnen Patienten nicht stabil ist bzw. Veränderungen unterworfen ist. So wurde zum Beispiel in

vielen Fällen ein Anstieg der Anfallsfrequenz in der Initialphase nach dem ersten Auftreten der Erkrankung beschrieben (Löscher et al. 2004). Basisdaten hinsichtlich der Anfallsfrequenz wurden für 82 Hunde für einen Zeitraum von bis zu neun Monaten vor dem Beginn einer Therapie erhoben. Die Berechnung der Anfallsfrequenz bestätigte eine fortschreitende Zunahme der Anfallsfrequenz in der frühen Phase einer Epilepsie (Löscher et al. 2004). Zusätzlich zu einer Zunahme an Anfällen konnten ebenfalls Schwankungen in der Anfallsfrequenz im Verlauf der Erkrankung nachgewiesen werden.

5.5 Einschränkungen der verfügbaren Datensätzen

Im Allgemeinen sollten verfügbare Daten über Krampfanfallsprävalenz und Anfallsfrequenz mit Vorsicht betrachtet werden, da eine verlässliche Berechnung dieser Parameter mit den zu Grunde liegenden Daten sich als schwierig erweisen kann. Bis zu einer Publikation der IVETF im Jahre 2015 bestanden sowohl Defizite hinsichtlich einer allgemeingültigen Definition von epileptischen Anfällen als auch einer standardisierten diagnostischen Aufarbeitung von Patienten in der Veterinärmedizin (Berendt et al. 2015; De Risio, Bhatti, et al. 2015). Im Weiteren zeigte eine Analyse

aus dem Jahr 2015 eine schwache Übereinstimmung (29 %) der Einschätzung von Veterinärneurologen und nicht spezialisierten Tierärzten in Bezug auf das tatsächliche Vorliegen eines Krampfanfallgeschehens. Teilnehmern beider Gruppen wurden 100 Videos von paroxysmalen Episoden gezeigt, wobei die neurologischen Spezialisten weniger häufig das beobachtete Geschehen als Krampfanfall einschätzten im Vergleich zur Gruppe der Tierärzte ohne Spezialisierung (Packer, Berendt, et al. 2015). In der Humanmedizin geht man von einer Rate von mindestens 5 % Fehldiagnosen aus, wobei hier erwartungsgemäß ebenfalls ein Unterschied in der Einschätzung zwischen Experten und nicht spezialisierten Ärzten bestätigt wurde (Neligan et al. 2009; Leach et al. 2005).

5.6. Anfallsähnliche und andere paroxysmale

Geschehen

Neben Epilepsie müssen verschiedene andere neurologische Erkrankungen als eine Ursache für paroxysmale Geschehnisse in Betracht gezogen werden, welche sich mit Symptomen ähnlich eines Krampfanfalls präsentieren können. Die wichtigsten episodischen, nicht epileptische anfallsartigen Geschehnisse von denen epileptische Anfälle unterschieden werden müssen, haben Berendt et al. (2015) wie folgt zusammengestellt.

Synkopen als einer Ursache von Kardiovaskulärer Dysfunktion sind gekennzeichnet durch ein plötzliches Niederstürzen, welches im Regelfall nur wenige Sekunden andauert. Narkolepsie und Kataplexie sind ebenso gekennzeichnet durch plötzliches Niederstürzen (Verlust des Muskeltonus) vergesellschaftet mit oder ohne Verlust des Bewusstseins und einer Dauer von Sekunden bis Minuten. Neuromuskuläre Erkrankungen können mit anfallsartig auftretenden Veränderungen im Gang einhergehen.

Erkrankungen mit Zwangsbewegungen (Compulsive Disorder) sind gekennzeichnet durch sich wiederholende Verhaltensmuster wie das Verfolgen von imaginären Objekten oder zwanghaftes Umherlaufen.

Typische Symptome des Vestibulärsyndroms sind Kopfschiefhaltung, Nystagmus, Ataxie, und Niederstürzen in Richtung der Kopfschiefhaltung. Paroxysmale Dyskinesien präsentieren sich mit unterschiedlichen Symptomen wie Dystonie, Ballismus, Athetose, Tremor sowie beeinträchtigter Haltung oder Gang. Als eine weitere Differentialdiagnose ist der idiopathische Kopftremor mit vertikaler und horizontaler Kopfbewegung zu nennen (Berendt et al. 2015).

Zusätzlich zu den von Berendt et al. (2015) gelisteten Differentialdiagnosen müssen weitere Ursachen für epileptiforme, anfallsartige Episoden, wie endokrine oder metabolische Entgleisungen berücksichtigt werden. Eine Hypoglykämie kann beispielsweise eine anfallsartige, krampfanfallsähnliche Episode bedingen, welche nur schwer von einem epileptischen Krampfanfall zu differenzieren sein mag.

Intoxikationen mit Organophosphaten, Carbamaten, Metaldehyd, Strychnin, Crimidin oder Zinkphosphiden bilden weiter relevante Ursachen für Krampfanfallsepisoden und Konvulsionen in der Veterinärmedizin.

Die Untersuchung einer Klinikpopulation ergab eine

Krampfanfallsprävalenz von 2,6 % und für das Auftreten eines Status Epilepticus eine Prävalenz von 0,7 % (Zimmermann et al. 2009). In der beobachteten Population wurde eine idiopathische Epilepsie in 48,1 %, eine symptomatische (strukturelle) Epilepsie in 38,3 % und reaktive Anfälle in 13,6 % der Patienten diagnostiziert, die mit Krampfanfällen oder einem Status Epilepticus vorgestellt wurden. Reaktive Anfälle standen im Zusammenhang mit metabolischen Entgleisungen (56 %) oder Intoxikationen (44 %) (Zimmermann et al. 2009). Hunde, welche reaktive Krampfanfälle zeigten, hatten dabei ein 2,7faches Risiko einen Status Epilepticus zu entwickeln.

Das im Jahr 2015 von der IVETF publizierte Konsenspapier schlägt eine Epilepsie-Definition vor, wobei nur Krampfanfälle als epileptische Anfälle zu klassifizieren sind, wenn diese einer zentralnervösen Erkrankung entspringen und Anfälle extrakraniellen Ursprungs von dieser Definition ausgeschlossen sind. Bei epidemiologischen Studien vor der Publikation der IVETF (2015) kamen ältere Definitionen eines epileptischen Anfalls zur Anwendung, welche häufig reaktive Anfälle z.B. bedingt durch metabolische Erkrankungen, Elektrolyt-Imbalanzen oder

Intoxikationen, als epileptische Anfälle eingeschlossen. Ältere epidemiologische Studien hinsichtlich der Prävalenz von Krampfanfällen berichten somit über Prävalenzraten von epileptischen und nicht epileptischen Anfällen.

In der Studie von Zimmermann et al. (2009) betrug die Anzahl an Hunden mit reaktiven Anfällen 13,6 %. Betrachtete man die Prävalenz für Krampfanfälle von 2,6 % in der untersuchten Klinikpopulation, so ergab sich eine Prävalenzrate von 0,35 % für reaktive Anfälle in dieser beobachteten Gruppe.

Eine weitere Studie zu wiederkehrenden Krampfanfällen untersuchte retrospektiv eine Klinikpopulation, wobei die Autoren reaktive Anfälle als Anfälle mit extrakranieller Ursache definierten. Die Analyse zeigte eine Verteilung von 42 % idiopathischer Epilepsie, 25 % symptomatische (strukturelle) Epilepsie und 32 % reaktive Anfälle. Die Studie bestätigt, dass reaktive Anfälle einen großen Anteil an epileptiformen Anfallsepisoden und Konvulsionen bilden (Steinmetz et al. 2013).

III. Zielsetzung

Vor dem Hintergrund, dass nur wenig Informationen zur Prävalenz von Krampfanfällen in großen Hundepopulationen zugänglich sind, erhebt diese Studie Daten zum Auftreten von Krampfanfällen in einem Ausschnitt der Hundepopulation des Vereinigten Königreiches. Die hierzu verwendeten klinischen Daten von niedergelassenen Praktikern im Vereinigten Königreich bieten die Möglichkeit allgemeine epidemiologische Aspekte von Krampfanfällen zu erheben. Zum einen stand die Erhebung der 1-Jahr-Periodenprävalenz im Fokus dieser Studie. Zudem wurden Informationen gewonnen über demographische Risikofaktoren die mit dem Auftreten von Krampfanfällen in Zusammenhang stehen. Es gehörte zu den Zielen den Kenntnisstand zur Demographie von Krampfanfallpatienten, zu Krampfanfallsätiologien, zur diagnostischen Aufarbeitung und pharmakologischen Behandlung von Krampfanfallpatienten zu beschreiben. Vor dem Hintergrund der diagnostischen Aufarbeitung war von speziellem Interesse, welche Faktoren (Risikofaktoren) mit einer diagnostischen Aufarbeitung der Tiefe des IVETF Tier 1 (Stufe 1) assoziiert sind. Zudem wurden klinische Faktoren analysiert, die mit einer Diagnose

„Epilepsie“ durch einen erstuntersuchenden Tierarzt assoziiert sind.

Die in dieser Studie verarbeiteten Daten beziehen sich auf das Jahr 2013, zwei Jahre bevor die IVETF ihre Empfehlungen hinsichtlich Krampfanfallsklassifikation, diagnostische Aufarbeitung und Therapiemöglichkeiten veröffentlicht hat. Basierend auf dieser Arbeit könnten zukünftige Studien den Einfluss der IVETF Empfehlungen auf die Arbeit von niedergelassenen Praktikern hinsichtlich Anfallsätiologie, diagnostischer Aufarbeitung und therapeutischem Ansatz analysieren.

Die herausgearbeitete Periodenprävalenz und Daten von Pharmakovigilanzmeldungen, die mit einem Krampfanfallsgeschehen korreliert sind, können ins Verhältnis gesetzt und verglichen werden. Die vorliegende Arbeit vermag somit einen Beitrag zur besseren Bewertung und Einordnung von Krampfanfällen im Rahmen von Pharmakovigilanzenerhebungen zu leisten.

IV. Publikationen

Title: Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors

DOI: 10.1111/jvim.15290

Authors: Alexander Erlen, Inst. of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-University, Königinstr. 16, 80539 Munich, Germany

Heidrun Potschka, Inst. of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-University, Königinstr. 16, 80539 Munich, Germany

Holger A. Volk, Clinical Science and Services, The Royal Veterinary College, Hawkshead Lane, Hatfield, AL9 7TA, UK

Carola Sauter-Louis, Institute of Epidemiology, Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald, Germany

Dan G. O'Neill, Pathobiology and Population Health, The Royal Veterinary College, Hawkshead Lane, Hatfield, AL9 7TA, UK

Keywords: Canine, Epilepsy, Convulsion, Frequency, First-opinion, Breed

Abbreviations: CI, Confidence Interval; EPR, Electronic Patient Record; IQR, Interquartile Range; OR, Odds Ratio; PMS, Practice Management System; ROC, Receiver Operating Characteristic; RVC, Royal Veterinary College; UK, United Kingdom; CNS, central nervous system; DYAR, dog years at risk; IVETF, International Veterinary Epilepsy Task Force

Corresponding author: Alexander Erlen

Address: Inst. of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-University, Königinstr. 16, 80539 Munich, Germany

Email: Alexander.Erlen@pharmtox.vetmed.uni-muenchen.de

Where the work was done: The Royal Veterinary College, Hawkshead Lane, Hatfield AL9 7TA, UK

Institute of Pharmacology, Toxicology and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-University, Königinstr. 16, 80539 Munich, Germany

The study was supported by Bayer Animal Health GmbH, Kaiser-Wilhelm - Allee 10

51373 Leverkusen, Germany

Declaration of Conflict of Interest

Alexander Erlen: no conflict of interest

Heidrun Potschka: received consulting fees from Bayer Animal Health and MSD Animal Health, speaker fees from Desitin and Zogenix, and funding for collaborative projects from Bayer Animal Health and Roche.

Holger Volk: Served as paid consultant for Boehringer Ingelheim and CEVA animal health. Served as contract researcher for: Nestle 2012–2014 and 2017-ongoing, dietary modification of epilepsy in dogs; Desitin Pharma, 2012, the role of levetiracetam in a referral hospital; industrial Funding, 2014–2015, investigating the effects of imepitoin behavioural, physiologic and owner-reported indicators of anxiety in dogs treated for idiopathic epilepsy. Received competitive research grants for: RCVS pump primer grant, 2010– 2013,

pharmacometabonomic profiling of epileptic dogs; Waltham Foundation, 2011–2014, determination of plasma omega-3 fatty acid status in dogs with primary epilepsy and relationship to antiepileptic drug metabolism; CASE BBSRC PhD studentship, 2012–2016 metabolic profiling of epilepsy in dogs; American Kennel Club, American Health Foundation, 2016-2018, Investigating the Effect of a Ketogenic Medium Chain Triglycerides Supplement on the treatment of Canine Idiopathic Epilepsy and its behavioural comorbidities; BBSRC, 2017-2020, Investigating the relationship between epilepsy, drug-resistance and affective disorders in the domestic dog.

Carola Sauter-Louis: no conflict of interest

Dan O'Neill: no conflict of interest

Acknowledgements

We acknowledge funding support from Bayer Animal Health GmbH for this study and the VetCompass™ team in the UK for data collection, collation and access. We acknowledge the Medivet Veterinary Partnership, Vets4Pets/Companion Care, Blythwood Vets, Vale Vets, Vets Now and other UK practices which collaborate in VetCompass™.

Abstract

Background: Primary-care veterinary clinical records can offer data to determine generalizable epidemiological data on seizures occurrence in the dog population.

Objectives: To identify and examine epidemiologic characteristics of seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK participating in the VetCompass™ Programme.

Animals: 455,553 dogs in VetCompass™.

Methods: A cross-sectional analysis estimated the 1-year period prevalence and risk factors for dogs with seizures during 2013.

Results: The overall 1 year period prevalence for dogs having at least one seizure during 2013 was 0.82% (95% CI 0.79-0.84).

Multivariable modelling identified breeds with elevated odd ratios [OR] compared with the Labrador Retriever (e.g. Pug OR: 3.41 95% CI 2.71-4.28, $P < 0.001$). Males had higher risk for seizures (Male/Entire OR: 1.47 95% CI 1.30–1.66; Male/Neutered OR: 1.34 95% CI 1.19–1.51) compared to entire females. Age (3.00 - \leq 6.00 OR: 2.13 95% CI 1.90-2.39, $P < 0.001$, compared to animals aged

0.50–≤ 3.00 years), and bodyweight ($\geq 40.00\text{kg}$, OR: 1.24 95% CI 1.08–1.41, $P = 0.002$, compared to animals weighing $< 10.0\text{ kg}$) were identified as risk factors for seizures.

Conclusion and clinical Importance: Seizures are a relatively common clinical finding in dogs. The results for breed, age, sex and bodyweight as risk factors can assist veterinarians in refining differential diagnosis lists for dogs reported with behaviors that may have been seizures. In addition, the prevalence values reported here can support pharmacovigilance with baseline data from the overall population.

Introduction

Seizures in dogs are sudden, short lasting and transient events that are characterized by motor, autonomic or behavioral features¹. They are considered common events in dogs². Causes including genetic and insult-triggered brain diseases, peripheral diseases, electrolyte imbalances, intoxications and idiopathic³. Seizure activity can have substantial impact on quality of life³⁻⁵ as well as causing emotional

distress for owners^{6,7}. To date, most studies have focused on the subset of cases that are classified as epileptic^{8,9}.

Seizures are either epileptic or reactive according to the classification of the IVETF. Epileptic seizures are manifestations of excessive synchronous neuronal activity in the brain that is usually self-limiting and that are promoted by a predisposition of the brain for ictogenesis^{1,10}. Epilepsy is usually defined as requiring at least two unprovoked epileptic seizures more than 24 hours apart¹¹ and reactive seizures (also called provoked seizures) are considered as natural responses from the normal brain to some transient disturbance in function (e.g. metabolic or toxic) which is reversible when the cause or disturbance is rectified^{1,3}. Analysis of a large pet insurance database reported an epilepsy incidence of 18 per 10,000 dog years at risk (DYAR) in Sweden for either idiopathic epilepsy or epileptic convulsions⁸. A study using primary-care veterinary clinical data reported a prevalence of 0.62% for epilepsy in dogs in the UK⁹. A cross sectional study compared period prevalence of epileptic seizures in a 2.5-year observation period between first opinion practices (0.43%) and a referral clinic in southern Germany

(1.78%)¹². Among the referral subset of dogs seen at a veterinary teaching hospital in Germany, 2.6% had a history of seizures reported¹³. Epidemiological studies using first opinion databases that explore seizures in general rather than relying on semi-arbitrary classification into various subsets might offer novel and more clinically pertinent insights into this disease in dogs. There are breed predispositions to various forms of epilepsy, but predisposition studies often fail to describe the prevalence of seizures either in dogs overall and in individual breeds.

This study aimed to identify and explore seizure occurrence in the general dog population under primary veterinary care in the UK. The specific objectives were to estimate the 1-year period prevalence for dogs that showed seizures and to also identify demographic risk factors associated with dogs that showed seizures, with breed as a risk factor of special interest. These results could be especially valuable for practitioners, insurance companies, pharmaceutical and nutrition manufacturers and pharmacovigilance agencies by providing a representative evidence-base that can be

generalized to the wider dog population and fill the evidential data gap on seizure occurrence.

Materials and Methods

This study was based on data collected within the VetCompass™ Animal Surveillance System¹⁴ at the Royal Veterinary College (RVC). VetCompass™ collates electronic patient record (EPR) data from hundreds of UK primary-care practices for epidemiological research. Demographic information collected included species, breed, date of birth, sex and neuter status, while clinical information includes free text notes, treatment data as well as summarized diagnosis terms from the VeNom Codes standardized lists¹⁵. Clinical data from participating practices are extracted from practice management systems (PMSs) using automated queries, uploaded securely to the RVC server and reformatted for entry into the VetCompass™ online database system¹⁶.

A cross-sectional analysis using cohort clinical data of dogs attending VetCompass™ practices was used to estimate the 1-year period prevalence and risk factors for dogs with at least one seizure during 2013¹⁷. The denominator population for the current study

comprised all dogs that had at least one EPR (clinical note, bodyweight or treatment) recorded in VetCompass™ during 2013 or dogs that had ‘at least one EPR before and one EPR after 2013’. These dogs were defined as being under veterinary care during 2013.

Sample size calculations estimated that a study with 149,698 dogs would be required to represent a disorder with 1% expected prevalence to a precision of 0.05% at a 95% confidence level from an estimated UK national population of 9.4 million dogs^{18,19}. Ethical approval was granted by the RVC Ethics and Welfare Committee (reference number 2015 1369).

A two-step letter-string search process was used to identify seizure cases in the VetCompass™ dog population. In step one, all EPRs were initially screened for candidate seizure cases using a range of letter-string search terms including seiz*, siez*, convul*, tonic*, clonic*, myoclo*, “had fit”, “had a fit”, epil*, diaz*, clonaz*, midazol*, phenobarb*, gabapen*, levetira*, bromide, pregaba*, zonis*, imepit*, pexi*, keppr*, hypnov*, epiph*, phenolep*, librom*, lyric*, alpraz* and zoneg*. In step two, the EPRs of all

candidate cases which had been identified as possible seizure cases were manually read and evaluated for inclusion as a seizure case according to the study case definition. A seizure case was defined as any dog with at least one seizure event occurring during 2013 recorded in the EPR. All dogs with reported seizure activity in 2013 were grouped as seizure cases and all remaining dogs were grouped as non-cases.

A “Purebred“ variable classified all dogs of a recognizable breed as ”purebred”, all dogs recorded with a designer breed name as “designer”²⁰ and all remaining dogs as “crossbred” . A “Breeds” variable included the breed’s name of any individual purebred or designer breed types with¹⁵ or more seizure cases during 2013 while all remaining purebred and designer types were grouped as “Other purebreds and designers breed types” and a general category of crossbred dogs was also included. A “Kennel Club Breed Group” variable defined all KC recognized breeds according to their relevant UK KC breed groups (Gundog, Terrier, Utility, Hound, Working, Toy and Pastoral) and included all remaining dogs as “Breed not-Kennel Club recognized”. The age for all dogs described

the age at 31st December 2013. An age variable “Age” contained 7 age categories in years (0.00 - \leq 0.50, 0.50 - \leq 3.00, 3.00 - \leq 6.00, 6.00 - \leq 9.00, 9.00 - \leq 12.00, \geq 12.00, unrecorded) according to the IVETF guidelines²¹. The “Neuter status” variable recorded the neutering status recorded at the final EPR. Sex and neuter status were also combined into a single variable (Sex-neuter) that reported the results across seven permutational categories. The variable “Adult (> 18 months) bodyweight” described the maximum bodyweight recorded during the study period for dogs older than 18 months and categorized adult bodyweight into 6 groups (< 10.00 kg, 10.00 - \leq 20.00 kg, 20.00 - \leq 30.00 kg, 30.00 - \leq 40.00 kg, \geq 40.00 kg, unrecorded). A “Bodyweight relative to breed and sex mean” variable characterized the adult bodyweight of individual dogs as either below or equal/above the mean adult bodyweight for their breed and sex within the overall study population. This variable allowed the effect of adult bodyweight to be assessed within each breed/sex combination.

After data checking and cleaning in Excel (Microsoft Office Excel 2013, Microsoft Corp.), statistical analyses were conducted with

IBM SPSS Statistics 24®. The 1-year period prevalence with 95% confidence intervals (CI) described the probability for each dog of having at least one seizure at any time during the 1-year 2013 study period. The CI estimates were derived from standard errors, based on approximation to the normal distribution²². Descriptive statistics characterized the count and proportions of cases and non-case dogs for each of the study variables. Binary logistic regression modelling was used to evaluate univariable associations between risk factors and being a seizure case. Because breed was a factor of primary interest for the study, purebred status and Kennel Club Breed group (highly correlated with breed), and adult (>18months) bodyweight (a defining characteristic of individual breeds) were excluded from the initial breed multivariable modelling. Instead, each of these variables individually replaced the breed variable in the main final breed model in order to evaluate their effects after taking account of the other variables and these results were reported. Risk factors with liberal associations in univariable modelling ($P < 0.2$) were taken forward for multivariable logistic regression modelling evaluation. Model development used automated backwards stepwise

elimination. The area under the ROC curve was used to assess the quality of the model fit. Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

The study population comprised 455,553 dogs attending primary care practices in the UK participating in VetCompass™. Initial screening identified 10,584 candidate cases. After manual review, 3,731 (35.25%) dogs met the seizure inclusion criteria giving an overall 1-year period prevalence of 0.82% (95% CI 0.79 - 0.84) for dogs having at least one seizure. Individual breeds with the highest seizure prevalence included Pug (1.88% of the breed affected, 95% CI 1.52 - 2.24), Boxer (1.77%, 95% CI 1.44 - 2.09), Basset Hound (1.74%, 95% CI 1.02 - 2.46), Border Terrier (1.67%, 95% CI 1.33 - 2.01) and Border Collie (1.45%, 95% CI 1.24 - 1.66) (Table 1).

The most common breeds among the non-case dogs were the Labrador Retriever 32,998 (7.3%), Staffordshire Bull Terrier 32,407 (7.2%), Jack Russell Terrier 27,473 (6.1%), Cocker Spaniel 15,765 (3.5%), Yorkshire Terrier 15,248 (3.4%) as well as 100,249 (22.2%) crossbreds and 13,768 (3.0%) designers (Table 2). Of the non-case dogs, 337,805 (74.8%) were purebred and 232,080 (51.4%) were

male. Of the males, 91,692 (20.3%) were entire and 102,968 (22.8%) were neutered (neuter status was not available for the remainder). The median adult bodyweight for non-cases was 16.60 kg (interquartile range [IQR]: 9.00 - 28.00, range: 0.30 - 112.00) and the median age was 4.09 years (IQR: 1.70 - 7.58, range: 0.00 - 24.68) (Fig 1).

Of the seizure cases, 2,962 (79.4%) were purebred, 2,131 (57.1%) were male. Of the males 731 (19.6%) were entire and 934 (25.0%) were neutered (neuter status was not available for the remainder). Across both sexes combined, 1,767 (47.3%) dogs were neutered. Dogs with seizures had a median adult bodyweight of 18.20 kg (IQR: 9.30 - 30.45, range: 0.80 - 86.90) and median age of 7.27 years (IQR: 4.23 - 11.07, range: 0.11 - 23.23) (Fig 1). The most common breeds among the seizure cases were Labrador Retriever (323/3,731 cases, 8.7% of all cases), Staffordshire Bull Terrier (228/3,731, 6.1%), Jack Russell Terrier (218/3,731, 5.8%), Border Collie (178/3,731, 4.8%) and Yorkshire Terrier (178/3,731, 4.8%) as well as crossbreds (681/3,731, 18.3%) and designer dogs (78/3,731, 2.1%), (Table 2).

Data completeness varied between the variables assessed: breed 100.0%, age 98.6%, sex 99.5%, bodyweight (> 18 months) 72.8% and neuter 84.1%. Univariable logistic regression modelling identified five variables that were liberally associated with seizures and were further evaluated in the main multivariable logistic regression modelling: breed, age, bodyweight relative to breed and sex mean, neuter status, sex and sex-neuter (Table 2). The final breed multivariable logistic regression model showed good discrimination (area under the ROC curve: 0.714). After accounting for the effects of the other variables evaluated, 11 breed types had significantly increased odds of seizures compared with Labrador Retriever dogs. The breeds with the highest odd ratios (OR) included the Pug (OR: 3.41 95% CI 2.71 - 4.28, $P < 0.001$), Basset Hound (OR: 2.13 95% CI 1.38 - 3.30, $P < 0.001$), Dogue de Bordeaux (OR: 2.10 95% CI 1.37 - 3.22, $P < 0.001$), Boxer (OR: 1.95 95% CI 1.57 - 2.42, $P < 0.001$) and Beagle (OR: 1.91 95% CI 1.40 - 2.59, $P < 0.001$). Breeds with a significant lower OR of seizures in comparison to Labrador Retrievers were the Shih-tzu (OR: 0.53, 95% CI 0.40 - 0.70, $P < 0.001$), West Highland White Terrier (OR: 0.52, 95% CI 0.40 - 0.67, $P < 0.001$), English Springer

Spaniel (OR: 0.50, 95% CI 0.34 - 0.74, $P < 0.001$) and Cocker Spaniel (OR: 0.44, 95% CI 0.34 - 0.58, $P < 0.001$). Crossbred dogs presented as well significantly reduced odds for seizures in comparison to Labrador Retriever (OR: 0.75 95% CI 0.66 - 0.86 $P < 0.001$). Compared with dogs aged between 0.50 - ≤ 3.00 years, dogs aged 3.00 - ≤ 6.00 years had 2.13 times the odds (95% CI 1.90 - 2.39, $P < 0.001$) for seizures. Dogs younger than 0.50 years had reduced odds (OR: 0.30 95% CI 0.20 - 0.45, $P < 0.001$) for seizures. The results showed a general trend towards increasing odds with increasing age. Males, regardless of neuter status had higher odds of seizures compared with entire females (Table 3).

As described in the methods, three variables (Purebred status, Kennel Club Breed groups, Adult (> 18 months) bodyweight individually replaced the breed variable in the final multivariable breed model. Purebred dogs had 1.28 times the odds (95% CI 1.18 - 1.39, $P < 0.001$) compared with crossbred dogs. Compared with “Breeds not Kennel Club recognized”, the “Toy” Kennel Club Breed group showed 1.68 times the odds (95% CI 1.52 - 1.86 $P < 0.001$), the “Working” group had 1.49 the odds (95% CI 1.29 - 1.73,

$P < 0.001$) and the “Pastoral” group had 1.42 the odds (95% CI 1.26 - 1.61, $P < 0.001$). Dogs with an adult (> 18 months) bodyweight ≥ 40.00 kg had 1.24 times the odds (95% CI 1.08 - 1.41, $P = 0.002$) compared with dogs < 10.00 kg (Table 4).

Discussion

This study explored the occurrence of seizures in a UK dog population under primary veterinary care. It benefitted from a large sample size of over 450,000 dogs. The study reports an overall 1-year period prevalence of 0.82% and identified the Pug, Boxer, Basset Hound, Border Terrier and Border Collie as the breeds with the highest seizure prevalence. Increasing age, being male, being purebred and weighing over 40kg were highlighted as significant risk factors. These results can assist veterinary clinicians, researchers, breeders and pharmacovigilance agencies by providing a reliable evidence resource. This study also highlights the value of developing similar large-scale systems for collection and analysis of veterinary clinical data outside of the UK in order to generate evidence that will be more generalizable to their national animal populations.

The VetCompass™ database was selected as a useful data source for the current study that aimed to provide a prevalence estimate for dogs with seizures with high levels of validity, generalizability and precision for the general population of dogs in the UK. Primary-care veterinary clinical data might lack diagnostic precision for complicated disorders due to financial constraints on clinical work-up, but are much less affected by the selection biases and therefore the results are thought to have greater validity than referral studies that preferentially select for dogs that are by definition sick and generally affected with more complicated disease and more severe presentations and owned by more motivated owners ²³. Primary-care data collected and merged from many hundreds of clinics now offers study sample sizes of sufficiently large size to allow much greater numerical precision in results than has previously been possible ²³. It is estimated that 70% of UK dogs are registered with a veterinary practice and therefore results of studies using primary-care data offer good prospects of generalization to the wider dog population and clinical relevance of the emergent results to veterinarians ^{19,24}.

The current study reported a 1-year prevalence of 0.82% for dogs affected by at least one seizure. To our knowledge, no previous studies have reported on the prevalence of seizures in the general dog population that can be used for direct comparison to this result. An earlier VetCompass™ study using primary-care data reported a prevalence of 0.62% for epilepsy of unknown origin in the UK ⁹. This earlier study covered a longer period from January 2010 to April 2011 and focused specifically on the subset of dogs with “epilepsy of unknown origin”, excluding any dogs which had a clinically identified underlying disease causing epilepsy, whereas the current study included all dogs with seizures from any etiology during a 1-year period. Thus, the previous reported prevalence is lower than the value reported in the current study as would be expected. Analysis of claim data from a large insurance database in Sweden reported a 0.75% prevalence of insured dogs with a recorded claim for epilepsy ⁸. However, this prevalence among insured dogs might be higher than in the wider dog population under veterinary care because certain breed types perceived to have higher health risks may be preferentially insured ²⁵. Furthermore, the study dogs contributed an average of 4.2 years to the insurance study

compared with the 1-year period included in the current study. Further studies have also reported on referral populations^{13,26,27}. One of these studies reported a total seizure prevalence of 2.6% in a hospital population in Germany comprising 394 seizure case dogs admitted between January 2002 and March 2008¹³. This prevalence may exceed the 0.82% reported in the current UK primary-care study because primary-care caseloads include 24.2% of dogs that have no diseases recorded and many of the remaining have minor ailments^{23,28}. However, further factors that could partially account for the differences need to be considered and may include geographic and temporal differences between the studies as well as differing sample size and breed compositions.

