

## GEBRUIKEN EIGENAARS VAN HONDEN MET IDIOPATHISCHE EPILEPSIE VAKER ALTERNATIEVE VOEDING EN VOEDINGSSUPPLEMENTEN?

Aantal woorden: 15830

Pauline Vynckier

Studentennummer: 01702553

Promotor: Fien Verdoodt

Promotor: Prof. dr. Myriam Hesta

Onderdeel van de Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de diergeneeskunde

Academiejaar: 2022 – 2023

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.*

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.*

## Voorwoord

Ik zou graag mijn promotor Fien Verdoodt bedanken voor haar begeleiding en haar vertrouwen tijdens het schrijven van mijn masterproef. Daarnaast wil ik graag mijn ander promotor professor dr. Myriam Hesta voor de bijkomende begeleiding bedanken. Als laatst zou ik graag mijn moeder en vriend willen bedanken voor de onvoorwaardelijke steun en begrip gedurende mijn gehele opleiding.

# Inhoudstafel

1. Samenvatting.....	6
2. Epilepsie .....	7
2.1 Definitie.....	7
2.1.1 Humane definitie .....	7
2.1.2 Veterinaire definitie .....	8
2.1.3 Veterinaire terminologie .....	8
2.2 Pathogenese .....	9
2.3 Uitingsvormen .....	11
2.4 Classificatie.....	12
3. Idiopathische epilepsie .....	14
3.1 Definitie.....	14
3.2 Diagnose.....	15
3.3 Medicamenteuze therapieën .....	15
3.3.1 Doel .....	16
3.3.2 Indicaties.....	16
3.3.3 Evaluatie therapie .....	17
3.3.4 Medicijnresistentie .....	18
3.3.5 Mogelijke preparaten.....	19
4. Mogelijke link tussen idiopathische epilepsie en het gastro-intestinaal microbioom.....	21
5. Rol van voeding bij idiopathische epilepsie .....	25
6. Probleemstelling .....	27
7. Doelstellingen .....	29
8. Materiaal en methoden .....	30
8.1 Literatuurstudie.....	30
8.2 Enquête.....	30
8.2.1 Opbouw .....	30
8.2.2 Verspreidingskanalen.....	31
8.2.3 Selectiecriteria .....	31
8.2.4 Verdere berekeningen .....	32
9. Resultaten .....	33
9.1 Profiel eigenaren.....	33
9.2 Profiel honden .....	34
9.3 Diagnosestelling .....	35
9.4 Behandeling honden .....	36
9.5 Voeding.....	37
10. Discussie.....	40
11. Conclusie .....	44
12. Referenties.....	45

## Afkortingenlijst

ABC – ATP binding cassette  
ABCB1 - ATP binding cassette subfamily B member 1  
ACTH - Adrenocorticotroop hormoon  
AMPA:  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionzuurreceptor  
ATP - Adenosinetriofosfaat  
BARF – Botten en rauw vlees  
BBB - Hersenbloedbarriere  
CRF - Corticotroop releasing factor  
EGG - Elektro-encefalografie  
Fb - Fenobarbital  
GABA -  $\gamma$ -aminoboterzuur  
GLAST - L-glutamaat/L-aspartaattransporter  
GLT – Glutamaattransporter  
Glu – Glutamaat  
GluR – Glutamaatreceptor  
HPA - Hypothalamus-hypofysaire- nier as  
5-HT – Serotonine  
IE – Idiopathische epilepsie  
KAR - Kaïnaatreceptoren  
KBr – Kaliumbromide  
KD – Ketogeen dieet  
KVV – Kant en klaar vers vlees  
IL – Interleukine  
ILAE- The International League Against Epilepsy  
IBE - The International Bureau for Epilepsy  
IVETF - The International Veterinary Epilepsy Task Force  
LPS – Lipopolysachariden  
MCT - Medium-chain triglyceriden  
MCT-KD - Medium-chain triglyceriden ketogeen dieet  
MRI – Magnetic resonance imaging  
MSR1 - Multidrug resistentie 1 gen  
NMDAR: N-methyl-D-aspartaatreceptor  
NO - Nitraatoxide  
P-gp - P-glycoproteïne  
SCFAs – Korte vetzuurketens  
TIER - De diagnose met een bepaald betrouwbaarheidsinterval volgens de International Veterinary Epilepsy Task Force  
WHO - World Health Organisation

# 1. Samenvatting

Epilepsie is een frequent voorkomend neurologische ziekte, waarbij het vooral om de vorm 'idiopathische epilepsie' (IE) gaat. Hoewel de aanvallen van een groot aantal van de honden door medicamenteuze therapieën onder controle en zonder ernstige neveneffecten worden gehouden, is er steeds één derde van de honden die niet op een voldoende wijze op de geneesmiddelen reageren. Omwille deze redenen werd er naar andere mogelijke therapieën gezocht zoals dieetwijzingen.

Er zijn verschillende speculaties over een mogelijke bidirectionele microbiota-darm-hersen as die het mogelijk zou maken om met behulp van een bepaald dieet de hersenen en dus de IE te beïnvloeden. Ondanks dat de voedingswijzigingen voor het management van de epilepsie een actueel onderwerp zijn geworden, is de kennis over de manier van het aanpassen door de hondeneigenaren beperkt. Voor zover geweten bestaat er naast deze masterproef slechts één ander enquête die dit onderwerp heeft onderzocht. In deze masterproef werd er met behulp van een enquête die via sociale media werd verspreid verschillende eigenaren met of zonder hond met IE bevraagd naar de verschillende voedingsgewoontes. Deze enquête vertegenwoordigt 893 honden, waarbij 756 gezonde honden, 137 honden met IE en 45 honden met IE die voldeden aan de diagnose met een betrouwbaarheidsinterval één volgens de International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF). In dit onderzoek werd gezien dat 46,6% van de eigenaren de voeding van hun hond na de TIER1 hebben veranderd en dat er nog 24,44% van de hondeneigenaren dit in overweging hebben genomen. De eigenaren die de voeding van hun hond na de TIER1 hebben aangepast, hebben dit gedaan op basis van een dierenarts (38,09%), andere hondeneigenaren (28,57%) of het internet (23,81%). Hoewel de voeding ook neveneffecten kan hebben, zoals het beïnvloeden van de serumwaardes van de aanvalswerende medicatie, wordt de dierenarts slechts in één derde van de gevallen gecontacteerd. Verder werd er meer gebruik gemaakt van een alternatieve voeding bij honden met IE in vergelijking met gezonde honden. Nauwelijks werd er verschil opgemerkt in het gebruik van supplementen. Door het beperkt aantal antwoorden en bepaalde bias dienen de resultaten met een zekere voorzichtigheid geïnterpreteerd en geëxtrapoleerd te worden

## 2. Epilepsie

### 2.1 Definitie

Epilepsie is een neurologische ‘ziekte’ die frequent voorkomt, zowel bij mens als dier (Erlen et al., 2018; Fiest et al., 2016; Hall et al., 2020; Hamamoto et al., 2016; Heske et al., 2014; Kearsley-Fleet et al., 2013). Bovendien heeft men in verschillende studies aangetoond dat er heel wat gelijkenissen zijn tussen honden en mensen (Berendt et al., 1999; Chandler, 2006; Löscher, 1985,1997; Potschka et al., 2013; Swanson et al., 2011).

Hoewel in het verleden epilepsie vaak benaderd werd als een aandoening (Fisher et al., 2005), spreekt men tegenwoordig liever over een ziekte (Berendt et al., 2015; Fisher et al., 2014). De hoofdreden is dat de term ‘aandoening’ vaak door de algemene bevolking slecht wordt begrepen en zo het belang wordt geminimaliseerd (Fisher et al., 2014). Hoewel het om een veel voorkomende ‘ziekte’ gaat, is de prevalentie bij de hond in tegenstelling tot bij de mens moeilijker te achterhalen en is die verschillend van studie tot studie (de Risio et al., 2015; Erlen et al., 2018; Fisher et al., 2005; Hall et al., 2020; Hamamoto et al., 2016; Heske et al., 2014; Kearsley-Fleet et al., 2013). Bovendien weigeren sommige hondeneigenaars een diagnostisch onderzoek wegens financiële of andere redenen (Berendt et al., 2015; de Risio et al., 2015). Hoewel er wat diagnostische moeilijkheden zijn, wordt de prevalentie in een algemene hondenpopulatie vaak geschat rond de 0,62- 0,82 procent. Echter verschilt de prevalentie naargelang het ras (zie verder) (Erlen et al., 2018; Hall et al., 2020; Hamamoto et al., 2016; Heske et al., 2014; Kearsley-Fleet et al., 2013).

#### 2.1.1 Humane definitie

Doorheen de jaren is de definitie van een epileptische aanval en epilepsie bij de mens verschillende keren aangepast geweest. Sinds 2005 werd de definitie voor een epileptische aanval echter niet meer gewijzigd, dit in tegenstelling tot de definitie voor epilepsie (Fisher et al., 2005, 2014). Een epileptische aanval wordt gedefinieerd als een kortdurende, overmatige en synchrone neurale activiteit in de hersenen die verschillende oorzaken en uitingen van de ziekte kunnen hebben (Fisher et al., 2005). Epilepsie wordt tegenwoordig door The International League Against Epilepsy (ILAE) en The International Bureau for Epilepsy (IBE) beschreven als een blijvende aanleg op een verhoogd risico op epileptische aanvallen (Fisher et al., 2014). Daarnaast wordt epilepsie gedefinieerd door: ten minste twee niet-uitgelokte aanvallen met een tussentijd van minstens 24 uur, één niet-uitgelokte aanval met verhoogde kans op verdere aanvallen (waarbij de kans vergelijkbaar is met het algemene herhalingsrisico na twee niet-uitgelokte aanvallen van 60-90%) of als een diagnose van een epilepsiesyndroom werd gesteld (Fisher et al., 2014). Een epilepsiesyndroom wordt gedefinieerd als een kenmerkend cluster van klinische en elektro-encefalografische kenmerken van epileptische aanvallen, die vaak ondersteund worden door specifieke etiologische bevindingen, zoals structureel, genetisch, metabool, immuun en infectieus. De syndromen zijn ook leeftijdsafhankelijk en hebben vaak specifieke comorbiditeiten (Wirrell et al., 2022). Bovendien is het belangrijk te beseffen dat de epileptische aanvallen niet uitgelokt mogen worden om aan de definitie van epilepsie te voldoen. Een voorbijgaande factor die op een gezond brein inwerkt, die de aanvalsdrempel tijdelijk en omkeerbaar verlaagt en zo een aanval induceert, wordt dus niet als epilepsie beschouwd. Hoewel de definitie in 2014 werd aangepast zodat er meer duidelijkheid en klinische relevantie zou komen in de praktijk, is deze toch soms moeilijk toe te passen. Dit komt doordat het herhalingsrisico vaak vaag en moeilijk te bepalen is (Fisher et al., 2014). Wel is het herhalingsrisico meestal zeer hoog (Hart et al., 1990). Daarnaast is het

risico ook afhankelijk van verschillende zaken, zoals het type epilepsie, de leeftijd, het syndroom, de etiologie en de therapie (Fisher et al., 2014). Verder zouden er meer recidieven optreden bij de oudste en de jongste populatie, ondanks dat de leeftijd verder een kleine rol speelt. De oorzaak hiervan zijn de verschillende soorten ethologiën. Het risico op een recidief zou ook verminderen naargelang er meer tijd verstrijkt na de eerste aanval (Hart et al., 1990). Hoewel de definitie helpt bij het maken van een klinische diagnose, zijn er vaak nog verdere gespecialiseerde diagnostische vaardigheden en kennis nodig. Verder werd er door de ILAE vastgelegd dat er in sommige gevallen de epilepsie ‘opgelost’ zou kunnen zijn bij personen die leiden aan een leeftijdsafhankelijke epilepsiesyndroom en nu deze leeftijd zijn gepasseerd of voor personen die de afgelopen tien jaar geen aanvallen meer hebben gehad en al vijf jaar vrij zijn van het gebruik van aanvalswerende middelen (Fisher et al., 2014).

### 2.1.2 Veterinaire definitie

De definitie die in de humane geneeskunde door de ILAE werd opgesteld is door The International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) grotendeels overgenomen. Er moet bij het extrapoleren van de definitie van mens naar dier wel rekening gehouden worden met een paar verschillen. Dierenartsen kunnen bijvoorbeeld hun patiënten niet ondervragen, waardoor de interpretatie van de klinische tekenen beperkt blijft. Bovendien is de interpretatie ook afhankelijk van de beschrijving van de verschijnselen door de eigenaar. Bijkomstig kan het verhaal van de eigenaar bijgestaan worden door video's. Verder wordt het bewustzijnsverlies en de elektro-encefalografie (EEG) voor de diagnose van de epilepsie minder bij dieren dan bij de mensen gebruikt. Ten gevolge van deze verschillen is de klinische waarde van de definitie in de praktijk twijfelachtig. Hierdoor is het van belang om de definities eerder te zien als klinisch operationeel en als een weerspiegeling van de huidige deskundige kennis. De definitie zoals beschreven door de ILAE wordt in de diergeneeskunde meestal praktisch toegepast als het hebben van ten minste twee niet-uitgelokte epileptische aanvallen met een tussentijd van meer dan 24 uur (Berendt et al., 2015).

### 2.1.3 Veterinaire terminologie

De veterinaire terminologie (Berendt et al., 2015) is net zoals de humane terminologie (Fisher et al., 2015, 2014) doorheen de jaren veranderd. De belangrijkste termen, alsook gebruikt in mijn masterproef zijn hier verder uitgeschreven. De gebruikte terminologie is gebaseerd op IVETF die in 2015 door Berendt (2015) werd opgesteld (Berendt et al., 2015).

#### 2.1.3.1 Algemene termen

**Epileptische aanval:** Een overmatige en synchrone neurale activiteit in de hersenen, die vaak zelflimiterend is. Deze aanvallen hebben verschillende oorzaken en uitingen. Het kan zich uiten in een korte periode van convulsies of focale motorische, autonome of gedragsmatige veranderingen.

**Epilepsie:** Een ziekte van de hersenen waarbij er een blijvend aanleg is om epileptische aanvallen te krijgen. De definitie wordt praktisch gebruikt als het hebben van ten minste twee niet-uitgelokte epileptische aanvallen met een tussentijd van meer dan 24 uur.

**Provocerende factor:** Een uitlokkend, voorbijgaand en sporadisch endogeen of exogeen element dat het aantal aanvallen bij patiënten met chronische epilepsie kan vergroten. Bovendien kan het ook aanvallen bij gevoelige niet-epileptische patiënten veroorzaken.



### 2.1.3.2 Specifieke termen met betrekking op de klinische uiting van een epileptische aanval

**Motorisch:** Dit is een fenotypische manifestatie van een epileptische aanval, waarbij er een toename of afname van skeletspiercontracties optreedt. De termen tonisch, myoclonisch en atonisch worden gebruikt om een motorische uiting van een epileptische aanval te beschrijven.

- **Tonisch:** Een aanhoudende toename van een spiercontractie die meer dan enkele seconden of minuten aanhoudt.
- **Atonisch.** Het plotse verlies of afname van de spiertonus zonder duidelijke voorafgaande myoclonisch of tonische gebeurtenissen.
- **Myoclonisch:** Plotselinge, korte en onwillekeurige enkele- of meervoudige samentrekking(en) van spier(en) of spiergroepen (met variabele topografie).

