



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för kliniska vetenskaper

Idiopatisk epilepsi hos hund – en studie om tidpunkt för epileptiska krampanfall

Jennifer Assermark

*Uppsala
2017*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2017:27*

Idiopatisk epilepsi hos hund – en studie om tidpunkt för epileptiska krampanfall

Idiopathic epilepsy in dogs – seizure risk related to specific time variables

Jennifer Assermark

Handledare: Cecilia Rohdin, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Erling Strandberg, institutionen för husdjursgenetik

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0736

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Delnummer i serie: Examensarbete 2017:27

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: idiopatisk epilepsi, hund, krampanfall, tidpunkt, anfallsfrekvens

Keywords: idiopathic epilepsy, canine, seizure, time point, seizure frequency

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Epilepsi hos hund är en förhållandevis vanligt förekommande neurologisk sjukdom inom veterinärmedicinen. Sjukdomen har sitt ursprung i hjärnan och orsakar en kronisk predisposition att drabbas av epileptiska krampanfall. Epilepsi delas in i idiopatisk epilepsi och strukturell epilepsi, varav den sistnämnda formen definieras av att en intrakraniell patologisk process initierar krampanfallet. Vid idiopatisk epilepsi är den bakomliggande orsaken okänd, men hos flertalet raser finns en misstänkt genetisk bakgrund. Det är en livslång sjukdom som ofta kräver kronisk behandling med ett eller fler anti-epileptika. Sjukdomsförloppet varierar i svårighetsgrad mellan individer och raser och således förekommer även stor individuell variation i krampanfallens duration, omfattning och frekvens.

I dagsläget är det inte fullständigt klarlagt om, och hur, tidpunkt för krampanfall varierar hos hundar med idiopatisk epilepsi. Syftet med denna studie var att undersöka om det föreligger en variation i anfallsfrekvens beroende av årstid, månad, veckodag och tidpunkt på dygnet. Arbetet syftar även till att ge en översiktlig sammanställning av ämnet idiopatisk epilepsi avseende definitioner och klassificering av krampanfall, olika typer av epilepsi, diagnostik samt behandlingsalternativ på hund. Studien utfördes som en retrospektiv fallstudie på en population svenska hundar. Trehundrafyrtiotvå patientjournaler granskades systematiskt, varav 154 uppfyllde inklusionskriterierna. Totalt studerades 1250 krampanfall fördelade på 151 patienter av 56 olika hundraser. För tidpunkt på dygnet var 519 av 1250 krampanfall (41,5 %) specificerade, för veckodag inkluderades 1144 av 1250 krampanfall (91,5 %) och för månad och årstid inkluderades samtliga 1250 krampanfall i studien.

Flest antal krampanfall inträffade under natt (27,6 %) eller morgon (22,9 %) – tidpunkter då hunden ofta sover eller vilar. Fler krampanfall per patient och dag noterades på helgdagar i jämförelse med vardagar, med flest krampanfall på söndagar. Vidare varierade anfallsfrekvensen över årstiderna med högre anfallsfrekvens noterad under våren (flest antal krampanfall under maj månad (10 %)). Lägst anfallsfrekvens noterades under hösten och lägst antal krampanfall förekom i september (6,2 %). Resultaten för tidpunkt på dygn, helg- respektive vardag samt årstid visades vara statistiskt signifikanta. Ytterligare studier som undersöker sambandet mellan beteendemässiga, sociala och miljömässiga faktorer och tidpunkt för krampanfall på hund vore önskvärt i framtiden.

SUMMARY

Epilepsy in dogs is a relatively common neurological disorder in veterinary medicine. It is typically defined as a disease that originates in the brain and causes an enduring predisposition to generate epileptic seizures. Epilepsy can be divided into two types: idiopathic and structural epilepsy. In structural epilepsy, an underlying intracranial pathology provokes the seizures. The origin of idiopathic epilepsy is unknown, but in certain breeds the disease is thought to be hereditary. Additionally, idiopathic epilepsy is a lifelong disease that frequently requires chronic treatment with one or more antiepileptic drugs. Disease progression and clinical manifestation differ between individuals as well as breeds, thus individual variation is also noticeable in seizure duration, severity and frequency.

Currently, seizure frequency has not been shown to be associated with a specific time of the day, a specific day of the week, month and/or season in dogs. The purpose of this study was to evaluate a possible diurnal, weekly or seasonal variation in seizure frequency among dogs with idiopathic epilepsy. The purpose of this study was also to provide a review of terminology and classification, diagnostics and treatment options of epilepsy and epileptic seizures. The study was designed as a retrospective case study where 342 patients were included, 154 of which met the inclusion criteria. A total of 1250 epileptic seizures distributed among 151 patients of 56 breeds were finally included in the study. Information related to time of the day was provided for 519 of 1250 seizures (41,5 %), related to weekday for 1144 of 1250 seizures (91,5 %) and related to the month for all defined seizures.

The majority of seizures occurred during the night (27,6 %) or in the morning (22,9 %) – time periods when the dog is presumably sleeping or resting. Seizures were most frequent on Sundays, and seizures during weekends were more frequently observed compared to weekdays. Regarding seasonal patterns seizure frequency varied with season. The highest seizure frequency was observed during spring, with a peak registration in the month of May (10 %). The lowest seizure frequency was observed in autumn, with the lowest amount of recorded seizures in September (6,2 %). The results for time of the day, weekends/weekdays and season were proven statistically significant. Furthermore, additional studies investigating the correlation between behavioral, social and environmental conditions and their association to the time point for seizures in dogs would be desirable in the future.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	
SUMMARY	
INLEDNING	2
LITTERATURÖVERSIKT	2
Allmänt om epilepsi	2
Definition och klassificering av krampanfall	2
Definition och klassificering av olika typer av epilepsi	4
Generellt om idiopatisk epilepsi.....	4
Förekomst.....	4
Debutålder	4
Rasfördelning	4
Predisponerande faktorer.....	5
Tidpunkt för krampanfall	5
Diagnosticeringsmetodik.....	6
Generella principer	6
Kriterier för diagnosen idiopatisk epilepsi	8
Behandlingsalternativ vid idiopatisk epilepsi.....	8
Fenobarbital.....	8
Imepitoin	9
Kaliumbromid	9
Levetiracetam	9
Bensodiazepiner	10
MATERIAL OCH METOD.....	10
Journalstudie.....	10
Statistisk analysmetod	12
RESULTAT	12
Patienturval.....	12
Exkluderade patienter.....	12
Inkluderade patienter.....	12
Antal krampanfall.....	13
Tidpunkt för krampanfall	13
Fördelning av krampanfall - veckodag och helg- eller vardag.....	13
Fördelning av krampanfall - månad och årstid.....	15
Fördelning av krampanfall - tidpunkt på dygn	16
DISKUSSION	18
Studiepopulation.....	18
Tidpunkt för krampanfall	19
KONKLUSION.....	22
REFERENSER.....	23

INLEDNING

Krampanfall är ett av de vanligast förekommande neurologiska sjukdomstillstånden inom veterinärmedicinen och definieras som ett plötsligt uppkommet, kortvarigt och snabbt övergående tillstånd, oberoende av bakomliggande orsak (Berendt *et al.*, 2015). Krampanfall kan vidare delas in i att vara reaktiva eller epileptiska. Reaktiva krampanfall uppstår till följd av en normal hjärnas naturliga svar på en metabol eller toxisk påverkan. Epileptiska krampanfall orsakas av överdriven och i regel självbegränsande epileptisk aktivitet i hjärnans neuron och kan ha antingen idiopatisk eller strukturell orsak (Berendt *et al.*, 2015). Detta arbete kommer att fokusera på epileptiska krampanfall med idiopatisk etiologi.

Idiopatisk epilepsi hos hund är en förhållandevis vanlig sjukdom med en uppskattad prevalens mellan 0,6-0,75 % (Berendt *et al.*, 2015). Det är en sjukdom som inte bara drabbar hunden utan också medför känslomässig påfrestning för dess ägare (Wessmann *et al.*, 2016). Epilepsi är en sjukdom som inte kan botas och ofta krävs kronisk behandling för att lindra och minska mängden krampanfall. Behandling med antiepileptika kräver dessutom uppföljande besök hos veterinär vilket kan upplevas som tidskrävande och kostsamt. Behandling med antiepileptika (AE) kan därutöver ge upphov till biverkningar av varierande allvarlighetsgrad. Några av de faktorer som visats ha störst negativ inverkan på livskvaliteten hos hundar med idiopatisk epilepsi, enligt deras ägare, är bland annat hög anfallsfrekvens och besvärliga läkemedelsbiverkningar (De Risio *et al.*, 2016; Wessmann *et al.*, 2016). Djurägare kan dessutom uppleva att livet med en hund drabbad av epilepsi begränsar deras arbete och sociala liv (De Risio *et al.*, 2016).

Det går inte att förutsäga när hundar med idiopatisk epilepsi kommer att drabbas av krampanfall. Syftet med detta arbete är att kartlägga krampanfallen hos en population hundar med idiopatisk epilepsi och att utvärdera om det förekommer en variation i anfallsfrekvens avseende årstid, månad, veckodag samt tidpunkt på dygnet. Detta skulle kunna vara kliniskt relevant för att förstå av vilken anledning krampanfallen uppkommer men även för att om möjligt undvika dem. Det skulle även kunna vara till hjälp vid planering av eventuell komplementerande antiepileptisk behandling vid tillfällena då krampanfall förväntas.

Arbetet syftar även till att ge en översiktlig sammanställning av ämnet idiopatisk epilepsi och redogöra för definitioner och klassificering av krampanfall, olika typer av epilepsi, diagnostiseringsprinciper samt behandlingsalternativ.

LITTERATURÖVERSIKT

Allmänt om epilepsi

Definition och klassificering av krampanfall

Krampanfall är ett av de vanligast förekommande kliniska sjukdomstecknen inom veterinär neurologi. Ett krampanfall kan definieras som ett plötsligt uppkommet, kortvarigt och snabbt övergående tillstånd vilket kan vara antingen reaktivt eller epileptiskt i sitt ursprung. Ett epileptiskt krampanfall uppstår till följd av överdriven epileptisk aktivitet hos neuron i hjärnan vilket resulterar i övergående, oftast korta, självbegränsande, episoder av konvulsioner eller fokala autonoma, motoriska eller beteendeförändringar. Den exakta

patofysiologiska mekanismen bakom ett epileptiskt krampanfall är ännu inte fullständigt klarlagd (Berendt *et al.*, 2015).

Reaktiva krampanfall är den normala hjärnans naturliga reaktion på antingen en metabol störning eller förgiftning. Krampanfallet är reversibelt och bör ge med sig i samband med att bakomliggande faktor(er) elimineras (Berendt *et al.*, 2015).

Krampanfallets faser

Ett krampanfall kan huvudsakligen delas in i tre faser: prodromal fas, iktus och postiktal fas. Den långvariga (timmar till dagar) prodromala fasen föregår iktus och uppmärksammas sällan hos hundar. I de fall den förekommer karaktäriseras den exempelvis av rastlöshet, oro eller annat uppmärksamhetssökande beteende och kan då fungera som en indikator på att ett krampanfall är nära förestående. Iktus utgör själva krampanfallet. Den postiktala fasen består i de flesta fall av att hunden uppvisar beteenden så som ökad vokalisering, ataxi, aggressivitet, trötthet, förvirring eller ökad törst och hunger. Det är under den postiktala fasen hjärnan återgår till normal funktion och denna fas kan variera i duration från minuter till dagar (Berendt *et al.*, 2015).