The 1-year period prevalence of 0.82% identifies seizures as a relatively frequent clinical presentation in the UK dog population under primary veterinary care. Seizures are a clinical manifestation that can result from a wide variety of causes, but are not limited to, genetic predisposition, primary brain disease, intoxication, cardiovascular disease, electrolyte disturbance and endocrine and metabolic disorders²³. The proportional contribution of reactive

seizures to the total seizure case burden has been variously estimated at between 13.6% and 32% respectively^{13,26,27}. The differences between the study outcome might result from variation between study design (e.g. prospective versus retrospective analyses), countries, diagnostic procedures and animal population selection (e.g. primary-care versus referral caseloads). The results of the current study underline the relevance of undergraduate training and continuing education about the multiple causes of seizure events, the optimal diagnostic procedures, and the management options for seizure events in dogs. These period prevalence data should also be considered as a useful background presence of seizures when considering suspected adverse events reported to pharmacovigilance monitoring systems^{29,30}.

Risk factors results can provide valuable information to improve veterinary diagnosis of disease and hence to improve animal welfare monitoring³¹. The current study placed special focus on exploring breed as a risk factor for seizure occurrence because of prior evidence of genetic associations with epilepsy in dogs²⁶. As might have been expected, seizures proved to be more frequent in

purebreds compared to crossbred and designer dogs although the purebred predisposition could be heavily influenced by the subgroup of dogs with idiopathic epilepsy. In a recent longitudinal study at Copenhagen University Hospital, dogs with idiopathic epilepsy exhibited a breed distribution of 83.6% purebred and 16.4% crossbred ²⁶. However, hereditary factors might also contribute to structural epilepsy as well as non-epileptic seizures cases as the genetic background might, for instance, predispose to epilepsy development after a brain injury or might predispose to a peripheral disease associated with non-epileptic seizures.

Hybrid vigour (also known as heterosis or crossbred vigour) describes a phenomenon whereby the average performance of first-generation crosses for specified traits outperforms the average performance of their parental breeds ³² and has been proposed to enhance the health of crossbred compared with purebred animals for over 150 years ³³. Substantial evidence exists for these effects in production species of plants ³⁴ and animals ³⁵⁻³⁷. However, pet dogs are generally not kept for production traits and the strength of evidence to support the true impact of hybrid vigour in dogs has

recently been questioned ³⁸. The findings in the current study that purebred dogs had 1.28 times higher odds of being seizure cases compared with crossbreds might add further weight to the existence of hybrid vigour in domestic dogs. Although the difference in effect shown might not appear to be substantial, it is likely that many of the crossbreds in our study were not first-generation crosses and therefore would have lost much of the additional health gains shown by first-generation crosses ³². It is possible that any true reduction in seizure prevalence in crossbreds may have been much higher specifically in the first-generation subset of crosses but it was not possible to identify these dogs in the current study. The heterogeneity in genetics and health among the many individual breeds that exist among the purebred grouping should act as a further caveat to facile acceptance of the hybrid vigour concept ²⁸. Relative changes in the proportions of some common breeds that are either predisposed or protected to certain diseases could dramatically affect the overall probability of disease in purebred dogs overall. From this it is clear that resolving the hybrid vigour question in dogs has quite some way to go.

Exploration of associations, in both predisposition and protective directions, between individual breeds and the occurrence of seizures was of particular interest in this study. After accounting for other relevant factors, the final multivariable identified predisposition to seizures in 11 breeds with odds ratios ranging up to 3.41 times higher than that of Labrador Retrievers. Although the Labrador Retriever itself has previously been reported as a predisposed breed for epilepsy with a reported lifetime prevalence of 3.1%³⁹, the current study elected to use the Labrador Retriever instead of crossbreds as the comparator breed in contrast to other previous studies⁹. Crossbred dogs, by definition, provide highly uncertain genetic structure, body conformation and parental-breed contribution compared with their purebred counterparts that are more standardized with higher genetic homozygosity, breed standards for conformation and defined parentage⁴⁰. The high count of Labrador Retrievers in the study also enabled high statistical power to explore breed risks⁴¹. However, interested readers who still wish to evaluate breed predisposition using crossbreds as the comparator category can still check for overlap of the 95% CI for each category; categories that do not overlap can be interpreted as

showing statistically significant differences in their odds of diagnosis as seizure cases. The 11 breeds with significantly higher odds ratios compared to the Labrador Retriever were the Pug, Basset Hound, Dogue de Bordeaux, Boxer, Beagle, French Bulldog, British Bulldog, Border Terrier, Pomeranian, Chihuahua and Border Collie.

The majority of previous studies in this area have focused on epilepsy in dog breeds and often went even further by specifically targeting the epilepsy subset with a suspected inheritance of idiopathic epilepsy ¹⁰. Many of these earlier studies relied on relatively small groups of dogs or families that made it problematic to generalize the findings to the overall breed although recently some larger studies have reported breed-specific epilepsy prevalence estimates ¹⁰.

There are differing etiologies for epileptic seizures for Pugs (necrotizing encephalopathy) ⁴² and the Basset Hounds (Lafora disease) ⁴³. Seizure activity in the Dogue de Bordeaux is associated with a genetic predisposition but based on a small sample size of 5 dogs ⁴⁴. Seizures and their etiology have also been investigated for 3 of the other predisposed breeds found in the current study: the

Border Collie ⁴⁵, Border Terrier ^{9,46}, Labrador Retriever ³⁹, and the Chihuahua ⁴⁷. However, there are no reliable reports on seizure activity in the French Bulldog, British Bulldog and Pomeranian. The findings of the current study go further than many of these previous studies and additionally include dogs with seizures that are both reactive as well as epileptic in order to give a more holistic view of the seizure predispositions that includes both genetic and environmental proclivities.

A protective effect for seizures was identified in Shih-tzu, West Highland White Terrier, English Springer Spaniel and Cocker Spaniel. A previous primary-care veterinary study similarly showed reduced risk to epilepsy of unknown origin in English Springer Spaniels and West Highland White Terrier in the UK ⁹. Breed health studies to date have heavily focused on predisposition to disease ^{28,48}. However, evidence to support protective disease effects, both between and within breeds, is increasing needed to support planned breed health reforms such as outcrossing to other breeds or to breed strains from other countries ⁴⁹.

Increased risk for epileptic seizures in male dogs is recognized across all dogs' types^{8,9,50-53} as well as within specific breeds¹⁰. Our analysis of UK primary-care veterinary data that included both epileptic and reactive seizures also revealed a higher risk for male dogs. An interaction effect was noted between neutering and sex whereby the effect the neutering was not equal between the sexes. For this reason, the final multivariable model reported the values for each combination of sex and neuter status separately. Although neutering is a time dependent event whereby animals have an increased opportunity to become neutered as they age, the final multivariable model did take age into account and still showed an increased odds of seizures in neutered compared with entire bitches. This effect appears to be quite sex-specific however and no significant effect of neutering on seizure risk in males was noted. However, a word of caution in relation to the potential benefits of neutering in bitches: studies such as the current cross-sectional analysis can only show statistical association and must not be taken on their own as evidence of causality^{31,54}. It is also possible that these associations stem from reverse causality effects whereby bitches that show seizures might be more likely to be removed from

the breeding pool and then neutered rather than the other way around^{52,55}. Future cohort analyses that follow animals over time to collect date information on the seizure onset and neutering as well as the rationale for the neutering decision are required to clarify the true role of neutering and seizure occurrence.

In agreement with previous studies, the current study identified increasing seizure risk with aging^{39,52}. It is also worth noting that our study design reported the age of all cases during 2013 rather than reporting the age that these animals first became a case. This means that the inference from the results describes the probability for seizure cases existing within these age groups (prevalence) rather than the probability of new cases developing during these ages (incidence). However, a detailed investigation of seizure etiologies within the age groups was beyond the scope the study and would be required to further explore differing seizure etiologies across the age groups. A study of dogs referred for examination in Austria showed that idiopathic epilepsy was 3.25 times more likely to be the cause for seizure onset in dogs aged one to five years compared to structural epilepsy⁵⁶ whereas a US study of referred

dogs identified that 65% of seizure cases older than five years were associated with structural epilepsy⁵⁷.

Dogs weighing over 40.00 kg in absolute bodyweight had significantly higher odds and dogs weighing between 30.00 - ≤ 40.00 kg had a tendency to higher odds for seizures compared with dogs weighing under 10.00 kg. Although these findings might suggest increased seizure risk in larger dogs, it is also possible that these associations with bodyweight might result from seizure disease management using anti-convulsive treatment. Bodyweight gain due to polyphagia has been described as a common adverse effect of many antiepileptic drugs⁵⁸. It is also worth noting that no effect was identified within breeds between dogs that weighed over or under their breed and sex average bodyweight.

In common with other epidemiological studies using primary-care veterinary clinical data, this study had some limitations^{16,59}.

Retrospective identification of cases with seizures relied on the diagnostic acumen and reporting of the veterinarians contributing data to the VetCompass™ Program. Information about seizure occurrence is often based on description by owners and the

veterinarian might not often witness the actual seizure event directly, and therefore some seizures that occur when dogs are not under observation by the owner might be missed or conversely falsely classified as seizure. In addition, less severe, non-generalized seizures might not even be recognized as seizures by the owner and therefore might not be reported to the veterinarian. Even in human patients with epilepsy, up to 38% of focal seizures go unrecognized⁶⁰⁻⁶² and similar under-reporting of seizures has been considered in dogs⁶³. Thus, the results of the present study might underestimate the true absolute period prevalence of seizures in the UK canine population but these effects are unlikely to affect the results of the risk factor analyses where similar under-reporting is expected across all categories within each variable⁶⁴.

Conclusion

In conclusion, this analysis of over 450,000 dogs under primary veterinary care shows that the combined effects of epileptic and reactive seizures are a relatively common clinical finding with 0.82% of UK dogs affected in a 1-year period. As seizure diagnosis and management therefore constitute an important role in clinical practice, these results highlighting particular breeds, sex and aging as significant risk factors should assist veterinarian practitioners to identify and alert owners to dogs at higher risk. Enhanced owner awareness could promote earlier, faster and more reliable diagnosis and treatment to support improved animal welfare. These results can also assist pharmacovigilance efforts by providing baseline data from the overall population to optimize interpretability of seizures when reported as suspected adverse reaction to medication use.

Tables

Table 1: Prevalence of seizures in commonly affected dog breeds

Breed	No. Cases	No. Dogs in study	Median age in years of cases (IQR)	Prevalence %	95% CI ^a
Pug	101	5376	4.95 (2.76-6.99)	1.88	1.52-2.24
Boxer	111	6288	9.52 (6.95-11.04)	1.77	1.44-2.09
Basset Hound	22	1263	6.22 (3.19-9.36)	1.74	1.02-2.46
Border Terrier	91	5449	7.06 (4.85-11.35)	1.67	1.33-2.01
Border Collie	178	12268	6.43 (4.18-12.18)	1.45	1.24-1.66
Beagle	48	3508	5.71 (5.46-7.35)	1.37	0.98-1.75
King Charles Spaniel	21	1666	5.18 (3.03-11.33)	1.26	0.72-1.80
Dogue de Bordeaux	23	1858	3.76 (2.05-5.91)	1.24	0.73-1.74
British Bulldog	39	3374	2.54 (1.58-4.46)	1.16	0.80-1.52
Weimaraner	18	1568	8.30 (6.90-10.73)	1.15	0.62-1.68
Yorkshire Terrier	178	15426	8.23 (5.33-12.44)	1.15	0.99-1.32

Cavalier King Charles Spaniel	112	10143	6.95 (4.91-9.20)	1.10	0.90-1.31
Patterdale Terrier	26	2433	5.58 (3.35-8.31)	1.07	0.66-1.48
Pomeranian	22	2147	4.95 (1.81-6.97)	1.02	0.60-1.45
Labrador Retriever	323	33321	7.21 (4.48-9.91)	0.97	0.87-1.06
Toy Poodle	18	1881	7.60 (4.06-12.83)	0.69	0.52-1.40
Golden Retriever	54	5670	8.33 (5.02-12.40)	0.95	0.70-1.21
German Shepherd Dog	116	12520	8.59 (5.35-10.98)	0.93	0.76-1.09
Chihuahua	101	11782	4.04 (1.85-6.67)	0.86	0.69-1.02
Akita	17	2105	7.36 (3.45-13.32)	0.81	0.42-1.19
Miniature Schnauzer	31	3857	6.30 (3.04-10.66)	0.80	0.52-1.09
French Bulldog	19	2397	2.18 (1.56-6.00)	0.79	0.44-1.15
Jack Russell Terrier	218	27691	8.59 (5.39-12.83)	0.79	0.68-0.89
Labradoodle	23	3132	4.47 (3.73-6.80)	0.73	0.44-1.03
Miniature Dachshund	20	2792	5.64 (4.07-8.14)	0.72	0.40-1.03

Staffordshire Bull Terrier	228	32635	7.97 (4.40-10.97)	0.70	0.61- 0.79
Crossbred	681	98931	8.23 (4.57-12.71)	0.96	0.64- 0.74
Lurcher	22	3222	5.78 (3.17-11.32)	0.68	0.40- 0.97
Husky	28	4162	4.55 (1.66-5.91)	0.67	0.42- 0.92
West Highland White Terrier	73	12017	10.94 (5.78-13.83)	0.61	0.47- 0.75
Springer Spaniel	35	5800	10.04 (5.71-12.78)	0.60	0.40- 0.80
Lhasa Apso	38	6840	8.80 (4.75-12.91)	0.56	0.38- 0.73
Bichon	36	6607	8.67 (3.84-12.63)	0.54	0.37- 0.72
English Springer Spaniel	29	5384	7.86 (3.92-11.71)	0.54	0.34- 0.73
Unrecorded	10	2009	9.18 (4.58-14.76)	0.50	0.19- 0.81
Rottweiler	24	5321	6.34 (4.91-10.69)	0.45	0.27- 0.63
Designer	33	7492	3.11 (1.89-4.98)	0.44	0.29- 0.59
Cocker Spaniel	62	15827	8.08 (4.72-11.15)	0.39	0.29- 0.49
Shih-tzu	57	15038	8.24 (4.75-13.56)	0.38	0.28- 0.48

Other purebreds and designers breed types	445	54353	7.32 (4.19-10.90)	0.82	0.74-0.89
Overall total	3731	455553	7.27 (4.23-11.07)	0.82	0.79-0.84

Tab. 1: One-year period prevalence of seizures in commonly affected dog breeds under primary veterinary care in the UK; aCI confidence interval

Table 2: Descriptive and univariable regression results

Variable	Category	Case No. (%)	Non-case No. (%)	Odds ratio	95% CI ^a	Category P-value	Variable P-value
Purebred	Crossbred	681 (18.3)	98250 (21.7)	Base			< 0.001
	Designer	78 (2.1)	13768 (3.0)	0.82	0.65-1.03	0.092	
	Purebred	2962 (79.4)	337805 (74.8)	1.27	1.16-1.38	< 0.001	
	Unrecorded	10 (0.3)	1999 (0.4)	0.72	0.39-1.35	0.31	
Breeds	Labrador Retriever	323 (8.7)	32998 (7.3)	Base		< 0.001	< 0.001
	Pug	101 (2.7)	5275 (1.2)	1.96	1.56-2.45	< 0.001	
	Boxer	111 (3.0)	6177 (1.4)	1.84	1.48-2.28	< 0.001	
	Basset Hound	22 (0.6)	1241 (0.3)	1.81	1.17-2.80	0.008	
	Border Terrier	91 (2.4)	5358 (1.2)	1.74	1.37-2.19	< 0.001	
	Border Collie	178 (4.8)	12090 (2.7)	1.50	1.25-1.81	< 0.001	
	Beagle	48 (1.3)	3460 (0.8)	1.42	1.04-1.92	0.025	
	King Charles Spaniel	21 (0.6)	1645 (0.4)	1.30	0.84-2.03	0.24	
	Dogue de Bordeaux	23 (0.6)	1835 (0.4)	1.28	0.84-1.96	0.26	
	British Bulldog	39 (1.0)	3335 (0.7)	1.19	0.86-1.67	0.30	
	Yorkshire Terrier	178 (4.8)	15248 (3.4)	1.19	0.99-1.43	0.061	
	Weimaraner	18 (0.5)	1550 (0.3)	1.19	0.74-1.91	0.48	
	Cavalier King Charles Spaniel	112 (3.0)	10031 (2.2)	1.14	0.92-1.42	0.23	

	Patterdale Terrier	26 (0.7)	2407 (0.5)	1.1 0	0.74- 1.65	0.63	
	Pomeranian	22 (0.6)	2125 (0.5)	1.0 6	0.69- 1.63	0.80	
	Toy Poodle	18 (0.5)	1863 (0.4)	0.9 9	0.61- 1.59	0.96	
	Golden Retriever	54 (1.4)	5616 (1.2)	0.9 8	0.74- 1.31	0.90	
	German Shepherd Dog	116 (3.1)	12404 (2.7)	0.9 6	0.77- 1.18	0.68	
	Chihuahua	101 (2.7)	11681 (2.6)	0.8 8	0.71- 1.11	0.28	
	Akita	17 (0.5)	2088 (0.5)	0.8 3	0.51- 1.36	0.46	
	Miniature Schnauzer	31 (0.8)	3826 (0.8)	0.8 3	0.57- 1.20	0.32	
	French Bulldog	19 (0.5)	2378 (0.5)	0.8 2	0.51- 1.30	0.39	
	Jack Russell Terrier	218 (5.8)	27473 (6.1)	0.8 1	0.68- 0.96	0.017	
	Labradoodle (Designer)	23 (0.6)	3109 (0.7)	0.7 6	0.49- 1.16	0.20	
	Miniature Dachshund	20 (0.5)	2772 (0.6)	0.7 4	0.47- 1.16	0.19	
	Staffordshire Bull Terrier	228 (6.1)	32407 (7.2)	0.7 2	0.61- 0.85	< 0.001	
	Crossbred	681 (18.3)	98250 (21.7)	0.7 1	0.62- 0.81	< 0.001	
	Lurcher (Designer)	22 (0.6)	3200 (0.7)	0.7 0	0.46- 1.08	0.11	
	Husky	28 (0.8)	4134 (0.9)	0.6 9	0.47- 1.02	0.063	
	West Highland White Terrier	73 (2.0)	11944 (2.6)	0.6 2	0.48- 0.81	< 0.001	
	Springer Spaniel	35 (0.9)	5765 (1.3)	0.6 2	0.44- 0.88	0.007	
	Lhasa Apso	38 (1.0)	6802 (1.5)	0.5 7	0.41- 0.80	0.001	
	Bichon	36 (1.0)	6571 (1.5)	0.5 6	0.40- 0.79	0.001	
	English Springer Spaniel	29 (0.8)	5355 (1.2)	0.5 5	0.38- 0.81	0.002	
	Rotweiler	24 (0.6)	5297 (1.2)	0.4 6	0.31- 0.70	< 0.001	
	Designer	33 (0.9)	7459 (1.6)	0.4 5	0.32- 0.65	< 0.001	
	Cocker Spaniel	62 (1.7)	15765 (3.5)	0.4 0	0.31- 0.53	< 0.001	
	Shih-tzu	57 (1.5)	14981 (3.3)	0.3 9	0.29- 0.52	< 0.001	
	Unrecorded	10 (0.3)	1999 (0.4)	0.5 1	0.27- 0.96	0.037	
	Other purebreds and designers breed types	445 (11.9)	53908 (11.9)	0.8 4	0.73- 0.97	0.02	
Kennel Club Breed Groups	Breed not Kennel Club recognized	1074 (28.8)	151937 (33.6)	Bas e			< 0.001

	Gundog	589 (15.8)	72359 (16.0)	1.1 5	1.04- 1.27	0.006	
	Hound	139 (3.7)	15832 (3.5)	1.2 3	1.03- 1.47	0.021	
	Pastoral	331 (8.9)	29374 (6.5)	1.5 9	1.41- 1.80	< 0.001	
	Terrier	462 (12.4)	58643 (13.0)	1.1 2	0.99- 1.24	0.052	
	Toy	617 (16.5)	56704 (12.6)	1.5 4	1.39- 1.70	< 0.001	
	Utility	307 (8.2)	44855 (9.9)	0.9 7	0.85- 1.10	0.62	
	Working	212 (5.7)	22118 (4.9)	1.3 6	1.17- 1.57	< 0.001	
Adult (>18mont hs) bodyweig ht (kg)	< 10.00	878 (23.5)	98359 (21.8)	Bas e		< 0.001	< 0.001
	10.00 - ≤ 20.00	830 (22.3)	91219 (20.2)	1.0 2	0.93- 1.12	0.69	
	20.00 - ≤ 30.00	641 (17.2)	67845 (15.0)	1.0 6	0.95- 1.17	0.29	
	30.00 - ≤ 40.00	526 (14.1)	46004 (10.2)	1.2 8	1.15- 1.43	< 0.001	
	≥ 40.00	313 (8.4)	24860 (5.5)	1.4 1	1.24- 1.61	< 0.001	
	Unrecorded	543 (14.6)	123535 (27.2)	0.4 9	0.44- 0.55	< 0.001	
Bodyweig ht relative to breed and sex mean	Lower	1636 (43.9)	182105 (40.3)	Bas e			< 0.001
	Equal/Higher	1550 (41.5)	145848 (32.4)	1.1 8	1.10- 1.27	< 0.001	
	Unrecorded	545 (14.6)	123869 (27.3)	0.4 9	0.44- 0.54	< 0.001	
Age (years)	0.00 - ≤ 0.50	25 (0.7)	25508 (5.6)	0.2 8	0.19- 0.42	< 0.001	< 0.001
	0.50 - ≤ 3.00	522 (14.0)	148813 (32.9)	Bas e			
	3.00 - ≤ 6.00	923 (24.7)	114584 (25.4)	2.3 0	2.06- 2.56	< 0.001	
	6.00 - ≤ 9.00	832 (22.3)	76360 (16.9)	3.1 0	2.78- 3.46	< 0.001	
	9.00 - ≤ 12.00	636 (17.1)	47228 (10.5)	3.8 4	3.42- 4.31	< 0.001	
	≥ 12.00	767 (20.6)	33180 (7.3)	6.5 9	5.89- 7.37	< 0.001	
	Unrecorded	26 (0.7)	6149 (1.4)	1.2 1	0.81- 1.79	0.35	
Sex	Female	1592 (42.7)	217440 (48.1)	Bas e			< 0.001
	Male	2131 (57.1)	232080 (51.4)	1.2 5	1.17- 1.34	< 0.001	
	Not recorded	8 (0.2)	2302 (0.5)	0.4 8	0.24- 0.95	0.036	
Neuter status	Entire	1150 (30.8)	177066 (39.1)	Bas e			< 0.001

	Neutered	1767 (47.3)	203252 (45.0)	1.3 4	1.24- 1.44	< 0.001	
	Unrecorded	814 (21.8)	71504 (15.9)	1.7 5	1.60- 1.92	< 0.001	
Sex- neuter	Female/Entire	412 (11.0)	83498 (18.5)	Bas e			< 0.001
	Female/Neutered	832 (22.3)	100164 (22.2)	1.6 8	1.50- 1.90	< 0.001	
	Female/Unrecorded	348 (9.3)	33778 (7.5)	2.0 9	1.81- 2.41	< 0.001	
	Male/Entire	731 (19.6)	91692 (20.3)	1.6 2	1.43- 1.82	< 0.001	
	Male/Neutered	934 (25.0)	102968 (22.8)	1.8 4	1.64- 2.06	< 0.001	
	Male/Unrecorded	466 (12.5)	37420 (8.3)	2.5 2	2.21- 2.88	< 0.001	
	Unrecorded/Unreco rded	8 (0.2)	2302(0.5)	0.7 0	0.35- 1.42	0.33	

Tab. 2: Descriptive and univariable regression results for risk factors associated with seizure events in dogs under veterinary primary-care in the UK. Percentages shown in brackets aCI confidence interval

Table 3: Final breed multivariable logistic regression results

Variable		Odds ratio	95%CIa	p-value	Variable P-value
Breeds	Labrador Retriever	Base			< 0.001
	Pug	3.41	2.71-4.28	< 0.001	
	Basset Hound	2.13	1.38-3.30	0.001	
	Dogue de Bordeaux	2.10	1.37-3.22	0.001	
	Boxer	1.95	1.57-2.42	< 0.001	
	Beagle	1.91	1.40-2.59	< 0.001	
	French Bulldog	1.87	1.17-2.98	0.009	
	British Bulldog	1.84	1.31-2.58	< 0.001	
	Border Terrier	1.79	1.42-2.27	< 0.001	
	Pomeranian	1.57	1.01-2.43	0.043	
	Chihuahua	1.50	1.20-1.89	< 0.001	
	Border Collie	1.41	1.17-1.69	< 0.001	
	King Charles Spaniel	1.39	0.89-2.17	0.15	
	Patterdale Terrier	1.26	0.84-1.88	0.27	
	Cavalier King Charles Spaniel	1.22	0.98-1.52	0.070	
	Yorkshire Terrier	1.14	0.95-1.37	0.16	
	Labradoodle	1.13	0.74-1.74	0.56	
	Weimaraner	1.13	0.70-1.82	0.62	
	Akita	1.11	0.68-1.81	0.68	
	Toy Poodle	1.06	0.66-1.72	0.80	
	Husky	1.05	0.71-1.55	0.81	
	German Shepherd Dog	1.02	0.82-1.26	0.88	
	Designer	1.00	0.70-1.44	0.99	
	Miniature Schnauzer	0.97	0.67-1.40	0.854	
	Miniature Dachshund	0.83	0.53-1.31	0.435	
	Golden Retriever	0.83	0.62-1.11	0.215	
	Staffordshire Bull Terrier	0.81	0.68-0.96	0.016	

	Jack Russell Terrier	0.79	0.66-0.94	0.007	
	Crossbred	0.75	0.66-0.86	< 0.001	
	Bichon	0.69	0.49-0.97	0.034	
	Lurcher	0.68	0.44-1.05	0.083	
	Springer Spaniel	0.66	0.47-0.94	0.022	
	Lhasa Apso	0.65	0.46-0.91	0.011	
	Rottweiler	0.54	0.36-0.82	0.004	
	Shih-tzu	0.53	0.40-0.70	< 0.001	
	West Highland White Terrier	0.52	0.40-0.67	< 0.001	
	English Springer Spaniel	0.50	0.34-0.74	< 0.001	
	Cocker Spaniel	0.44	0.34-0.58	< 0.001	
	Unrecorded	0.72	0.38-1.37	0.31	
	Other purebreds and designers breed types	0.89	0.77-1.03	0.11	
Age (years)	0.00 - ≤ 0.50	0.30	0.20-0.45	< 0.001	< 0.001
	0.50 - ≤ 3.00	Base		< 0.001	
	3.00 - ≤ 6.00	2.13	1.90-2.39	< 0.001	
	6.00 - ≤ 9.00	2.89	2.57-3.25	< 0.001	
	9.00 - ≤ 12.00	3.63	3.21-4.11	< 0.001	
	≥ 12.00	6.63	5.88-7.47	< 0.001	
	Unrecorded	1.46	0.98-2.18	0.065	
Bodyweight relative to breed and sex mean	Lower	Base		< 0.001	< 0.001
	Equal/Higher	1.06	0.99-1.14	0.082	
	Unrecorded	0.76	0.69-0.84	< 0.001	
Sex-neuter	Female/Entire	Base		< 0.001	< 0.001
	Female/Neutered	1.14	1.01-1.28	0.039	
	Female/ Unrecorded	1.43	1.24-1.65	< 0.001	
	Male/Entire	1.47	1.30-1.66	< 0.001	
	Male/Neutered	1.34	1.19-1.51	< 0.001	
	Male/ Unrecorded	1.73	1.51-1.99	< 0.001	
	Not recorded/ Unrecorded	1.00	0.49-2.05	0.99	

Tab. 3: Multivariable logistic regression model for risk factors associated with seizures in dogs under primary-care in the UK; aCI confidence interval

Table 4: Multivariable logistic regression results for variables that replaced breed

Variable	Category	Odds ratio	95%CI ^a	p-value	Variable P-value
Purebred	Crossbred	Base			< 0.001
	Purebred	1.28	1.18-1.39	< 0.001	
	Designer	1.18	0.93-1.50	0.16	
	Unrecorded	0.94	0.50-1.78	0.86	
Kennel Club Breed Groups	Breed not Kennel Club recognized	Base			< 0.001
	Gundog	1.05	0.95-1.16	0.34	
	Hound	1.20	1.01-1.44	0.042	
	Pastoral	1.42	1.25-1.60	< 0.001	
	Terrier	1.03	0.92-1.15	0.59	
	Toy	1.68	1.52-1.86	< 0.001	
	Utility	1.09	0.96-1.24	0.16	
	Working	1.49	1.28-1.72	< 0.001	
Adult (>18months) bodyweight (kg)	< 10.00	Base			< 0.001
	10.00 - ≤ 20.00	0.92	0.84-1.01	0.092	
	20.00 - ≤ 30.00	0.92	0.83-1.02	0.110	
	30.00 - ≤ 40.00	1.11	1.00-1.24	0.061	
	≥ 40.00	1.24	1.08-1.41	0.002	
	Unrecorded	0.74	0.66-0.83	< 0.001	

Tab. 4: Results for variables that replaced the breed variable in the final breed multivariable logistic regression model (with age category, bodyweight relative to breed mean sex and neuter status) to evaluate risk factors associated with seizures in dogs under primary veterinary care in the UK. Bodyweight relative to breed mean was also removed for adult bodyweight, aCI confidence interval

Figures

Figure 1: Age distribution among seizure cases and non-seizure cases

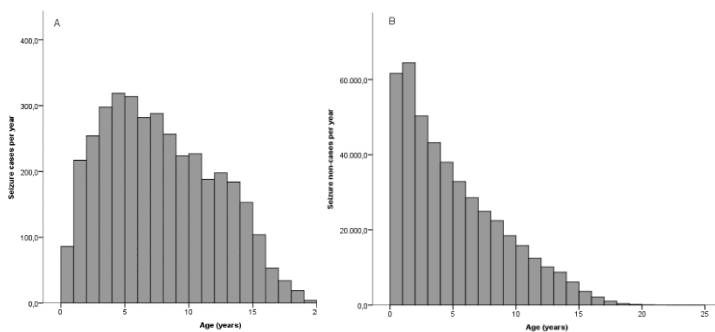


Fig. 1. A: Seizure cases per year (n = 3,704) in the UK dog population under primary veterinary care B: Seizure non-cases per year (n = 445,674) in the UK dog population under primary veterinary care

References

1. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJ, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res* 2015;11:182.
2. De Risio L, Newton R, Freeman J, et al. Idiopathic epilepsy in the Italian Spinone in the United Kingdom: Prevalence, clinical characteristics, and predictors of survival and seizure remission. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2015;29:917–924.
3. Brauer C, Jambroszyk M, Tipold A. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *The Veterinary Journal* 2011;2011:272-275.
4. Platt SR, McDonnell JJ. Status epilepticus: Clinical features and pathophysiology. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 2000;22:660-+.
5. Packer RMA, Volk HA. Epilepsy beyond seizures: a review of the impact of epilepsy and its comorbidities on health-related quality of life in dogs. *Veterinary Record* 2015;177:306-315.
6. Packer RMA, Lucas R, Volk HA. Owner perception of focal seizures in canine epilepsy. *Veterinary Record* 2016.
7. Wessmann A, Volk H, Packer R, et al. Quality-of-life aspects in idiopathic epilepsy in dogs. *Veterinary Record* 2016;179.
8. Heske L, Nødtvedt A, Jäderlund KH, et al. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis. *The Veterinary Journal* 2014;202:471-476.
9. Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec* 2013;172:338.