**Niet- motorisch:** Alle mogelijke uitingen, behalve de motorische uitingen bij een epileptische aanval. Deze uitingen worden onderverdeeld in twee grote groepen, namelijk 'Aura' en autonome verschijnselen.

- **'Aura':** Een subjectief ictaal fenomeen die een waarneembare aanval kan voorafgaan. Het kan echter ook alleen optreden, wat dan een sensorische aanval wordt genoemd. Dit fenomeen kan leiden tot gedragsveranderingen zoals angst, agressie, zoekgedrag of een abnormale lichaamswaarwording.
- **Autonome verschijnselen:** Een gevoel waarbij het autonome zenuwstelsel (inclusief cardiovasculaire, gastro-intestinale, sudomotorische, vasomotorische en thermoregulerende functies) is betrokken. Bij gezelschapsdieren uit zich dit vaak als een speekselvloed, mydriasis, urineren of ontlasting.

**Focale epileptische aanval:** Een aanval afkomstig uit een beperkt deel van de hersenen, specifiek één hemisfeer. Deze kunnen discreet gelokaliseerd of breder verspreid zijn. De focale epileptische aanvallen kunnen ook secundair gegeneraliseerde epileptische aanvallen veroorzaken.

**Gegeneraliseerde epileptische aanval:** Een aanval waarbij beide hemisferen van de hersenen zijn betrokken. De aanvallen ontstaan wel in een bepaalde punt in de hersenen, maar worden snel bilateraal in de netwerken verspreid.

**Tijdsduur van een epileptische aanval:** De tijd tussen het begin van de eerste manifestaties van de epileptische aanvallen (zoals tekenen van focale epileptische aanvallen of convulsies over het hele lichaam) tot het stoppen van de ervaren of waargenomen activiteit bij een epileptische aanval. Hierin worden de prodromen en post-ictale toestanden niet inbegrepen.

### 2.1.3.3 Specifieke termen met betrekking op de speciale epileptische vormen

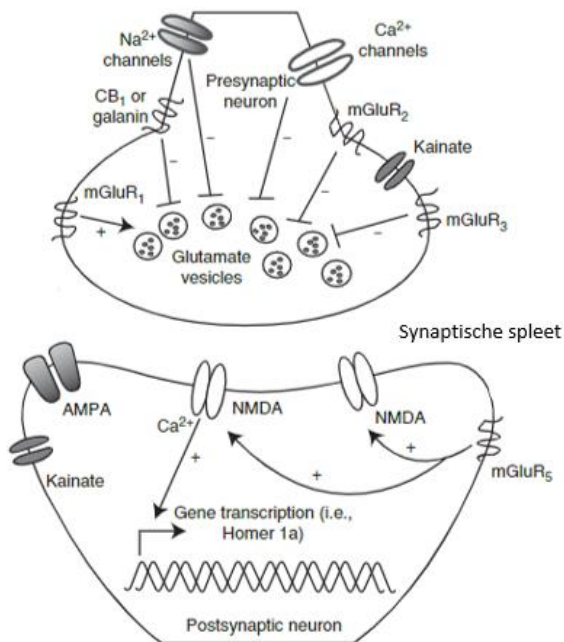
**Status epilepticus:** Een epileptische aanval, waarbij er geen klinische tekenen van het stoppen van epilepsie worden waargenomen na een duur van 5 minuten. Het kan ook gaan om twee of meer afzonderlijke epileptische aanvallen waartussen er een onvolledig herstel is van de basisfuncties van het centraal zenuwstelsel, zoals het bewustzijn.

**Clusters:** Twee of meer aanvallen binnen een periode van 24 uur.

## 2.2 Pathogenese

De neuronale signalisatie wordt door een complex samenspel van pre- en postsynaptische gebeurtenissen, astrocyten, verschillende receptoren, transporters en enzymen bepaald (Danbolt, 2001). Deze worden op hun beurt door de intracellulaire signalering en genetische expressie beïnvloed.

In zowel 'normale' als epileptische hersenen spelen verschillende neurotransmitters een belangrijke rol bij de signalisatie. De belangrijkste neurotransmitters zijn glutamaat (Glu, excitatoir) en gamma-aminoboterzuur (GABA, inhibitorisch) die hun stimulerend effect via de ionotrope en metabotrope



**Figuur 1.** Een versimpelde voorstelling van de verschillende ionotrope en metabotrope receptoren voor Glu aanwezig in de pre- en postsynaptische neuronnen (naar: Barker-Haliski en Steve White, 2015).

Tot de ionotrope receptoren behoren de snelle  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionzuurreceptoren (AMPA's) en de trage N-methyl-D-aspartaatreceptoren (NMDAR's), te vinden op de postsynaptische neuron die de excitatoire neurotransmissie verzorgen (Barker-Haliski en Steve White, 2015). Een derde ionotrope receptor die de excitatoire neurotransmissie moduleert, zijn de kaïnaatreceptoren (KAR's), te vinden op de pre- en postsynaptische neuronnen (Contractor et al. 2000; Lerma en Marques 2013).

De metabotrope receptoren bestaan uit mglutamaatreceptoren (mGluR) die verder onderverdeeld wordt in 3 subgroepen. De eerste groep bestaat uit presynaptische mgluR1 en postsynaptische mGluR5. De mGlu1 kan de Glu afgifte verbeteren terwijl de mGlu5 eerder zijn effect op de ionotrope receptoren (NMDA en AMPA) uitoefent. De tweede groep bestaat uit mGluR2 en 3 die hun werking aan de presynaptische zijde uitoefenen. Deze kunnen de Glu afgifte inhiberen. De derde en laatste groep bestaat uit mGluR4, 6, 7 en 8 en zijn aanwezig op de presynaptische neuron die functioneren als inhibitors.

Verder zijn er in de synaptische spleet astrocyten die via de glutamaattransporter 1 (GLT)-1 en de L-glutamaat/L-aspartaattransporter (GLAST) de vrijgestelde Glu kunnen opnemen en dus de concentratie Glu verminderen (Barker-Haliski en Steve White, 2015). Op de astrocyten zijn de mglu3 en 5 ook te vinden (Aronica et al. 2003).

receptoren moduleren (Barker-Haliski en Steve White, 2015; Mazzoli en Pessione, 2016; Simeone et al., 2003). Zie figuur 1 voor een versimpelde voorstelling van de verschillende receptoren voor Glu.

Alhoewel de interacties complex zijn, is het belangrijk dat deze regelingen zeer synchroon, nauwgezet en georganiseerd verlopen. Bij het basis pathofysiologische mechanisme van een epileptische aanval zou er een overmaat zijn van de excitatorische neurotransmitter Glu tegenover de inhibitorische neurotransmitter GABA. Een mogelijke oorzaak is een vermindering van de GLT (Barker-Haliski en Steve White, 2015). Verder kan de gevoeligheid van de postsynaptische neuronnen voor presynaptische prikkels veranderen door een verandering in de neuronale connecties en morfologie, wat chronische gevolgen geeft (Leite et al. 2005). Er bestaan aanwijzingen dat tijdens epileptische aanvallen ook verschillende cellulaire, moleculaire en functionele veranderingen in de hersenen kunnen optreden die de gevoeligheid op andere aanvallen, het risico op het ontwikkelen van comorbiditeiten en de kans op

het niet reageren op een medicamenteuze therapie verhogen (Librizzi et al., 2012; Packer en Volk, 2015; Packer et al., 2018a, 2018b; Pitkänen et al., 2015). Daarbovenop zouden clusteraanvallen en status epilepticus, wat frequent voorkomt (Monteiro et al., 2012) meer hersenschade en epileptogenese veroorzaken. Deze veranderingen kunnen echter in beperkte mate worden tegengegaan door de homeostatische plasticiteit (Anggono en Huganir 2012). Door deze plasticiteit kan er een specifiek 'instelpunt' behouden worden (Turrigiano 2012). Als de plasticiteit de veranderingen niet genoeg kan tegenwerken is het ontstaan van neurologische ziekten zoals epilepsie zeer reëel (Barker-Haliski en Steve White, 2015). Het behandelen van de epilepsie zou echter de progressieve veranderingen kunnen voorkomen of vertragen (Librizzi et al., 2012; Pitkänen et al., 2015).

## 2.3 Uitingvormen

Hoe een epileptische aanval tot uiting zal komen is afhankelijk van de locatie in de hersenen waar de synchrone en overmatige activiteit start, de voortplantingscyclus, de volwassenheid van de hersenen, de versturende ziekteprocessen, slaap-waakcyclus, de medicijnen... (Fisher et al., 2005). Daarnaast dient de klinische uiting van een epileptische aanval -die zelf een soort paroxysmale aanval is- te worden onderscheiden van andere soorten paroxysmale aanvallen. Paroxysmale aanvallen worden gedefinieerd als abnormale, plotselinge en onwillekeurige samentrekkingen van een groep skeletspieren. Deze contracties kunnen over een bepaalde tijd terugkeren (Urkasemsin en Olby, 2014). Een onderscheid maken tussen een epileptische aanval en een paroxysmale bewegingsstoornis is niet altijd gemakkelijk doordat ze soms sterk op elkaar gelijken (Urkasemsin en Olby, 2014). Om een bevestiging te hebben dat het gaat om een epileptische aanval en niet om een paroxysmale bewegingsstoornis moet de EEG-veranderingen tegelijkertijd met de klinische tekenen beoordeeld worden. Dit is echter vaak niet haalbaar in de praktijk (de Risio et al., 2015).

Verder ontstaat een epileptische aanval meestal wanneer het dier aan het rusten of slapen is. Echter kunnen andere factoren een aanval triggeren (de Risio et al., 2015). De epileptische aanval zelf bestaat uit drie fasen, namelijk de prodroom, de ictus en de post-ictus. Bij een paroxysmale bewegingsstoornis zijn de prodroom en de post-ictus vaak afwezig (Urkasemsin en Olby, 2014). Kenmerkend voor de prodroom is het veranderen van het gedrag door onder andere angst, irritatie, afhankelijkheid, rusteloosheid of afwezigheid. Bij dit laatste beschrijven eigenaren vaak een wazige blik. Deze fase duurt meestal enkele uren tot dagen. Vaak wordt het door de eigenaren gemist doordat deze fase niet altijd duidelijk aanwezig is (Berendt et al., 2015; Skerritt, 1988). Echter geloven ongeveer 59,6% van de hondeneigenaren dat ze een aanval bij hun hond kunnen voorspellen, waarvan meer dan de helft 30 min voor een bepaalde aanval (Finnegan et al., 2020). Na de prodroom volgt de ictus of de aanval zelf. Deze kan gegeneraliseerd of focaal zijn. Een focale vorm van epilepsie kan echter overgaan tot een secundaire gegeneraliseerde vorm, wat de meest voorkomende vorm van epilepsie bij de hond is (Berendt et al., 2015). De aanvallen kunnen invloed hebben op de sensorische, motorische en autonome functies, het bewustzijn, de emotionele staat, het geheugen, de cognitie en het gedrag (Berendt et al., 2004; de Risio et al., 2015; Fisher et al., 2005). Een gegeneraliseerde epileptische aanval uit zich als een verlies van bewustzijn van enkele minuten waarbij het dier tonische-clonische bewegingen maakt. Verder moet er bemerkt worden dat er ook gegeneraliseerde epileptische aanvallen bestaan waarbij er geen convulsieve bewegingen zijn, maar dat de hond door plotse tonusverlies op de grond valt (Berendt et al., 2015). Het dier kan naast de mogelijke tonische-clonische bewegingen ook oro-faciale spiersamentrekkingen en autonome verschijnselen vertonen, zoals schuimbekken, urine- en mestverlies (de Risio et al., 2015; Skerritt, 1988). Deze autonome verschijnselen zijn niet bij paroxysmale bewegingsstoornissen aanwezig (Urkasemsin en Olby, 2014). Verder kan de ademhaling onregelmatig tot afwezig zijn, wat snel tot cyanose leidt (Thomas, 2000). De hond kan tijdens zo'n aanval niet worden

afgeleid, waardoor de eigenaar de aanval niet zomaar kan stoppen door de hond te manipuleren (de Risio et al., 2015). Dit in tegenstelling van een paroxysmale bewegingsstoornis, waarbij de 'aanval' in de meeste gevallen wel kan gestopt worden door de eigenaar (Urkasemsin en Olby, 2014). Een focale epileptische aanval is moeilijker op te merken door de verschillende uitingsvormen die niet altijd visueel zichtbaar zijn. Hierbij kan er bijvoorbeeld een wijziging zijn in de smaak, gehoor, het visuele of de geur (de Risio et al., 2015). Doordat een focale epileptische aanval niet altijd gepaard gaat met autonome tekenen, veranderingen in het bewustzijn en EEG-verschijnselen is een duidelijke differentiatie met paroxysmale bewegingsstoornissen vaak zeer uitdagend. De leeftijd en het signalement van de hond zou wel kunnen bijdragen bij een betere differentiatie tussen deze twee verschillende aanvallen (de Risio et al., 2015). Na de ictus volgt de post-ictus. In deze fase nemen de hersenen hun normale functie terug over (Berendt et al., 2015). Hierbij vertonen de honden soms vreemd gedrag zoals rusteloosheid, lethargie, sterke vermoeidheid, honger, dorst, ataxie, desoriëntatie, proprioceptische stoornissen... Er kan ook agressie en blindheid optreden, wat echter minder vaak voorkomt (Berendt et al., 2015; de Risio et al., 2015).

## 2.4 Classificatie

De humane classificatie van epilepsie is net zoals de terminologie doorheen de jaren veranderd (Berg et al., 2010; Berg et al., 2011; Falco-walter et al., 2018; Fisher et al., 2005; Shorvon, 2011). De classificatie van de epilepsie in de diergeneeskunde werd vaak op de humane classificatie gebaseerd (Berendt et al., 2015; Berendt en Gram, 1999; March 1998).