Fokala och generaliserade epileptiska krampanfall

Fokala, även kallade partiella, epileptiska krampanfall yttrar sig som lateraliserade/regionala motoriska, autonoma eller beteendeförankrade symptom och uppstår till följd av en onormal elektrisk aktivitet i en specifik grupp neuron i ena hjärnhalvan. Fokala krampanfall delades tidigare in i komplexa (med medvetandeförlust) eller enkla (bibehållen medvetandegrad). Enligt International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) rekommenderas inte längre att denna indelning används, då en objektiv bedömning av huruvida medvetandet är intakt eller inte i samband med ett krampanfall sällan säkert går att erhålla (Berendt *et al.*, 2015).

Generaliserade epileptiska krampanfall involverar neuron i båda storhjärnshalvor och orsakar bilaterala symptom. De generaliserade epileptiska krampanfallen är oftast kloniska, toniska eller toniska-kloniska till sin natur och består därutöver ofta av icke-viljemässiga autonoma inslag så som urinering, defekering eller salivering. Ett fokalt epileptiskt krampanfall kan övergå till att bli generaliserat (Berendt *et al.*, 2015). Fokala epileptiska krampanfall som övergår till generaliserade är den vanligaste manifestationen av ett epileptiskt krampanfall på hund (Smith *et al.*, 2008; Berendt *et al.*, 2015).

Klusteranfall

Klusteranfall definieras som två eller fler krampanfall inom en 24 timmarsperiod eller som en ökad incidens av anfall inom en given period (en till ett par dagar) vilken överskrider den normala anfallsfrekvensen inom en sådan period för den enskilda individen (Berendt *et al.*, 2015).

Status epilepticus

Kliniskt definieras tillståndet status epilepticus som ett krampanfall med duration längre än fem minuter eller som två eller fler krampanfall i följd där djuret inte återfår medvetandet interiktalt (Berendt *et al.*, 2015).

Definition och klassificering av olika typer av epilepsi

Epilepsi definieras som en neurologisk sjukdom med ursprung i hjärnan vilken orsakar en kronisk predisposition att drabbas av epileptiska krampanfall. I praktiken kräver denna definition att en patient haft två eller fler oprovocerade epileptiska krampanfall med mer än 24 timmars mellanrum. Epilepsi kan delas in i idiopatisk epilepsi och strukturell epilepsi, varpå den sistnämnda definieras av att en intrakraniell process initierar krampanfallet. Vaskulära, inflammatoriska, traumatiska, neoplastiska eller degenerativa skador är exempel på sådana bakomliggande processer. Strukturell epilepsi benämndes tidigare symptomatisk epilepsi (Berendt *et al.*, 2015).

Idiopatisk epilepsi kan i sin tur, enligt IVETF, klassificeras i tre olika undergrupper: genetisk epilepsi (en sjukdomsframkallande gen har identifierats), misstänkt genetisk epilepsi (genetisk påverkan trolig på grund av hög rasprevalens (> 2 %) eller hög förekomst inom en viss familj) samt epilepsi med okänd etiologi (bakgrund okänd, strukturell epilepsi har ej kunnat påvisas) (Berendt *et al.*, 2015).

Generellt om idiopatisk epilepsi

Förekomst

Idiopatisk epilepsi är en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna hos hundar med en rapporterad prevalens på 0,6-0,75 % i den generella hundpopulationen (Kearsley-Fleet *et al.*, 2013; Berendt *et al.*, 2015). I en studie av Heske *et al* (2014) utförd i den svenska hundpopulationen uppskattades incidensen för epilepsi (strukturell samt idiopatisk) vara 18 fall per 10 000 hundriskår.

Debutålder

Ålder vid anfallsdebut hos hundar med idiopatisk epilepsi varierar stort men är oftast mellan sex månader och sex år (Jaggy & Bernadini, 1998; Kearsley-Fleet *et al.*, 2013; De Risio *et al.*, 2015). Variation i debutålder kan ytterligare belysas av resultatet i en studie av Montiero *et al* (2012) där medelåldern för diagnosställande var 3,9 år, men varierade kraftigt från 2,2 månader till 14,4 år.

Rasfördelning

Vissa raser drabbas i högre utsträckning av idiopatisk epilepsi än andra och i många fall föreligger en genetisk bakgrund till sjukdomen. Exempel på raser som ses drabbas mer frekvent än andra är labrador retriever, schäfer, border collie, boxer, australian shepherd, belgisk vallhund och golden retriever (Montiero *et al.*, 2012; Hülsmeier *et al.*, 2015). Kearsley-Fleet *et al* (2013) visade i sin retrospektiva studie utförd i Storbritannien att raser som schäfer och boston terrier med högre sannolikhet drabbas av idiopatisk epilepsi jämfört med hundar av rasen west highland white terrier.

Genetisk bakgrund anses även, med hög sannolikhet, föreligga hos engelsk springer spaniel (Patterson *et al.*, 2005), viszla (Patterson *et al.*, 2003), bernersennenhund (Kathmann *et al.*, 1999), irländsk varghund (Casal *et al.*, 2006), border collie (Hülsmeier *et al.*, 2010) och labrador retriever (Jaggy *et al.*, 1998). Vidare visade Heske *et al* (2015), i en studie rörande

idiopatisk epilepsi på rottweiler, att alla hundar med sjukdomen som inkluderades i studien hade sjukdomsdrabbade släktingar, men ingen kartläggning av nedärvningsmönstret inom rasen gjordes. Hur sjukdomen generellt nedärvs varierar, men hos de flesta raser misstänks ett recessivt eller komplext nedärvningsmönster (Hülsmeier *et al.*, 2015).

Det är inte enbart förekomst och nedärvningsmönster som varierar mellan olika raser utan idiopatisk epilepsi är dessutom en heterogen sjukdom när det rör klinisk manifestation. Till exempel har border collie visat sig vara en ras som i högre grad drabbas av en svårhanterad sjukdomsform vilken ofta resulterar i refraktär (behandlingsresistent) epilepsi (Hülsmeier *et al.*, 2010). Detta till skillnad från hundar inom rasen labrador retriever där en minoritet av de sjuka individerna (27 %) sett utveckla refraktär epilepsi och således mer frekvent uppnår ett tillfredsställande behandlingsresultat (Heynold *et al.*, 1997).

Predisponerande faktorer

Kön

De flesta studier har funnit att hanhundar löper större risk att drabbas av idiopatisk epilepsi jämfört med tikar. Kearsley-Fleet *et al* (2013) visade till exempel i en studie att hanhundar löpte 1,5 gånger så stor risk att insjukna i idiopatisk epilepsi som tikar. Även Jaggy & Bernadini (1998) och Short *et al* (2011) rapporterade att majoriteten (66,4 % respektive 63 %) av hundar med idiopatisk epilepsi är hanhundar. Liknande resultat sågs exempelvis även i den rasspecifika studien av Heynold *et al* (1997) där hundar av rasen labrador retriever studerades samt i studien på irländsk varghund av Casal *et al* (2006). Heske *et al* (2015) rapporterade, till skillnad från ovanstående, att majoriteten av drabbade hundar inom rasen rottweiler var tikar (23 av 37 individer).

Könshormon och kastrationsstatus

Könshormon och tikens löpcykels inverkan på när krampanfallen inträffar är inte fullständigt klarlagd. Hülsmeier *et al* (2010) visade i sin studie på border collie att stadium i löpcykeln inte hade någon inverkan på anfallsfrekvensen, till skillnad från Van Meervenue *et al* (2015) som fann att 38 % av tikarna fick sitt första epileptiska krampanfall i samband med att en löpperiod startade – ett resultat som kan indikera en hormonell inverkan.

Även rörande kastrationsstatus, hos både tik och hanhund, har olika studier visat olika resultat. Att vara kastrerad, oavsett kön, visades inte utgöra någon riskfaktor för att utveckla idiopatisk epilepsi enligt Kearsley-Fleet *et al* (2013). I en studie av Short *et al* (2011) sågs istället att majoriteten av hundarna som insjuknat i idiopatisk epilepsi var kastrerade. Utöver detta visades i en annan studie att intakta tikar med idiopatisk epilepsi fick fler klusteranfall jämfört med honkastrater och att intakta hanhundar löpte högre risk att drabbas av klusteranfall (Montiero *et al.*, 2012).

Tidpunkt för krampanfall

Tidpunkten för när ett epileptiskt krampanfall inträffar varierar mellan individer, men flest krampanfall anses inträffa under natt eller tidig morgon - tidpunkter då hunden vanligen befinner sig i sömn (Jaggy & Bernadini, 1998; Hülsmeier *et al.*, 2010). Vidare beskriver IVETF i sitt koncensusutlåtande att ett typiskt generaliserat epileptiskt krampanfall sker i vila

eller sömn, utan att specificera tidpunkt på dygnet (De Risio *et al.*, 2015). I en studie på hundar av rasen viszla (n = 29) sågs tidpunkten för krampanfall variera över dygnet (avseende dagtid, natt och kväll) utan att specificeras vidare (Patterson *et al.*, 2003).

Faktorer som omgivningsmiljö, matvanor, veckodag, väderlek samt årstid verkar enligt en studie på hundar av rasen labrador retriever inte ha någon effekt på när epileptiska krampanfall inträffar (Heynold *et al.*, 1997). Vidare kunde inte heller Hülsmeier *et al.* (2010) påvisa ett samband mellan månfas, årstid eller utfodringsrutiner och tidpunkt avseende krampanfall på border collie. Cirka hälften av djurägarna i studien av Heynold *et al.* (1997) uppgav dock att deras hund fick krampanfall efter en stressfylld händelse så som abrupt uppvaknande, lek med annan hund, resa, flytt eller ändring i daglig rutin – något som även uppgavs i studien på border collie (Hülsmeier *et al.*, 2010).

Även inom humanmedicinen har årstids- och dygnsvariationer och dess eventuella koppling till anfallsfrekvens studerats hos patienter med epilepsi. Gällande årstider visade en ungersk studie att högst anfallsfrekvens sågs under vinterhalvåret, med flest antal krampanfall registrerade i januari, medan lägst anfallsfrekvens sågs i augusti (Clemens *et al.*, 2013). Liknande resultat sågs i en polsk studie vilken jämförde anfallsfrekvens kopplad till årstid och väderlek, där högst anfallsfrekvens sågs under vintern vid stabil väderlek. Oväder sågs öka antalet krampanfall hos cirka hälften av de studerade patienterna i samtliga årstider förutom sommar (Motta *et al.*, 2011).