10. Hülsmeier V-I, Fischer A, Mandigers PJ. International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet Res* 2015;11.
11. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
12. Tauber C-A. Epidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen von Epilepsie bei Hund und Katze in der Kleintierpraxis. In: *Imu*; 2017.
13. Zimmermann R, Hülsmeier Vi, Sauter-louis C. Status Epilepticus and Epileptic Seizures in Dogs. *J Vet Intern Med* 2009;23:970-976.
14. VetCompass. VetCompass: Health surveillance for UK companion animals. In: London: RVC Electronic Media Unit; 2017.
15. The VeNom Coding Group. VeNom Veterinary Nomenclature. In: Group TVC, ed. VeNom Coding Group; 2017.
16. O'Neill DG, Lee MM, Brodbelt DC, et al. Corneal ulcerative disease in dogs under primary veterinary care in England: epidemiology and clinical management. *Canine Genetics and Epidemiology* 2017;4:5.
17. Pearce N. Classification of epidemiological study designs. *International Journal of Epidemiology* 2012;41:393-397.
18. Epi Info 7 CDC. Centers for Disease Control and Prevention (US): Introducing Epi Info 7. In. Atlanta, Georgia: CDC; 2017.
19. Asher L, Buckland E, Phylactopoulos CL, et al. Estimation of the number and demographics of companion dogs in the UK. *BMC Veterinary Research* 2011;7:74.

20. Oliver JAC, Gould DJ. Survey of ophthalmic abnormalities in the labradoodle in the UK. *The Veterinary record* 2012;170:390.
21. De Risio L, Bhatti S, Muñana K, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC veterinary research* 2015;11.
22. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2003.
23. Bartlett PC, Van Buren JW, Neterer M, et al. Disease surveillance and referral bias in the veterinary medical database. *Preventive Veterinary Medicine* 2010;94:264-271.
24. Nattinger AB, McAuliffe TL, Schapira MM. Generalizability of the surveillance, epidemiology, and end results registry population: Factors relevant to epidemiologic and health care research. *Journal of Clinical Epidemiology* 1997;50:939-945.
25. Egenvall A, Bonnett BN, Olson P, et al. Validation of computerized Swedish dog and cat insurance data against veterinary practice records. *Preventive Veterinary Medicine* 1998;36:51-65.
26. Fredsø N, Toft N, Sabers A, et al. A prospective observational longitudinal study of new-onset seizures and newly diagnosed epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research* 2017;13:54.
27. Steinmetz S, Tipold A, Löscher W. Epilepsy after head injury in dogs: A natural model of posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:580-588.
28. O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, et al. Prevalence of disorders recorded in dogs attending primary-care veterinary practices in England. *PLoS ONE* 2014;9:1-16.
29. Woodward KN. Veterinary pharmacovigilance. Part 3. Adverse effects of veterinary medicinal products in animals and on the environment. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2005;28:171-184.

30. Keck G, Ibrahim C. Veterinary pharmacovigilance: between regulation and science. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2001;24:369-373.
31. Dohoo I, Martin W, Stryhn H. *Veterinary Epidemiologic Research*, 2nd ed. Charlottetown, Canada: VER Inc; 2009.
32. Nicholas FW. *Introduction to Veterinary Genetics*, 3rd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
33. Darwin C. *On the Origin of Species by means of Natural Selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*. London: John Murray; 1859.
34. Troyer AF. Adaptedness and heterosis in corn and mule hybrids. *Crop Science* 2006;46:528-543.
35. Lalev M, Mincheva N, Oblakova M, et al. Estimation of heterosis, direct and maternal additive effects from crossbreeding experiment involving two White Plymouth Rock lines of chickens. *Biotechnology in Animal Husbandry* 2014;30:103-114.
36. Ferreira VC, Rosa GJM, Berger YM, et al. Survival in crossbred lambs: Breed and heterosis effects. *Journal of Animal Science* 2015;93:912-919.
37. Buckley F, Lopez-Villalobos N, Heins BJ. Crossbreeding: implications for dairy cow fertility and survival. *animal* 2014;8:122-133.
38. Nicholas FW, Arnott ER, McGreevy PD. Hybrid vigour in dogs? *The Veterinary Journal* 2016:77-83.
39. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG. A Cross-Sectional Study of Epilepsy in Danish Labrador Retrievers: Prevalence and Selected Risk Factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2002;16:262-268.

40. Mellanby RJ, Ogden R, Clements DN, et al. Population structure and genetic heterogeneity in popular dog breeds in the UK. *The Veterinary Journal* 2013;196:92-97.
41. Dohoo IR, Martin SW, Stryhn H. *Methods in epidemiologic research* 2012.
42. Levine JM, Fosgate GT, Porter B, et al. Epidemiology of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008;22:961-968.
43. Kaiser E, Krauser K, Schwartz-Porsche D. [Lafora disease (progressive myoclonic epilepsy) in the Bassett hound--possibility of early diagnosis using muscle biopsy?]. *Tierarztl Prax* 1991;19:290-295.
44. Escriou C, Quignon P, Menzer E, et al. Genetic Epilepsy In Cane Corso And Dogue De Bordeaux. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2016;30:464.
45. Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, et al. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010;24:171-178.
46. Kloene J, Sewell AC, Hamann H, et al. Klinische Untersuchungen zu Krampfanfällen bei Border Terriern. *Kleintierpraxis* 2008;8:5-12.
47. Higgins RJ, Dickinson PJ, Kube SA, et al. Necrotizing Meningoencephalitis in Five Chihuahua Dogs. *Veterinary Pathology* 2008;45:336-346.
48. Bateson P. *Independent inquiry into dog breeding*. In. Cambridge: University of Cambridge; 2010.
49. Farrell L, Schoenebeck J, Wiener P, et al. The challenges of pedigree dog health: approaches to combating inherited disease. *Canine Genetics and Epidemiology* 2015;2:3.

50. Casal ML, Munuve RM, Janis MA, et al. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006;20:131-135.
51. Kathmann I, Jaggy A, Busato A, et al. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *Journal of Small Animal Practice* 1999;40:319-325.
52. Short A, Dunne A, Lohi H, et al. Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: an epidemiological approach. *Veterinary Record-English Edition* 2011;169:48.
53. Van Meervenne SAE, Volk HA, Matiasek K, et al. The influence of sex hormones on seizures in dogs and humans. *The Veterinary Journal* 2014;201:15-20.
54. Woodward KN. Veterinary pharmacovigilance. Part 5. Causality and expectedness. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 2005;28:203-211.
55. Flanders W, Augestad L. Adjusting for reverse causality in the relationship between obesity and mortality. *International Journal of Obesity* 2008;32:S42-S46.
56. Pákozdy A, Leschnik M, Tichy AG, et al. Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung* 2008;56.
57. Ghormley TM, Feldman DG, Cook Jr JR. Epilepsy in dogs five years of age and older: 99 cases (2006–2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2015;246:447-450.
58. Bhatti SFM, De Risio L, Muñana K, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research* 2015;11:176.

-
59. O'Neill DG, Riddell A, Church DB, et al. Urinary incontinence in bitches under primary veterinary care in England: prevalence and risk factors. *Journal of Small Animal Practice* 2017;58:685-693.
60. Kerling F, Mueller S, Pauli E, et al. When do patients forget their seizures? An electroclinical study. *Epilepsy & Behavior* 2006;9:281-285.
61. Hoppe C, Poepel A, Elger CE. Epilepsy: accuracy of patient seizure counts. *Archives of neurology* 2007;64:1595-1599.
62. Tatum O, William, Winters A, Lara, Gieron A, Maria. Outpatient Seizure Identification: Results of 502 Patients Using Computer-Assisted Ambulatory EEG. *journal of Clinical Neurophysiology* 2001;18:14-19.
63. Packer RM, Berendt M, Bhatti S, et al. Inter-observer agreement of canine and feline paroxysmal event semiology and classification by veterinary neurology specialists and non-specialists. *BMC veterinary research* 2015;11:39.
64. Elwood M. *Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials*, 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2007.

Title: Seizures in dogs under primary veterinary care in the United Kingdom: etiology, diagnostic testing and clinical management

DOI: 10.1111/jvim.15911

Authors: Alexander Erlen, Inst. of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-University, Königinstr. 16, 80539 Munich, Germany

Heidrun Potschka, Inst. of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-University, Königinstr. 16, 80539 Munich, Germany

Holger A. Volk, Department of Small Animal Medicine and Surgery, University of Veterinary Medicine Hannover, Bünteweg 9, 30559 Hannover, Germany

Carola Sauter-Louis, Institute of Epidemiology, Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald, Germany

Dan G. O'Neill, Pathobiology and Population Health, The Royal Veterinary College, Hawkshead Lane, Hatfield, AL9 7TA, UK

Keywords: Canine, Epilepsy, First-opinion, Risk Factor, IVETF, Fit, VetCompass

Abbreviations: ACVIM; American College of Veterinary Internal Medicine, ASD; anti-seizure-drug, CI; Confidence Interval, CNS; central nervous system, CSF; cerebrospinal fluid, DYAR; dog years at risk, EPR; Electronic Patient Record, IQR; Interquartile range, IVETF; International Veterinary Epilepsy Task Force, MRI; magnetic resonance imaging, OR; Odds ratio, PMS; Practice management system, ROC; Receiver Operating Characteristic, RVC; Royal Veterinary College, UK; United Kingdom,

Corresponding author: Alexander Erlen

Address: Inst. of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy,
Ludwig-Maximilians-University, Königinstr. 16, 80539 Munich,
Germany

Email: Alexander.Erlen@pharmtox.vetmed.uni-muenchen.de

Where the work was done: The Royal Veterinary College,
Hawkshead Lane, Hatfield AL9 7TA, UK

Institute of Pharmacology, Toxicology and Pharmacy, Ludwig-Maximilians-University, Königinstr. 16, 80539 Munich, Germany

The study was supported by Bayer Animal Health GmbH, Kaiser-Wilhelm-Allee 10

51373 Leverkusen, Germany.

Acknowledgements

We acknowledge funding support from Bayer Animal Health GmbH for this study. Thanks to Noel Kennedy (RVC) for VetCompass™ software and programming development. We acknowledge the Medivet Veterinary Partnership, Vets4Pets/Companion Care, Goddard Veterinary Group, Independent Vetcare, Vets Now and the other UK practices who collaborate in VetCompass™.

Abstract

Background: Although seizures are common in dogs, limited published information is available on the classifications of seizures, diagnostic approaches or clinical management of seizure-affected patients in the veterinary primary care setting.

Objectives: Explore seizure etiology, diagnostic testing and clinical management of seizure-affected dogs in the primary care veterinary setting.

Animals: A total of 455,553 dogs in VetCompass™.

Methods: cross-sectional analysis using cohort clinical data

Results:

From 2,834 incident seizure cases, we identified 579 (20.5%) dogs with epilepsy based on the International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) classification system, including 484 (17.1%) with idiopathic epilepsy, 95 (3.4%) with structural epilepsy and 179 dogs (6.3%) with reactive seizures. In their clinical first opinion records, 245 (8.6%) cases were recorded with epilepsy. Overall, 1,415

(49.9%) cases received diagnostic evaluation equivalent to or higher than IVETF Tier 1 diagnostic testing.

Being < 12 years of age and being insured were risk factors for receiving IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation among seizure cases. Anti-seizure drug (ASD) treatment was not prescribed for 1,960/2,834 (69.2%) dogs in association with the incident seizure event. Of the remainder, 719 (25.3%) dogs received 1 ASD, whereas 155 (5.5%) an ASD combination.

Conclusion and clinical importance:

The differences between seizure classifications in the clinical records and those retrospectively assigned by the researchers support the need for clearer diagnostic guidelines in clinical practice. Insured dogs and dogs < 12 years of age were more likely to receive advanced diagnostic evaluation, suggesting that financial and perceived prognostic factors influence case management.

Introduction

Seizures are common in veterinary practice, affecting approximately 1 in 125 dogs annually under first opinion veterinary care ¹. Epileptic seizures are described by the International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) as sudden, short-lasting and transient events characterized by motor, autonomic or behavioral features or some combination of these, which can be secondary to idiopathic epilepsy (IE), structural epilepsy or epilepsy of unknown cause. Epilepsy is defined as ≥ 2 unprovoked epileptic seizures separated by a minimum of 24 hours ². Idiopathic epilepsy is sub-classified by IVETF into 3 types: genetic (demonstrated genetic background), suspected genetic (evidence of high breed prevalence or familial association), and epilepsy of unknown origin (unidentified underlying cause and absence of structural epilepsy) ². Structural epilepsy is characterized by the presence of underlying cerebral or intracranial pathology ². Reactive seizures are not considered as epilepsy but responses of the normal brain to a transient disturbance in function (i.e. metabolic or toxic) that is reversible when the cause or disturbance is rectified ^{2,3}.

Idiopathic epilepsy is a diagnosis of exclusion ⁴; IVETF defines 3 levels of diagnostic evaluation (Tiers 1 to 3) requiring progressively more advanced diagnostic criteria offering increasing diagnostic confidence ⁴. Tier 1 confidence level includes unremarkable clinical and neurological examinations accompanied by minimum database blood test results and urinalysis. In addition to factors listed in Tier 1, Tier 2 requires unremarkable fasting and post prandial bile acid measurements, magnetic resonance imaging (MRI) and cerebrospinal fluid (CSF) analysis. A Tier 3 diagnostic evaluation includes all components of Tier 1 and 2 plus identification of ictal or inter-ictal electroencephalographic (EEG) abnormalities ⁴. The probability of first opinion caseloads achieving Tier 1 or higher diagnostic evaluation can be affected by factors including financial constraints, signalment, clinical and other pet-related factors, owner compliance, veterinarian clinical skills, practice facilities and predicted outcomes ⁵.

First-opinion clinical management for seizure cases varies between the needs of immediate emergency care compared with longer-term non-emergency management. Emergency care aims to decrease or halt current seizure activity, prevent or decrease further seizures,

manage underlying seizure causes and limit acute complications associated with the seizure event as well as decreasing long-term consequences ⁶. Non-emergency longer term care aims to decrease seizure frequency, severity and duration, but this goal must be balanced with acceptable adverse effects ⁷.

We aimed to explore seizure etiology, diagnostic testing and management in the general population of dogs under primary veterinary care in the United Kingdom (UK). Specific objectives were to describe the demography, seizure classification, diagnostic testing and treatment both overall and also for the subset of seizure cases specifically recorded as epilepsy in the clinical notes. Further objectives were to evaluate risk factors for receiving at least an equivalent of IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation and risk factors for a recorded clinical diagnosis of epilepsy with special focus on breed effects.

Materials and Methods

We collected data within the VetCompass™ Programme ⁸ at the Royal Veterinary College (RVC). VetCompass™ collates electronic patient record (EPR) data from UK primary care practices for epidemiological research. Clinical data from participating practices are extracted from practice management systems (PMSs) using automated queries, uploaded securely to the RVC server and reformatted for entry into the VetCompass™ online database system ⁹.

The study population comprised all dogs in VetCompass™ with at least 1 EPR (clinical note, bodyweight or treatment) recorded during 2013 and dogs with at least one EPR before and 1 EPR after 2013 or both. These dogs were defined as being under veterinary care during 2013. The year 2013 was selected because it was the latest year of full data available at the time of the study.

A cross-sectional analysis of cohort clinical data was used for risk factor analysis. A seizure was defined as an event with occurrence of signs characterized by short episodes with convulsive or focal motor, autonomic or behavioral features ². A seizure case was defined as

any dog with at least 1 seizure event recorded in the EPR as occurring during 2013. Because the subset of seizure cases specifically diagnosed with epilepsy was of particular interest, descriptive results additionally were reported for the seizure cases recorded in the first opinion clinical notes with epilepsy. Case finding from the overall VetCompass™ study was as described previously¹. The EPRs of confirmed seizure cases from the previous study were evaluated and classified as pre-existing seizure cases (≥ 1 seizure recorded before 2013) and “incident seizure cases” (no seizure recorded before 2013). Subsequent analyses included only incident seizure cases. The EPR of each incident seizure case was examined to extract whether or not a clinical diagnosis of epilepsy was recorded by the originating practice. Incident seizure cases additionally were retrospectively categorized based on information recorded in the EPR according to retrospective IVETF classification and diagnostic evaluation. Etiological information in the EPR was used to categorize each seizure case into 1 of 5 categories based on the IVETF classification guidelines²: “idiopathic epilepsy”, “structural epilepsy”, “reactive seizures”, “unclassified” or “no cause recorded”.

For retrospective classification, dogs were required to have evidence of at least 2 seizures separated by a 24-hour time window for classification as epilepsy.

Data extraction and comparison to IVETF guidelines was performed by the main author (AE), who is a practicing veterinary surgeon. The extraction and classification processes were developed with the support of an expert team of veterinary neurologists and epidemiologists.

Idiopathic epilepsy was defined as dogs between 6 months and 6 years of age at first seizure that had received a minimum of an unremarkable diagnostic evaluation (clinical and neurological examination, basic diagnostic laboratory testing with investigation of CBC, serum biochemistry profile, and urinalysis (including specific gravity, protein, glucose, pH, and sediment evaluation) and for which no alternative seizure cause was recorded (IVETF diagnostic Tier 1) ⁴. Structural epilepsy cases were defined as dogs that had interictal neurological deficits, suspected or confirmed structural brain pathology such as neoplasm, inflammation, infection or

degenerative brain lesion or both reported in the clinical records. Confirmed structural brain pathology required recorded evidence from neuroimaging, CSF analysis or both in the EPR whereas suspected structural epilepsy cases did not require evidence of neuroimaging, CSF analysis or both. Reactive seizure cases had clinical records that described an underlying, reversible seizure cause that was considered a reaction of the normal brain to a transient insult (e.g. intoxication, metabolic disorders, electrolyte imbalance, organ dysfunction). Animals were grouped as “unclassified” if the EPR included multiple underlying causes and the animal could not be confidently categorized into any of the first 3 categories. “No cause recorded” included all remaining dogs with no information recorded on seizure causes.

Diagnostic processes recorded in the EPR were extracted and compared to IVETF standards. Cases were classified into 2 groups based on diagnostic evaluation: below IVETF Tier 1 or ‘IVETF Tier 1 or higher’ standard ⁴.

Information on MRI or CSF diagnostic evaluation was extracted for each seizure case and for medications prescribed within 48 hours

after the first seizure in 2013. Drugs included were diazepam, midazolam, alprazolam, zonisamide, phenobarbital, imepitoin, potassium bromide, gabapentin, levetiracetam, pregabalin, propofol and medetomidine. The anti-seizure drug (ASD) regimens were categorized into 3 groups: no medication, single medication or drug combinations. The ASD regimens were reported overall and also by etiological group and clinically diagnosed epilepsy and IVETF diagnostic evaluation classifications.

The “breeds” variable included individual purebred or designer breed types with ≥ 12 animals presenting as incident seizure cases during 2013. A designer breed type was defined as any dog with a recorded description that was a contraction of at least 2 purebred breed names. A crossbred was defined as any dog with a recorded description that was neither purebred nor designer breed. All remaining purebred and designer breed types were grouped as “other purebreds and designers breed types” and a general category of crossbred dogs also was included. A “purebred” variable classified all dogs of a recognizable breed as “purebred”, all dogs recorded with a designer breed name as “designer”¹⁰ and all remaining dogs as “crossbred”. A “KC breed group” variable described the UK Kennel Club breed groups. The

mean (standard deviation) was used to summarize data that were normally distributed whereas the median (interquartile range [IQR]) was used to summarize non-normally distributed data¹¹. The age for all incident seizure cases described the age at the first seizure in 2013. An age (years) variable “age at first seizure” contained 7 age categories (0.00 - \leq 0.50, 0.50 - \leq 3.00, 3.00 - \leq 6.00, 6.00 - \leq 9.00, 9.00 - \leq 12.00, $>$ 12.00 years, unrecorded) in accordance with IVETF protocols⁴. “Neuter status” recorded the neuter status at the final EPR and was combined with sex into a single variable “Sex-neuter”. Adult was defined as $>$ 18 months of age. “adult body weight” categorized the median adult body weight (kg) into 6 groups ($<$ 10.00, 10.00 - \leq 20.00, 20.00 - \leq 30.00, 30.00 - \leq 40.00, \geq 40.00, unrecorded). An “adult body weight relative to breed and sex mean” variable characterized the adult body weight of individual dogs as either below or equal to or above the mean adult body weight for their breed and sex within the overall study population. This variable allowed the effect of adult body weight to be assessed within each breed and sex combination. The variable “insurance status” described whether the dog was insured, not insured or unrecorded at

the final available EPR. An overview of different variables is presented in Table 1.

After data checking and cleaning in Excel (Microsoft Office Excel 2013, Microsoft Corp.), statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics 24®. The confidence interval (CI) estimates were derived from standard errors, based on approximation to the binomial distribution¹¹. Descriptive statistics were generated to report the incident seizure cases according to: 1) retrospective IVETF classification 2) clinical diagnosis of epilepsy in the first opinion setting and 3) diagnostic evaluation.

Binary logistic regression modeling was used to separately evaluate risk factors for an outcome of either receiving an IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation or a recorded clinical diagnosis with epilepsy in the EPR. For each modelling process, initial univariable evaluation considered the following risk factors: purebred, breed, Kennel Club breed group, adult body weight (categories), adult body weight relative to breed and sex mean, age at first seizure, sex, neuter status, sex-neuter, and insurance status. Modeling for an outcome of an epilepsy diagnosis in the clinical notes included

whether MRI or CSF analysis was performed as additional risk factors. Risk factors with liberal associations in univariable modeling ($P < 0.2$) were taken forward for multivariable logistic regression modeling evaluation. Breed was a factor of primary interest. Purebred status and Kennel Club breed group were derived by categorizing the breed variable and were therefore highly correlated with breed. Adult body weight is a defining characteristic of breeds. For these reasons, purebred status, Kennel Club breed group and adult body weight were excluded from breed multivariable modelling. Model development used automated backwards stepwise elimination. The area under the receiver operator characteristic (ROC) curve was used to assess the quality of the model fit ¹². Statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

The study population consisted of 455,553 dogs attending primary care practices in the UK participating in VetCompass™. Of the study dogs with known sex and neuter status, 100,996/184,906 (54.6%) females and 103,902/196,325 (52.9%) males were neutered¹.

Overall, 3,731 (35.25%) dogs met the inclusion criteria giving an overall 1-year period prevalence of 0.82% (95% CI, 0.79 – 0.84) for dogs having at least 1 seizure during 2013 as reported recently¹.

Among those 3,731 dogs with seizures, 2,834 (75.96%) were incident cases (first recorded seizure in 2013) giving an overall 1 year incidence risk of 0.62% (95% CI, 0.60-0.64). These 2,834 incident cases were included in the current study analyses.

The 2,834 incident cases included 2,240 (79.0%) purebred, 517 (18.2%) crossbred, 68 (2.4%) designer and 9 (0.3%) dogs with an unknown purebred status. The most common breeds were Labrador Retriever (n = 243, 8.6% of incident cases), Staffordshire Bull Terrier (n = 173, 6.1%), Jack Russell Terrier (n = 165, 5.8%) and Yorkshire Terrier (n = 141, 5.0%). The 3 most represented UK Kennel Club breed groups were “Toy” (n = 484, 17.1%), “Gundog” (n = 455, 16.1%) and “Terrier” (n = 363, 12.8%) groups.

The median adult body weight for incident seizure cases was 16.12 kg (IQR, 8.33-28.04). The median age at the first seizure was 6.00 years (IQR, 3.00-10.10). Of the 1,587 (56.0%) male incident cases, 677 (23.9%) were neutered. Of the 1,240 (43.8%) female incident cases, 625 (22.1%) were neutered. There were 521 (18.4%) cases recorded as insured, 217 (7.7%) as not insured and 2,096 (74.0%) as unrecorded insurance status (Table 1).

Recorded diagnosis of epilepsy in the clinical notes

There were 245 (8.6%) incident cases with a recorded epilepsy diagnosis in the clinical notes. Of these cases, 185 (75.5%) were purebred. Breeds with at least 10 diagnosed epilepsy cases included the Labrador Retriever (n = 24, 9.8%), Border Collie (n = 19, 7.8%), Jack Russell Terrier (n = 12, 4.9%) and Staffordshire Bull Terrier (n = 10, 4.1%). The most common Kennel Club breed group with epilepsy cases was the Gundog (n = 38, 15.5%). Clinically diagnosed epilepsy cases had a median adult body weight of 17.60 kg (IQR, 9.88-29.28) and median age at first seizure of 5.75 years (IQR, 3.00-10.45). There were 133 (54.3%) males of which 61 (24.9%) were neutered (Table 1). Of the 245 clinically diagnosed epilepsy cases,

154 (62.9%) dogs had IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation. Of those 245 dogs, 34 (13.9%) had MRI and 23 (9.4%) had CSF analysis.

Retrospective IVETF Etiological classification

Retrospective review of the EPRs classified 758 (26.8%) of the 2834 total incident cases to 1 of the IVETF categories whereas the remaining 2,076 (73.2%) cases were classified as either “unclassified” or “no cause recorded”. Of the 2,834 total incident cases, 484 (17.1%) were classified as idiopathic epilepsy. Of these 484 idiopathic epilepsy cases, 52 (10.7%) were recorded with epilepsy in the clinical records. The remaining 434 (89.3%) cases were not recorded with epilepsy in the clinical notes. The retrospective idiopathic epilepsy cases consisted of 389 (80.4%) purebred dogs. The most common breeds among the retrospective idiopathic epilepsy cases were Labrador Retriever (n = 63, 13.0%), Border Collie (n = 36, 7.4%), Staffordshire Bull Terrier (n = 35, 7.2%) and Jack Russell Terrier (n = 23, 4.8%). The most common breed group was the “Gundog” (n = 99, 20.5%) followed by the “Toy” group (n = 78, 16.1%). The median adult body weight of the

idiopathic epilepsy cases was 19.03 kg (IQR, 9.34-29.31) and the median age at first seizure was 3.15 years (IQR, 2.15-4.40).

Neutered males (n = 166, 34.3%) represented the largest group in the sex-neuter variable (Table 1).

There were 95/2,834 (3.4%) incident cases retrospectively classified as either confirmed or suspected structural epilepsy. Of those 95 cases, 8 (8.4%) cases were recorded with epilepsy in the clinical records. The remaining 87 (91.6%) cases were not recorded with epilepsy in the clinical records. These cases included 75 (78.9%) purebred dogs. The most common breeds among the structural epilepsy cases were Staffordshire Bull Terrier (n = 8, 8.2%), Labrador Retriever (n = 6, 6.3%), Jack Russell Terrier (n = 4, 4.2%) and Yorkshire Terrier (n = 4, 4.2%). The most common KC breed groups were “Terrier” (n = 17, 17.9%) and “Toy” (n = 16, 16.8%). The median adult body weight was 16.15 kg (IQR, 9.00-28.50) and median age at first seizure was 11.00 years (IQR, 7.75-13.20). There were 31 (32.6%) animals in this group between 9.00 and 12.00 years old and 29 (30.5%) were > 12.00 years of age. Within the sex-neuter variable, 24 (25.3%) dogs were neutered females and 22 (23.2%) were neutered males.

There were 179/2834 (6.3%) incident cases retrospectively categorized as reactive seizure cases. Of those 179 cases, 14 (7.8%) cases were recorded with epilepsy within the clinical records. The remaining 165 (92.2%) cases were not recorded with epilepsy in the clinical records. These consisted of 144 (80.4%) purebred dogs. The most common breeds among the reactive seizure cases were Yorkshire Terrier (n = 14, 7.8%), Labrador Retriever (n = 13, 7.3%), Chihuahua (n = 11, 6.1%) and Jack Russell Terrier (n = 9, 5.0%). The most common breed group was “Toy” (n = 43, 24.0%). The median adult body weight was 10.80 kg (IQR, 6.65-27.86), and 58 (32.4%) dogs weighed < 10.00 kg. Median age at first seizure was 6.80 years (IQR, 3.00-11.30). Of the reactive seizure cases, 51 (28.5%) were neutered female dogs (Table 1). Additional supporting information are displayed as supplementary file.

IVETF diagnostic evaluation

There were 1,415/2,834 (49.9%) incident cases with a diagnostic evaluation that achieved IVETF Tier 1 or higher. Of the 245 incident cases diagnosed with epilepsy in the primary care setting, 81 (33.1%) cases received a less than IVETF Tier 1 diagnostic evaluation. Of these 1,415 dogs, 1,130 (79.9%) were purebred. The most common breeds were Labrador Retriever (n = 136, 9.6%), Staffordshire Bull Terrier (n = 95, 6.7%), Jack Russell Terrier (n = 80, 5.7%) and Border Collie (n = 73, 5.2%). The most common KC breed groups were “Gundog” (n = 240, 17.0%), “Toy” (n = 233, 16.5%) and “Terrier” (n = 201, 14.2%). The median adult body weight for dogs with IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation was 16.88 kg (IQR, 8.88-28.84) compared with 15.23 kg (IQR, 7.80-26.86) for dogs that did not reach IVETF Tier 1 diagnostic evaluation (Mann-Whitney U Test, P= .13). Median age at first seizure for dogs with IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation was 5.10 years (IQR, 2.80-8.90) compared with 6.60 years (IQR, 3.50-8.90) for dogs that did not reach IVETF Tier 1 diagnostic evaluation (Mann-Whitney U Test, P< .001).

There were 320 dogs (22.6%) with IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation that were insured compared with 175 of dogs (14.1%) that did not reach IVETF Tier 1 diagnostic evaluation (chi-squared, $P < .001$).

Risk factors for recorded clinical diagnosis with epilepsy

Final multivariable logistic regression modeling identified 3 risk factors significantly associated with a recorded epilepsy diagnosis in the clinical notes. These included: IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation, MRI and CSF analysis. Animals that received IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation had 1.74 times the odds (95% CI, 1.30-2.34; $P < .001$) of clinical epilepsy diagnosis compared to animals that did not reach an IVETF Tier 1 diagnostic evaluation. Animals that received an MRI had 6.19 times the odds (95% CI, 3.03-12.64; $P < .001$) of epilepsy diagnosis compared to animals that did not undergo MRI. Dogs with CSF analysis had 2.80 times the odds (95%, CI 1.13 - 6.94; $P = .03$) of epilepsy diagnosis compared to dogs that did not have CSF analysis (Table 2).

