

# Genetische Epilepsie beim Australian Shepherd

(Stand Februar 2012)



# SEHR GEEHRTE HUNDEBESITZER!

HERZLICHEN DANK

FÜR IHR VERTRAUEN, IHRE MITHILFE

UND DIE EINSENDUNG VON MEHREREN HUNDERT

BLUTPROBEN VON IHREN GESUNDEN UND ERKRANKTEN AUSSIES!

## Studie

Im Jahr 2009 riefen wir eine Studie ins Leben, bei der Australian Shepherds mit idiopathischer (=genetischer) Epilepsie über längere Zeiträume beobachtet wurden und klinische Aspekte wie Schweregrad der Krankheit und Therapierbarkeit ausgewertet wurden. Darüber hinaus wurden sowohl von erkrankten als auch von gesunden Hunden Blutproben gesammelt, kategorisiert und einem genetischen Kooperationslabor in Finnland (Biomedicum Helsinki, Prof. Hannes Lohi) zur Verfügung gestellt. In Zusammenarbeit mit Genetikern in den USA wurde und wird mit diesen Proben geforscht, um die Genetik der idiopathischen Epilepsie beim Australian Shepherd aufzuklären – was die Grundvoraussetzung für einen Gentest auf Epilepsie darstellt.

Der nun abgeschlossene klinische Teil der Australian Shepherd-Epilepsiestudie beschreibt eine Gesamtzahl von 50 Hunden mit genetischer Epilepsie, die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten, oftmals aber über mehrere Jahre beobachtet wurden und deren Pedigrees analysiert wurden. Um Verfälschungen der Ergebnisse zu vermeiden, mussten alle Hunde, die durch einen Tierneurologen abgesicherte Diagnose „genetische Epilepsie“ vorweisen – diese ist durch ein gewisses Maß an Untersuchungen zu stellen (großer Laborcheck, klinische und neurologische Untersuchung, in aller Regel auch eine Kernspintomographie des Kopfes und die Untersuchung des Gehirnwassers).

## Ergebnisse

Alle Daten wurden statistisch ausgewertet

(teilweise auch im Vergleich mit 50 gesunden Australian Shepherds, z. B. in Bezug auf Geschlecht, Farbe, MDR1-Status)

- Das Auftreten genetischer Epilepsie war nicht mit Geschlecht, Fellfarbe oder MDR1-Status gekoppelt.
- Mit 64 % waren etwas mehr männliche als weibliche Tiere (36 %) betroffen waren.
- Das durchschnittliche Alter beim ersten Anfall betrug 2,5 Jahre.
- Im Krankheitsverlauf schien es einen Unterschied zwischen Merle (Blue und Red Merle) und Nicht Merle (Black und Red mit/ohne Copper und Weiß) farbigen Hunden zu geben: Nicht Merle farbige Aussies hatten den ersten Anfall im Durchschnitt mit 1,8 Jahren, Merle farbige Hunde im Durchschnitt mit 2,8 Jahren.

- Ein Zusammenhang zwischen Medikamenten zur Floh- und Zeckenbehandlung/Impfung und Epilepsie konnte nicht nachgewiesen werden. In Einzelfällen reagierten Hunde jedoch auf Floh- und Zeckenmittel sowie Impfung mit vermehrten Anfällen. Der MDR1-Status wies dazu keinen Zusammenhang auf.  
(→ Es empfiehlt sich, mit Ihrem Tierarzt ein individualisiertes Impfschema für Ihren Australian Shepherd mit genetischer Epilepsie festzulegen – nach dem Prinzip „soviel wie nötig, so wenig wie möglich“)
- Die Anfälle traten meist im Schlaf oder aus der Ruhe heraus auf, manchmal auch während normaler Aktivität.
- Bei etwa der Hälfte der Australian Shepherds traten die Anfälle vorzugsweise nachts oder am frühen Morgen auf, bei der anderen Hälfte gab es keinen bevorzugten Zeitpunkt.
- Viele Australian Shepherd-Besitzer berichteten, dass Stress, Angst oder Veränderungen im normalen Tagesablauf vermehrt zu Anfällen führten, während andere Besitzer betroffener Hunde dies nicht beobachten konnten.

Alle Hunde in der Studie hatten **generalisierte Anfälle** (= den ganzen Körper betreffend, mit Bewusstlosigkeit).  
52 % der Hunde hatten zusätzlich **fokale Anfälle** (= nur ein Körperteil betreffend oder mit Verhaltensänderung einhergehend, mit oder ohne Verlust der Ansprechbarkeit).