De veterinaire classificatie van epilepsie bestaat uit 2 elementen, namelijk een etiologisch en een aanvalstype classificatie. Allereerst is de classificatie op basis van de aanvalstype, zoals beschreven in 'het hoofdstuk 2.3 Uitingvormen' ingedeeld in een gegeneraliseerde, een focale en een focale gevolgd door een secundaire gegeneraliseerde vorm (Berendt et al., 2015). Daarnaast kan de epilepsie ook op basis van de etiologie in 3 verschillende groepen worden geclassificeerd. De mogelijke classificatie op basis van de etiologie bestaat uit een reactieve epilepsie, epilepsie met een structurele oorzaak en IE (Berendt et al., 2015; de Risio et al., 2015). De eerste etiologische groep, namelijk de reactieve epilepsie wordt gedefinieerd als een 'reactieve aanval', wat een natuurlijke reactie is die uit normale hersenen ontstaat. Deze aanval wordt uitgelokt door een tijdelijke en omkeerbare stoornis van metabool of toxisch aard (Berendt et al., 2015), waarvan de toxische oorzaken het meest voorkomen (Brauer et al., 2011). De metabole stoornissen (zoals hypoglycemie, een stoornis in de elektrolyten, een portosystemische shunt die resulteert in een hepatische encephalopathie,...) en intoxicaties (zoals veroorzaakt door carbamaten, organofosfaten, ethyleenglycol...) (Brauer et al., 2011) zijn vormen van extracraniële oorzaken van epilepsie (Berendt et al., 2015; de Risio et al., 2015). Verder zijn de specifieke uitingen van deze epilepsie oorzaakafhankelijk. Als de aanval van toxische aard is, wordt er vaak een aanval van acute (<24u) aard opgemerkt. Hierbij kunnen naast de neurologische tekenen ook gastro-intestinale, cardiovasculaire of respiratoire tekenen optreden. Metabole stoornissen veroorzaken meestal acute tot chronische aanvallen die al dan niet progressief verlopen (de Risio et al., 2015). Verder hebben honden die onderverdeeld worden in de groep van 'reactieve epilepsie' een hoger risico op het ontwikkelen van een status epilepticus (Zimmermann et al., 2009). Een ander groep op basis van de etiologische classificatie is de 'structurele epilepsie'. De epileptische aanvallen worden onder deze groep geclassificeerd als ze veroorzaakt worden door een intracraniële of cerebrale pathologie. Onder een intracraniële of cerebrale pathologie wordt er ontwikkelingsstoornissen, vasculaire, inflammatoire, infectieuze, traumatische, neoplastische of degeneratieve aandoeningen verstaan (Berendt et al., 2015). Bovendien zijn er bij de interictale klinische en neurologische onderzoeken vaak abnormaliteiten op te merken (de Risio et al., 2015), vooral indien er sprake is van een asymmetrisch cerebraal letsel

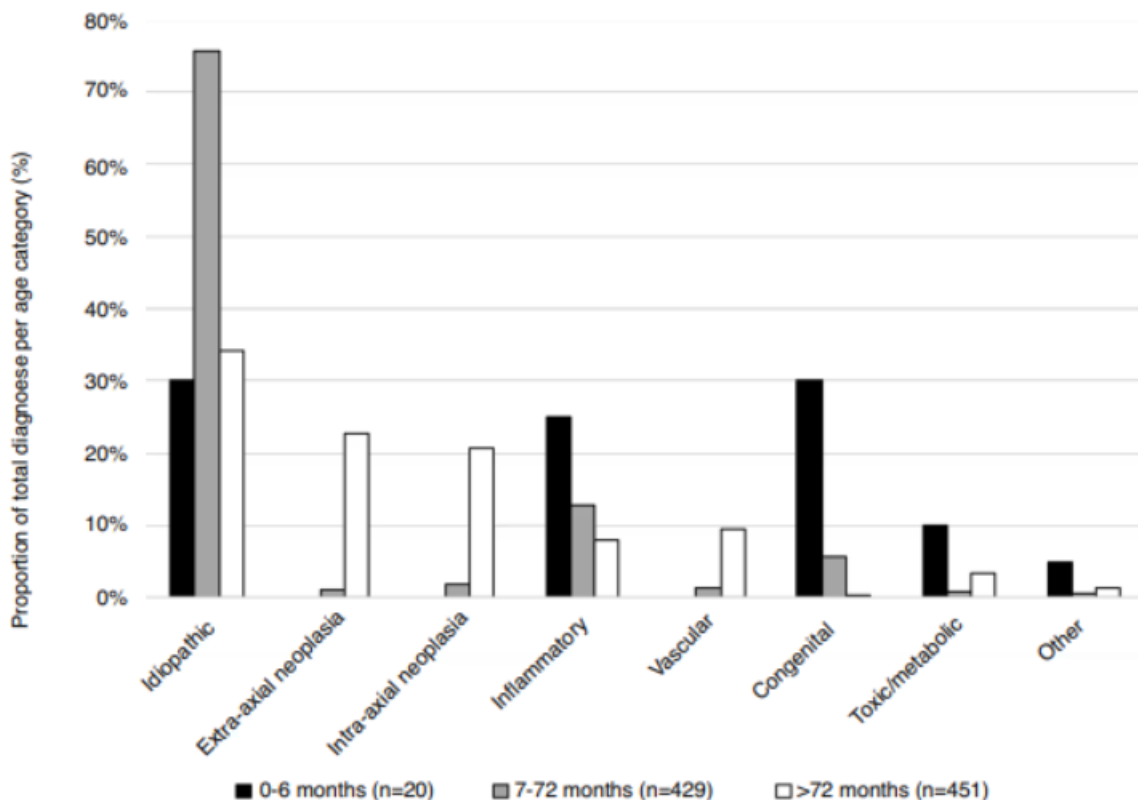
(Armaşu et al., 2014). Echter is het steeds mogelijk dat de dieren ondanks een asymmetrisch cerebraal letsel een normaal interictaal klinisch en neurologisch onderzoek hebben. Dit is het geval van sommige focale letsels in het craniaal deel van de hersenen, zoals de olfactorisch bulbus, frontale of pyriforme lobus (de Risio et al., 2015). Verder wordt deze vorm van epilepsie vaker bij honden <6 maand en > 6 jaar gezien (Hall et al., 2020; de Risio et al., 2015). De laatste groep van de etiologische classificatie is de IE (Berendt et al., 2015). Deze vorm van epilepsie wordt in volgende hoofdstukken verder besproken.

### 3. Idiopathische epilepsie

#### 3.1 Definitie

Deze vorm van epilepsie is het meest voorkomend in de hondenpopulatie (Armaşu et al., 2014; Erlen et al., 2018; Hall et al., 2020; Hamamoto et al., 2016) en vooral in sommige hondenrassen (Ekenstedt en Oberbauer, 2013).

Er wordt van IE gesproken als er een combinatie van terugkerende epileptische aanvallen zijn. Deze aanvallen worden niet uitgelokt door intra- of extracraniële stoornissen en herhalen zich met een tussenpauze van minimum 24u (de Risio et al., 2015). Daarnaast is er tussen de aanvallen een normaal klinisch en neurologisch onderzoek waar te nemen. (de Risio et al., 2015; Shihab et al., 2011). Deze vorm van epilepsie wordt ook vaker bij honden >6 maand en <6 jaar gezien, zie figuur twee (Hall et al., 2020; de Risio et al., 2015). Tot slot moet de term IE als een overkoepelende term gezien worden die drie subgroepen bevat. Deze indeling in subgroepen weerspiegelt de vooruitgang in de diergeneeskundige wetenschap. De eerste subgroep wordt 'genetische epilepsie' genoemd. In deze groep werden de genen die de IE uitlokken geïdentificeerd (Berendt et al., 2015), zoals aangetoond in de Lagotto Romagnolo (Ekenstedt, et al., 2012; Ekenstedt en Oberbauer, 2013; Jokinen, 2007). De tweede subgroep bestaat uit vermoedelijk genetische oorzaken (Berendt et al., 2015). Deze vorm van epilepsie wordt vermoed als er een hoge rasprevalentie voorkomt (>2%) en/of er een accumulatie is van individuen met epilepsie binnen een bepaalde familie. Een voorbeeld hiervan is de Belgian Shepherd (Seppälä et al., 2012). Ten slotte zijn de honden met epilepsie waarvan de oorzaak onbekend is in de derde subgroep ondergebracht. Deze epilepsie heeft een indicatie noch voor een genetische noch een structurele oorzaak noch voor andere relevante onderliggende ziekten (Berendt et al., 2015).



**Figuur 2.** Onderverdeling van de prevalenties van de verschillende vormen van epilepsie binnen een populatie met epilepsie (in het Verenigd Koninkrijk) onderverdeeld in 3 verschillende leeftijdsgroepen (0-6 maand, 7-72 maand en ouder dan 72 maand) (uit: Hall et al., 2020).

## 3.2 Diagnose

Het doel bij het diagnosticeren van een bepaalde vorm van epilepsie bestaat uit twee delen. Het eerste deel omvat het achterhalen of 'de aanval' wel degelijk een echte epileptische aanval is (zie ook hoofdstuk 2.3 Uitingsvormen) (de Risio et al., 2015). Dit kan door het beoordelen van de klinische uiting gedaan worden. Hiervoor is een gedetailleerd verhaal van de eigenaar of video-materiaal nodig (Thomas, 2010). Verder is een klinisch en neurologisch onderzoek ook van groot belang. Het tweede deel van de diagnose bestaat uit het achterhalen van de precieze oorzaak (zie ook hoofdstuk 2.4 classificatie). Dit is belangrijk voor het bepalen van de prognose en de therapie (de Risio et al., 2015). Als er specifiek op de IE wordt ingegaan -wat de focus is in deze masterproef- wordt deze diagnose gesteld door uitsluiting van alle andere mogelijke vormen van epilepsie. Dit kan gebeuren door een klinisch- en neurologisch onderzoek, medische beeldvorming, bloedanalyse, analyse van het cerebrospinaal vocht of postmortale bevindingen (de Risio et al., 2015). In beperkte gevallen kan de diagnose ook ondersteund worden door bepaalde genetische testen (de Risio et al., 2015) als de mogelijke genen die de epilepsie uitlokken reeds gekend zijn (Jokinen, 2007).

Als er dieper wordt ingegaan op het stellen van de diagnose van IE kan de diagnose opgedeeld worden in drie betrouwbaarheidsniveaus volgens de IVETF (TIER1, TIER2 en TIER3) (de Risio et al., 2015). Dit wordt een driedelig systeem genoemd, waarbij de diagnose betrouwbaarder wordt bij een hoger niveau. Bij TIER1 zijn er twee of meerdere niet-uitgelokte aanvallen met een tussentijd van minimum 24 uur die begonnen zijn tussen een leeftijd van 6 maand en 6 jaar. Tussen de aanvallen door moet zowel het lichamelijk als het neurologisch onderzoek normaal zijn (de Risio et al., 2015). Eventueel zijn er comorbiditeiten (Shihab et al., 2011) en/of aanvalswerende geneesmiddelen die interictale klinische - en neurologische abnormaliteiten induceren, wat uitzonderingen zijn op de definitie. Bij verder onderzoek moet ook het bloed- en urineonderzoek normaal zijn. Daarnaast kunnen er nog andere onderzoeken gedaan worden zoals een radiografie van de thorax/abdomen, extra onderzoeken op het bloedstaal... als er bepaalde afwijkingen worden vermoed. Als er een hoger betrouwbaarheidsniveau wordt gewenst (TIER2) moet er naast TIER1 de hersenen door middel van de magnetische resonantie beeldvorming (MRI), de cerebrospinale vloeistof (CSF) en leverfuncties gecontroleerd worden. Alle testen moeten normaal zijn indien het om IE gaat. Het hoogste betrouwbaarheidsniveau (TIER3) heeft naast de vorige niveaus een extra test nodig, namelijk EEG. Op de EEG zullen typische afwijkingen te visualiseren zijn (de Risio et al., 2015).

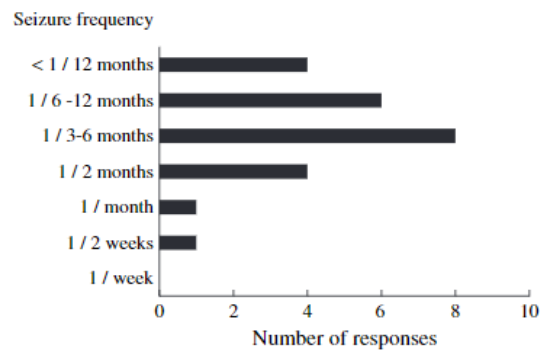
## 3.3 Medicamenteuze therapieën

De belangrijkste vorm van management voor IE bestaat op dit moment uit aanvalswerende geneesmiddelen. Hoewel de term 'anti-epileptica' nog vaak gebruikt wordt, wordt deze verdrongen door de term 'aanvalswerende geneesmiddelen'. De reden hiervoor is dat de meeste geneesmiddelen de aanvalsfrequentie verlagen zonder effect te hebben op de epileptogenese en de pathofysiologische mechanismen van de epilepsie (Bhatti et al., 2015). Bij het kiezen van een medicamenteuze therapie wordt er voorkeur gegeven aan een monotherapie. In tegenstelling tot een therapie met verschillende medicatiecombinaties biedt een monotherapie heel wat voordelen zoals beter compliance, minder neveneffecten, minder reactie met andere geneesmiddelen, minder teratogene effecten en minder kosten (Bhatti et al., 2015; Podell, 1998; Thomas, 2010). Indien er geen goede aanvalscntrole is of te veel neveneffecten aanwezig zijn, wordt er een tweede aanvalswerende geneesmiddel aan de oorspronkelijke monotherapie toegevoegd, waarna het eerste geneesmiddel geleidelijk kan worden afgebouwd. Indien er nog steeds geen goede aanvalscntrole wordt verkregen, kan er overgaan worden op een combinatie van aanvalswerende geneesmiddelen met verschillende werking (Muñana, 2013b;

Thomas, 2010). Als dit echter nog steeds niet effectief blijkt, spreken we van resistentie en moet er naar alternatieve management opties worden gezocht (Muñana, 2013a).

### 3.3.1 Doel

Het ultieme doel van een medicamenteuze therapie is in de humane (Stephen en Broodie, 2009) en in de diergeneeskunde (Bhatti et al., 2015) hetzelfde. Het primaire doel is om de epileptische aanvallen te elimineren zonder de kwaliteit van het leven door de neveneffecten te schaden. Echter is het elimineren van epileptische aanvallen vaak niet aan de orde. Een realistischer en secundair doel is het verminderen van de aanvalsfrequentie (met > 50%), de ernst van een aanval en het elimineren van de status epilepticus en de clusters (Bhatti et al., 2015; Podell, 1998, 201; Potschka et al., 2015; Muñana, 2013b; Thomas, 2010). Figuur drie toont aan dat de aanvalsfrequentie indien minder dan één keer om de drie maand bedraagt acceptabel is voor de meeste hondeneigenaren (Chang et al., 2006). Dit allemaal zonder of met minimale en aanvaardbare neveneffecten, wat een maximale levenskwaliteit van de honden en eigenaren moet waarborgen (Bhatti et al., 2015; Podell, 1998, 201; Potschka et al., 2015; Muñana, 2013b; Thomas, 2010).



**Figuur 3:** Voorstelling van de minimale aanvaardbare aanvalsfrequentie uit het standpunt van eigenaren (uit: Chang et al., 2006).

### 3.3.2 Indicaties

#### 3.3.2.1 Starten van de therapie

Evidence-based onderzoek over wanneer er best gestart wordt met het management van de IE is in de diergeneeskunde nog in gebreke (Bhatti et al., 2015), waardoor de gegevens vanuit de humane geneeskunde geëxtrapoleerd worden (Stephen en Broodie, 2009). Om een individuele therapie op te starten, dient er rekening gehouden te worden met de algemene gezondheid van de hond, de levensstijl van de eigenaar, de financiële toestand en het comfort van de gestelde therapie. Er moet ook rekening gehouden worden met de etiologie, de herhalingsrisico van de epileptische aanvallen, het type epilepsie, de tolereerbaarheid en de neveneffecten van de therapie (Bhatti et al., 2015; Podell, 2013; Muñana, 2013b; Thomas, 2010). Als algemene regel geldt dat er een therapie gedurende een langere tijd ingesteld dient te worden indien de interictale periodes korter of gelijk zijn aan zes maanden en/of er status epilepticus en/of clusters aanwezig zijn. Er moet ook een therapie opgestart worden indien er erge en/of langdurige (>24 uur) postictale symptomen aanwezig zijn en/of er zich een verhoging van de aanvalsfrequentie en/of duur en/of de ernst van een aanval voordoet (Bhatti et al., 2015; Platt en McDonnell, 2000; Podell, 2013; Muñana, 2013b; Thomas, 2010). Let op dat de steady state serum concentratie, de optimale concentratie voor de maximale werking, pas bereikt is na vijf keer de halfwaardetijd van een orale toediening van de aanvalswerende geneesmiddelen (Boothe, 1998; Podell 1998). Indien de gewenste serumconcentratie sneller bereikt moet worden kan er een 'ladingdosis' gebruikt worden. Nadelig is dat er geen tijd is voor het lichaam om het geneesmiddel te tolereren waardoor de neveneffecten meer voorkomend zijn (Boothe, 1998). Eenmaal de therapie met behulp van geneesmiddelen gestart wordt, dient dit vaak ook levenslang te gebeuren. Dit vergt veel tijd, geld en een emotionele discipline (Chang et al., 2006; Podell, 1998; Muñana, 2013b; Thomas, 2010).