Risk factors for IVETF Tier 1 or higher diagnostic work-up

Multivariable logistic regression modeling identified 5 risk factors significantly associated with IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation: Adult body weight relative to breed and sex mean, age at first seizure, insurance status, clinically recorded with epilepsy and Kennel Club breed group.

Dogs with an adult body weight equal to or higher than their breed and sex mean had 1.37 times the odds (95% CI 1.15 - 1.63; $P < 0.001$) of receiving IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation compared to dogs with a lower adult body weight than their breed and sex mean. Compared to animals ≥ 12 years of age, all age categories for dogs < 12 years had significantly increased odds for receiving IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation. Insured animals had 1.50 times the odds (95% CI, 1.06 - 2.13; $P = .02$) for receiving IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation compared to uninsured animals. Dogs with a clinically recorded diagnosis of epilepsy had 1.74 times the odds (95% CI 1.30 - 2.32; $P < 0.001$) for receiving IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation compared to animals with no recorded diagnosis of epilepsy (Table 3).

Animals in the UK Kennel Club Terrier breed group had 1.40 times the odds (95% CI, 1.07 - 1.83; $P = .01$) of receiving IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation compared to animals that were not Kennel Club-recognized.

Medical management

Of 2,834 incident seizure cases in 2013, 1,960 (69.2%) did not receive any ASD in association with the first seizure event. Of the remaining 874 (30.8%) cases, 719 dogs (25.4%) received a single ASD and 155 (5.5%) an ASD combination in association with the incident 2013 seizure event. Among the cases that were retrospectively classified according to IVETF guidelines, medical treatment was given to 141 (29.1%) dogs with idiopathic epilepsy, 23 (24.2%) with structural epilepsy, 51 (28.5%) with reactive seizure, 358 (30.7%) in which no cause was recorded, and 301 (33.1%) in which the seizure cause could not be classified. Whether dogs with IVETF epilepsy received medical treatment or not did not differ between each IVETF category ($P = .27$). Dogs with seizures that were recorded as having epilepsy in the clinical notes were more likely to receive at least 1 ASD than were dogs with seizures that

were not clinically diagnosed as having epilepsy (148; 60.4% vs 726; 28.0%; $P < .001$). The most commonly used drugs overall were benzodiazepine (360; 12.7%), phenobarbital (271; 9.6%), and imepitoin (61; 2.2%). Dogs with clinically diagnosed epilepsy were more likely to receive phenobarbital (64; 25.8%; $P < .001$), an ASD combination (28; 11.4%; $P < .001$) or imepitoin (20; 8.1%; $P < .001$) compared with animals that were not clinically diagnosed with epilepsy. Benzodiazepine use did not differ between dogs that were or were not diagnosed with epilepsy in the clinical notes ($P = .91$). The most commonly used ASD combinations were benzodiazepine and phenobarbital (91; 3.2%) phenobarbital and potassium bromide (18; 0.6%) and benzodiazepine and imepitoin (16; 0.6%). Dogs with clinically diagnosed epilepsy were more likely to receive the ASD combination phenobarbital and potassium bromide (6; 2.5%; $P < .001$) and phenobarbital and potassium bromide and levetiracetam (3; 1.2%; $P < .001$) than were dogs that were not clinically diagnosed with epilepsy.

Discussion

We report on the etiology, diagnostic evaluation and clinical management of dogs under primary veterinary care affected with seizures in the UK. Our study of retrospective primary care data identified a seizure incidence risk of 0.62%. Using a slightly different case definition, a Swedish study using pet insurance data identified a similar 0.75% incidence risk for epilepsy in 2014. Both of these retrospective studies used large databases of pre-existing health information and each was susceptible to different selection biases on the dogs included. The slightly higher epilepsy rates in insured dogs¹³ could reflect higher diagnostic efforts for insured dogs compared to uninsured dogs.

Retrospective classification identified that 20.5% (idiopathic epileptic 17.1% and structural epileptic 3.4%) of the incident seizure cases met the IVETF criteria for epilepsy compared with just 8.6% of incident seizure cases that were recorded clinically with epilepsy by the veterinary teams. Furthermore, the relatively small overlap (10.4%) of cases that were both clinically diagnosed with epilepsy and that also received a retrospective classification of epilepsy

(idiopathic or structural) indicates substantial discordance and suggests the value of improved education of first opinion practitioners about seizure classification and better dissemination of guidelines ^{2,4} to support clinical recording of epilepsy and seizures with more confidence.

Dogs that were < 12 years of age or insured had a higher probability of receiving an IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation.

Owners of dogs with seizures might not see the value of an extensive diagnostic evaluation for older dogs, possibly because of concerns about limited survival time and potentially poorer prognosis, especially because structural epilepsy might be more likely at this age ^{4,14,15}. Costs of veterinary medical services can rapidly escalate and even a basic clinical evaluation often can exceed the financial limits of many pet owners. Pet insurance may promote access to higher medical standards for companion animals by decreasing financial constraints on diagnostic testing and treatments ^{16,17}. The figure of 14.1% insured dogs might be biased because we focused only on the subset of seizure-affected dogs, but nevertheless seizure cases that were insured were more likely to receive IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation.

Dogs with a higher body weight compared to their sex and breed mean had a higher probability of a higher diagnostic seizure evaluation. Because dogs with increased body weight were more likely to develop status epilepticus¹⁸ compared to lower weight dogs, pet owners may be more willing to support more thorough investigation of animals with status epilepticus¹⁹.

First opinion veterinarians were more likely to diagnose epilepsy when they performed an IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation with or without MRI and CSF analysis (Tier 2)^{4,20,21}. Previous evidence suggests that seizure frequency and intensity influence seizure classification, diagnostic effort and variables considered¹⁹ by first opinion veterinarians. This phenomenon also may have influenced the probability of an epilepsy diagnosis in our study, but we were unable to assess this impact because data were extracted on seizure count only to classify cases as single seizure or multiple seizure events. A considerable proportion (33.1%) of epilepsy cases diagnosed in first opinion practice received less than a Tier 1 diagnostic effort, suggesting that routine first opinion care does not aspire to, or is not expected to, reach Tier 1 diagnostic depth.

With the help of the IVETF scheme published in 2015, a possible underlying seizure etiology can be tentatively arrived at by considering signalment (e.g. age) as well as clinical presentation during or between seizure episodes (e.g. idiopathic vs. structural epilepsy) ⁴. In our study, 26.8% of cases could be classified according to the IVETF guidelines. Our study focused on a time period (2013) before publication of the IVETF guidelines in 2015 and purebred dogs represented the predominant proportion (80.4%) of animals that matched the criteria for idiopathic epilepsy. These findings parallel a previous study that identified 83.6% of idiopathic epileptic dogs as purebred and 16.4% as crossbred dogs ²². Because the distribution of purebred, crossbred and designer dogs was similar in each IVETF category, similar risks for purebreds are likely across the different IVETF categories. The Labrador Retriever, Border Collie and the Staffordshire Bull Terrier were the 3 most common breeds identified in the idiopathic epilepsy group. This result resembles the findings of a previous study ²³. In another study, analysis of clinical records from 87,317 dogs indicated that the Labrador Retriever, Parson (Jack) Russell Terrier and German Shepherd Dog are the breeds with the most frequent epilepsy

diagnosis in the UK ²⁴. In a referral population in Tokyo, Japan Chihuahua, Miniature Dachshund and mixed breed were the 3 most common breeds diagnosed with epilepsy ²¹. Another study from a German referral clinic identified the Border Collie as a breed with a high prevalence of idiopathic epilepsy ²⁵.

The predominant breed status among the structural epilepsy group in our study was purebred. Breed distribution among dogs with structural epilepsy in our study was affected by the overall breed distribution in the UK dog population, and therefore commonly affected breeds are not necessarily predisposed to structural epilepsy. However, results from the multivariable analysis did take into account the different counts of breeds in the study and therefore provide information on breed predisposition, regardless of the popularity of these breeds overall ²⁶. When considering the background population, crossbreds presented the highest number of dogs with structural epilepsy followed by the Labrador Retriever, Staffordshire-Bull-Terrier and Jack Russell Terrier. A study in a referral setting reported crossbreds as being the most common group with structural epilepsy followed by Labrador Retrievers and Boxers ²⁷. In addition, mean age at the first seizure event among dogs with

structural epilepsy in a previous study was 9.99 years, emphasizing that structural epilepsy is more common in older patients ⁴.

Consistent with this finding, dogs ≥ 9 years of age in our study accounted for 63.1% of structural epilepsy cases. Two retrospective studies support these findings and reported increased age at first seizure onset for dogs with structural epilepsy compared to those with idiopathic epilepsy ^{28,29}.

The influence of sex and neuter status on seizure activity is the subject of ongoing VetCompass research, with several investigations suggesting a seizure protective effect of androgens ^{30,31}, with neutered male dogs reported to have increased risk of developing seizures and epilepsy ^{1,23,30}. Our investigation, however, does not support this view because the proportions of neutered dogs both, males and females, were comparable with the wider background population and seizure caseload in our study. Associations between neuter status and outcomes later in life should be considered with caution in cross-sectional studies because of the potential for reverse causality whereby the outcome (e.g. seizures) could have promoted neutering rather than the converse ³².

Initial treatment of seizure patients aims at terminating seizure activity and preventing further seizure events ⁶. American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) and IVETF recommend ASD initiation 1) in the presence of a structural lesion or prior brain disease; 2) for acute repetitive seizures or status epilepticus; 3) if ≥ 2 seizure events occur within a 6-month period; and, 4) in the presence of prolonged, severe, or unusual postictal periods ^{7,33}. The most commonly prescribed ASD in our study were benzodiazepines (12.7%), phenobarbital (9.6%), and imepitoin (2.2%). The dominant role for benzodiazepines is in agreement with previous studies ^{34,35}. A high percentage of animals in our study did not receive medical treatment for their first seizure event. The first seizure event often triggers a period of careful observation of the animal for repeated seizure activity. The high frequency of benzodiazepine prescriptions might be a result of pet owners receiving these for use at home in emergency situations. However, in our study, two-thirds of the dogs with incident seizures did not receive an ASD after the first recorded seizure event, suggesting that UK veterinarians do not routinely start treatment after the first seizure. This observation agrees with the

later published IVETF recommendations not to initiate ASD treatment after the incident seizure event ^{7,36}.

Our study had several limitations, which have been discussed previously ¹. Retrospective seizure identification is based on the reporting veterinarians notes collected in the

VetCompass™ Program, and cases might be mis- or un-classified because of a potential lack of information because veterinary caregivers write notes for the individual management of each case, and not for research purposes; these records then are adapted by VetCompass™ as secondary data for research approach.

Consequently, these data are expected to be formatted to conform with good clinical practice and professional conduct code 37, and to meet the needs of the note-writing veterinarian to optimize patient care but might not include all data fields or meet levels of data completeness required for research ³⁸. Conversely, a surplus of recorded patient information on potential seizure causes might explain the number of unclassifiable cases.

Given the evidential data gap on seizure management for the general dog population, our study provides useful benchmarking information

for practitioners on the etiologies, diagnostic evaluation and management of seizures currently used in general practice in the UK³⁹ and also provide an evidence-based context for other studies that report on cases derived from primary care caseloads. Our study analyzed data from 2013, 2 years before IVETF published their recommendations for classification, diagnostic evaluation and treatment^{2,4,7,36}. Future work could repeat the current study to explore the impact of the IVETF on seizure management by first opinion practitioners.

Conclusion

The substantial differences identified in our study between seizure classifications recorded in clinical records and those retrospectively assigned by researchers according to IVETF guidelines support the need for clearer diagnostic guidelines in clinical practice. Insured and younger dogs are more likely to receive advanced diagnostic evaluation, suggesting that financial and perceived prognostic factors influence case management. Our results suggest that animal welfare and diagnostic certainty can be increased by enhanced uptake of pet

insurance. The benchmark information provided in our study on the current depth of diagnostic evaluation in the context of etiology and treatment could provide a basis for future studies to assess changes over time after release of the IVETF recommendations for classification, diagnostic evaluation and treatment.

Tables

Table 1: Descriptive statistics of incident seizure cases under primary veterinary care in the UK dog population; retrospective IVETF Classification
 Table1: Descriptive statistic results among incident seizure cases in the UK dog population under primary veterinary care; etiologic classification, clinical diagnosis with epilepsy in first opinion setting and diagnostic evaluation

		Retrospective IVETF Classification					
Variable	Category	All cases No. (%)	Idiopathic Epilepsy No. (%)	Structural Epileptic No. (%)	Reactive Seizure No. (%)	Unclassified No. (%)	No Cause Recorded No. (%)
Pure bred	Purebred	2240 (79.0)	389 (80.4)	75 (78.9)	144 (80.4)	718 (78.9)	914 (78.4)
	Crossbred	517 (18.2)	79 (16.3)	20 (21.1)	31 (17.3)	164 (18.0)	223 (19.1)
	Designer	68 (2.4)	16 (3.3)	0 (0.0)	4 (2.2)	26 (2.9)	22 (1.9)
	Unknown	9 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	7 (0.6)
KC breed	Not KC recognized	820 (28.9)	131 (27.1)	27 (28.4)	46 (25.7)	268 (29.5)	348 (29.8)
	Gundog	455 (16.1)	99 (20.5)	10 (10.5)	22 (12.3)	159 (17.5)	165 (14.2)
	Hound	94 (3.3)	21 (4.3)	1 (1.1)	7 (3.9)	29 (3.2)	36 (3.1)
	Pastoral	241 (8.5)	57 (11.8)	8 (8.4)	12 (6.7)	71 (7.8)	93 (8.0)
	Terrier	363 (12.8)	56 (11.6)	17 (17.9)	19 (10.6)	116 (12.7)	155 (13.3)
	Toy	484 (17.1)	78 (16.1)	16 (16.8)	43 (24.0)	149 (16.4)	198 (17.0)
	Utility	235 (8.3)	23 (4.8)	8 (8.4)	18 (10.1)	73 (8.0)	113 (9.7)
	Working	142 (5.0)	19 (3.9)	8 (8.4)	12 (6.7)	45 (4.9)	58 (5.0)
Adult body weight	< 10.00	673 (23.7)	113 (23.3)	17 (17.9)	58 (32.4)	206 (22.6)	279 (23.9)
	10.00 - <= 20.00	449 (15.8)	103 (21.3)	21 (22.1)	19 (10.6)	128 (14.1)	178 (15.3)
	20.00 - <= 30.00	348 (12.3)	86 (17.8)	7 (7.4)	11 (6.1)	117 (12.9)	127 (10.9)
	30.00 - <= 40.00	240 (8.5)	54 (11.2)	6 (6.3)	15 (8.4)	61 (6.7)	104 (8.9)
	>= 40.00	77 (2.7)	12 (2.5)	5 (5.3)	5 (2.8)	34 (3.7)	21 (1.8)

	unrecorded	1047 (36.9)	116 (24.0)	39 (41.1)	71 (39.7)	364 (40.0)	457 (39.2)
		median (IQR)	median (IQR)	median (IQR)	median (IQR)	median (IQR)	median (IQR)
	Median adult Bodyweight (kg)	16.12 (8.33- 28.04)	19.03 (9.34- 29.31)	16.15 (9.00- 28.50)	10.80 (6.65- 27.86)	16.01 (8.43- 28.58)	15.34 (7.89- 26.56)
Adult body weight relative to breed and sex mean	Lower	1265 (44.6)	211 (43.6)	41 (43.2)	78 (43.6)	435 (47.8)	500 (42.9)
	Equal/Higher	1129 (39.8)	249 (51.4)	36 (37.9)	56 (31.3)	360 (39.6)	428 (36.7)
	unrecorded	440 (15.5)	24 (5.0)	18 (18.9)	45 (25.1)	115 (12.6)	238 (20.4)
Age at first Seiz	0.00 - ≤ 0.50	91 (3.2)	4 (0.8)	3 (3.2)	18 (10.1)	26 (2.9)	40 (3.4)
	0.50 - ≤ 3.0 0	622 (21.9)	229 (47.3)	6 (6.3)	30 (16.8)	188 (20.7)	169 (14.5)
	3.00 - ≤ 6.0 0	728 (25.7)	251 (51.9)	8 (8.4)	31 (17.3)	203 (22.3)	235 (20.2)
	6.00 - ≤ 9.0 0	533 (18.8)	0 (0.0)	18 (18.9)	28 (15.6)	230 (25.3)	257 (22.0)
	9.00 - ≤ 12. 00	397 (14.0)	0 (0.0)	31 (32.6)	37 (20.7)	141 (15.5)	188 (16.1)
	≥ 12.00	444 (15.7)	0 (0.0)	29 (30.5)	31 (17.3)	116 (12.7)	268 (23.0)
	Unrecorded	19 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.2)	6 (0.7)	9 (0.8)
		median (IQR)	median (IQR)	median (IQR)	median (IQR)	median (IQR)	median (IQR)
	Median Age at first seizure	6.00 (3.00- 10.10)	3.15 (2.15- 4.40)	11.00 (7.75- 13.20)	6.80 (3.00- 11.30)	6.50 (3.25- 9.70)	7.70 (4.00- 11.90)
Sex	Female	1240 (43.8)	152 (31.4)	47 (49.5)	103 (57.5)	392 (43.1)	546 (46.8)
	Male	1587 (56.0)	331 (68.4)	48 (50.5)	76 (42.5)	517 (56.8)	615 (52.7)
	Unrecorded	7 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.4)
Neuter status	Entire	891 (31.4)	149 (30.8)	29 (30.5)	63 (35.2)	271 (29.8)	379 (32.5)
	Neutered	1303 (46.0)	262 (54.1)	46 (48.4)	78 (43.6)	403 (44.3)	514 (44.1)

	Unknown	640 (22.6)	73 (15.1)	20 (21.1)	38 (21.2)	236 (25.9)	273 (23.4)
Sex- neut	Female/Entire	335 (11.8)	37 (7.6)	11 (11.6)	31 (17.3)	103 (11.3)	153 (13.1)
	Female/Neutered	625 (22.1)	96 (19.8)	24 (25.3)	51 (28.5)	184 (20.2)	270 (23.2)
	Female/unrecorded	280 (9.9)	19 (3.9)	12 (12.6)	21 (11.7)	105 (11.5)	123 (10.5)
	Male/Entire	550 (19.4)	111 (22.9)	18 (18.9)	32 (17.9)	167 (18.4)	222 (19.0)
	Male/Neutered	677 (23.9)	166 (34.3)	22 (23.2)	27 (15.1)	219 (24.1)	243 (20.8)
	Male/unrecorded	360 (12.7)	54 (11.2)	8 (8.4)	17 (9.5)	131 (14.4)	150 (12.9)
	unrecorded/ unrecorded	7 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.4)
Insurance	Insured	521 (18.4)	137 (28.3)	13 (13.7)	28 (15.6)	190 (20.9)	153 (13.1)
	Not insured	217 (7.7)	26 (5.4)	7 (7.4)	11 (6.1)	81 (8.9)	92 (7.9)
	unrecorded	2096 (74.0)	321 (66.3)	75 (78.9)	140 (78.2)	639 (70.2)	921 (79.0)

Table1: Descriptive statistic results among incident seizure cases in the UK dog population under primary veterinary care; etiologic classification, clinical diagnosis with epilepsy in first opinion setting and diagnostic evaluation

Table 2: Final breed multivariable logistic regression results for risk factors associated with clinical diagnosis with epilepsy in first opinion setting from all incident seizure cases under primary veterinary care in the UK dog population

Variable	Category	Odds ratio	95% CI		Category P-value	Variable P-value
IVETF Tier 1	below IVETF Tier 1	Base				P < 0.001
	IVETF Tier 1 or higher	1.74	1.30	2.34	< 0.001	
	unrecorded	0.89	0.44	1.78	0.733	
MRI	No MRI	Base				P < 0.001
	MRI	6.19	3.03	12.64	< 0.001	
CSF	No CSF	Base				P < 0.001

	CSF	2.80	1.13	6.94	0.027	
--	-----	------	------	------	-------	--

Table 2: Risk factors for clinical diagnosis with epilepsy in first opinion setting from incident seizure cases under primary veterinary care in the UK dog population; Base = comparison group

Table 3: Multivariable logistic regressions results: Risk factors for receiving IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation

Variable	Category	Odds ratio	95% CIa		Category P-value	Variable P-value
Body weight relative to breed mean	Lower	Base				P < 0.001
	Equal/Higher	1.37	1.15	1.63	< 0.001	
	Unrecorded	0.72	0.55	0.94	0.015	
Age at first seizure (years)	0.00 - ≤ 0.50	2.50	1.50	4.18	< 0.001	P < 0.001
	0.50 - ≤ 3.00	2.87	2.16	3.81	< 0.001	
	3.00 - ≤ 6.00	2.01	1.54	2.63	< 0.001	
	6.00 - ≤ 9.00	1.74	1.31	2.31	< 0.001	
	9.00 - ≤ 12.00	1.67	1.23	2.26	0.001	
	≥ 12.00	Base				
Insurance Status	is insured	1.50	1.06	2.13	0.024	P < 0.001
	not insured	Base				
	Unrecorded	0.92	0.67	1.28	0.630	
Clinically recoded with epilepsy	Not epileptic	Base				P < 0.001
	Epileptic	1.74	1.30	2.32	< 0.001	

Table 3: Risk factors for receiving an IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation among incident seizure cases under primary veterinary care in the UK dog population; Base = comparison group

References

1. Erlen A, Potschka H, Volk HA, et al. Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors. *Journal of veterinary internal medicine* 2018;5:1665-1676.
2. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJ, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res* 2015;11:182.
3. Brauer C, Jambroszyk M, Tipold A. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *The Veterinary Journal* 2011;2011:272-275.
4. De Risio L, Bhatti S, Muñana K, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC veterinary research* 2015;11:148.
5. Fitzpatrick N, Yeadon R. Working algorithm for treatment decision making for developmental disease of the medial compartment of the elbow in dogs. *Veterinary Surgery* 2009;38:285-300.
6. Nair P, Kalita J, Misra U. Status epilepticus: Why, what, and how Medknow Publications; 2011.
7. Bhatti SF, 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.
8. VetCompass. VetCompass™ Programme. In. London: RVC Electronic Media Unit; 2020.
9. O'Neill DG, Lee MM, Brodbelt DC, et al. Corneal ulcerative disease in dogs under primary veterinary care in England: epidemiology and clinical management. *Canine Genetics and Epidemiology* 2017;4:5.

10. Oliver JAC, Gould DJ. Survey of ophthalmic abnormalities in the labradoodle in the UK. *The Veterinary record* 2012;170:390.
11. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*, 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2003.
12. Dohoo IR, Martin SW, Stryhn H. *Methods in epidemiologic research*. Charlottetown, Prince Edward Island: VER Inc.; 2012.
13. Heske L, Nødtvedt A, Jäderlund KH, et al. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis. *The Veterinary Journal* 2014;202:471-476.
14. Heidner GL, Kornegay JN, Page RL, et al. Analysis of survival in a retrospective study of 86 dogs with brain tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1991;5:219-226.
15. Schwartz M, Lamb CR, Brodbelt DC. Canine intracranial neoplasia: clinical risk factors for development of epileptic seizures. *Journal of small animal practice* 2011;52:632-637.
16. Egenvall A, Bonnett BN, Olson P, et al. Validation of computerized Swedish dog and cat insurance data against veterinary practice records. *Preventive Veterinary Medicine* 1998;36:51-65.
17. Egenvall A, Nødtvedt A, Penell J, et al. Insurance data for research in companion animals, benefits and limitations. *Acta Vet Scand* 2009;51.
18. Saito M, Muñana KR, Sharp NJ, et al. Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990–1996). *J Am Vet Med Assoc* 2001;219.
19. Zimmermann R, Hülsmeier Vi, Sauter-louis C. Status Epilepticus and Epileptic Seizures in Dogs. *J Vet Intern Med* 2009;23:970-976.

20. De Risio L, Platt SR. Canine and feline epilepsy. Wallingford: CABI Publ.; 2014;VIII, 591 S.
21. Hamamoto Y, Hasegawa D, Mizoguchi S, et al. Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification 2015 (2003–2013): etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan. *BMC Veterinary Research* 2016;12:248.
22. Fredsø N, Toft N, Sabers A, et al. A prospective observational longitudinal study of new-onset seizures and newly diagnosed epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research* 2017;13:54.
23. Short A, Dunne A, Lohi H, et al. Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: an epidemiological approach. *Veterinary Record-English Edition* 2011;169:48.
24. Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec* 2013;172:338.
25. Zimmermann R, Steinberg TA, Raith K, et al. Canine status epilepticus due to acute intoxication. *Tieraerztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere* 2010;38:285-294.
26. O'Neill DG, Corah CH, Church DB, et al. Lipoma in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and breed associations. *Canine Genetics and Epidemiology* 2018;5:9.
27. Ghormley TM, Feldman DG, Cook Jr JR. Epilepsy in dogs five years of age and older: 99 cases (2006–2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2015;246:447-450.
28. Pákozdy A, Leschnik M, Tichy AG, et al. Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung* 2008;56.

29. Armaşu M, Packer R, Cook S, et al. An exploratory study using a statistical approach as a platform for clinical reasoning in canine epilepsy. *The Veterinary Journal* 2014;202:292-296.
30. Van Meervenne SAE, Volk HA, Matiasek K, et al. The influence of sex hormones on seizures in dogs and humans. *The Veterinary Journal* 2014;201:15-20.
31. Rhodes ME, Frye CA. Androgens in the hippocampus can alter, and be altered by, ictal activity. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2004;78:483-493.
32. Jacka FN, Cherbuin N, Anstey KJ, et al. Does reverse causality explain the relationship between diet and depression? *Journal of Affective Disorders* 2015;175:248-250.
33. Podell M, Volk H, Berendt M, et al. 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *Journal of veterinary internal medicine* 2016;30:477-490.
34. Blades Golubovic S, Rossmeisl JH. Status epilepticus in dogs and cats, part 2: treatment, monitoring, and prognosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2017;27:288-300.
35. Tesoro EP, Brophy GM. Pharmacological management of seizures and status epilepticus in critically ill patients. *Journal of pharmacy practice* 2010;23:441-454.
36. Potschka H, Fischer A, Löscher W. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Vet Res* 2015;11:177.
37. RCVS. Code of Professional Conduct for Veterinary Surgeons. In: RCVS, ed. London: Royal College of Veterinary Surgeons; 2019.
38. O'Neill DG, Church DB, McGreevy PD, et al. Approaches to canine health surveillance. *Canine Genetics and Epidemiology* 2014;1:2.

39. Viner B. Using audit to improve clinical effectiveness. In Practice 2009;31:240-243.

Supplementary Data

Tables and data in this paragraph offer an extended access on statistical and analytical results of the investigation “Seizures in dogs under primary veterinary care in the United Kingdom: etiology, diagnostic testing and clinical management “.

