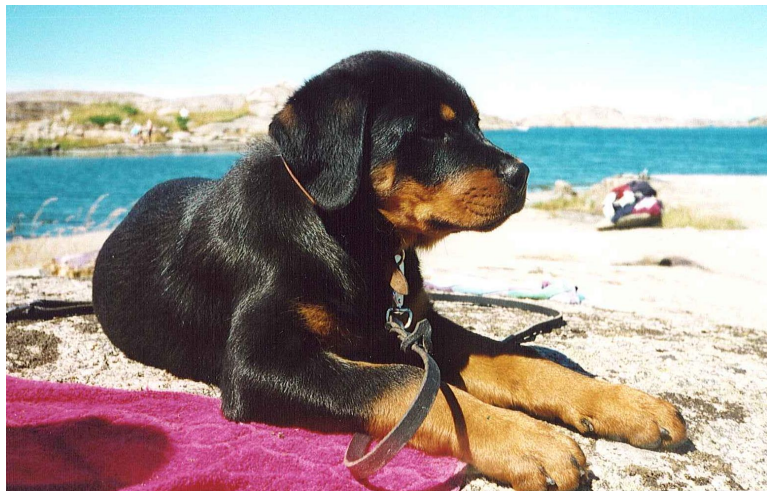




Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Alternativ och komplement till medicinsk behandling av epilepsi hos hund

Sofia Wulcan



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014: 78

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2014



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Alternativ och komplement till medicinsk behandling av genetisk epilepsi hos hund

Alternatives and complements to medical treatment of canine epilepsy

Sofia Wolcan

Handledare:

Jan Hultgren, SLU, Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2014

Omslagsbild: Kenneth Wolcan (

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2014:78
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Anfall, epilepsi, alternativ behandling, komplement, hund

Key words: Seizures, epilepsy, alternative treatment, complements, dog

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	3
EPILEPSI – BESKRIVNING AV SJUKDOMEN	3
<i>Olika faser av anfall.....</i>	<i>4</i>
<i>Klassificering av anfall.....</i>	<i>5</i>
<i>Olika former av epilepsi.....</i>	<i>5</i>
MEDICINSK BEHANDLING	6
ALTERNATIV BEHANDLING	7
<i>Kirurgi.....</i>	<i>7</i>
<i>VNS – vagusnervsstimulering</i>	<i>7</i>
<i>Akupunktur.....</i>	<i>8</i>
<i>Ketogen diet</i>	<i>9</i>
<i>Hypoallergen diet</i>	<i>9</i>
DISKUSSION	10
SLUTSATS.....	12
LITTERATURFÖRTECKNING	13

SAMMANFATTNING

Epilepsi är ett tillstånd med återkommande oprovocerade krampanfall under en längre tid, och är den vanligaste förekommande neurologiska sjukdomen hos hund. Krampanfall uppstår då det blir en obalans mellan de excitatoriska och de inhibitoriska signalerna i hjärnan vilket leder till en okontrollerad urladdning av neuron. Ett anfall består av olika faser; prodromal, aura, iktus, postiktus och interiktus. Epilepsi hos hund delas in i genetisk epilepsi, strukturell epilepsi och epilepsi av okänd orsak.

Epilepsi behandlas vanligtvis med medicin i form av fenobarbital, kaliumbromid eller benzodiazepiner. Dessa substanser verkar på olika sätt i hjärnan för att motverka att ett krampanfall uppkommer eller för att bryta ett pågående anfall. Tyvärr är många av hundarna som lider av epilepsi mer eller mindre okänsliga för behandlingen, studier visar att upp till 30% av hundarna beräknas få återkommande anfall trots behandling med läkemedel. Syftet med den här litteraturgenomgången var att undersöka om det finns andra metoder än läkemedel som kan användas för att behandla epilepsi hos hund.

Det finns ett flertal olika metoder som används på humansidan för att behandla epilepsi hos individer som inte svarar på läkemedelsbehandling. Exempel på detta är kirurgi, olika dieter, akupunktur och vagusnervsstimulering. Dessa fyra metoder har även studerats på hund med epilepsi. Vid ett kirurgiskt ingrepp lokaliserar man och avlägsnar det område i hjärnan där anfallet startar. En annan kirurgisk metod som studerats på hund är att göra en avdelning i corpus callosum vilket förhindrar att ett anfall som startar i ena hjärnhemisfären inte kan sprida sig till andra hemisfären. Dieter som använts är ketogen diet och hypoallergen diet. Vid en ketogen diet har man ett högt intag av fett och ett lågt intag av kolhydrater vilket leder till en metabolisk ketos. Hos vissa människor har man sätt att en hypoallergen diet har kunnat ge en minskad anfallsfrekvens, men det är ett område som det har forskats väldigt lite inom när det gäller hund. Akupunktur kan ske antingen med akupunktur nålar eller med implantat av guldpärlor, och har i studierna på hund haft relativt positiva resultat. Vagusnervsstimulering har försöksmässigt uppnåtts med två olika metoder; okulär kompression och insättande av en pacemaker-liknande apparat som stimulerar vagusnerven.

Många individer verkar vara i behov av ytterligare behandling än läkemedelsbehandling för att minska antalet krampanfall eller för att bli helt anfallsfria. De studier som har gjorts på hund är i de flesta fall små, med få individer och utförda under en kort tidsperiod och resultaten varierar. En del av resultaten talar dock för att det skulle vara av värde med fortsatt forskning för att ytterligare utvärdera metodernas effektivitet som alternativ eller komplement till läkemedelsbehandling av epilepsi hos hund.

