

Kernspintomographie und Epilepsie beim Hund

Andrea Tipold und Melanie Jambroszyk, Hannover

In der von der GKF dankenswerter Weise finanzierten Arbeit konnten Studien zur Epilepsie des Hundes: Von der Diagnosestellung mit neuen bildgebenden Verfahren bis zur innovativen Behandlungsstrategie durchgeführt werden.

In dieser Studie sollte die Wertigkeit der Kernspintomographie bei der Diagnosestellung „idiopathische Epilepsie“ festgestellt werden. Dies ist für die Therapieeinleitung sowie für künftige klinische Studien zur Behandlung der Epilepsie des Hundes von größter Wichtigkeit.

In einer Hundepopulation mit neurologischen Krankheiten treten bei etwa 10% der Tiere Krampfanfälle auf. Frühere Studien zeigen, dass das Auftreten der symptomatischen Epilepsie, welche durch Gehirntumore, entzündliche Gehirnerkrankungen und Missbildungen verursacht wird, genauso hoch ist wie in der Humanmedizin. Deswegen sollte die Frage beantwortet werden, ob die Kernspintomographie bzw. Magne-

tresonanztomographie (MRT) als Routineuntersuchung in der Veterinärmedizin ebenso wie in der Humanmedizin eingesetzt werden muss. Zusätzlich zu zahlreichen Gehirnläsionen sind postiktale Veränderungen in der MRT beschrieben. Dies sind Veränderungen im Gehirn, die durch den Krampfanfall selber ausgelöst werden und nicht durch eine ursächliche Erkrankung. In bestimmten Sequenzen in der MRT können Bereiche gesehen werden, die einem Ödem oder einer erhöhten Flüssigkeitsansammlung im Gehirn entsprechen. Diese postiktalen Veränderungen treten vor allem bei Patienten auf, welche unter generalisierten Krampfanfällen leiden, wobei sie bei Kontrolluntersuchungen mittels MRT nicht mehr existieren.

Das Ziel dieses Teils der Untersuchung war, das aktuelle Verhältnis zwischen idiopathischer (Ursache der Krampfanfälle genetisch oder spontan, keine sichtbare Gehirnläsion, funktionelle Gehirnerkrankung) und symptomatischer Epilepsie (Ursache der Krampfanfälle bekannt) zu evaluieren.

Hierfür wurden 343 Patienten in die Untersuchungen mit einbezogen, welche aufgrund von Krampfanfällen in der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover nach Einführung der Magnetresonanztomographie vorgestellt wurden.

Mittels Chi-Quadrat-Test konnte eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Patienten hinsichtlich des ätiologischen Ursprungs errechnet werden ($p=0,0005$). In der Gruppe der Hunde, bei denen nach klinisch-neurologischer Untersuchung und Abklärung von Stoffwechselerkrankungen nur eine Verdachtsdiagnose gestellt werden konnte, wurde die Diagnose der idiopathischen Epilepsie signifikant häufiger gestellt als bei den Tieren bei denen eine komplette diagnostische Aufarbeitung mit modernen bildgebenden Verfahren durchgeführt wurde.

In der Gruppe der gesicherten Diagnosen wurden bei 145 Hunden sowohl eine neurologische Untersuchung als auch eine MRT

durchgeführt. In diesen Fällen wurde der Kappa-Index errechnet und eine leichte Korrelation zwischen dem Resultat der neurologischen Untersuchung und dem Ergebnis der MRT bestätigt (Kappa-Index 0,1358). Vermutete postiktale Veränderungen wurden in den MRT-Sequenzen von 10 Patienten gefunden. Eine Korrelation, dass postiktale Veränderungen mit einem pathologischen Befund in der MRT zusammenhängen, konnte nicht bewiesen werden (Kappa-Index -0,0640). Dieses gilt auch für einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von postiktalen Veränderungen und dem Zeitraum zwischen dem letzten Krampfanfall und der Untersuchung mittels MRT ($p=0,1911$). Eine Tendenz war zu erkennen, dass postiktale Veränderungen vermehrt auftreten, wenn die MRT in den ersten vier Tagen nach dem letzten Krampfanfall durchgeführt wurde.

In 18% der Fälle konnte trotz normaler neurologischer Untersuchung mit Hilfe der MRT eine Gehirnerkrankung gefunden werden. Diese Gehirnerkrankungen waren entweder Gehirn-

Tabelle: Korrelation zwischen den Resultaten der neurologischen Untersuchung und der MRT

Neurologische Untersuchung normal		Neurologische Untersuchung abnormal	
Anzahl Hunde: 93		Anzahl Hunde: 52	
normales MRT	abnormales MRT	normales MRT	abnormales MRT
76	17	36	16

tumore oder Entzündungen. Eine Zusammenfassung ist in folgender Tabelle dargestellt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass moderne bildgebende Verfahren die Diagnose einer symptomatischen Epilepsie deutlich verbessern und empfohlen werden müssen. Das Alter und die Resultate der neurologischen Untersuchung helfen bei der Entscheidung, ob diese teure Untersuchung durchgeführt wird, oder ob direkt mit der Therapie begonnen wird. Hunde, die mit einem Alter über 6 Jahre den ersten Krampfanfall haben, zeigen eine Tendenz, häufiger abnormale MRT Resultate trotz normaler neurologischer Untersuchung zu haben als jüngere Tiere.