Tables

Table 1: Descriptive statistics of incident seizure cases under primary veterinary care in the UK dog population subdivided in retrospective IVETF Classification, epilepsy diagnosis in first opinion setting and diagnostic evaluation classification

						Retrospective IVETF Classification		Clinically diagnosed with epilepsy in first opinion setting		Diagnostic Work-up		
		All cases No. (%)	Idio pathic Epilepsy No. (%)	Struct ural Epileptic No. (%)	R eac tive Se izur e No. (%)	Uncla ssifie d No. (%)	No Caus e Rec orde d No. (%)	Epile ptic No. (%)	N ot E pil eptic No. (%)	No. below IVETF Tier 1 Work -up (%)	N o. of IV E T F Tier 1 or higher	N o in fo
T o t a l		2834 (100.0)	48 (1.7)	95 (3.4)	179 (6.3)	910 (32.1)	1166 (41.1)	245 (8.6)	2589 (91.4)	1242 (43.8)	147 (4.9)	177 (6.2)

Pur re bre red		2240 (79.0)	38 9 (8 0. 4)	75 (78.9)	14 4 (8 0. 4)	718 (78.9)	914 (78. 4)	54 (22.0)	46 3 (1 7. 9)	242 (19.5)	23 7 (1 6. 7)	38 (2 1. 5)
	Cross bred	517 (18.2)	79 (1 6. 3)	20 (21.1)	31 (1 7. 3)	164 (18.0)	223 (19. 1)	5(2.0)	63 (2 (2 .4)	24 (1.9)	41 (2 .9)	3 (1 .7)
	Des igner	68 (2.4)	16 (3 .3)	0(0.0)	4 (2 .2)	26 (2.9)	22 (1.9)	185 (75.5)	20 55 (7 9. 4)	974 (78.4)	11 30 (7 9. 9)	13 6 (7 6. 8)
	Unk nown	9(0.3)	0 (0 .0)	0(0.0)	0 (0 .0)	2(0.2)	7 (0.6)	1(0.4)	8 (0 .3)	2(0.2)	7 (0 .5)	0 (0 .0)
B r e e d s	Cross bred	517 (18.2)	79 (1 6. 3)	20 (21.1)	31 (1 7. 3)	164 (18.0)	223 (19. 1)	54 (22.0)	46 3 (1 7. 9)	242 (19.5)	23 7 (1 6. 7)	38 (2 1. 5)
	Pur bred	339 (12.0)	49 (1 0. 1)	13 (13.7)	28 (1 5. 6)	101 (11.1)	148 (12. 7)	34 (13.9)	30 5 (1 1. 8)	145 (11.7)	16 9 (1 1. 9)	25 (1 4. 1)
	Lab rad or Retr iever	243 (8.6)	63 (1 3. 0)	6(6.3)	13 (7 .3)	78 (8.6)	83 (7.1)	24 (9.8)	21 9 (8 .5)	97 (7.8)	13 6 (9 .6)	10 (5 .6)
	Staf ford shire Bull Terra ier	173 (6.1)	35 (7 .2)	8(8.4)	8 (4 .5)	51 (5.6)	71 (6.1)	10 (4.1)	16 3 (6 .3)	70 (5.6)	95 (6 .7)	8 (4 .5)
	Jac k Rus sell Terra ier	165 (5.8)	23 (4 .8)	4(4.2)	9 (5 .0)	57 (6.3)	72 (6.2)	12 (4.9)	15 3 (5 .9)	76 (6.1)	80 (5 .7)	9 (5 .1)
	Yor kshi re Terra ier	141 (5.0)	18 (3 .7)	4(4.2)	14 (7 .8)	38 (4.2)	67 (5.7)	7(2.9)	13 4 (5 .2)	64 (5.2)	62 (4 .4)	15 (8 .5)

	Bor der Coll ie	130 (4.6)	36 (7 .4)	4 (4.2)	3 (1 .7)	37 (4.1)	50 (4.3)	19 (7.8)	11 (4 .3)	51 (4.1)	73 (5 .2)	6 (3 .4)
	Pug	86 (3.0)	19 (3 .9)	4 (4.2)	6 (3 .4)	29 (3.2)	28 (2.4)	7 (2.9)	79 (3 .1)	37 (3.0)	43 (3 .0)	6 (3 .4)
	Chi hua hua	83 (2.9)	14 (2 .9)	2 (2.1)	11 (6 .1)	23 (2.5)	33 (2.8)	3 (1.2)	80 (3 .1)	40 (3.2)	37 (2 .6)	6 (3 .4)
	Ger man She phe rd Dog	80 (2.8)	15 (3 .1)	4 (4.2)	7 (3 .9)	26 (2.9)	28 (2.4)	8 (3.3)	72 (2 .8)	37 (3.0)	38 (2 .7)	5 (2 .8)
	Cav alie r Kin g Cha rles Spa niel	78 (2.8)	13 (2 .7)	3 (3.2)	3 (1 .7)	30 (3.3)	29 (2.5)	6 (2.4)	72 (2 .8)	31 (2.5)	46 (3 .3)	1 (0 .6)
	Bor der Terr ier	75 (2.6)	12 (2 .5)	3 (3.2)	3 (1 .7)	30 (3.3)	27 (2.3)	3 (1.2)	72 (2 .8)	28 (2.3)	45 (3 .2)	2 (1 .1)
	Box er	74 (2.6)	6 (1 .2)	4 (4.2)	7 (3 .9)	25 (2.7)	32 (2.7)	5 (2.0)	69 (2 .7)	35 (2.8)	38 (2 .7)	1 (0 .6)
	We st Hig hlan d Whi te Terr ier	54 (1.9)	2 (0 .4)	2 (2.1)	5 (2 .8)	16 (1.8)	29 (2.5)	7 (2.9)	47 (1 .8)	19 (1.5)	28 (2 .0)	7 (4 .0)
	Shi h- tzu	48 (1.7)	3 (0 .6)	2 (2.1)	4 (2 .2)	13 (1.4)	26 (2.2)	3 (1.2)	45 (1 .7)	25 (2.0)	19 (1 .3)	4 (2 .3)
	Coc ker Spa niel	47 (1.7)	7 (1 .4)	1 (1.1)	4 (2 .2)	16 (1.8)	19 (1.6)	0 (0.0)	47 (1 .8)	20 (1.6)	27 (1 .0)	0 (0 .0)
	Gol den Retr ieve r	46 (1.6)	6 (1 .2)	1 (1.1)	2 (1 .1)	21 (2.3)	16 (1.4)	5 (2.0)	41 (1 .6)	21 (1.7)	21 (1 .5)	4 (2 .3)

	Beagle	32 (1.1)	12 (2.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	11 (1.2)	8 (0.7)	4 (1.6)	28 (1.1)	10 (0.8)	17 (1.2)	5 (2.8)
	Springer Spiel	32 (1.1)	9 (1.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	11 (1.2)	11 (0.9)	3 (1.2)	29 (1.1)	18 (1.4)	14 (1.0)	0 (0.0)
	Designer	31 (1.1)	6 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	11 (1.2)	13 (1.1)	1 (0.4)	30 (1.2)	11 (0.9)	19 (1.3)	1 (0.6)
	Lhasa Apsolo	31 (1.1)	4 (0.8)	1 (1.1)	2 (1.1)	10 (1.1)	14 (1.2)	6 (2.4)	25 (1.0)	16 (1.3)	12 (0.8)	3 (1.7)
	Bichon	29 (1.0)	4 (0.8)	1 (1.1)	3 (1.7)	8 (0.9)	13 (1.1)	1 (0.4)	28 (1.1)	16 (1.3)	12 (0.8)	1 (0.6)
	British Bulldog	25 (0.9)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	7 (0.8)	14 (1.2)	1 (0.4)	24 (0.9)	13 (1.0)	11 (0.8)	1 (0.6)
	English Springer Spiel	23 (0.8)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.0)	11 (0.9)	1 (0.4)	22 (0.8)	8 (0.6)	11 (0.8)	4 (2.3)
	Miniatur Schнауzer	22 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.1)	6 (0.7)	13 (1.1)	0 (0.0)	22 (0.8)	12 (1.0)	9 (0.6)	1 (0.6)
	Lurcher	19 (0.7)	4 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.1)	8 (0.9)	5 (0.4)	1 (0.4)	18 (0.7)	8 (0.6)	10 (0.7)	1 (0.6)
	Pomeranien	19 (0.7)	4 (0.8)	1 (1.1)	2 (1.1)	6 (0.7)	6 (0.5)	1 (0.4)	18 (0.7)	7 (0.6)	10 (0.7)	2 (1.1)
	Husky	18 (0.6)	8 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.6)	3 (0.3)	6 (0.5)	3 (1.2)	15 (0.6)	7 (0.6)	10 (0.7)	1 (0.6)
	Labrador le	18 (0.6)	6 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	7 (0.8)	4 (0.3)	3 (1.2)	15 (0.6)	5 (0.4)	12 (0.8)	1 (0.6)

	Patterdale Terrier	18 (0.6)	5 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (0.9)	4 (0.3)	0 (0.0)	18 (0.7)	9 (0.6)	0 (0.0)
	Dogged Bordeaux	17 (0.6)	4 (0.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (0.5)	7 (0.6)	2 (0.8)	15 (0.6)	6 (0.5)	10 (0.7)
	Miniature Dachshund	16 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	4 (0.4)	7 (0.6)	1 (0.4)	15 (0.6)	7 (0.6)	9 (0.6)
	King Charles Spaniel	16 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.7)	7 (0.6)	2 (0.8)	14 (0.5)	6 (0.5)	9 (0.6)
	Basset Hound	14 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	5 (0.5)	7 (0.6)	0 (0.0)	14 (0.5)	10 (0.8)	2 (0.1)
	Poodle	14 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (1.0)	5 (0.4)	0 (0.0)	14 (0.5)	10 (0.8)	4 (0.3)
	Rottweiler	14 (0.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.2)	9 (0.8)	1 (0.4)	13 (0.5)	5 (0.4)	6 (0.4)
	Akita	13 (0.5)	1 (0.2)	1 (1.1)	1 (0.6)	5 (0.5)	5 (0.4)	4 (1.6)	9 (0.3)	7 (0.6)	5 (0.4)
	Weimaraner	13 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)	7 (0.8)	4 (0.3)	0 (0.0)	13 (0.5)	6 (0.5)	7 (0.5)
	French Bulldog	12 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.5)	5 (0.4)	2 (0.8)	10 (0.4)	5 (0.4)	6 (0.4)
	Unknown	9 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)	7 (0.6)	1 (0.4)	8 (0.3)	2 (0.2)	7 (0.5)

K C B r e e d G r o u p	Not KC reco gniz ed	820 (28.9)	13 1 (2 7. 1)	27 (28.4)	46 (2 5. 7)	268 (29.5)	348 (29. 8)	76 (31.0)	74 4 (2 8. 7)	374 (30.1)	39 4 (2 7. 8)	52 (2 9. 4)
	Gun dog	455 (16.1)	99 (2 0. 5)	10 (10.5)	22 (1 2. 3)	159 (17.5)	165 (14. 2)	38 (15.5)	41 7 (1 6. 1)	192 (15.5)	24 0 (1 7. 0)	23 (1 3. 0)
	Hou nd	94 (3.3)	21 (4 .3)	1 (1.1)	7 (3 .9)	29 (3.2)	36 (3.1)	9 (3.7)	85 (3 .3)	37 (3.0)	48 (3 .4)	9 (5 .1)
	Past oral	241 (8.5)	57 (1 1. 8)	8 (8.4)	12 (6 .7)	71 (7.8)	93 (8.0)	28 (11.4)	21 3 (8 .2)	96 (7.7)	13 0 (9 .2)	15 (8 .5)
	Terr ier	363 (12.8)	56 (1 1. 6)	17 (17.9)	19 (1 0. 6)	116 (12.7)	155 (13. 3)	28 (11.4)	33 5 (1 2. 9)	141 (11.4)	20 1 (1 1. 2)	21 (1 1. 9)
	Toy	484 (17.1)	78 (1 6. 1)	16 (16.8)	43 (2 4. 0)	149 (16.4)	198 (17. 0)	31 (12.7)	45 3 (1 7. 5)	214 (17.2)	23 3 (1 6. 5)	37 (2 0. 9)
	Util ity	235 (8.3)	23 (4 .8)	8 (8.4)	18 (1 0. 1)	73 (8.0)	113 (9.7)	19 (7.8)	21 6 (8 .3)	125 (10.1)	97 (6 .9)	13 (7 .3)
	Wo rkin g	142 (5.0)	19 (3 .9)	8 (8.4)	12 (6 .7)	45 (4.9)	58 (5.0)	16 (6.5)	12 6 (4 .9)	63 (5.1)	72 (5 .1)	7 (4 .0)

A d u l t B o d y w e i g h t (k g)	< 10. 00	673 (23.7)	11 3 (2 3. 3)	17 (17.9)	58 (3 2. 4)	206 (22.6)	279 (23. 9)	50 (20.4)	62 3 (2 4. 1)	307 (24.7)	33 4 (2 3. 6)	32 (1 8. 1)
	10. 00 - ≤ 20. 00	449 (15.8)	10 3 (2 1. 3)	21 (22.1)	19 (1 0. 6)	128 (14.1)	178 (15. 3)	57 (23.3)	39 2 (1 5. 1)	179 (14.4)	25 0 (1 7. 7)	20 (1 1. 3)
	20. 00 - ≤ 30. 00	348 (12.3)	86 (1 7. 8)	7 (7.4)	11 (6 .1)	117 (12.9)	127 (10. 9)	33 (13.5)	31 5 (1 2. 2)	148 (11.9)	19 1 (1 3. 5)	9 (5 .1)
	30. 00 - ≤ 40. 00	240 (8.5)	54 (1 1. 2)	6 (6.3)	15 (8 .4)	61 (6.7)	104 (8.9)	29 (11.8)	21 1 (8 .1)	103 (8.3)	12 3 (8 .7)	14 (7 .9)
	≥ 40. 00	77 (2.7)	12 (2 .5)	5 (5.3)	5 (2 .8)	34 (3.7)	21 (1.8)	5 (2.0)	72 (2 .8)	31 (2.5)	44 (3 .1)	2 (1 .1)
	unr e c o r d e d	1047 (36.9)	11 6 (2 4. 0)	39 (41.1)	71 (3 9. 7)	364 (40.0)	457 (39. 2)	71 (29.0)	97 6 (3 7. 7)	474 (38.2)	47 3 (3 3. 4)	10 0 (5 6. 5)
		media n (IQR)	m e d i a n	media n (IQR)	m e d i a n	media n (IQR)	medi an (IQ R)	media n (IQR)	m e d i a n	media n (IQR)	m e d i a n	m e d i a n
	Me d i a n a d u l t B o d y w e i g h t (k g)	16.12 (8.33- 28.04)	19 .0 3 (9 .3 4- 29 .3 1)	16.15 (9.00- 28.50)	10 .8 0 (6 .6 5- 5- .8 6)	16.01 (8.43- 28.58)	15.3 4 (7.8 9- 26.5 6)	17.60 (9.88- 29.28)	15 .5 8 (8 .1 3- 27 .8 7)	15.23 (7.80- 26.86)	16 .8 8 (8 .8 8- 28 .8 4)	15 .3 9 (7 .5 3- 25 .4 4)

A d u l t B o d y w e i g h t r e l a t i v e t o b r e e d a n d s e x m e a n	Lo wer	1265 (44.6)	21 1 (4 3. 6)	41 (43.2)	78 (4 3. 6)	435 (47.8)	500 (42. 9)	122 (49.8)	11 43 (4 4. 1)	583 (46.9)	61 8 (4 3. 7)	64 (3 6. 2)
	Equ al/H ighe r	1129 (39.8)	24 9 (5 1. 4)	36 (37.9)	56 (3 1. 3)	360 (39.6)	428 (36. 7)	95 (38.8)	10 34 (3 9. 9)	437 (35.2)	63 4 (4 4. 8)	58 (3 2. 8)
	unr ecor ded	440 (15.5)	24 (5 .0)	18 (18.9)	45 (2 5. 1)	115 (12.6)	238 (20. 4)	28 (11.4)	41 2 (1 5. 9)	222 (17.9)	16 3 (1 1. 5)	55 (3 1. 1)
A g e a t f i r st S e i z u	0.0 0 - ≤ 0.5 0	91 (3.2)	4 (0 .8)	3(3.2)	18 (1 0. 1)	26 (2.9)	40 (3.4)	3(1.2)	88 (3 .4)	43 (3.5)	43 (3 .0)	5 (2 .8)

	0.5 0 - ≤ 3. 00	622 (21.9)	22 9 (4 7. 3)	6 (6.3)	30 (1 6. 8)	188 (20.7)	169 (14. 5)	64 (26.1)	55 8 (2 1. 6)	225 (18.1)	37 2 (2 6. 3)	25 (1 4. 1)
	3.0 0 - ≤ 6. 00	728 (25.7)	25 1 (5 1. 9)	8 (8.4)	31 (1 7. 3)	203 (22.3)	235 (20. 2)	59 (24.1)	66 9 (2 5. 8)	303 (24.4)	39 6 (2 8. 0)	29 (1 6. 4)
	6.0 0 - ≤ 9. 00	533 (18.8)	0 (0 .0)	18 (18.9)	28 (1 5. 6)	230 (25.3)	257 (22. 0)	45 (18.4)	48 8 (1 8. 8)	235 (18.9)	26 3 (1 8. 6)	35 (1 9. 8)
	9.0 0 - ≤ 1 2.0 0	397 (14.0)	0 (0 .0)	31 (32.6)	37 (2 0. 7)	141 (15.5)	188 (16. 1)	37 (15.1)	36 0 (1 3. 9)	183 (14.7)	18 5 (1 3. 1)	29 (1 6. 4)
	≥ 1 2.0 0	444 (15.7)	0 (0 .0)	29 (30.5)	31 (1 7. 3)	116 (12.7)	268 (23. 0)	36 (14.7)	40 8 (1 5. 8)	246 (19.8)	14 7 (1 0. 4)	51 (2 8. 8)
	Unr ecor ded	19 (0.7)	0 (0 .0)	0 (0.0)	4 (2 .2)	6 (0.7)	9 (0.8)	1 (0.4)	18 (0 .7)	7 (0.6)	9 (0 .6)	3 (1 .7)
		media n (IQR)	m ed ia n (I Q R)	media n (IQR)	m ed ia n (I Q R)	media n (IQR)	medi an (IQ R)	media n (IQR)	m ed ia n (I Q R)	media n (IQR)	m ed ia n (I Q R)	m ed ia n (I Q R)
	Me dia n Age at fir st seiz ure	6.00 (3.00- 10.10)	3. 15 (2 .1 5- 4. 40)	11.00 (7.75- 13.20)	6. 80 (3 .0 0- 11 .3 0)	6.50 (3.25- 9.70)	7.70 (4.0 0- 11.9 0)	5.75 (3.00- 10.45)	6. 00 (3 .0 0- 10 .1 0)	6.60 (3.50- 8.90)	5. 10 (2 .8 0- 8. 90)	8. 45 (4 .9 0- 12 .5 0)
S e x	Fe ma le	1240 (43.8)	15 2 (3 1. 4)	47 (49.5)	10 3 (5 7. 5)	392 (43.1)	546 (46. 8)	111 (45.3)	11 29 (4 3. 6)	556 (44.8)	59 4 (4 2. 0)	90 (5 0. 8)
	Mal e	1587 (56.0)	33 1 (6 8. 4)	48 (50.5)	76 (4 2. 5)	517 (56.8)	615 (52. 7)	133 (54.3)	14 54 (5 6. 2)	683 (55.0)	81 7 (5 7. 7)	87 (4 9. 2)

	Unrecorded	7 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.4)	1 (0.4)	6 (0.2)	3 (0.2)	4 (0.3)	0 (0.0)
Neutrestatu	Entire	891 (31.4)	149 (30.8)	29 (30.5)	63 (35.2)	271 (29.8)	379 (32.5)	89 (36.6)	802 (31.0)	398 (32.0)	43 (30.6)	60 (33.9)
	Neutered	1303 (46.0)	262 (54.1)	46 (48.4)	78 (43.6)	403 (44.3)	514 (44.1)	112 (45.7)	1191 (46.0)	556 (44.8)	68 (48.1)	66 (37.3)
	Unknown	640 (22.6)	73 (15.1)	20 (21.1)	38 (21.2)	236 (25.9)	273 (23.4)	44 (18.0)	596 (23.0)	288 (23.2)	30 (21.3)	51 (28.8)
Sex-neuter	Female/Entire	335 (11.8)	37 (7.6)	11 (11.6)	31 (17.3)	103 (11.3)	153 (13.1)	36 (14.7)	229 (11.5)	155 (12.5)	15 (10.8)	27 (15.3)
	Female/Neutered	625 (22.1)	96 (19.8)	24 (25.3)	51 (28.5)	184 (20.2)	270 (23.2)	51 (20.8)	574 (22.2)	271 (21.8)	31 (22.0)	43 (24.3)
	Female/unrecorded	280 (9.9)	19 (3.9)	12 (12.6)	21 (11.7)	105 (11.5)	123 (10.5)	24 (9.8)	256 (9.9)	130 (10.5)	13 (9.2)	20 (11.3)
	Male/Entire	550 (19.4)	111 (22.9)	18 (18.9)	32 (17.9)	167 (18.4)	222 (19.0)	52 (21.2)	498 (19.2)	240 (19.3)	27 (19.6)	33 (18.6)
	Male/Neutered	677 (23.9)	166 (34.3)	22 (23.2)	27 (15.1)	219 (24.1)	243 (20.8)	61 (24.9)	616 (23.8)	285 (22.9)	36 (26.1)	23 (13.0)

	Mal e/un reco rde d	360 (12.7)	54 (1 1. 2)	8 (8.4)	17 (9 .5)	131 (14.4)	150 (12. 9)	20 (8.2)	34 0 (1 3. 1)	158 (12.7)	17 1 (1 2. 1)	31 (1 7. 5)
	unr e c o r d e d/ unr e c o r d e d	7 (0.2)	1 (0 .2)	0 (0.0)	0 (0 .0)	1 (0.1)	5 (0.4)	1 (0.4)	6 (0 .2)	3 (0.2)	4 (0 .3)	0 (0 .0)
I n s u r a n c e S t a t u s	Insu red	521 (18.4)	13 7 (2 8. 3)	13 (13.7)	28 (1 5. 6)	190 (20.9)	153 (13. 1)	10 (4.1)	20 7 (8 .0)	175 (14.1)	32 0 (2 2. 6)	26 (1 4. 7)
	Not insu red	217 (7.7)	26 (5 .4)	7 (7.4)	11 (6 .1)	81 (8.9)	92 (7.9)	44 (18.0)	47 7 (1 8. 4)	100 (8.1)	97 (6 .9)	20 (1 1. 3)
	unr e c o r d e d	2096 (74.0)	32 1 (6 6. 3)	75 (78.9)	14 0 (7 8. 2)	639 (70.2)	921 (79. 0)	191 (78.0)	19 05 (7 3. 6)	967 (77.9)	99 8 (7 0. 5)	13 1 (7 4. 0)
D i a g n o s t i c W o r k - u p	belo w IVE TF Tier 1	1242 (43.8)	0 (0 .0)	48 (50.5)	67 (3 7. 4)	445 (48.9)	682 (58. 5)	81 (33.1)	11 61 (4 4. 8)			

	IVE TF Tier lor hig her	1415 (49.9)	48 4 (1 00 .0)	47 (49.5)	10 3 (5 7. 5)	439 (48.2)	342 (29. 3)	154 (62.9)	12 61 (4 8. 7)			
	unr ecor ded	177 (6.2)	0 (0 .0)	0(0.0)	9 (5 .0)	26 (2.9)	142 (12. 2)	10 (4.1)	16 7 (6 .5)			
	MR I	80 (2.8)	18 (3 .7)	1(1.1)	2 (1 .1)	32 (3.5)	27 (2.3)	34 (13.9)	46 (1 .8)	30 (2.4)	48 (3 .4)	2 (1 .1)
	CS F	47 (1.7)	8 (1 .7)	1(1.1)	1 (0 .6)	20 (2.2)	17 (1.5)	23 (9.4)	24 (0 .9)	19 (1.5)	27 (1 .9)	1 (0 .6)
C l i n i c a l l y r e c o d e d w i t h e p i l e p s y v i e	Not epi lepti c	2589 (91.4)								1161 (93.5)	12 61 (8 9. 4 1)	16 7 (9 4. 4 4)
	epi lepti c	245 (8.6)								81 (6.5)	15 4 (1 0. 9)	10 (5 .6)

Table 1: Descriptive statistic results among incident seizure cases in the UK dog population under primary veterinary care; etiologic classification, clinical diagnosis with epilepsy in first opinion setting and diagnostic evaluation

Table 2: Final breed multivariable logistic regression results for risk factors associated with clinical diagnosis with epilepsy in first opinion setting from all incident seizure cases under primary veterinary care in the UK dog population

Variable	Category	Odds ratio	95% CIa		Category P-value	Variable P-value = 0.495
Breeds	Labrador Retriever	Base				
	Akita	6.01	1.59	22.82	0.008	
	Beagle	2.07	0.65	6.60	0.22	
	Bichon	0.33	0.04	2.83	0.31	
	Boxer	0.70	0.24	2.00	0.50	
	British Bulldog	0.58	0.073	4.56	0.60	
	French Bulldog	2.32	0.44	12.37	0.32	
	Chihuahua	0.41	0.11	1.47	0.171	
	Cavalier King Charles Spaniel	1.12	0.43	2.91	0.824	
	Border Collie	1.99	1.00	3.96	0.050	
	Crossbred	1.45	0.83	2.51	0.189	
	Miniature Dachshund	0.44	0.04	4.55	0.487	
	Dogue de Bordeaux	1.87	0.39	8.98	0.435	
	Designer	0.44	0.05	3.49	0.433	
	English Springer Spaniel	0.73	0.09	5.80	0.768	
	German Shepherd Dog	1.36	0.55	3.34	0.507	
	Basset Hound	0.00	0.00		0.999	
	Husky	2.79	0.72	10.78	0.138	
	Jack Russell Terrier	1.01	0.47	2.15	0.990	
	Labradoodle	1.56	0.37	6.56	0.541	
	Lhasa Apso	2.96	1.02	8.56	0.046	
	Lurcher	0.76	0.10	6.07	0.794	
	Pomeranian	0.50	0.05	4.77	0.549	
	Toy Poodle	0.00	0.00		0.999	
	Pug	0.99	0.39	2.53	0.989	
	Purebred	1.42	0.79	2.57	0.240	
	Golden Retriever	1.80	0.63	5.15	0.276	

	Rottweiler	1.05	0.13	8.62	0.963	
	Miniature Schnauzer	0.00	0.00	0.00	0.998	
	Shih-tzu	0.68	0.17	2.64	0.575	
	King Charles Spaniel	2.05	0.42	10.02	0.376	
	Cocker Spaniel	0.00	0.00	0.00	0.997	
	Springer Spaniel	0.95	0.25	3.58	0.938	
	Patterdale Terrier	0.00	0.00	0.00	0.998	
	Border Terrier	0.50	0.14	1.74	0.275	
	Staffordshire Bull Terrier	0.69	0.31	1.55	0.372	
	Unknown	1.60	0.17	14.97	0.682	
	Weimaraner	0.00	0.00	0.00	0.999	
	West Highland White Terrier	1.56	0.60	4.06	0.365	
	Yorkshire Terrier	0.68	0.28	1.67	0.398	
Bodyweight relative to breed mean	Lower	Base				P = 0.117
	Equal/Higher	0.78	0.58	1.05	0.098	
	unrecorded	0.68	0.43	1.08	0.101	
Age at first Seizure (years)						P = 0.444
	0.00 - ≤ 0.50	0.33	0.09	1.18	0.089	
	0.50 - ≤ 3.00	1.02	0.64	1.65	0.922	
	3.00 - ≤ 6.00	0.80	0.49	1.28	0.345	
	6.00 - ≤ 9.00	0.94	0.58	1.55	0.820	
	9.00 - ≤ 12.00	1.13	0.67	1.88	0.652	
	> 12.00	Base				
	unrecorded	0.58	0.07	5.08	0.622	
Sex-neuter	Female/Entire	Base				P = 0.524
	Female/Neutered	0.63	0.39	1.03	0.067	
	Female/unrecorded	0.82	0.45	1.48	0.502	
	Male/Entire	0.82	0.51	1.32	0.411	
	Male/Neutered	0.75	0.47	1.21	0.237	
	Male/unrecorded	0.58	0.31	1.08	0.086	
	unrecorded/unrecorded	1.59	0.16	15.85	0.695	
Insurance Status						P = 0.142

	is insured	1.81	0.86	3.83	0.120	
	not insured	Base				
	unrecorded	2.03	1.00	4.12	0.050	
IVETF Tier 1	below IVETF Tier 1	Base				P < 0.001
	IVETF Tier 1 or higher	1.74	1.30	2.34	< 0.001	
	unrecorded	0.89	0.44	1.78	0.733	
MRI	No MRI	Base				P < 0.001
	MRI	6.19	3.03	12.64	< 0.001	
CSF	No CSF	Base				P < 0.001
	CSF	2.80	1.13	6.94	0.027	

Table 2: Risk factors for clinical diagnosis with epilepsy in first opinion setting from incident seizure cases under primary veterinary care in the UK dog population. Base = comparison group

Table 2a: Multivariable logistic regression results for variables that replaced breed

Variable	Category	Odds ratio	95% CIa		Category P-value	Variable P-
Purebred	Crossbred	Base				P = 0.290
	Designer	0.61	0.22	1.65	0.326	
	Purebred	0.73	0.52	1.02	0.064	
	Unknown	1.08	0.12	9.73	0.948	
KC Breed Group	Not KC recognized	Base				P = 0.293
	Gundog	0.79	0.51	1.22	0.288	
	Hound	1.10	0.52	2.34	0.802	
	Pastoral	1.283	0.79	2.08	0.311	
	Terrier	0.79	0.49	1.25	0.313	
	Toy	0.68	0.43	1.06	0.088	
	Utility	0.85	0.49	1.46	0.553	
	Working	1.27	0.67	2.31	0.439	
Bodyweight (kg)	< 10.00	Base				P = 0.148
	10.00 - ≤ 20.00	1.84	1.18	2.87	0.007	
	20.00 - ≤ 30.00	1.32	0.81	2.16	0.263	
	30.00 - ≤ 40.00	1.38	0.82	2.35	0.228	
	≥ 40.00	1.17	0.51	2.69	0.708	
	unrecorded	1.16	0.72	1.85	0.550	

Table 2a: Results for variables that replaced the breed variable in the final breed multivariable logistic regression model (with Age at first seizure, bodyweight relative to breed mean, Sex-neuter, Insurance status, IVETF Tier 1, MRI, CSF) to evaluate risk factors associated with clinical diagnosis of epilepsy in first opinion setting from incident seizure cases under primary veterinary care in the UK dog population. Bodyweight relative to breed mean was also removed for Bodyweight, aCI confidence interval. Base = comparison group

Table 3: Multivariable logistic regressions results: Risk factors for receiving IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation

Variable	Category	Odds ratio	95% CIa		Category P-	Variable P-value =
Breeds	Labrador Retriever	Base				0.822
	Akita	0.57	0.17	1.96	0.373	
	Beagle	1.33	0.57	3.13	0.514	
	Bichon	0.61	0.27	1.38	0.231	
	Boxer	0.83	0.48	1.43	0.498	
	British Bulldog	0.52	0.22	1.24	0.142	
	French Bulldog	0.87	0.25	3.06	0.829	
	Chihuahua	0.77	0.45	1.32	0.346	
	Cavalier King Charles Spaniel	1.18	0.69	2.02	0.547	
	Border Collie	1.10	0.70	1.74	0.687	
	Crossbred	0.82	0.59	1.14	0.246	
	Miniature Dachshund	1.06	0.37	3.03	0.908	
	Dogue de Bordeaux	1.23	0.43	3.56	0.699	
	Designer	1.11	0.49	2.50	0.796	
	English Springer Spaniel	0.97	0.37	2.55	0.946	
	German Shepherd Dog	0.85	0.50	1.46	0.566	
	Basset Hound	0.14	0.03	0.70	0.016	
	Husky	0.93	0.33	2.64	0.887	
	Jack Russell Terrier	0.96	0.63	1.46	0.843	
	Labradoodle	1.46	0.48	4.40	0.503	
	Lhasa Apso	0.66	0.29	1.50	0.327	
	Lurcher	1.00	0.36	2.73	0.995	
	Pomeranian	1.11	0.39	3.11	0.847	
	Toy Poodle	0.34	0.10	1.15	0.083	
	Pug	0.76	0.45	1.29	0.314	
	Purebred	0.93	0.66	1.33	0.697	
	Golden Retriever	0.72	0.36	1.41	0.338	
	Rottweiler	0.84	0.25	2.89	0.788	

	Miniature Schnauzer	0.66	0.26	1.66	0.375	
	Shih-tzu	0.75	0.38	1.47	0.407	
	King Charles Spaniel	0.90	0.30	2.72	0.854	
	Cocker Spaniel	1.11	0.58	2.13	0.747	
	Springer Spaniel	0.69	0.32	1.50	0.353	
	Patterdale Terrier	0.80	0.30	2.17	0.667	
	Border Terrier	1.28	0.74	2.21	0.387	
	Staffordshire Bull Terrier	1.13	0.75	1.71	0.566	
	Unknown	3.63	0.69	18.99	0.127	
	Weimaraner	0.94	0.30	2.96	0.917	
	West Highland White Terrier	1.44	0.74	2.79	0.284	
	Yorkshire Terrier	0.89	0.57	1.39	0.608	
Bodyweight relative to breed	Lower	Base				P < 0.001
	Equal/Higher	1.37	1.15	1.63	< 0.001	
	Unrecorded	0.72	0.55	0.94	0.015	
Age at first seizure (years)	0.00 - ≤ 0.50	2.50	1.50	4.18	< 0.001	P < 0.001
	0.50 - ≤ 3.00	2.87	2.16	3.81	< 0.001	
	3.00 - ≤ 6.00	2.01	1.54	2.63	< 0.001	
	6.00 - ≤ 9.00	1.74	1.31	2.31	< 0.001	
	9.00 - ≤ 12.00	1.67	1.23	2.26	0.001	
	≥ 12.00	Base				
	Unrecorded	2.60	0.90	7.56	0.079	
Sex-neuter	Female/Entire	Base				P = 0.898
	Female/Neutered	1.14	0.85	1.53	0.392	
	Female/unrecorded	0.99	0.70	1.42	0.973	
	Male/Entire	1.13	0.84	1.52	0.657	
	Male/Neutered	1.07	0.80	1.43	0.657	
	Male/unrecorded	0.96	0.68	1.35	0.815	
	unrecorded/unrecorded	1.26	0.24	6.73	0.786	
Insurance Status	is insured	1.50	1.06	2.13	0.024	P < 0.001
	not insured	Base				
	Unrecorded	0.92	0.67	1.28	0.630	

