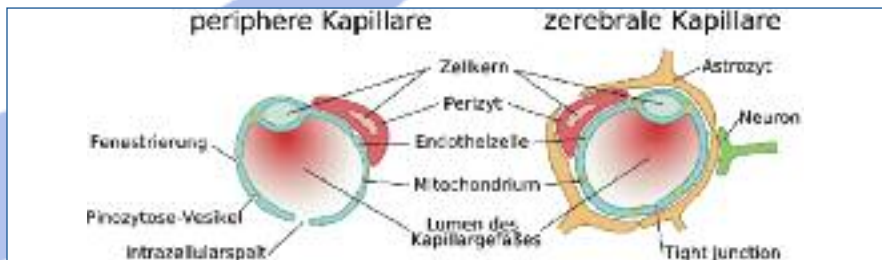




Abschlussbericht

Noch kein Durchbruch für Epilepsie-Sorghunde

aus der gkf-Info 40 | Dezember 2014



Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung



Forschung
für den Hund

Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung e.V.

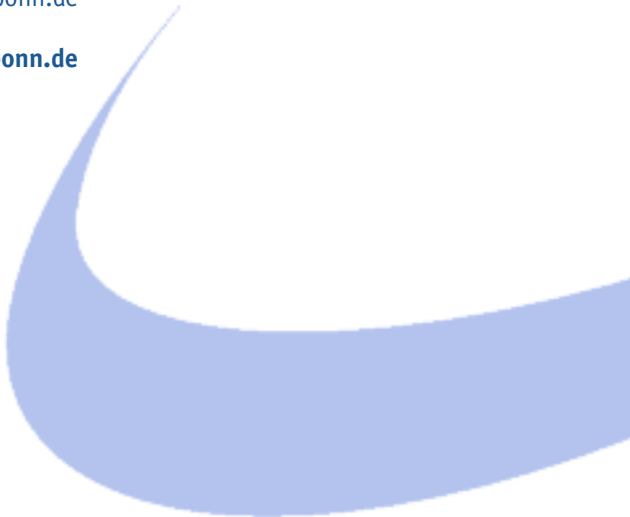
Postfach 14 03 53

53058 Bonn

Service-Telefon 0180/3 347494

info@gkf-bonn.de

www.gkf-bonn.de



Abschlussbericht

Noch kein Durchbruch für Epilepsie-Sorghunde

Epilepsie kann bei den meisten vierbeinigen Patienten mit Medikamenten gut beherrscht werden. Bei einigen Hunden schlagen jedoch die antiepileptisch wirkenden Medikamente nicht an. Velia-Isabel und Viviana Munoz haben nun unter Anleitung von Heidrun Potschka und Andrea Fischer an der LMU München in Kooperation mit Andrea Tipold (TiHo Hannover) und weiteren auf Veterinärneurologie spezialisierten Kollegen eine neue Zusatztherapie für diese therapieresistenten Patienten geprüft. Die Ergebnisse sind wenig ermutigend aber auch nicht hoffnungslos.

Die idiopathische Epilepsie ist eine Erkrankung des Gehirns, die zu wiederholten Anfällen mit Muskelkrämpfen, Bewusstseinsstörungen und dem Kontrollverlust über Harn- und Kotabsatz führt.

Während man bei einer symptomatischen Epilepsie die zugrundeliegende Ursache, beispielsweise eine Gehirnverletzung, kennt, ist die idiopathische Epilepsie ohne fassbare Ursache.

Epileptische Hunde müssen ihr Leben lang mit Antiepileptika behandelt werden. Darunter versteht man Medikamente, die die Anfälle unterdrücken. Antiepileptika können bei einem Teil der Patienten zur Anfallsfreiheit führen und bei einem weiteren Teil die Häufigkeit der Anfälle deutlich reduzieren.

Etwa ein Viertel der Hunde leidet an pharmakoresistenter Epilepsie, das heißt die eingesetzten Antiepileptika können die Anfälle kaum oder gar nicht unterdrücken.

Warum ein Teil der Hunde kaum auf die antiepileptische Therapie anspricht, wird intensiv erforscht. Es gibt Hinweise darauf, dass der Transport der Wirkstoffe in das Gehirn durch eine Besonderheit der Blut-Hirn-Schranke (s. Kasten) blockiert sein könnte. In einer früheren Studie konnte das Forscherteam um Heidrun Potschka zeigen, dass bei dieser Blockade Entzündungsreaktionen und das Molekül P-Glykoprotein maßgeblich beteiligt sein könnten.

