

Vor dem Hintergrund einer ansteigenden Anzahl epileptischer Anfälle beim Border Collie führte die I. Medizinische Kleintierklinik der LMU München eine deutschlandweite Studie zur Aufklärung eines möglichen genetischen Hintergrundes und unterschiedlicher Krankheitsverlaufsformen durch. Nachfolgend möchten wir einen kurzen Überblick über die vorläufigen Untersuchungsergebnisse geben und uns auf diesem Wege bei allen mitwirkenden Besitzern, Züchtern und Tierärzten bedan-

Basiswissen Epilepsie

Anfallsursachen

1. Idiopathische Epilepsie

Alle Untersuchungsbefunde sind negativ. Es lässt sich keine direkte Epilepsie-Ursache feststellen. Eine genetische Ursache wird vermutet. Meist tritt der erste Anfall zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr auf.

2. Symptomatische Epilepsie

Die Krampfanfälle werden durch einen Krankheitsprozess direkt im Gehirn ausgelöst, wie z.B. durch einen Gehirntumor, Gehirnblutung oder Entzündung.

3. Reaktive epileptische Anfälle

Die Krampfanfälle werden durch eine organische Ursache ausgelöst, wie z.B. schwere Leberfunktionsstörungen oder Vergiftungen.

4. Kryptogene Epilepsie

Die Krampfanfälle treten erstmals in höherem Alter auf, jedoch ohne erkennbare Anfallsursache. Dennoch wird ein Krankheitsprozess im Gehirn vermutet.

Anfallstyp

1. Primär generalisiert

Die Hunde fallen sofort und ohne Vorwarnung um und beginnen in Seitenlage am gesamten Körper zu krampfen (Streckkrämpfe oder Ruderbewegungen der Gliedmaßen).

2. Fokal

Die Hunde zeigen nur an einzelnen Körperregionen z.B. im Gesicht Zuckungen oder Krämpfe, ohne dabei umzufallen. Manchmal ist auch nur das Bewusstsein verändert.

3. Primär fokal sekundär generalisiert

Der Krampfanfall beginnt zunächst fokal, etwas zeitverzögert fallen die Hunde dann um und beginnen am ganzen Körper zu krampfen.

Sonderformen epileptischer Anfälle

1. Serienanfälle

Mehr als ein Anfall innerhalb von 24 Stunden.

2. Status epilepticus

Anfallsdauer länger als fünf Minuten oder mehrere Anfälle zwischen denen der Hund sich nicht vollständig erholt. Lebensbedrohlicher Zustand.

3. Refraktäre Krampfanfälle

Therapieresistente Krampfanfälle



Das Wichtigste in Kürze

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen erstmals die schon lange vermutete Erbllichkeit der Idiopathischen Epilepsie beim Border Collie. Vermutlich handelt es sich um eine Form der rezessiven oder komplexen Vererbung. Der Krankheitsverlauf war in den meisten Fällen schwer bis sehr schwer, charakterisiert durch Serienanfälle oder Status epilepticus. Dennoch befanden sich auch einige der Hunde in Anfallsremission (Anfallsfreiheit). Viele der betroffenen Border Collies waren medikamentös eher schlecht einstellbar (therapie-

resistent). Sie zeigten trotz adäquater Therapie eine hohe Anfallsfrequenz. Ein niedriges Alter bei Anfallsbeginn und eine initial hohe Anfallsfrequenz waren oft mit einem schlechteren Krankheitsverlauf verbunden. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Positive Einflüsse einer Kastration konnten nicht beobachtet werden. Bei einigen der Border Collies wurden andere Ursachen für das Auftreten der epileptischen Anfälle (z.B. Staupeinfektion) nachgewiesen, dies führte zum Studienausschluss. Da in seltenen Fällen eine symptoma-

tische oder reaktive Anfallsursache nachgewiesen werden konnte, sollte bei jedem Border Collie mit Krampfanfällen eine vollständige Epilepsieabklärung erfolgen, um nicht fälschlicherweise auf die erbliche Form der Epilepsie zu schließen oder gar eine gut behandelbare andere Epilepsieursache zu übersehen. Betroffene Hunde, deren Eltern und Geschwister sollten (bis zur endgültigen Klärung der Vererbung) in jedem Fall von der Zucht ausgeschlossen werden. Die genetische Analyse der gesammelten Blutproben ist noch nicht abgeschlossen.

