



# PRAKTIJKDAG PROCEEDINGS



EUROPEAN VETERINARY CONGRESS ON MOVEMENT DISORDERS

17 September  
**ESVN-ECVN CONGRES**

[www.ecvn.org](http://www.ecvn.org)



# Praktijkdag ESVN-ECVN Congress

**Organisatie: Paul Mandigers**

**Editor: Paul Mandigers**

---

## Welkom

...op de praktijkdag van het jaarlijkse Europese neurologen congres. Deze praktijk dag organiseren wij speciaal voor de Nederlandse en Belgische dierenartsen. Het onderwerp wat centraal staat zal door vier sprekers behandeld worden.

Het congres zelf gaat over zogenaamde movement disorders maar vandaag staan we ook stil bij het syndroom epilepsie. Wij hopen dat deze dag u verder kan helpen bij het differentiëren tussen movement disorders en epilepsie en de respectievelijke behandelingen.

**Paul Mandigers**, p.j.j.mandigers@uu.nl

## Programma

10.00 - 10.30	Paul Mandigers	Introductie, classificatie & diagnostiek van epilepsie
10.30 - 11.15	Dennis O'Brien	Movement disorders part 1 (lezing in het Engels)
11.15 - 11.30	<b>Pauze</b>	
11.30 - 12.15	Dennis O'Brien	Movement disorders part 2 (lezing in het Engels)
12.15 - 12.45	Paul Mandigers	Phenoral®, Eptard®, bromide, Pexion® en de lastige patient.
12.45 - 13.45	<b>Lunch</b>	
13.45 - 14.45	Hans Stroink	Epilepsie en Movement disorders bij mensen
14.45 - 15.00	<b>Pauze</b>	
15.00 - 16.00	Sofie Bhatti	Alternatieve non-medicamenteuze behandelingen: nervus vagusstimulatie, transcraniele magnetische stimulatie.

Deze praktijkdag werd mogelijk gemaakt dankzij de financiële ondersteuning van onze sponsors:



# Curriculum Vitae



## Paul Mandigers

Dr. Paul Mandigers (afgestudeerd in 1992, specialisatie 1996, promotie 2005) is een veterinaire specialist in Interne Geneeskunde en Neurologie. Hij is diplomate van het European College of Veterinary Neurology en als zodanig Europees specialist (EBVS). Vanaf zijn specialisatie, werkt hij parttime als specialist in de praktijk (waarvan reeds 15 jaar bij het Veterinair Specialist Centre de Wagenrenk) en part-time aan de Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren. Vanaf 2012 is hij hoofd / coördinator neurologie en draagt de titel van assistent-professor. Hij heeft nu meer dan 40 peer-reviewed publicaties en heeft meer dan 250 mondelinge presentaties gegeven op (inter-) nationale congressen en meetings. Hij begeleidt momenteel drie PhD-projecten, een aantal andere projecten gericht op erfelijke neurologische aandoeningen en heeft een resident in de neurologie.



## Dennis O'Brien

Dr. Dennis O'Brien is the Chancellor's Chair in Comparative Neurology in the Department of Veterinary Medicine & Surgery at the University of Missouri, College of Veterinary Medicine. He received his DVM degree from the University of Illinois. After 3 years in general practice, he returned to the University of Illinois to complete a residency in neurology and a PhD in neuroscience. He is board certified in neurology by the American College of Veterinary Internal Medicine and the recipient of the 2011 Kirk Award for Professional Excellence from the ACVIM. His research focuses on hereditary and acquired diseases of the nervous system including epilepsy, movement disorders, developmental disorders, and neurodegenerative diseases.



## Hans Stroink, MD, PhD

Medical school: Erasmus University Rotterdam.

Training for neurology and paediatric neurology Erasmus Medical Centre Rotterdam.

Paediatric neurologist and neurologist Canisius Wilhelmina Hospital Nijmegen, Netherlands.

Special interest: epilepsy, research as well clinical practice.

Member of the "Dutch Study Group of Epilepsy in Childhood".

Member of the Dutch Committee of regulations for the diagnosis and treatment of epilepsy.



## Sofie Bhatti, DVM, PhD

Ghent University - Belgium

Faculty of Veterinary Medicine

Dept. of Small Animal Medicine and Clinical Biology

Head of Clinical Neurology

Sofie Bhatti graduated at the Faculty of Veterinary Medicine – Ghent University in 1998. After graduation she started working at the Department of Small Animal Medicine and Clinical Biology at the same Faculty (from 1998-1999 at the anesthesiology and internal medicine unit). Thereafter, she received an assistant position and developed a special interest in neurology and endocrinology. In 2006, she successfully defended her PhD thesis in endocrinology at the Faculty of Veterinary Medicine of Utrecht University, the Netherlands. In 2007, she became head of the clinical neurology department. Her duties include care for patients with neurological disorders, teaching neurology (to veterinary students, interns, residents), and neurology research, with a special emphasis on canine epilepsy and neuromodulatory treatment of canine refractory epilepsy. A close collaboration is present with the neurology group of Prof. Paul Boon (Laboratory for Clinical and Experimental Neurophysiology (LCEN), University Hospital Ghent) regarding neuromodulatory treatment of epilepsy (vagus nerve stimulation, transcranial magnetic stimulation) and diagnostic purposes (intravenous EEG). Dr. Bhatti is an active member of the recently founded "International Veterinary Epilepsy Task Force" creating awareness for this frequent neurological disorder in dogs and producing consensus statements for classification, diagnosis, treatment, outcome, medical imaging, and neuropathology of epileptic patients. She is the (co-)supervisor of several PhD students and (co-)author of more than 40 publications in international journals. She gave numerous continuing education lectures for veterinary practitioners and was invited as guest lecturer (national and international) on several occasions.



# Abstracts

## Epilepsie bij de hond

### DEEL 1 INDELING EN OORZAKEN

**Paul J.J. Mandigers<sup>1,2</sup>** en **Lisette Overduin<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Paul Mandigers. DVM, PhD, Dip ECVN. Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren Utrecht, afdeling neurologie & Veterinaire Specialisten Centrum "De Wagenrenk", p.j.j.mandigers@uu.nl. <sup>2</sup>Lid van de International Veterinary Taskforce Against Epilepsy in Dogs and Cats. Chair: Prof. dr. H. Volk, RVC, London, United Kingdom. <sup>3</sup>Lisette Overduin. DVM, PhD, Dip ECVIM-CA. Veterinaire specialisten Oisterwijk, L.Overduin@vetspecoisterwijk.nl

Verklaring: Dit artikel is mede tot stand gekomen dankzij de ondersteuning van Boehringer Ingelheim en reeds gepubliceerd in het Tijdschrift voor Diergeneeskunde (jaargang 2015)

#### Samenvatting

Epilepsie komt bij gemiddeld 1 tot 2% van alle honden(rassen) voor, waarbij er wel rasspecifieke verschillen in frequentie bestaan. Dit manuscript (gepubliceerd in 2 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 1 tot 2% 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 Cats<sup>1</sup>, aangepast naar voorbeeld van de 'humane' ILAE (International League Against Epilepsy) (5). Deze wijziging, alsmede nieuwe behandelingsmogelijkheden, worden in dit overzichtsartikel besproken. De aanbevelingen van deze taskforce worden in de loop van dit voorjaar gepubliceerd in BMC ([www.biomedical.com](http://www.biomedical.com)).

<sup>1</sup> International Taskforce Against Epilepsy in Dogs and Cats. Chair: prof. dr. Holger Volk, Royal Veterinary College, London, United Kingdom. De ruim 30 leden van deze taskforce zijn specialisten Veterinaire Neurologie afkomstig van nagenoeg alle werelddelen .

### 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 direct vooraf gaat aan de werkelijke aanval (de ictus) en is meer een ervaring die de patiënt voelt dan een voor ons herkenbare fase. Dit in tegenstelling tot een prodroom waarbij het dier afhankelijk kan zijn, drukker etc. 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, etc. 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 er 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 etc.), 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 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 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 15 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
  - a. 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.
  - b. 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 etc. 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 etc. 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 100% obligaats zijn:

- 1) De eerste epileptische aanval wordt gezien tussen de leeftijd van 6 maanden en pakweg 5 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.