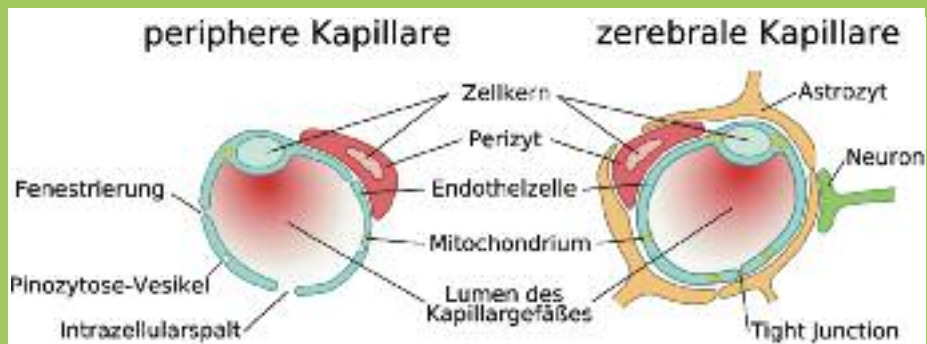
In der aktuellen Pilotstudie prüften Velia-Isabel Hülsmeier und Viviana Munoz nun, ob ein entzündungshemmender Wirkstoff namens Firocoxib, die blockierenden Mechanismen verhindern und so die Wirksamkeit von Antiepileptika bei bis dato therapieresistenten Hunden verbessern kann.

Strenges Auswahlverfahren

Bei der Auswahl der Hunde für die Studie gingen die Forscherinnen sehr streng vor. Teilnehmen durften nur epileptische Tiere, die trotz einer mehr als viermonatigen Behandlung mit einem Antiepileptikum (Phenobarbital) weiterhin an mindestens zwei Anfällen pro Monat litten. Die Hunde muss-

Blut-Hirn-Schranke

Im Gehirn sind die Wände der Blutgefäße dichter als in anderen Geweben des Körpers. Viele Substanzen, die beispielsweise in der Haut, der Muskulatur oder Leber problemlos aus dem Blut in das Gewebe einsickern, können die Wände der Blutgefäße im Gehirn nicht überwinden und daher nicht in das Gehirngewebe eindringen. Man nennt diese Abdichtung des Gehirns gegenüber vielen (aber nicht allen!) Substanzen Blut-Hirn-Schranke. Die Blut-Hirn-Schranke schützt das hochempfindliche Nervengewebe vor Giften. Sie hindert aber auch viele Medikamente daran, im Gehirn zu wirken. Dabei gibt es offensichtlich individuelle Unterschiede, wie das Beispiel der Antiepileptika zeigt, die bei einem Hund gut wirken, während sie bei einem anderen vierbeinigen Patienten wirkungslos bleiben.



Vergleich der Blutgefäßwand im Gehirn (zerebrale Kapillare) mit einer Gefäßwand an anderer Körperstelle (periphere Kapillare). Die periphere Kapillare weist Fenster und Spalten auf durch die Substanzen leicht vom Gefäßinneren in das umgebende Gewebe sickern können. Das Gefäß im Gehirn ist im Vergleich hierzu wesentlich dichter. Spalten sind durch die tight-junctions dicht geschlossen. ©Kuebi/wikicommons

ten darüber hinaus mehr als fünf Kilogramm wiegen und älter als ein Jahr sein. Hündinnen durften weder trächtig sein noch Saugwelpen führen.

Alle Tiere wurden klinisch und neurologisch untersucht. In umfassenden Blutuntersuchungen wurde unter anderem auch festgestellt, ob der antiepileptische Wirkstoff tatsächlich in einer wirksamen Dosierung vorhanden war. Kernspintomographien, alternativ Computertomographien, des Ge-

hirns und – soweit möglich – Analysen der Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) rundeten die Untersuchungen ab. Ein Studieneinschluss der Hunde erfolgte nur, wenn alle Einschlussuntersuchungen unauffällig verliefen und die Diagnose pharmakoresistente idiopathische Epilepsie gestellt wurde.

Des Weiteren wurde überprüft, ob eine zusätzliche Erkrankung gegen den Einsatz von Firocoxib bei den Tieren sprach. Insbeson-

dere wurden Nieren, Leber und Verdauungstrakt sowie Blutwerte dahingehend gründlich untersucht. Darüber hinaus wurden alle Tiere ausgeschlossen, die regelmäßig bestimmte Medikamente einnehmen mussten oder unter einer Hormonstörung litten.

Die Besitzer der Tiere wurden über den Ablauf, Ziele und Risiken der Studie genau informiert. Erst nachdem die Besitzer ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme ihres Hundes erteilt hatten, wurde es aufgenommen. Insgesamt nahmen 17 Hunde an der Studie teil.

