

Epilepsie-Fibel für Hundehalter

Informationen zur Epilepsie des Hundes und ihrer Therapie

Autorin: Prof. Dr. Dorothea Schwartz-Porsche

www.epilepsie-beim-hund.de

Was ist die Epilepsie?

Die Epilepsie, korrekter Epilepsien, sind chronische Erkrankungen des Gehirns, die durch das wiederholte Auftreten von epileptischen Anfällen gekennzeichnet sind. Wie beim Menschen gehören auch beim Hund die Epilepsien zu den häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Bezogen auf die Gesamtpopulation kommen sie bei ca.1-2% aller Hunde vor. Einige Rassen sind weit stärker betroffen.

Was sind epileptische Anfälle?

Epileptische Anfälle beruhen auf plötzlich auftretenden, kurz dauernden und rasch verschwindenden Funktionsstörungen des Gehirns, die durch exzessive elektrische Entladungen verursacht werden und zumeist einige Sekunden bis zu wenigen Minuten dauern. Diese paroxysmalen (plötzlichen) Entladungen können in umschriebenen Nervenzellverbänden des Gehirns oder gleichzeitig in beiden Großhirnhälften auftreten. Je nach Ausdehnung und Lokalisation dieser Entladungen kann es zu mehr oder weniger ausgeprägten Störungen des Bewußtseins, der Motorik, der sinnlichen Wahrnehmungen, der vegetativen Funktionen und/oder des psychischen Verhaltens kommen. Entsprechend können epileptische Anfälle ein vielfältiges Erscheinungsbild zeigen. Sie werden in fokale, von einem Herd ausgehende Anfälle und in primär generalisierte Anfälle unterteilt.

Bei **fokalen Anfällen** weisen die klinischen Erscheinungen auf die Aktivierung eines begrenzten Nervenzellverbandes hin. Sie gehen i. d. R. von angeborenen oder erworbenen fokalen (herdförmigen) Hirnläsionen aus, die lange vor dem Auftreten der ersten Anfälle entstanden sein können. Sie lassen sich in einfach und komplex fokale Anfälle unterteilen, die beide sekundär generalisieren können, d. h. die epileptischen Entladungen dehnen sich über das gesamte Großhirn aus.

Einfach fokale Anfälle laufen ohne Beeinträchtigung des Bewußtseins ab. Beim Hund kommen sie selten vor. Es werden vor allem motorische Symptome gesehen, z. B. Zuckungen einzelner Muskelgruppen, Zuckungen einer Gesichtshälfte, Tonuserhöhung oder Zuckung einer Gliedmaße etc. Die übrigen Symptome der fokalen Anfälle - speicheln, erbrechen, schnüffeln - kommen noch seltener vor bzw. sie werden nicht als Anfälle erkannt. *Komplex fokale Anfälle* (psychomotorische Anfälle) gehen mit Bewußtseinstrübung einher. Die Tiere wirken im Anfall konfus und oft ruhelos. Sie fallen durch kurzzeitige Verhaltensstörungen auf, durch einen abwesenden Blick, unmotiviertes Bellen und/oder Heulen, gelegentlich durch Leck-, Schmatzbewegungen oder Fliegenschnappen. Die Generalisation der fokalen Anfälle kann so rasch erfolgen, dass der fokale Anfallsbeginn nur schwer oder nicht zu erkennen ist.

Primär generalisierte Anfälle gehen auf plötzliche synchrone (gleichzeitige) Entladungen beider Großhirnhälften zurück. Sie zeigen keinen fokalen Beginn. Diese Anfälle gehen häufig mit einem totalen Bewußtseinsverlust, seltener mit einer ausgeprägten Bewußtseinstrübung einher. Es finden sich beim Hund im Wesentlichen drei Anfallsarten:

Bei den *generalisierten tonisch-klonischen Anfällen* kommt es zur Tonuserhöhung (Anspannung) der gesamten Skelettmuskulatur und so beim stehenden Tier zum Sturz. Der tonischen Phase folgt die klonische mit heftigen Muskelzuckungen, die in Laufbewegungen übergehen können. Diese Anfälle können mit Kieferschlagen, starkem Speicheln, Harn- und/oder Kotabsatz einhergehen.

Bei den *generalisierten tonischen Anfällen* kommt es zu einer starken Tonuserhöhung der gesamten Skelettmuskulatur oft mit festem Kieferschluss. Bei im Anfall wechselnder Intensität können diese Anfälle auch einen phasenhaften Verlauf zeigen und mehrere Minuten dauern.

Generalisierte klonische Anfälle sind durch rhythmische Muskelkontraktionen charakterisiert. Sie ähneln einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall, dem die tonische Komponente fehlt.

Welche Anfallsarten kommen beim Hund vor?

Beim Hund kommen zu etwa 80% *generalisierte tonisch-klonische Anfälle* vor, die auch als Grand mal-Anfälle bezeichnet werden und die primär wie sekundär generalisiert sein können.