Unsere Studie hat gezeigt, dass 50 % der Patienten mit Krampfanfällen idiopathische Epilepsie hatten. Bei der anderen Hälfte der Hunde waren die Krampfanfälle ein Symptom einer anderen Primärerkrankung (symptomatische Epilepsie). Die Einführung des MRT hat diese statistischen Daten nicht verändert. Folgende Grundkrankheiten wurden entdeckt: 24 % hatten metabolisch-toxische Störungen, ca. 10 % hatten einen Gehirntumor und 8.5 % eine entzündliche Gehirnerkrankung.

Bei ungefähr 30% der Hunde, die unter Krampfanfällen leiden, bringt eine Therapie mit Phenobarbital und/oder Kaliumbromid keine ausreichende Kontrolle der Anfallsfrequenz. Eine Modulation der Funktion von P-Glycoprotein-Rezeptoren könnte gegebenenfalls einen Beitrag dazu leisten, dass

der lokale Spiegel wirksamer Antiepileptika im Gehirn erhöht wird. In diesem 2. Teil der Studie wurde getestet, ob eine Kombinationstherapie des P-Glykoprotein-Modulators Verapamil die Effektivität der Behandlung mit Phenobarbital bei Patienten mit Pharmakoresistenz wieder herstellt.

Diese Studie wurde in zwei Teile gegliedert. In der Vorstudie wurden sechs gesunde Beagle mit Phenobarbital und Verapamil behandelt und Verträglichkeit, Nebenwirkungen und die Beeinflussung des Phenobarbitalspiegels in Serum und Liquor cerebrospinalis dokumentiert. In dieser Vorstudie konnten keine Nebenwirkungen in Bezug auf klinische und neurologische Untersuchung, Blutdruckkontrolle und Blutuntersuchung festgestellt werden. Lediglich ein Hund entwickelte eine Bradykardie. Der Phenobarbitalspiegel im Liquor cerebrospinalis stieg jedoch nicht an, nachdem Verapamil zusätzlich verabreicht wurde. Zum anderen wurden in die Hauptstudie 11 Patienten mit refraktärer Epilepsie aufgenommen. Diese Patienten reagierten nicht adäquat auf die Behandlung mit Phenobarbital allein, so dass eine Kombinationstherapie mit Verapamil (1mg/kg zweimal täglich) eingeleitet wurde. Bei den Patienten bei denen dadurch kein positiver Effekt vermerkt werden konnte, wurde Verapamil abgesetzt und eine Kombinationstherapie mit Phenobarbital und Levetiracetam durchgeführt. In der Hauptstudie wurde jeweils eine klinische Allgemeinuntersuchung, eine neurologische Untersuchung, eine Blutun-

tersuchung, Messung von Blutdruck und ein EKG bei Eintritt in die Studie und anschließend alle vier Wochen bei allen elf Patienten durchgeführt. Bei fünf der elf Patienten konnte die Behandlung mit Phenobarbital und Verapamil nicht weiter durchgeführt werden, da entweder schwere Clusteranfälle auftraten oder keine Verbesserung der Anfallsfrequenz erreicht werden konnte. Von den verbleibenden sechs Patienten sprach mit einer 75%igen Reduktion der Anfallsfrequenz lediglich einer ausreichend auf diese Therapie an und konnte somit als Responder betrachtet werden. Ein weiterer dieser elf Patienten entwickelte eine sehr schwere Bradykardie. Wurde Verapamil aufgrund von Nebenwirkungen oder fehlendem Erfolg abgesetzt, so folgte eine Behandlung mit Phenobarbital und Levetiracetam (10-20mg/kg dreimal täglich) über vier bis acht Monate (8 Hunde). Drei dieser 8 Hunde konnten als Levetiracetam-Responder klassifiziert werden.

Der Teil dieser Studie, der sich mit neuen Behandlungsstrategien beschäftigt hat, deutet an, dass der P-Glykoprotein-Inhibitor Verapamil in der hier verwendeten Dosierung nicht angemessen dazu beiträgt, die Frequenz der Krampfanfälle zu reduzieren. Levetiracetam scheint ein geeignetes Medikament zu sein um einen Teil der Hund mit pharmakoresistenter Epilepsie erfolgreich behandeln zu können.

Diese beiden Teile der Studie wurden in der Doktorarbeit von Frau Jambroszyk zusammengefasst und publiziert. Eine Originalarbeit wurde zur Publikation eingereicht, eine weitere wird in den nächsten Wochen eingereicht werden.

Ich möchte mich noch einmal sehr herzlich für die Unterstützung bedanken. Es konnten einige Fragestellungen zur Diagnose bei Hunden mit Krampfanfällen und zur Behandlung der Epilepsie des Hundes beantwortet werden.

*Prof. Dr. Andrea Tipold
Klinik für Kleintiere
Tierärztliche Hochschule Hannover
Bischofsholer Damm 15
30173 Hannover*