## **Movement disorders**

**Dennis P. O'Brien** DVM PhD DACVIM-Neurology, Columbia, Missouri

Movement disorders are a group of condition characterized by involuntary movements. Seizures would technically fall under this definition, but they are classified separately. Seizures are characterized by abnormal electrical activity in the cerebral cortex seen on EEG, and are typically accompanied by loss of consciousness and post-ictal behavior changes. Focal seizures, however, may not affect consciousness, and some movement disorders are also episodic. Thus the border between episodic movement disorders and seizure disorders are often unclear. Diseases that cause visible contractions of muscle fibers, such as fasciculations, but do not cause movement of the body part are not classified as movement disorders.

#### **TREMORS**

Tremor is defined as a rhythmic, oscillatory movement of body parts. They are further broken down by the frequency of the oscillations and when the tremors occur. Feedback systems have a natural tendency to oscillate and in muscles

such feedback systems produce a physiologic tremor. Under most conditions, physiologic tremor is barely perceptible, but stress, fear, fatigue, weakness, and drugs such as caffeine can produce an exaggerated physiologic tremor. These tremors are typically fast and small amplitude and tend to occur when standing still, diminishing with movement. Disease processes such peripheral nerve disease, pheochromocytoma, hypoglycemia will exaggerate physiologic tremors. Tremor can also be incidental in aged dogs.

Orthostatic tremors occur when standing and affect primarily the hind limbs. They tend to be a little bit slower and coarser than physiologic tremor. The dogs often hesitant to sit or stand, and thus appear weak. When the dog walks, however, the movements show no evidence of weakness and the tremors resolve. They also resolve when the dog is sitting or lying down. The cause is not known but they have been reported most commonly in Great Danes<sup>1</sup>. Bulldogs and Doberman Pinschers show benign head tremors that appear to be hereditary<sup>2,3</sup>. These may be a variation on orthostatic tremors since the head must also be supported against gravity. Both appear to be benign conditions. Intention tremors are a hallmark of cerebellar disease of any cause. The term intention tremor may not be appropriate for animals since we cannot know what they intend to do, but it captures the key feature of the tremor so the term is still used. These tremors only occur when the animal is making a goal directed movement. They disappear completely at rest. They are most apparent in the head but can involve the entire body or limbs. The head tremors can become dramatic when the animal eats and the limb tremors when they try to walk down stairs. The tremor is very slow and coarse.

#### **MYOCLONUS**

Myoclonus is a very brief, sharp contraction of a muscle, group of muscles or the entire body. It can be single or repeated rhythmically. Rhythmic myoclonus lacks the smooth, oscillatory character of a tremor. Focal myoclonus is a common sequelae to canine distemper infections. Generalized myoclonus is often a sign of a more generalized neurodegenerative disease<sup>4,5</sup>. Sometimes myoclonus can be elicited by stimulation. A hereditary myoclonus in Irish Wolfhounds called startle disease or hyperekplexia is caused by a dysfunction of the inhibitory neurotransmitter glycine<sup>6</sup>. Without this inhibition, the normal startle response is exaggerated. In other conditions the jerks occur spontaneously. The latter is sometimes called myoclonic epilepsy but is often not clear if the cortical epileptic discharges that would classify it as a seizure disorder are present or not. Negative myoclonus looks similar clinically, but is actually caused by brief loss of tone in a muscle followed by a jerk as the animal catches itself.

Opsoclonus-myoclonus is an unusual form of myoclonus affecting the eyes as well as the body. The body appears more like a generalized tremor, but the eyes make very rapid, uncontrollable darting movements. It is thought to be an autoimmune disease.

#### **Cerebellar ataxia**

Cerebellar ataxia is the most common movement disorder diagnosed in veterinary practice. The cerebellum is responsible for the fine-tuning of movement. When an animal is learning to walk or perform any motor task, the cerebellum monitors commands coming from the forebrain motor systems and receives feedback from the vestibular system and proprioception sensors in muscles about balance and execution of the movement respectively. Motor learning occurs in the cerebellum as synapses are strengthened or weakened to perfect the movement. Coton de Tulears with Bandera's neonatal ataxia have a mutation in the gene for the metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1), the neurotransmitter receptor that mediates the weakening of synaptic connections on Purkinje cells in the cerebellum. As a result, motor learning is abolished and they can never walk<sup>7</sup>. Interestingly, the menace response is also a learned motor response and not a reflex. Thus it does not develop until after weaning age and it is often lost in cerebellar disease. Once the movement has been learned, the cerebellum utilizes what has been learned to adjust the

motor program in real time in response to sensory feedback so that movements are smooth.

Animals with cerebellar ataxia are not weak and have no proprioception deficits. Instead the range and force of movement are not regulated properly, the result is an exaggerated, goose-stepping gait. This is most apparent when the animal is moving quickly or trying to do a more skilled movement like walking down stairs. In severe cases, the animal may have all four feet off the ground simultaneously or flip over backwards. Because the cerebellum works intimately with the vestibular system, affected animals may lose their balance with sudden movements or develop nystagmus which may be vertical. Occasionally, affected dogs will fall and adopt a contorted posture which is sometimes mistaken for a seizure.

Many acquired diseases including infections such as *Neospora caninum* encephalitis, tumors, and strokes commonly affect the cerebellum and produce cerebellar ataxia and intention tremors. An idiopathic tremor syndrome called idiopathic tremors or idiopathic cerebellitis has been recognized. It is thought to be an immune mediated disease. Affected dogs develop an acute onset of severe generalized tremors and cerebellar ataxia. Most dogs improve with anti-inflammatory drugs and diazepam. Maltese and other white dogs are most commonly affected and the condition was originally called “little white shakers”, but we now know it can affect any breed.

Developing the circuitry of the cerebellum requires interaction of a variety of developmental signals and the process of regulating movement in real time once the cerebellum has developed is very complex. Thus mutations in a variety of genes can disrupt cerebellar development or function, and hereditary cerebellar ataxias are common. Developmental disorders are typically apparent a neonates. For example, in Eurasier dogs, mutations in a gene that is part of the signaling pathway that regulates brain development cause Dandy-Walker syndrome, a failure of the midline of the cerebellum to develop, and cerebellar ataxia<sup>8</sup>. Functional disruptions will also cause cerebellar ataxia. Potassium channels are critical for regulating neuronal excitability. Jack Russell Terriers with mutations in one of these channels that is found in high density in the cerebellum have severe spinocerebellar ataxia because the increased excitability disrupts the timing of impulses essential for coordinating movement. The dogs show other signs of excessive excitability of neurons such as seizures and myokymia, uncontrollable, rippling contractions of the muscles at rest<sup>9</sup>. Hereditary ataxia in other breeds have been associated with genes involved in a variety of processes including autophagy (ATG4D in Old English Sheepdog)<sup>10</sup>, degradation of proteins in the endoplasmic reticulum (SEL1 in Finnish Hounds)<sup>11</sup> and structural proteins (SPTBN2 in beagles)<sup>12</sup>.

### **Parkinsonism**

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease of older people. It is caused by degeneration of the substantia nigra. Neurons in this area that use dopamine as a neurotransmitter project forward to synapse on the basal nuclei. This system functions the gate-keeper for movement. Dopamine is an important component of the “reward system” in the brain. Based on past experience, this system gives either a “go” or a “no-go” signal to the motor programs. Without the dopamine input, the system is stuck in “no-go” and movement cannot be initiated. Although the resting tremor is the sign of Parkinson's disease that everyone recognizes, it is the inability to initiate movement that devastates patients with Parkinson's' disease. These signs of difficulty initiating movement and resting tremors are called parkinsonism and can occur in other hereditary, toxic, and degenerative diseases in people.

Parkinson's disease per se has not been identified in dogs or cats, but the signs of parkinsonism are seen in some hereditary movement disorders of dogs. Chinese Crested dogs and Kerry Blue Terriers have a juvenile-onset, hereditary disease called canine multiple system degeneration<sup>13,14</sup>. As the name implies, multiple parts of the motor system in the brain degenerate beginning about 4 months of age. The cerebellum is the first to degenerate and the dogs have classic cerebellar ataxia. Affected dogs have tremors, but they are intention tremors associated with movement in contrast

to the tremors of parkinsonism which occur at rest. Except for primates, none of the experimental or hereditary forms of parkinsonism in animals show a resting tremor. Beginning at about 6-8 months of age, affected dogs begin having difficulty initiating movement. They shift their weight forward until they finally propel themselves forward in a gait called festination. With further progression of the disease, they are unable to initiate voluntary movements. They adopt a hunched-up posture when they try to walk and rock until they lose their balance and fall. In addition to degeneration of the cerebellum, affected dogs have degeneration of the substantia nigra and basal nuclei.

