

Epilepsie bij de hond

Deel 1 Indeling en oorzaken

PAUL J.J. MANDIGERS^{1,2} EN LISETTE OVERDUIN³

Verklaring

Dit artikel is mede tot stand gekomen dankzij de ondersteuning van Boehringer Ingelheim.

Samenvatting

Epilepsie komt bij gemiddeld één tot twee procent van alle honden(rassen) voor, waarbij er rasspecifieke verschillen in frequentie bestaan. Dit manuscript (gepubliceerd in twee delen) bespreekt de indeling (deel 1) en de diagnostische benadering (deel 2) van epilepsie bij de hond, zoals deze vanaf 2014 opgaat. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de huidige behandelingsmogelijkheden.

Inleiding

Epilepsie is een syndroom met een grote impact op de hond, de eigenaar en, bij moeilijk instelbare patiënten, ook de dierenarts. Het syndroom epilepsie wordt bij één tot twee procent van alle honden waargenomen. De exacte frequentie varieert per ras, regio en land. Het komt vaker voor bij de rasgroepen herders, jachthonden en dogachtigen. Ook binnen de verschillende rasgroepen zijn er uitschieters. Ook de frequentie varieert, met name bij genetische epilepsie, in de tijd. Dit is wel afhankelijk van de keuze die de fokkerij maakt bij de selectie van haar ouderdieren.

Het syndroom wordt ingedeeld naar vorm en oorzaak (1-4). Met name dit laatste is van belang voor een optimale behandeling. Recent is de classificatie van het syndroom, op voordracht

van de International Veterinary Taskforce Against Epilepsy in Dogs and Cats¹, aangepast naar voorbeeld van de 'humane' ILAE (International League Against Epilepsy) (5). De 'International Taskforce Against Epilepsy in Dogs and Cats' wordt voorgezeten door prof. dr. Holger Volk, van het Royal Veterinary College te London, United Kingdom. De ruim dertig leden van deze 'taskforce' zijn specialisten Veterinaire Neurologie afkomstig van nagenoeg alle werelddelen. De door de 'taskforce' aangebrachte wijziging, alsmede nieuwe behandelingsmogelijkheden, worden in dit overzichtsartikel besproken. De aanbevelingen van de 'taskforce' werden in de loop van dit voorjaar gepubliceerd in BMC (www.biomedical.com).

Indeling op basis van de verschijningsvorm

Epileptische of epileptiforme aanvallen zijn het gevolg van een abnormale elektrische activiteit in de cerebrale cortex of subcorticale regio's, zoals de thalamus en hersenstam (3). Als beide hersenhelften betrokken zijn, spreken we van een gegeneraliseerde aanval en als slechts een (klein) deel van de cerebrale cortex of subcorticale regio's is betrokken, spreken we van een gedeeltelijke of focale aanval.

Gegeneraliseerde aanvallen: beide hersenhelften zijn betrokken

De vorm die we het meest zien, is de zogenoemde gegeneraliseerde tonisch-clonische aanval. In principe is er, bij alle vormen van gegeneraliseerde aanvallen, sprake van een duidelijk verlies van bewustzijn. In de regel is er een inleidende pre-ictale fase. Hoewel in diverse handboeken gesproken wordt van een prodroom en aura, is het bij onze huisdieren nagenoeg onmogelijk een aura te onderscheiden. Hoewel het om die reden beter zou zijn het woord aura niet te gebruiken (4) is het woord in diverse handboeken terug te vinden. Een aura is de fase die

¹Paul Mandigers. DVM, PhD, Dip ECVN.

Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren Utrecht, afdeling neurologie en Veterinaire Specialisten Centrum 'De Wagenrenk', p.j.j.mandigers@uu.nl.

²Lid van de International Veterinary Taskforce Against Epilepsy in Dogs and Cats.

Chair: Prof. dr. H. Volk, RVC, London, United Kingdom.