Am häufigsten aufgetretene/typische Symptome bei fokalen Anfällen	Am häufigsten aufgetretene/typische Symptome bei generalisierten Anfällen
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ansprechbarkeit vorhanden oder fehlend</li> <li>- Zittern einzelner Körperteile</li> <li>- Speicheln</li> <li>- Weite Pupillen</li> <li>- Seitliche Kopfdrehung</li> <li>- Z. T. lediglich Verhaltensänderung, z. B. Panikattacken, Aggressivität, Starren ins Leere, „stupides Wandern“, Gleichgültigkeit gegenüber Reizwörtern *</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewusstlosigkeit</li> <li>- Umfallen/Seitenlage</li> <li>- Ruderbewegungen und Steifheit der Beine</li> <li>- Speicheln</li> <li>- Kieferbewegungen</li> <li>- Unkontrollierter Urinabsatz</li> <li>- Schreien</li> </ul>
<p>Fokale Anfälle können in generalisierte übergehen.</p>	

Es besteht der Verdacht auf eine hohe Dunkelziffer an Australian Shepherds mit einer sehr leichten Epilepsieform, die mit episodischer Verhaltensänderung und verändertem Bewusstseinszustand einhergeht (siehe \* unter Symptome bei fokalen Anfällen).

- Drei Viertel der Hunde fielen **vor** einem Anfall durch Unruhe und Anhänglichkeit für einen Zeitraum von weniger als 30 Minuten bis zu über 24 Stunden auf (präiktale Phase). Auch Verstecken, exzessives Schnüffeln oder Bellen, Lahmheit oder Erbrechen wurden vereinzelt beobachtet.
- **Nach** einem Anfall waren die Hunde unruhig, zeigten hyperaktives Verhalten oder stupides Wandern. Weitere Symptome waren: Müdigkeit, Durst/Hunger, Blindheit, Aggressivität, Übelkeit. Diese sog. postiktale Phase dauerte zwischen Minuten und mehr als 24 Stunden und nahm i. d. R. im Laufe der Krankheit an Zeitdauer zu.

- **60 %** der Hunde hatten einen **schweren Krankheitsverlauf** (mit generalisierten Anfällen über 5 Minuten Zeitdauer und Serienanfällen, zwischen denen sich der Hund nicht vollends erholt hat = Status epilepticus → lebensbedrohlich) und durchschnittlich 1,2 Tage mit Anfällen pro Monat.
- **20 %** der Hunde hatten einen **mittelschweren Krankheitsverlauf** (mit Serienanfällen) und durchschnittlich 0,6 Tage mit Anfällen pro Monat.
- **20 %** der Hunde hatten einen **leichten Krankheitsverlauf** (mit einzelnen Anfällen unter 5 Minuten Zeitdauer) und durchschnittlich 0,4 Tage mit Anfällen pro Monat.
- Die Krankheitsschwere war unabhängig von Geschlecht, Fellfarbe und MDR1-Status.



- Bei sechs (drei mit Medikamenten behandelt, drei ohne Medikamente) der 50 Australian Shepherds mit Epilepsie kamen die Anfälle völlig zum Stillstand (= **Remission**). Es konnten keine vorhersehbaren Faktoren identifiziert werden, warum gerade bei diesen wenigen Hunden die Anfälle ausblieben.
- 34 Hunde wiesen ausreichende Wirkspiegel mit Phenobarbital ( $\geq 20 \mu\text{g/ml}$ , im Durchschnitt  $28,5 \mu\text{g/ml}$ ) auf, z. T. wurden die Hunde zusätzlich mit weiteren Antiepileptika (v. a. Kaliumbromid) behandelt. Trotzdem hatten 56 % dieser Hunde weiterhin mindestens einen Anfall pro Monat und wurden als **therapieresistent** eingestuft.
- Therapieresistenz trat bei Hunden, die in jüngerem Lebensalter erkrankten, häufiger auf als bei denen, die beim ersten Anfall bereits älter waren. Therapieresistenz trat bei Nicht Merle farbigen Australian Shepherds häufiger auf als bei Merle farbigen Aussies. Auch Hunde, bei denen der erste Anfall besonders heftig ausfiel (Status epilepticus oder Serienanfälle), entwickelten häufig therapieresistente Epilepsie.

Bei Studienabschluss waren 15 der 50 erkrankten Australian Shepherds bereits verstorben (davon 14 aufgrund der Epilepsie, z. T. im Status epilepticus verstorben, z. T. aufgrund Therapieresistenz eingeschläfert). Das mittlere Alter bei Tod betrug nur 3,1 Jahre.