Manche Hunde zeigen Stunden bis Tage vor diesen Anfällen eine leichte Wesensänderung, oft nur vom Besitzer zu erkennen. Der eigentliche Anfall kann schlagartig einsetzen, ohne dass dem Tier zuvor etwas anzumerken ist. Andere Hunde sind Minuten vor dem Anfall unruhig, ängstlich, suchen beim Besitzer Schutz oder verkriechen sich, einige können jaulen oder bellen, was nicht immer der Fall sein muß. Nach dem eigentlichen Anfall (Iktus) bleiben die meisten Tiere über einige Sekunden bis Minuten erschöpft liegen, stehen dann wacklig auf, wirken zunächst desorientiert und ruhelos. Sie versuchen sich zu reorientieren. Manche Hunde zeigen nach den Anfällen starken Hunger und/oder Durst. Der Hunger kann so ausgeprägt sein, dass Fremdkörper (Unverdauliches) aufgenommen werden. Das postiktale Stadium (Nachstadium) kann wenige Minuten aber auch einige Stunden dauern.

Die nächst häufigste Anfallsart beim Hund sind die *generalisierten tonischen Anfälle*. Sie kommen insbesondere beim Pudel und Teckel vor und können deutlich länger als die Grand mal-Anfälle dauern. Die übrigen Anfallsarten treten beim Hund weit seltener auf. Nicht immer läßt sich das Anfallsgeschehen eindeutig einem Anfallstyp zuordnen (nicht klassifizierbare Anfälle).

Wie sehr gefährden epileptische Anfälle den Hund?

Einzelne generalisierte Anfälle führen nicht zum Tod. Bei Einzelanfällen treten kaum Nervenzellverluste auf. Sie können aber unbehandelt zu weiteren Anfällen führen, die Anfälle bahnen sich ein. Bei generalisierten Anfällen, die sich in so rascher Folge wiederholen, dass der Hund zwischen den Anfällen das Bewußtsein nicht wiedererlangt oder die länger als 20 Minuten dauern, liegt eine lebensbedrohliche Notfallsituation, ein Status epilepticus vor, der einer sehr raschen tierärztlichen Intensivbehandlung bedarf. Beim länger dauernden Status epilepticus kann es zum massiven Nervenzelluntergang kommen, von dem sich die Tiere oft nicht erholen.

Welche Epilepsieformen gibt es beim Hund?

Unter dem Begriff Epilepsie bzw. Epilepsien sollten nur die Anfälle zusammengefaßt werden, die rezidivierend (wiederholt) auftreten, ihren primären Ursprung im Gehirn haben und nicht durch akute und/oder rasch verlaufende (progressive) Hirnerkrankungen, wie Staupe, andere Hirn- und/oder Hirnhautentzündungen, rasch wachsende (bösartige) Hirntumoren etc. bedingt sind.

Abhängig von der Ursache der Anfälle werden zwei bzw. drei Formen der Epilepsie unterschieden, die idiopathische, die symptomatische sowie die kryptogene Epilepsie.

Idiopathische Epilepsie

Bei der idiopathischen Epilepsie liegen keine morphologischen (geweblichen) sondern funktionelle Hirnveränderungen vor, die i. d. R. zu paroxysmalen synchronen (plötzlichen, gleichzeitigen) Entladungen beider Großhirnhälften führen. Das Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung ist gestört. Bei den so verursachten Anfällen treten die Anfalls-symptome zumeist von Beginn an generalisiert und symmetrisch auf. Diese Form der Epilepsie kommt gehäuft bei den Spezies vor, die eine niedrige Krampfschwelle aufweisen wie Mensch und Hund, seltener bei der Katze. Beim Hund sind fast alle Rassen betroffen, auch Bastarde. Die hohe Prävalenz (Vorkommenshäufigkeit) bei einigen Hunderassen weist darauf hin, dass diese Form der Epilepsie genetisch bedingt oder zumindest mitbedingt ist. Bei einigen Rassen wurde die genetische Disposition nachgewiesen. Bei dieser Form der Epilepsie stellen sich beim Hund die ersten Anfälle zumeist im Alter von 1-4 Jahren ein, einige Tiere können auch früher oder später erkranken.

Die idiopathische Epilepsie beginnt zumeist mit einem Einzelanfall. Die Anfälle treten häufig aus dem Schlaf, der Ruhe, seltener aus der Bewegung heraus auf. Sie ereignen sich zumeist im häuslichen Bereich. Dies kann sich jedoch mit zunehmender Erkrankungsdauer und steigender Anfallsfrequenz ändern. Die Anfallsfrequenz kann inter- aber auch intraindividuell erheblich variieren und nimmt unbehandelt zumeist mit der Erkrankungsdauer zu. Bei manchen Rassen kommen gehäuft Serienanfälle (>2 Anfälle in 24 Stunden) vor, insbesondere bei Schäferhunden, Settern, Pudeln und Cockern. Bei der idiopathischen Epilepsie treten neben den Anfällen keine weiteren Symptome auf. Die Tiere sind zwischen den Anfällen bzw. Anfallsserien klinisch absolut unauffällig. Weder bei der klinischen noch der neurologischen Untersuchung sind anderweitige Befunde zu erheben.