Dessutom har studier gjorts som utvärderar antalet krampanfall kopplat till tid på dygnet och sömnstadium. Hos människa anses tidpunkt för krampanfall variera beroende på lokalisation för epileptiskt fokus i hjärnan. Till exempel visades att patienter med temporallobsepilepsi till stor del får sina krampanfall under eftermiddag eller tidig kväll och att patienter med extratemporal epilepsi har en högre anfallsfrekvens under sen kväll samt i sömn (Pavlova *et al.*, 2014). Sambandet mellan sömn och anfallsfrekvens belyses ytterligare av resultat i en studie av Herman *et al.* (2001), där 43,1 % av totalantalet registrerade krampanfall hos patienter med olika typer av epilepsi ägde rum i sömnen. Även i denna studie visades att tidpunkt för krampanfall varierar beroende på i vilken hjärnregion den epileptiska aktiviteten har sitt ursprung, och att det för vissa typer var vanligare med krampanfall då patienten var vaken.

Diagnosticeringsmetodik

Generella principer

Idiopatisk epilepsi är en uteslutningsdiagnos. Det första steget i utredning av krampanfall är att fastställa huruvida hunden drabbats av ett epileptiskt krampanfall eller om det rör sig om annan paroxysmal aktivitet. Detta fastställs genom ingående anamnestagning samt noggrann klinisk och neurologisk undersökning. Ett klassiskt epileptiskt krampanfall sker vanligen i vila eller sömn och har en duration på mindre än fem minuter. Tydliga postiktala symptom samt nedsatt mental status och autonoma inslag i samband med krampanfallet är faktorer som ytterligare stöder diagnosen. Synkope, akuta vestibulära symptom, kompulsivt beteende, kataplexi/narkolepsi, neuromuskulär svaghet samt idiopatisk huvudtremor är några differentialdiagnoser som bör beaktas (Knowles, 1998; De Risio *et al.*, 2015). När

krampanfallet klassificerats som epileptiskt bör diagnosticeringsarbetet inriktas på att, om möjligt, påvisa eventuell bakomliggande orsak (De Risio *et al.*, 2015).

Anamnes

Noggrann information kring tidpunkt för krampanfall, krampanfallets karaktär samt vilka faktorer som kan ha initierat krampanfallet är alla viktiga frågor att ställa till en djurägare vars hund söker för krampanfall. Utöver att ställa frågor kring krampanfallets natur är det viktigt att utreda om eventuell familjehistoria av krampanfall förekommer, status hos kullsyskon, om anamnesen innehåller något skalltrauma eller om patienten kunnat exponeras för neurotoxiska substanser etc. (Knowles, 1998). Att djurägaren har en filminspelning av krampanfallet kan många gånger vara behjälpligt (Knowles, 1998; De Risio *et al.*, 2015).

Allmän klinisk och neurologisk undersökning

Vid idiopatisk epilepsi är både den kliniska och den neurologiska undersökningen utan avvikelser. Neurologiska sjukdomstecken interiktalt ger indikation om strukturell epilepsi. Vidare bör det dock noteras att neurologiska avvikelser kan förekomma postiktalt utan påvisbara strukturella förändringar och att dessa i regel är reversibla. Dessutom kan patienter med fokala förändringar i särskilda hjärnregioner presentera helt utan neurologiska avvikelser interiktalt (De Risio *et al.*, 2015).

Blodprovsanalyser

Blodprovsanalyser bör på en minimumnivå vid utredning av krampanfall innefatta fullständig hematologi och biokemi (alaninaminotransferas (ALAT), alkalinfosfas (ALP), bilirubin, urea, kreatinin, totalprotein, albumin, glukos, kolesterol, triglycerider och fastegallsyror och/eller ammoniak) samt elektrolyter (natrium, kalium, klorid, kalcium och fosfat) (De Risio *et al.*, 2015).

Därutöver kan fler specifika diagnostiska test utföras i de fall det anses kliniskt relevant, som till exempel gallsyrebelastning, tyreoidhormonanalys, mätning av muskelenzymer, vitamin B12 samt serologi/PCR-undersökning avseende specifika infektionssjukdomar (De Risio *et al.*, 2015).

Cerebrospinalvätskeanalys

I de fall inflammatoriska eller infektiösa sjukdomar misstänks som orsak till krampanfall är det indicerat med vidare utredning i form av cerebrospinalvätskeanalys (CSF-analys) (Knowles, 1998; De Risio *et al.*, 2015).

Bilddiagnostik

De två huvudsakliga bilddiagnostiska metoder som används vid neurologisk utredning av centrala nervsystemet är magnetresonanstomografi (MRT) och datortomografi (DT). Slätröntgen är sällan användbart och är endast befogat om skelettskador som orsak till krampanfall misstänks. Mellan MRT- och DT-undersökning har magnetresonanstomografin högre sensitivitet rörande mjukdelsförändringar (Knowles, 1998).

Sannolikheten att påvisa avvikelser vid en MRT-undersökning hos hundar med epileptiska krampanfall har visats vara låg hos hundar under sex års ålder och som uppvisar normal

neurologisk status interiktalt (Smith *et al.*, 2008), varför en sådan undersökning inte alltid är indicerad. De Risio *et al.* (2015) rekommenderar att en MRT-undersökning av hjärnan (samt CSF-analys) bör genomföras på patienter som debuterar med epileptiska krampanfall i en ålder under sex månader eller över sex år, som interiktalt har neurologiska avvikelser förenliga med en intrakraniell process, presenterar i status epileptikus eller med klusteranfall samt hos patienter som trots adekvata serumkoncentrationer av antiepileptiska läkemedel har fortsatta krampanfall.

Elektroencefalografi

För att konfirmera att ett krampanfall är epileptiskt krävs elektroencefalografi (EEG). En EEG-undersökning innebär att den elektriska aktiviteten hos hjärnans nervceller mäts. Detta är i dagsläget sällan applicerbart inom veterinärmedicinen på grund av omständigheter som behov av sedering, möjligheten att endast utföra korttidsregistreringar och begränsad tolkningserfarenhet av undersökningsresultaten (De Risio *et al.*, 2015).

Kriterier för diagnosen idiopatisk epilepsi

IVETF har framställt kriterier, uppdelade på tre sannolikhetsnivåer, för att öka säkerheten för diagnostisering av idiopatisk epilepsi. Sannolikhetsnivå I innefattar en anamnes av två eller fler oprovocerade epileptiska krampanfall med minst ett 24 timmars intervall, krampanfallsdebut mellan sex månader och sex års ålder, en normal klinisk och neurologisk status interiktalt (exklusive symptom på grund av medicinering och postiktala neurologiska symptom) samt att grundläggande hematologi, biokemi samt urinprovundersökning är utan anmärkning. Sannolikhetsnivå II inkluderar därutöver normal gallsyrebelastning, normal MRT-undersökning av hjärnan samt normal CSF-analys. Slutligen innefattar sannolikhetsnivå III, utöver kriterier från sannolikhetsnivå I och II, att en EEG-undersökning utförts vilken visar på avvikelser förenliga med den aktivitet som ses vid epileptiska krampanfall – både under krampanfall och interiktalt (De Risio *et al.*, 2015).

Behandlingsalternativ vid idiopatisk epilepsi

Målet med antiepileptisk medicinering är att få patienten anfallsfri. Detta uppnås sällan inom veterinärmedicinen varpå behandling istället syftar till att minska frekvens, duration samt svårighetsgrad av krampanfallen. Därtill måste läkemedelsbiverkningar hållas på en acceptabel nivå (Bhatti *et al.*, 2015).

Initiering av behandling med antiepileptika baseras huvudsakligen på patientens sjukdomspresentation. Behandlingsstart rekommenderas, utifrån IVETF:s konsensusutlåtande, då patienten haft två eller fler krampanfall under en sex månaders period, drabbats av status epileptikus eller klusteranfall, haft allvarliga symptom (t.ex. aggression) postiktalt samt om anfallsfrekvens- och duration ökar och/eller allvarlighetsgraden hos krampanfallen successivt förvärras (Bhatti *et al.*, 2015).

Fenobarbital

Fenobarbital är en barbiturat som utövar sina antikonvulsiva egenskaper genom att höja kramptröskeln och sänka nervcellernas retbarhet. Läkemedlet är registrerat för hund vid användning som monoterapi vid idiopatisk epilepsi. Medicinering med fenobarbital kan

medföra en rad olika biverkningar, där sederig, ataxi, levertoxicitet, polyfagi, polydipsi och polyuri är vanligast förekommande. Levertoxicitet är oftast dosrelaterad och försvinner i regel när serumkoncentrationen stabiliserats. Även sällsynta idiosynkrona biverkningar så som bland annat hematologiska och dermatologiska förändringar finns beskrivna (Bhatti *et al.*, 2015).

Fenobarbital orsakar enzyminduktion i levern på hund vilket medför en sänkning av serumkoncentrationen av läkemedlet över tid. Detta har till följd att serumkoncentrationen fenobarbital måste mätas med regelbundet intervall för att säkerställa att en terapeutisk nivå bibehålls (Bhatti *et al.*, 2015). Denna enzyminduktion kan även påverka metaboliseringen av andra läkemedel och kroppsegna hormon, som exempel kan en sänkning av tyreoidhormon (T4) ibland ses. Denna T4-sänkning är inte kopplad till kliniska sjukdomstecken förenliga med hypotyreos och inget samband mellan fenobarbitaldos eller serumkoncentration och T4-nivå i blodet har påvisats (Gaskill *et al.*, 2000; Bhatti *et al.*, 2015).

Imepitoin

Imepitoin är en partiell GABA_A-agonist som är godkänd som monoterapi för hund. Imepitoin visades i en studie ha en lindrigare biverkningsprofil än fenobarbital, där hyperaktivitet var den enda biverkning mer frekvent rapporterad för imepitoin jämfört med fenobarbital (Tipold *et al.*, 2014). Övriga biverkningar rapporterade för imepitoin innefattar polyfagi, apati, polydipsi, polyuri, hypersalivering, kräkning, ataxi, diarré etc. (Bhatti *et al.*, 2015). Vidare har imepitoin visat sig vara säkert att administrera i doser upp till tre gånger den rekommenderade startdosen (Tipold *et al.*, 2014). Varken leverenzyminduktion eller toleransutveckling sågs vid användning av läkemedlet i experimentella studier (Rundfeldt *et al.*, 2014).

Kaliumbromid

Kaliumbromid (KBr) är ett läkemedel som enligt rekommendation används tillsammans med andra antiepileptika, som så kallat "add on-preparat", men kan även i särskilda fall användas som monoterapi (Bhatti *et al.*, 2015). Vid tillägg av kaliumbromid hos hundar med refraktär epilepsi, som redan står under behandling med fenobarbital, kan en förbättring med minskad anfallsfrekvens och/eller intensitet förväntas hos cirka 53-83 % av patienterna beroende på behandlingstid (Podell & Fenner, 1993). Dock innebär addering av kaliumbromid en ökad risk för biverkningar som sederig, ataxi, bakbenssvaghet, polydipsi, polyuri, kräkning, diarré och pankreatit (Bhatti *et al.*, 2015). Gaskill & Cribb (2000) visade att prevalensen pankreatit hos patienter som behandlades med fenobarbital och kaliumbromid var cirka tio gånger högre jämfört med patienter som endast behandlades med fenobarbital.