Einige **Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit** konnten nachgewiesen werden:

1. Hunde mit therapieresistenter Epilepsie überlebten kürzer.
2. Hunde, die im ersten halben Jahr der Erkrankung weniger als 10 Anfälle hatten, hatten eine höhere Überlebenschance.
3. Außerdem zeigte sich, dass Nicht Merle farbige Australian Shepherds sowie Hunde, die beim ersten Anfall unter 2 Jahre alt waren, kürzere Überlebenszeiten aufwiesen.

## Was kann ich tun, wenn mein Aussie Epilepsie hat?

Grundsätzlich sollten alle Ursachen für epileptische Anfälle (z. B. Entzündungen, Vergiftungen, Kopfverletzungen, Tumoren) von einem spezialisierten Tierneurologen ausgeschlossen werden bevor die Diagnose „genetische Epilepsie“ gestellt wird.

Eine Liste mit zugelassenen Spezialisten (Tierneurologen, Diplomate ECVN/ACVN) finden sie auf der Internetseite:

<http://cms.tier-neurologen.com>

Wie unsere Ergebnisse zeigten, ist einer der Faktoren, der den Krankheitsverlauf beim Australian Shepherd am nachhaltigsten beeinflussen kann, die Anfallsanzahl in den ersten sechs Monaten der Krankheit. Was wir als Tierärzte und Besitzer erkrankter Australian Shepherds tun können, um diese so gering wie möglich zu halten – und somit die Überlebenschancen zu erhöhen – ist eine frühzeitige und konsequente Therapie einzuhalten. Regelmäßige Wirkspiegelkontrollen in der Phase der Medikamenteneinstellung sind dabei genauso unerlässlich wie die Bereitschaft, Antiepileptika der neueren Generation zum Einsatz kommen zu lassen.

Einige Medikamente entfalten ihre volle Wirksamkeit erst nach mehreren Wochen und die Dosiseinstellung muss grundsätzlich individuell erfolgen und ist nicht immer einfach. Deshalb ermutigen wir Sie, auch bei scheinbaren Rückschlägen kontinuierlich die Therapie unter Anleitung Ihres Tierarztes zu optimieren. Vorzeitiger Therapieabbruch oder Dosisreduktionen können den Krankheitsverlauf fatal verschlimmern.

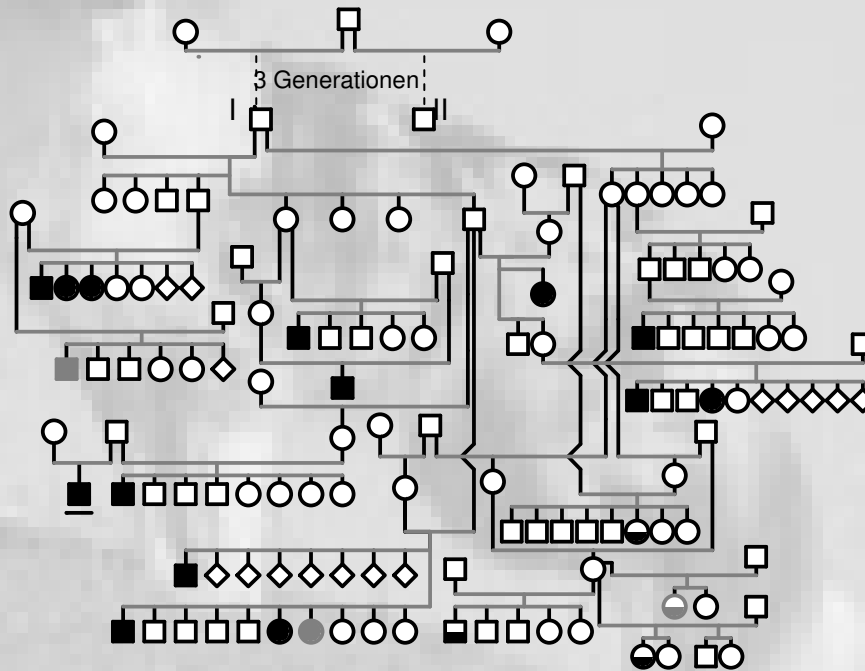
## Das heikle Thema: Stammbaumanalysen und Genetik

Im Rahmen der Studie wurden uns mit den Blutproben der Hunde auch die Pedigrees zur vertraulichen Nutzung zur Verfügung gestellt. Dadurch konnten wir untermauern, was längst vermutet wurde, nämlich dass Epilepsie vererbbar ist.