Clinically recoded with epilepsy	Not epileptic	Base				P < 0.001
	Epileptic	1.74	1.30	2.32	< 0.001	

Table 3: Risk factors for receiving an IVETF Tier 1 or higher diagnostic evaluation among incident seizure cases under primary veterinary care in the UK dog population. Base = comparison group

Table 3a: Multivariable logistic regression results for variables that replaced breed

Variable	Category	Odds ratio	95% CIa		Category P-	Variable P-value
Purebred	Crossbred	Base				P = 0.178
	Designer	1.41	0.81	2.45	0.229	
	Purebred	1.13	0.92	1.39	0.252	
	Unknown	4.40	0.85	22.63	0.077	
	KC Breed Group	Not KC recognized	Base			
KC Breed Group	Gundog	1.06	0.83	1.35	0.656	
	Hound	1.15	0.72	1.84	0.555	
	Pastoral	1.24	0.91	1.69	0.176	
	Terrier	1.40	1.07	1.83	0.013	
	Toy	0.99	0.78	1.26	0.940	
	Utility	0.72	0.53	0.98	0.037	
	Working	0.94	0.64	1.37	0.741	
	Bodyweight (kg)	< 10.00	Base			
Bodyweight (kg)	10.00 - ≤ 20.00	1.21	0.93	1.58	0.162	
	20.00 - ≤ 30.00	1.15	0.87	1.52	0.328	
	30.00 - ≤ 40.00	1.11	0.81	1.51	0.512	
	≥ 40.00	1.35	0.84	2.17	0.215	
	Unrecorded	0.86	0.67	1.11	0.252	

Tab 3a: Results for variables that replaced the breed variable in the final breed multivariable logistic regression model (with Bodyweight relative to breed mean, Age at first seizure, Sex-neuter, Insurance status, clinically recorded with epilepsy) to evaluate risk factors associated with receiving IVETF Tier 1 or higher diagnostic work-up from incident seizure cases under primary veterinary care in the UK dog population. Bodyweight relative to breed mean was also removed for Bodyweight, aCI confidence interval. Base = comparison group

Table 4: Medication in association with the first seizure incident of seizure cases under primary veterinary care in the UK dog population

subdivided in retrospective IVETF Classification, epilepsy diagnosis in first opinion setting and diagnostic evaluation classification

	Substance	Retrospective IVETF Classification						P - val u e c o m p a r i n g u s a g e f o r r e a c h c a t e g o r y b e t w e e n g r o u p s	Clinically diagnosed with epilepsy in first opinion setting		P - v a l u e c o m p a r i n g u s a g e f o r r e a c h c a t e g o r y b e t w e e n g r o u p s	Diagnostic Work-up			
		A l l c a s e s N o (%)	I d i o p a t h i c E p i l e p s y (%)	S t r u c t u r a l E p i l e p s y (%)	R e a c t i v e S e i z u r e N o. (%)	U n c l a s s i f i e d N o. (%)	N o C a u s e R e c o r d e d N o. (%)		E p i l e p t i c f i r s t o p i n i o n N o. (%)	N o t E p i l e p t i c f i r s t o p i n i o n N o. (%)		N o. b e l o w I V E T F T i e r I W o r k - u p (%)	N o. o f I V E T F T i e r I o r h i g h e r W o r k - u p (%)	N O I N F O A b o u t d i a g n o s t i c w o r k - u p (%)	N O I N F O A b o u t d i a g n o s t i c w o r k - u p (%)
	Receive d a m e d i c a t i o n	8 7 4 1 (3 0. 2 8)	1 4 1 (2 2. 4 9)	2 3 1 (2 8. 8 5)	5 1 1 (2 8. 5 5)	3 0 1 (3 3. 3 1)	3 5 1 (3 3. 3 0)	0. 2 2 6 5	148 (60.4)	726 (28.0)	< 0. 0 0 1	3 7 0 1 9.	4 5 1 (2 3. 1)	5 3 1 (3 0. 0)	

		1)	2)			7)				8)	9)		
	Received NO medication	1960 (679.2)	343 (750)	721 (851)	1221 (91)	608 (699)	800 (93)	97 (39.6)	1863 (72.0)	872 (70)	964 (88)	1247 (100)	
	Single Substance treatment	712 (25.3)	112 (22.9)	191 (20)	412 (27.4)	272 (46)	299 (55.6)	120 (49.0)	599 (23.1)	0.95	390 (68)	368 (25.5)	454 (4)
	ASD Substance Combination	155 (5.5)	306 (6.2)	401 (45)	145 (5.7)	525 (11.1)	59 (1.1)	28 (11.4)	127 (4.9)	<0.01	640 (52.9)	835 (65.9)	84 (1.6)
	ASD Single Substance treatment	300 (12.7)	461 (19.5)	109 (5)	179 (14)	121 (3.7)	160 (3.7)	31 (12.5)	329 (12.7)	0.15	121 (33)	161 (48)	274 (2)
	Phenobarbital	271 (9.6)	510 (55)	814 (86)	1106 (116)	821 (86)	1119 (116)	64 (25.8)	207 (8.0)	<0.01	109 (8.1)	150 (11.6)	126 (9.6)
	Imepitoin	62 (2.2)	81 (7)	00 (0)	31 (1.7)	22 (2.6)	24 (2.1)	20 (8.1)	41 (1.6)	<0.01	90 (2.3)	82 (2.2)	42 (2.2)
	Levetiracetam	10 (0.4)	30 (6)	00 (0)	10 (0.6)	50 (1.1)	10 (0.1)	3 (1.2)	7 (0.3)	0.147	10 (0.6)	80 (1.6)	10 (0.5)

	Gabapentin	1 1 (0 .4)	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	5 (0 .5)	2 (0.0)		2 (0.8)	9 (0.3)	0. 3 8 4	5 (0.0)	5 (0.0)	1 (0.0)
	Potassium Bromide	6 0 .2)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	4 (0 .4)	1 (0.0)		3 (1.2)	3 (0.1)	0. 0 0 3	0 (0.0)	4 (0.0)	2 (1.1)
	ASD Substance Combination	1 5 5 .5)	3 0 (6.6)	4 (4.1)	1 (0.0)	5 (5 .7)	5 9 5 1)		28 (11.3)	127 (4.9)	< 0. 0 1	6 4 (5.2)	8 3 (5.9)	8 (4.4)
	Received No Medication	1 9 6 0 (6 9.2)	3 4 3 (7 0.9)	7 2 (8 5)	1 2 (8 1)	6 (6 6 9)	8 0 8 (6 6 9 3)		97 (39.1)	186 3 (72.0)	< 0. 0 1	8 5 6 6 6 9 3)	9 7 6 6 6 9 0)	1 (2.8)
AED Substanc-combination treatment	Benzodiazepine+Phenobarbital	9 1 (3 .2)	1 8 (3 3)	2 (2.3)	6 (3.4)	2 (2 .9)	3 6 3 1)		10 (4.1)	78 (3.0)	0. 1 7	3 6 3 0)	5 0 (1.1)	2 (1.1)
	Phenobarbital+Potassium Bromide	1 8 (0 .6)	5 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1 .1)	4 (0.3)		6 (2.5)	13 (0.5)	< 0. 0 1	9 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)
	Benzodiazepine+Imepitoin	1 6 (0 .6)	1 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.0)	5 (0 .5)	8 (0.7)		4 (1.6)	12 (0.5)	0. 2 0	9 (0.0)	6 (0.0)	1 (0.6)

	Benzodiazepine+Propofol	9 (0.3)	1 (0.2)	0 (0)	2 (1.1)	4 (0.4)	2 (0.2)		0 (0.0)	9 (0.3)	0.3 (0.55)	6 (0.5)	3 (0.2)	0 (0)
	Benzodiazepine+Levetiracetam	3 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (0.3)	2 (0.2)		2 (0.8)	3 (0.1)	0.1 (0.28)	4 (0.3)	1 (0.1)	0 (0)
	Phenobarbital+Potassium bromide +Levetiracetam	3 (0.1)	2 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)		3 (1.2)	0 (0.0)	< (0.01)	0 (0)	3 (0.2)	0 (0)
	Other	15 (0.5)	36 (1.1)	1 (0.1)	16 (0.6)	4 (0.4)	65 (2.1)		2 (0.8)	13 (0.5)	0.5 (0.7)	4 (0.3)	1 (0.07)	1 (0.06)
	Single Substance treatment	71 (2.54)	11 (2.2)	19 (2.9)	41 (2.9)	21 (2.74)	29 (5.6)		120 (49.2)	599 (23.1)	0.9 (1.5)	3 (0.2)	3 (0.6)	4 (2.5)
	Received No Medication	19 (6.92)	34 (7.7)	72 (10.5)	12 (1.1)	68 (6.6)	88 (9.9)		97 (39.8)	186 (72.0)	< (0.1)	8 (0.6)	9 (0.6)	1 (0.07)

Table 4: descriptive results for the medical management of incident seizure cases under primary veterinary care in the UK dog population.

V. Übergreifende Diskussion

Grundlage dieser Arbeit bildete die Analyse einer Hundepopulation aus dem Vereinigten Königreich, wobei die Aussagekraft der Untersuchung von der Populationsgröße von über 450.000 Hunden profitiert. Die VetCompass™ Datenbank wird als eine umfassende Datenquelle von klinischen Aufzeichnungen erstuntersuchender Tierärzte im Vereinigten Königreich verwendet, um valide Ergebnisse mit einem hohen Maß an Generalisierbarkeit und Präzision zu erhalten. Die aus VetCompass™ generierten Daten von erstuntersuchenden Tierärzten mögen ihre Defizite hinsichtlich diagnostischer Genauigkeit und präziser Dokumentation haben im Vergleich zu Daten aus wissenschaftlichen Institutionen. Allerdings ermöglichen die von vielen Praxen gesammelten und verarbeiteten Daten die Analyse großer Stichproben, um Ergebnisse mit höherer statistische Stärke zu generieren (Bartlett et al. 2010). Im Vergleich zu Studien, die auf Populationen aus Überweisungskliniken beruhen, unterliegen die Daten aus der VetCompass™ Datenbank einer geringeren Auswahlverzerrung z.B. durch ökonomische Aspekte sowie die Präselektion von Patienten mit einem besonders schweren

Verlauf einer Erkrankung, einer ausgeprägteren Symptomatik, einer therapierefraktären Erkrankung oder einer größeren Besitzercompliance (Bartlett et al. 2010).

Zentrale Aspekte der Studie bildeten die Erhebung der Periodenprävalenz für Krampfanfälle (0,82 %) bezogen auf ein Jahr sowie die Erhebung von Risikofaktoren, die zu einem Krampfanfallsgeschehen führen können. Des Weiteren stand im Fokus dieser Arbeit die Erhebung von Krampfanfallsätiologien, die diagnostische Aufarbeitung und die klinische Behandlung von Krampfanfallspatienten in einer erstuntersuchenden Tierarztpraxis im Vereinigten Königreich. Zudem fokussierten wir auf die Analyse von Faktoren, die mit einer diagnostische Aufarbeitung nach IVETF Tier 1 (oder höher) oder einer klinischen Epilepsiediagnose assoziiert waren.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Rassen Mops, Boxer, Basset Hound, Border Terrier und Border Collie als diejenigen Rassen mit den höchsten Prävalenzraten in der betrachteten Population anzusehen sind. Als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines Krampfanfallsgeschehens können fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Reinrassigkeit und ein Körpergewicht von

über 40 kg angesehen werden.

Da schätzungsweise 70 % der Hunde im Vereinigten Königreich in einer Tierarztpraxis registriert sind, ermöglichen Studien, welche sich auf Daten von erstuntersuchenden Tierärzten stützen, eine belastbare Extrapolation auf die allgemeine Hundepopulation (Asher et al. 2011; Nattinger et al. 1997).

Aussagen hinsichtlich der Prävalenz (0,82 %) beziehen sich in dieser Arbeit auf den Zeitraum von einem Jahr und alle Hunde mit einem Krampfanfallsgeschehen unabhängig der Ätiologie wurden in die Berechnung mit einbezogen. Zum derzeitigen Kenntnisstand existieren keine Studien über die Prävalenz von Krampfanfällen in der allgemeinen Hundepopulation, so dass ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Arbeit nur eingeschränkt möglich ist. Eine Studie gestützt auf Daten von Erstuntersuchern aus dem Jahr 2010 untersuchte die Prävalenz (0,62 %) von Epilepsie unbekannter Genese (EUO; Epilepsie of unknown origin) (Kearsley-Fleet et al. 2013). Die Daten dieser Arbeit wurden über einen längeren Zeitraum erhoben und alle Tiere mit einer identifizierten Krampfanfallsursache wurden aus der Berechnung ausgeschlossen, beide Aspekte können die geringere Prävalenz im Vergleich zur

vorliegenden Arbeit begründen. Die Analyse einer schwedischen Versicherungsdatenbank hinsichtlich einer Epilepsiediagnose bzw. eines Epilepsie-assoziierten Versicherungsfalles ergab eine Prävalenz für Epilepsie von 0,75 % (Heske et al. 2014). Der Unterschied dieser beiden Prävalenzen (0,62 % vs. 0,75 %) mag darin begründet sein, dass die Population an versicherten Hunden, Rassen mit bekannten Prädispositionen für etwaige Erkrankungen enthält, welche ggf. bevorzugt versichert werden im Vergleich zur allgemeinen Hundepopulation (Egenvall et al. 1998). Zudem könnte ein höherer diagnostischer Aufwand bei versicherten Hunden im Vergleich zu nicht versicherten Hunden die höhere Prävalenz erklären.

Verglichen mit der Prävalenz aus der vorliegenden Arbeit zeigt die Erhebung in einer deutschen Tierklinik eine Prävalenz von 2,6 %, wobei 394 Hunde mit Krampfanfällen im Zeitraum Januar 2002 bis März 2008 in der Studie berücksichtigt wurden (Zimmermann et al. 2009). Die deutliche Divergenz dieser Ergebnisse zu Kearsley-Fleet et al. (2013) bzw. Heske et al. (2014) begründet sich möglicherweise darin, dass in den Datensätzen von Erstuntersuchern ca. 25 % der Hunde keinerlei Erkrankungen dokumentiert haben und eine

Vielzahl an Hunden lediglich geringgradige Beschwerden zeigen (Bartlett et al. 2010; O'Neill et al. 2014). Weitere Faktoren, welche zu den unterschiedlichen Ergebnissen führen, können Unterschiede in den geographischen Gegebenheiten, divergierende Stichprobengrößen oder Rassezusammensetzung der unterschiedlichen Populationen sein, wobei diese nur beispielhaft als mögliche Ursache angeführt sein sollen.

Sowohl der Vergleich mit der Literatur als auch die Ergebnisse dieser Arbeit präsentieren Krampfanfälle als einen relativ häufigen Vorstellungsgrund in erstuntersuchenden Tierarztpraxen, wobei Krampfanfälle ein breites Spektrum an Ursachen aufweisen können. Die retrospektive Aufarbeitung der vorhandenen klinischen Daten von Tieren mit einem initialen Krampfanfallsgeschehen in 2013 ergab eine Krampfanfallsinzidenz von 0,62 %. Auf 26,8 % der Tiere mit einem initialen Krampfanfallsgeschehen in 2013 konnten die Kriterien der IVETF hinsichtlich der Definition einer Epilepsie angewendet werden (De Risio, Bhatti, et al. 2015). Es zeigte sich, dass 17,1 % der Hunde die Kriterien zur Definition einer idiopathischen Epilepsie und 3,4 % der Hunde die Kriterien zur Definition einer strukturellen Epilepsie erfüllten. Vergleicht man

dies mit den Aufzeichnungen der behandelnden Tierärzte, so ist festzuhalten, dass lediglich 8,6 % der Tiere mit einem initialen Krampfanfallsgeschehen in 2013 in den klinischen Aufzeichnungen eine Notiz, respektive Diagnose „Epilepsie“ aufwiesen. Betrachtet man den Anteil an Hunden, die sowohl in der retrospektiven Klassifizierung eine Epilepsie (idiopathisch oder strukturell nach IVETF), als auch in den vorliegenden klinischen Aufzeichnungen der Tierärzte eine Notiz bzw. Diagnose „Epilepsie“ aufwiesen, so präsentiert sich die Schnittmenge mit 10,4 % an Hunden als relativ gering. Diese Tatsache mag aufzeigen, dass eine verbesserte Schulung von erstuntersuchenden Tierärzten hinsichtlich Krampfanfallsklassifikation und eine stärkere Verbreitung von Richtlinien sowohl in Bezug auf Krampfanfallsdefinitionen (Berendt et al. 2015) als auch in Bezug auf diagnostische Verfahrensweisen (De Risio, Bhatti, et al. 2015) notwendig scheinen, um eine zuverlässigere klinische Dokumentation von Krampfanfällen allgemein bzw. von Epilepsien im Speziellen zu gewährleisten. Eine intensivere Aus- und Weiterbildung von erstuntersuchenden Tierärzten könnte somit zur Verbesserung der Tiergesundheit und des Tierwohls beitragen vor dem Hintergrund einer gesicherteren

Klassifizierung und zuverlässigerer Einleitung notwendiger und angepasster diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen.

Die Analyse von Risikofaktoren kann ebenso Informationen zur Verbesserung der tierärztlichen Diagnostik liefern und somit zu einer gesteigerten Tiergesundheit beitragen (Dohoo et al. 2009). Der erste Teil dieser Arbeit zielte vor allem auf die Erhebung von Risikofaktoren ab, die das Auftreten eines Krampfanfallsgeschehens begünstigen, wobei dem Zusammenhang von Rasse und Krampfanfällen vor dem Hintergrund erwiesener genetischer Zusammenhänge von Anfällen und Rasse besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde (Fredso̅ et al. 2017). Reinrassige Tiere waren im Vergleich zu Mischlingshunden häufiger von Krampfanfällen betroffen, wobei der Anteil an betroffenen reinrassigen Tieren mit idiopathischer Epilepsie starken Einfluss auf die gesamte Fraktion der reinrassigen Hunde zu nehmen scheint. Fredso̅ et al. (2017) zeigten in einer longitudinalen Studie zur idiopathischen Epilepsie eine Verteilung von 83,6 % reinrassig zu 16,4 % gemischtrassigen Tieren, was ebenfalls die Ergebnisse aus dem zweiten Teil dieser Arbeit unterstreicht. In dieser aktuellen Analyse erwiesen sich 80,4 % der retrospektiv mit idiopathischer

Epilepsie klassifizierten Hunde als reinrassig. Das Ergebnis, dass reinrassige Tiere eine 1,28-fache Wahrscheinlichkeit besitzen mit Krampfanfällen in einer Praxis vorstellig zu werden, kann die Theorie des Heterosis-Effektes in Bezug auf Haushunderassen unterstützen. Dieser beschreibt das Phänomen, dass in Bezug auf Leistungen von Nutztieren oder Pflanzenzüchtungen (Troyer 2006; Lalev et al. 2014; Ferreira et al. 2015; Buckley et al. 2014), die durchschnittliche Leistung der reinrassigen Elterngeneration von den Leistungsmerkmalen der direkten, ersten Nachkommen Generation überstiegen wird (Nicholas 2010). Weiteres wird seit über 150 Jahren angenommen, dass Hybriden eine stärkere Gesundheit aufweisen im Vergleich zu reinrassigen Tieren (Darwin 1859). Der Effekt einer verringerten Krampfanfallsneigung bei Mischlingshunden im Vergleich zu reinrassigen Tieren ist zwar gegeben, ist aber als vergleichsweise gering anzusehen. Eine Ursache dafür kann darin liegen, dass eine Vielzahl an Mischlingshunden nicht die erste Nachkommen Generation von reinrassigen Hunden waren und somit der positive Gesundheitsgewinn einer ersten gemischtrassigen Filialgeneration verloren gegangen ist (Nicholas 2010). Eine Identifizierung von in

erster Generation gemischtrassigen Tieren bzw. das Detektieren von in n-facher Generation gemischtrassigen Tieren, um somit Aussagen über potentiell verringerte Krampfanfallsprävalenzen zu tätigen, war in diesem Studienaufbau nicht möglich.

Die retrospektive Klassifizierung (im zweiten Teil dieser Arbeit) von Krampfanfallpatienten entlang der IVETF Empfehlungen ergab das 80,4 % der Tiere reinrassig waren. Hierbei sollte die rein deskriptive Betrachtung allerdings nicht irreführen, da die Verteilung von reinrassigen und gemischtrassigen Hunden in jeder IVETF Kategorie ähnlich/gleich war und somit ähnliche Risiken für reinrassige Tiere in den IVETF Kategorien wahrscheinlich sind. In der Kategorie der idiopathischen Epilepsie präsentierten sich der Labrador Retriever, Border Collie und der Staffordshire Bullterrier als die drei häufigsten Rassen, was sich mit den Ergebnissen einer vorangegangenen Studie deckt (Short et al. 2011). Eine ebenfalls auf VetCompass™ basierende Studie aus dem Vereinigten Königreich identifizierte den Labrador Retriever, Parson (Jack) Russel Terrier und den Deutschen Schäferhund als die Rassen mit der häufigsten Epilepsiediagnose (Kearsley-Fleet et al. 2013). Eine Studie in einer japanischen Überweisungsklinik präsentierte die Rassen Chihuahua und

Zwergteckel sowie Mischlingshunde als solche mit der häufigsten Epilepsiediagnose (Hamamoto et al. 2016). Abweichend von einem rein deskriptiven Ansatz und unter Einbeziehung verschiedener (rassebezogener) Faktoren in ein multivariablen Regressionsmodell, präsentierte der erste Teil dieser Arbeit elf Rassen mit Prädisposition für ein Krampfanfallsgeschehen im Vergleich zum Labrador Retriever mit einer bis zu 3,41fachen Wahrscheinlichkeit. Mischlingshunde besitzen eine höhere Variabilität in Bezug auf den genetischen Hintergrund und die Körperkonstitution. Zudem ist die Zusammensetzung der Elterngeneration oftmals unklar. Aus diesem Grunde wurde, anders als bei anderen Studien, nicht der Mischlingshund als Komparator (Kearsley-Fleet et al. 2013), sondern der Labrador Retriever verwendet. Obwohl der Labrador Retriever mit einer Rasseprädisposition hinsichtlich Epilepsie mit einer Lebenszeitprävalenz von 3,1 % beschrieben wurde (Berendt et al. 2002), wurde diese Rasse zum Vergleich herangezogen, da reinrassige Tiere einem weitestgehend einheitlichen Rassestandard unterliegen, eine größere genetische Homozygotie aufweisen, sowie klar definierte Abstammungen besitzen (Mellanby et al. 2013). Die elf Rassen, welche signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeiten

aufwiesen, ein Krampfanfallsgeschehen zu entwickeln, waren Mops (Pug), Basset Hound, Bordeaux Dogge, Boxer, Beagle, Französische Bulldogge, Britische Bulldogge, Border Terrier, Zwergspitz (Pomeranian), Chihuahua und der Border Collie. Eine Vielzahl an vorangegangenen Studien fokussierte auf Epilepsie als krampfanfallsauslösende Ursache bei unterschiedlichen Rassehunden, wobei ein spezielles Augenmerk auf Epilepsie mit vermutetem genetischen Ursprung lag (Hülsmeier et al. 2015). Bei Betrachtung der einzeln aufgeführten Rassen mit gesteigerter Prädisposition für ein Krampfanfallsgeschehen muss festgehalten werden, dass für verschiedene Rassen Studien existieren, die die rassebedingte Krampfanfallsneigung erklären mögen. In Bezug auf unterschiedliche Ätiologien zeigt sich z.B. beim Mops (Pug) und Chihuahua die nekrotisierende Meningoencephalopathie als eine rassebedingte Ursache (Levine et al. 2008; Higgins et al. 2008). Bei anderen Rassen wie z.B. dem Basset Hound ist die Lafora-Krankheit als mögliche Ursache zu berücksichtigen (Kaiser et al. 1991). Die Krampfanfallsaktivität bei Bordeaux Doggen steht in Verbindung mit einer genetischen Prädisposition, wobei eine Studie hierzu lediglich auf einer Stichprobengröße von fünf Hunden beruht

(Escriou et al. 2016). Eine Studie zu Krampfanfällen bzw. Krampfanfallsätiologien beim Border Collie zeigte bei fast 50 % der Tiere einen schweren klinischen Verlauf, vergesellschaftet mit einer hohen Prävalenz für Clusteranfälle bzw. Status Epilepticus. Die Resultate dieser Arbeit präsentieren die idiopathische Epilepsie beim Border Collie mit genetischem Hintergrund, schwerem klinischen Verlauf und einer hohen Resistenz gegenüber antiepileptischen Medikamenten (Hülsmeier et al. 2010). Kurnatowski (2007) konnte durch Segregationsanalysen in deutschen Zuchtlinien eine idiopathische Epilepsie mit genetischem Hintergrund beim Border Terrier als Krampfanfallsursache belegen. Dieser Befund wurde durch die Ergebnisse einer Studie im Vereinigten Königreich von Kearsley-Fleet et al. (2013) weiter unterstützt, da in dieser Studie im Vergleich zu Mischlingshunden eine 2,7-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine Epilepsie unbekannter Genese (EUO) beim Border Terrier nachgewiesen werden konnte. Berendt et al. (2002) beschrieben in ihrer Studie eine Prävalenz für Epilepsie in der dänischen Population von Labrador Retrievern von 3,1 %, wobei die Studie nicht dazu ausgelegt war eine Klassifizierung der Epilepsie herauszuarbeiten, da spezifische diagnostische Methoden wie

Analyse der Cerebrospinalflüssigkeit, Bildgebung des Gehirns oder EEG-Aufzeichnungen nicht durchgeführt wurden. Eine aktuelle Studie zu Krampfanfallsleiden bei der Französischen Bulldogge konnte idiopathische Epilepsie in 16 von 22 Fällen und strukturelle Epilepsie in 6 von 22 Fällen als Ursache für ein Krampfanfallsgeschehen detektieren (Chan et al. 2019). Sowohl beim Vergleich von Hunderassen, als auch bei Untersuchungen innerhalb einer Rasse zeigen männliche Tiere ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle (Heske et al. 2014; Kearsley-Fleet et al. 2013; Hülsmeier et al. 2015; Casal et al. 2006; Kathmann et al. 1999; Short et al. 2011; Van Meervenue et al. 2014). Rein deskriptiv sind Rüden mit 57,1 % aller Fälle deutlich häufigere Krampfanfallspatienten als Hündinnen.

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang, dass Androgenen ein antikonvulsiver Effekt zugeschrieben wurde (Heske et al. 2014; Kearsley-Fleet et al. 2013; Hülsmeier et al. 2015; Casal et al. 2006; Kathmann et al. 1999; Short et al. 2011; Van Meervenue et al. 2014). Die vorliegende Arbeit kann diese These eines protektiven Effektes von Androgenen nicht untermauern. Die multivariablen Regressionsanalysen kombinierten Geschlecht, Kastrationsstatus und

Alter, wobei kastrierte Rüden im direkten Vergleich zu unkastrierten Rüden kein erhöhtes Risiko aufwiesen eine Krampfanfallsproblematik zu entwickeln. Bei genauer Betrachtung ist sogar das Gegenteil der Fall, so wiesen unkastrierte Rüden eine Wahrscheinlichkeit von 1,47 und kastrierte Rüden von 1,34 beim Vergleich mit unkastrierten Hündinnen auf. Zusätzlich ist der Anteil an kastrierten Rüden bzw. Hündinnen vergleichbar zwischen der Hintergrundpopulation und der Population von Patienten mit Krampfanfällen.

Grundsätzlich sollten Ergebnisse hinsichtlich eines positiven oder negativen Effekts des Kastrationsstatus vor dem Hintergrund einer Querschnittsanalyse mit Vorsicht behandelt werden, da diese lediglich statistische Zusammenhänge aufdecken kann und der Effekt der umgekehrten Kausalität in Betracht gezogen werden muss (Dohoo et al. 2009; Woodward 2005). Ebenso ist es möglich und wahrscheinlich, dass Tiere die Krampfanfälle zeigen aus der Zucht ausgeschlossen werden sollen und in Folge dessen kastriert werden als anders herum (Short et al. 2011; Flanders et al. 2008). Der Einfluss von Geschlecht und Kastrationsstatus auf Krampfanfallsaktivität ist derzeit Gegenstand intensiver

VetCompass™ gestützter Forschung. Kohortenanalysen, welche Tiere über einen Zeitraum begleiten, um Daten hinsichtlich Krampfanfallsbeginn, Zeitpunkt der Kastration sammeln, sowie die Gründe für eine Kastration erheben, sind notwendig, um die Verbindung von Kastration und dem Auftreten von Krampfanfällen weiter zu klären.

Aktuelle Studien mit dem Fokus auf Herden- bzw. Rassegesundheit konzentrieren sich auf die Analyse von Prädispositionen bestimmter Rassen für verschiedene Krankheiten (O'Neill et al. 2014; Bateson 2010). Rassen, welche eine verringerte Wahrscheinlichkeit für einen Krampfanfall gegenüber Mischlingshunden aufwiesen, waren in der vorliegenden Arbeit Shih-Tzu, West Highland White Terrier, English Springer Spaniel und Cocker Spaniel. In Bezug auf die Rassen West Highland White Terrier und English Springer Spaniel decken sich die Ergebnisse mit einer vorangegangenen Arbeit zur Prävalenz von Epilepsie unbekannter Genese (Kearsley-Fleet et al. 2013). Ergebnisse, die Rückschlüsse auf einen schützenden Effekt bzw. Resistenz einer Rasse gegenüber bestimmten Krankheiten zulassen, können Zuchtprogramme unterstützen, um protektive Eigenschaften in eine Rasse (aus einer anderen) einzukreuzen.

Ebenfalls kann sich die Verwendung von Zuchtlinien aus anderen Ländern oder Regionen, welche sich als geschützter gegenüber einer bestimmten Krankheit präsentieren, auf der Basis entsprechender Daten empfehlen (Farrell et al. 2015).

Im Gegensatz zu Studien, die ihren Fokus auf bestimmte Ätiologien, bestimmten Rassen oder klinische Verläufe legen, vereint die vorliegende Arbeit Datenanalysen zu Tieren mit Krampfanfällen, die sowohl reaktiven als auch epileptischen Ursprungs sein können und zeichnet damit ein ganzheitlicheres Bild im Hinblick auf Krampfanfallsprävalenz (0,82 %) und Krampfanfallsprädisposition.