SUMMARY

Epilepsy is a condition of recurrent seizures for a long time, and is the most common neurological disease in dogs. Seizures occur when there is an imbalance between the excitatory and inhibitory signals in the brain, leading to an uncontrolled discharge of the neurons. A seizure consists of different phases; prodromal, aura, ictus, postiktus and interiktus. Epilepsy in dogs is divided into genetic epilepsy, structural epilepsy and epilepsy of unknown cause.

Epilepsy is usually treated with medication in the form of phenobarbital, potassium bromide or benzodiazepines. These compounds act differently in the brain to prevent seizures from arising or to disrupt an ongoing seizure. Unfortunately, many of the dogs with epilepsy are refractory to treatment, studies show that up to 30 % of dogs are expected to have recurrent seizures despite treatment with medications. The purpose of this literature review was to examine whether there are other methods than drugs that can be used to treat epilepsy in dogs.

There are several methods used in humans to treat epilepsy in individuals who do not respond to drug therapy. Examples are surgery, different diets, acupuncture and vagal nerve stimulation. These four methods have also been studied in dogs with epilepsy. During a surgical procedure the area in the brain where the seizure starts is located and removed. Another surgical method that has been studied in dogs is to make a section of the corpus callosum, which prevents an attack that starts in one brain hemisphere from spreading to the other hemisphere. Diets used are the ketogenic and hypoallergenic diet. A ketogenic diet has a high intake of fat and a low intake of carbohydrates, which leads to metabolic ketosis. In some people a hypoallergenic diet has been able to provide a reduction in seizure frequency, but it is an area that has been researched very little when it comes to dogs. Acupuncture can be done either with acupuncture needles or with implants of gold beads, and the studies on dog had relatively positive results. Vagal nerve stimulation has been achieved experimentally by two different methods; ocular compression and insertion of a pacemaker-like device that stimulates the vagal nerve.

Many individuals seem to be in need of further treatment other than drugs to reduce the number of seizures, or to become completely seizure free. The studies that have been done on dogs are in most cases small, with few individuals, conducted over a short period of time and the results vary. Many of the results suggest that it would be of value in future research to further evaluate the effectiveness of the method as an alternative or complement to medical treatment of epilepsy in dogs.

INLEDNING

Epilepsi är den vanligast förekommande neurologiska sjukdomen hos hund och prevalensen beräknas ligga mellan 0,5 och 5,7 %, beroende på ras (Chandler, 2006). Enligt en undersökning av de vanligaste dödsorsakerna hos försäkrade hundar i Sverige 1995-2000 (Bonnett et al., 2005) stod neurologiska sjukdomar som nummer fem på listan, och av dem var genetisk epilepsi och epileptiska anfall dominerande i antal (Bonnett et al., 2005). Epilepsi är ett tillstånd med oprovocerade krampanfall som återkommer under en längre tid och som orsakas av en obalans mellan de exciteriska och de inhibitoriska signalerna i hjärnan (Thomas & Dewey, 2008).

Att ha en hund som lider av epilepsi är ofta påfrestande för djurägaren, då ett epileptiskt krampanfall kan vara oförutsägbart och uppfattas som en otäck upplevelse av omgivningen. Det är ett tillstånd där behandlingen handlar om att lindra, inte bota. Trots livslång behandling och medicinering flera gånger om dagen kan anfallen återkomma med mer eller mindre regelbundna intervall, i resten av hundens liv. Olika studier visar att 25-30% av epileptiska hundar beräknas få återkommande anfall, trots läkemedelsbehandling (Moore, 2013, Heynold et al., 1999, Matthews et al., 2012)

En hög andel av behandlade individer som inte blir anfallsfria visar på ett behov av att undersöka andra sätt än de klassiska läkemedlen att behandla epilepsi. I den här litteraturstudien vill jag undersöka i vilken utsträckning det finns andra sätt än medicinering att behandla eller lindra epilepsi hos hund, antingen som alternativ till eller i kombination med läkemedel.

MATERIAL OCH METODER

För att hitta vetenskapliga artiklar användes framförallt databaserna Web of Science, Science Direct och Google Scholar. I dessa användes olika kombinationer av sökorden: dog*, canin*, epilep*, idiopathic epilep*, refractory epilep*, treatment, therap*, ketogenic, diet, VNS, acupunct* och alternative treatment. Från de träffar som erhöles i databaserna valdes de mest relevanta publikationerna ut. Det var även av stor hjälp att använda referenslistorna i de artiklar som hittades via databaserna.

LITTERATURÖVERSIKT

Epilepsi – beskrivning av sjukdomen

Epileptiska krampanfall kan uppstå när det blir en obalans mellan exciteriska och inhibitoriska signaler i hjärnan, som resulterar i för kraftiga exciteriska signaler vilket leder till en okontrollerad urladdning av nervceller (Glass & Lahunta, 2009).

Det initiala anfallet involverar ibland endast ett fåtal ostabila neuron som spontant laddas ur vilket i sin tur kan inducera närliggande neuron att ladda ur. Detta resulterar i en progressiv

spridning av urladdningen av neuron i hjärnan, eller en generalisering, av anfallet (Glass & Lahunta, 2009).