### 3.3.2 Stoppen met de therapie

Het stoppen dient met dezelfde voorzichtigheid als het starten van de therapie benaderd te worden (Boothe, 1998; Thomas, 2010). Het is bijvoorbeeld belangrijk om het geneesmiddel geleidelijk af te bouwen en deze niet bruske te stoppen (Boothe, 1998). Er zijn verschillende redenen waarom het management van de epilepsie met behulp van geneesmiddelen kan worden stopgezet zoals de toxische neveneffecten, de medicijnresistentie en het aanvalsvrij zijn (Charalambous et al., 2016; Potschka et al., 2015; Muñana, 2013b; Thomas, 2010). De reden van het stopzetten van het geneesmiddel dient ook altijd in het patiëntdossier genoteerd te worden (Potschka et al., 2010).

### 3.3.3 Evaluatie therapie

De therapie is een vorm van management dat enkel symptomatisch is, waarbij neveneffecten kunnen optreden (Terrone et al., 2016; Charalambous et al., 2016). Hierdoor moet de therapie niet enkel geëvalueerd worden om de maat van de werking te bepalen, maar ook om de neveneffecten te controleren (Muñana, 2013b). Het doel van de monitoring is om de aanvallen maximaal onder controle te houden en de mogelijke neveneffecten te beperken (Podell, 2013; Muñana, 2013b).

Hoewel de therapie tot doel heeft de aanvallen te verminderen tot elimineren (Bhatti et al., 2015; Podell, 1998, 201; Potschka et al., 2015; Muñana, 2013b; Thomas, 2010), wordt de therapie op verschillende vlakken beoordeeld. Namelijk op vlak van het voorkomen van aanvallen, neveneffecten, comorbiditeiten en levenskwaliteit (Potschka et al., 2015). Ten eerste wordt de impact van het geneesmiddel op de aanvallen beoordeeld. Hiervoor wordt informatie over de aanvalsfrequentie en de ernst verzameld (Potschka et al., 2015). Verder moet de levenskwaliteit zowel fysisch als mentaal gewaarborgd worden (Podell, 1998). Deze is sterk afhankelijk van de ernst van een aanval, de aanvalsfrequentie en de mogelijke neveneffecten. Ideaal gezien moet de levenskwaliteit van zowel de patiënt als de eigenaar op een geregelde basis beoordeeld worden (Potschka et al., 2015). De levenskwaliteit wordt door het World Health Organisation (WHO) omschreven als een persoonlijke gewaarwording van één patiënt over zijn fysieke, mentale en sociale toestand in de context van de cultuur en waardesystemen waarin ze leven en in relatie tot hun doelen, verwachtingen, normen en zorgen. (THE WHOQOL GROUP, 1995; WHO, 1946). Deze definitie kan echter niet volledig gebruikt worden voor het beoordelen van de levenskwaliteit van honden. Verder wordt de levenskwaliteit bij honden net zoals kinderen met epilepsie door de verantwoordelijke beoordeeld en is dus ook afhankelijk van de levenskwaliteit van deze verantwoordelijke (Liu en Han, 2015; Wessmann et al., 2014). De gezondheid gerelateerde levenskwaliteit is in de diergeneeskunde echter zeer subjectief en kan maar op een beperkt aantal dimensies beoordeeld worden. Daarnaast zijn psychologische comorbiditeiten mogelijk, zoals een abnormale perceptie, angst en agressie (Jokinen et al., 2015; Shihab et al., 2011). Bovendien kan een angststoornis een bidirectionele relatie hebben met epilepsie (Brandt en Mula, 2016; Kwon en Park, 2014; Mula, 2013). Deze comorbiditeiten dienen visueel en aan de hand van een score beoordeeld te worden (Potschka et al., 2015). Ten laatste kunnen de neveneffecten opgedeeld worden in voorbijgaand, aanhoudend of levensbedreigend. Deze zijn verder dosis gebonden of idiosyncratisch. De eerste groep neveneffecten kunnen meestal voorkomen worden door de dosis op een gebalanceerde wijze op te starten. Indien ze toch zouden optreden dan verdwijnen ze na een paar weken. De aanhoudende neveneffecten zijn dosisgebonden en hebben effect op het centraal zenuwstelsel. Deze neveneffecten kunnen zich uiten als sedatie, ataxie, duizeligheid, een cognitieve stoornis, een metabole stoornis (zoals hormonale afwijkingen, metabole syndromen of degeneratieve effecten). De levensbedreigende neveneffecten, die onvoorspelbaar zijn in gevoelige individuen en waarvan de werkmechanisme onbekend is (Zaccara et al., 2007), zijn idiosyncratisch en kunnen zich uiten als een beenmerg aandoening (zoals aplastische anemie) of een orgaanstoornis (zoals

leverintoxicatie) (Podell, 2013). Het evalueren van deze neveneffecten dient op regelmatige basis gedaan te worden, zowel bij de opstart als bij een chronisch gebruik van de geneesmiddelen (Potschka et al., 2015).

Naast de visuele controle van deze vier zaken, wordt er beter ook een volledig bloedonderzoek, urine en een leverfunctietest gedaan (Potschka et al., 2015; Muñana, 2013b). Bij het bloedonderzoek wordt er speciaal aandacht geschonken aan het meten van de serumconcentraties. Dit wordt echter niet bij ieder product aangeraden (zie verder) (Bhatti et al., 2015). Het meten van deze concentraties wordt hoofdzakelijk gedaan om te beoordelen of de therapeutische waarde aanwezig is en/of de serumconcentratie gedurende de fluctuaties binnen het therapeutisch venster blijven. Dit om toxische effecten te vermijden, om de compliance te beoordelen, de tolerabiliteit te observeren en om de therapie verder te individualiseren (Boothe, 1998; Podell, 1998, 2013; Potschka et al., 2015; Muñana, 2013b; Thomas, 2010). De controle van de serumconcentraties wordt best na een ladingsdosis (na één halfwaarde tijd), na het bereiken van een steady state, na het initialiseren of bij ieder verandering van het geneesmiddel gedaan. Verder worden de concentraties ook best opgemeten indien er geen goede aanvalscntrole is of er toxisch effect vermoed wordt. Daarnaast wordt er best ieder 6-12 maanden een controle van de concentraties uitgevoerd om eventuele veranderingen te bekijken (Boothe, 1998; Muñana, 2013b; Thomas, 2010), dit doordat de farmacokinetiek van bepaalde geneesmiddelen over tijd verandert (Boothe, 1998). Tot slot wordt er ondanks diagnostische uitdagingen ook een evaluatie van de schildklier aanbevolen. Deze resultaten worden best vergeleken met de pre-medicamenteuze laboratoriumevaluatie (Potschka et al., 2015).

### 3.3.4 Medicijnresistentie

Bij ongeveer 30% van de honden treedt er resistentie tegen het geneesmiddel op, waardoor deze patiënten op een alternatieve manier gemanaged dienen te worden (Lane en Bunch, 1990; Podell en Fenner, 1993). Mogelijke alternatieven zijn stimulatie van de nervus vagus, chirurgie, acupunctuur of dieetwijzingen (Muñana, 2013a; Thomas, 2000). De epilepsie wordt in de humane geneeskunde als medicijnresistent bestempeld als er ondanks twee adequaat gekozen, getolereerd en juist gebruikte medicamenteuze therapieën met de maximale toegestane dosis, de levenskwaliteit niet tot het punt kan worden verbeterd die bekomen zou worden als de patiënt vrij zou zijn van aanvallen (Kwan et al., 2010). In de diergeneeskunde is er naast het streven naar vrij zijn van aanvallen ook nog een secundair doel (Bhatti et al., 2015; Podell, 1998, 201; Potschka et al., 2015 Muñana, 2013b; Thomas, 2010) dat als een partieel therapeutisch succes wordt gezien (Potschka et al., 2015).

Er zijn verschillende factoren, opgedeeld in drie type variabelen, die kunnen leiden tot therapiefalen (Podell, 2013; Potschka et al., 2015), wat niet altijd gelijk is aan medicijnresistentie (Podell, 2013; Potschka et al., 2015). Deze variabelen zijn ziekteafhankelijk, geneesmiddelafhankelijk of patiëntafhankelijk. Ziekteafhankelijke factoren die therapiefalen veroorzaken zijn vaak het gevolg van een diagnostische fout, waarbij een 'hersenziekte' wordt gemist. Met geneesmiddelafhankelijke factoren worden de ineffectieve werkingsmechanisme en tolerantie opbouw bedoeld (Podell, 2013). Soms wordt er ook niet tot de maximale dosis van een aanvalswerende geneesmiddel gegaan, wat tot een slechte aanvalscntrole kan leiden (Potschka et al., 2015; Thomas, 1998). Indien er over patiëntafhankelijke factoren wordt gesproken, gaat het vaak om genetische invloeden die de farmacokinetiek van een geneesmiddel beïnvloeden. Farmacokinetieke theorieën stellen een verhoogde metabolisatie van geneesmiddelen of een alternatieve expressie van het farmacologisch doelwit of transporteiwitten in de hersenbloedbarriere (BBB) als een mogelijke mechanisme voor de resistentie tegen de aanvalswerende geneesmiddelen voor (Kwan en Brodie, 2005; Lazarowski et al., 2007; Remy en Beck, 2006; Schinkel et al., 1994). Alhoewel resistent zijn aan aanvalswerende

geneesmiddelen een onderliggende complexe pathogenese heeft (Alves et al., 2011), speelt de overexpressie van de P-glycoproteïne (P-gp) een centrale rol (Pekcec et al., 2009). P-gp, een transmembranaire proteïne wordt gecodeerd door de adenosine trifosfaat (ATP) Binding Cassette Subfamily B Member 1 (ABCB1) gen. De ABCB1 gen, een ATP-binding cassette transporter wordt ook multidrug resistentie 1 gen (MSR1) genoemd. Deze effluxtransporters zijn ATP afhankelijk en moduleren de absorptie, de distributie en de eliminatie van geneesmiddelen (Kwan en Brodie, 2005; Schinkel et al., 1994; Schrickx en Gremmels, 2008). De ATP-binding cassette (ABC) transporters voeren hun activiteit ter hoogte van de darm, lever, nieren en de bloedbarriere uit (Thiebaut et al., 1987; Schinkel et al., 1994, 1996; Schrickx en Gremmels, 2008). Met andere woorden gaan ze de excretie van de aanvalswerende geneesmiddelen met verschillende werkingsmechanismen (Muñana, 2013b; Remy en Beck, 2006) bevorderen, waardoor een hond resistent kan zijn aan het gegeven aanvalswerende geneesmiddel (Vliet et al., 2006). De resistentie tegenover de geneesmiddelen kan ook na een chronisch gebruik optreden (Boothe et al., 2012; Klopman et al., 2007; Volk et al., 2008). Er is een speculatie dat het resistent zijn aan de aanvalswerende geneesmiddelen genetisch kan zijn en dus meer frequent is in bepaalde rassen (Alves et al., 2011; Hülsmeier et al., 2010; Muñana et al., 2012). Verder zijn er ook interne verschillen tussen de ernst van een aanval en aanvalsfrequentie binnen de populatie honden, specifiek binnen bepaalde rassen, wat ook effect heeft of de hond al dan niet met geneesmiddelen kan gemanaged worden (Berendt et al., 2002; Gullov et al., 2012; Hülsmeier et al., 2010; Muñana et al., 2012, Packer et al., 2014; Rogawski en Johnson, 2008; Weissl et al., 2012).

### **3.3.5 Mogelijke preparaten**

Een ideaal medicamenteus preparaat heeft goede farmacokinetieke eigenschappen, zoals een goede biologische beschikbaarheid, een snelle distributie naar de hersenen, een lage en onverzadigbare eiwitbinding, een lineaire eliminatiecurve en een lange halfwaardetijd. Bovendien bezit het geen actieve metabolieten en heeft het geen interacties met andere geneesmiddelen of induceert het geen autoinductie van metaboliserende enzymen. Verder moet het geneesmiddel veilig, effectief en goedkoop zijn. Er bestaat echter geen aanvalswerende geneesmiddelen die aan al deze voorwaarden voldoen (Charalambous et al., 2014, 2016; Podell, 1998, 2013). In België zijn er drie diergeneesmiddelen die voor de behandeling van IE zijn geregistreerd, namelijk fenobarbital (Fb), kaliumbromide (KBr) en imepitoïne (Bhatti et al., 2015).

#### **3.3.5.1 Fenobarbital**

Fb is het oudste aanvalswerende geneesmiddel die als eerste keus monotherapie wordt gebruikt. Dit geneesmiddel is goedkoop, relatief veilig en effectief (Bhatti et al., 2015; Boothe et al., 2012; Charalambous et al., 2014; Thomas, 2010).

Er wordt aangeraden om op 2 en 6 weken na het starten van de therapie, bij elke dosiswijziging en drie maanden nadat de aanvallen onder controle zijn de serumconcentraties te meten. Daarnaast wordt er aangeraden om ieder zes maand de leverfunctie te controleren, doordat Fb na lange termijn hepatotoxisch kan zijn (Bhatti et al., 2015).

De meest voorkomende neveneffecten zijn dosisafhankelijk en worden bij het beginnen van de therapie waargenomen. Deze voorbijgaande neveneffecten zijn sedatie, ataxie, polyurie/polydipsie en polyfagie. Vaak zal de alkalisch fosfatase en alanine-aminotransferase in het bloed ook stijgen. Het meest voorkomende idiosyncratische neveneffect is bloeddyscrasie. Uitzonderlijk worden andere hematologische en biochemische abnormaliteiten, superficiale necrolytische dermatitis, pancreatitis, dyskinesie, gedragsveranderingen, braken, diarree, trage schildklier, polyfagie, pruritis en een chronische klinische leverprobleem opgemerkt (Charalambous et al., 2016).

### 3.3.5.2 Kaliumbromide

KBr wordt tegenwoordig vooral als add-on gebruikt (Bhatti et al., 2015; Boothe et al., 2012; Thomas, 2010), ondanks er meer studies zijn die het gebruik van KBr als monotherapie ondersteunden (Charalambous et al., 2014). Doordat KBr door de nieren wordt gemetaboliseerd wordt KBr als monotherapie bij leverpatiënten aangeraden en bij nierpatiënten afgeraden. Verder is een stabiel dieet van groot belang, doordat KBr met chloride in competitie gaat voor tubulaire resorptie in de nieren (Bhatti et al., 2015; Marlé et al., 2011; Thomas, 2010).