³Lisette Overduin. DVM, PhD, Dip ECVIM-CA.

Veterinaire specialisten Oisterwijk, l.overduin@vetspecoisterwijk.nl.



Foto: Pleple2000, wikimedia

Links: Welsh springer spaniel, rechts: Engelse springer spaniel

direct voorafgaat aan de werkelijke aanval (de ictus) en is meer een ervaring die de patiënt voelt dan een die voor de behandelaar of eigenaar herkenbaar is. Dit in tegenstelling tot een prodroom waarbij het dier aanhankelijker kan zijn, drukker et cetera. Een prodroom kan minuten tot dagen duren.

Na de prodroom volgt de ictus. Tijdens de ictus valt (of ligt reeds) de patiënt op zijn zijde. Eerst treedt een tonische periode op, waarbij een ophistonus en tonische kramp van alle vier de ledematen gezien kan worden. Hierna volgt de zogenaamde clonische aanval, die zich presenteert als fietsen of schokkende bewegingen met de benen. Tijdens de ictus, waarbij de patiënt bewustzijnsverlies ondergaat, kan de patiënt vocaliseren, kwijlen, plassen en poepen (2-4). De ictale fase duurt seconden tot minuten. Na de ictus treedt de post-ictale fase in. Deze kan afwezig zijn. De fase kan seconden tot dagen duren. Hierbij is de patiënt soms geheel niet in staat te lopen, atactisch, slaperig, agressief, onrustig, et

cetera. Vaak zien we enig tijdelijk geheugenverlies (2-4). Met name de ictale en post-ictale fase zijn voor hondeneigenaren dramatisch en eigenaren beoordelen dit als een duidelijk verlies van kwaliteit van leven (6).

Andere gegeneraliseerde vormen

Naast deze klassieke tonisch-clonische aanval zijn bij de mens vijf andere gegeneraliseerde vormen herkenbaar die niet altijd even goed bij onze huisdieren herkend kunnen worden (2, 3). Ook bij deze vormen is er min of meer een duidelijk bewustzijnsverlies. De tweede vorm is een zuiver tonische aanval met opnieuw bewustzijnsverlies, maar extreme spierstijfheid. De derde vorm, een clonische aanval, bestaat uit opnieuw verlies van bewustzijn en alleen clonische bewegingen met de benen. Atonische aanvallen (vierde vorm) kenmerken zich door een plotseling verlies van spierspanning. Myoclonische aanvallen (vijfde vorm) presenteren zich als het plotseling schokken van een of meer

spiergroepen. De meest bekende myoclonale epilepsie bij honden is Lafora in Beagles, Bassets en Dashunds (7). De aanval wordt getriggerd door geluid of licht (7). De zesde vorm zijn absences. Hierbij valt de patiënt heel even weg. Deze vorm noemde men vroeger 'petit mal'. Deze terminologie is net als het woord 'grand mal' niet meer in gebruik (3, 5). Van deze vijf vormen zijn voor onze beroepsgroep alleen de tonische en myoclonische epilepsie redelijk goed herkenbaar.