Alla typer av återkommande krampanfall räknas dock inte som epilepsi. Andra slag av sådana anfall kallas för reaktiva anfall. De är en reaktion av en normal hjärna på något som provocerar den, exempelvis en övergående systemisk sjukdom, toxisk reaktion eller fysiologisk stress (Podell, 2013). Eftersom dessa anfall försvinner när den bakomliggande orsaken försvinner och man inte kan identifiera något onormalt i hjärnan används inte termen epilepsi för att beskriva dessa anfall (Munana, 2013).

Olika faser av anfall

Ett epileptiskt anfall kan delas in i olika faser; prodromal fas, aura, iktus, postiktus (Heynold et al, 1997, Berendt & Gram, 1999) och interiktus (Glass & Lahunta, 2009). Dessa olika faser kan i vissa fall påverkas av olika typer av behandling, och man kan även i en del fall se förbättring i enskilda faser.

Den prodromala fasen uppträder mellan 45 minuter upp till ett dygn innan själva krampanfallet (Heynold et al., 1997, Thomas & Dewey, 2008). Hunden kan då uppvisa ett förändrat beteende, vara rastlös, orolig, kräkas eller salivera med mera.

Aura är den initiala aktiveringen av en ensam grupp neuron i hjärnan och består ofta av ett upprepande av ett visst beteende (Berendt & Gram, 1999). Under denna fas kan hunden under några sekunder vara helt stilla och stirra tomt ut i luften, gå runt i cirklar, ofta med kroppen böjd åt samma håll vid varje tillfälle, eller andra liknande stereotypa beteenden. Fasen är oftast relativt kort, cirka 30 sekunder, och följs av själva krampfaset (Heynold et al., 1997). Skillnaden mellan prodromal och aura är att den prodromala fasen håller i sig längre och är inte förknippad med onormal aktivitet i hjärnan, medan aura varar en kort tid och orsakas av onormal elektrisk aktivitet (Thomas & Dewey, 2008).

Under iktus, som är själva krampfaset, ramlar hunden omkull och förlorar ofta medvetandet. Detta följs av en krampfaset som kan hålla i sig i några sekunder upp till några minuter (Heynold et al., 1997).

Fasen efter krampanfallet, postiktus, varierar mycket mellan olika individer. Den kan sträcka sig från någon timma upp till dagar (Heynold et al., 1997, Glass & Lahunta, 2009). Hunden är ofta orolig, kan uppvisa blindhet, förvirring och aggressivitet (Heynold et al., 1997, Thomas & Dewey, 2008). Hunden kan även sova djupt under en längre tid precis efter anfallet eller uppvisa hyperphagi (Glass & Lahunta, 2009).

Perioden mellan anfallen, efter det att patienten har återhämtat sig från postiktus kallas interiktal fas (Glass & Lahunta, 2009).

Klassificering av anfall

Epileptiska anfall klassas som isolerade anfall, klusteranfall eller status epilepticus (Glass & Lahunta, 2009, Berg et al., 2010). Ett isolerat anfall är ett ensamt krampanfall under en 24-timmarsperiod. Ett klusteranfall består av två eller flera anfall inom en 24-timmars period, där patienten hinner återhämta sig mellan de olika anfällen och en interiktal fas fås. Status epilepticus är ett tillstånd då ett anfall håller i sig i mer än fem minuter eller när en serie av anfall inträffar utan att fullt medvetande återfås mellan anfällen. Både klusteranfall och status epilepticus anses vara akuta tillstånd (Glass & Lahunta, 2009, Berg et al., 2010), eftersom långa krampanfall kan leda till hjärnskador. Inom dessa klasser kan anfällen sedan dels in i fokala eller generaliserade anfall (Berg et al, 2010).

Fokala anfall är spontana urladdningar av en liten grupp neuron i hjärnan, utan spridning till andra delar av hjärnan (Glass & Lahunta, 2009). De ses ofta som antingen enkla motoriska anfall så som ryckningar i ansiktsmusklerna, flexion av ett specifikt ben eller att huvudet böjs åt en sida (Glass & Lahunta, 2009, Berg et al., 2010) eller som ett onormalt beteende. Exempel på sådant beteende kan vara oprovocerad aggression, vokalisering, jagande av svansen med mera. Mer komplexa beteendeförändringar inkluderar ofta även påverkan på medvetandet. Fokala anfall är vanligen associerade med fokala intrakraniella förändringar eller skador (Podell, 2013).

Generaliserade anfall involverar vanligen båda hjärnhalvorna, men kan även utvecklas från ett fokalt anfall. Till skillnad från fokala anfall behöver inte generaliserade anfall vara förknippade med skador i hjärnan (Podell, 2013). Medvetlöshet är vanligt och är ibland det första tecken man ser (Thomas & Dewey, 2013).

Den vanligaste typen av generaliserade anfall man ser hos hund med epilepsi är toniskt-kloniskt anfall (Thomas & Dewey, 2013). Den första fasen av anfallet är en toniskfas, då det sker en ihållande kontraktion av alla muskler. Djuret förlorar medvetandet och ramlar omkull, vanligen på sidan. Andningen är ofta oregelbunden eller upphör och cyanos är vanligt. Det är vanligt att djuret saliverar, urinerar och defekerar. Denna fas håller i sig ungefär i en minut innan den kloniska fasen börjar. Under denna fas ses symmetriska kramper i hela kroppen och ofta ses springrörelser i benen och tuggande rörelser (Thomas & Dewey, 2013).

Olika former av epilepsi

Epilepsi hos hund brukar delas in i är genetisk epilepsi, strukturell epilepsi och epilepsi av okänd orsak.