Omwille de langere halfwaardetijd wordt het meten van de serumconcentraties in vergelijking met Fb best op een later tijdstip gedaan (Bhatti et al., 2015; Marlé et al., 2011). Het wordt best na twee maanden na het starten van de therapie en om de zes maanden indien de aanvallen onder controle zijn gemeten (Bhatti et al., 2015).

De meest voorkomende neveneffecten zijn dosisafhankelijk en worden in het begin van de therapie waargenomen. Deze voorbijgaande neveneffecten zijn polyurie/polydipsie, polyfagie, hyperactiviteit, sedatie, ataxie en gastro-intestinale klachten (zoals braken en diarree). Zeldzamere bijwerkingen zijn anorexie, zwakte, pancreatitis, gedragsveranderingen, vertraagde schildklier, huidaandoeningen, panniculitis, anisocoria, persisterende hoest, chronische leveraandoeningen en hematologische of biochemische veranderingen. (Charalambous et al., 2016).

### 3.3.5.3 Imepitoïne

Imepitoïne is sinds 2013 als eerste keus monotherapie bijgekomen. Het is even effectief en zelfs veiliger dan Pb (Bhatti et al., 2015; Charalambous et al., 2014, 2016; Löscher et al., 2004; Tipold et al., 2015). Daarnaast kunnen KBr en PB als add-on gebruikt worden indien resistentie aanwezig is (Royaux et al., 2017). Dit zorgt wel voor een hoger risico op neveneffecten (Charalambous et al., 2016). Hoewel imepitoïne gemetaboliseerd wordt in de lever kunnen lever- en nierpatiënten dit vermoedelijk zonder risico innemen (Bhatti et al., 2015; Tipold et al., 2014).

Het controleren van de serumconcentraties is niet aangewezen, doordat er nog geen correlaties tussen de reductie in de aanvalsfrequentie en plasmaconcentraties gevonden zijn en doordat imepitoïne een brede therapeutische index heeft (Bhatti et al., 2015).

De neveneffecten zijn minder voorkomend en van milde voorbijgaande aard. Deze neveneffecten zijn ataxie, polyfagie, hyperactiviteit, braken, sedatie en verhoogde creatine in het bloed. Zeldzamere tijdelijke neveneffecten zijn polyurie/polydipsie, hypersalivatie, lethargie, desoriëntatie, angst, tachypnee, diarree, verminderde zicht, prolaps van het derde ooglid en overgevoeligheid voor geluid (Charalambous et al., 2016).

### 3.3.5.4 Humane geneesmiddelen

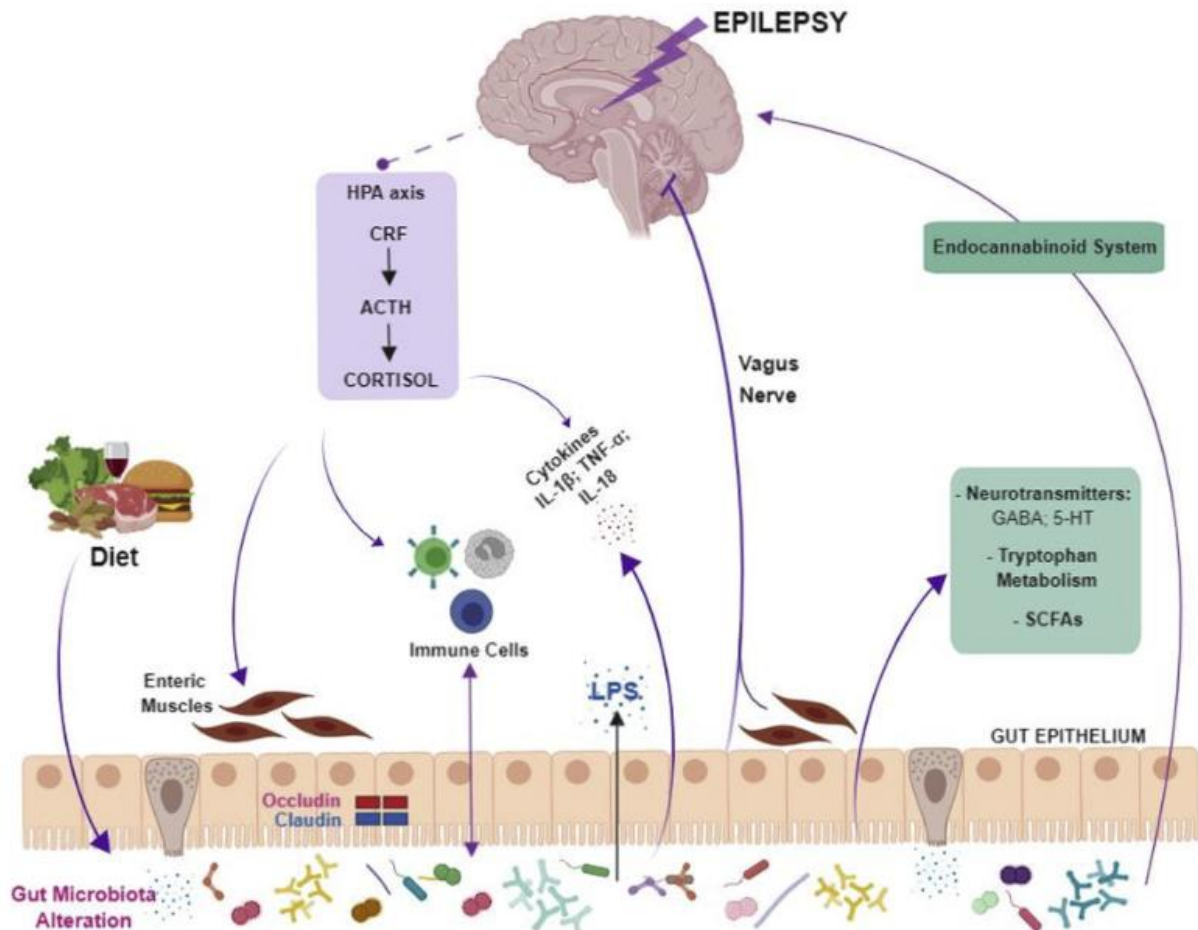
De preparaten zoals levitiracetam, zonisamide, felbamaat, topiramaat, gabapentine en pregabaline worden ondanks ze voor de mens werden ontworpen nu ook in de diergeneeskunde gebruikt als derde keus therapie (Bhatti et al., 2015). Deze producten worden vaak als add-on therapie toegepast. Ze zouden een breder therapeutisch venster hebben in vergelijking met KBr en PB. Echter zijn de studies over de efficaciteit en de veiligheid van deze geneesmiddelen beperkt (Bhatti et al., 2015; Charalambous et al., 2014, 2016; Muñana, 2013b). Andere nadelen zijn de kostprijs en het variabele effect (Muñana, 2013b). Andere geneesmiddelen zijn minder geschikt wegens de te korte werkingsduur, de toxiciteit of het ontbreken van klinische studies (Bhatti et al., 2015; Thomas, 2010).

## 4. Mogelijke link tussen idiopathische epilepsie en het gastro-intestinaal microbioom

Het beseft dat het gastro-intestinaal microbioom een rol speelt in verschillende aspecten van de hersenen en gedrag neemt de laatste jaren bij zowel de hond als bij de mens toe (Cryan en Dinan, 2012; Sherwin et al., 2018).

Als we dieper op het gastro-intestinaal microbioom ingaan zien we dat deze bestaat uit een complexe en gevarieerde samenstelling, waarbij er virussen, fungi, protozoa en vooral bacteriën voorkomen (Suchodolski et al., 2011; Swanson et al., 2011). Er wordt vanuit gegaan dat een normaal gastro-intestinaal microbioom bij honden hoofdzakelijk (95%) bestaat uit bacteriën afkomstig van de stammen Fusobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes en Firmicutes (Handl et al., 2011; Middelbos et al., 2010; Suchodolski, 2011). Deze samenstelling is vergelijkbaar met die van mensen (Eckburg et al., 2005; Li et al., 2008; Swanson et al., 2011).

Verder heeft het gastro-intestinaal microbioom verschillende functies, namelijk het moduleren van de permeabiliteit van het gastro-intestinaal stelsel, het moduleren van de lokale en perifere immuniteit (Jandhyala et al., 2015; Round and Mazmanian, 2009), een bescherming tegen de pathogenen (Jandhyala et al., 2015) en het produceren van essentiële neurotransmitters en metaboliëten (De Caro et al., 2019). Daarnaast heeft het gastro-intestinaal microbioom een rol in de ontwikkeling (zoals neurogenesis, maturatie van de microglia en myelinisatie) (Erny et al., 2015; Hoban et al., 2016) en functies (zoals gedrag, cognitie en stemming) (Heijtz et al., 2011) van het centraal zenuwstelsel. Het kan bovendien de pathogenese en de verdere ontwikkeling van lokale of systemische ziekten waaronder hersenziektes zoals Alzheimer, Parkinson... en epilepsie beïnvloeden (Ambrosini et al., 2019; Iannone et al., 2019; Wu en Wu, 2012). Een hersenziekte beïnvloedt daar tegenover ook het gastro-intestinaal microbioom, wat leidt tot het concept van een bidirectionele microbiota-darm-hersen as (Dinan en Cryan, 2017). Verschillende studies die de bidirectionele microbiota-darm-hersen as aan de hand van neuronale, endocriene en immunologische pathways bijstaven worden in verschillende reviews samengevat (De Caro et al., 2019; Mazzoli en Pessione, 2016). Ondanks de speculaties dat het gastro-intestinaal microbioom en IE een directe en indirecte link hebben via de microbiota-darm-hersen as, is het precieze mechanisme niet volledig gekend. Bovendien is de microbiota-darm-hersen as door de verschillende pathways een zeer complex gegeven (de Caro et al., 2019; Mazzoli en Pessione, 2016). Zie figuur 4 voor een voorstelling die de mogelijke bidirectionele link tussen het gastro-intestinaal microbioom en IE verklaart (de Caro et al., 2019).



**Figuur 4.** Een voorstelling van de bidirectionele microbiota-darm-hersenen as die door de immuniteit, de hersenbloedbarrière, de neuromodulators ( $\gamma$ -aminoboterzuur (GABA) en seretonine (5-HT)), de vrije vetzuren, de hypothalamus-hypofyse-bijnier as en het endocannabinoid systeem kan verklaard worden. Hierbij staat ACTH voor adrenocorticotroop hormoon, CRF voor corticotroop releasing factor, HPA voor hypothalamus-hypofysaire-nier as, IL voor interleukine, LPS voor lipopolysachariden, SCFAs voor korte vetzuurketens (Uit: De Caro et al., 2019).

Een eerst mogelijke pathway is immunologisch (de Caro et al., 2019). In normale omstandigheden zal het gastro-intestinaal microbioom de immuniteit tot een minimum activeren. Deze minimale activatie zal verschillende T-lymfocyten en macrofagen stimuleren tot het secreteren van pro-inflammatoire cytokines (Belkaid en Hand, 2014). Deze inflammatie wordt door verschillende factoren opgedreven waarbij perifere inflammatoire cyto- en chemokines via neuronale en humorale wegen de hersenen bereiken. Voorbeelden van factoren zijn een verandering in de gastro-intestinaal microbioom of een verhoogde darmpermeabiliteit. Een verhoogde inflammatie kan een voorbijgaande of langdurige daling geven in de aanvalsdrempel, waardoor er meer kans is op epileptische aanvallen (Riazi et al., 2004, 2008).

Daarnaast mag de belangrijke functie van de bloedhersenbarrière, een multicellulaire vasculaire structuur die de hersenen van de perifere bloedsomloop onderscheidt, niet ontkend worden in dit proces. De functie van deze barrière is het behouden van de homeostase, waarbij de influx en efflux van ionen en moleculen (denk hierbij aan de P-gp, zie eerder) worden geregeld en de hersenen tegen pathogenen en toxines worden beschermd (Obermeier et al., 2013). Het gastro-intestinaal microbioom heeft een bepaalde invloed op deze homeostase door het beïnvloeden van de permeabiliteit van de bloedhersenbarrière (Braniste et al., 2014).

Verder spelen de neurotransmitters (zoals GABA, Glu, seretonine (5-HT) en dopamine) en neuropeptiden (zoals substantie P, calcitonine, gen-gerelateerde peptide, neuropeptide Y en vasoactief intestinale polypeptide) een belangrijke rol in de microbiota-darm-hersen as (Holzer, 2016) en in het bijzonder bij epilepsie (Werner en Coveñas, 2017). Deze neurotransmitters en neuropeptiden worden namelijk ook door het gastro-intestinaal microbiom zelf geproduceerd (Jandhyala et al., 2015). Hoewel de meeste neurotransmitters die door het gastro-intestinaal microbiom geproduceerd worden niet door de bloedhersenbarrière kunnen (Boonstra et al., 2015; Hawkings, 2009; Takanaga et al., 2001), oefenen ze hun effect toch uit op een indirecte manier. Dit is bijvoorbeeld het geval voor Glu die indirect de afferente vagale neuronen kan activeren door het produceren en secreteren van nitraatoxide (NO) en 5-HT (Uneyama et al., 2006). Bijkomstig produceert het gastro-intestinaal microbiom ook precursoren die nodig zijn voor de productie van neurotransmitters in de hersenen (Heijtz et al., 2011). Daarnaast beïnvloedt de neurotransmitter GABA naast de hersenen ook de bacteriën van het gastro-intestinaal microbiom (Dagorn et al., 2013). Dit wordt in het geval van de neurotransmitter Glu ook vermoed (Mazzoli en Pessione, 2016). Verder worden de hersenen ook direct beïnvloed vanuit de vagale en spinale afferente zenuwen (Mayer, 2011).

Een ander mogelijk hypothese is de endocriene pathway, namelijk de hypothalamus-hypofyse-bijnier as (De Caro et al., 2019). Deze as is belangrijk voor het moduleren van een stressprikkel, waarbij er bij een verandering in het verwerken van deze prikkel een hersenziekte zoals epilepsie kan ontstaan (Collins en Bercik, 2009; Maguire en Salpekar, 2013; O'Mahony et al., 2009). Bovendien heeft een stressprikkel effect op het gastro-intestinaal microbiom en omgekeerd (Bailey et al., 2011; Bangsgaard Bendtsten et al., 2012; Sudo et al., 2004).

De laatst voorgestelde pathway is het endocannabinoïde systeem (De Caro et al., 2019). Een systeem dat uit receptoren, endogene cannabinoïden en enzymen bestaat (Pertwee, 2006). Een verandering in dit systeem beïnvloedt de gastro-intestinale permeabiliteit en de lipopolysaccharide (LPS) productie. Dit gebeurt onder andere door het gastro-intestinaal microbiom (en obesitas) (Muccioli et al., 2010). Daarnaast oefent de LPS ook een invloed op het endocannabinoïde systeem uit. Dit heeft naast de inflammatoire gevolgen ook een systemisch invloed (De Caro et al., 2019; Mehrpoya-Bahrami et al., 2017).

Deze bovengenoemde factoren hebben allemaal een invloed op de inhibitorische en excitatorische evenwicht in de hersenen, wat een belangrijk onderdeel is in de pathofysiologie van epilepsie (Barker-Haliski en Steve White, 2015).