Das IVETF Tier 1 beschreibt eine diagnostische Aufarbeitung eines Krampfanfallpatienten im Hinblick auf idiopathische Epilepsie, der zwischen sechs Monaten und sechs Jahren alt ist und zwei Krampfanfallsepisoden in einem zeitlichen Abstand von mind. 24h präsentierte. Ferner beinhaltet der Tier 1 einen unauffällige allgemeinen und neurologischen Untersuchungsbefund zwischen den Krampfanfällen, sowie unauffällige Standard-Blut- und Urinanalysen (De Risio, Bhatti, et al. 2015). Tiere, die jünger als 12 Jahre waren oder Tiere die versichert waren verzeichnen eine höhere Wahrscheinlichkeit eine IVETF Tier 1 oder höhere diagnostische

Aufarbeitung zu erhalten. Das Tiere die jünger sind als 12 Jahre mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eine IVETF Tier 1 diagnostische Aufarbeitung erhalten mag darin begründet sein, dass Besitzer von älteren Tieren eine tiefgreifende Diagnostik vor dem Hintergrund eingeschränkter Lebenserwartung als nicht notwendig oder zielführend erachten. Mögliche schlechte Prognosen hinsichtlich des Krankheitsverlaufes können ebenfalls ursächlich sein, da Strukturelle Epilepsie (z.B. ausgehend von einem Gehirntumor) als Krampfanfallsursache bei älteren Patienten deutlich wahrscheinlicher ist (De Risio, Bhatti, et al. 2015; Heidner et al. 1991; Schwartz, Lamb, et al. 2011). In Übereinstimmung mit vorangegangenen Studien präsentieren die Resultate dieser Arbeit fortgeschrittenes Alter als Risikofaktor für einen Krampfanfall (Berendt et al. 2002; Short et al. 2011). Von den initialen Krampfanfallstieren in 2013 waren 63,1 % der Hunde ≥ 9 Jahre, was den Ergebnissen von De Risio, Bhatti, et al. (2015) und Ghormley et al. (2015) ähnelt. In den zuvor genannten Studien hatten die Tiere mit einer strukturellen Epilepsie ein mittleres Alter von 9,99 Jahren zum Zeitpunkt ihres ersten Krampfanfalls bzw. waren 65 % der Krampfanfallpatienten älter als fünf Jahre, wenn das

Anfallsgeschehen in einer strukturellen Epilepsie begründet war. Zwei retrospektive Studien berichten zudem von einem fortgeschrittenen Alter bei Tieren mit struktureller Epilepsie im Vergleich zu Tieren mit idiopathischer Epilepsie (Pákozdy et al. 2008; Armaşu et al. 2014).

Der Kostenfaktor einer tiefgreifenden diagnostischen Aufarbeitung kann für den Besitzer abschreckend sein, denn selbst die klinische Basisuntersuchung kann häufig die finanziellen Möglichkeiten von Patientenbesitzern übersteigen. Vor diesem Hintergrund können Tierkrankenversicherungen einen Beitrag dazu leisten, Haustieren eine medizinische Basisversorgung oder sogar weitergehende medizinische Standards zu gewährleisten, indem finanzielle Sorgen des Tierbesitzers hinsichtlich einer aufwendigen Diagnostik abgepuffert werden (Egenvall et al. 1998; Egenvall et al. 2009). Von den Hunden, die in 2013 ihren ersten Krampfanfall hatten, waren 14,1 % versichert. Diese Bild wird verzerrt sein, da lediglich die Tiere mit Krampfanfällen betrachtet wurden, jedoch bleibt festzuhalten, dass versicherte Hunde eine signifikant gesteigerte Wahrscheinlichkeit aufwiesen eine IVETF Tier 1 diagnostische Aufarbeitung zu erhalten.

Hunde mit einem absoluten Körpergewicht $> 40\text{kg}$ zeigten signifikant höhere Wahrscheinlichkeiten und Tiere mit einem Gewicht zwischen 30 und $\leq 40\text{kg}$ zeigten eine Tendenz zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Krampfanfällen im Vergleich zu Hunden mit einem Gewicht $\leq 10\text{ kg}$. Auf der einen Seite kann dies ein gesteigertes Risiko für Krampfanfälle in großen Hunden darstellen auf der anderen Seite kann der Zusammenhang von Krampfanfällen und Gewicht in der Krampfanfallstherapie begründet sein. Die Zunahme an Körpergewicht durch Polyphagie ist ein häufig beobachteter Nebeneffekt von vielen gängigen antiepileptischen Wirkstoffen (Bhatti et al. 2015). In Bezug auf die Durchschnittsgewichte konnte kein erhöhtes Krampfanfallsrisiko ausgemacht werden bei Hunden die ein Körpergewicht oberhalb oder unterhalb ihres rassetypischen Durchschnittsgewichtes aufwiesen. Dabei ist anzumerken, dass unter den initialen Krampfanfallsfällen in 2013 ein Körpergewicht, welches oberhalb des Geschlechts- und Rassemittelwertes lag, als Faktor herausgearbeitet wurde der mit einer IVETF Tier 1 Diagnostik (oder höher) assoziiert war. Bei Hunden mit hohem Körpergewicht, im Vergleich zu Hunden mit niedrigerem Körpergewicht, ist die Entwicklung eines Status

Epilepticus häufiger zu beobachten (Saito et al. 2001). Vor dem Hintergrund, der sehr eindrücklichen klinischen Präsentation eines Status Epilepticus mögen Tierbesitzer eher bereit sein, eine gründliche Aufarbeitung des Krampfanfallsgeschehens zu unterstützen.

Ein Risikofaktor für eine Epilepsiediagnose in den klinischen Aufzeichnungen war das Durchführen einer IVETF Tier 1 Diagnostik (oder höher) sowie das Durchführen eines MRT oder einer CSF-Analyse (De Risio, Bhatti, et al. 2015; De Risio et al. 2014; Hamamoto et al. 2016). Zimmermann et al. (2009) führen an, dass Krampfanfallsfrequenz und -intensität die Anfallsklassifikation, den diagnostischen Aufwand und andere vom Tierarzt berücksichtigte Variablen beeinflussen. Diese Parameter mögen ebenfalls Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Epilepsiediagnose in der vorliegenden Arbeit gehabt haben, doch ist eine genaue Bewertung dieses Sachverhaltes nicht möglich, da lediglich erhoben wurde, ob ein Hund einen einmaligen Krampfanfall gehabt hat oder ob er mehrfach einen Krampfanfall präsentiert hat, nicht jedoch die exakte Frequenz oder Intensität. Ein Drittel der 254 Hunde, die eine klinische Epilepsiediagnose

aufwiesen, erhielten keine diagnostische Aufarbeitung, deren Standard dem des IVETF Tier 1 Levels entsprach. Dies legt die Vermutung nahe, dass die (routinemäßige) Erstbetreuung von Krampfanfallpatienten nicht immer diesen empfohlenen Mindeststandard erreicht oder dieser Standard nicht gewünscht wird.

Die eingeleitete Behandlung von Krampfanfallpatienten sollte darauf abzielen die Anfallsaktivität zu beenden und weitere Anfallsepisoden zu verhindern (Nair et al. 2011). Sowohl das American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) als auch die IVETF empfehlen die Einleitung einer pharmakologischen antiepileptischen Therapie bei strukturellen Hirnläsionen oder anderen strukturellen Erkrankungen des Gehirns, bei akut wiederholt auftretenden Krampfanfällen oder Auftreten eines Status Epilepticus, beim Auftreten von mehr als zwei Anfallsepisoden in einem sechsmonatigem Zeitfenster oder beim Auftreten von verlängerten oder unüblichen postiktalen Phasen (Bhatti et al. 2015; Podell et al. 2016). Der häufigste verschriebene antiepileptische Wirkstoff in der vorliegenden Studie waren Benzodiazepine (12,7 %), gefolgt von Phenobarbital (9,6 %) und Imepitoin (2,2 %). Die vorherrschende Rolle von Benzodiazepinen deckt sich mit den Ergebnissen von

vorangegangenen Studien (Blades Golubovic et al. 2017; Tesoro et al. 2010). Benzodiazepine unterbinden rasch die Anfallsaktivität durch Verstärkung einer GABA_A-Rezeptor vermittelten postsynaptischen Inhibierung (Tesoro et al. 2010; Leppik 2004; Fountain et al. 1999). Diazepam ist ein häufig eingesetztes Benzodiazepin beim Hund. Durch die hohe Lipophilie dringt Diazepam schnell in das ZNS ein und wirkt dort innerhalb kurzer Zeit antikonvulsiv. Durch ein hohes Verteilungsvolumen und starke Tendenz zur Rediffusion in Muskel und Fettgewebe kann es zum Absinken unter eine antikonvulsive Wirkstoffkonzentration im ZNS kommen. Dies kann ein Wiederauftreten der Anfallsaktivität beim Einsatz von Diazepam zur Folge haben (Tesoro et al. 2010). Bei wiederholter Gabe von Diazepam kann es zu einer ausgeprägten Akkumulation im ZNS und der CSF kommen was zu einer ausgeprägten ZNS-Depression und kardiorespiratorischen Krise führen kann (Walker et al. 1998). Bessere Eigenschaften hinsichtlich des Verteilungsvolumens und der ZNS-depressiven Wirkung bzw. einer stärkeren Bindung an den GABA_A-Rezeptor besitzen die Benzodiazepine Lorazepam und Midazolam (Blades Golubovic et al. 2017). Zum Einsatz in der Dauertherapie empfehlen sich

Benzodiazepine nur eingeschränkt, da eine ausgeprägte Toleranzentwicklung beim Einsatz von Benzodiazepinen zu beobachten ist (Tesoro et al. 2010). Die erste Krampfanfallsepisode beschreibt häufig den Beginn einer intensiven Beobachtung des Tieres im Hinblick auf wiederholtes Krampfanfallsgeschehen. Die überwiegende Verschreibung von Benzodiazepinen mag darin begründet sein, dass Patientenbesitzern diese Wirkstoffe für Notfallsituationen zur heimischen Verwendung ausgehändigt wird. In der vorliegenden Studie erhielten zwei Drittel der Hunde mit einem initialen Krampfanfallsgeschehen keine pharmakologische antiepileptische Therapie in Zusammenhang mit dem ersten aufgezeichneten Anfall. Diese Beobachtung deckt sich mit den Empfehlungen der IVETF, dass nach dem initialen Anfallsgeschehen nicht sofort eine pharmakologische Dauertherapie eingeleitet werden sollte und zeigt, dass erstuntersuchende Tierärzte im Vereinigten Königreich nicht standardmäßig eine pharmakologische Therapie nach dem ersten Anfall einleiten.

Grenzen der Studie - In Übereinstimmung mit anderen epidemiologischen Studien, welche sich auf Daten von erstuntersuchenden Tierärzten stützen, müssen Einschränkungen

diskutiert werden (O'Neill et al. 2017; O'Neill et al. 2017). Die retrospektive Identifikation von Krampfanfällen basiert auf den Einträgen des behandelnden Tierarztes, welche in das VetCompass™ System eingegeben werden. Es besteht das Risiko, dass Fälle auf Grund eines Mangels an Informationen fehlerklassifiziert werden, da behandelnde Tierärzte Einträge zur individuellen Behandlung und Management eines Patienten anfertigen, nicht aber notwendigerweise ihre Einträge passend für wissenschaftliche Studien gestalten. Diese Daten werden erst im zweiten Schritt durch die Aufarbeitung in VetCompass™ einem wissenschaftlichen Ansatz zugeführt.

Es bleibt außerdem zu beachten, dass die Informationen über Krampfanfallsaktivität häufig auf der Beschreibung von Patientenbesitzern basieren und der behandelnde Tierarzt oftmals nicht der direkte Beobachter des Krampfanfallgeschehens ist. Krampfanfälle können übersehen werden in Phasen, in denen das Tier keiner Supervision unterliegt. Paroxysmale Ereignisse können zudem irrtümlicherweise vom Besitzer als Krampfanfall eingeschätzt werden. Des Weiteren können Anfälle mit geringem Schweregrad eventuell vom Besitzer überhaupt nicht wahrgenommen werden, so

dass dem behandelnden Tierarzt auch nicht davon berichtet werden kann. Selbst in der Humanmedizin bei Patienten mit Epilepsie, bleiben 38 % der fokalen Anfälle unbeobachtet (Kerling et al. 2006; Hoppe et al. 2007; Tatum et al. 2001). Eine ähnliche Einschränkung wurde auch für die Beobachtung von Anfällen beim Hund beschrieben (Packer, Berendt, et al. 2015). Das Resultat hinsichtlich der Periodenprävalenz kann somit die tatsächliche, absolute Periodenprävalenz von Krampfanfällen in der Hundepopulation des Vereinigten Königreiches unterschätzen. Hinsichtlich der multivariablen Regressionsanalysen von Risikofaktoren lässt sich diese Verzerrung jedoch ausschließen, da in diesen eine mögliche Fehlklassifikation über alle Kategorien und über alle Variablen gleich ist (Elwood 2007).

Schlussfolgerung – Die Analyse von über 450.000 Hunden in veterinärmedizinischer Behandlung präsentieren Krampfanfälle mit epileptischem Hintergrund oder als reaktive Krampfanfälle als relativ häufige klinische Befunde mit einer 1-Jahr-Periodenprävalenz von 0,82 % in der Hundepopulation im Vereinigten Königreich. Die Diagnose von Krampfanfällen und das klinische Management solcher Fälle besitzen somit eine bedeutende Rolle in der klinischen

Praxis. Die Resultate stellen bestimmte Rassezugehörigkeit, Altersgruppen und Geschlecht als signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines Krampfanfallsgeschehens heraus, womit dem praktischen Tierarzt Informationen zur Verfügung stehen, um mögliche Anfallsgeschehen zu detektieren bzw. den Besitzer für die mögliche Entwicklung einer Krampfanfallsproblematik zu sensibilisieren. Das Wissen hierüber kann zu einer schnelleren Diagnostik und somit früheren und verlässlicheren Behandlung führen, was wiederum zu einer verbesserten Tiergesundheit führt. Die Studie stellt substantielle Unterschiede heraus in der Krampfanfallsklassifikation von erstuntersuchenden Tierärzten und der retrospektiven Klassifikation anhand der IVETF Richtlinien im Rahmen der durchgeführten Studie. Die Notwendigkeit von klaren diagnostischen Richtlinien in der klinischen Praxis wird hierdurch unterstrichen. Jüngere und versicherte Hunde erhielten häufiger eine tiefgreifende diagnostische Aufarbeitung. Dies führt zu der Annahme, dass ökonomische und mögliche prognostische Faktoren Einfluss auf die Aufarbeitung und Behandlung eines Krampfanfallpatienten nehmen. Tiergesundheit und diagnostische Präzision können durch die Verbreitung von

Tierkrankenversicherungen verbessert werden.

Vor dem Hintergrund von Pharmakovigilanz-Untersuchungen können die Erkenntnisse zu Krampfanfällen in der allgemeinen Hundepopulation dazu dienen Krampfanfälle im Kontext von vermuteten Nebenwirkungen besser zu interpretieren und einzuordnen. Epidemiologische Studien können einen großen Nutzen für die Überwachung von bereits zugelassenen Medikamenten haben indem sie Daten über die Frequenz eines Symptoms bei unbehandelten Patienten liefern. Großrahmige Langzeitstudien zum Detektieren etwaiger, seltener Nebenwirkungen dienen zum einen dem Interesse des pharmazeutischen Herstellers an der Sicherheit seines Präparates, zum anderen können solche Erhebungen auch von Zulassungsbehörden gefordert werden. Der Vergleich der Periodenprävalenz von Krampfanfällen naiver Patienten mit der beobachteten Frequenz von Krampfanfällen in Langzeitstudien bzw. der Frequenz in Pharmakovigilanzenerhebungen kann eine potentielle Assoziation zwischen Behandlung und Symptom aufdecken oder gegen eine solche Assoziation sprechen.

Im Weiteren können die Informationen dieser Studie zu diagnostischer Tiefe im Kontext von Ätiologie und Anamnese, sowie

Informationen zur Behandlung von Krampfanfallpatienten, als Basis für zukünftige Studien dienen, die den Einfluss der IVETF-Empfehlungen aus dem Jahre 2015 auf Anfallsklassifikation, diagnostische Aufarbeitung und Behandlung untersuchen.

VI. Zusammenfassung

Krampfanfälle unterschiedlicher Ätiologie beim Hund stellen ein häufiges Problem in der Kleintierpraxis dar. Die IVETF definiert einen epileptischen Anfall als plötzliches, kurz andauerndes und vorübergehendes Ereignis, welches durch motorische oder autonome Symptome oder Verhaltensänderungen oder durch eine Kombination entsprechender Symptome geprägt ist. Es ist zwischen der idiopathischen Epilepsie, strukturellen Epilepsie oder einer Epilepsie unklarer Genese zu unterscheiden. Reaktive Krampfanfälle zeigen in einem Großteil der Fälle eine gleiche oder ähnliche Symptomatik, zählen jedoch nicht zu den epileptischen Anfällen, sondern werden als Reaktionen auf eine vorübergehende Störung (z.B. Intoxikation) des gesunden Gehirns in seiner Funktion angesehen. Diese Reaktion ist reversibel, sobald die Störung des Gehirns aufgehoben ist. Abgrenzend davon wird eine Epilepsie als eine eigene Erkrankung des Gehirns und nicht als Reaktion auf eine Störung definiert. Erhebungen zur Prävalenz von Krampfanfällen beim Hund bezogen sich in der vorhandenen Literatur bisher auf ausgewählte Ätiologien wie idiopathische Epilepsie, strukturelle Epilepsie oder

rassespezifische Erkrankungen mit epileptiformer neurologischer Symptomatik. Im Weiteren fokussieren diverse Krampfanfallsstudien auf spezifische Rassen (z.B. Border Collie, Labrador Retriever oder Belgischer Schäferhund) mit dem Ziel rassespezifische Informationen zur Prävalenz und, klinischen Manifestation zu erheben.

Die vorliegende Arbeit präsentiert die Analyse einer Hundepopulation von über 450.000 Hunden aus dem Vereinigten Königreich hinsichtlich der Prävalenz von Krampfanfällen wobei keine Präselektion in Bezug auf tierspezifische Daten stattgefunden hat (Rasse, Alter, Gewicht, Geschlecht, etc.). Die Querschnittsanalyse dieser Population ergab eine Periodenprävalenz für das Jahr 2013 von 0,82 % und identifizierte die Rassen Mops (Pug), Boxer, Basset Hound, Border Terrier und Border Collie als die fünf Rassen mit der höchsten Krampfanfallsprävalenz. Mittels multivariabler Regressionsanalysen wurden verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten einer Krampfanfallsproblematik ermittelt. Im Vergleich zum Labrador Retriever zeigten die Rassen Mops, Basset Hound, Bordeaux Dogge, Boxer und Beagle signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeiten für eine

Krampfanfallsproblematik. Weitere Risikofaktoren wenigstens einen Krampfanfall in 2013 gehabt zu haben, waren Alter (3,00 Jahre - \leq 6,00 Jahre) und Gewicht (\geq 40,0kg).

Obwohl Krampfanfälle beim Hund als häufig anzusehen sind, existieren wenig publizierte Daten über die Krampfanfallsklassifikation, die diagnostische Aufarbeitung oder das klinische Management von Krampfanfallspatienten in einer erstuntersuchenden Praxis. Die im Jahr 2015 von der IVETF publizierten Richtlinien liefern eine Grundlage für eine spezifische Diagnose und Klassifikation der Symptome und Erkrankungen bei Patienten mit Krampfanfällen.

Im Jahr 2013 zeigten 2.834 Hunde einen initialen Krampfanfall. Unter Berücksichtigung weiterer Daten aus dem Jahr 2013, gelang bei 20,5 % der Tiere eine retrospektive Klassifizierung analog der IVETF Richtlinien hinsichtlich idiopathischer Epilepsie (17,1 %), struktureller Epilepsie (3,4 %) oder reaktiver Krampfanfälle (6,3 %). In den Aufzeichnungen der erstuntersuchenden Tierärzte fand sich bei 8,6 % der 2.834 Krampfanfallspatienten ein Eintrag „Epilepsie“, wobei 1.415 Tiere (49,9 %) eine diagnostische Aufarbeitung erhielten, die äquivalent der diagnostischen Tiefe des IVETF Tier 1

oder höher entsprach. Faktoren, die mit der Eintragung „Epilepsie“ in den klinischen Aufzeichnungen eine Assoziation aufweisen, waren eine Diagnostik, die dem IVETF Tier 1 oder höher entsprach, eine MRT-Untersuchung sowie eine CSF-Analyse. Faktoren, die eine Assoziation mit dem Durchführen einer IVETF Tier 1 Diagnostik oder höher zeigten, waren ein Alter unter 12 Jahren sowie ein positiver Versicherungsstatus.

Berichte über vermutete Nebenwirkungen von pharmakologisch wirksamen Substanzen sind eine essentielle Grundlage des Pharmakovigilanzsystems, das darauf abzielt die Arzneimittelsicherheit nach der Markteinführung eines Arzneimittels zu überwachen. Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen verabreichtem Wirkstoff und Nebenwirkung können durch den Vergleich der Prävalenz des Symptoms in einer unbehandelten Referenzpopulation mit der Frequenz des Symptoms in der behandelten Population gezogen werden. Die Periodenprävalenz von Krampfanfällen in dieser Studie beträgt 0,82 % gestützt auf eine Population von über 450.000 Hunden. Durch die hohe statistische Kraft liefert dieses Ergebnis der Studie einen Referenzwert für die Bewertung von Pharmakovigilanzmeldungen.

VII. Summary

Seizures with different etiologies represent one of the most common neurological symptoms in small animal practice. An epileptic seizure is defined by the IVETF as a sudden short lasting and transient event, which is characterized by motor or autonomic symptoms or a combination of these symptoms. One has to distinguish between idiopathic epilepsy, structural epilepsy and epilepsy of unknown origin.

In contrast to epileptic seizures, reactive seizures are defined as a reaction to a transient disturbance (i.e., intoxication) of normal brain function. This reaction is reversible if the disturbance is eliminated. In contrast to this definition, epilepsy is defined as a disease of the brain. Analysis of seizure prevalence in the dog, so far mostly focused on selected etiologies including idiopathic and structural epilepsy. Several seizure studies focused on specific breeds (i.e., Border Collie, Labrador Retriever or Belgian Shepherd Dog) aiming to obtain breed-specific information about seizure prevalence and clinical manifestation. The present study analyzed a dog population with more than 450.000 dogs in the United Kingdom. Avoiding a any preselection bias related to breed, age, bodyweight, sex etc., the

clinical records were screened to determine the prevalence of seizures.

Cross-sectional analysis of this population revealed a period prevalence for 2013 of 0.82%. The Pug, Boxer, Basset Hound, Border Terrier, and Border Collie breeds were identified as the five breeds with the highest seizure prevalence. Multivariable regression analyses were used to determine various risk factors for the occurrence of a seizure problem. Compared with the Labrador Retriever, the Pug, Basset Hound, Bordeaux Dogge, Boxer, and Beagle breeds showed significantly increased probabilities for a seizure problem. Other risk factors of having at least one seizure in 2013 were age (3.00 years - \leq 6.00 years) and weight (\geq 40.0kg).

Although seizures in dogs are considered common, little published data exist on seizure classification, diagnostic workup, or clinical management of seizure patients in a primary care practice.

Guidelines published by the IVETF in 2015 provide a basis for specific diagnosis and classification of symptoms and disorders in patients with seizures.

In 2013, 2,834 dogs presented with an initial seizure. Considering further data from 2013, retrospective classification analogous to the IVETF guidelines regarding idiopathic epilepsy (17.1%), structural epilepsy (3.4%), or reactive seizures (6.3%) was achieved in 20.5% of the animals. In the records of the first-opinion veterinarians, 8.6% of the 2,834 seizure patients had an entry of "epilepsy," with 1,415 animals (49.9%) receiving a diagnostic workup equivalent to the IVETF Tier 1 diagnostic depth or higher. Factors showing association with the entry "epilepsy" in the clinical records were diagnostic workup equivalent to IVETF Tier 1 or higher, MRI examination, and CSF analysis. Factors that showed an association with performing IVETF Tier 1 diagnostics or higher were age less than 12 years and positive insurance status.

Reports of suspected adverse reactions to drugs are essential components of pharmacovigilance and of particular importance after a drug is launched. Inferences about an association between administered substance and adverse reaction can be made by comparing the prevalence of the symptom in an untreated reference population with the frequency of the symptom in the treated population. The period prevalence of seizures in this study is 0.82%

based on a population of over 450,000 dogs. Due to the high statistical power, this result of the study can be used as a reference for pharmacovigilance surveys against the background of reported seizures.

VIII. Literaturverzeichnis

- Ammer, H, and H Potschka. 2010. 'Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS)', *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*, 3: 115-66.
- Ankenbauer-Perkins, Kl. 2002. *Small Animal Clinical Pharmacology* (Blackwell Publishing Ltd: Oxford, UK).
- Armaşu, M, RMA Packer, S Cook, G Solcan, and HA Volk. 2014. 'An exploratory study using a statistical approach as a platform for clinical reasoning in canine epilepsy', *The Veterinary Journal*, 202: 292-96.
- Asher, L., E. Buckland, C. L. Phylactopoulos, M. Whiting, S. Abeyesinghe, and C. Wathes. 2011. 'Estimation of the number and demographics of companion dogs in the UK', *BMC Veterinary Res*, 7.
- Bartlett, Paul C., James W. Van Buren, Margaret Neterer, and Chun Zhou. 2010. 'Disease surveillance and referral bias in the veterinary medical database', *Preventive Veterinary Medicine*, 94: 264-71.
- Bateson, P. 2010. *Independent inquiry into dog breeding* (University of Cambridge: Cambridge).
- Beckmann, Katrin, Inés Carrera, Frank Steffen, Lorenzo Golini, Patrick R Kircher, Uwe Schneider, and Carla Rohrer Bley. 2015. 'A newly designed radiation therapy protocol in combination with prednisolone as treatment for meningoencephalitis of unknown origin in dogs: a prospective pilot study introducing magnetic resonance spectroscopy as monitor tool', *Acta Veterinaria Scandinavica*, 57: 4.
- Berendt, M., R. G. Farquhar, P. J. Mandigers, A. Pakozdy, S. F. Bhatti, L. De Risio, A. Fischer, S. Long, K. Matiaszek, K. Munana, E. E. Patterson, J. Penderis, S. Platt, M. Podell, H. Potschka, M. B. Pumarola, C. Rusbridge, V. M. Stein, A. Tipold, and H. A. Volk. 2015. 'International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals', *BMC Vet Res*, 11: 182.
- Berendt, M., C. H. Gulløv, and M. Fredholm. 2009. 'Focal epilepsy in the Belgian shepherd: evidence for simple Mendelian inheritance', *Journal of small animal practice*, 50: 655-61.

- Berendt, Mette, Hanne Gredal, and Lotte Gam Pedersen. 2002. 'A Cross-Sectional Study of Epilepsy in Danish Labrador Retrievers: Prevalence and Selected Risk Factors', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16: 262-68.
- Berendt, Mette, Christina Hedal Gulløv, and Stine Louise Krogh Christensen. 2008. 'Prevalence and characteristics of epilepsy in the Belgian shepherd variants Groenendael and Tervueren born in Denmark 1995–2004', *Acta Vet Scandinavica*, 50.
- Berg, Anne T, and Ingrid E Scheffer. 2011. 'New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century', *Epilepsia*, 52: 1058-62.
- Bhatti, S. F., L. Risio, K. Muñana, J. Penderis, V. M. Stein, A. Tipold, M. Berendt, R. G. Farquhar, A. Fischer, S. Long, W. Löscher, P. J. Mandigers, K. Matiasek, A. Pakozdy, E. E. Patterson, S. Platt, M. Podell, H. Potschka, C. Rusbridge, and H. A. Volk. 2015. 'International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe', *BMC Vet Res*, 11.
- Black, V, L Garosi, M Lowrie, Robert J Harvey, and J Gale. 2014. 'Phenotypic characterisation of canine epileptoid cramping syndrome in the Border terrier', *Journal of small animal practice*, 55: 102-07.
- Blades Golubovic, Susan, and John H Rossmeisl. 2017. 'Status epilepticus in dogs and cats, part 2: treatment, monitoring, and prognosis', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27: 288-300.
- Bockbrader, Howard N., David Wesche, Raymond Miller, Sunny Chapel, Nancy Janiczek, and Paula Burger. 2010. 'A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin', *Clinical Pharmacokinetics*, 49: 661-69.
- Boothe, D. M., C. Dewey, and D. M. Carpenter. 2012. 'Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs', *J Am Vet Med Assoc*, 240: 1073-83.
- BOOTHE, D. M., and J. PERKINS. 2008. 'Disposition and safety of zonisamide after intravenous and oral single dose and oral

- multiple dosing in normal hound dogs', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31: 544-53.
- Brauer, Christina, Melanie Jambroszyk, and Andrea Tipold. 2011. 'Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases', *The Veterinary Journal* 2011: 272-75.
- Buckley, F., N. Lopez-Villalobos, and B. J. Heins. 2014. 'Crossbreeding: implications for dairy cow fertility and survival', *animal*, 8: 122-33.
- Casal, Margret L., Richard M. Munuve, and M. Anne Janis. 2006. 'Epilepsy in Irish Wolfhounds', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20: 131-35.
- Chan, T, M Leschnik, and A Pakozdy. 2019. 'Aetiology and Outcome in French Bulldogs with Epileptic Seizures. A retrospective study', *WIENER TIERARZTLICHE MONATSSCHRIFT*, 106: 233-39.
- Chandler, Kate. 2006. 'Canine epilepsy: What can we learn from human seizure disorders?', *The Veterinary Journal*, 172: 207-17.
- Chang, Y, DJ Mellor, and TJ Anderson. 2006. 'Idiopathic epilepsy in dogs: owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide', *Journal of small animal practice*, 47: 574-81.
- Charalambous, Marios, David Brodbelt, and Holger A Volk. 2014. 'Treatment in canine epilepsy—a systematic review', *BMC Veterinary Research*, 10: 257.
- Chung, J. Y., C. Y. Hwang, J. S. Chae, J. O. Ahn, T. H. Kim, K. W. Seo, S. Y. Lee, and H. Y. Youn. 2012. 'Zonisamide monotherapy for idiopathic epilepsy in dogs', *New Zealand Veterinary Journal*, 60: 357-59.
- Cook, A.K., A.K. Allen, D. Espinosa, and J. Barr. 2011. 'Renal Tubular Acidosis Associated with Zonisamide Therapy in a Dog', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25: 1454-57.
- Costello, Daniel J., and Andrew J. Cole. 2007. 'Treatment of Acute Seizures and Status Epilepticus', *Journal of Intensive Care Medicine*, 22: 319-47.
- Custer, Kenneth L., Naola S. Austin, Jane M. Sullivan, and Sandra M. Bajjalieh. 2006. 'Synaptic Vesicle Protein 2 Enhances

- Release Probability at Quiescent Synapses', *The Journal of Neuroscience*, 26: 1303-13.
- Darwin, Charles. 1859. *On the Origin of Species by means of Natural Selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life* (John Murray: London).
- Davis, Kathryn A., Beverly K. Sturges, and Charles H. Vite. 2011. 'A novel implanted device to wirelessly record and analyze continuous intracranial canine EEG', *Epilepsy Research*, 96: 116-22.
- De Riso, L., R. Newton, and J. Freeman. 2015. 'Idiopathic Epilepsy in the Italian Spinone in the United Kingdom: Prevalence, Clinical Characteristics, and Predictors of Survival and Seizure Remission', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29: 917-24.
- De Riso, Luisa, Sofie Bhatti, Karen Muñana, Jacques Penderis, Veronika Stein, Andrea Tipold, Mette Berendt, Robyn Farquhar, Andrea Fischer, and Sam Long. 2015. 'International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs', *BMC Veterinary Research*, 11: 148.
- De Riso, Luisa, and Simon R. Platt. 2014. *Canine and feline epilepsy* (CABI Publ.: Wallingford).
- Dewey, Curtis W., Rose Guiliano, Dawn M. Boothe, Jason M. Berg, Gregg D. Kortz, Richard J. Joseph, and Steven C. Budsberg. 2004. 'Zonisamide Therapy for Refractory Idiopathic Epilepsy in Dogs', *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40: 285-91.
- Dohoo, I., W. Martin, and H. Stryhn. 2009. *Veterinary Epidemiologic Research* (VER Inc: Charlottetown, Canada).
- Edwards, Robert, James W. Schmidley, and Roger P. Simon. 1983. 'How often does a CSF pleocytosis follow generalized convulsions?', *Annals of Neurology*, 13: 460-62.
- Egenvall, A., A. Nødtvedt, J. Penell, L. Gunnarsson, and B. N. Bonnett. 2009. 'Insurance data for research in companion animals, benefits and limitations', *Acta Vet Scand*, 51.
- Egenvall, Agneta, Brenda N. Bonnett, Pekka Olson, and Åke Hedhammar. 1998. 'Validation of computerized Swedish

- dog and cat insurance data against veterinary practice records', *Preventive Veterinary Medicine*, 36: 51-65.
- Elwood, Mark. 2007. *Critical appraisal of epidemiological studies and clinical trials* (Oxford University Press: Oxford, UK).
- Erlen, Alexander, Heidrun Potschka, Holger A. Volk, Carola Sauter-Louis, and Dan G. O'Neill. 2018. 'Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32: 1665-76.
- Escriou, C, P Quignon, E Menzer, S Correard, and C André. 2016. 'Genetic Epilepsy In Cane Corso And Dogue De Bordeaux', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30: 464.
- Famula, T. R., A. M. Oberbauer, and K. N. Brown. 1997. 'Heritability of epileptic seizures in the Belgian terrier', *Journal of small animal practice*, 38: 349-52.
- Farnbach, G. C. 1984. 'Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital, and primidone in canine epilepsy', *J Am Vet Med Assoc*, 184: 1117-20.
- Farrell, Lindsay, Jeffrey Schoenebeck, Pamela Wiener, Dylan Clements, and Kim Summers. 2015. 'The challenges of pedigree dog health: approaches to combating inherited disease', *Canine Genetics and Epidemiology*, 2: 3.
- Ferreira, V. C., G. J. M. Rosa, Y. M. Berger, and D. L. Thomas. 2015. 'Survival in crossbred lambs: Breed and heterosis effects', *Journal of Animal Science*, 93: 912-19.
- Fisher, Robert S., Carlos Acevedo, and Alexis Arzimanoglou. 2014. 'ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy', *Epilepsia*, 55: 475-82.
- Fisher, Robert S., Walter Van Emde Boas, and Warren Blume. 2005. 'Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)', *Epilepsia*, 46: 470-72.
- Fitzpatrick, Noel, and Russell Yeadon. 2009. 'Working algorithm for treatment decision making for developmental disease of the medial compartment of the elbow in dogs', *Veterinary Surgery*, 38: 285-300.