Symptomatische Epilepsie

Der symptomatischen Epilepsie liegen angeborene oder erworbene strukturelle Hirnveränderungen zugrunde, wobei diese die Folgen von Entzündungen, eines Schädeltraumas oder anderweitiger Hirnerkrankungen sein können. Diese Erkrankungen sind meist abgeheilt, haben aber eine erhöhte paroxysmale Entladungsbereitschaft hinterlassen. Da diese Veränderungen nicht selten herdförmig lokalisiert sind, kommen fokale Anfälle - von einem Herd ausgehende Anfälle - vor, die sich mehr oder weniger rasch über beide Großhirnhälften ausbreiten. Bei dieser Form der Epilepsie können die epileptischen Anfälle das einzige oder das dominierende Symptom sein. Die Bindung der Anfälle an Ruhe und Schlaf ist oft geringer ausgeprägt. Das Anfallsbild und die -frequenz können in Abhängigkeit von Art und Ausdehnung der Läsion erheblich variieren. Neurologische Befunde können fehlen oder nur dezent ausgeprägt sein. Bei den akuten und/oder fortschreitenden Hirnerkrankungen kommen neben den Anfällen weitere neurologische Symptome vor, die im weiteren Erkrankungsverlauf deutlicher hervortreten bzw. weiter zunehmen.

Kryptogene Epilepsie

Beim Menschen wird eine Epilepsie, die sich nicht eindeutig der idiopathischen oder symptomatischen Form zuordnen läßt, als kryptogene bezeichnet. Dieser Begriff findet sich auch in der Veterinärmedizin.

Primär extrazerebral ausgelöste Anfälle

Epileptische Anfälle kommen nicht nur bei Epilepsien, bei anderweitigen Hirnerkrankungen sondern auch bei inneren Erkrankungen vor, so bei Stoffwechselstörungen (Unterzuckerung, Hypokalzämien etc.), Herzrhythmusstörungen (plötzlicher Sauerstoffmangel im Gehirn), stark gestörter Leberfunktion (portosystemischer Shunt) u.a. Sie führen i.d.R. zu primär generalisierten Anfällen. Aber auch Vergiftungen, die Einfluß auf den Hirnstoffwechsel und somit auf die elektrophysiologischen Erregungsabläufe im Gehirn nehmen, können anfallsauslösend wirken. Auch sie führen i.d.R. zu primär generalisierten Anfällen. Schon im Hinblick auf die Therapie und Prognose sind diese primär extrazerebral ausgelösten Anfälle (akute epileptische Reaktionen) von Hirnerkrankungen abzugrenzen, die mit epileptischen Anfällen einhergehen.

Wie wird die Epilepsie beim Hund diagnostiziert?

Die Diagnose der Epilepsie ist eine Ausschlußdiagnose, da auch diverse andere Erkrankungen mit epileptischen Anfällen einhergehen können. Wichtig sind eine sorgfältig erhobene und weit zurückreichende Anamnese (Krankengeschichte), auch Familienanamnese (epileptische Verwandte) sowie eine möglichst genaue Beschreibung des Anfallsablaufes (Videoaufnahme). Zur Abgrenzung extracerebraler Anfallsursachen sind hämatologische, biochemische und kardiologische Untersuchungen durchzuführen. Eine besondere Bedeutung kommt der sorgfältigen neurologischen Untersuchung des epileptischen Hundes zu, die Hinweise auf akute und chronische Hirnveränderungen zu geben vermag. Ergeben sich bei dieser Untersuchung neurologische Befunde – sie fehlen bei der idiopathischen Epilepsie - sind weitere teils invasive, teils sehr kostenaufwendige Untersuchungen zur Abklärung des Anfallsleidens indiziert.

Mit der Liquor(Hirnwasser)untersuchung lassen sich entzündliche, seltener tumoröse Hirnerkrankungen nachweisen. Die Röntgenuntersuchung des Kopfes ist diagnostisch unergiebig, da das Gehirn von Schädelknochen umgeben ist, die die Röntgenstrahlen absorbieren. Hier bieten sich Computer- oder Magnetresonanztomographie des Kopfes an.