Verder wordt een verandering in het gastro-intestinaal microbiom, bijvoorbeeld in de diversiteit en/of structuur en functie, die een verstoring in de balans veroorzaakt als een dysbiose aanzien. Bovendien zou bij honden een dysbiose een mogelijke link hebben met epilepsie (Dahlin en Prast-Nielsen, 2019; Suchodolski, 2021). Dit werd ook gezien voor de ziekten epilepsie, Parkinson en Alzheimer bij de mens (Scheperjans et al., 2015; Zhan et al., 2016). In een studie werd gezien dat het gastro-intestinaal microbiom bij honden met IE verschillend zou zijn in vergelijking met gezonde honden. Specifiek gaat het om een daling in de bacteriën die geassocieerd worden met een verlaagd risico op een hersenziekte en de bacteriën die de productie van GABA en korte vetzuurketens (SCFA's) verzorgen. Dit gaat echter over bacteriën die niet tot de dominante fyta behoren (Gracia-Belenguer et al., 2021). In een humane studie werd er een verschil in het gastro-intestinaal microbiom gezien bij patiënten die ongevoelig zijn voor aanvalswerende geneesmiddelen in vergelijking met gezonde en mensen met IE die wel gevoelig zijn aan aanvalswerende geneesmiddelen (Peng et al., 2018). Daarnaast werd er een verschil gevonden in het gastro-intestinaal microbiom tussen gezonde mensen en patiënten met IE in drie studies (Lee et al., 2021; Safak et al., 2020; Xie et al., 2017). In een andere studie werd er dan weer een verandering

tussen gezonde, patiënten met IE en patiënten resistent aan aanvalswerende geneesmiddelen gezien (Gong et al., 2020). Ondanks de gevonden verschillen, zijn de studies over het gastro-intestinaal microbiom in combinatie met IE bij de hond en mens beperkt en is het aangeraden om naar de toekomst toe meer onderzoek over dit onderwerp uit te voeren. Het analyseren van het gastro-intestinaal microbiom is echter geen gemakkelijke opgave (Suchodolski, 2021).

Ter conclusie zou een dysbiose van het gastro-intestinaal microbiom vermoedelijk bijdragen aan IE en/of het resistent zijn aan aanvalswerende geneesmiddelen. Dit zorgt ervoor dat het moduleren van het gastro-intestinaal microbiom een interessante piste als alternatieve therapie voor IE is (Wu et al., 2016). Een mogelijk voorbeeld dat dit kan bijstaven is de casus over een 22-jarige vrouw die al 17 jaar epilepsie had en aanvalsvrij werd door fecale microbiom transplantatie (He et al., 2017). Een ander onderzoek, maar dan op muizen, toonde aan dat bij een fecale microbiom transplantatie van een muis met epilepsie naar een gezonde muis de aanvalsdrempel zou verlagen (Mengoni et al., 2021). Daarnaast zou voeding een andere en eenvoudige manier van het moduleren van het gastro-intestinaal microbiom zijn (zie verder).



## 5. Rol van voeding bij idiopathische epilepsie

Het gastro-intestinaal microbioom kan door verschillende zaken beïnvloed worden, onder andere door geneesmiddelen, de plaats in het gastro-intestinaal stelsel, ras, antibiotica, leeftijd, dieet... (Alessandri et al., 2019; Honneffer et al., 2017; Iizumi et al., 2017; Pilla et al., 2020a; Reddy et al., 2019; Watanangura et al., 2022; Yatsunenko et al., 2012; You en Kim, 2021). Hoewel er veel verschillende factoren een rol spelen in hoe het gastro-intestinaal microbioom is opgebouwd, blijven de omgevingsfactoren dominant tegenover de genetische factoren (Rothschild et al., 2018). Verder is de impact van voeding al in een groot aantal studies onderzocht (Algya et al., 2018; Mori et al., 2019; Scarsella et al., 2020), waarbij er geconcludeerd kan worden dat voeding de grootste impact op het gastro-intestinaal microbioom heeft (Faith et al., 2011; Sandhu et al., 2017). De impact, die snel kan optreden (David et al., 2014; Turnbaugh et al., 2009; Muegge et al., 2011), kan zowel de compositie als de functie van het gastro-intestinaal microbioom bij de mens (David et al., 2014; Sandhu et al., 2017) en bij honden en katten veranderen (Wernimont et al., 2020). Verder wordt er ook gespeculeerd dat voeding een effect heeft op aspecten zoals het gedrag en hersenziekten (Bosch et al., 2007; Verdoodt et al., 2022). Dit weerspiegelt het belang van voeding in de microbiota-darm-hersen as en specifiek IE bij de hond (Verdoodt et al., 2022).

Een bekend en veelgebruikt dieet voor het management van IE voor patiënten die resistent zijn aan aanvalswerende geneesmiddelen is het ketogeen dieet (KD). Dit dieet zou aanvalswerende eigenschappen bezitten (Han et al., 2021) die na een bepaalde tijd van inname opgemerkt kunnen worden. Daarnaast wordt het KD best levenslang geconsumeerd (Li et al., 2013). Hoewel er nog veel onduidelijkheden zijn rond de werkingsmechanismen van het KD (Clanton et al., 2017; Law et al., 2018), kan er bemerkt worden dat naast de vele voorgestelde mechanismen (Augustin et al., 2018; Bough en Rho, 2007; Giordano et al., 2014; Yudkoff et al., 2001) er één mogelijk mechanisme zijn effect uitoefent via het aanpassen van de samenstelling en functie van het gastro-intestinaal microbioom. Dit zowel bij mensen (Gong et al., 2021; Lindfeldt et al., 2019; Rogawski et al., 2016; Tagliabue et al., 2017; Zhang et al., 2018; Xie et al., 2017) als bij honden (Pilla et al., 2020b). Dit werd ook in studies met muizen gezien (Newell et al., 2016; Olson et al., 2018). De alfa-diversiteit zou na het consumeren van een KD in de muizenpopulatie gedaald zijn, terwijl de bacteriën *Parabacterioides spp* en *Akkermansia muciniphila* juist gestegen zijn. Deze bacteriën worden geassocieerd met een stijging in de hippocampus van de neurotransmitter GABA (Olson et al., 2018). Hoewel in de studie op honden veranderingen in het gastro-intestinaal microbioom werden gezien, zoals een stijging in de *Bacteroidaceae*, werden de veranderingen die opgemerkt werden in de studie van Olson (2018) niet bevestigd (Pilla et al., 2020b). Echter vervult de *Bacteroidaceae* wel de zelfde rol van de *Akkermansia muciniphila*. In andere studies (Lindfeldt et al., 2019; Gong et al., 2021) werd er na het toedienen van het KD een verhoging in de SCFA's gezien. Dit kan een belangrijke verklaring zijn waarom de aanvalsfrequentie door het dieet wordt verminderd (Gracia-Belenguer et al., 2021). Verder heeft het KD in vergelijking met de aanvalswerende geneesmiddelen weinig tot geen ernstige neveneffecten (Berk et al., 2020; Law et al., 2015; Molina et al., 2020). Bovendien werd er ook een verbetering opgemerkt in de neveneffecten veroorzaakt door de aanvalswerende geneesmiddelen, wat in een studie van Berk (2020) werd toegeschreven aan de daling van de serumconcentratie van het geneesmiddel (Berk et al., 2020). Hoewel er geen tot weinig ernstige neveneffecten bestaan, zijn er toch een paar contra-indicaties waardoor een goed management van belang is (Kossoff et al., 2009). In de humane geneeskunde is er hier reeds een consensus over beschikbaar (Kossoff et al., 2018) in tegenstelling tot de diergeneeskunde. Het KD wordt verder onderverdeeld in vier subtypes: het klassiek KD, het medium-chain triglyceriden (MCT) dieet, het Atkin dieet en het low glycemie dieet (de Jong et al., 2014; Kossoff en Wang, 2013; Martin-McGill et al., 2020). Van de vier subtypes wordt omwille van de vele studies en voordelen enkel het MCT dieet op regelmatige

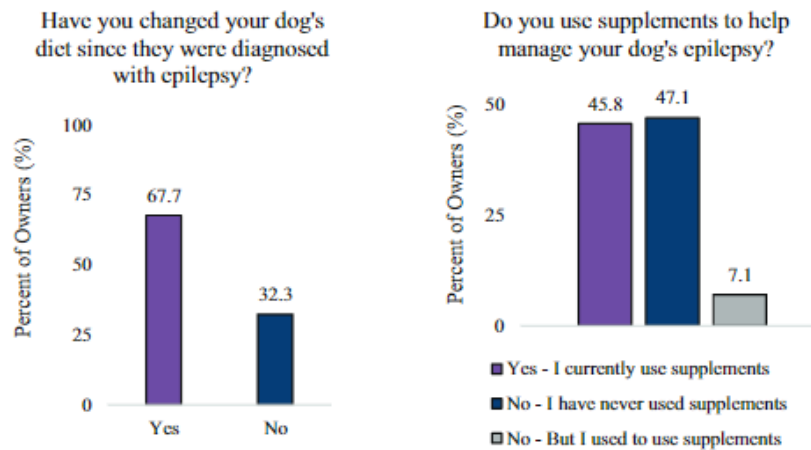
basis gebruikt in het management van honden die resistent zijn aan de aanvalswerende geneesmiddelen (Verdoodt et al., 2022). Het MCT-KD of het MCT supplement, laat in vergelijking met de andere subtypes een hogere inname van koolhydraten en proteïnen toe (Kossoff en Wang, 2013), wat belangrijk is voor de levering van energie en de technische eigenschappen in de productie van hondenbrokken (Verdoodt et al., 2022). Dit subtype dieet is bovendien ook het meest ketogeen (Puchowicz et al., 2000), wat de tolerantie tegen ketonen bij honden wat omzeilt (Verdoodt et al., 2022). Daarnaast heeft dit dieet een positief effect op de aanvalsfrequentie en de ernst van een aanval zowel bij de hond (Berk et al., 2020; Law et al., 2015; Molina et al., 2020) als mens (Henderson et al., 2005; Neal et al., 2008; Zhang et al., 2018). Bovendien wordt er een beter effect verkregen indien er gebruik wordt gemaakt van een compleet MCT dieet (Law et al., 2015; Molina et al., 2020) in vergelijking met een MCT supplement (Berk et al., 2020). Verder brengt het zowel bij de mens en hond een verbetering in de comorbiditeiten met zich mee (Berk et al., 2020; Hallböök et al., 2012; Packer et al., 2016). In het algemeen zorgen de verbeteringen in de ernst van de aanval, de aanvalsfrequentie en comorbiditeiten voor een verbetering in de levenskwaliteit (Law et al., 2015; Molina et al., 2020; Packer et al., 2016).

Naast dit type dieet zijn er nog indicaties voor andere mogelijke diëten of supplementen (Verdoodt et al., 2022), zoals een hypoallergeen dieet (Gorjipour et al., 2019), omega-3 vetzuren supplementen (essentiële long-chain vetzuren) (DeGiorgio et al., 2015; Nathan et al., 2019; Scorza et al., 2009) en cannabidiol of cannabis oliën supplementen (Potschka et al., 2022) als mogelijke therapie voor honden met IE die niet reageren op aanvalswerende geneesmiddelen. Echter is er voor deze types momenteel nog onvoldoende wetenschappelijk bewijs en is er dus meer onderzoek nodig.

Ter conclusie staven deze verschillende diëten en supplementen die door het beïnvloeden van de microbiota-darm-hersen as de aanvalsfrequentie, de ernst van de epileptische aanvallen en de comorbiditeiten kunnen verminderen het belang van voeding in het management van honden met IE aan. Deze vaststellingen vragen echter naar de toekomst toe meer onderzoek over bepaalde voedingen die gebruikt kunnen worden in het management van IE.

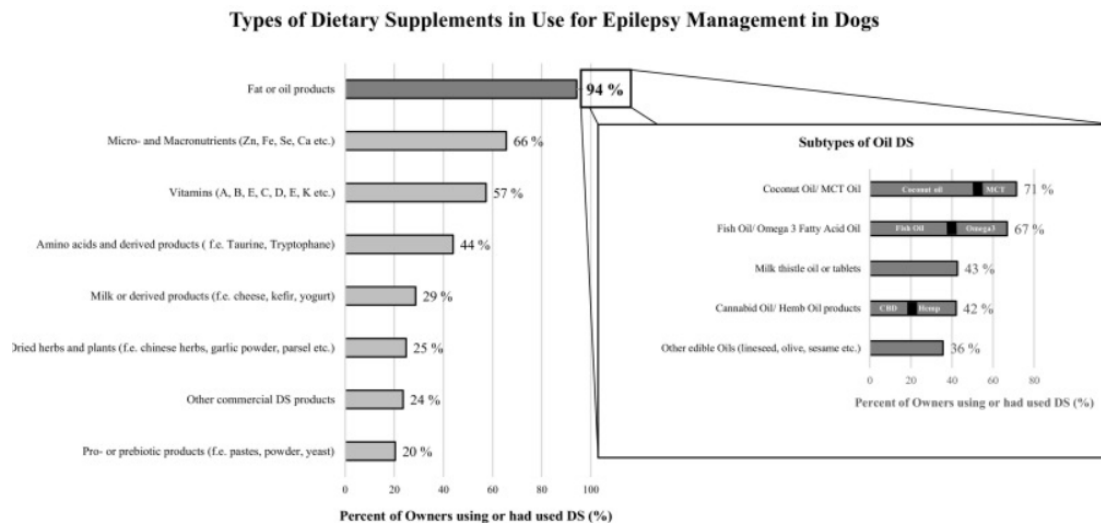
## 6. Probleemstelling

Hoewel de epilepsie in de meeste gevallen wordt gemanaged met behulp van aanvalswerende geneesmiddelen (Bhatti et al., 2015), is het probleem echter dat er bij één derde van de honden een resistentie tegen deze therapievorm optreedt (Lane en Bunch, 1990; Podell en Fenner, 1993). Hierdoor moet er naar alternatieve manieren gegrepen worden om de epileptische aanvallen van deze patiënten te kunnen managen.