Genetisk epilepsi kallas även idiopatisk eller primär epilepsi (Thomas & Dewey, 2013, Podell, 2013). Sjukdomen uppträder ofta mellan 6 månader och 6 års ålder, men kan även ses hos både yngre och äldre individer (Glass & Lahunta, 2009). Inom vissa raser har man en stark misstanke om att epilepsin är genetisk betingad, och inom vissa raser är det bekräftat att den är det (Thomas & Dewey, 2013, Podell, 2013, Berendt & Gram, 1999). Anfällen är i huvudsak återkommande generaliserade, tonisk-kloniska men olika varianter av fokala anfall kan även ses (Thomas & Dewey, 2013, Glass & Lahunta, 2009). Typiskt för denna form av

epilepsi är att man inte kan hitta någon bakomliggande neural orsak till anfällen (Berendt & Gram, 1999, Thomas & Dewey, 2013). Anfällen uppstår spontant och vanligen under natten eller när hunden ligger och vilar (Thomas & Dewey, 2013). Hos vissa hundar kan anfällen även framkallas av ett specifikt stimulus, såsom höga ljud eller stressande situationer (Thomas & Dewey, 2013).

Genetisk epilepsi verkar vara ett relativt nytt begrepp i litteraturen. Många av de publikationer som refereras till i denna uppsats skrevs innan begreppet ”genetisk epilepsi” började användas och benämner därmed denna form av epilepsi som idiopatisk. För att vara konsekvent och undvika förvirring kommer fortsättningsvis begreppet genetisk epilepsi användas.

Strukturell epilepsi kallas även symtomatisk eller sekundär epilepsi (Munana, 2013). Strukturella anfall är ett direkt resultat av en strukturell förändring i hjärnan, exempelvis en tumör eller inflammatorisk sjukdom (Munana, 2013). Hundar i alla åldrar kan drabbas. Eftersom anfällen orsakas av en förändring i hjärnan är anfällen ofta fokala och de kliniska symtomen speglar var i hjärnan förändringen sitter (Bagley et al., 1996, Podell, 2013)

Epilepsi av okänd orsak kallas även ”troligtvis symtomatisk” eller ”kryptogen”. Dessa anfall uppstår utan att man kan hitta en bakomliggande neurologisk orsak, men när man har en stark misstanke om att det finns en mer specifik etiologi (Bagley et al., 1996, Podell, 2013, Munana, 2013).

Medicinsk behandling

Under ideala förhållanden är målet med läkemedelsbehandling självklart att djuret ska vara helt fritt från anfall och inte ha några bieffekter. Tyvärr är detta något som sällan uppnås. Olika studier visar att 25-30 % av hundarna med epilepsi kommer få återkommande krampanfall trots daglig, livslång medicinering (Moore, 2013, Heynold et al., 1999, Matthews et al., 2012), så kallad farmakaresistent eller terapieresistent epilepsi. Det verkliga målet med behandling blir då istället att minska frekvens och allvarlighetsgrad av anfällen till en nivå som inte påverkar livskvaliteten för djuret eller djurägaren alltför mycket, samtidigt som man försöker undvika alltför kraftiga biverkningar (Thomas & Dewey, 2008, Panzer & Chrisman, 1994).

De läkemedel som vanligen används är fenobarbital, kaliumbromid och benzodiazepiner. (Thomas & Dewey, 2008). Fenobarbital är det preparat som oftast används i första hand till hundar med epilepsi. Dess verkningsmekanism består av att det ökar neuronernas svar på den hämmande transmittorsubstansen gammaaminosmörtsyra, GABA. Det har även en antiglutamaterisk effekt och minskar inflödet av kalcium till cellerna. Vanliga biverkningar som är dosberoende är sederig, ataxi, polyuri, polydipsi och polyfagi. Vid för höga serumkoncentrationer är fenobarbital levertoxiskt (Thomas & Dewey, 2008).

Kaliumbromid används ofta i kombination med fenobarbital när krampanfallen inte kan kontrolleras tillräckligt med enbart fenobarbital. Bromidjonen kan ta sig in i neuronerna via kloridjonkanaler, och kan sedan hypelpolarisera neuronets membran. Sederig, kräkning,

polydipsi, polyuri, polyfagi, hyperaktivitet och hudutslag är vanliga dosberoende biverkningar. Ataxi i bakbenen kan även ses. (Thomas & Dewey, 2008).

Benzodiazepiner verkar antikonvulsivt genom att förstärka GABAs effekt i hjärnan. Det kan ges antingen intravenöst eller rektalt, och används som akutbehandling för att avbryta pågående krampanfall (Thomas & Dewey, 2008).

Alternativ behandling

Det finns ett flertal olika metoder förutom läkemedelsbehandling som länge har använts till människor med epilepsi som inte har blivit tillräckligt hjälpta av läkemedel. En del av dessa har nu även börjat undersökas på veterinärsidan.

Kirurgi

Kirurgi används till människor med en viss typ av farmakoresistent epilepsi. En av de kirurgiska metoderna går ut på att man identifierar området i cortex där anfallet startar och kirurgiskt avlägsnar den delen (Thomas & Dewey, 2008). Den här metoden har funnits som behandlingsform på människa i över 50 år (Dunn, 1999). Möjligheten att identifiera området där anfallet startar hos djur är idag begränsad, och av den anledningen har metoden inte använts så mycket inom veterinärmedicinen (Dunn, 1999, Thomas & Dewey, 2008). Metoden kan dessutom kompliceras om det finns mer än ett startfokus för anfällen i hjärnan, eller om avlägsnande av de krampsakande neuronerna leder till oacceptabla neurologiska effekter (Munana et al., 2002).