Beim Menschen kommt der Hirnstromableitung (EEG) eine erhebliche Bedeutung zu. Beim Hund sind diese Untersuchungen weit schwieriger durchzuführen, da die Kooperation des Patienten fehlt und die Hirnströme durch die starke Kopfbemuskelung von Muskelaktionspotentialen bis zur Unkenntlichkeit überlagert werden können. Schon die geringsten Bewegungen (Anspannung, feinstes Ohrenspiel), ungünstiger Elektrodensitz (Nadel-elektroden) etc. können zu massiven Muskelaktionspotentialen führen. Selbst in leichter Sedation (Ruhigstellung) abgeleitete EEGs erfordern einen erheblichen Zeitaufwand und setzen einen absolut ruhigen Untersuchungsraum voraus. Bei in Narkose abgeleiteten EEGs werden die Hirnströme von den Narkotika beeinflusst.

Wie erfolgt die Therapie der Epilepsie beim Hund?

Die Vorbedingung einer optimalen Anfallstherapie ist die eingehende diagnostische Abklärung des Anfallsgeschehens, denn die Therapie wird von der Ursache der Anfälle bestimmt. Nur bei den Epilepsien, den Anfällen, die primär zerebralen Ursprungs sind, sind Antiepileptika indiziert. Bei der Therapie von Hirnerkrankungen, bei denen epileptische Anfälle neben anderen zentralnervösen Symptomen vorkommen (Hirntumor, Hirnhautentzündung, Hirnentzündung, etc.) werden Antiepileptika in die Therapie miteinbezogen. Bei primär extrazerebral ausgelösten Anfällen sind sie dagegen nicht indiziert. Hier gilt es, die Ursache der Anfälle, beispielsweise die Ursache der Unterzuckerung zu beheben.

Bei den Epilepsien des Hundes ist nur mit einer **medikamentösen Langzeittherapie** ein therapeutischer Erfolg zu erzielen. Antiepileptika heilen die Epilepsien nicht, sie vermögen aber das Auftreten von epileptischen Anfällen zu verhindern bzw. ihre Häufigkeit, Schwere und Dauer zu mindern. Ziel einer antiepileptischen Therapie muß sein, Anfallsfreiheit oder eine weitgehende Anfallsreduktion zu erzielen, ohne die Lebensqualität durch Nebenwirkungen einzuschränken.

Die Langzeittherapie wird von drei Fragen bestimmt:

- wann therapieren,
- womit therapieren,
- wie dosieren zu Therapiebeginn und im weiteren Erkrankungsverlauf.

Der Therapiebeginn wird von der Frequenz und Intensität der Anfälle bestimmt. Vor Therapiebeginn sollten 2-4 Anfälle abgewartet werden, denn auch beim Hund kommen epileptische Anfälle vor, die nur ein- oder zweimal auftreten oder sich nur in sehr großen Abständen wiederholen (Gelegenheitsanfälle, Oligoepilepsie) und daher nicht zu therapieren sind. Bei 4-6 leichten Anfällen pro Jahr kann auf eine Therapie verzichtet werden, es sei denn sie wird ausdrücklich gewünscht oder die anfallsfreien Intervalle verkürzen sich. Erfahrungsgemäß werden bei sehr niedriger Anfallsfrequenz die Antiepileptika nicht regelmäßig verabreicht, was mehr schadet als hilft. Eine höhere oder zunehmende Anfallsfrequenz, heftige Anfälle und vor allem Serienanfälle (>2 Anfälle/24 Stunden) erfordern einen raschen Therapiebeginn und eine konsequente Therapie. Je früher die Therapie beginnt, und je rascher eine wirksame Konzentration des Antiepileptikums im Blut (Serum) erreicht wird, um so besser ist der zu erzielende Therapieerfolg.

Von den vielen für den Menschen im Handel befindlichen Antiepileptika eignen sich derzeit nur drei gut zur Dauertherapie beim Hund: Phenobarbital, Primidon und Kaliumbromid. Nur mit diesen Substanzen sind ausreichend hohe Serumkonzentrationen und somit antiepileptisch wirksame Konzentrationen im Gehirn zu erzielen. Die übrigen Antiepileptika werden vom Hund so rasch abgebaut, dass keine ausreichende Wirkung zu erzielen ist, sie verlieren mit der Zeit ihre Wirksamkeit (Toleranzentwicklung) oder sie weisen nicht tolerierbare Nebenwirkungen auf.

Für den Hund geeignete Antiepileptika (Wirkstoffe und Handelsnamen)

Phenobarbital:

- Luminal® 100 mg/Tablette
- Luminaletten® 15 mg/Tablette

Primidon:

- Liskantin® 250mg/Tablette
- Liskantin®-Saft 25 mg/ml
- Mylepsinum® 250mg/Tablette
- Primidon Holsten® 250mg/Tablette
- Primidon Holsten®-Saft 50 mg/ml
- Resimatil® 250mg/Tablette

Kaliumbromid:

- Dibro-Be mono® 850 mg/Tablette

Wie erfolgt die Langzeittherapie mit Phenobarbital und Primidon?