**Figuur 5.** Een grafische voorstelling van het aantal hondeneigenaren die de voeding van hun hond heeft aangepast na de diagnose van IE en het gebruik van supplementen. (uit: Berk et al., 2018)

Er zijn verschillende alternatieve therapieën beschreven zoals chirurgie (Bagley et al., 1996), stimulatie van de vagale zenuw (Muñana et al., 2002; Robinson et al., 2020), accupunctuur (Goiz-Marquez et al., 2009; Roynard et al., 2018) en dieet (Verdoodt et al., 2022). Honden met IE die niet reageren op aanvalswerende geneesmiddelen zouden omwille de kostenefficiëntie en de complexiteit van de methode best gemanaged worden via een bepaald dieet in de plaats van andere alternatieve methoden (Thomas, 2010). Er bestaan echter tot op heden te weinig studies over zowel de voordelen als nadelen van het veranderen van het dieet voor het management van IE voor de meeste interventies (Verdoodt et al., 2022). Verder is het veranderen van het dieet van een hond na het diagnosticeren van deze ziekte een zeer actueel onderwerp. In een enquête van Berk (2018), zie figuur 5, werd aangetoond dat 67,7 procent van de hondeneigenaren de voeding van hun hond na de diagnose zou hebben aangepast (Berk et al., 2018). Daarnaast geeft ongeveer de helft van de hondeneigenaren met IE supplementen, waarvan de kokosnootolie, die MCT bevat, en MCT-olie de meest gebruikte vormen zijn, zie figuur 6 (Berk et al., 2018). Het gebruik van diëten en/of supplementen voor het management van IE wordt in vele online epilepsie support groepen voor het management van IE aangeraden (Berk et al., 2018). Deze online support groepen worden vaak geraadpleegd doordat de epilepsie naast de impact op de levenskwaliteit van de hond (Nettifee et al., 2017; Packer en Volk, 2015; Wessmann et al., 2016) ook een impact heeft op de levenskwaliteit van de hondeneigenaar (Berendt et al., 2007; Chang et al., 2006; Nettifee et al., 2017; Wessmann et al., 2016). Bovendien gaan de hondeneigenaren deze groepen (38,2%) of andere online informatiebronnen (20,6%) vaker raadplegen dan hun dierenarts (17,5%) voor het veranderen van de voeding (Berk et al., 2018). De rol van de dierenarts is echter niet te verwaarlozen. In verschillende studies werd er bijvoorbeeld opgemerkt dat de verschillende diëten en/of supplementen een effect kunnen hebben op de aanvalswerende geneesmiddelen (Kverneland et al., 2015; Marguire et al., 2000; Shaw et al., 1996; Thurman et al., 1990). De dierenarts heeft dus een cruciale rol bij het



**Figuur 6.** Voorstelling van de meest gebruikte types supplementen voor het management van IE. (Uit: Berk et al., 2018)

begeleiden van eigenaar bij mogelijke aanpassingen in het dieet en/of het toevoegen van supplementen. Verder was het opmerkelijk dat 92,5% van de hondeneigenaren die momenteel geen gebruik maakten van supplementen wel bereid waren om deze te gebruiken indien er meer wetenschappelijk onderzoek beschikbaar zou zijn (Berk et al., 2018). Voor zover geweten zijn Berk en zijn collega's (2018) de enige die met behulp van een enquête de frequentie van het veranderen van de voeding na de diagnose van IE hebben onderzocht. Om te kijken of deze resultaten overeenkomen met de huidige situatie in België en/of Nederland, moet deze enquête in deze landen herhaald worden.

Naast het idee dat bepaalde diëten en/of supplementen gebruikt kunnen worden voor het management van IE (de Jong et al., 2014; Kossoff en Wang, 2013; Martin-McGill et al., 2020), zouden bepaalde types voeding het voorkomen van IE stimuleren. Geruchten gaan de ronde dat een traditionele commerciële voeding epileptische aanvallen zou uitlokken. Deze speculaties zijn echter puur anekdotisch. De vraag is echter of er toch een mogelijke link tussen traditionele commerciële voeding en het hebben van IE zou bestaan. Om deze redenen werd er in deze enquête een mogelijke link tussen de voeding voor de diagnose van IE en het hebben van IE gezocht.

## 7. Doelstellingen

Dat er nog veel dingen onbekend zijn op vlak van het gastro-intestinaal microbioom, het effect van het type dieet en specifiek op vlak van een mogelijk verband met IE is gebleken. Daarom zou in deze studie het indirecte effect van het gastro-intestinaal microbioom op epilepsie via het type dieet bestudeerd worden. Met behulp van een enquête zou er onderzocht worden of honden met IE vaker traditioneel commerciële voeding krijgen dan gezonde honden. Verder zou er gekeken worden over welk type voeding -traditioneel commercieel of alternatief - het precies gaat. Onder het begrip alternatieve voeding wordt alles wat buiten de traditionele commerciële voeders (nat- of droogvoer) valt, zoals botten en rauw vlees (BARF), kant en klaar vers vlees (KVV), granenvrije voeding, dieetvoeding, vegetarische of veganistische voeders of andere mogelijke voedingen verstaan. Bijkomend zou de trend van de behandelwijzen voor IE beoordeeld worden, waarbij er dieper wordt ingegaan op het effect van het speciaal toegediende dieetvoeding en/of supplementen en de frequentie van het veranderen van het dieet na het diagnosticeren van de epilepsie. Bijkomend zal er bestudeerd worden waar de eigenaren de informatie vandaan haalden als basis voor het veranderen van het dieet.

## 8. Materiaal en methoden

### 8.1 Literatuurstudie

Er werd breed naar informatie gezocht via Google Scholar en in de databases van Web of Science en MEDLINE via de Pubmed interface. Volgende trefwoorden werden gebruikt: 'idiopathic epilepsy', 'nutrition', 'canine', 'gut microbiota', 'gut-brain-axis', 'aetiology', 'refractory epilepsy', 'medium chain triglyceride ketogenic diet', 'treatments', 'terminology', 'dietary supplement', 'International Veterinary Epilepsy Task Force', 'anticonvulsant therapy', 'omega-3 fatty acids'... Bovendien werden de referenties van de gelezen artikels met regelmaat opgezocht.

### 8.2 Enquête

#### 8.2.1 Opbouw

De enquête, die op het platform Qualtrics werd opgemaakt, bestond uit vier Nederlandstalige delen waarbij het eerste deel voor iedere hondeneigenaar, het tweede deel voor hondeneigenaren met een hond zonder epilepsie en het derde en vierde deel voor hondeneigenaren van een hond met epilepsie bestemd was. Aan de hondeneigenaren werd gevraagd deze enquête maar eenmaal in te vullen. Indien ze één hond met en één hond zonder epilepsie bezaten, werd er gevraagd om deze enquête enkel voor hun hond met epilepsie in te vullen.

Het eerste deel van de enquête bestond uit een paar vragen die informeerden naar de algemene informatie over de hond en de eigenaar zelf. In dit onderdeel werd aan de hondeneigenaar gevraagd tot welk geslacht en leeftijdscategorie hij/zij behoorde. Verder werd zijn/haar belang in de diergeneeskunde en zijn/haar mening over de graad van belangrijkheid van de voeding in hun dagelijks leven bevestigd. De algemene informatie die over de hond werd bevestigd was het ras, de gewichtscategorie, de leeftijd, het geslacht, de castratie/sterilisatietoestand en of ze aan epilepsie leden. Deze laatste vraag besloot of de hondeneigenaren naar deel twee (voor honden zonder epilepsie) of deel drie (voor honden met epilepsie) werden doorgestuurd.

In het tweede deel van de enquête werd er geïnformeerd naar het type voeding (bijvoorbeeld een granenvrij voeding, KVV, een klassiek commerciële droge voeding...) die de hond hoofdzakelijk kreeg. Daarnaast werd er nog naar het supplementengebruik gevraagd. Verder werd er naar andere aandoeningen buiten epilepsie en het geneesmiddelengebruik van de voorbije drie weken geïnformeerd. De enquête voor de honden zonder epilepsie was na dit tweede deel ten einde.

In het derde onderdeel werd de leeftijd van de hond bij de eerste epileptische aanval, de manier van diagnosestelling en de oorzaak van de epilepsie bevestigd. Indien er geen oorzaak voor de epilepsie werd gevonden werd de hondeneigenaren naar deel vier van de enquête gestuurd. Andere gegeven antwoorden betekenden het einde van de enquête.

In het vierde deel van de enquête werd er gekeken naar de mogelijke clusters, status epilepticus en de behandelingswijzen. Indien er met geneesmiddelen werd behandeld werd er verder gevraagd naar het type geneesmiddel en het effect op de aanvalsfrequentie. Verder werd er nog geïnformeerd naar het type voeding (bijvoorbeeld een granenvrij voeding, KVV, een klassiek commerciële droge voeding...) dat de hond hoofdzakelijk kreeg vooraleer het de diagnose van IE toegewezen kreeg. Daarnaast werd er nog gevraagd of deze voeding na de diagnose van de IE werd aangepast. Indien wel, werd er gevraagd hoe deze beslissing genomen is geweest en naar welk voeding er werd veranderd. Indien niet, werd er gevraagd of het veranderen van de voeding na de diagnose wel eens overwogen is geweest. Verder

werd er geïnformeerd naar het geobserveerde effect van het dieet en/of supplementen op de aanvalsfrequentie en ernst van de aanval. Indien de hond naast het dieet en/of supplementen nog geneesmiddelen toegediend kreeg voor de behandeling van de epilepsie, werd er gevraagd naar het effect van het dieet en/of supplementen op de dosis van de geneesmiddelen.

## 8.2.2 Verspreidingskanalen

Voor de verspreiding van de enquête werd hoofdzakelijk het online platform Facebook gebruikt. De enquête werd zowel op persoonlijke pagina als diverse groepen tweemaal gepubliceerd waarbij gedurende ongeveer twee maanden, specifiek van 19 september 2022 tot en met 25 november 2022 de enquête te raadplegen was. De groepen waarin de enquête werd gepubliceerd waren: 'Op vakantie met honden', 'Frenchies (Franse Bulldog)', 'Golden retriever en labrador', 'Zwitserse witte herder', 'Zwitserse herder ons ras', 'Franse Bulldog pups', 'Epilepsie bij honden (Katten)', 'Franse Bulldog', 'Franse Bulldog België', 'Honden met epilepsie', 'Epilepsie bij honden', 'Epicentrum- Epilepsie hond/kat – Ugent', 'Mijn hond/kat gezond en fit', 'Hondenschool de gehoorzame hond', 'Leden van hondenvriend', 'Hond als maatje', 'Hondenschool de trouwe hond Zottegem', 'Natuurlijke snacks drogen voor je hond', 'Hond en kat natuurlijk gezond', 'Zwemmen met de hond', 'Daguitstappen met de hond' en 'Vers vlees drogen voor hond en kat'.

## 8.2.3 Selectiecriteria

De antwoorden die met behulp van de enquête werden verzameld, werden in twee groepen onderverdeeld: een groep van gezonde honden en een groep van honden met IE.

In de groep van de honden zonder epilepsie werden de antwoorden gevalideerd indien de enquête in het geheel werd ingevuld in uitzondering van één of twee vragen. Verder moesten sommige vragen beantwoord worden om de antwoorden voor verder onderzoek te kunnen valideren. Dit geldt voor de vragen van het belang van de hondeneigenaar in de diergeneeskunde, het type voeding en het supplement gebruik. Indien er supplementen werden toegediend was verdere specificatie niet nodig om de antwoorden te laten valideren. Verder werden alle antwoorden van hondeneigenaren die zelf dierenarts of diergeneeskunde student waren niet gevalideerd. Daarnaast werden enkel de honden die volledig gezond waren en geen geneesmiddelen voor de laatste drie weken toegediend kregen (uitgezonderd vaccinaties en anti-parasitaire middelen) aanvaard.

Voor de groep van de honden met IE werden de antwoorden gevalideerd indien de enquête in het geheel werd ingevuld in uitzondering van één of twee vragen. Verder moesten sommige vragen beantwoord worden om de antwoorden voor verder onderzoek te kunnen valideren. Dit geldt voor de vragen van het belang van de hondeneigenaar in de diergeneeskunde, het type epilepsie, de leeftijd van de hond bij de eerste epileptische aanval, de manier van diagnosestelling, het type behandeling en of de voeding al dan niet veranderd werd na de diagnose (en naar welke voeding indien positief antwoord). Alle antwoorden van hondeneigenaren die zelf dierenarts of diergeneeskunde student waren werden niet gevalideerd. Verder werd enkel de vormen waarbij de eerste epileptische aanval zich tussen 6 maand en 6 jaar bevond en er geen oorzaak voor deze aanvallen werd gevonden - wat bij de definitie van IE aanleunt (de Risio et al., 2015)- aanvaard. De honden die behandeld werden met behulp van een dieet en/of supplementen werden enkel aanvaard indien er na de diagnose de voeding ook daadwerkelijk werd veranderd. Indien de voeding aangepast werd in een kader van een studie, werd deze antwoorden ook uitgesloten voor verdere berekeningen op het programma Excel.

Er werd in totaal 1826 antwoorden voor de honden met en zonder epilepsie verkregen. Specifiek waren er 272 antwoorden van hondeneigenaren die een hond met epilepsie en 1554 antwoorden voor hondeneigenaren die geen hond met epilepsie bezitten. Na een strenge selectie (zie criteria hierboven)

werd van de 272 antwoorden voor honden met epilepsie 137 antwoorden aanvaard. Deze 137 antwoorden gaan over honden met IE. Voor verdere berekeningen werd enkel gebruik gemaakt van de 45 honden die voldeden aan TIER1. Dit waren alle honden die door een dierenarts-neuroloog (al dan niet met behulp van MRI) waren onderzocht samen met de honden die door een dierenarts als IE werden bestempeld na een klinisch onderzoek en bloedonderzoek. De aanval werd hier dan ook door de dierenarts gezien. Indien er werd gekeken naar de antwoorden over de honden zonder epilepsie werd het aantal antwoorden van 1554 naar 756 gereduceerd aan de hand van bovenstaande selectiecriteria.

#### **8.2.4. Verdere berekeningen**

Alle gedane berekeningen werden verkregen door gebruik te maken van het programma Microsoft Excel 365.



## 9. Resultaten

### 9.1 Profiel eigenaren

Opvallend is dat het merendeel, namelijk 84,55% van de eigenaren die de enquête invulden vrouwen zijn. Verder zijn er zeer weinig eigenaren die tot de leeftijdscategorie jonger dan twintig (1,00%) of ouder dan 65 jaar (3,14%) behoren. Daarnaast vond 98,89% van de eigenaren de voeding in hun dagelijks leven over het algemeen belangrijk tot zeer belangrijk. De voeding is vaak belangrijker in het dagelijkse leven van de eigenaren naarmate de honden aan IE lijden. Voor meer gedetailleerde informatie, zie tabel 1 tot en met 3.

**Tabel 1.** Overzicht van de verdeling van het geslacht dat de eigenaren zich toeschrijven. Het totaal aantal eigenaren (n=893) werd verder onderverdeeld in groepen naargelang welke hond ze bezaten (de groepen waren: gezonde honden (n = 756), honden met IE (n = 137) en honden met IE die voldeden aan TIER 1 (n = 45)).

Geslacht eigenaar	Totaal (n=893)	Gezond (n=756)	IE (n=137)	IE-TIER1 (n=45)
Vrouwelijk	84,55%	84,92%	82,48%	77,78%
Mannelijk	14,56%	14,42%	15,33%	20,00%
Geen voorkeur	0,56%	0,40%	1,46%	2,22%
Onbekend	0,34%	0,26%	0,73%	0%

**Tabel 2.** Overzicht van de leeftijdscategorieën tot waar de eigenaren toebehoren. Het totaal aantal eigenaren (n =893) werd verder onderverdeeld in groepen naargelang welke hond ze bezaten (de groepen waren: gezonde honden (n = 756), honden met IE (n = 137) en honden met IE die voldeden aan TIER 1 (n = 45)).

Leeftijd eigenaar	Totaal (n=893)	Gezond (n=756)	Totaal IE (n=137)	IE- TIER1 (n=45)
<20 jaar	1,00%	1,19%	0,00%	0,00%
20-35 jaar	32,48%	34,00%	24,09%	26,67%
36-50 jaar	35,05%	34,39%	38,69%	42,22%
51-65 jaar	28,33%	27,51%	32,85%	24,44%
>65 jaar	3,14%	2,91%	4,38%	6,67%

**Tabel 3.** Overzicht van het belang van voeding in het dagelijks leven van de eigenaren. Het totaal aantal eigenaren (n=893) werd verder onderverdeeld in groepen naargelang welke hond ze bezaten (de groepen waren: gezonde honden (n = 756), honden met IE (n = 137) en honden met IE die voldeden aan TIER 1 (n = 45)).