Studienpatienten

Über den Studienzeitraum 2007/2008 wurden an der Medizinischen Kleintierklinik 90 Border Collies mit epileptischen Anfällen registriert. In die Studie wurden jedoch nur 49 der 90 Border Collies aufgenommen; 41 Border Collies wurden ausgeschlossen. Dies lag vor allem an den in dieser Studie verwendeten strengen Kriterien für die Diagnose der Idiopathischen Epilepsie.

Die Idiopathische Epilepsie stellt noch immer

(Gehirntumor), Enzephalitis (Entzündung), Hydrozephalus (Wasserkopf), Lebererkrankungen oder Vergiftungen ausgeschlossen werden bevor auf das Vorliegen einer genetischen Ursache geschlossen werden kann. Hierzu sind umfangreiche Untersuchungen von einem Spezialisten (Tierneurologen, Diplomate ECVN/ACVN) notwendig.

Der Hauptgrund für den Ausschluss der 41 Border Collies in dieser Studie war eine unvollständige diagnostische Aufarbeitung (Durchführung notwendiger medizinischer Untersuchungen), gefolgt von mangelndem Interesse seitens der Besitzer (nicht Ausfüllen des Fragebogens). Auch die Identifikation einer anderen (als genetischen) Epilepsie Ursache führte zum sofortigen Studienausschluss: Ein Hund zeigte epileptische Anfälle ausgelöst durch einen Hydrozephalus (Wasserkopf), ein Hund wurde positiv auf Staupe getestet, ein Hund hatte ein schweres Kopftrauma (Schädelfraktur) und ein Hund zeigte anfallsähnliche Verhaltensstörungen, die nicht sicher einer echten Epilepsie zugeordnet werden konnten. Einige der 90 Hunde wurden auch erst nach Abschluss der Datenanalyse registriert. Bei den 49 eingeschlossenen Border Collies lagen umfangreiche medizinische Untersuchungen, sowie ein ausgefüllter Fragebogen der Besitzer zur Datenauswertung vor.

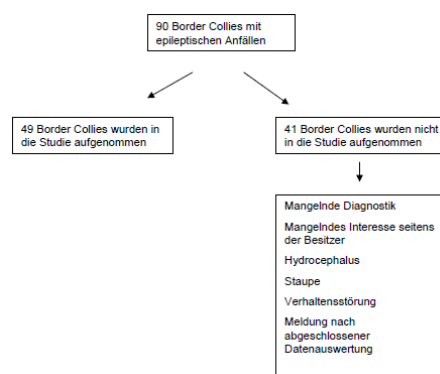
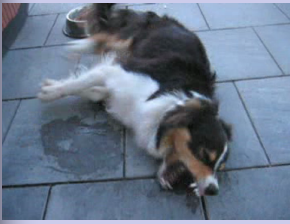


Abb. 1 Graphische Darstellung der Studien Population.

eine sogenannte Ausschlussdiagnose dar, d.h. es gibt keinen direkten Test für den Nachweis einer genetischen Epilepsie. Daher müssen zunächst alle anderen in Frage kommenden Epilepsie-Ursachen wie z.B. Neoplasien



Ein typischer generalisierter Krampfanfall in Seitenlage mit tonisch-klonischen Bewegungen der Gliedmaßen (Laufbewegungen), Kiefern schlagen und starkem Speicheln.

„94 % der Border Collies zeigten schwere Serienanfälle und 53 % sogar einen Status epilepticus“



Der Kampf gegen die Idiopathische Epilepsie beginnt bereits mit einer überlegten Anpaarung und einer verantwortungsvollen Zuchtselektion!

Ergebnisse

Unter den 49 Border Collies mit der Diagnose Idiopathische Epilepsie waren 24 Rüden (davon 12 kastriert) und 25 Hündinnen (davon 18 kastriert). Dies entspricht einer gleichmäßigen Geschlechtsverteilung und macht eine Geschlechtsprädisposition für eine Epilepsie beim Border Collie – wie sie für einige andere Rassen beschrieben ist – unwahrscheinlich.