Ablauf der Studie

Zusätzlich zu ihrer Basistherapie mit Phenobarbital erhielten alle Tiere den entzündungshemmenden Wirkstoff Firocoxib über einen Zeitraum von acht Wochen. Da man Nebenwirkungen durch die Langzeitbehandlung mit Firocoxib vermeiden wollte, stellte man die Gabe von Firocoxib nach den ersten acht Wochen für 14 Tage ein und behandelte in dieser Zeit nur mit Phenobarbital. Anschließend gab es für 14 Tage wieder die Kombinationstherapie Phenobarbital und Firocoxib. Diese vierzehntägigen Behandlungsphasen jeweils mit oder ohne Firocoxib behielt man über vier Monate bei. Auch diese Intervallbehandlung hatte den Zweck, das Nebenwirkungsrisiko von Firocoxib gering zu halten.

Insgesamt dauerte die Studie sechs Monate. Über die gesamte Studiendauer führten die Besitzer Buch über alle beobachteten Anfälle. Während der Phasen mit der Firocoxib-Zusatztherapie wurden die Hunde außerdem regelmäßig tierärztlich untersucht, um Nebenwirkungen des Medikaments frühzeitig zu erkennen.

Option für besondere Patienten

Für sieben Hunde endete die Studie vorzeitig. Die Gründe des Studienabbruchs hatten nichts mit der Studie oder der Epilepsie zu tun: Ein Hund zog sich einen Kreuzbandriss zu, ein anderer entwickelte eine Allergie und in einem weiteren Fall erkrankte der Besitzer des Tieres, um einige Beispiele zu nennen. Die Daten eines Studienabbruchers konnten dennoch in die statistische Auswertung mit einbezogen werden, weil dieses Tier über vier Monate teilgenommen hatte, sodass für die abschließende Beurteilung die Daten von elf Tieren zur Verfügung standen.

Alle Hunde vertrugen die Behandlung mit Firocoxib zusätzlich zu Phenobarbital auch in der Langzeitbehandlung sehr gut. Es konnten während des gesamten Studienverlaufs keine schwerwiegenden Nebenwirkungen festgestellt werden.

Die Wirksamkeit der Firocoxib-Zusatztherapie wurde anhand der monatlichen Anfallsfrequenz, den Anfallstagen im Monat und der Frequenz der Anfallsreihen beurteilt. Von einer Anfallsreihe spricht man, wenn der Patient innerhalb kurzer Zeit mehrere Anfälle erlebt, sich von jedem Anfall jedoch vor dem nächsten vollständig erholen kann.

- a) Anfallsfrequenz: Sechs Tiere litten während der Studie seltener unter Anfällen als zuvor, die anderen fünf nicht. Einige Tiere hatten sogar häufiger Anfälle als vor Studienbeginn.
- b) Anfallstage: Die Anfallstage pro Monat verminderten sich bei sechs Hunden.

Bei einem Hund änderte sich hierbei nichts und vier Tiere erlebten sogar mehr Anfallstage als vor der Zusatztherapie.

- c) Anfallsreihen: Zu einer Reduktion von Anfallsreihen kam es im Rahmen der Zusatztherapien nur bei vier Hunden, bei sechs Hunden erhöhte sich die Frequenz der Anfallsreihen sogar.

Diese Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit der Firocoxib-Zusatztherapie sind auf den ersten Blick wenig ermutigend.

Bei der Auswertung der Daten stellten die Forscherinnen jedoch auch fest, dass bei Hunden, die vor der Studie unter einer besonders hohen Anfallsfrequenz litten, die Häufigkeit der Anfälle am deutlichsten – nämlich um die Hälfte oder mehr – zurückging. Daher könnte es möglich sein, dass die Zusatztherapie mit Firocoxib diesen schwerkranken Patienten tatsächlich hilft. Allerdings könnten diese Ergebnisse auch zufällig sein. Um festzustellen, ob die Firocoxib-Zusatztherapie oder der Zufall die Besserung herbeigeführt hat, empfehlen die Forscherinnen, künftige Studien gezielt nur mit Patienten mit sehr hoher Anfallsfrequenz durchzuführen. Eventuell könnte man eine Verbesserung der Wirksamkeit der Firocoxib-Zusatztherapie auch durch eine Veränderung des Therapieschemas erreichen.

Zusätzlich zur Förderung durch die GKF, wurde die Studie auch durch ein Stipendium unterstützt, das Velia-Isabel Hülsmeier im Rahmen der Bayerischen Gleichstellungsförderung erhielt.

Barbara Welsch

Titel der Studie **Prüfung der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Add-on-Therapie bei pharmakoresistenter Epilepsie des Hundes**

Kontakt

Prof. Dr. Heidrun Potschka
Institut für Pharmakologie, Toxikologie
und Pharmazie
LMU München
Königinstr. 16
80539 München
potschka@pharmtox.vetmed.uni-muenchen.de

Prof. Dr. Andrea Fischer
Medizinische Kleintierklinik am Zentrum für Klinische Tiermedizin
LMU München
Veterinärstr. 13
80539 München
A.Fischer@medizinische-kleintierklinik.de