### **Dyskinesia and Dystonia**

Parkinsonism is considered a hypokinetic disease of the basal nuclei because there is difficulty initiating movement. Another group of diseases are called hyperkinetic movement disorders because the basal nuclei are unable to stop movements. Involuntary movements, (dyskinesia) or abnormal muscle tone (dystonia) then occur. Dyskinesias can be focal or generalized. Focal dyskinesia can involve the facial muscles or single limbs. In the limbs, proximal or distal muscles may be preferentially affected. The movements can either be slow or rapid and they may be continuous or episodic (paroxysmal). In humans, dyskinesias are divided into three general categories; athetosis, chorea, and ballism. Athetosis is a slow, continuous, writhing movement involving primarily the distal arm. The movements may be somewhat purposeful. Chorea (from the Greek “to dance”) also affects predominantly distal limb muscles, but the movements are totally involuntary. They are more rapid and fragmented. Ballism is also a rapid movement, but it affects predominantly proximal muscles. The result is a flailing or flinging movement. Dystonia is a sustained contraction of muscles. The axial muscle or limb muscles can be affected. The limbs can either be held in flexion or extension and sometimes a tremor of the affected muscles accompanies dystonia. As with dyskinesias, the episodes can last from minutes to hours but tend to be more infrequent. Often a mix of different dyskinesias and dystonia will occur in the same patient. Acquired dyskinesias can be drug induced or secondary to basal nuclei lesions from infections or stroke. The best characterized dyskinesias in veterinary medicine are paroxysmal and appear to be hereditary. Like seizures, the animals are normal between episodes. In contrast to generalized seizures, animals remain conscious during paroxysmal dyskinesias and they do not have the life threatening complications sometimes seen in seizures. Some dyskinesias have clear triggers such as stress or excitement while others do not. The episodes can occur infrequently to multiple times per day and they can last minutes to hours. The episodes can vary from simple flexion of one limb while walking which looks like a lameness, to frantic, alternating flexion and extension of multiple limbs. The paroxysmal dyskinesias will sometimes respond to antiepileptic drugs or the carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide.

Chinook dogs have a paroxysmal dyskinesia with primarily dystonia that appears to be inherited as an autosomal recessive trait<sup>15</sup>. Affected dogs have episodes of dystonia and tremors lasting up to an hour. They are conscious during the episodes and appear perfectly normal on recovery. Occasional flailing movements of a limb can occur also. In Cavalier King Charles Spaniels with episodic falling syndrome, a mutation has been identified in BCAN, a gene involved in connections between cells and fiber guidance in the brain development in dogs<sup>16</sup>. Although the dogs do collapse during these episodes, they do not lose consciousness and they have increased tone in the limbs resulting in them adopting a “deer stalking” posture. A similar syndrome, Scottie cramp, has been recognized in Scottish Terriers since the 1940s but sequencing the BCAN gene did not reveal any mutations.<sup>17</sup> Canine epileptoid cramping syndrome or Spike's disease is a movement disorder that affects Border Terriers. As the name implies, the episodes resemble seizures, but the dog remains conscious throughout. Most episodes last from 2-30 minutes but may last for hours. The episodes consist primarily of tremors and dystonia affecting the head and body. Excessive intestinal noise and vomiting or diarrhea may accompany the episodes leading some owners to suspect a dietary link<sup>18</sup>. Finally a paroxysmal dyskinesia has recently been recognized in Soft Coated Wheaten Terriers. Affected dogs have episodes of dyskinesia or dystonia



which last minutes to hours and may occur multiple times per day and a mutation in gene involved in anchoring proteins to the cell surface has been identified. Some affected dogs have shown a dramatic response to acetazolamide therapy.<sup>19</sup> Other breeds with reports of dyskinesia are Bichon Frise, Boxers, and Springer Spaniels.

### Conclusion

The increased availability of video capture with cell phones has meant that movement disorders are being increasingly recognized in veterinary medicine. In the case of hereditary diseases, current gene discovery techniques permits us to identify the mutations responsible and eliminate the disease from affected breeds. Understanding the basis of these hereditary diseases can suggest new pathways to explore for effective therapies for acquired conditions. What we can learn from our patients can also shed light on the comparable human diseases.

## References

1. Garosi LS, Rossmesl JH, de LA, et al. Primary orthostatic tremor in Great Danes. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2005;19:606-609.
2. Guevar J, De Decker S, Van Ham LM, et al. Idiopathic head tremor in English bulldogs. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014;29:191-194.
3. Wolf M, Bruehschwein A, Sauter-Louis C, et al. An inherited episodic head tremor syndrome in Doberman pinscher dogs. *Movement Disorders* 2011;26:2381-2386.
4. Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN, et al. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 2005;307:81.
5. Awano T, Katz ML, O'Brien DP, et al. A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of human CLN2) in a juvenile Dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Molecular Genetics & Metabolism* 2006;89:254-260.
6. Gill JL, Capper D, Vanbellinghen JF, et al. Startle disease in Irish wolfhounds associated with a microdeletion in the glycine transporter GlyT2 gene. *NeurobiolDis* 2011;43:184-189.
7. Zeng R, Farias FH, Johnson GS, et al. A truncated retrotransposon disrupts the GRM1 coding sequence in Coton de Tulear dogs with Bandera's neonatal ataxia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2011;25:267-272.
8. Gerber M, Fischer A, Jagannathan V, et al. A Deletion in the VLDLR Gene in Eurasier Dogs with Cerebellar Hypoplasia Resembling a Dandy-Walker-Like Malformation (DWLM). *PLoS One* 2015;10:e0108917.
9. Gilliam D, O'Brien DP, Coates JR, et al. A Homozygous KCNJ10 Mutation in Jack Russell Terriers and Related Breeds with Spinocerebellar Ataxia with Myokymia, Seizures, or Both. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 2014;28:871-877.
10. Agler C, Nielsen DM, Urkasemsin G, et al. Canine hereditary ataxia in old english sheepdogs and gordon setters is associated with a defect in the autophagy gene encoding RAB24. *PLoS Genet* 2014;10:e1003991.
11. Kyostila K, Syrja P, Jagannathan V, et al. A Missense Change in the ATG4D Gene Links Aberrant Autophagy to a Neurodegenerative Vacuolar Storage Disease. *PLoS Genet* 2015;11:e1005169.
12. Forman OP, De RL, Stewart J, et al. Genome-wide mRNA sequencing of a single canine cerebellar cortical degeneration case leads to the identification of a disease associated SPTBN2 mutation. *BMC Genet* 2012;13:55.
13. O'Brien DP, Johnson GS, Schnabel RD, et al. Genetic mapping of canine multiple system degeneration and ectodermal dysplasia Loci. *Journal of Heredity* 2005;96:727-734.
14. deLahunta A, Averill DR. Hereditary cerebellar cortical and extrapyramidal nuclear abiotrophy in Kerry blue terriers. *Journal American Veterinary Medical Association* 1976;168:1119-1124.
15. Packer RA, Patterson EE, Taylor JF, et al. Characterization and mode of inheritance of a paroxysmal dyskinesia in Chinook dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010;24:1305-1313.
16. Gill JL, Tsai KL, Krey C, et al. A canine BCAN microdeletion associated with episodic falling syndrome. *NeurobiolDis* 2012;45:130-136.

17. Urkasemsin G, Olby N. Canine paroxysmal movement disorders. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 2014;44:1091-1102.
18. Black V, Garosi L, Lowrie M, et al. Phenotypic characterisation of canine epileptoid cramping syndrome in the Border terrier. *The Journal of small animal practice* 2014;55:102-107.
19. O'Brien DP. Proceedings of the ACVIM Forum, Indianapolis IN June 2015.