En annan kirurgisk metod som skulle kunna användas är kallosotomi, det vill säga en avdelning av corpus callosum. Denna metod skulle kunna förhindra att ett anfall som startar i den ena hjärnhemisfären sprids via corpus callosum till den andra hemisfären och på så sätt orsaka ett generaliserat anfall (Munana et al., 2002, Dunn, 1999). En teknik för att göra detta finns beskrivet av Bagley et al. (1996) men tekniken har bara använts på ett fåtal djur, och inga längre studier med ett större antal djur har gjorts, varför det inte går att dra några slutsatser om behandlingsresultaten.

VNS – vagusnervsstimulering

En relativt ny metod att behandla epilepsi på hos människa är vagusstimulering (VNS). Mekanismen bakom den antiepileptiska effekten som stimulering av vagusnerven har är ännu inte helt känt (Munana et al., 2002).

Munana et al. (2002) undersökte säkerheten och effektiviteten av vagusnervstimulering hos tio hundar med farmakoresistent epilepsi. En pacemaker-liknande apparat som var designad att ge intermitterande elektrisk stimulering av vagusnerven, opererades in i varje hund. Hundarna fördelades slumpvis i två stycken testgrupper. Båda grupperna genomförde två stycken 13-veckors testperioder, en med stimulering av vagusnerven och en kontrollperiod utan stimulering. Under de båda perioderna skulle ägaren dokumentera anfallsfrekvens, duration, intensitet och dessutom eventuella bieffekter. Ingen signifikant skillnad kunde ses i frekvens, duration eller intensitet av krampanfallen mellan de båda testperioderna. Dock kunde man

under de sista fyra veckorna av behandlingsperioden se en signifikant minskning (34,4%) i anfallsfrekvens.

Speciale och Stahlbrodt (1999) studerade stimulering av vagusnerven via okulär kompression, det vill säga tryck mot ögongloberna. I studien ingick sju hundar som led av epilepsi och resultatet av behandlingen varierade. En hund fick rytmiska ansiktsryckningar under behandling. Hos en hund avbröts anfall omedelbart vid okulär kompression. Två hundar behandlades enbart hemma av djurägaren, varav en uppgavs få minskad hjärtfrekvens och muskelrelaxering vid behandling och den andra djurägaren uppgav att behandling under aura hade förhindrat uppkomsten av två anfall. En hund som blev behandlad både hemma och på en klinik fick ingen effekt av behandlingen och hos en annan som behandlades på klinik kunde ett anfall avbrytas, men det hade ingen effekt på efterföljande anfall. Dock verkar behandlingen kunna förhindra att ett anfall startar, eftersom båda dessa hundar fick anfall direkt efter att kompressionen avbrutits. Den sista hunden behandlades i hemmet av djurägaren. Ägaren var positiv till behandlingen och ansåg att den stoppat uppstart av anfall, eller i alla fall hade bidragit till att anfällen blev lindrigare så att rektal medicinering kunnat utföras.

Akupunktur

Det har gjorts många studier av behandling med akupunktur mot epilepsi hos hundar. Det används olika tekniker, bland annat implantation av guldpärlor eller användning av akupunktur nålar på specifika platser, så kallade akupunkter (Thomas & Dewey, 2008, Jeong et al., 2013, Klide & Farnbach, 1987).

I två olika studier tittade man på effekten av implantat av guldpärlor (Goiz-Maraquez et al., 2009, Klide & Farnbach, 1987). I den ena studien ville man mäta effekten av guldimplantering på 15 hundar som hade epilepsi som inte kunde kontrolleras med medicin. Man tittade både kliniskt på frekvensen anfall och använde elektroencefalografi (EEG) för att mäta den elektriska aktiviteten i hjärnan. Efter behandlingen iaktogs ingen signifikant skillnad i EEG, men det fanns däremot en skillnad i anfallsfrekvens och allvarlighetsgrad av anfällen mellan kontrollperiod och behandlingsperiod. Efter behandlingen uppvisade 9 av 15 hundar minst 50 % reduktion av antalet anfall under den 15 veckor långa uppföljningsperioden (Goiz-Maraquez et al., 2009). Den andra studien som mätte effekten av guldimplantat var lite mindre, och innehöll fem hundar. Alla fem hundarna visade någon förändring i anfallsmönster efter behandlingen; två fick en minskad frekvens anfall med samma medicinering som tidigare, men gick tillbaka till sitt tidigare mönster fem månader efter behandlingen. Tre hundar fortsatte ha färre anfall och fick även sänkt dos läkemedel (Klide & Farnbach, 1987).