Phenobarbital und Primidon weisen ein breites Wirkungsspektrum auf, sie wirken bei nahezu allen epileptischen Anfällen des Hundes. Sie werden im Magen-Darmtrakt fast vollständig resorbiert und in der Leber abgebaut. Die Abbauprodukte werden über die Niere ausgeschieden. Aus Primidon entsteht im Organismus Phenobarbital. 85% der Primidonwirkung gehen beim Hund auf diesen Hauptmetaboliten zurück. Der Primidonabbau nimmt beim Hund so rasch zu, dass trotz regelmäßiger Gaben nach wenigen Wochen im Blut keine oder nur sehr niedrige Primidonkonzentrationen nachweisbar sind.

Phenobarbital und Primidon weisen wie alle Antiepileptika zu Therapiebeginn und nach jeder Dosissteigerung dosisabhängig sedative Nebenwirkungen (Müdigkeit, Apathie, leichte Nachhandschwäche) auf, die sich allmählich über 2-8 Wochen verlieren. Nur sehr vereinzelt kann es zu Unruhe und Übererregbarkeit kommen. Einige Tiere entwickeln bleibend einen erhöhten Appetit und/oder vermehrten Durst. Bei gleichbleibender Dosierung ist nach 2-3 Wochen eine steady state-Konzentration (Fließgleichgewicht) des Phenobarbitals im Blut erreicht und bei ausreichender Dosierung ein Therapieerfolg zu erwarten.

Die Gabe von Primidon ist beim Hund selten angezeigt, es ist dem Phenobarbital nicht überlegen. Letztlich ist Primidon nur eine teure Form der Phenobarbitaltherapie. Beide Substanzen, insbesondere Primidon, können zu einer erheblichen Induktion (Anstieg) der Leberenzyme, insbesondere der alkalischen Phosphatase im Blut führen. Dies ist nicht Ausdruck einer Leberschädigung. Die Leber reagiert jedoch durch die Dauerleistung, die sie zu erbringen hat, empfindlicher auf zusätzliche Noxen, so dass es insbesondere unter Primidon zu Leberschäden kommen kann. Dies trifft auf etwa 10% der mit Primidon langfristig behandelten Hunde zu. Beim Phenobarbital ist der Anteil geringer. Bei hohen Leberenzymwerten unter Primidon empfiehlt sich die Umstellung auf Phenobarbital, da so für die stark geforderte Leber ein Metabolisierungsschritt entfällt. Bei der Umstellung, die abrupt möglich ist, entsprechen 4-5 mg Primidon 1 mg Phenobarbital. Unter Primidon stark

erhöhte Enzymwerte gehen i.d.R. unter Phenobarbital zurück. Solange die Gallensäurenkonzentration im Normbereich liegt, erfordern erhöhte Leberenzymwerte keine Dosisreduktion des Phenobarbitals. Unter der Therapie mit Primidon wie Phenobarbital sollten daher neben der Serumkonzentration des Phenobarbitals auch die Leberwerte einschließlich der Gallensäuren in 6-monatigen Abständen kontrolliert werden.

Die Therapie kann einschleichend, mit der Richtdosis (Phenobarbital: 5-10 mg/kg Körpergewicht (KGW) täglich auf 2 Gaben verteilt, Primidon 35-70 mg/kg KGW täglich auf 2-3 Gaben verteilt) oder mit einer loading dose (Aufsättigungsdosis) beginnen. Eine einschleichende Therapie, die erst allmählich greift, empfiehlt sich bei schweren Hunden und Tieren älterer Besitzer, die ohne Fahrstuhl in oberen Etagen wohnen. In diesen Fällen kann selbst die untere Grenze der Richtdosis infolge der anfänglichen sedativen Nebenwirkungen zu hoch sein und zum Euthanasiewunsch führen. Bei einschleichender Therapie sollte die Dosis abhängig von den Nebenwirkungen über 6-16 Wochen gesteigert werden. Bei sehr heftigen Anfällen oder rasch benötigtem Therapieerfolg kann zu Therapiebeginn eine loading dose (Aufsättigungsdosis) von 10-20 mg/kg KGW Phenobarbital in Tablettenform oder intravenös verabreicht werden, wegen der starken sedativen Nebenwirkungen möglichst unter stationären Bedingungen.

Grundsätzlich sollte im Therapieverlauf die Dosis konsequent so lange angehoben werden, bis Anfallsfreiheit erzielt worden ist oder bleibende sedative Nebenwirkungen auftreten. Erst dann sollte ein zweites Medikament (Kaliumbromid) zugegeben werden. Hierbei erleichtert die Bestimmung der Serumkonzentration die Dosissteigerung und die Kontrolle der Therapie. Denn gleiche, auf das Körpergewicht bezogene Dosierungen können, infolge unterschiedlicher Bioverfügbarkeit, Resorption, Abbau und Ausscheidung des Antiepileptikums zu sehr unterschiedlichen Serumkonzentrationen führen. Zudem kann es durch Autoinduktion mit der Zeit zu einem rascheren Abbau des Phenobarbitals kommen, so dass die Dosis dem Abfall der Serumkonzentration anzupassen ist.