- Flanders, WD, and LB Augestad. 2008. 'Adjusting for reverse causality in the relationship between obesity and mortality', *International Journal of Obesity*, 32: S42-S46.
- Fountain, Nathan B, and Robert E Adams. 1999. 'Midazolam treatment of acute and refractory status epilepticus', *Clinical neuropharmacology*, 22: 261-67.
- Fredsø, N., N. Toft, A. Sabers, and M. Berendt. 2017. 'A prospective observational longitudinal study of new-onset seizures and newly diagnosed epilepsy in dogs', *BMC Veterinary Research*, 13: 54.
- Ghormley, Tara M, David G Feldman, and James R Cook Jr. 2015. 'Epilepsy in dogs five years of age and older: 99 cases (2006–2011)', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246: 447-50.
- Gill, JI, D Capper, and Jf Vanbellinthen. 2011. 'Startle disease in Irish wolfhounds associated with a microdeletion in the glycine transporter GlyT2 gene', *Neurobiology of Disease*, 43: 184-89.
- Gonçalves, R., T. J. Anderson, G. Innocent, and J. Penderis. 2010. 'Effect of seizures on cerebrospinal fluid analysis in dogs with idiopathic epilepsy', *Vet Rec*, 166: 497-8.
- GOVENDIR, M, M PERKINS, and R MALIK. 2005. 'Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent', *Australian Veterinary Journal*, 83: 602-08.
- Gulløv, Christina Hedal, Nils Toft, MMN Baadsager, and Mette Berendt. 2011. 'Epilepsy in the Petit Basset Griffon Vendeen: prevalence, semiology, and clinical phenotype', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25: 1372-78.
- Hamamoto, Yuji, Daisuke Hasegawa, Shunta Mizoguchi, Yoshihiko Yu, Masae Wada, Takayuki Kuwabara, Aki Fujiwara-Igarashi, and Michio Fujita. 2016. 'Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification 2015 (2003–2013): etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan', *BMC Veterinary Research*, 12: 248.
- Heidner, Greta L, Joe N Kornegay, Rodney L Page, Richard K Dodge, and Donald E Thrall. 1991. 'Analysis of survival in a

- retrospective study of 86 dogs with brain tumors', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5: 219-26.
- Heske, L., A. Nødtvedt, and K. Hultin Jäderlund. 2014. 'A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis', *The Veterinary Journal*, 202: 471-76.
- Hess, R. S., P. H. Kass, F. S. Shofer, T. J. Van Winkle, and R. J. Washabau. 1999. 'Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214: 46-51.
- Heynold, Y., D. Faissler, and F. Steffen. 1997. 'Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study', *Journal of small animal practice*, 38: 7-14.
- Higgins, R. J., P. J. Dickinson, S. A. Kube, P. F. Moore, S. S. Couto, K. M. Vernau, B. K. Sturges, and R. A. Lecouteur. 2008. 'Necrotizing Meningoencephalitis in Five Chihuahua Dogs', *Veterinary Pathology*, 45: 336-46.
- Hoppe, Christian, Annkathrin Poepel, and Christian E Elger. 2007. 'Epilepsy: accuracy of patient seizure counts', *Archives of neurology*, 64: 1595-99.
- Howbert, J Jeffrey, Edward E Patterson, S Matt Stead, Ben Brinkmann, Vincent Vasoli, Daniel Crepeau, Charles H Vite, Beverly Sturges, Vanessa Ruedebusch, and Jaideep Mavoori. 2014. 'Forecasting seizures in dogs with naturally occurring epilepsy', *PLoS One*, 9.
- Hülsmeier, V., R. Zimmermann, and C. Brauer. 2010. 'Epilepsy in Border Collies: Clinical Manifestation, Outcome, and Mode of Inheritance', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24: 171-78.
- Hülsmeier, Velia - Isabel, Andrea Fischer, and Paul Jj Mandigers. 2015. 'International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs', *BMC Vet Res*, 11: 1-28.
- Jokinen, TS, L Metsähonkala, L Bergamasco, R Viitmaa, P Syrjä, H Lohi, M Snellman, J Jeserevics, and S Cizinauskas. 2007.

- 'Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21: 464-71.
- Kaiser, E., K. Krauser, and D. Schwartz-Porsche. 1991. '[Lafora disease (progressive myoclonic epilepsy) in the Bassett hound-- possibility of early diagnosis using muscle biopsy?]', *Tierärztliche Praxis*, 19: 290-95.
- Karen, R. Munana. 1996. 'Encephalitis and Meningitis', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 26: 857-74.
- Kathmann, I., A. Jaggy, A. Busato, M. Bärtschi, and C. Gaillard. 1999. 'Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog', *Journal of small animal practice*, 40: 319-25.
- Kathmann, Iris. 1998. 'Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog', *Journal of small animal practice*, 40: 319-25.
- Kearsley-Fleet, L., D. G. O'Neill, and H. A. Volk. 2013. 'Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK', *Vet Rec*, 172: 338.
- Kerling, Frank, Sonja Mueller, Elisabeth Pauli, and Hermann Stefan. 2006. 'When do patients forget their seizures? An electroclinical study', *Epilepsy & Behavior*, 9: 281-85.
- Kloene, Juliane, Adrian C Sewell, Henning Hamann, Ottmar Distl, and Andrea Tipold. 2008. 'Klinische Untersuchungen zu Krampfanfällen bei Border Terriern', *Kleintierpraxis*, 8: 5-12.
- Kong, V. K. F., and M. G. Irwin. 2007. 'Gabapentin: a multimodal perioperative drug?', *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 99: 775-86.
- KuKanich, Butch, and Rachael L. Cohen. 2011. 'Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs', *The Veterinary Journal*, 187: 133-35.
- Kurnatowski, Juliane. 2007. 'Klinische und genetische Untersuchungen zu Krampfanfällen bei Border Terriern'.
- Kwan, Patrick, Alexis Arzimanoglou, Anne T. Berg, Martin J. Brodie, W. Allen Hauser, Gary Mathern, Solomon L. Moshé, Emilio Perucca, Samuel Wiebe, and Jacqueline French. 2010. 'Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies', *Epilepsia*, 51: 1069-77.

- Lalev, M, N Mincheva, M Oblakova, P Hristakieva, and I Ivanova. 2014. 'Estimation of heterosis, direct and maternal additive effects from crossbreeding experiment involving two White Plymouth Rock lines of chickens', *Biotechnology in Animal Husbandry*, 30: 103-14.
- Leach, J.P., R. Lauder, and A. Nicolson. 2005. 'Epilepsy in the UK: Misdiagnosis, mistreatment, and undertreatment?: The Wrexham area epilepsy project', *Seizure*, 14: 514-20.
- Lengweiler, Caroline Lydia. 1998. 'Klinische, epidemiologische und therapeutische Aspekte der Idiopathischen Epilepsie bei 25 Golden Retrievern: Resultate einer Langzeitstudie', *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 141: 231-38.
- Leppik, Ilo E. 2004. 'Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics', *Seizure*, 13: S5-S9.
- Levine, J. M., G. T. Fosgate, B. Porter, S. J. Schatzberg, and K. Greer. 2008. 'Epidemiology of Necrotizing Meningoencephalitis in Pug Dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22: 961-68.
- Licht, Barbara G, Shili Lin, Yuqun Luo, Linda L Hyson, Mark H Licht, Kathleen M Harper, Stacey A Sullivan, Soledad A Fernandez, and Eric V Johnston. 2007. 'Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231: 1520-28.
- Licht, Barbara G., Mark H. Licht, and Kathleen M. Harper. 2002. 'Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures', *Epilepsy Behav*, 3: 460-70.
- Löscher, Wolfgang, Heidrun Potschka, and Susanne Rieck. 2004. 'Anticonvulsant Efficacy of the Low-affinity Partial Benzodiazepine Receptor Agonist ELB 138 in a Dog Seizure Model and in Epileptic Dogs with Spontaneously Recurrent Seizures', *Epilepsia*, 45: 1171-297.
- Löscher, Wolfgang, Angelika Richter, and Getu Abraham. 2016. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin* (Georg Thieme Verlag: Stuttgart).
- Lowenstein, Daniel H. 2009. 'Epilepsy after head injury: an overview', *Epilepsia*, 50: 4-9.

- Lowenstein, Daniel H., and Brian K. Alldredge. 1998. 'Status Epilepticus', *New England Journal of Medicine*, 338: 970-76.
- Mandigers, PJJ. 2015. 'Epilepsie bij de Nederlandse hondenrassen, incidentie en aanbevelingen voor de fokkerij', *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*.
- Martin, R. 1989. *Veterinary pharmacology and therapeutics* (Kluwer Academic Publishers: Dordrecht).
- Mathews, Karol A. 2008. 'Neuropathic Pain in Dogs and Cats: If Only They Could Tell Us If They Hurt', *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38: 1365-414.
- Meehan, Anna L., Xiaofeng Yang, Brian D. McAdams, LiLian Yuan, and Steven M. Rothman. 2011. 'A new mechanism for antiepileptic drug action: vesicular entry may mediate the effects of levetiracetam', *Journal of Neurophysiology*, 106: 1227-39.
- Mellanby, Richard J, Rob Ogden, Dylan N Clements, Anne T French, Adam G Gow, Roger Powell, Brendan Corcoran, Johan P Schoeman, and Kim M Summers. 2013. 'Population structure and genetic heterogeneity in popular dog breeds in the UK', *The Veterinary Journal*, 196: 92-97.
- Mellema, Linda M., Philip D. Koblik, Gregg D. Kortz, Richard A. Lecouteur, Melissa A. Chechowitz, and Peter J. Dickinson. 1999. 'REVERSIBLE MAGNETIC RESONANCE IMAGING ABNORMALITIES IN DOGS FOLLOWING SEIZURES', *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 40: 588-95.
- Möller, Horst, and Amin-Farid Aly. 2012. 'Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)', *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 106: 709-11.
- Morton, D. J., and N. Honhold. 1988. 'Effectiveness of a therapeutic drug monitoring service as an aid to the control of canine seizures', *The Veterinary record*, 122: 346-49.
- Muir Iii, William W., and Clifford J. Woolf. 2001. 'Mechanisms of pain and their therapeutic implications', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219: 1346-56.
- Nair, P, J Kalita, and U Misra. 2011. *Status epilepticus: Why, what, and how* (Medknow Publications).

- Nattinger, A. B., T. L. McAuliffe, and M. M. Schapira. 1997. 'Generalizability of the surveillance, epidemiology, and end results registry population, Factors relevant to epidemiologic and health care research', *J Clin Epidemiol*, 50.
- Neligan, Aidan, and JW Sander. 2009. 'The incidence and prevalence of epilepsy', *London: UCL Institute of Neurology*.
- Nicholas, F. W. 2010. *Introduction to Veterinary Genetics* (Wiley-Blackwell: Oxford).
- Nielen, AL, BW Knol, MA Van Hagen, and I van der Gaag. 2003. 'Genetic and epidemiological investigation of a birth cohort of boxers', *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 128: 586-90.
- O' Brien, D. P., and M. L. Katz. 2008. 'Neuronal Ceroid Lipofuscinosis in 3 Australian Shepherd Littermates', *J Vet Intern Med*, 22.
- O'Neill, D. G., A. Riddell, D. B. Church, L. Owen, D. C. Brodbelt, and J. L. Hall. 2017. 'Urinary incontinence in bitches under primary veterinary care in England: prevalence and risk factors', *Journal of Small Animal Practice*, 58: 685-93.
- O'Neill, Dan G, Monica M Lee, Dave C Brodbelt, David B Church, and Rick F Sanchez. 2017. 'Corneal ulcerative disease in dogs under primary veterinary care in England: epidemiology and clinical management', *Canine Genetics and Epidemiology*, 4: 5.
- O'Neill, Dan G., David B. Church, Paul D. McGreevy, Peter C. Thomson, and Dave C. Brodbelt. 2014. 'Prevalence of Disorders Recorded in Dogs Attending Primary-Care Veterinary Practices in England', *PLoS One*, 9: e90501.
- Packer, Rowena M. A., George Nye, Sian Elizabeth Porter, and Holger A. Volk. 2015. 'Assessment into the usage of levetiracetam in a canine epilepsy clinic', *BMC Veterinary Research*, 11: 25.
- Packer, Rowena M. A., Nadia K. Shihab, Bruno B. J. Torres, and Holger A. Volk. 2014. 'Clinical Risk Factors Associated with Anti-Epileptic Drug Responsiveness in Canine Epilepsy', *PLoS One*, 9: e106026.
- Packer, Rowena MA, Mette Berendt, Sofie Bhatti, Marios Charalambous, Sigitas Cizinauskas, Luisa De Risio, Robyn Farquhar, Rachel Hampel, Myfanwy Hill, and Paul JJ Mandigers. 2015. 'Inter-observer agreement of canine and

- feline paroxysmal event semiology and classification by veterinary neurology specialists and non-specialists', *BMC Veterinary Research*, 11: 39.
- Pákozdy, A., M. Leschnik, A. G. Tichy, and J. G. Thalhammer. 2008. 'Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures', *Acta Vet Hung*, 56.
- Patterson, Edward E, P Jane Armstrong, Dennis P O'Brien, Monica C Roberts, Gary S Johnson, and James R Mickelson. 2005. 'Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226: 54-58.
- Platt, S. R., V. Adams, L. S. Garosi, C. J. Abramson, J. Penderis, A. De Stefani, and L. Matiasek. 2006. 'Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy', *Veterinary Record*, 159: 881-84.
- Platt, S. R., and J. J. McDonnell. 2000. 'Status Epilepticus: Patient Management and Pharmacologic Therapy', *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 22: 722-28.
- Platt, S. R., S. C. Randell, K. C. Scott, C. L. Chrisman, R. C. Hill, and R. R. Gronwall. 2000. 'Comparison of plasma benzodiazepine concentrations following intranasal and intravenous administration of diazepam to dogs', *American Journal of Veterinary Research*, 61: 651-54.
- Plumb, Donald C. 2018. *Plumb's veterinary drug handbook* (Pharma Vet Inc. John Wiley & Sons, Inc.: Stockholm ; Wisconsin Hoboken, NJ).
- Podell, M, HA Volk, Mette Berendt, W Löscher, K Muñana, EE Patterson, and SR Platt. 2016. '2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30: 477-90.
- Podell, Michael, and William R. Fenner. 1993. 'Bromide Therapy in Refractory Canine Idiopathic Epilepsy', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7: 318-27.

- Potschka, H, HA Volk, and A Pekcec. 2009. 'Aktueller Stand und Trends in der Epilepsitherapie bei Hund und Katze', *Tierärztliche Praxis K: Kleintiere/Heimtiere*, 37: 211-17.
- Potschka, Heidrun, Andrea Fischer, and Wolfgang Löscher. 2015. 'International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy', *BMC Vet Res*, 11: 177.
- Rho, Jong M., Sean D. Donevan, and Michael A. Rogawski. 1994. 'Mechanism of action of the anticonvulsant felbamate: Opposing effects on N-methyl-D-aspartate and γ -aminobutyric acidA receptors', *Annals of Neurology*, 35: 229-34.
- Rieck, Susanne, Chris Rundfeldt, and Andrea Tipold. 2006. 'Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: A clinical pilot study', *The Veterinary Journal*, 172: 86-95.
- Ruehlmann, D, M Podell, and P March. 2001. 'Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs', *Journal of small animal practice*, 42: 403-08.
- Rundfeldt, Chris, and Wolfgang Löscher. 2014. 'The Pharmacology of Imepitoin: The First Partial Benzodiazepine Receptor Agonist Developed for the Treatment of Epilepsy', *CNS Drugs*, 28: 29-43.
- Rusbridge, C., S. Long, J. Jovanovik, M. Milne, M. Berendt, S. F. Bhatti, L. Risio, R. G. Farquhar, A. Fischer, K. Matiasek, K. Muñana, E. E. Patterson, A. Pakozdy, J. Penderis, S. Platt, M. Podell, H. Potschka, V. M. Stein, A. Tipold, and H. A. Volk. 2015. 'International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol', *BMC Vet Res*, 11.
- Saito, M., K. R. Muñana, N. J. Sharp, and N. J. Olby. 2001. 'Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990–1996)', *J Am Vet Med Assoc*, 219.
- Schwartz-Porsche, D. 1986. "Epidemiological, clinical and pharmacokinetic studies in spontaneously epileptic dogs and cats." In *ACVIM*, 1161-63.

- — —. 1994. 'Seizures', *Clinical syndromes in veterinary neurology*, 2: 234-51.
- SCHWARTZ-PORSCHKE, DOROTHEA, W. Löscher, and H.-H. Frey. 1985. 'Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8: 113-19.
- Schwartz, M., C. R. Lamb, and D. C. Brodbelt. 2011. 'Canine intracranial neoplasia: clinical risk factors for development of epileptic seizures', *Journal of small animal practice*, 52: 632-37.
- Schwartz, Malte, Mu, Karen R. Ana, and Natasha J. Olby. 2011. 'Possible Drug-Induced Hepatopathy in a Dog Receiving Zonisamide Monotherapy for Treatment of Cryptogenic Epilepsy', *Journal of Veterinary Medical Science*, advpub: 1106220559-59.
- Seppälä, Eija H, Tarja S Jokinen, and Masaki Fukata. 2011. 'LG12 Truncation Causes a Remitting Focal Epilepsy in Dogs (LG12 Truncation Causes Focal Epilepsy)'.
Seppälä, Eija H, Lotta L. E Koskinen, and Christina H Gulløv. 2012. 'Identification of a Novel Idiopathic Epilepsy Locus in Belgian Shepherd Dogs (Novel Idiopathic Epilepsy Locus)'.
Short, AD, A Dunne, H Lohi, S Boulton, SD Carter, D Timofte, and WER Ollier. 2011. 'Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: an epidemiological approach', *Veterinary Record-English Edition*, 169: 48.
- Shorvon, Simon. 2014. 'The concept of symptomatic epilepsy and the complexities of assigning cause in epilepsy'.
- Sills, Graeme J. 2006. 'The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin', *Current Opinion in Pharmacology*, 6: 108-13.
- Steinmetz, Sonja, Andrea Tipold, and Wolfgang Löscher. 2013. 'Epilepsy after head injury in dogs: A natural model of posttraumatic epilepsy', *Epilepsia*, 54: 580-88.
- Suzuki, Setsuo, Kaori Kawakami, Shigeko Nishimura, Yutaka Watanabe, Kazuichi Yagi, Masakazu Scino, and Kanji Miyamoto. 1992. 'Zonisamide blocks T-type calcium channel in cultured neurons of rat cerebral cortex', *Epilepsy Research*, 12: 21-27.

- Talbot, J. C. C., and B. S. Nilsson. 1998. 'Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry', *British Journal of Clinical Pharmacology*, 45: 427-31.
- Tatum, O., William, A. Winters, Lara, and A. Gieron, Maria. 2001. 'Outpatient Seizure Identification: Results of 502 Patients Using Computer-Assisted Ambulatory EEG', *Journal of Clinical Neurophysiology*, 18: 14-19.
- Tauber, Clara-Antonia. 2017. 'Epidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen von Epilepsie bei Hund und Katze in der Kleintierpraxis', lmu.
- Taylor, Charles P., Nicolas S. Gee, Ti-Zhi Su, Jeffery D. Kocsis, Devin F. Welty, Jason P. Brown, David J. Dooley, Philip Boden, and Lakhbir Singh. 1998. 'A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology', *Epilepsy Research*, 29: 233-49.
- Taylor, R. M., and B. R. Farrow. 1988. 'Ceroid-lipofuscinosis in border collie dogs', *Acta Neuropathol*, 75: 627-31.
- Tesoro, Eljim P, and Gretchen M Brophy. 2010. 'Pharmacological management of seizures and status epilepticus in critically ill patients', *Journal of pharmacy practice*, 23: 441-54.
- Thomas, William B. 2010. 'Evaluation of Veterinary Patients with Brain Disease', *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40: 1-19.
- Tipold, A., T. J. Keefe, W. Löscher, C. Rundfeldt, and F. de Vries. 2015. 'Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38: 160-68.
- Trepanier, L. A., A. Van Schoick, W. S. Schwark, and J. Carrillo. 1998. 'Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996)', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213: 1449-53.
- Troyer, A. Forrest. 2006. 'Adaptedness and heterosis in corn and mule hybrids', *Crop Science*, 46: 528-43.

- Van der Velden, NA. 1968. 'Fits in Tervueren Shepherd dogs: a presumed hereditary trait', *Journal of small animal practice*, 9: 63-70.
- Van Meervenne, Sofie A. E., Holger A. Volk, Kaspar Matiasek, and Luc M. L. Van Ham. 2014. 'The influence of sex hormones on seizures in dogs and humans', *The Veterinary Journal*, 201: 15-20.
- Van Steenbeek, F. G., P. A. J. Leegwater, and F. J. Van Sluijs. 2009. 'Evidence of Inheritance of Intrahepatic Portosystemic Shunts in Irish Wolfhounds', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23: 950-52.
- Vaughan-Scott, T., and J.H. Taylor. 1999. 'Drug choice and therapeutic drug monitoring in the management of canine primary epilepsy : continuing education', *Journal of the South African Veterinary Association*, 70: 172-76.
- Viitmaa, Ranno, Sigitas Cizinauskas, Toomas Orro, Meri Niilo-Rämä, Emilia Gordin, Hannes Lohi, Eija H Seppälä, Hanna Bragge, and Marjatta Snellman. 2013. 'Phenotype, inheritance characteristics, and risk factors for idiopathic epilepsy in Finnish Spitz dogs', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243: 1001-09.
- Von Klopmann, T., B. Rambeck, and A. Tipold. 2007. 'Prospective study of zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs', *Journal of small animal practice*, 48: 134-38.
- Wakita, Masahito, Naoki Kotani, Kyuya Kogure, and Norio Akaike. 2014. 'Inhibition of Excitatory Synaptic Transmission in Hippocampal Neurons by Levetiracetam Involves Zn²⁺-Dependent GABA Type A Receptor-Mediated Presynaptic Modulation', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 348: 246-59.
- Walker, MC, X Tong, S Brown, SD Shorvon, and PN Patsalos. 1998. 'Comparison of Single-and Repeated-Dose Pharmacokinetics of Diazepam', *Epilepsia*, 39: 283-89.
- Wessmann, A, HA Volk, RMA Packer, M Ortega, and TJ Anderson. 2016. 'Quality-of-life aspects in idiopathic epilepsy in dogs', *Veterinary Record*, 179.

- White, H Steve, Wendy L Harmsworth, R Duane Sofia, and Harold H Wolf. 1995. 'Felbamate modulates the strychnine-insensitive glycine receptor', *Epilepsy Research*, 20: 41-48.
- Wielander, Franziska, Riika Sarviaho, Fiona James, Marjo K Hytönen, Miguel A Cortez, Gerhard Kluger, Lotta LE Koskinen, Mehrarji Arumilli, Marion Kornberg, and Andrea Bathen-Noethen. 2017. 'Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114: 2669-74.
- Woodward, K. N. 2005. 'Veterinary pharmacovigilance. Part 5. Causality and expectedness', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28: 203-11.
- Xu, Tao, and Sandra M. Bajjalieh. 2001. 'SV2 modulates the size of the readily releasable pool of secretory vesicles', *Nature Cell Biology*, 3: 691-98.
- Zimmermann, R., V. -i. Hülsmeier, and C. Sauter-louis. 2009. 'Status Epilepticus and Epileptic Seizures in Dogs', *J Vet Intern Med*, 23: 970-76.

IX. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Heidrun Potschka für die Betreuung dieser Arbeit. Ihre Geduld mit mir, besonders in gewissen heißen Phasen des gemeinsamen Projekts, habe ich manches Mal auf die Probe gestellt. Danke, dass dieser Geduldsfaden nie wirklich abbricht und wir uns immer wieder nach längeren Atempausen zu einer wunderbaren Zusammenarbeit gefunden haben.

Dan G. O'Neil, was hätte ich getan ohne deine epidemiologische Passion für die Companion animals, ohne deine schnellen Reaktionen auf meine Fragen und Anliegen, ohne deine Erfahrung in der Welt des Peer Review? Vielen Dank für diese tolle Zusammenarbeit

PD Dr. Carola Sauter Louis, sie war meine epidemiologische und statistische Übersetzerin, wenn ich meine englische Gedankenwelt doch einmal besser im Deutschen durchdringen musste. Danke für den Aufenthalt und die Betreuung auf der Insel Riems zu Beginn unserer statistischen Analyse; mein persönliches SPSS Tutorial an

der Ostsee. Danke für die unzähligen Antworten auf dem kurzen Dienstweg auch noch bis kurz vor Einreichung der Dissertation.

Prof. Dr. Holger Volk, die Anzahl unserer gemeinsamen Gespräche war gering. Die Dichte der Gespräche aber umso größer. Danke, für den Input und die ein oder andere Bremse für Dan und mich, wenn der „first opinion Practitionaire“ doch manches Mal etwas zu sehr im Fokus stand.

Mein geschätztes „Team“, neben all meinem Dank für die tolle und professionelle Zusammenarbeit; mein noch größerer Dank dafür, dass ihr mir Zeit und Verständnis geschenkt habt in turbulenten Zeiten.

Frau Dr. Dorothee Stanneck danke ich für die Initiation des gemeinsamen Projektes. Danke für das Erwecken von Spannung, Neugier und Lust auf neues Terrain. Einem Terrain abweichend von dem mir bis dahin vertrauten Komplex von Pododermatitis purulenta superficialis und Co.

Meinen Eltern möchte ich danken für das stets vorhandene Verständnis für die nicht immer ganz nachvollziehbaren Projekte ihres Sohnes. Ohne einen erfolgreichen Abschluss des

Tiermedizinstudiums wäre das Folgeprojekt Promotion wohl nie zu Stande gekommen. Danke, dass ihr mir die Freiheit gegeben habt mir Dinge auszusuchen an denen ich Freude habe und ihr mich in den unterschiedlichsten Phasen meines Lebens unterstützen konntet und es auch bis heute tut. Danke für die regelmäßige Frage: „Und, was macht die Diss?“

Christian, Bruderherz, danke für den unregelmäßigen aber konsequenten Hinweis darauf, dass es gut sei Dinge abzuschließen bevor sich andere öffnen und danke für einen zuverlässigen Technik Support, wenn kurz vor Journal Deadline der Unirechner den Dienst quittiert.

Eva, Schwesterherz, du tust das, was große Schwestern eben so tun. Danke für deine Ansprache in Lebenslagen in denen man es braucht und es vielleicht nicht alle drum herum merken.

Brücki, Angelika, danke für den Schupps den es bedurfte mich in ein neues Abenteuer zu wagen, einen neuen Weg einzuschlagen und alte Zöpfe abzuschneiden. Für Diskussion und Lachen im L200, auf dem Weg nach Essen Ussel mit Reality in den Ohren und Tombola im Bauch.

Danke an die Wiener Ehemaligen Thorben, Max, Thorsten, Dominik und Lukas. Die gelebte Erinnerung an unsere Alma Mater und an eine der schönsten Zeiten im Leben, fast täglich, wenn man auf das Telefon schaut und dich damit zum Lachen bringt.

Danke an die vielen und hier ungenannten Freunde, Weggefährten und Helfer für Austausch, Diskussionen, Diskurse, Anregungen und Unterstützung.