I tre andra studier har man istället använt sig av akupunktur nålar. Janssen (1993) utförde en studie på elva hundar och av dessa fick nio hundar någon form av förbättring. Förbättringen varierade från inga anfall alls till en förkortad postiktal fas eller att den prodromala fasen försvann. Jeong et al. (2013) gjorde en annan studie omfattande sex hundar. Fem av dem fick akupunktur i kombination med sin vanliga anti-epileptiska medicin, och en hund fick enbart

akupunktur. Fem av de sex hundarna hade inga anfall under en 12 månaders uppföljningsperiod efter behandlingen, och en hund uppvisade ingen skillnad i anfallsfrekvens efter akupunkturbehandling. I den tredje studien som gjordes med akupunktur nålar (Panzer & Chrisman, 1993) deltog fem hundar. Hos en hund såg man ingen effekt av akupakturen och en hund fick sina anfallsperioder lite mer sällan men med samma intensitet, duration och frekvens. En tredje hund fick minskat antal anfall. De två sista hundarna som ingick i studien fick inga anfall under en fyramånaders uppföljningsperiod och behövde dessutom få sin läkemedels dos sänkt, eftersom de uppvisade tecken på en barbituratöverdos i form av depression, inkoordination och slöhet.

Ketogen diet

En ketogen diet innebär högt intag av fett och ett mycket lågt intag av kolhydrater. Det är en metod som användes redan på 1920-talet till barn med epilepsi och används även idag till en del barn som lider av vissa former av farmakaresistent epilepsi (Dahlin, år, Dunn, 2005, Munana, 2013). Effekten av dieten i kroppen liknar den som uppstår vid fasta – kroppens kolhydratdepåer töms och det bildas fria fettsyror och ketonkroppar när fett i kroppen istället bryts ner. Det är dock inte helt känt hur den ketogena dietens effekter i kroppen påverkar epilepsin, men det finns många olika teorier kring det (Dahlin, 2011, Munana, 2013). Ketonkroppar, fria fettsyror eller glukos restriktion verkar var för sig kunna kontrollera anfällen, men det finns bevis för att alla tre delarna behövs för att få effekten av dieten (Bough & Rho, 2007).

Patterson (2005) undersökte om det var någon skillnad på anfallsfrekvensen hos hundar med genetisk epilepsi som fick en ketogen diet jämfört med hundar som fick en ”kontrollerad diet”. Den senare dieten innehöll mer kolhydrater, mindre fett och mindre protein än den ketogena dieten. Testet varade i sex månader och anfallsfrekvens mättes vid 0, 0,5, 3 och 6 månader. Studien visade att hundar som fick en ketogen diet hade en signifikant högre koncentration av betahydroxybutyrat (BHB), som är en ketonkropp, i blodserum än den andra gruppen. Det var däremot ingen signifikant skillnad i anfallsfrekvens mellan grupperna, trots skillnaden i BHB-koncentration. BHB är den ketonkropp som framför allt mäts i blodet vid ketos, och har därför använts som ett mått på hur väl ketogena dieten har implementerats. Men det finns inga direkta bevis för att det är just den ketonkroppen som står för den antikonvulsiva effekten (Bough & Rho, 2007).

Studier av människa och råttor har visat att tillskott av essentiella fettsyror kan minska förekomsten och allvarlighetsgraden av anfall. I en studie (Matthews et al., 2012) fick 15 hundar omega-3-olja en gång dagligen i 12 veckor, följt av 12 veckor med tillskott av placebo (olivolja). Ägaren dokumenterade frekvens och intensitet av anfall samt eventuella bieffekter. Studien kunde inte påvisa någon signifikant skillnad i effekt mellan tillskott av omega-3 olja och olivolja (Matthews et al., 2012).

Hypoallergen diet

Det finns rapporter från studier på människa som talar för att allergi kan ha ett samband med bland annat epilepsi, och att en hypoallergen diet kan minska frekvensen av krampanfall. I två

litteratursammanställningar (Chandler, 2006, Munana, 2013) finns referenser till ett abstrakt som beskriver åtta hundar med epilepsi som var okänsliga mot läkemedelsbehandling, som fick en exkluderande diet. Av dessa åtta hundar visade sju stycken en minskad frekvens av anfall.

Collins (1994) beskriver flera hundar som tidigare drabbats av krampanfall där anfällen helt upphörde när hundarna utfodrats med en strikt kontrollerad diet. Antalet hundar i rapporten är väldigt litet och man beskriver inga detaljer om diagnostiska tester eller hur hundarna har följts upp över tiden.

DISKUSSION

Det finns ett flertal olika alternativ och kompletterande metoder till traditionell läkemedelsbehandling av epilepsi. Flera av dessa har under olika lång tid använts för att behandla farmakoresistent epilepsi hos människa. Det finns dock flera orsaker till att dessa metoder inte nödvändigtvis fungerar på hundar även om de har använts framgångsrikt på människa.

När det gäller den ketogena dieten finns det svårigheter att överföra den effekt som uppstår hos människa direkt till hund på grund av att metabolismen i hund och människa är väldigt olika och det verkar inte vara lika lätt att uppnå samma nivåer av ketos hos hund som hos människa (Puchowicz et al., 2000, Dunn, 2005). Det är heller inte helt utrett vad i dieten som faktiskt ger det antiepileptiska effekten. För att dieten ska ha effekt är det extremt viktigt att följa den diet som ordinerats just den individen, och att inget annat äts. Det är mycket lättare att kontrollera hos en människa, som dels är medveten om varför det är så viktigt att dieten följs och dels förstår konsekvenserna som uppkommer om dieten inte följs. Det är dessutom mycket svårare att kontrollera att en hund inte får i sig något annat än sitt eget foder, både i hemmet och framförallt när den är utomhus.