Konzentrationsbestimmungen sollten bei Erreichen des steady states (nach 2- bis 3-wöchiger Therapie), vor Dosiserhöhungen, bei Anfallsrezidiven (Compliancekontrolle), bei Wesens- und Verhaltensänderungen, Koinzidenzen mit anderen Erkrankungen oder zunehmender Müdigkeit durchgeführt werden. Eine Verlaufskontrolle der Serumkonzentration empfiehlt sich in 6monatigen Abständen. Ratsam ist es, jeweils die basale (niedrigste) Konzentration zu bestimmen, d.h. die Konzentration, die unmittelbar vor der nächsten Medikamentgabe vorliegt. Bei konstanter Dosierung sollte die basale Phenobarbitalkonzentration nicht stärker als 10% schwanken. Anfallsrezidive und Müdigkeit unter der Dauertherapie können auch durch anderweitige Medikamentgaben infolge von Medikamentinteraktionen (beschleunigter oder verzögerter Phenobarbitalabbau) bedingt sein.

Der therapeutische Bereich der Phenobarbitalkonzentration beträgt bei der Phenobarbital- wie Primidontherapie beim Hund 20-40 µg/ml. Dieser Begriff besagt lediglich, dass in diesem Bereich ein Therapieerfolg zu erwarten ist. Bei Hunden, die bei niedrigeren Konzentrationen anfallsfrei sind, ist die Dosis nicht zu erhöhen. Bei Hunden, die Konzentrationen im oberen Wirkungsbereich aufweisen und noch nicht anfallsfrei sind, kann die Dosis durchaus weiter erhöht werden, auch über den sogenannten therapeutischen Bereich hinaus bis sie anfallsfrei sind oder bleibende sedative Nebenwirkungen auftreten, was bei älteren oder geschwächten Tieren schon vor Erreichen der oberen Bereichsgrenze möglich ist. Der therapeutische Bereich bedeutet nicht, dass die Serumkonzentration eines Antiepileptikums diesen Bereich nicht unter- oder überschreiten darf oder dass, wie häufig

angenommen, eine weitere Dosiserhöhung nicht erfolgversprechend ist, wenn dieser Bereich erreicht worden ist.

Wird Anfallsfreiheit erzielt, was bei etwa 30-40% der Hunde zumeist erst mit Phenobarbitalkonzentrationen im oberen therapeutischen Bereich der Fall ist, so sollte eine Dosisreduktion nicht vor 6 Monaten erfolgen. Die Dosis sollte dann stufenweise, jeweils nach 3-6 Monaten, um nicht mehr als 20% erniedrigt werden. Nur bei sehr wenigen Tieren läßt sich die Phenobarbitalgabe ganz einstellen. Bei weiteren 30-40% der Fälle läßt sich bei ausreichender Dosierung eine über 50%ige Anfallsreduktion erzielen. Etwa 20-40% der epileptischen Hunde erweisen sich gegenüber Phenobarbital bzw. Primidon als absolut therapieresistent.

Dosierung und therapeutische Serumkonzentration von Phenobarbital und Primidon

Phenobarbital

Richtdosis: (2)-5–10-(20) mg/kg KGW

Serumkonzentration: 20-40 µg/ml

Primidon

Richtdosis: (15)-35-70-(100) mg/kg KGW

Serumkonzentration von Primidon unter 1 µg/ml

Serumkonzentration von Phenobarbital 20-40 µg/ml

Bestimmungen der Serumkonzentration

erfolgen im Biochemischen Labor der Gesellschaft für Epilepsieforschung, Maraweg 13, 33617 Bielefeld

Kontakt: gfe@mara.de

Internet: www.epilepsieforschung.de

und in einigen kommerziellen veterinärmedizinischen Labors.

Wie erfolgt die Langzeittherapie mit Kaliumbromid?

Kaliumbromid, das beim Hund zunächst bei der Therapieresistenz gegenüber Phenobarbital in Form der Add-on-Therapie (Kombinationstherapie) Anwendung fand, wird zunehmend auch zur Monotherapie eingesetzt. Es ist bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, dem Grand mal, indiziert, der häufigsten Anfallsart beim Hund. Gemischte Anfälle und generalisierte tonische Anfälle sprechen weniger gut oder gar nicht an.

Die antiepileptische Wirkung wird durch den Bromidanteil bedingt. Bromid wird rasch im Dünndarm resorbiert und unverändert über die Nieren ausgeschieden. Es führt so zu keiner Leberschädigung und zu keinen Interaktionen mit anderen Medikamenten. Die Geschwindigkeit der Bromidausscheidung wird von der Chloridaufnahme, d.h. der Kochsalzaufnahme (Natriumchlorid) mit dem Futter bestimmt, da Bromid und Chlorid um die Ausscheidung über die Niere konkurrieren.