Focale of partiële aanvallen

Bij focale aanvallen is slechts een klein deel van de cerebrale cortex of subcorticale regio's betrokken. Hierbij moet aangetekend worden dat focale aanvallen ook kunnen overgaan in gegeneraliseerde aanvallen (1, 2). Hoewel de terminologie ter discussie staat, deelt men deze focale aanvallen in naar analogie van de oude humane indeling: we maken onderscheid tussen zogenaamde simpele en complexe focale aanvallen. Bij simpele focale aanvallen zou geen bewustzijnsverlies optreden, maar wel een zintuiglijke of motorische gebeurtenis, zoals kwijlen of likken (1, 2). Bij complexe focale aanvallen is niet alleen het gedrag complexer (vlieghappers, slikken et cetera), maar er is ook een zekere mate van bewustzijnsverlies. Deze indeling staat ter discussie daar het erg lastig kan zijn om een goed onderscheid te maken en eventueel bewustzijnsverlies te herkennen (8). Doordat focale aanvallen soms moeilijk te herkennen zijn lijken ze soms op zogenaamde bewegingsstoornissen, 'movement disorders', of paroxisme. Als er een duidelijk bewustzijnsverlies optreedt, is het waarschijnlijk epilepsie. Indien er geen duidelijk bewustzijnsverlies optreedt, kunnen we gaan spreken van een paroxisme. Er bestaat behoorlijk wat overlap en bij sommige stoornissen is de pathogenese hetzelfde. Deze groep van aandoeningen is zelfs voor ervaren (veterinaire) neurologen een uitdaging. In oudere veterinaire handboeken wordt soms ook gebruikgemaakt van de categorie 'overige', maar als we de aanvallen goed indelen, bestaat er geen groep 'overige'. De groep 'overige' is dus min of meer vervangen door de groep 'movement disorders/paroxismes'.

Clustering en status epilepticus

Zowel 'clustering' als status epilepticus is een vorm van de klassieke gegeneraliseerde aanvallen, maar deze duren langer en zien er anders uit. Clustering verwijst naar een korte tijdsperiode (in minuten tot uren), waarin zich verschillende aanvallen voordoen en waartussen, min of



Foto: Kij, wikimedia

Belgische herder (Groenendael)

meer, nog steeds een post-ictale fase kan worden herkend. Status epilepticus verwijst naar de situatie waarbij meerdere aanvallen elkaar volgen, zonder post-ictale fase ertussen. De meeste auteurs spreken tegenwoordig van de status als de aanval of het hele cluster langer duurt dan vijftien minuten (2, 3). Clustering en status epilepticus zijn levensbedreigende situaties, waarin de hondeneigenaar of dierenarts onmiddellijk moet handelen.

Etiologie

Naast de indeling naar vorm, kennen we ook een indeling naar oorzaak of etiologie. Een indeling die in de meer recente veterinaire handboeken terug te vinden is, gaat uit van vier groepen:

- 1) Echte, primaire of idiopathische epilepsie, waarbij dus nooit een oorzaak gevonden wordt.
- 2) Secundaire epilepsie, waarbij een aantoonbare laesie intracraniaal aanwezig is.
- 3) Reactieve epilepsie, waarbij de aanvallen optreden doordat een extracraniale oorzaak de hersenfunctie beïnvloedt.
- 4) Cryptogene epilepsie. Bij deze laatste groep is er ook sprake van een intracraniale laesie, maar is deze niet meer aantoonbaar (2, 3).

Recent is voorgesteld deze indeling, wederom naar analogie van de humane indeling, te simplificeren (5, 8). We spreken nu van zogenaamde

‘echte epilepsie’ en van ‘valse’ of ‘niet-echte epilepsie’. ‘Echte epilepsie’ bestaat uit de volgende hoofdgroepen:

- 1 Idiopathische epilepsie
 - 1a Idiopathische epilepsie met een erfelijke of genetische grondslag. Bij deze vorm wordt de erfelijkheid vermoed op basis een hoge prevalentie binnen een ras, familieonderzoek of het daadwerkelijk vinden van een mutatie.
 - 1b Idiopathische epilepsie waarbij we de oorzaak, ondanks uitgebreid onderzoek niet kunnen vinden.
- 2 Structurele epilepsie (ook te benoemen als secundaire epilepsie). Hierbij is er een structurele afwijking aanwezig corticaal of subcorticaal. Denk hierbij aan (bijvoorbeeld) een hersentumor, trauma van de hersenschors, stapelingsziekten, ontstekingen et cetera. Formeel is Lafora, een voorbeeld van een myoclonale epilepsie dus een structurele epilepsie omdat het een stapelingsziekte is. Echter Lafora is een van de weinige vormen van epilepsie waarbij we de mutatie verantwoordelijk voor deze ziekte gevonden hebben (genetische epilepsie).