## Epilepsie bij de hond

### DEEL 2 DE BEHANDELING

#### Lisette Overduin<sup>3</sup> en Paul J.J. Mandigers<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Paul Mandigers. DVM, PhD, Dip ECVN. Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren Utrecht, afdeling neurologie & Veterinaire Specialisten Centrum "De Wagenrenk", p.j.j.mandigers@uu.nl. <sup>2</sup>Lid van de International Veterinary Taskforce Against Epilepsy in Dogs and Cats. Chair: Prof. dr. H. Volk, RVC, London, United Kingdom. <sup>3</sup>Lisette Overduin. DVM, PhD, Dip ECVIM-CA. Veterinaire specialisten Oisterwijk, l.overduin@vetspecoisterwijk.nl

Verklaring: Dit artikel is mede tot stand gekomen dankzij de ondersteuning van Boehringer Ingelheim en reeds gepubliceerd in het Tijdschrift voor Diergeneeskunde (jaargang 2015)

#### Behandeling

In dit deel van het artikel bespreken we de behandeling van epileptiforme aanvallen zonder in te gaan op een eventueel onderliggende oorzaak. Dit deel is van toepassing op de groep honden met 'echte' epilepsie. Bij 'valse' epilepsie is het vaak niet zinvol een anti-epilepticum als behandeling in te zetten of is het anti-epilepticum ondersteunend aan een andere behandeling of aanpak.

#### De uitgangssituatie inschatten

Voordat met een behandeling wordt gestart, is een goede inschatting van de uitgangssituatie belangrijk:

- Wat is het interval tussen de aanvallen die tot nu toe gezien zijn?
- Is er sprake van genetische epilepsie bij een ras waarvan we weten dat de vorm ernstig is en mogelijk therapieresistent?
- Zijn er andere aandoeningen aanwezig die gebruik van bepaalde medicatie onmogelijk, of ongewenst maken?

#### Doelen stellen

Neem daarnaast de tijd om met de eigenaren de verwachting van de behandeling door te spreken. Veel mensen denken dat een kuurtje tabletten de aandoening kan genezen, ook al hebben ze misschien al informatie (via internet, artikelen) tot zich genomen waaruit anders blijkt. Belangrijk voor ons als dierenartsen is het om te weten dat het moment van starten van de behandeling en het doel dat we ons moeten stellen de laatste jaren aangepast is. In principe hoort ons doel te zijn de patiënt vrij van aanvallen te krijgen. In 60-70% van de gevallen kunnen we in de 1e lijns praktijk met anti-epileptica de aanvallen goed onderdrukken. Het is zeker goed om te streven naar een situatie waarin de patient helemaal vrij is van aanvallen. Er blijft echter een groep patiënten over die therapieresistentie vertoont en waarbij het veel lastiger is een concreet doel te formuleren en te bereiken.

### **Agressief aanpakken**

Tegenwoordig adviseren we een veel agressievere aanpak dan vroeger, nu we weten dat er een grote groep honden is die in principe helemaal vrij te krijgen moet zijn van aanvallen. Zo kun je in bepaalde literatuur het advies nog terugvinden dat om pas te starten met behandelen als er tussen 2 aanvallen een interval zit van bijvoorbeeld 6 weken (16). Dit inmiddels achterhaalde advies wordt in de praktijk nog vaak gebruikt. Op dit moment is het advies van de meeste veterinaire neurologen om met medicatie te starten wanneer er 2 aanvallen met een interval van 6 maanden of minder gezien zijn. Sommige humane auteurs propageren een vroege aanpak die sommige veterinaire neurologen ook onderschrijven, waarbij ongeacht het interval bij de tweede aanval al gestart wordt (17, 18). Daarnaast wordt geadviseerd na het optreden van een status epilepticus of na clusteraanvallen, direct te starten met medicatie. Risicorassen met therapieresistente epilepsie worden in de regel nog agressiever behandeld. Al bij een eerste aanval wordt gestart met een behandeling en wordt de situatie aan de hand van het verloop van het ziektebeeld geëvalueerd. Bij secundaire vormen van epilepsie kan vroeg behandelen een extra voordeel hebben, zoals na ernstig hersentrauma waarbij de behandeling nog een positieve invloed kan hebben op de epileptogenese.

Er zijn natuurlijk patiënten waarbij “vrij van aanvallen” geen realistisch doel is. Bij die patiënten streven wij naar een reductie in aanvallen van 50% ten opzichte van de periode vóór de start of vóór een aanpassing van de medicatie. Maar deze reductie moet wel praktisch bekeken worden. Het verlengen van het interval zonder aanvallen van bijvoorbeeld 7 naar 10 dagen is voor eigenaren amper een significante verandering. Waar je in deze situatie bij geneesmiddelenonderzoek spreekt van een ‘responder’, moet je in de praktijk afvragen of je hier wel een klinisch geslaagde behandeling hebt ingesteld.

In gevallen waarbij het niet lukt de hond helemaal vrij van aanvallen te krijgen, maar de situatie niet zo somber is als bij de ernstige therapieresistenties, streven we naar een periode van tenminste 3 maanden tussen de aanvallen (19). In de praktijk moeten wij bij iedere patiënt bekijken of de vermindering van de aanvallen die we bereiken substantieel genoeg is: kan je van een succes spreken, of kan er met aanpassingen nog meer bereikt worden?

### **Contact met de eigenaar**

Bij mensen is bekend dat patiënten met een hoge aanvalsfrequentie vaker ongevoelig zijn voor medicijnen (20). Behalve dat de patiënt met een ernstige vorm van de ziekte geboren wordt, krijgt hij daarbij ook nog de farmacoresistentie mee. Een goed voorbeeld van deze koppeling is de al eerder genoemde Border Collie (21). Helaas beginnen de honden al op jonge leeftijd met aanvallen, clusteren ze vaak gelijk en recidiveren de aanvallen meteen met korte intervallen. De aanvallen zijn bij de Border Collie ook lastiger onder controle te krijgen met medicijnen. Het is verstandig eigenaren van dit soort rassen op deze dramatische combinatie van factoren te wijzen. Zo wek je geen valse verwachtingen en krijg je een optimale medewerking bij het maken van een behandelingsplan. Denk daarbij bijvoorbeeld aan het accepteren van ernstiger bijwerkingen dan gemiddeld.

### **Mono- of combinatietherapie**

Bij iedere hond met epilepsie zal in principe geprobeerd worden te behandelen met 1 medicijn. Als het lastig is de aanvallen goed onder controle te krijgen, is tegenwoordig, door een grotere keuze aan medicatie, een combinatietherapie veel gebruikelijker dan monotherapie. Voor de 1e lijns practicus kan het onduidelijk zijn op welk punt overgestapt moet of kan worden van mono- op combinatietherapie. Een eerste stap is met één middel optimale effectiviteit bereiken met zo min mogelijk bijwerkingen. Daarbij zal met het 1e middel getracht worden de maximale, of liever “optimale”, serumspiegel te bereiken, voordat een 2e middel ingezet wordt (22); bij imepitoïne is het niet mogelijk de spiegels te meten. De reden is dat het grootste deel van de werkzame stof intracellulair en

niet extracellulair aanwezig is. In een veiligheidsstudie bij gezonde dieren is aangetoond dat bij doseringen tot het vijfvoudige van de maximaal gebruikte klinische dosering geen bijwerkingen optraden. Het is daardoor op het moment in de praktijk ook niet eens mogelijk om de serumspiegels van imepitoïne te laten bepalen. Bij een behandeling met deze medicatie bouwt men tot de maximale dosering op, alvorens tot combinatietherapie over te gaan. In de praktijk zien wij vaak dat als het 1e middel niet helpt, besloten wordt dit af te bouwen en een nieuw middel toe te voegen, dat daarna als monotherapie gebruikt wordt. Een dergelijke aanpak is alleen wenselijk als het 1e middel te veel bijwerkingen geeft en het in lichte mate afbouwen van dit middel, nadat een 2e middel is toegevoegd, onvoldoende verbetering in het optreden van bijwerkingen geeft. In de meeste gevallen zullen we echter niet overschakelen, maar kiezen voor een combinatietherapie met beide middelen. Soms wordt een middel dat bijwerkingen geeft te snel afgebouwd, waardoor een doorbraak in de aanvallen kan optreden, of zelfs een status epilepticus. Het gebruik van beschikbare protocollen wordt daarom aangeraden (zie verder in de tekst).

### **Medicatie**

Veterinair staan ons tegenwoordig meerdere medicaties ter beschikking met ieder hun eigen werkingsprofiel en bijwerkingen. Voor de exacte werkingsmechanismen verwijzen we naar de farmacologische literatuur. In dit artikel beperken we ons tot de klinisch relevante aspecten van de medicaties.