Das Alter bei Krankheitsbeginn (erster epileptischer Anfall), lag bei 74% der 49 Border Collies zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr. Dies entspricht dem in der Literatur angegebenen typischen Altersbeginn einer Idiopathischen Epilepsie. Jedoch hatten auch 18% der Border Collies den ersten Anfall bereits im 1. Lebensjahr und 8% erst nach Vollendung des 5. Lebensjahres. Bei diesen Hunden wurde jeweils eine Früh- bzw. Spätmanifestation der Idiopathischen Epilepsie vermutet.

Eine Kastration hatte bei den untersuchten Border Collies keinen langfristig positiven Effekt; weder auf die Anfallsintensität noch auf die Anfallsfrequenz. Vier Hunde zeigten den ersten Krampfanfall sogar in direktem zeitlichem Zusammenhang mit der Kastration. Die durchschnittliche Anfallsfrequenz variierte bei den Border Collies individuell von einem Anfallstag pro Jahr bis zu mehreren Anfällen pro Woche. Mögliche Einflussfaktoren wie Mondphase, Jahreszeit, Geschlechtszyklus oder eine bestimmte Fütterung konnten nicht mit dem Auftreten der Anfälle in Verbindung gebracht werden. Die meisten Besitzer berichteten lediglich allgemeinen Stress als möglichen Anfallsauslöser. In den meisten Fällen zeigten die Hunde die Krampfanfälle aus dem Schlaf oder aus der Ruhe heraus; mit fortschreitendem Krankheitsverlauf dann auch in Aktivitätsphasen. Der vorherrschende Anfallstyp war „primär fokal sekundär generalisiert“, d.h. die Hunde zeigten erst einen fokalen Anfallsbeginn wie auffälliges Verhalten oder verdrehen des Kopfes in eine Richtung, fielen erst dann in Seitenlage und zeigten die typischen Ruder- und Rennbewegungen der Gliedmaßen. Einige Hunde zeigten mitunter auch isolierte fokale Anfälle ohne sekundäre Generalisation wie z.B. Kopfzuckungen oder –zittern; die meisten Hunde erschienen den Besitzern dann auch bewusstseinsgetrübt bzw. nicht voll ansprechbar (komplex fokale Anfälle). Die postiktale Phase (Phase unmittelbar nach einem Anfall) war bei vielen Border Collies geprägt durch Ruhelosigkeit, Umherwandern, Durst, Hunger, Lethargie, Aggression, Erbrechen und kurzfristigen Verlust der Sehfähigkeit. Häufig waren diese Symptome sehr ausgeprägt und dauerten über mehrere Stunden oder sogar Tage an, was ebenfalls für die schwere Verlaufsform beim Border Col-

lie spricht. Einige Hunde reagierten bereits einige Tage vor einem Anfall schlechter auf Kommandos oder zeigten Störungen im Bewegungsablauf.

Nur 33 Border Collies erhielten eine regelmäßige Therapie mit antiepileptischen Medikamenten (z.B. Phenobarbital oder Kaliumbromid). Die Serumwirkspiegel der Medikamente wurden bei diesen Hunden regelmäßig kontrolliert. Bei 22 der 33 Border Collies wurden von den Besitzern Nebenwirkungen der Medikamente, wie Schläfrigkeit, verstärkter Fressdrang oder Bewegungsstörungen beobachtet. In der Regel traten diese Nebenwirkungen jedoch lediglich während der ersten Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Eine dauerhaft eingeschränkte Arbeitsfähigkeit der Hunde durch die Medikamente wurde von 18 Besitzern berichtet. Nur bei drei Border Collies traten nach Verabreichung von Kaliumbromid schwere Bewegungs- und Gangstörungen auf, was nachfolgend zum Abbruch der Therapie führte. Von den 33 therapierten Hunden sprachen 71% insgesamt eher schlecht auf eine Therapie an, hatten also eine schwer einstellbare Epilepsie und trotz ausreichend hohen Serumwirkspiegeln refraktäre epileptische Anfälle (mehr als einen Anfall pro Monat). Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht oder Kastration mit dem Auftreten einer refraktären Epilepsie konnte nicht nachgewiesen werden.