Det har inte gjorts så många studier på hund där man har tittat på den ketogena dietens effekter, och eftersom man inte riktigt vet vad det är som ger effekt är det också en metod som är svår att studera. I studien som innehöll tillskott av essentiella fettsyror, som kan vara en möjlig anledning att den ketogena dieten ger antiepileptisk effekt, kunde man inte se någon skillnad i effekt mellan tillskott av omega-3-olja och olivolja. Studien varade under en kort tid vilket kan vara faktor som påverkar effekten. Mängden omega-3-olja hundarna fick kan även ha varit för liten för att kunna uppvisa någon skillnad. Det var dessutom en ganska stor spridning i resultaten mellan hundarna vad gäller frekvensen anfall.

I den studie som gjordes av Munana (2002) av vagusnervstimulering kunde ingen skillnad påvisas mellan hela testperioden och kontrollperioden, men en signifikant skillnad kunde ses under de sista fyra veckorna. Behandlingen utfördes under 13 veckor, med en lika lång kontrollperiod. Eftersom effekten endast syntes de sista fyra veckorna kan det vara ett tecken på att behandlingen började få effekt, men eftersom även denna studie var liten och utfördes under en kort tid är det svårt att dra några slutsatser från resultaten. På Svenska Epilepsiförbundets hemsida kan man läsa att det kan ta från flera månader upp till ett år innan

behandlingen fått full effekt (Svenska Epilepsiförbundet). Det förefaller angeläget att utföra större vetenskapliga studier för att se om man kan påvisa någon effekt. Vagusnervsstimulering skulle kunna vara en behandlingsmetod för hundar med mycket svår epilepsi som inte kan kontrolleras med läkemedel, och som skulle behöva en sådan åtgärd för att höja livskvaliteten till en acceptabel nivå.

En annan metod som har studerats för att stimulera vagusnerven är okulär kompression. I den studien ingick bara sju hundar som alla fick varierade resultat. Också denna studie är för liten för att kunna dra några definitiva slutsatser från resultatet. Om man skulle kunna göra en större studie med någon form av kontrollperiod och visa att metoden har en viss effekt skulle det vara ett enkelt sätt att kunna påverka anfällen som ett tillägg till vanlig medicinering, just när anfällen uppkommer eller i den prodromala fasen för att stoppa uppkomst av ett anfall. Metoden är enkel för ägaren att använda, ingen operation eller större ingrepp behövs. Det skulle kunna användas för att lugna ett anfall så mycket att man kan administrera medicin intravenöst eller rektalt eller kunna transportera djuret till en klinik om anfallet är så pass kraftigt. Det skulle dessutom ge djurägaren en känsla av kontroll och förmåga att påverka ett förlopp som annars är väldigt oförutsägbart och obehagligt. En risk för djurägaren med behandlingen är att bli biten eller skadad på annat sätt under anfallet. Det vore därför angeläget med en veterinärledd utbildning av berörda djurägare på klinik.

Akupunktur har utförts med olika metoder, vilket i och för sig kan påverka resultaten. Akupunktur nålar som användes i några studier kan exempelvis ramla ut, och därmed få mindre effekt i jämförelse med implantat som sitter kvar längre. Ska ett större ingrepp göras, som att sätta in guldimplantat, måste hunden sövas eller sederas innan ingreppet utförs och även det kan vara en faktor som kan påverka resultatet (Goiz-Maraquez et al., 2009). Studier av effekten av akupunktur har haft relativt positiva resultat. Det kan dock vara svårt att dra några definitiva slutsatser från dem då det i många av studierna fattades kontrollgrupper, försöken var sällan blindade och det var ofta djurägaren som gjorde bedömningar om eventuell förbättring. Djurägarbedömning kan generellt sätt vara en faktor som kan påverka resultaten i studier då det som djurägare kan vara svårt att göra en objektiv bedömning av sitt eget djur. Men trots det pekar resultaten i studierna på att det skulle vara av värde att fortsätta forska på området och utföra större studier under längre tid. Akupunktur är en relativt ”snäll” behandlingsform, med få kända bieffekter (Klide & Farnbach, 1987). Det är en sak som talar för att använda akupunktur, i jämförelse med andra mer invasiva metoder, exempelvis kirurgi.

Kirurgi och hypoallergen diet är de två behandlingsmetoder som har utforskats minst. De studier som gjorts av hypoallergen diet (Chandler, 2006, Munana, 2013) tyder på att det skulle vara av intresse att forska vidare på effekten av en mer exkluderande diet, och utforska vilken typ av epilepsi som är mest behandlingsbar och exakt vad i dieten som behöver exkluderas för att få resultat. Skulle det vara en metod som kan hjälpa vissa individer är det som en relativt enkel åtgärd att ta för att minska krampanfall.

En anledning till att resultaten i studier om epilepsi kan vara svåra att dra några definitiva slutsatser från är att epileptiska anfall kan uppkomma oregelbundet och behandlingseffekten av en viss metod kan därför vara svår att utvärdera. Att en del hundar var symtomfria, hade

färre eller mildare anfall efter diverse behandlingar skulle helt enkelt kunna bero på slumpen. Studierna är i många fall små, med få individer och har generellt sätt varierande resultat. Trots detta tyder några av resultaten på att det skulle vara av intresse att satsa på större kliniska studier över en längre tid, för att ytterligare kunna utvärdera metoderna.