### Schemenhafter Stammbaum der Subpopulation 1

(ausgeschnitten aus einem  
Gesamtstammbaum mit  
insgesamt 42 betroffenen  
Australian Shepherds)

1 gemeinsamer Vorfahre von 29 betroffenen Australian Shepherds



Legende:

I gemeinsamer männlicher Vorfahre der Subpopulation 1

● weiblich, betroffen      ■ männlich, betroffen

◐ weiblich, Verdacht auf fokale Anfälle

◇ Geschlecht nicht bekannt, wahrscheinlich nicht betroffen

II gemeinsamer männlicher Vorfahre der Subpopulation 2

○ weiblich, wahrscheinlich nicht betroffen      □ männlich, wahrscheinlich nicht betroffen

◑ männlich, Verdacht auf fokale Anfälle

Unterstrichen: direkter Nachkomme der Subpopulation 2

Halb gefüllte Boxen: Verwandtschaftsbeziehung herrscht auch zur Subpopulation 2

Es konnte ausgeschlossen werden, dass es sich um ein einfaches Erbschema handelt. Das heißt, der Epilepsie beim Australian Shepherd liegt höchstwahrscheinlich eine **komplexe Genetik**, möglicherweise unter Beteiligung mehrerer verschiedener Gene zugrunde (polygene Vererbung). Diese Tatsache macht es leider auch in Zukunft nicht möglich, Epilepsie beim Australian Shepherd allein durch Zuchtplanung zu vermeiden. Dies verdeutlicht obiger schematischer Stammbaum. Einerseits tauchen Generationen auf, in denen kein Hund erkrankt, andererseits erkranken i. d. R. nie alle Wurfgeschwister. Trotzdem können Tiere, die ihr Leben lang nie einen epileptischen Anfall haben, die Erbanlagen tragen und an Nachkommen weitergeben.

Eine Schwierigkeit bei jeglicher Stammbaumanalyse (z. B. Berechnung von Genotypwahrscheinlichkeiten, Segregationsanalyse) ist, dass der Status möglichst aller verwandten Tiere bekannt und gelistet sein sollte, um verlässliche Ergebnisse zu erzielen. Da genetische Epilepsie typischerweise erstmals zwischen dem ersten und fünften Lebensjahr auftritt und zunächst alle anderen Ursachen für epileptische Anfälle durch aufwändige Diagnostik ausgeschlossen werden sollten, bevor die Diagnose „genetische Epilepsie“ gestellt wird, ist es zu diesem Zeitpunkt häufig nicht mehr möglich, Informationen zu allen Wurfgeschwistern und Nachkommen aus denselben Elterntieren zu erhalten. Und selbst wenn: Da eine relativ sichere Aussage, ob Hunde betroffen sind oder nicht, erst bei Hunden über fünf Jahren getroffen werden kann, können jüngere Voll- oder Halbgeschwister zu diesem Zeitpunkt noch nicht endgültig kategorisiert werden.

Der Komplexität dieses Problems kann derzeit nur durch folgendes entgegengewirkt werden:

1. **Offener Umgang** mit dem Thema Epilepsie auf allen Ebenen der Australian Shepherd-Zucht, Bekanntmachen von Krankheitsfällen, zentrale und professionelle Stammbaumverwaltung mit Registrierung jedes geführten Hundes und regelmäßige Aktualisierung des Gesundheitsstandes, um weiterführende Berechnungen und Analysen zu gewährleisten, die die Zuchtplanung nachhaltig beeinflussen könnten.
2. Weiterhin **Blutproben von erkrankten, verwandten und gesunden Hunden zur genetischen Analyse** zur Verfügung stellen. Benötigt werden **5 ml EDTA-Blut**, am besten per **Expressversand** an folgende Adresse:

**Ranja Eklund / Lohi Laboratory**  
**Biomedicum Helsinki, Room B320**  
**Haartmaninkatu 8**  
**00290 Helsinki**  
**Finland**

Bitte legen Sie den Blutproben eine **Kopie des Stammbaums sowie einen ausgefüllten Probenversandschein und ggf. Epilepsie-Fragebogen** bei, welche Sie unter folgendem Link auf Deutsch herunterladen können:

<http://www.koirangeenit.fi/in-english/participate/>

(beide Dokumente auf der Internetseite ganz unten)

## Ausblick

Ende 2011 erreichte uns von Genetikern in den USA die hoffnungsvolle Nachricht, dass eine chromosomale Region beim Australian Shepherd identifiziert wurde, die signifikant mit Epilepsie assoziiert sei und möglicherweise ein krankheitsassoziiertes Gen beinhaltet. Auch Ihre eingesandten Proben werden nun dazu verwendet, dies nachzuvollziehen! Wir sind sehr gespannt auf weitere Ergebnisse und bitten Sie bis dahin dringend, weitere Proben einzusenden.