Die 49 untersuchten Border Collies litten im Vergleich zu anderen Hunderassen an besonders schweren epileptischen Anfällen bzw. Verlaufsformen. Fast alle Border Collies (94%) hatten Serienanfälle und ein hoher Prozentsatz (53%) der Hunde erlitt mindestens einmal einen lebensbedrohenden Status epilepticus. Im Gegensatz hierzu befanden sich jedoch auch neun Border Collies in Remission (d.h. Anfallsfreiheit für mindestens ein Jahr). Die längste anfallsfreie Phase betrug hier fünf Jahre. Untersuchungen zeigten, dass Border Collies in Remission insgesamt zuvor ein höheres Alter bei Anfallsbeginn und eine niedrigere initiale Anfallsfrequenz aufwiesen. Diese Parameter könnten so zukünftig hilfreich in der Erstellung einer Prognose für betroffene Hunde sein.

Zum Zeitpunkt der Studie waren 23 der 49 Border Collie bereits verstorben, davon starben zwei Hunde direkt während einer Anfallsepisode und 15 wurden aufgrund der Epilepsie eingeschläfert. Sechs Hunde verstarben infolge Epilepsie-unabhängiger Ursachen (z.B. Auto-unfall). Die mediane Überlebensdauer (Zeitspanne vom ersten Anfall bis zum Tod) betrug ca. zwei Jahre. Hunde mit einem frühen Anfallsbeginn (< 2 Jahre alt beim ersten Anfall) hatten eine kürzere Überlebenszeit als

Hunde mit einem späteren Anfallsbeginn (≥ 2 Jahre beim ersten Anfall). Auch für die individuelle Überlebenszeit ergab sich kein Einfluss des Geschlechtes oder einer Kastration.

Die Stammbaumanalysen und das vermehrte Auftreten betroffener Hunde in bestimmten Familien und Subpopulationen sprechen für eine starke genetische Komponente der Epilepsie beim Border Collie. Die Stammbäume von 43 Hunden standen hierfür zur Auswertung zur Verfügung. Schlussendlich konnten 29 Hunde über mehrere Generationen auf einen gemeinsamen männlichen Vorfahren zurückverfolgt werden. Einige weitere Hunde fielen verstärkt in den Stammbäumen bzw. Familien betroffener Hunde auf. Da die meisten betroffenen Hunde von nicht betroffenen Eltern abstammten ist eine Form der rezessiven Vererbung wahrscheinlich. Eine geschlechtschromosomale Vererbung konnte aufgrund der gleichmäßigen Geschlechtsverteilung nahezu ausgeschlossen werden. Ein einfacher Erbgang nach den Mendelschen Gesetzen ist aufgrund der Verteilung betroffener Hunde ebenfalls unwahrscheinlich. Somit kommt für die Idiopathische Epilepsie am ehesten ein komplexer Erbgang in Frage. Die genetische Analyse der Blutproben ist aktuell noch nicht abgeschlossen. Solange es keinen direkten Genetest zur Identifizierung von betroffenen Hunden oder Anlageträgern gibt, sollten betroffene Hunde, deren Eltern und Geschwister unbedingt und konsequent von einem Zuchteinsatz ausgeschlossen werden.

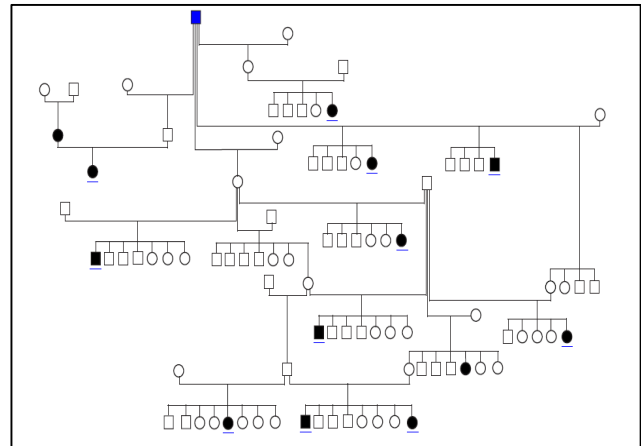


Abb. 2 Familie 1
Schwarz = von Idiopathischer Epilepsie betroffen, weiß = nicht betroffen.
Mit einem blauen Strich gekennzeichnete BCs mit Idiopathischer Epilepsie (n = 11) sind auf den gleichen Rüden zurückzuführen (blau gekennzeichnet).