Bromid wird vom Hund sehr langsam ausgeschieden. Entsprechend langsam baut sich die steady state-Konzentration auf. Diese wird erst nach 60- bis 80-tägiger Gabe annähernd erreicht. Erst nach Ablauf dieser Zeit, ist mit der vollen Wirksamkeit des Bromids zu rech-

nen. Im steady state können jedoch abhängig von Resorption, Nierenfunktion, Flüssigkeitsaufnahme und Fütterung gleiche Dosierungen von Kaliumbromid zu sehr unterschiedlichen Serumkonzentrationen führen. Durch den sehr langsamen Anstieg der Serumkonzentration des Bromids erübrigt sich ein einschleichender Therapiebeginn.

Add on-Therapie

Bei der Add on-Therapie mit Kaliumbromid liegt die Richtdosis bei täglich 30-40 mg/kg KGW. Individuell unterschiedlich und fütterungsabhängig können Dosen von 20-30 mg/kg KGW ausreichend sein, aber auch Gaben von 40-60 mg/kg KGW erforderlich werden. Soweit mit den Dibro-Be mono® Tabletten keine an das Körpergewicht ausreichend angepasste Dosierung möglich ist (kleine Hunde), können vom Apotheker die Tabletten zerstampft und die benötigten Mengen in Gelatine kapseln eingewogen werden. Die Basaltherapie mit Phenobarbital sollte zunächst mit der gleichen Dosierung beibehalten werden.

Die Dosisanpassung des Kaliumbromids sollte in Abhängigkeit von Wirkung und Serum-bromidkonzentration erfolgen. Letztere korreliert weit besser mit dem Therapieerfolg als die Dosis. Konzentrationsbestimmungen sollten 60 und 120 Tage nach Therapiebeginn und nachfolgend alle 3–6 Monate sowie bei Anfallsrezidiven erfolgen. Die therapeutische Serumkonzentration liegt bei der Add-on-Therapie bei etwa 1-2 mg/ml. Ein therapeutischer Erfolg kann schon mit niedrigeren Konzentrationen möglich sein; eine Konzentration von >1,5 mg/ml wird nicht von allen Hunden vertragen, dies gilt insbesondere für ältere und/oder noch anderweitig erkrankte Tiere, während junge kräftige Hunde auch Konzentrationen von >2mg/ml tolerieren.

Bei der Zugabe von Kaliumbromid zeigen die meisten Tiere zunächst sedative Nebenwirkungen – rasche Ermüdbarkeit, leichte Ataxie und Nachhandschwäche (!) -, die sich mit der Zeit verlieren. Als weitere Nebenwirkungen werden bei einigen Hunden Durst sowie Magen-Darmstörungen unterschiedlicher Ausprägung gesehen. Hautveränderungen, beim Menschen beschrieben, kommen beim Hund so gut wie nicht vor.

Mit der Add-on-Therapie mit Kaliumbromid lassen sich bei etwa 50-80% der zuvor therapieresistenten Grand mal-Fälle (Serumkonzentration des Phenobarbitals im oberen therapeutischen Bereich) Anfallsreduktionen von >50% erzielen. Etwa ein Viertel bis ein Drittel dieser Hunde wird anfallsfrei und bleibt es, so die Dosierung von Phenobarbital nicht zu rasch erniedrigt wird. Bei Anfallsfreiheit kann Phenobarbital nach 6 Monaten stufenweise reduziert werden. In einigen Fällen kann mit der Zeit auf eine Monotherapie mit Kaliumbromid übergegangen werden. Bei Lebererkrankungen sollte die Gabe von Phenobarbital bzw. Primidon rascher reduziert und wenn möglich, nur Kaliumbromid verabreicht werden.

Monotherapie

Zur Monotherapie eignet sich Kaliumbromid vor allem bei Hunden mit niedriger Anfallsfrequenz, da bis zur vollen Wirksamkeit mindestens 60 Tage vergehen und in dieser Zeit noch mit Anfällen zu rechnen ist. Eine Indikation zur Monotherapie sind gleichzeitig vorliegende Lebererkrankungen. In diesen Fällen sollte die Plasmakonzentration mit Hilfe einer loading dose (Aufsättigungsdosis) rasch angehoben werden. Die Monotherapie erfordert Dosierungen bis zu 80 (100) mg/kg KGW und Tag. Die therapeutische Bromidkonzentration dürfte im Bereich von 1,5-2,0-(2,5) mg/ml liegen.

Zum rascheren Erreichen dieser Konzentration kann zu Therapiebeginn die 2- bis 4-fache Richtdosis verabreicht werden. Eine 10fache loading dose bzw. eine Gabe von 600-800 mg/kg KGW über 24-48 h verteilt, wie z.T. empfohlen, wird oft schlecht vertragen. Neben starker Müdigkeit, Nachhandschwäche, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen kann es auch zu Bauchschmerzen kommen.