Levetiracetam

Levetiracetam är en substans som antas utöva sin antikonvulsiva effekt på synapsnivå genom att modulera frisättningen av neurotransmittorer. Levetiracetam har sitt användningsområde som "add on-preparat" till andra antiepileptika vid refraktär epilepsi (Bhatti *et al.*, 2015). Förmågan för läkemedlet att minska antalet krampanfall i detta syfte har dock visats vara begränsad vid tillägg till fenobarbital och kaliumbromid (Muñana *et al.*, 2012). Levetiracetam har även visats ha så kallad "honeymoon-effekt" vilket innebär god förmåga att reducera anfallsfrekvensen initialt i fyra till åtta månader vid tillägg till andra antiepileptika - efter

denna tidsperiod avtar effekten (Steinberg & Faissler, 2004; Volk *et al.*, 2008). Levetiracetam som monoterapi kan inte rekommenderas då adekvat anfallskontroll inte uppnåtts (Fredso *et al.*, 2016).

Bensodiazepiner

Bensodiazepiner är GABA_A-agonister som vanligen används för att bryta epileptiska krampanfall i ett akutskede i antingen hem- eller sjukhusmiljö (Podell, 1995). Inom veterinärmedicinen används huvudsakligen substanserna diazepam och midazolam.

MATERIAL OCH METOD

Journalstudie

Studien genomfördes som en retrospektiv fallstudie vid Anicura Djursjukhuset Albano där relevant information erhöles från journaler i journalsystemet Trofast. Journaler från totalt 342 hundar granskades. Det initiala patienturvalet baserades på ett Excel 2010 (Microsoft) -dokument över patienter som fått någon av nedanstående diagnoskoder mellan år 2012 till och med januari 2016. Vilken diagnoskod behandlande veterinär valt varierar från fall till fall, likaså varierar vilken veterinär som ställt diagnos.

Förekommande diagnoskoder:

- NA31: Idiopatisk epilepsi
- AA01311: Epileptiforma kramper
- NJ91: Kramptillstånd, okänd orsak

Då idiopatisk epilepsi är en uteslutningsdiagnos har ej en enstaka diagnoskod (läs idiopatisk epilepsi) använts utan beslut att inkludera en patient i studien har gjorts utifrån uppsatta inklusionskriterier. Hundar som fått någon av dessa ovanstående diagnoskoder men som efter granskning ej uppfyllt uppsatta inklusionskriterier exkluderades således från studien.

Inklusionskriterier:

- Hundens anamnes innehåller två eller fler oprovocerade krampanfall med mer än 24 timmars mellanrum
- Hundens ålder vid första krampanfallet är mellan sex månader och sex år
- Hunden har en normal interiktal allmänklinisk samt neurologisk undersökning (undantaget symptom tolkade som läkemedelsbiverkningar eller postiktala neurologiska avvikelser)
- Hunden har normala blodprovssvar avseende hematologiska och biokemiska parametrar (minimumkrav: lever- och njurvärden, glukos samt proteiner).

Efter att ett urval genomförts kvarstod 154 journaler där patienterna uppfyllt uppsatta inklusionskriterier för idiopatisk epilepsi. Tre av dessa 154 patienter exkluderades då de ej uppfyllde kravet om att ha minst ett krampanfall specificerat till månad. All insamlad data från dessa patientjournaler samlades i ett Excel 2010 (Microsoft) -dokument. Totalt inkluderades 110 patienter vilka behandlades med en eller fler antiepileptika samt 44 patienter vilka ej behandlades/enda behandlades med bensodiazepiner (diazepam) vid krampanfall.

En jämförelse av antalet krampanfall per patient utfördes mellan behandlade och icke-behandlade patienter.

Uppgifter från 188 exkluderade patienter samlades i ett Excel 2010 (Microsoft)-dokument. För samtliga dessa patienter noterades orsak till varför de exkluderades. För vissa av patienterna angavs mer än en orsak.

För samtliga 154 inkluderade patienter dokumenterades journalnummer, ras, kön, kastrationsstatus, födelsedatum samt om patienten stått under behandling med anti epileptika eller inte. I de fall patienten behandlades noterades vilken anti epileptika som använts. Valda analysparametrar i studien var; tid på dygnet, veckodag, månad, årstid samt om det var helgdag/vardag vid tidpunkten för krampanfall. Allt som enligt anamnestiska uppgifter och behandlande veterinär tolkats som ett epileptiskt krampanfall inkluderades. Ingen specifikation av huruvida de epileptiska krampanfallen var generaliserade eller fokala gjordes. I de fall det rörde sig om klusteranfall eller ett status epilepticus noterades detta. Klusteranfallen reducerades så till vida att endast det första krampanfallet i klustret inkluderades. Detta gjordes i syfte att förenkla och möjliggöra vidare bearbetning och analys av krampanfallen.

Gällande tidpunkt på dygn delades dygnet in i sex olika perioder; natt, morgon, dag (förmiddag), dag (ej specificerat), dag (eftermiddag) samt kväll. Då klockslag fanns angivet delades dygnet in enligt följande: kl: 00:00-04:59 (natt), kl: 05:00-08:59 (morgon), kl: 09:00-11:59 (dag - förmiddag), kl: 12:00-17:59 (dag – eftermiddag), kl: 18:00-23:59 (kväll). För att underlätta statistisk bearbetning av data sammanslogs samtliga dagtider till perioden dag (total), kl:09:00-17:59. Gällande veckodag så noterades datum enligt ÅÅÅÅ-MM-DD, och via digital kalender beräknades sedan veckodag för det datumet. Lördagar, söndagar samt julafton, juldagen, annandag jul, nyårsafton och nyårsdagen tolkades som helgdagar oavsett om de inträffat på en veckodag klassad som vardag. Övriga dagar tolkades således som vardagar. Månaderna delades in i årstider enligt följande; vinter (december, januari, februari), vår (mars, april, maj), sommar (juni, juli, augusti) och höst (september, oktober, november).

Totalt undersöktes 1250 krampanfall fördelat på 151 patienter. Tillgänglig information för samtliga krampanfall noterades för varje enskild patient. Ett krampanfall var på minimumnivå tvunget att vara specificerat till månad för att inkluderas, varpå tre patienter exkluderas då de ej uppfyllde detta krav.

Notis 1 inklusionskriterier: I flertalet fall har även bilddiagnostisk undersökning utförts, oftast i form av DT- eller MRT-undersökning av hjärna och/eller ryggmärg. I dessa fall inkluderades patienten i de fall strukturella orsaker kunnat uteslutas.

Notis 2 blodprovsparemetrar: I de fall endast lindriga avvikelser i blodprovsvaren förelåg togs ingen hänsyn till dessa. I vissa fall förekom även måttliga-kraftiga förändringar i blodbilden vilka ignorerades i de fall de ej ansågs relaterade till krampanfallen.

Statistisk analysmetod

Kartläggning av krampanfallen gjordes delvis med hjälp av deskriptiv statistik, då huvudsakligen i form av procentsatser. Beräkning och sammanställning gjordes för totalantalet krampanfall fördelat på totalantalet patienter för att kunna påvisa generella tendenser. Denna sammanställning gjordes för samtliga analysparametrar. För att undersöka om de erhållna resultaten var statistisk signifikanta användes Pearson's chi 2-test (χ^2 -test). Hypoteserna formulerades enligt nedanstående för samtliga analyserade parameterar:

- H0 (nollhypotes): Det förekommer ingen skillnad i anfallsfrekvens avseende tidpunkt på dygn/veckodag/helg- eller vardag/månad/årstid (skillnaden beror av slumpen)
- H1 (arbetshypotes): Det finns en skillnad i anfallsfrekvens avseende tidpunkt på dygn/veckodag/helg- eller vardag/månad/årstid

Värden betraktades som statistiskt signifikanta då p -värdet $\leq 0,05$. Nollhypotesen förkastades således vid p -värden $> 0,05$ (ingen statistisk signifikans). Samtliga beräkningar utfördes i Excel 2010 (Microsoft).

RESULTAT

Patienturval

Exkluderade patienter

Etthundraåttioåtta utav 342 patienter (55 %) exkluderades ur studien. Orsak varierade enligt följande; ålder > 6 år vid krampanfallsdebut ($n = 78$), ålder < 6 månader vid krampanfallsdebut ($n = 11$), reaktiva krampanfall/annan bakomliggande sjukdom konfirmerad eller misstänkt ($n = 66$), avvikande fynd i neurologisk undersökning/neurologiska symptom interiktalt ($n = 15$), avvikande blodprovssvar ($n = 10$), färre än två oprovocerade krampanfall med minst 24 timmars intervall dokumenterade ($n = 34$) samt otillräcklig information för att säkerställa att inklusionskriterier uppfylldes ($n = 18$). För 38 av dessa 188 patienter angavs två orsaker till uteslutning och för tre patienter angavs tre skilda orsaker. För övriga 145 patienter angavs endast en orsak.

Inkluderade patienter

Signalement

Könsfördelningen bland de inkluderade patienterna var 57,8 % hanhundar ($n = 89$) och 42,2 % tikar ($n = 65$). Totalt 76,9 % av tikarna var intakta ($n = 50$) och 23,1 % var kastrerade ($n = 15$). Bland hanhundarna var fördelningen 78,7 % intakta ($n = 70$) respektive 21,3 % kastrerade ($n = 19$). Totalt var 120 hundar, både bland tikar och hanhundar, intakta (77,9 %) och 34 hundar kastrerade (22,1 %).

Patienterna var fördelade mellan 56 olika raser; labrador retriever ($n = 26$), blandras ($n = 17$), golden retriever ($n = 8$), border collie ($n = 7$), chihuahua ($n = 7$), jack russel terrier ($n = 7$), irländsk setter ($n = 6$), rottweiler ($n = 5$), dvärgschnauzer ($n = 4$), flatcoated retriever ($n = 4$), mops ($n = 4$), cocker spaniel ($n = 3$), engelsk springer spaniel ($n = 3$), engelsk bulldogg ($n = 2$), finsk lapphund ($n = 2$), shetland sheepdog ($n = 2$), mellanpudel ($n = 2$), staffordshire bullterrier ($n = 2$), portugisisk vattenhund ($n = 2$), schäfer ($n = 1$), amerikansk cocker spaniel

(n = 2), tax (n = 2), chinese crested powder puff (n = 2), australian shepherd (n = 2), perro de agua espanyol (n = 2) och papillon (n = 2). För följande raser inkluderades endast en individ; storpuddel, toypuddel, dalmatiner, cane corso, japansk spets, affenpinscher, collie, långhårig, boxer, cavalier king charles spaniel, fransk bulldogg, lagotto romagnolo, boston terrier, whippet, shih-tzu, griffon bruxellois, dvärgtax, långhårig, shiba inu, grand danois, collie, korthårig, russky toy, siberian husky, dvärgpinscher, belgisk vallhund/terveuren, belgisk vallhund/groenendale, dvärgpuddel, malteser, jämthund, irländsk terrier samt american staffordshire terrier.