#### **Imepitoïne (Pexion®)**

Imepitoïne (23), het nieuwste anti-epilepticum, is sinds 1,5 jaar in Nederland op de markt. Er is al enige ervaring mee opgedaan, zowel in de praktijk als in de onderzoeken die aan de registratie ten grondslag liggen. Het is de enige medicatie die voor honden geregistreerd is en niet ook tegelijkertijd bij mensen wordt ingezet. Het middel is met name doorontwikkeld vanwege de veiligheid en het gunstige bijwerkingsprofiel. De effectiviteit is vergelijkbaar met die van de andere geregistreerde middelen. De bijwerkingen zijn minder ingrijpend en minder opvallend dan die van de andere middelen. De bijsluiter beschrijft het optreden van een toegenomen eetlust. In de ervaring van de auteurs is dit een bijwerking die minder vaak en minder storend optreedt dan bij fenobarbital het geval is. Daarnaast worden de volgende bijwerkingen beschreven die meestal slechts tijdelijk aanwezig zijn: hyperactiviteit, veel drinken en veel plassen, slaperigheid, ataxie, speeksel, braken, diarree, protrusie van de membrana nictitans, overgevoeligheid voor geluiden en problemen met zien. De auteurs zien met name ataxie en parese als bijwerking optreden. Het gaat daarbij in hun geval meestal om patiënten die een combinatietherapie gebruiken waarbij ook de andere middelen hun bijdrage in de bijwerkingen kunnen hebben. Anderzijds kan het juist in deze groep moeilijker zijn om andere, genoemde, bijwerkingen te zien met name wanneer de patiënten fenobarbital als 1<sup>e</sup> middel gebruikten en daardoor die bijwerkingen al in enige mate lieten zien. De ataxie en/of parese was meestal van voorbijgaande aard bij voortzetten van de therapie, waarbij soms wel tijdelijk de dosering imepitoïne werd aangepast (bijv. naar 2 x daags 5mg/kg gedurende enkele dagen tot een week).

Een groot voordeel van imepitoïne is dat er geen serumspiegels bepaald hoeven te worden. Het bijstellen van de dosering geschiedt op basis van het klinisch beeld (effectiviteit). Bijwerkingen zijn meestal geen beperkende factor in het verhogen tot een maximale dosis. De dosering van imepitoïne is 2 x daags 10 mg/kg, te verhogen naar maximaal 2 x daags 30 mg/kg. Of wel of niet verhoogd wordt, bepalen wij alleen op basis van het klinisch beeld (wel of niet aanvallen voldoende onder controle). Imepitoïne werkt snel (de plasma-eliminatiehalfwaardetijd is 1,5 tot 2 uur, na enkele dagen is een stabiele spiegel bereikt). Hierdoor wordt het effect snel zichtbaar en kan de dosering indien noodzakelijk snel aangepast worden. Dit maakt Imepitoïne ook uitermate geschikt om in te zetten als start bij ernstige situaties in de hoop daarmee een betere controle over het ziektebeeld te krijgen dan met medicaties die na langere

tijd pas goed geëvalueerd/aangepast kunnen worden. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij rassen waarbij ernstige aanvallen verwacht kunnen worden zodra een eerste aanval of cluster is vastgesteld. De korte eliminatiewaardetijd maakt ook dat men desgewenst snel kan stoppen met imepitoïne. Tipold et al (22) melden dat imepitoïne binnen een periode van 2-3 weken geleidelijk gestopt kan worden, indien noodzakelijk.

### Fenobarbital

Fenobarbital (24) is het best gedocumenteerde anti-epilepticum. Bovendien is dit humaan nog steeds het meest gebruikte anti-epilepticum door haar gebruik in de niet-westerse wereld. Dit heeft echter ook een kostentechnische reden: het is relatief goedkoop. In deze niet-westerse landen is men redelijk tevreden over het product, rekening houdend met de financiële omstandigheden en beperkingen. In de westerse wereld wordt fenobarbital daarentegen bijna niet meer gebruikt. Niet omdat het middel niet effectief is, maar vanwege de bijwerkingen. Men gebruikt vooral nieuwere medicijnen die minder ernstige bijwerkingen vertonen.

Fenobarbital is een effectief middel voor een grote groep honden, maar er kleven wel nadelen aan dit middel in de vorm van te verwachten bijwerkingen: onder andere polydipsie/polyurie, polyfagie, sedatie en obesitas. De doseringen die men in de literatuur kan vinden, variëren enigszins, maar een doseringsrange van 2-6 mg/kg/dag dekt het advies in de bekende publicaties goed. Bij de aanvang van een behandeling kan een dergelijke dosis leiden tot een meestal voorbijgaande ataxie en parese, naast de eerder genoemde sedatie. Bij langdurige behandeling, zeker met hogere doseringen, kan sedatie echter een blijvend (en beperkend) symptoom zijn. De serumspiegel mag liggen tussen 20-45 mg/l. Gebleken is dat de optimale spiegel vermoedelijk tussen 20-25 mg/l ligt (25). Het is de vraag of het bereiken van hogere spiegels zinvol is. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat boven de 35 mg/l meer hepatotoxiciteit optreedt (19). Een eerste serumspiegelcontrole wordt 2-3 weken na aanvang van de medicatie gedaan, waarbij het niet nodig is te kijken naar het tijdstip van bloedafname ten opzichte van het tijdstip van inname (26). Daarna zijn meerdere schema's mogelijk. De behandelend dierenarts moet heel goed kijken wat de reden is van het bepalen van de spiegel, wat er met een eventueel resultaat gedaan zou worden en in hoeverre de bepaling dus echt nodig is voor het verdere beleid. Wanneer een spiegel te laag blijkt te zijn en de dosering fenobarbital verhoogd kan worden (geen ernstige bijwerkingen aanwezig), is het zinvol deze verhoging na enkele weken opnieuw te evalueren door een hernieuwde spiegelbepaling. Spiegelbepalen om alleen te documenteren lijkt ons echter niet zinvol. In onze ervaring is het ook niet nodig een spiegel te bepalen wanneer niet gekozen wordt voor een optimale spiegel maar voor een suboptimale spiegel, zoals bijvoorbeeld bij een combinatietherapie, waarbij de dosering fenobarbital zeer laag is. Tipold et al (22) hebben een behandelingschema opgesteld waarin bovenstaande in grote lijnen wordt weergegeven.

## Literatuur

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 Vendéen: 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. *Behandelingsprotocollen. Idiopathische epilepsie bij de hond*. Stuttgart: Enke Verlag; 2014. p. 79-91.
23. public. EMAft. [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 pharmaco-resistant 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.

## Het gebruik van bromide als anti-epilepticum bij de hond

**Paul J. J. Mandigers**, *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 138 (2); 2014; 42-44

Dr. P.J.J. Mandigers, dierenarts-specialist Interne Geneeskunde. Europees Veterinair Specialist Neurologie (diplomate ECVN). Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren (Universiteit Utrecht), Yalelaan 108, 3584 CM Utrecht, Nederland. E-mail: p.j.j.mandigers@uu.nl

### Samenvatting

Bromide wordt vanaf de jaren '80 van de vorige eeuw met succes gebruikt bij de hond als anti-epilepticum. Hoewel veel gebruikt in de veterinaire praktijk, zijn veel wetenswaardigheden, nodig voor een effectieve behandeling, onbekend. Dit overzichtsartikel gaat in op de ontdekking van bromide als anti-epilepticum, de effectiviteit bij de hond, het juiste gebruik en diverse valkuilen.

### Summary

Bromide is successfully used as an anti-epileptic in dogs as of the eighties of the last century. Although commonly used in veterinary practice, many details, necessary for an effective use, are unknown. This review covers the discovery of bromide as anti-epileptic, the efficacy in the dog, its correct use and the pitfalls of its use.

### Inleiding

Hoewel bromide bij de mens al gebruikt werd vanaf 1850 duurde het tot pakweg 1980 voordat ook de veterinaire wereld het gebruik als anti-epilepticum ontdekte. Voor die tijd werd, met redelijk succes, het barbituraat fenobarbital gebruikt als anti-epilepticum bij de hond en kat (23). Ongeveer 70% van alle honden reageert goed op fenobarbital (5, 23). De resterende groep van ongeveer 30% wordt refractair genoemd, hetgeen betekent dat de therapie faalt. Omdat primidone, wat in het lichaam omgezet wordt in fenobarbital, geen alternatief was voor deze groep, werd, rond 1990 door prof. Schwartz-Porsche, bromide geïntroduceerd (21, 23).