Einige wenige Tiere eignen sich auf Grund ihrer Magen-Darmempfindlichkeit weniger zur Therapie mit Kaliumbromid. Magen-Darmsymptome können sich auch im Verlauf einer Bromidtherapie einstellen. Sehr selten sind auch Funktionsstörungen der Bauchspeicheldrüse möglich. Diese können zum Absetzen des Kaliumbromids zwingen, was vor allem bei der Monotherapie Anfallsrezidive bedingen kann.

Zur besseren Verträglichkeit sollte die Tagesdosis bei der Add on- wie der Monotherapie auf zwei Gaben verteilt, unmittelbar nach der Fütterung und nie auf nüchternen Magen gegeben werden. Gut bewährt hat sich bei der Bromidtherapie ein leicht verdauliches, fettarmes Futter.

Treten nach längerer Kaliumbromidtherapie wieder Anfälle oder sedative Nebenwirkungen (Müdigkeit, Nachhandschwäche!) auf, so sollte die Serumkonzentration des Bromids überprüft werden. Eine nicht beachtete Veränderung des Kochsalzgehaltes im Futter (Futterwechsel, Tischreste, Wurst etc. als Eingabehilfe) kann zu einer verminderten oder erhöhten Bromidausscheidung und so zu sedativen Nebenwirkungen bzw. erneuten Anfällen führen. Ein Futterwechsel sollte daher vermieden werden. Mit Ausnahme der anfänglichen sedativen Nebenwirkungen und den gelegentlichen gastrointestinalen Störungen wird die Therapie mit Kaliumbromid von den meisten Hunden über Jahre gut vertragen, so dass diesem Antiepileptikum zunehmend Bedeutung in der Therapie der Epilepsien des Hundes zukommt.

Dosierung von Kaliumbromid und therapeutische Serumbromidkonzentration

Add on-Therapie

Richtdosis: (20)-30-40-(60) mg/kg KGW täglich

Serumkonzentration: 1-2 mg/ml

Monotherapie

Richtdosis: 60-80-(100) mg/kg KGW täglich

Serumkonzentration: 1,5-2,0-(2,5) mg/ml

Bestimmungen der Serumkonzentration

erfolgen im Biochemischen Labor der Gesellschaft für Epilepsieforschung, Maraweg 13, 33617 Bielefeld

Kontakt: gfe@mara.de

Internet: www.epilepsieforschung.de

und in einigen kommerziellen veterinärmedizinischen Labors.

Was sind die häufigsten Fehler bei der Therapie der Epilepsie beim Hund?

Dosierungsfehler:

Nicht selten wird die Therapie mit viel zu niedrigen Dosierungen begonnen, Dosierungen, die nicht wirksam sind und dennoch aus Angst vor Nebenwirkungen lange Zeit nicht erhöht werden. Wegen der sedativen Nebenwirkungen und aus Angst vor einer Leberschädigung wird bei nicht ausreichender Information die verordnete Dosis oft reduziert und nach erneuten Anfällen kurzzeitig wieder erhöht, eine Schaukeltherapie, die nicht zum Erfolg führen kann!

Auch zu große Dosierungsintervalle (eine Tagesgabe) oder eine ungleiche Verteilung der Tagesdosis können für ein Therapieversagen verantwortlich sein, da die Serumkonzentration des Antiepileptikums zwischen unwirksamem und toxischem Bereich schwanken kann.

Fehlinterpretation des therapeutischen Bereiches:

Diese führt leicht dazu, dass vor Erreichen des oberen Grenzwertes ein zweites Antiepileptikum gleichfalls unterdosiert zugegeben oder ein viel zu rascher Medikamentenwechsel vorgenommen wird, oft zu einem Medikament, das weit weniger oder gar nicht für den Hund geeignet ist. Grundsätzlich sollte ein Antiepileptikum voll aufdosiert werden bevor ein Wechsel oder eine Add-on-Therapie erfolgt.

Dosisreduktion:

Diese erfolgt nicht selten zu früh, oft schon nach sehr kurzer anfallsfreier Zeit und meist gegen die Anweisung des Tierarztes. Nicht nur ein Therapieabbruch sondern auch vergessene und unregelmäßige Medikamentgaben können zu Entzugskrämpfen führen.

Welche Lebenserwartung haben Hunde mit Epilepsie?

Bei der Epilepsie - fortschreitende Hirnerkrankungen ausgeschlossen - wird im Schrifttum die Therapieresistenz beim Hund mit 20-52% angegeben. Bei optimalem Einsatz der für den Hund geeigneten Antiepileptika, regelmäßiger Therapiekontrolle sowie weitgehender Beachtung der Faktoren, die sich negativ auf das Therapieergebnis auswirken können, erweisen sich nur etwa 20% der epileptischen Hunde als tatsächlich therapieresistent. Bei optimaler Therapie beeinträchtigt die Epilepsie nicht die Lebenserwartung der Tiere. Über 10jährige erfolgreiche Therapien sind durchaus möglich.