Av de 154 patienterna ingick 44 patienter (28,6 %) i gruppen ”icke-behandlade” och 110 patienter (71,4 %) i gruppen ”behandlade”. Av patienter som ej stod på behandling erhöll tio patienter inte någon behandling och 32 patienter behandlades med diazepam vid krampanfall. För två patienter saknades uppgift om behandling. De 110 patienter som ingick i behandlingsgruppen behandlades med följande antiepileptika; fenobarbital (n = 56), imepitoïn (n = 5), fenobarbital/imepitoïn (n = 13), fenobarbital/kaliumbromid (n = 6), fenobarbital/levetiracetam/kaliumbromid (n = 10), fenobarbital/levetiracetam (n = 7), fenobarbital/imepitoïn/levetiracetam/kaliumbromid (n = 5), fenobarbital/karbamazepin (n = 1), fenobarbital/imepitoïn/kaliumbromid (n = 1), fenobarbital/karbamazepin/kaliumbromid (n = 1), fenobarbital/levetiracetam/kaliumbromid/karbamazepin/gabapentin/imepitoïn/topiramát (n = 1), fenobarbital/topiramát (n = 1) samt fenobarbital/levetiracetam/imepitoïn (n = 1).

Antal krampanfall

Totalt ingick 1250 krampanfall fördelat på 151 patienter. Medelantalet krampanfall var 8,3 krampanfall/patient. Maxantalet registrerade krampanfall för en individ var 61 stycken och minimumantalet var ett krampanfall. Totalt 1125 (90 %) krampanfall noterades från patienter som stod under kronisk behandling och 125 krampanfall (10 %) från de patienter som ingick i gruppen ”ej behandlade”. Medelantalet krampanfall för patienterna i behandlingsgruppen var 10,4 krampanfall/patient att jämföra med 2,9 krampanfall/patient i icke-behandlingsgruppen.

Vidare sågs 942 av 1250 krampanfall (75,4 %) hos intakta hundar (hanhundar (n = 533; 42,6 %), tikar (n = 409; 32,7 %) och 308 krampanfall (24,6 %) hos kastrater (hankastrater (n = 199; 15,9 %), honkastrater (n = 109; 8,7 %)). Medelvärde krampanfall för intakta hundar, oavsett kön, var cirka åtta krampanfall/patient och för kastrater var motsvarande siffra cirka nio krampanfall/patient.

Tidpunkt för krampanfall

Fördelning av krampanfall - veckodag och helg- eller vardag

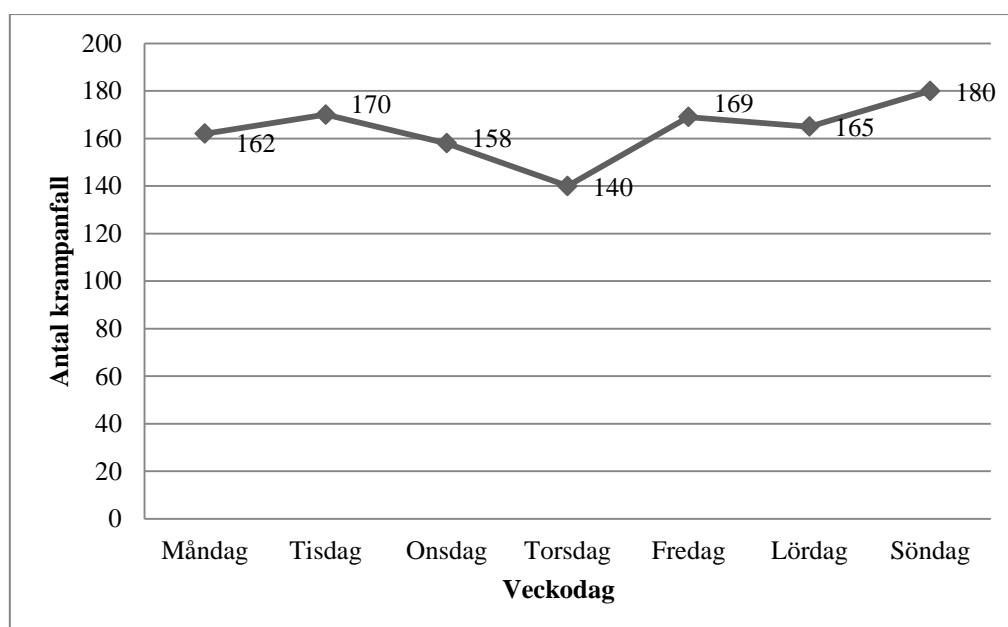
Veckodag

Totalt 106 av 1250 (8,5 %) av de inkluderade krampanfallen var endast specificerade till månad, ej till veckodag, vilket således innebär att 1144 krampanfall (91,5 %) hade veckodag då krampanfallet inträffade angivet. Dessa krampanfall var fördelade på 142 patienter. Flest krampanfall noterades på söndagar (n = 180; 15,7 %) och lägst antal på torsdagar (n = 140; 12,2 %). Förväntat antal krampanfall per dag var 163,4 (14,2 %). Tidpunkt för krampanfall varierade inte signifikant avseende veckodag då χ^2 (6, N=1144) = 5,70, $p > 0,05$. Översiktlig

fördelning av krampanfall över de sju veckodagarna ses i Tabell 1 och Figur 1. I Tabell 1 ses även antalet krampanfall per patient för vardera veckodag.

Tabell 1. Fördelning av krampanfall efter veckodag (förväntan 163,4 krampanfall/dag, 14,2 %)

Veckodag	Krampanfall		Antal krampanfall per patient (krampanfall/patient)
	Antal (st)	Procent (%)	
Måndag	162	14,2	1,95
Tisdag	170	14,9	2,33
Onsdag	158	13,8	2,32
Torsdag	140	12,2	2,37
Fredag	169	14,8	2,45
Lördag	165	14,4	2,46
Söndag	180	15,7	2,57



Figur 1. Fördelning av antalet krampanfall över veckodagar. Totalt 1144 krampanfall fördelat på 142 patienter och sju veckodagar. Förväntat antal krampanfall per dag var 163,4 (14,2 %) för samtliga veckodagar.

Helg- eller vardag

Tabell 2 visar fördelningen av krampanfall under helg- och vardagar (observerade samt förväntade värden). Sextiosju (47,2 %) respektive 70 patienter (49,3 %) hade krampanfall på lördag respektive söndag. Totalt sett var det 69,7 % (n = 99) av totalt 142 patienter som hade minst ett krampanfall noterat under helgen och för veckodag var motsvarande siffra 95,8 % (n =136). Tolv krampanfall fördelade på 11 patienter inträffade över jul- och nyårshelg; julafton (n = 1), juldagen (n = 6), nyårsafton (n = 2) och nyårsdagen (n = 3). Medelantalet krampanfall per patient och dag (1,8 krampanfall/patient och dag) var 1,5 gånger högre för en helgdag jämfört med en vardag (1,2 krampanfall/patient och dag). Skillnaden i anfallsfrekvens för helg- respektive vardagar var statistiskt signifikant $\chi^2(1, N=1144) = 3,85, p < 0,05$.

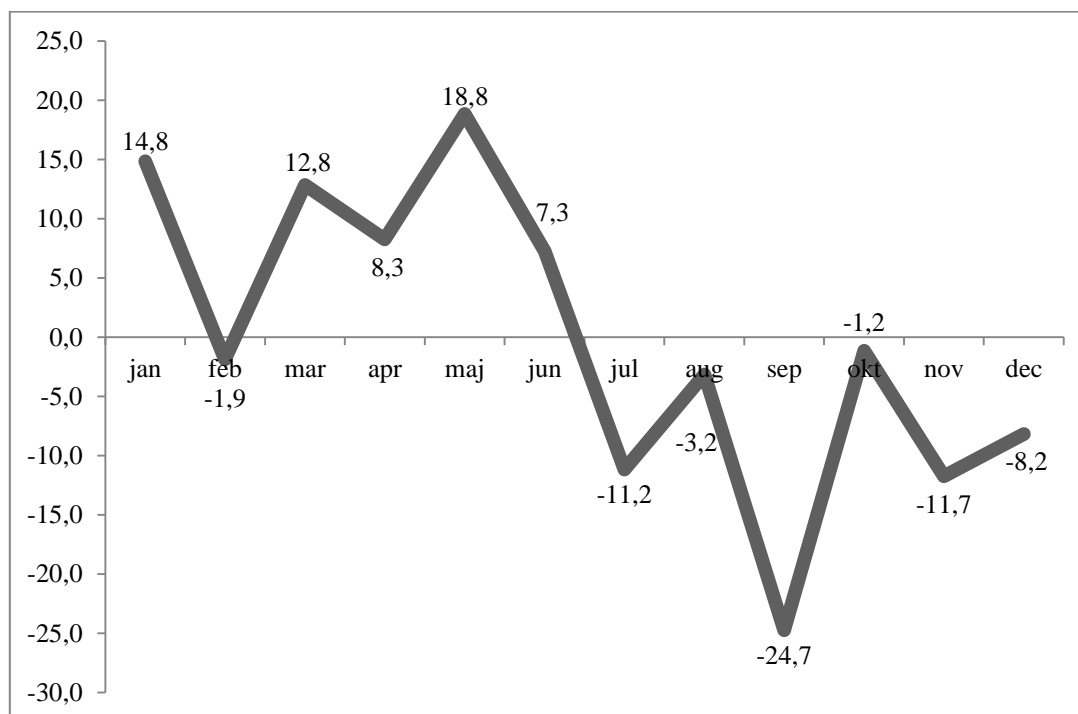
Tabell 2. *Fördelning av observerade krampanfall avseende helg- respektive vardag samt medelantalet krampanfall per patient (förväntan inom parentes)*

Veckodag	Krampanfall		Medelantal krampanfall (krampanfall/patient och dag)
	Antal	Procent	
Helgdag	357 (327)	31,2 (28,6)	1,8
Vardag	787 (817)	68,8 (71,4)	1,2

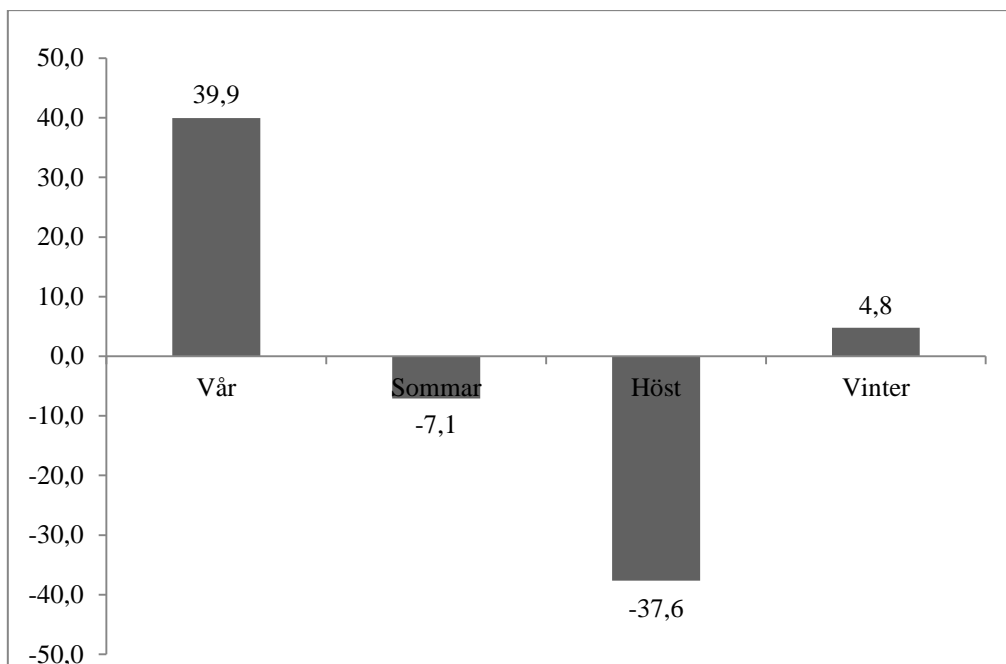
Fördelning av krampanfall - månad och årstid

Samtliga 1250 krampanfall fördelade på 151 patienter var specificerade på månadsnivå och därmed även till årstid. Lägst anfallsfrekvens registrerades i september (n = 78; 6,2 %) och högst anfallsfrekvens i maj (n = 125; 10 %). För september innebar detta en avvikelse från det förväntade antalet krampanfall (102,7) på +24,7 krampanfall och för maj en avvikelse på -18,8 krampanfall från det förväntade antalet krampanfall (106,2), se Figur 2. Gällande årstider inträffade 28,4 % (n = 355) av krampanfallen på våren, 24,6 % (n = 308) på sommaren, 21,9 % (n = 274) på hösten samt 25 % (n = 313) på vintern. För våren innebar detta en avvikelse från det förväntade antalet krampanfall (315,1) på +39,9 krampanfall och för hösten innebar detta en avvikelse från det förväntade antalet krampanfall (311,6) på -37,6 krampanfall, se Figur 3.