Inmiddels is bromide, ondanks al zijn nadelen, in Amerika het eerste keuze middel, en in Europa het tweede keuze middel voor de behandeling van epilepsie bij de hond (3). Ondanks de populariteit zijn veel van de diverse 'ins en outs' in de praktijk onbekend. Een mogelijke verklaring kan zijn dat bromide vaak verkocht als het zout kaliumbromide, gepositioneerd wordt als een voederadditief en als zodanig een bijsluitert ontbreekt. Dit overzichtsartikel gaat in op de ontdekking van bromide als anti-epilepticum, de effectiviteit bij de hond (en kat), het juiste gebruik en diverse valkuilen bij het gebruik.

### De ontdekking van bromide als anti-epilepticum

Bromide is het eerste anti-epilepticum wat gebruikt werd bij de mens. De anti-epileptische eigenschap van bromide werd, bij toeval, ontdekt door Locock in 1857 (9). Locock, directeur van een psychiatrische instelling, had vernomen

dat bromide een omkeerbare seksuele impotentie veroorzaakte. Mensen met psychiatrische stoornissen, waartoe destijds epilepsie toe behoorde, werden opgenomen in een gesloten instelling. Om geboorte aanwas in de gemengde afdelingen te voorkomen werden vrouwen behandeld met bromide (16). In die tijd dacht men ook dat de epilepsie die bij vrouwen gezien veroorzaakt werd door de menstruatie. Deze epilepsie werd dan ook 'hysterische epilepsie' (9). Hysterie is afgeleid van het Griekse woord hystera wat baarmoeder betekent.

Toen bleek dat de met bromide behandelde patiënten een wezenlijke aanvalsreductie lieten zien versterkte dit Locock zijn geloof dat het hier om een 'hysterische epilepsie' ging. Hij dacht, geheel ten onrechte, niet dat het bromide zelf een direct effect had (9, 16). Maar liefst 14 van de 15 behandelde patiënten hadden een goede aanvalsreductie. Het was de arts Radcliff die, in 1860, het directe verband legde en het gebruikte voor patiënten met epilepsie (18). Toch nam het gebruik nog geen vogelvlucht. Tien jaar later klaagde de arts Horace Evans, via een ingezonden brief naar het *American Journal of Medical Science*, over het spaarzame gebruik van het zo effectieve bromide (6). Of dit de trigger was is onduidelijk maar daarna werd bromide een zeer veel gebruikt en effectief middel voor de behandeling van epilepsie bij de mens tot aan pakweg 1910. Rond 1910 begon men de belangstelling voor bromide weer te verliezen. Friedlander (2000) geeft hiervoor twee belangrijke redenen: 1) De behandeling van patiënten met epilepsie werd steeds meer in gespecialiseerde klinieken uitgevoerd. Hierbij lag het accent meer op het omgaan met stress, een juiste voeding en hygiëne. 2) bromide had erg veel bijwerkingen. Patiënten die behandeld werden met bromide vertoonden een beeld van mentale afstomping, apathie en huidproblemen (6). Een auteur verklaarde zelfs dat bromide meestal meer kwaad deed dan goed (25). Deze groeiende ontevredenheid werd waarschijnlijk veroorzaakt door dat bij de meeste patiënten serieuze bijwerkingen optraden. Dit was waarschijnlijk te wijten aan het feit dat men een dusdanige dosis voorschreef dat de patiënten een bromide intoxicatie (bromisme) kregen. Voeg daaraan toe dat veel patiënten niet goed werden gemonitord door de behandelende artsen (6). Toen in 1912, fenobarbital werd geïntroduceerd werd bromide zeer snel vervangen door deze nieuwe medicatie. Fenobarbital had veel minder bijwerkingen en werd geacht veel effectiever te zijn (6). Toch verdween de bromide therapie niet helemaal uit de humane geneeskunde. In 1930 werd het mogelijk om de bromide spiegel te meten en ontdekte men het belang van een zoutarm, dan wel zoutstabiel, dieet (15). Ervaren artsen wisten het middel dan ook met succes te gebruiken zonder de grote nadelen. Heden ten dage is de rol van bromide in de humane geneeskunde echter zeer bescheiden. Er zijn vele, veel effectievere moderne middelen met een beperkt bijwerkingsprofiel. Bromide wordt nu nog hooguit voor refractaire epilepsie in voornamelijk pediatrische gevallen gebruikt (13, 14, 32).

### De effectiviteit bij de hond

Schwartz-Porsche en Jurgens (1991) waren de eerste die de effectiviteit van bromide bestudeerden. Bij 22 honden die niet reageerden op fenobarbital dan wel primidon werd bromide aan de medicatie toegevoegd. Vier honden (18%) werden aanvalsvrij, 7 (32%) hadden een reductie van minimaal 50%. Slechts 6 honden (27%) reageerden totaal niet (21). Podell en Fenner (1993) voerden een vergelijkbaar onderzoek uit bij 23 honden. Ongeveer een kwart van deze groep werd aanvalsvrij. Ruim 83% had een aanvalsreductie van minimaal 50% (17). Trepanier et al. (1998) keek retrospectief naar een groep van 122 honden. Ook zij zagen een aanvalsreductie van minimaal 50% bij 72% van de honden (30). Mede dankzij deze studies nam de veterinaire belangstelling voor bromide snel toe en inmiddels is bromide in Amerika een eerste keuzemiddel voor de behandeling van epilepsie bij de hond (3).

### Werkingsmechanisme

Bromide heeft hoogstwaarschijnlijk een brede anti-epileptische activiteit. Via het remmen van de membraan prikkelbaarheid laat het de gamma-amino butyric acid (GABA)-erge inhibitie toenemen (11). Alle barbituraten en benzodiazep-



pines doen dit ook door direct op de GABA receptor in te werken. Daarnaast zou bromide een hyperpolarisatie plaats laten vinden via GABA geactiveerde chloride kanalen (26). In tegenstelling tot de barbituraten, benzodiazepines en het recent geïntroduceerde imepitoïne<sup>2</sup> grijpt bromide niet rechtstreeks aan op een receptor hetgeen dus inhoudt dat het echt een toevoeging is op de therapie (26).

### Kinetiek

Bromide behoort samen met chloor, fluor en jodium tot de zogenaamde halogenen. Bromide wordt in de regel toegediend in de vorm van het zout kaliumbromide of natriumbromide. Het bromide ion wordt gemakkelijk geabsorbeerd in de darmen. De bioavailableit is ongeveer 46% en heeft een C<sub>max</sub> na 90 minuten (28). Ten opzicht van producten zoals fenobarbital en fenytoïne is bromide niet hepatotoxisch (31). De uitscheiding van bromide vindt glomerulair plaats. Na deze uitscheiding vindt een forse tubulaire re-absorptie plaats (15). Dit verklaart gelijk waarom bromide een zeer lange halfwaardetijd heeft. Deze wordt geschat op 25 (21) tot ruim 46 dagen (28). Bij de kat is de halfwaardetijd ongeveer 11 dagen (1). Wanneer bromide wordt gegeven vervangen we een deel van de in het lichaam aanwezige chloor ionen door de bromide ionen. En gelijk de lange excretie duurt het dus lang voordat een steady state is opgebouwd. De schatting is dat het 4 tot 5 maal de halfwaardetijd duurt voordat een steady state is bereikt (20). Dit betekent dat bij honden een steady state alleen kan worden bereikt na minimaal 100 tot 125 dagen. Een recent onderzoek bracht echter aan het licht dat na 6 weken (42 dagen) er reeds een eerste plateau bereikt wordt. De spiegel blijft na deze 6 weken wel stijgen maar de voornaamste stijging vindt de eerste 6 weken plaats (8).

### Dosis en therapeutische spiegels

Wanneer bromide toegevoegd wordt aan een bestaande medicatie (bijvoorbeeld fenobarbital of fenytoïne) is de aanbevolen dagelijkse dosis 20 tot 40 mg/kg (4, 17, 21, 30). Wanneer uitsluitend bromide gegeven wordt is de geadviseerde dosis hoger: 50 mg/kg. Gezien de lange halfwaardetijd is er geen noodzaak om het zout tweemaal daags te geven. Sterker nog, afgezien van het nastreven van therapietrouwheid van de eigenaar is er verder geen noodzaak het product steeds op dezelfde tijd van de dag te geven (10). In Nederland wordt standaard kaliumbromide aangeboden<sup>3</sup> maar het is ook mogelijk om natriumbromide te geven. De dagelijkse dosis daarvan is bij monotherapie 21-42 mg/kg en wanneer het aan een bestaande medicatie wordt toegevoegd 21 mg/kg (4, 28). Hoewel de auteur van dit artikel het gebruik bij de kat ontraad in verband met de serieuze bijwerkingen die kunnen optreden (50% ontwikkelt een reversibele eosinofiele bronchitis/pneumonitis) (3) is een dosis beschreven van 30 mg/kg waarmee effectieve spiegels worden opgebouwd (1).