Slutsats

Det finns ett flertal olika metoder som har använts framgångsrikt på människor med olika former av epilepsi, som inte svarat på läkemedelsbehandling. Samma metoder har i studier testats på hundar med blandade resultat. En del av studierna talar för att det skulle vara av värde med ytterligare forskning för att utvärdera om metoderna kan användas som alternativ eller som komplement till läkemedelsbehandling av hundar med epilepsi som inte svarar tillfredsställande på läkemedelsbehandlingen.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Bagley, R.S., Harrington, M.L., Moore, M.P. (1996). Surgical treatments for seizures – adaptability for dogs. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, vol. 26, no. 24, ss. 827-842.
- Berendt, M., Gram, L. (1999). Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 13, ss. 14-20.
- Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J.H., van Em de Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Nordli, D., Plouin, P., Scheffer, I.E. (2010). Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, vol. 51, ss. 676-685.
- Bonnett B.N., Egenvall A., Hedhammar A., Olson P. (2005). Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995-2000: I. Breed-, gender-, age-, and cause-specific rates. *Acta Veterinaria Scandinavica*, vol. 46, ss.105-20.
- Bough, K.J., Rho, J.M. (2007). Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*, vol. 48, ss. 43-58.
- Chandler, K. (2006). Canine epilepsy: What can we learn from human seizure disorders? *The Veterinary Journal*, vol. 172, ss. 207-217.
- Collins, J.R. (1994). Seizures and other neurologic manifestations of allergy. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, vol. 24, no. 4, ss. 735-748.
- Dahlin, M. (2011) Ketogen kost kan hjälpa vid svår epilepsi hos barn. *Neurologi i Sverige*, nr. 3-11, ss. 34.37.
- Dunn, K. (2005). Complementary therapies for managing canine epilepsy. *Veterinary Times*, vol. 35, ss. 10-11.
- Engel, J. Chair, Jr. (2006). Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*, vol. 47, ss. 1558-1568.
- Glass, E., de Lahunta, A. (2009). *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. Sid 454-475. St. Louis: Elsevier
- Goiz-Maraquez, G., Cabellero, S., Solis, H., Rodriguez, C., Sumano, H. (2009). Electroencephalographic evaluation of gold wire implants inserted in acupuncture points in dogs with epileptic seizures. *Research in Veterinary Science*, vol. 86, ss. 152-161.

- Heynold, Y., Faissler, D., Steffen, F., Jaggy, A. (1997). Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 laborador retrievers: a long term study. *Journal of Small Animal Practice*, vol. 38, ss. 7-14.
- Janssens, L.A.A., (1993). Ear acupuncture for treatment of epilepsy in dogs. *Progress in Veterinary Neurology*, vol. 4, ss. 89-94.
- Jeong, J-H., Song, J-Y., Jo, H-G., Kim, J-M., Yoon, S-S., Park, C., Kim, S., Roh, S-S., Lee, B.H., Yang, C.H., Kim, H.Y. (2013). Simple acupoints prescription flow chart based on meridian theory: a retrospective study in 102 dogs. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, ss. 1-13.
- Klide, A.M., Farnbach, G.C. (1987). Acupuncture for the treatment of intractable, idiopathic epilepsy in five dogs. *Acupuncture & Electro-therapeutics Research*, vol. 12, ss. 71-74.
- Matthews, H., Granger, N., Wood, J., Skelly, B. (2012). Effects of essential fatty acid supplementation in dogs with idiopathic epilepsy: A clinical trial. *The Veterinary Journal*, vol. 191, ss 396-398.
- Moore, S.M. (2013). A clinical and diagnostic approach to the patient with seizures. *Topics in Companion Animal Medicine*, vol. 28, ss. 46-50.
- Munana, K.R. (2013). Management of refractory epilepsy. *Topics in Companion Animal Medicine*, vol. 28, ss. 67-71.
- Munana, K.R. (2013). Seizure management in small animal practise. *Veternary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 43, ss. 1127-1147.
- Munana, K.R., Vitek, S.M., Tarver, W.B., Saito, M., Skeen, T.M., Sharp, N.J.H., Olby, N.J., Haglund, M.M. (2002). Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 221, ss. 977-983.
- Panzer, R.B., Chrisman, C.L. (1994). An auricular acupuncture treatment for idiopathic canine epilepsy: a preliminary report. *American Journal of Chinese Medicine*, vol. 22, ss. 11-17.
- Patterson, E.E., Munana, K.R., Kirk, C.A., Lowry, S.R., Armstrong, P.J. (2005). Results of a ketogenic food trial for dogs with idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 19, ss. 421.
- Podell, M. (2013) Antiepileptic drug therapy and monitoring. *Topics in Companion Animal Medicine*, vol. 28, ss. 59-66.
- Podell, M. (2013) Seizures I: Platt, R., Olby, N.J. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. 4:e uppl. sid 117-135. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association
- Puchowicz, M.A., Smith, C.L., Bomont, C., Koshy, J., David, F., Brunengraber, H. (2000). Dog model of therapeutic ketosis induced by oral administration of R,S-1,3-butanediol diacetoacetate. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 11, ss. 281-287.

Speciale, J., Stahlbrodt, J.E. (1999). Use of ocular compression to induce vagal stimulation and aid in controlling seizures in seven dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 214, ss. 663-665.

Svenska Epilepsiförbundet (2014-02-15). *Vagusnervstimulering*.
<http://epilepsi.se/Vagusnervstimulering.html> [2014-02-15]

Thomas, W.B. (2010). Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, vol. 40, ss. 161-179.

Thomas, W.B., Dewey, C.W., (2008). *A Practical Guide to Canine & Feline Neurology*. 2:a uppl. sid 237-255. Ames: Wiley-Blackwell