Skillnaden i anfallsfrekvens fördelat på årstid visades vara statistiskt signifikant χ^2 (3. $N=1250$) = 9,84. $p < 0,05$, medan skillnaden i anfallsfrekvens avseende månad inte uppvisade någon statistiskt signifikans χ^2 (11. $N=1250$) = 17,39. $p > 0,05$.



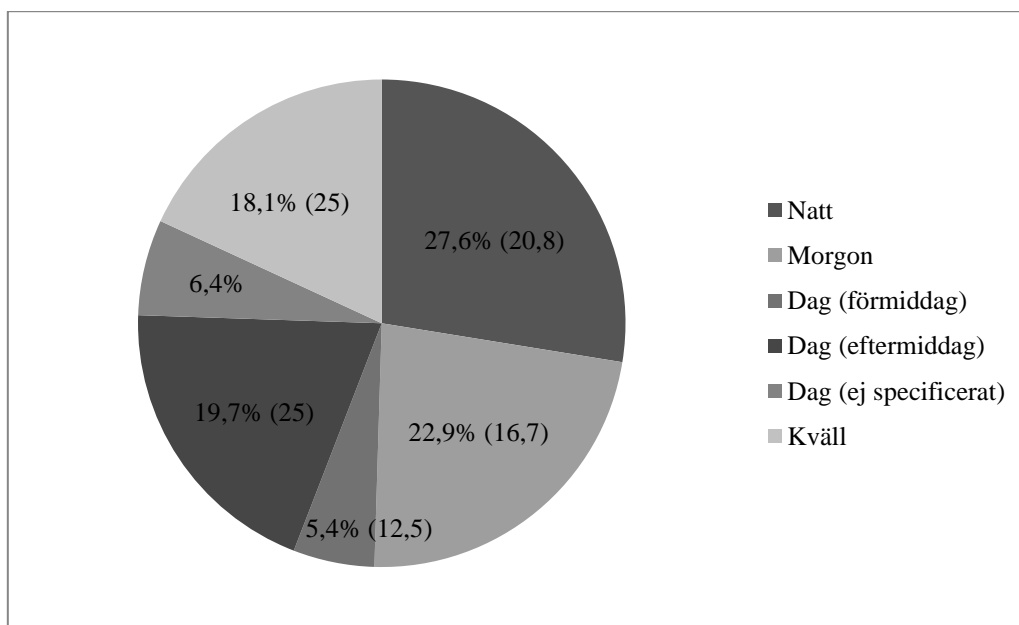
Figur 2. *Antalet krampanfall presenterat som avvikelse från den förväntade antalet krampanfall för respektive månad. Totalt 1250 krampanfall fördelat på 151 patienter över 12 månader.*



Figur 3. Antal krampanfall presenterat som avvikelse från det förväntade antalet krampanfall för respektive årstid. Totalt 1250 krampanfall fördelat på 151 patienter över fyra årstider.

Fördelning av krampanfall – tidpunkt på dygn

Sammanlagt 519 utav 1250 krampanfall (41,5 %) var specificerade till tidpunkt på dygnet; natt, morgon, dag (förmiddag), dag (eftermiddag), dag (ej specificerat) samt kväll. Dessa 519 krampanfall var fördelade på 125 patienter, se Figur 4.



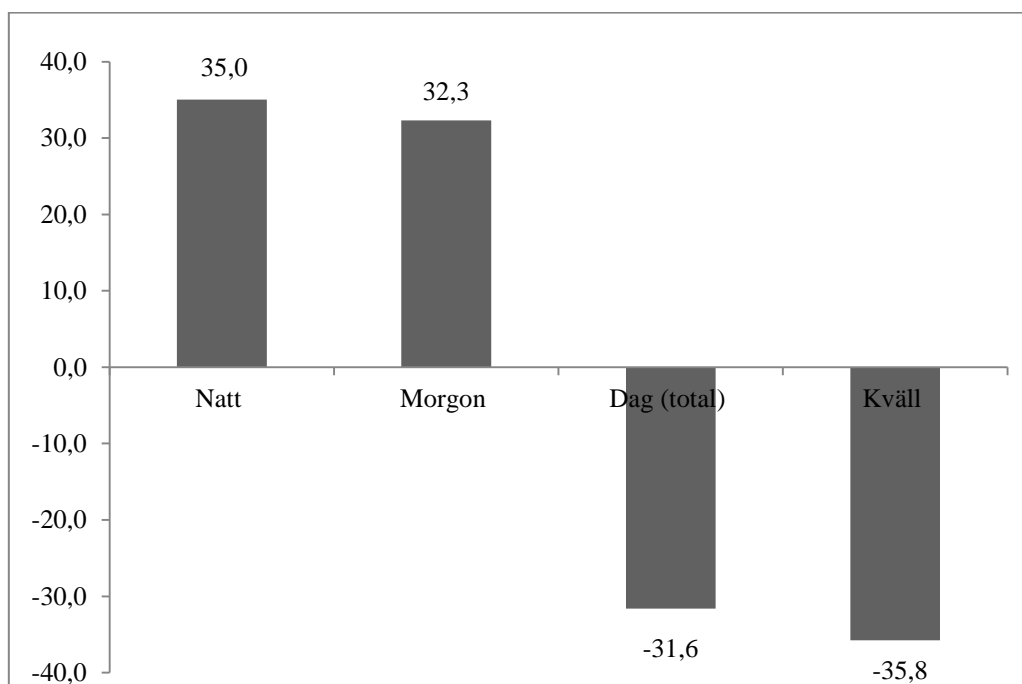
Figur 4. Procentuell fördelning av krampanfall efter tidpunkt på dygn för samtliga sex perioder på dygnet. Totalt 519 krampanfall fördelat på 125 patienter. Förväntad andel (%) krampanfall för respektive period anges inom parentes. För dag (ej specificerat) kunde ej förväntad andel uppskattas.

Totalt 50,5 % (förväntan 37,5 %) av krampanfallen inträffade under natt (n = 143) eller morgon (n = 119) och utav de två var det vanligast på natten (27,6 %). Lägst antal

krampanfall sågs under dag (förmiddag) och dag (ej specificerat), med en andel krampanfall på 5,4 respektive 6,4 procent. Sammanslaget inträffade 31,4 % (förväntan 37,5 %) av krampanfallen under dagtid (förmiddag, eftermiddag och dag (ej specificerat)), här benämnt dag (total). Figur 5 visar antal krampanfall som avvikelse från det förväntade antalet krampanfall för respektive tidpunkt på dygnet (fördelat på fyra perioder). För 62 av patienterna (49,6 %) fanns ≥ 1 krampanfall registrerat på morgonen, vilket gör morgon till den tidpunkt på dygnet där högst antal enskilda individer hade krampanfall, följt av natten (44,8 %). För samtliga uppgifter se Tabell 3.

Tabell 3. *Fördelning av antalet krampanfall efter tidpunkt på dygn (förväntan inom parentes)*

Tidpunkt på dygn	Krampanfall		Patienter med krampanfall	
	Antal	Procent	Antal	Procent
Natt (00:00-04:59)	143 (108)	27,6 (20,8)	56	44,8
Morgon (05:00-08:59)	119 (86,7)	22,9 (16,7)	62	49,6
Dag (förmiddag) (09:00-11:59)	28 (64,9)	5,4 (12,5)	20	16
Dag (eftermiddag) (12:00-17:59)	102 (129,8)	19,7 (25)	48	38,4
Dag (ej specificerat)	33	6,4	27	21,6
Dag (total) (09:00-17:59)	163 (194,7)	31,4 (37,5)	95	76
Kväll (18:00-23:59)	94 (129,8)	18,1 (25)	45	36



Figur 5. *Antal krampanfall presenterat som avvikelse från det förväntade antalet krampanfall för respektive tidpunkt på dygnet (natt, morgon, dag (total) samt kväll). Totalt 519 krampanfall fördelat på 125 patienter.*

För beräkning av statistisk signifikans användes de fyra kategorierna: natt, morgon, dag (total) och kväll. Skillnaden i anfallsfrekvens avseende tidpunkt på dygn visades vara statistiskt signifikant $\chi^2 (3, N=519) = 38,43, p < 0,0001$.

Sömn och vila

För 44 av 125 patienterna (35,2 %) fanns det specificerat att ett eller fler krampanfall inträffade då hunden befann sig i sömn, vila, eller precis då hunden vaknade ur sömn.

DISKUSSION

Det primära syftet med detta arbete var att undersöka om det finns en skillnad i anfallsfrekvens avseende årstid, månad, veckodag och tidpunkt på dygn hos hundar med idiopatisk epilepsi. Förutom detta syftar arbetet till att ge en översiktlig sammanfattning av ämnet idiopatisk epilepsi och att diskutera till exempel signalement och predisponerande faktorer utifrån vad som redan finns beskrivet i litteraturen.

Studiepopulation

I enlighet med resultat från tidigare studier bestod majoriteten (57,8 %) i patientunderlaget av hanhundar i detta arbete (Heynold *et al.*, 1997; Jaggy & Bernadini, 1998; Casal *et al.*, 2006; Short *et al.*, 2011; Kearsley-Fleet *et al.*, 2013). Gällande kastrationsstatus var majoriteten av hundarna, både totalt sett (77,9 %), bland tikar (76,9 %) och hanhundar (78,7 %), intakta. Medelantalet krampanfall per patient bland de kastrerade hundarna var nio krampanfall/patient jämfört med åtta krampanfall/patient för de intakta. Tidigare studier som undersökt detta hos patienter med idiopatisk epilepsi har inte kunnat visa något tydligt samband mellan kastrationsstatus och krampanfall (Montiero *et al.*, 2011; Short *et al.*, 2011). Det bör poängteras att variation i andelen kastrerade hundar i patientunderlaget från olika studier dels kan bero på att det i vissa länder är vanligare med rutinmässig kastration av friska djur, och dels av att patienter med svårhanterad epilepsi ibland kastreras i förhoppning om att kunna minska anfallsfrekvensen, vilket även diskuteras av Short *et al* (2011).