Therapeutische spiegels zijn ontleend aan de verschillende studies die zijn uitgevoerd. Deze cijfers moeten niet als absolute waarheid gezien worden. Het is mogelijk dat een hond een laag normale spiegel heeft en uitstekend gereguleerd is maar het is ook mogelijk dat een hond met een te hoge spiegel uitstekend functioneert zonder bijwerkingen. Wanneer bromide toegevoegd wordt aan een bestaande medicatie dan wordt als spiegel aangehouden 700 tot 2000 mg/l (21, 22). Vergelijkbare waarden werden gevonden in de retrospectieve studie van Trepanier et al. (1998): 810 tot 2400 mg/l wanneer het toegevoegd wordt en 800 tot 3000 mg/l wanneer het gegeven wordt als monotherapie. Vergelijkbare waarden zijn ook waargenomen door de auteur van dit artikel (10).

<sup>2</sup> Pexion®. Bhoeringer-Ingelheim BV, Alkmaar

<sup>3</sup> Epikal, 300 mg kaliumbromide. Wordt verkocht als voederadditief door AST & Libromide, 325 mg kaliumbromide. Geregistreerd als geneesmiddel. Dechra.

### Loading dose

Omdat de halfwaardetijd van bromide zo extreem lang is wordt, bij patienten waar die noodzaak er is, soms een loading dose protocol gebruikt. In een of enkele dagen wordt dan een 10-voudige dosis bromide gegeven. Dewey (2003) beschrijft een protocol waarbij in 24 uur verdeeld in porties van 100 mg/kg 400 tot 600 mg/kg kaliumbromide wordt toegediend. De auteur van dit artikel gebruikt een dosis van 5x de normale dosis verdeeld over 3 dagen. In alle gevallen wordt aangeraden de hond op te nemen voor regelmatige controles en het protocol te stoppen zodra de hond maagdarmproblemen laat zien of andere bijwerkingen. Nadat het protocol is afgerond vervolgt men met de gewenste (normale) dosis.

### De bromide meting

Bromide is net als chloor een halogeen. De meeste laboratoriumapparatuur kan geen onderscheid maken tussen chloor en broom. De enige gevalideerde methode is een goed-chloride methode (19, 28). Deze bepaling levert betrouwbare resultaten op mits juist uitgevoerd (10).

### Interacties met andere anti-epileptica en voeding

Er zijn geen bekende interacties met andere anti-epileptica. De enige belangrijke interactie is die met het chloride ion. Hoewel het bromide ion vrijelijk de glomerulaire membraan passeert wordt het grotendeels weer door de tubulus, gebruikmakend van de chloride kanalen, geresorbeerd (15, 31). De eliminatie van bromide neemt dramatisch toe wanneer de hoeveelheid chloride ionen in de pre-urine stijgt. Dit verklaart hoogstwaarschijnlijk ook het verschil in de halfwaardetijd die door Schwartz-Porsche et al (1991) en Trepanier et al (1995) zijn beschreven. Trepanier et al (1995) gebruikte een dieet met 0.4% NaCl terwijl de honden van Schwartz-Porsche op een normaal commercieel dieet stonden met waarschijnlijk een dubbel zout gehalte. De hoeveelheid NaCl die in het dieet zit beïnvloedt dus de halfwaardetijd. Hoe meer chloride in het dieet zit, hoe sneller de eliminatie van het bromide (29). Dit heeft voor de therapie wezenlijke consequenties. Eigenaren kunnen het beste het dieet gedurende de behandeling niet meer wijzigen. Ook is het incidenteel geven van zoute snacks niet raadzaam. En evenmin is het raadzaam om met een hond die bromide krijgt een dagje naar zee te gaan. Zelfs het wonen aan zee betekent dat een hond die bromide krijgt hogere dosis bromide moet krijgen in vergelijking tot een hond die in de Nederlandse binnenlanden woont (8). Zelfs strooizout kan de spiegel, wanneer dit zout door de hond wordt opgelikt, wezenlijk laten dalen (10). Een perfect ingestelde en gereguleerde hond kan dus na een zeebezoek, een andere maaltijd of zoutere maaltijd ineens aanvallen krijgen (10, 24). Een keerzijde van deze wetenschap is echter ook dat wanneer een hond nierfalen ontwikkelt dit de spiegel van het bromide ion tot gevaarlijke hoogtes kan laten stijgen. Hoewel er dus geen noodzaak is om de leverfunctie te monitoren kan het raadzaam zijn de nierfunctie, die overigens niet door het bromide wordt aangetast, (half)jaarlijks te monitoren (10, 12).

### Toxiciteit van bromide

Hoewel bromide een goed werkzaam product is heeft het ook een keerzijde. De belangrijkste bijwerkingen, zelfs bij normaal gebruik, zijn polydipsie, polyurie, polyfagie, braken, sedatie en het matter worden of juist hyperactief (10, 17, 21, 30). Wanneer men een te hoge dosis bromide geeft kan bromisme optreden. Hierbij is de spiegel, in de regel, hoger dan 2000 mg/l (bij combinatie therapie) tot 3000 mg/l (bij monotherapie). Bromisme kan zich uiten in ataxie, parese posterior, stupor (2, 27). In de meer ernstige gevallen van bromisme kan zelfs een steriele panniculitis optreden (33). Gaskill et al (2000) vonden in een retrospectieve studie dat 10% van de honden die werden behandeld met de combinatie bromide en fenobarbital aanwijzingen voor een pancreatitis. In de groep van honden die alleen fenobar-

bital kregen was de incidentie slechts 0,3% (7). De vraag is echter wel wanneer we moeten spreken van bromisme. De meeste auteurs hanteren als grens, bij combinatietherapie, 2000 mg/l. Echter het is de waarneming van de auteur van dit artikel dat bromisme zelden ook bij lagere waarden kan optreden en dat sommige honden zonder probleem, ook bij combinatie therapie, waarden tegen de 3000 mg/l kunnen verdragen (10). Het blijft in deze afstemmen op de individuele patiënt. Wanneer verschijnselen van bromisme optreden is het advies om eerst bloed af te nemen voor een betrouwbare spiegel en daarna de bromide spiegel te verlagen door het oraal toedienen van NaCl of per infuus. Hierbij dient wel rekening gehouden te worden met de dosis zout die men toedient. Indien we uit gaan van een verdelingsvolume van ongeveer 0.45 l/kg en een spiegel van 2000 mg/l dan is de hoeveelheid bromide per kg 900 mg. Wanneer we een hond van 25 kg, met in totaal 22,5 gram bromide, 5 gram zout geven, daalt bij benadering de bromide spiegel met 10% (28). Deze daling kan in individuele gevallen epileptiforme aanvallen introduceren.

#### Tot slot:

Bromide is een effectief product waarmee we honden met epilepsie vaak succesvol kunnen behandelen. Er zitten echter haken en ogen aan het product die, mits we er rekening mee houden, geen enkele probleem hoeven te zijn.

#### Met dank aan:

Dr. Niklas Bergknut voor het kritisch doornemen van dit artikel.