In deze hoofdgroepen zit het probleem ook echt intracraniaal.

Naast deze drie groepen kennen we ook de groep ‘valse of niet-echte epilepsie’. Dit wordt ook reactieve aanvallen genoemd. Hierbij veroorzaakt een probleem buiten de hersenen, bijvoorbeeld een intoxicatie, hartfalen of een metabool probleem, een aanval die lijkt op echte epilepsie, maar het dus niet is. Er is immers niets structureel mis met de hersenen. De grote beperking van deze indeling is dat we zelden met zekerheid kunnen zeggen dat epilepsie erfelijk is (9, 10). En wellicht is het zelfs, gezien de hondenfokkerij, ongewenst dat we ruimte voor interpretatie overhouden. Toch is het, zelfs voor de kwaadwillende fokker, niet mogelijk rashonden verdacht van genetische epilepsie te classificeren als idiopathisch (11, 12) wanneer we de benadering van Patterson et al (1989) volgen. De auteurs van dit artikel gaven duidelijk aan dat als een ziekte vaker voorkomt bij een en hetzelfde ras, steeds dezelfde klinische en pathologische vorm kent, familiaal voorkomt en toeneemt bij inteelt, het waarschijnlijk een erfelijke ziekte is. Zelfs als we de mutatie nog niet hebben gevonden.

Genetische epilepsie

Hoewel er een voorzichtige richtlijn is dat genetische epilepsie vaak gegeneraliseerd is, kan dit

geenszins als absolute stelregel worden gebruikt. Genetische epilepsie kan focaal, gegeneraliseerd of een combinatie van focaal en gegeneraliseerd zijn. Vaak is het een rasgebonden probleem, dat zich presenteert per ras op een voor dat ras eigen manier. Voorbeelden zijn de Belgische herders, border collies, Labrador retrievers, Engelse springer spaniëls et cetera met allemaal hun eigen presentaties (13-15). Wanneer kunnen we nu stellen dat een hond of kat een idiopathische en mogelijk ook genetische epilepsie heeft? Hiervoor bestaan criteria die geen van allen honderd procent obligaats zijn:

- 1) De eerste epileptische aanval wordt gezien tussen de leeftijd van zes maanden en pakweg vijf jaar.
- 2) Vaak betreft het een bekend ras met een voor dat ras bekende vorm.
- 3) De patiënt is gezond en tussen aanvallen door worden geen afwijkingen gevonden.
- 4) Er is geen duidelijke relatie tussen het optreden van een aanval en lichaamsbeweging en/of eten. Stress of bepaalde emotionele omstandigheden kunnen daarentegen de aanvallen triggeren. ●

Literatuur

Epilepsie bij de hond

1. Berendt M, Gredal H, Alving J. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy research*. 2004;61(1-3):167-73. Epub 2004/09/29.
2. Dewey CW. *A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*: Blackwell; 2003.
3. Mariani CL. Terminology and classification of seizures and epilepsy in veterinary patients. *Topics in companion animal medicine*. 2013;28(2):34-41. Epub 2013/09/28.
4. Pakozdy A, Halasz P, Klang A. Epilepsy in cats: theory and practice. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2014;28(2):255-63. Epub 2014/01/21.
5. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85. Epub 2010/03/04.
6. Lord LK, Podell M. Owner perception of the care of long-term phenobarbital-treated epileptic dogs. *The Journal of small animal practice*. 1999;40(1):11-5. Epub 1999/03/26.
7. Gredal H, Berendt M, Leifsson PS. Progressive myoclonus epilepsy in a beagle. *The Journal of*