Labrador retriever (16,8 %), blandras (11 %), golden retriever (5,2 %), border collie (4,5 %) och chihuahua (4,5 %) och var några av de mest frekvent förekommande raserna i studien. Denna fördelning speglar delvis den generella fördelningen av raser i Sverige, där både labrador retriever och golden retriever är vanligt förekommande. Båda dessa raser har dessutom förmodad genetiskt betingad idiopatisk epilepsi och är således predisponerade att utveckla sjukdomen (Jaggy *et al.*, 1998; Hülsmeier *et al.*, 2010; 2015). Troligvis präglas även rasfördelningen av det geografiska läget, då patientunderlaget till största del antas bestå av patienter från ett storstadsområde. Detta kan medföra att raser som till exempel chihuahua, en ras där prevalensen epilepsi ej tidigare undersökts och presenterats, blir frekvent förekommande. Dessutom utgör Anicura Djursjukhuset Albano en remiss- och specialistinstans inom neurologi, vilket kan påverka patientunderlaget. Border collie är till exempel en ras vars epilepsi kan vara svårbehandlad (Hülsmeier *et al.*, 2010) och därför kan kräva specialistvård.

Patienter som stod under kronisk behandling hade fler krampanfall per patient (10,4 krampanfall/patient) noterade jämfört med de i gruppen ”ej behandlade” (2,9 krampanfall/patient). Ett resultat som antas bero på att patienter som står på regelbunden behandling i grunden har en mer allvarlig sjukdom med högre anfallsfrekvens. Därtill kan antas att dessa patienter har mer frekventa veterinärbesök och att djurägare till sådana

patienter är mer benägna att notera tidpunkt för krampanfall, till exempel genom att föra anfallsdagbok.

Tidpunkt för krampanfall

Tidpunkt på dygn visade signifikant variation ($p < 0,0001$) i anfallsfrekvens med flest krampanfall noterade under natten (27,6 %) och morgon (22,9 %), tillsammans utgör detta 50,5 % av totalantalet krampanfall (förväntan vid jämn fördelning var 37,5 %). Natt och morgon var även de tidpunkter då störst antal enskilda individer haft ett krampanfall. Lägst anfallsfrekvens sågs under de olika tidpunkterna av dagen (31,4 %), framförallt under förmiddagen (5,4 %) (förväntan vid jämn fördelning var 12,5 %). Detta är i enlighet med tidigare studier som visat att krampanfall vanligen inträffade under natt eller tidig morgon (Jaggy & Bernadini, 1998; Hülsmeier *et al.*, 2010). Studien av Hülsmeier *et al.* (2010) är dock baserad på en mindre studiepopulation (49 hundar) och innefattar endast hundar av rasen border collie. Natt och morgon är tidpunkter på dygnet där djuret ofta befinner sig i sömn alternativt vila, något som antas ha inverkan på att flest krampanfall ses då. I detta arbete rapporterades att drygt en tredjedel av krampanfallen skedde i sömn, vila eller då patienten precis vaknat ur sömn/vila, oavsett tidpunkt på dygn. Denna andel är antagligen högre, då fler krampanfall än så inträffat under natten men ej specifikt angetts ha skett i sömn/vila. Detta mönster har tidigare observerats hos border collie, där majoriteten av krampanfallen inträffat nattetid i sömn eller under dagtid i vila (Hülsmeier *et al.*, 2010).

Sambandet mellan tidpunkt på dygn, sömn och epileptiska krampanfall har studerats inom humanmedicinen, där bland annat Herman *et al.* (2001) visade att flest krampanfall hos människor med olika typ av epilepsi inträffade nattetid. Samma studie visade även på att anfallsfrekvens varierar med sömnstadium. Författaren diskuterar att olika sömnstadier medför varierande elektrisk aktivitet i hjärnregionerna och att, beroende på vilket mönster den elektiska aktiviteten har, kan ha olika påverkan på de epileptiska neuronerna. Till exempel sågs inga krampanfall inträffa i REM-sömn (rapid eye movement) vilket är ett sömnstadium som anses verka inhiberande på epileptisk aktivitet. Detta till skillnad från NREM-sömn (non-REM), vilken orsakar synkron elektrisk aktivitet i hjärnan, vilket ökar risken att utlösa ett krampanfall (Herman *et al.*, 2001). Möjligen har NREM-sömn och olika sömnstadier även betydelse för utvecklandet av krampanfall på hund då de flesta anfall inträffar under nattetid.

Hundars sömncykel skiljer sig dock från människans - människor sover framförallt mest på natten medan hundar sover/vilar mer kontinuerligt under dygnet. Detta skulle kunna medföra att krampanfall hos hundar, om kopplade till sömn, har större spridning över dygnet jämfört med människa. I denna studie sågs till exempel att 27,6 % av krampanfallen inträffade nattetid, medan motsvarande siffra från en humanstudie var 43,1 % (Herman *et al.*, 2001). Dessutom kan tänkas att färre krampanfall noterades dagtid på grund av att djurägare i större utsträckning lämnat sina hundar utan uppsikt (p.g.a. arbete etc.) och därför inte registrerat anfallet. En annan möjlig förklaring till varför få anfall ses dagtid kan vara att många hundar lämnas till dagis eller dagmatte – situationer som kan antas innebära mindre vila och mer aktivitet. Båda dessa resonemang till varför lägre noterad anfallsfrekvens ses dagtid bygger dock på att sömn eller vila utlöst krampanfallet.

Vidare har det även visats att tidpunkten för krampanfall hos människa varierar med lokalisation av epileptiskt fokus i hjärnan (Herman *et al.*, 2001; Pavlova *et al.*, 2014) och att detta även förefaller påverka i vilket sömnstadium krampanfallet utlöses (Herman *et al.*, 2001). Detta skulle även det kunna tänkas ha betydelse för hundar och förklara varför vissa individer får fler krampanfall dagtid (vakenhet) medan andra patienter framförallt får krampanfall på natten (sömn). Dock saknas studier utförda på hundar inom ämnet.

Söndagar var den veckodag då flest epileptiska krampanfall (15,7 %) inträffade (förväntan 14,2 %), och lägst antal krampanfall inträffade på torsdagar (12,2 %) (förväntan 14,2 %), men resultatet var ej statistiskt signifikant ($p > 0,05$). Söndag var även den veckodag med högst antal krampanfall per patient (2,57). Utvärderas istället anfallsfrekvens mellan helg- och vardag, ses en signifikant högre anfallsfrekvens på helgdagar jämfört med vardagar ($p < 0,05$). Därtill hade totalt 69,7 % av patienterna hade åtminstone ett krampanfall noterat på en helgdag. Medelantalet krampanfall per patient och dag var även det högst för helgdagar (1,8 krampanfall/patient och dag). Ingen signifikant skillnad sågs dock mellan veckodagarna generellt, vilket överensstämmer med vad som tidigare beskrivits (Heynold *et al.*, 1997). Att flest krampanfall noterats på en helgdag skulle delvis kunna förklaras av att fler ”icke-vardagliga” händelser sker då så som aktivitet, resor, besök av främmande individer eller vistelse hos hundvakt. Dessa händelser kan anses som avvikande från den dagliga rutinen och vara associerade med stress - något som visats kunna initiera krampanfall hos hundar med idiopatisk epilepsi (Heynold *et al.*, 1997; Hülsmeier *et al.*, 2010). Därtill är det sedan tidigare känt att emotionell stress, ofta förknippat med större livshändelser i kombination med nervositet, kan initiera krampanfall hos människor med epilepsi (Nakken *et al.*, 2005). Dessutom skulle en högre anfallsfrekvens på helgen kunna bero på att fler djurägare antas vara lediga och befinna sig i hemmiljö och därför i högre utsträckning närvara vid krampanfall, medan det motsatta förhållandet kan tänkas råda på vardagar. Detta resonemang skulle i sådana fall kunna leda till en falskt hög anfallsfrekvens under helgdagar, och en falskt låg anfallsfrekvens under vardagar.

Även dygnsrytm (mer/mindre vakenhet/sömn) kan variera mellan helg- och vardag, vilket skulle kunna ha en inverkan på skillnader i anfallsfrekvens mellan vardagar och helgdagar. Sammanfattningsvis kan sägas att skillnader i anfallsfrekvens i förhållande till vardag/helgdag sannolikt beror på omständigheter förknippade med dessa dagar snarare än på veckodagen i sig.

Flest antal krampanfall sågs i maj (10 %) och lägst antal krampanfall i september (6,2 %), men resultatet uppvisade ingen statistisk signifikans ($p > 0,05$). Statistiskt signifikant ($p < 0,05$) var däremot fördelningen av anfallsfrekvens över årstider, där högst anfallsfrekvens sågs under våren (28,4 %) och lägst antal krampanfall under hösten (21,9 %). Detta resultat överensstämmer dock inte med de observationer som gjorts inom humanmedicinen, där högst anfallsfrekvens generellt setts på vintern (Motta *et al.*, 2011; Clemens *et al.*, 2013). En förklaring till att människor får fler krampanfall under vintern anses kunna vara ett minskat upptag av D-vitamin (1,25-dihydroxyvitamin), vilket visats ha antikonvulsiv effekt (Kalueff *et al.*, 2005; Holló *et al.*, 2012). Hos hund med epilepsi har inte samma mönster undersökts, det är således okänt om D-vitamin har antikonvulsiv effekt även på hundar. Därtill

syntetiserar och metaboliserar inte hundar D-vitamin på samma sätt som människa varför mängd solljus troligen inte har samma inverkan på anfallsfrekvens hos hundar. Vidare kan spekuleras i att solljus därutöver kan tänkas ha andra effekter på människor, bland annat innebär längre dagar i regel att människor blir piggare, något som även det kan inverka på att färre krampanfall hos människa ses sommartid (Clemens *et al.*, 2013).

Att den högsta anfallsfrekvensen ses under våren skulle istället kunna förklaras av årstidsbundna faktorer så som väderlek och levnadsvanor. Till exempel kan tänkas att det under våren förekommer fler oväder, vilket setts orsaka ökad anfallsfrekvens hos människa (Motta *et al.*, 2011). Teorin bakom varför oväder skulle framkalla krampanfall är ej helt klar, men författaren diskuterar bland annat att förändringar i atmosfäriskt tryck skulle kunna inverka. I den veterinärmedicinska studie (Heynold *et al.*, 1997) som berört väderlek, kunde dock ingen ökad anfallsfrekvens ses i samband med oväder. Det bör emellertid påtalas att Heynold *et al.* (1997) och Hülsmeier *et al.* (2010) utfört rasspecifika studier där mindre populationer studerats. Vidare medför våren längre och ljusare dagar – något som kan tänkas stimulera till mer uteaktivitet vilket kan innebära: längre och fler promenader, mer lek i parker, fler hundmöten med eventuell ökad hormonell påverkan, måltider utomhus/vistelse på uteserveringar etc. I regel tar de flesta djurägare med sina hundar vid sådana aktiviteter, vilket innebär högre stimulans och ibland eventuellt även större exponering för stressfyllda situationer och därför en eventuell ökad anfallsfrekvens. Stress är, som tidigare nämnt, en potentiellt anfallsutlösande faktor hos hund (Heynold *et al.*, 1997; Hülsmeier *et al.*, 2010) såväl som människa (Nakken *et al.*, 2005).