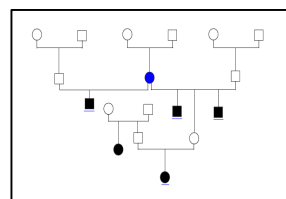


Abb. 3 Familie 2
Schwarz = von idiopathischer Epilepsie betroffen, weiß = nicht betroffen.
Alle mit einem blauen Strich markierten betroffenen BCs (n = 4) sind auf die gleiche Hündin zurückzuführen (blau gekennzeichnet).

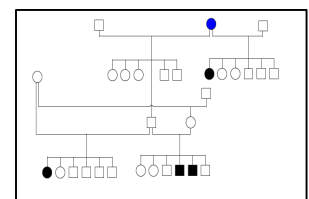


Abb. 4 Familie 3
Schwarz = von idiopathischer Epilepsie betroffen, weiß = nicht betroffen.
Alle betroffenen BCs (n = 4) sind auf die gleiche Hündin zurückzuführen (blau gekennzeichnet).

Ausblick

Die Idiopathische Epilepsie stellt in der Tiermedizin auch heute noch in den meisten Fällen eine unheilbare Krankheit dar. Trotz der häufig beobachteten Therapieresistenz beim Border Collie raten wir beim Vorliegen einer Idiopathischen Epilepsie zu einer frühzeitigen und konsequenten Therapie. Die initiale Anfallsfrequenz muss so gering wie möglich gehalten werden. Daher sollte ein vorzeitiger Therapieabbruch unbedingt vermieden werden. Therapieregime müssen individuell an die unterschiedlichen Verlaufsformen der Epilepsie angepasst werden; hierzu ist die regelmäßige Kontrolle der Serumwirkspiegel unerlässlich. Die Erfolgchancen neuerer antiepileptischer Medikamente müssen in den nächsten Monaten abgewartet werden, sie sollten für den Border Collie aber unbedingt im Rahmen eines Therapieplans miteinbezogen werden. Ein Eindämmen der Idiopathischen Epilepsie durch Zuchtselktion gestaltet sich schwierig, da zum Zeitpunkt der ersten betroffenen Nachkommen bereits oft ein mehrfacher Zuchteinsatz der Elterntiere erfolgt ist. Grundsätzlich, sollte jeder Border Collie mit epileptischen Anfällen als **epilepsieverdächtig** (genetische Epilepsie) eingestuft werden. Erst wenn durch ein

offizielles Gutachten von einem Tierneurologen (inklusive aller notwendigen Untersuchungen) eine andere (als genetische) Epilepsie-Ursache festgestellt wurde, sollten die Verwandten dieses Hundes wieder zur Zucht eingesetzt werden. Eine Liste mit zugelassenen Spezialisten (Tierneurologen, Diplomate ECVN/ACVN) finden sie auf der Seite <http://cms.tier-neurologen.com>. Eine öffentlich zugängliche Datenbank der Zuchtverbände zur Sammlung erkrankter Hunde wäre wünschenswert.

Aufgrund des Vorkommens von fokalen Anfällen beim Border Collie, sollten Besitzer auf das Erkennen dieser Anfallsform sensibilisiert werden.

Auch weiterhin freuen wir uns über Informationen zu Ihren Hunden und stehen natürlich für Fragen jederzeit zur Verfügung. Auch freuen wir uns über Videos und Fotos über erfolgte Krampfanfälle und weitere Blutproben!

Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Journal of Veterinary Internal Medicine veröffentlicht (J Vet Intern Med 2010;24:171–178).

Neu: Epilepsiesprechstunde

Jeden Montag von 14:00 bis 17:00 Uhr erhalten Sie vom Service Neurologie (Priv. Doz. Dr. med. vet. A. Fischer) persönlich und telefonisch Auskunft und Beratung zur Epilepsie und



Andrea Fischer
Priv.-Doz., Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil.
Diplomate ECVN + ACVIM (Neurologie)
Fachtierärztin für Innere Medizin
andrea.fischer@med.vetmed.uni-muenchen.de



V. Hülsmeier
Tierärztin Service Neurologie



I. Medizinische Kleintierklinik
Ludwig-Maximilians-Universität
Veterinärstr. 13
80539 München

Tel.: +49 (0)89 2180-2650
Fax: +49 (0)89 2180-6240