- small animal practice. 2003;44(11):511-4. Epub 2003/11/26.
8. Veterinary International Committee Against Canine and Feline Epilepsy. 2014.
 9. Mandigers PJJ. Erfelijkheid van epilepsie bij de hond. Stichting FelCan. 2005;3:1-9.
 10. Ekenstedt KJ, Patterson EE, Mickelson JR. Canine epilepsy genetics. *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society*. 2012;23(1-2):28-39. Epub 2011/11/01.
 11. Patterson DF, Aguirre G, Fyfe JC, Giger U, Green PL. Is this a genetic disease? *The Journal of small animal practice*. 1989;30:12.
 12. Mandigers PJJ. Wanneer is een ziekte eigenlijk erfelijk? *De Hondenwereld*. 1996;555-6.
 13. Berendt M, Gullov CH, Christensen SL, Gudmundsdottir H, Gredal H, Fredholm M, et al. Prevalence and characteristics of epilepsy in the Belgian shepherd variants Groenendael and Tervueren born in Denmark 1995-2004. *Acta veterinaria Scandinavica*. 2008;50:51. Epub 2008/12/24.
 14. Gullov CH, Toft N, Baadsager MM, Berendt M. Epilepsy in the Petit Basset Griffon Vendeen: prevalence, semiology, and clinical phenotype. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2011;25(6):1372-8. Epub 2011/11/19.
 15. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2002;16(3):262-8. Epub 2002/06/04.
 16. Lorenz MD, Kornegay JN. Seizures, Narcolepsy and Cataplexy. *Handbook of Veterinary Neurology*. St Louis: Elsevier-Saunders; 2011. p. 384-412.
 17. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9476):2007-13. Epub 2005/06/14.
 18. Weissl J, Hulsmeyer V, Brauer C, Tipold A, Koskinen LL, Kyostila K, et al. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2012;26(1):116-25. Epub 2011/12/21.
 19. Volk HA, Loderstedt S. Neigkeiten in der Behandlung von Epilepsie bei Hund und Katze. *Kleintierpraxis*. 2011;56:649-64.
 20. Rogawski MA, Johnson MR. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy currents / American Epilepsy Society*. 2008;8(5):127-30. Epub 2008/10/15.
 21. Hulsmeyer V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2010;24(1):171-8. Epub 2010/04/15.
 22. Tipold A. *Behandlungsprotocollen. Idiopathische epilepsie bij de hond*. Stuttgart: Enke Verlag; 2014. p. 79-91.
 23. public. EMAIfT. [Http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/002543/WC500140843.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/002543/WC500140843.pdf). 2013.
 24. Podell M. Seizures in dogs. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice*. 1996;26(4):779-809. Epub 1996/07/01.
 25. Podell M. Seizures. In: Platt SR, Olby NJ, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2013. p. 117-35.
 26. Monteiro R, Anderson TJ, Innocent G, Evans NP, Penderis J. Variations in serum concentration of phenobarbitone in dogs receiving regular twice daily doses in relation to the times of administration. *The Veterinary record*. 2009;165(19):556-8. Epub 2009/11/10.
 27. Mandigers PJJ. Het gebruik van bromide als anti-epilepticum bij de hond. *Tijdschrift voor diergeneeskunde*. 2014;138(2):42-4.
 28. Schwartz-Porsche D, Jurgens U. [Effectiveness of bromide in therapy resistant epilepsy of dogs]. *TierarztPrax*. 1991;19(4):395-401.
 29. Boothe DM, Dewey C, Carpenter DM. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2012;240(9):1073-83. Epub 2012/04/21.
 30. Overduin LM. *Slow-release Phenytoin in Canine Epilepsy*. Utrecht: Utrecht University; 1994.
 31. Volk HA, Matiasek LA, Lujan Feliu-Pascual A, Platt SR, Chandler KE. The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmacoresistant epileptic dogs. *Vet J*. 2008;176(3):310-9. Epub 2007/05/01.
 32. Munana KR, Zhang D, Patterson EE. Placebo effect in canine epilepsy trials. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2010;24(1):166-70. Epub 2009/11/17.