Lägst antal krampanfall noterades under hösten vilket istället är en årstid som innebär mörkare tider och kortare dagar. I och med detta kan det motsatta tänkas råda jämfört med under våren, det vill säga människor (och deras hundar) tenderar kanske att hålla sig mer inomhus, återgå till vardagliga rutiner efter sommaren, bli mindre aktiva utomhus etc. Mindre stress och mer rutin skulle tillsammans kunna förklara den lägre anfallsfrekvensen. Å andra sidan skulle lugnare tider kunna innebära att djuret sover och vilar mer, något som istället skulle kunna leda till ökad anfallsfrekvens.

Slutligen kan sägas att resultatet i denna studie visar på att det förekommer signifikant skillnad i anfallsfrekvens avseende tidpunkt på dygn, mellan helg- och vardagar och årstid. För månad och veckodag är variationen mindre uttalad (icke statistiskt signifikant). Det bör dock poängteras att det, oavsett vilken av ovanstående tidpunkter som studeras, förekommer stora individuella skillnader i vad som utlöser krampanfall. Trots att epilepsi per definition är en sjukdom som karaktäriseras av ”oprovocerade” krampanfall, så kan varje enskilt anfall betraktas om en produkt av inre och yttre faktorer. Därtill kan tänkas att det finns skillnader i vad som utlöser olika typer av krampanfall (klusteranfall, fokala respektive generaliserade anfall etc.). För att få djupare förståelse för sambandet krävs vidare studier på större populationer där fler inre, så väl som yttre, faktorer undersöks. Hundens temperament, bostads- och familjesituation samt levnadsrutiner kan alla ha potentiell inverkan på anfallsfrekvensen. Önskvärt vore därför ytterligare kartläggning av anfallsutlösande faktorer inom veterinärmedicinen.

Därutöver kan beskrivning av den enskilda individens krampanfall, och vad som initierar dem, vara av stor betydelse för både hund och dess ägare. Att leva med hund med epilepsi innebär att kontinuerligt leva med ovissheten om när nästa krampanfall kommer att inträffa - något som många gånger av djurägaren uppfattas tärande (Rohdin, C., Sveriges Lantbruksuniversitet, pers. medd., 2016). Att veta vad som framkallar krampanfallet på individnivå kan således göra det lättare att undvika att anfallet utlöses, samt att förutse när komplementerande antiepileptisk behandling krävs.

Begränsningar i arbetet utgörs bland annat av studiens retrospektiva utformning, vilken bland annat innebär att information om tidpunkt för anfall ibland saknas och att alla anfall inte registrerats, något som skulle kunna undvikas med en prospektiv studiedesign. Dessutom är det stor skillnad i hur många krampanfall som registrerats per patient, vilket kan snedfördela resultaten.

KONKLUSION

Resultatet visar att det finns en statistiskt signifikant variation av anfallsdistributionen över dygnet, där flest antal krampanfall inträffade under natt eller morgon, tidpunkter som ofta är förknippade med sömn. Signifikant högre anfallsfrekvens noterades på helgdagar i jämförelse med vardagar. Vidare kunde även ses, på en signifikant nivå, att krampanfall var vanligare under våren. Variationen i anfallsfrekvens avseende månad och veckodag var ej statistiskt signifikant.

TACK

Stort tack till min handledare Cecilia Rohdin för all vägledning och stöttning genom arbetets gång.

Även tack till min examinator Erling Strandberg.

REFERENSER

- Berendt, M., Farquhar, R. G., Mandigers, P. J. J., Pakozdy, A., Bhatti, S. F. M., De Risio, L., Fischer, A., Long, S., Matiasek, K., Muñana, K., Patterson, E. E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M.B., Rusbridge, C., Stein, V. M., Tipold, A. & Volk, H. A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*, 11.
- Bhatti, S. F. M., De Risio, L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V. M., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R. G., Fisher, A., Long, S., Lösher, W., Mandigers, P. J. J., Matiasek, K., Pakozdy, A., Patterson, E. E., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Rusbridge, C. & Volk, H. A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research*, 11.
- Casal M. L., Munuve, R. M., Janis, M. A., Werner, P. & Henthorn, P. S. (2006). Epilepsy in Irish Wolfhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20:131-135.
- Clemens, Z., Holló, A., Kelemen, A., Rásonyi, G., Fabó, D., Halász, P., Janszky, J. & Szűks, A. (2013). Seasonality in Epileptic Seizures. *Journal of Neurology & Translational Neuroscience*, 1:2016.
- De Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R., Fischer, A., Long, S., Mandigers, P. J., Matiasek, K., Packer, R. M., Pakozdy, A., Patterson, N., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Batlle, M. P., Rusbridge, C. & Volk, H.A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research*, 11.
- De Risio, L., Freeman, J. & Shea, A. (2016). Evaluation of quality of life of carers of Italian spinoni with idiopathic epilepsy. *Veterinary Record Open*, 10:1136.
- Fredsø, N., Sabers, A., Toft, N., Møller, A. & Berendt, M. (2016). A single-blinded phenobarbital-controlled trial of levetiracetam as mono-therapy in dogs with newly diagnosed epilepsy. *The Veterinary Journal*, 208:44-49.
- Gaskill, C. L. & Cribb, A. E. (2000). Pancreatitis associated with potassium bromide/phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 41:555-558.
- Herman, S. T., Walczek T. S. & Bazil C. W. (2001). Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle. *Neurology*, 56:1453-1459.
- Heske, L., Nødtvedt, A., Jäderlund, K. H., Berendt, M. & Egenvall, A. (2014). A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis. *The Veterinary Journal*, 202:471–476.
- Heynold, Y., Faissler, D., Steffen, F. & Jaggy, A. (1997). Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *Journal of Small Animal Practice*, 38:7-14.
- Holló, A., Clemens, Z., Kamondi, A., Lakatos, P. & Szűcs, A. (2012). Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: A pilot study. *Epilepsy and Behavior*, 24:131-133.
- Hülsmeier, V. L., Fischer, A., Mandigers, P. J. J., De Risio, L., Berendt, M., Rusbridge, C., Bhatti, S. F. M., Pakozdy, A., Patterson, E. E., Platt, S., Packer, R. M. A. & Volk, H. A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic origin in purebred dogs. *BMC Veterinary Research*, 11.
- Hülsmeier, V., Zimmermann, R., Brauer, C., Sauter-Louis, C. & Fischer, A. (2010). Epilepsy in Border Collies: Clinical Manifestation, Outcome, and Mode of Inheritance. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24:171–178.
- Jaggy, A. & Bernadini, M. (1998). Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *Journal of Small Animal Practice*, 39:23-29.

- Jaggy, A., Faissler, D., Gaillard, C., Srenk, P. & Graber, H. (1998). Genetic Aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *Journal of Small Animal Practice*, 39:275-280.
- Kalueff, A. V., Minasyan, A. & Tuohimaa, P. (2005). Anticonvulsant effects of 1,25-dihydroxyvitamin D in chemically induced seizures in mice. *Brain Research Bulletin*, 67:156-160.
- Kathmann, I., Jaggy, A., Busato, A., Bärtschi, M. & Gaillard, C. (1999). Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese Mountain dog. *Journal of Small Animal Practice*, 40:319-325.
- Kearsley-Fleet, L., O'Neill, D. G., Volk, H. A., Church, D. B. & Brodbelt, D. C. (2013). Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Veterinary Record*, 172:338.
- Knowles, K. (1998). Idiopathic Epilepsy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13:144-151.
- Monteiro, R., Adams, V., Keys, D. & Platt, S. R. (2012). Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. *Journal of Small Animal Practice*, 53:526-530.
- Motta, E., Gotba, A., Bal, A., Kazibutowska, Z. & Strzata-Orzet, M. (2011). Seizure frequency and bioelectric brain activity in epileptic patients in stable and unstable atmospheric pressure and temperature in different seasons of the year – a preliminary report. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 45:561-566.
- Muñana, K. R., Thomas, W. B., Inzana, K. D., Nettifee-Osborne, J. A., McLucas, K. J., Olby, N. J., Mariani C. J. & Early, P. J. (2012). Evaluation of Levetiracetam as Adjunctive Treatment for Refractory Canine Epilepsy: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26:341-348.
- Nakken, K. O., Solaas, M. H., Kjeldsen, M. J., Friis, M. L., Pellock, J. M. & Corey, L. A. (2005). Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy & Behaviour*, 6:85-89.
- Patterson, E. E., Armstrong, P. J., O'Brien, D. P., Roberts, M. C., Johnson, G. S. & Mickelson, J. R. (2005). Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniels. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 226:54-58.
- Patterson, E. E., Mickelson, J. R., Da, Y., Roberts, M. C., McVey, A. S., O'Brien, D. P., Johnson, G. S. & Armstrong, P. J. (2003). Clinical Characteristics and Inheritance of Idiopathic Epilepsy in Vizslas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17:319-325.
- Pavlova, M. K., Shea, S. A. & Bromfield, E. B. (2004). Day/night patterns of focal seizures. *Epilepsy and behavior*, 5:44-49.
- Podell, M. & Fenner, W. R. (1993). Bromide Therapy in Refractory Canine Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7:318-327.
- Podell, M. (1995). The Use of Diazepam Per Rectum at Home for the Acute Management of Cluster Seizures in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9:68-74.
- Rundfeldt, C., Gasparic, A. & Wlaz, P. (2014). Imepitoin as novel treatment option for canine idiopathic epilepsy: pharmacokinetics, distribution, and metabolism in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37:421-434.
- Short, A. D., Dunne, A., Lohi, H., Boulton, S., Carter, S. D., Timofte, D. & Ollier, W. E. R. (2011). Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: an epidemiological approach, *Veterinary Record*, DOI: 10.1136/vr.d1901.
- Smith, P. M., Talbot, C. E. & Jeffery, N. D. (2008). Findings on low-field cranial MR images in epileptic dogs that lack interictal neurological deficits. *The Veterinary Journal*, 176:320-325.
- Steinberg, M. & Faissler, D. (2004). Levetiracetam Therapy for longterm idiopathic epileptic dogs. *ACVIM Abstracts, Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 18:410.
- Tipold, A., Keefe, T. J., Löscher, W., Rundfeldt, C. & De Vries, F. (2014). Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38:160-168.

- Van Meervenne, S. A. E., Volk, H. A. & Van Ham, L. M. L. (2015). Association between Estrus and Onset of Seizures in Dogs with Idiopathic Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29:251–253.
- Wessmann, A., Volk, H. A., Packer, R. M. A., Ortega, M. & Anderson, T. J. (2016). Quality-of-life aspects in idiopathic epilepsy in dogs. *Veterinary Record*, DOI: 10.1136/vr.103355.
- Volk, H. A., Matiasek, L. A., Feliu-Pascual, A. L., Platt, S. R. & Chandler, K. E. (2008). The efficacy and tolerability of levetiracetam in pharmaco-resistant epileptic dogs. *The Veterinary Journal*, 176:310-319.