## Literatuur

1. Boothe DM, George KL, Couch P. Disposition and clinical use of bromide in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221(8):1131-35.
2. Carney MW. Five cases of bromism. *Lancet.* 1971;2(7723):523-24.
3. Dewey CW. *A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*: Blackwell; 2003.
4. Dewey CW. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2006;36(5):1107-27, vii. Epub 2006/09/21.
5. Farnbach GC. Serum concentrations and efficacy of phenytoin, phenobarbital, and primidone in canine epilepsy. *J Am Vet Med Assoc.* 1984;184(9):1117-20. Epub 1984/05/01.
6. Friedlander WJ. The rise and fall of bromide therapy in epilepsy. *Arch Neurol.* 2000;57(12):1782-85.
7. Gaskill CL, Cribb AE. Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *Can Vet J.* 2000;41(7):555-58.
8. Schuurmans J, Broek, J van den, Mandigers PJJ. Correlation for Bromide Dose, Serum Level, place and time. Annual congress European Society of Veterinary Neurology; 2012; Ghent Belgium.
9. Locock C. Treatment of hysterical epilepsy in Women. *Medical Times (Lancet).* 1857;1:527-28.
10. Mandigers PJJ. Bromide treatment in epilepsy. Annual congress European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals; 2008; Ghent Belgium
11. Meierkord H, Grunig F, Gutschmidt U, Gutierrez R, Pfeiffer M, Draguhn A, Bruckner C, Heinemann U. Sodium bromide: effects on different patterns of epileptiform activity, extracellular pH changes and GABAergic inhibition. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2000;361(1):25-32.
12. Nichols ES, Trepanier LA, Linn K. Bromide toxicosis secondary to renal insufficiency in an epileptic dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;208(2):231-33.
13. Oguni H, Hayashi K, Oguni M, Mukahira A, Uehara T, Fukuyama Y, Umezumi R, Izumi T, Hara M. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia.* 1994;35(6):1140-45.
14. Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, Araki A, Kitamura N, Kobayashi Y. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev.* 2000;22(1):56-59.
15. Palmer JWC, H.T. The elimination of bromides from the bloodstream. *Journal of Biological Chemistry.* 1933;99:435-44.
16. Pearce JM. Bromide, the first effective antiepileptic agent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(3):412.
17. Podell M, Fenner WR. Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 1993;7(5):318-27.
18. Radcliff CB. Gulstonian lectures for 1860 on the theory and therapeutics of convulsive diseases, especially epilepsy. *Lancet.* 1860;1:614-18.
19. Rossmeisl JH, Jr., Zimmerman K, Inzana KD, Higgins MA. Assessment of the use of plasma and serum chloride concentrations as indirect predictors of serum bromide concentrations in dogs with idiopathic epilepsy. *Vet Clin Pathol.* 2006;35(4):426-33.
20. Rowland MT, T.N. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications.* 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1989.
21. Schwartz-Porsche D, Jurgens U. [Effectiveness of bromide in therapy resistant epilepsy of dogs]. *Tierarztl Prax.* 1991;19(4):395-401.
22. Schwartz-Porsche D, Jurgens U, May TW, editors. *Pharmacokinetics of bromide and bromide therapy in canine epilepsy.* Annual symposium of the European Society of Veterinary Neurology; 1990.
23. Schwartz-Porsche D, Loscher W, Frey HH. Therapeutic efficacy of phenobarbital and primidone in canine epilepsy: a comparison. *J Vet Pharmacol Ther.* 1985;8(2):113-9. Epub 1985/06/01.
24. Shaw N, Trepanier LA, Center SA, Garland S. High dietary chloride content associated with loss of therapeutic serum bromide concentrations in an epileptic dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;208(2):234-36.
25. Spratling W. The abuse of bromides in epilepsy. *Medical Record.* 1905;68:376-77.
26. Suzuki S, Kawakami K, Nakamura F, Nishimura S, Yagi K, Seino M. Bromide, in the therapeutic concentration, enhances GABA-activated currents in cultured neurons of rat cerebral cortex. *Epilepsy Res.* 1994;19(2):89-97. Epub 1994/10/01.
27. Trepanier LA. Bromism. *J Am Vet Med Assoc.* 1992;201(12):1820.
28. Trepanier LA, Babish JG. Pharmacokinetic properties of bromide in dogs after the intravenous and oral administration of single doses. *Res Vet Sci.* 1995;58(3):248-51. Epub 1995/05/01.
29. Trepanier LA, Babish JG. Effect of dietary chloride content on the elimination of bromide by dogs. *Res Vet Sci.* 1995;58(3):252-5. Epub 1995/05/01.
30. Trepanier LA, Van Schoick A, Schwark WS, Carrillo J. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213(10):1449-53.
31. Woodbury DM & Pippenger C.F. Other antiepileptic drugs, bromides. In: *Antiepileptic Drugs.* Eds. D.M. Woodbury JK Pentry and CE Pippenger. New York: Raven Press; 1982.
32. Woody RC. Bromide therapy for pediatric seizure disorder intractable to other antiepileptic drugs. *J Child Neurol.* 1990;5(1):65-67.
33. Yohn SE, Morrison WB, Sharp PE. Bromide toxicosis (bromism) in a dog treated with potassium bromide for refractory seizures. *J Am Vet Med Assoc.* 1992;201(3):468-70.

## Epilepsy in children, classification and diagnostics, when is it epilepsy?

### Hans Stroink

In childhood many non-epileptic paroxysmal events occur making a correct diagnosis difficult. The first question is: are the events epileptic or not? An eyewitness account is important, but not always clear. A home video may be helpful. The EEG can be misleading. 3.5% of healthy children, who will never develop epilepsy, show epileptiform discharges during a standard EEG. In children with for example ADHD or autism the incidence is even much higher. Artefacts and normal variants can simulate epileptiform discharges in all ages. This may result in a misdiagnosis. Moreover, many epilepsy patients don't show epileptiform discharges.

In humans the onset of idiopathic (genetic) epilepsy is almost always before the age of 20. Most human idiopathic epilepsy syndromes are not diagnosed by excluding a cause. They are clinically easily recognisable, characterised by specific age of onset, semiology (generalised as well as focal) and moment of time of the seizures, and eventually the EEG. For example rolandic epilepsy with centrottemporal spikes starts during school age with specific partial seizures during sleep; juvenile myoclonic epilepsy and awakening epilepsy start between 10-20 years with generalised seizures shortly after awakening. During the presentation diagnosis and classification will be discussed extensively.

## Vagus nerve stimulation

**Sofie F. M. Bhatti**, Ghent University, Faculty of Veterinary Medicine, Dept. of Small Animal Medicine and Clinical Biology, Neurology and neurosurgery unit

Neurostimulation is a treatment modality in which electrical pulses are administered to nerve tissue in order to manipulate a pathological substrate and to achieve a symptomatic or even curative therapeutic effect<sup>1</sup>. In human epilepsy, a substantial number of patients either lack good seizure control with pharmacological or surgical treatment, or they experience major adverse effects (or both)<sup>1</sup>. Therefore, neurostimulation-based treatments have gained considerable interest the last 10-15 years.

Electrical stimulation of the tenth cranial nerve or vagus nerve stimulation (VNS) is an extracranial form of neurostimulation that was developed in the 1980s and is currently routinely and worldwide available for the management of human epilepsy<sup>1,2</sup>. VNS is indicated in patients with refractory epilepsy who are unsuitable candidates for epilepsy surgery or who have had insufficient benefit from such a treatment<sup>1,2</sup>. VNS influences crucial brainstem and intracranial structures; including the nucleus of the solitary tract, the locus coeruleus, the thalamus, and limbic structures<sup>1,2</sup>. The precise mechanism of action (MOA) by which VNS exerts its antiepileptic effect is still unknown<sup>2</sup>.

The current consensus on efficacy is that one third of patients have a considerable improvement in seizure control with a reduction in seizure frequency of at least 50%, one third of patients experience a worthwhile reduction in seizure frequency between 30% and 50%, and the remaining one third of patients experience little or no effect<sup>2</sup>. Increased insight into the MOA may help to identify responders and increase clinical efficacy.

Also, from a veterinary point of view, research towards neurostimulatory treatments for refractory canine epilepsy is needed. Only one study evaluated the efficacy and safety of VNS in dogs with idiopathic epilepsy and the results seemed promising<sup>3</sup>. We examined the MOA of VNS in healthy Beagle dogs and demonstrated changes in cerebral perfusion using  $\mu$ -SPECT and increases in CSF norepinephrine concentrations induced by VNS<sup>4</sup>.

## Literatuur

1. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002;1(8):477-82.
2. Boon P, Raedt R, de Herdt V, Wyckhuys T, Vonck K. Electrical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2009;6(2):218-27.
3. Muñana KR, Vitek SM, Tarver WB, Saito M, Skeen TM, Sharp NJ, Olby NJ, Haglund MM. Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221(7):977-83.
4. Martlé V, Boon P, Vonck K, Raedt R, Van Ham L, Bhatti S. Canine epilepsy: the role of functional brain imaging and vagus nerve stimulation. PhD thesis, Ghent University, 2014.