Belang voeding	Totaal (n=893)	Gezond (n=756)	Totaal IE (n=137)	IE- TIER1 (n=45)
Onbelangrijk	0,90%	0,79%	1,46%	0,00%
Geen mening	0,11%	0,00%	0,73%	0,00%
Belangrijk	45,02%	46,30%	37,96%	31,11%
Enigszins belangrijk	8,40%	7,68%	12,41%	15,56%

Redelijk belangrijk	24,64%	23,81%	29,20%	26,67%
Zeer belangrijk	20,83%	21,30%	18,25%	26,67%
Onbekend	0,11%	0,13%	0,00%	0,00%

## 9.2 Profiel honden

Opvallend is dat de meeste honden (81,52%) behoren tot een gewichtscategorie van middelgroot tot groot ras. Daarnaast zijn er in de groep van IE meer honden die behoren tot een groot ras (55,56%) in vergelijking met de gezonde honden waar er meer middelgrote hondenrassen (41,01%) zijn. Verder is de leeftijd van de honden wat verdeeld. Opvallend is dat er meer honden, namelijk 60,92% jonger zijn dan 5 jaar. Daarnaast zien we dat er meer honden die tot de groep IE behoren gecastreerd of gesteriliseerd zijn. Dit is omgekeerd voor de gezonde honden. Voor meer gedetailleerde informatie, zie tabel 4 tot en met 6.

**Tabel 4.** Overzicht van de verdeling van de gewichtscategorieën van de honden. Het totaal aantal honden (n=893) werd verder onderverdeeld in groepen naargelang ze wel of niet aan IE leden (de groepen waren: gezonde honden (n = 756), honden met IE (n = 137) en honden met IE die voldeden aan TIER1 (n = 45)).

Gewichtscategorie hond	Totaal (n=893)	Gezond (n=756)	Totaal IE (n=137)	IE-TIER1 (n=45)
Klein (<10 kg)	15,79%	16,53%	11,68%	13,33%
Middelgroot (10-24 kg)	41,21%	41,01%	42,34%	28,89%
Groot (25-53 kg)	40,31%	39,68%	43,80%	55,56%
Reus (>53 kg)	2,69%	2,78%	2,19%	2,22%

**Tabel 5.** Overzicht van de leeftijdscategorieën tot waar de honden toebehoren. Het totaal aantal honden (n=893) werd verder onderverdeeld in groepen naargelang ze wel of niet aan IE leden (de groepen waren: gezonde honden (n = 756), honden met IE (n = 137) en honden met IE die voldeden aan TIER1 (n = 45)).

Leeftijd hond	Totaal (n=893)	Gezond (n=756)	Totaal IE (n=137)	IE-TIER1 (n=45)
0-1 jaar	5,82%	6,75%	0,73%	2,22%
1 jaar	15,01%	17,06%	3,65%	8,89%
2 jaar	18,03%	19,44%	10,22%	17,78%
3 jaar	12,21%	12,17%	12,41%	11,11%
4 jaar	9,85%	9,26%	13,14%	17,78%
5 jaar	7,17%	6,88%	8,76%	11,11%
6 jaar	8,06%	7,28%	12,41%	4,44%
7 jaar	5,49%	4,89%	8,76%	6,67%
8 jaar	4,82%	4,63%	5,84%	4,44%
9 jaar	4,14%	3,44%	8,03%	4,44%

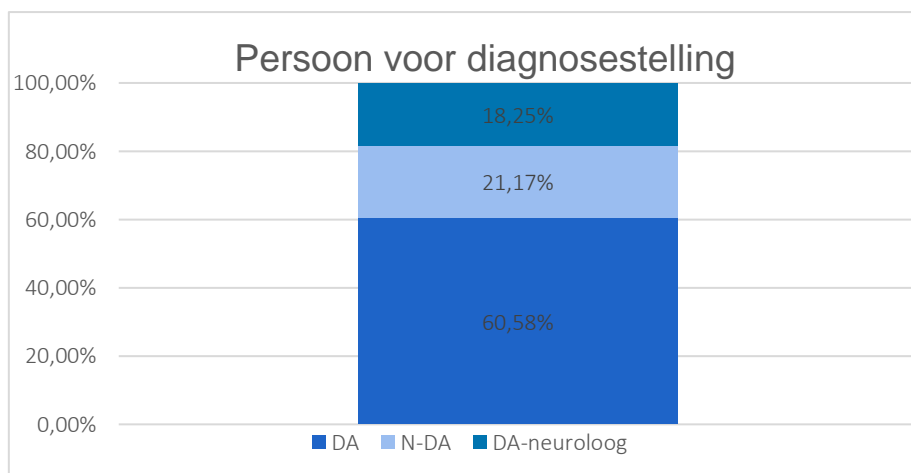
10 jaar	2,69%	2,25%	5,11%	2,22%
>10 jaar	5,26%	4,50%	9,49%	8,89%
Onbekend	1,46%	1,46%	1,46%	0,00%

**Tabel 6.** Overzicht van de geslachten van de honden. Het totaal aantal honden (n=893) werd verder onderverdeeld in groepen naargelang ze wel of niet aan IE leden (de groepen waren: gezonde honden (n = 756), honden met IE (n = 137) en honden met IE die voldeden aan TIER1 (n = 45)).

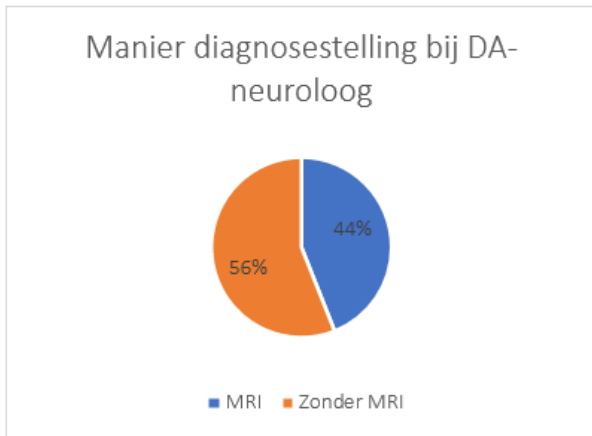
Geslacht hond	Totaal (n=893)	Gezond (n=756)	Totaal IE (n=137)	IE-TIER1 (n=45)
Vrouwelijk gesteriliseerd	31,02%	30,29%	35,04%	35,56%
Vrouwelijk niet gesteriliseerd	18,70%	20,24%	10,22%	6,67%
Mannelijk gecastreerd	22,40%	20,90%	30,66%	31,11%
Mannelijk niet gecastreerd	27,77%	28,57%	23,36%	26,67%
Onbekend	0,11%	0,00%	0,73%	0,00%

### 9.3 Diagnosestelling

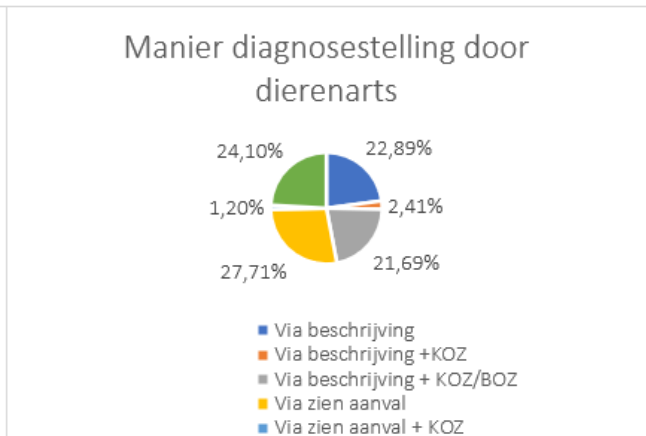
De diagnose van IE werd voor 60,58% door een dierenarts, 18,25% door een dierenarts-neuroloog en 21,17% zelf of door een niet-dierenarts vastgesteld (zie figuur 7). Hierbij werd bij een dierenarts-neuroloog 44% van de diagnoses aan de hand van een magnetische resonantie (MRI) vastgesteld, zie figuur 8. De dierenarts stelde de meeste diagnoses (27,71%) enkel aan de hand van het zien van een aanval (zie figuur 9). Enkel de honden die aan de hand van een klinisch- en bloedonderzoek, naast het zien van een aanval de diagnose IE toegewezen kregen, wat in 24,10% van de gevallen was voldeden aan TIER1. Dit geldt ook voor de honden die onderzocht werden door een dierenarts-neuroloog. Van de honden die voldeden aan TIER1 leden 71,11% en 28,89% aan clusters of status epilepticus.



**Figuur 7.** In deze grafiek wordt in percentages weergegeven door wie de diagnose van IE werd uitgevoerd. Hierbij staat DA voor dierenarts en N-DA voor een niet dierenarts.



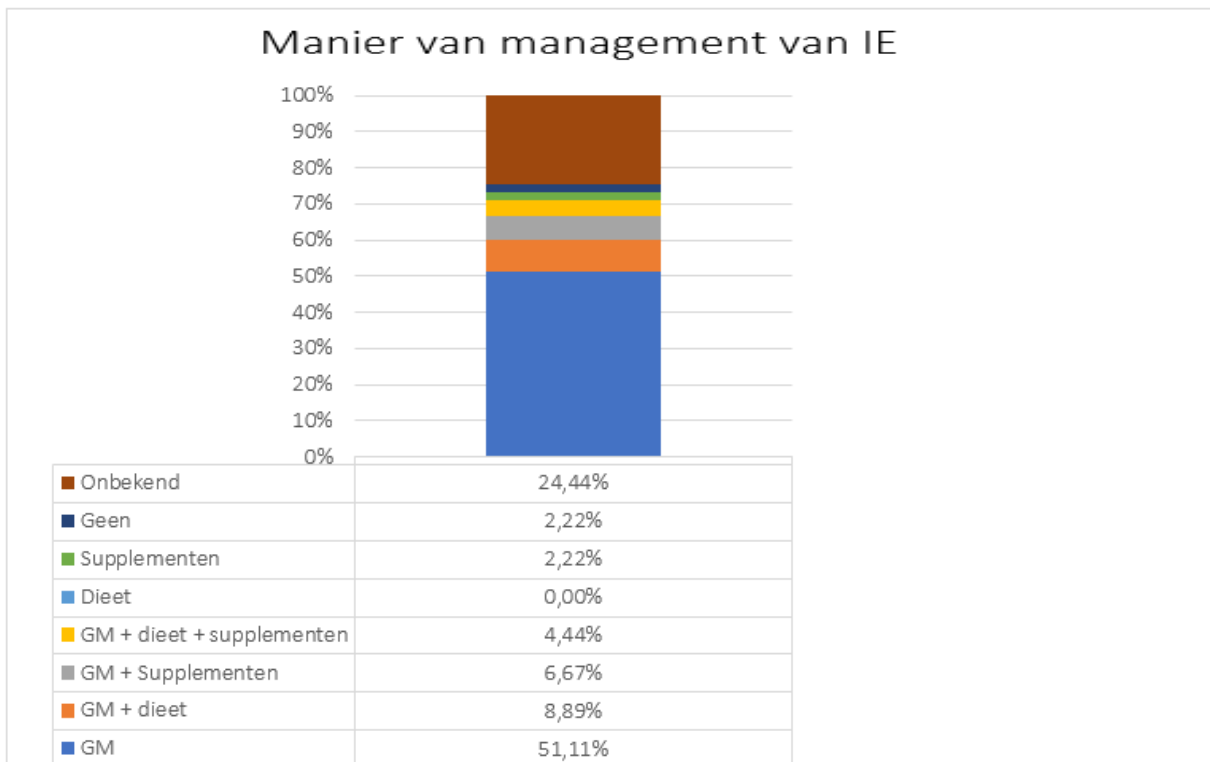
**Figuur 8.** Voorstelling percentages van hoe de dierenarts-neuroloog de diagnose stelde.



**Figuur 9.** Voorstelling in absolute waarden van hoe de dierenarts de diagnose stelde. Hierbij staat KOZ voor klinisch onderzoek en BOZ voor bloedonderzoek.

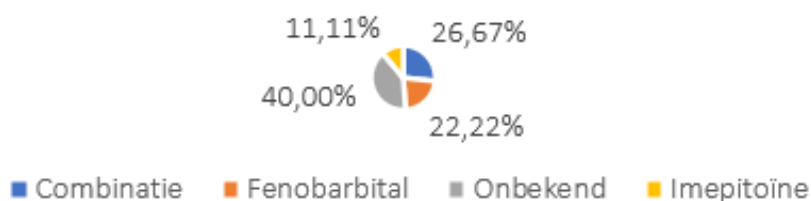
## 9.4 Behandeling honden

In de meeste gevallen werden de honden die voldeden aan TIER1 behandeld met behulp van een of meerdere geneesmiddelen (70,81%) waarbij er vooral een combinatie (26,67%) werd gebruikt. De supplementen en/of dieet werden beiden in 22,22% van de gevallen gebruikt voor de behandeling van IE. Voor meer gedetailleerde informatie, zie figuur 10 en 11.



**Figuur 10.** Overzicht van de manieren van management van IE voor de honden die voldeden aan TIER1. Hierbij staat GM voor geneesmiddel.

## Type geneesmiddel



**Figuur 11.** Overzicht van de soorten geneesmiddelen die gebruikt werden ter management van IE voor honden die voldeden aan TIER1.

## 9.5 Voeding

Gezonde honden (59,40%) kregen meer traditionele commerciële voeding voorgeschoteld in tegenstelling tot de honden met IE die voldeden aan TIER1 (40,00%). De meest gegeven alternatieve voeding bij honden met IE die voldeden aan TIER1 was KVV (24,44%), gevolgd door granenvrij (20%) en dieetvoeding (11,12%). Voor meer gedetailleerde informatie, zie tabel 7 en 8.

**Tabel 7.** Overzicht van het type voeding (traditioneel commercieel v.s. alternatief) die de honden voornamelijk kregen. Hierbij worden de gezonde honden en de honden met IE die voldeden aan TIER1 vooraleer ze die diagnose toegeschreven kregen, vergeleken.

Type voeding	Gezonde honden (n=756)	IE-TIER1 honden (n=45)
Traditioneel commercieel	59,40%	40,00%
Alternatief	40,60%	60,00%

**Tabel 8.** Overzicht van het specifieke type voeding die de honden voornamelijk kregen. Hierbij worden de gezonde honden en de honden met IE die voldeden aan TIER1 vooraleer ze die diagnose toegeschreven kregen, vergeleken. De specifieke traditionele voeding wordt opgesplitst in klassiek droge en/of natte voeding en de specifieke alternatieve voeding wordt verder opgesplitst in een klassieke combinatie van vlees, koolhydraten en groenten, KVV, BARF, granenvrij, vegetarisch, voorgeschreven voeding en andere mogelijke voedingsmiddelen.

Specifiek type voeding	Gezonde honden (n=756)	IE-TIER1 honden (n=45)
<b>Specifiek traditionele voeding</b>		
Klassiek droge voeding	57,94%	31,11%
Klassiek natte voeding	1,46%	0,00%
Klassieke combinatie droog + natte voeding	0,00%	8,89%
<b>Specifiek alternatieve voeding</b>		
Klassieke combinatie (vlees-koolhydraten-groenten)	3,70%	0,00%
KVV	15,74%	24,44%
BARF	3,17%	2,22%
Granenvrij	17,06%	20,00%
Vegetarisch	0,14%	2,22%
Voorgeschreven voeding	0,00%	11,12%

Andere	0,79%	0,00%
--------	-------	-------

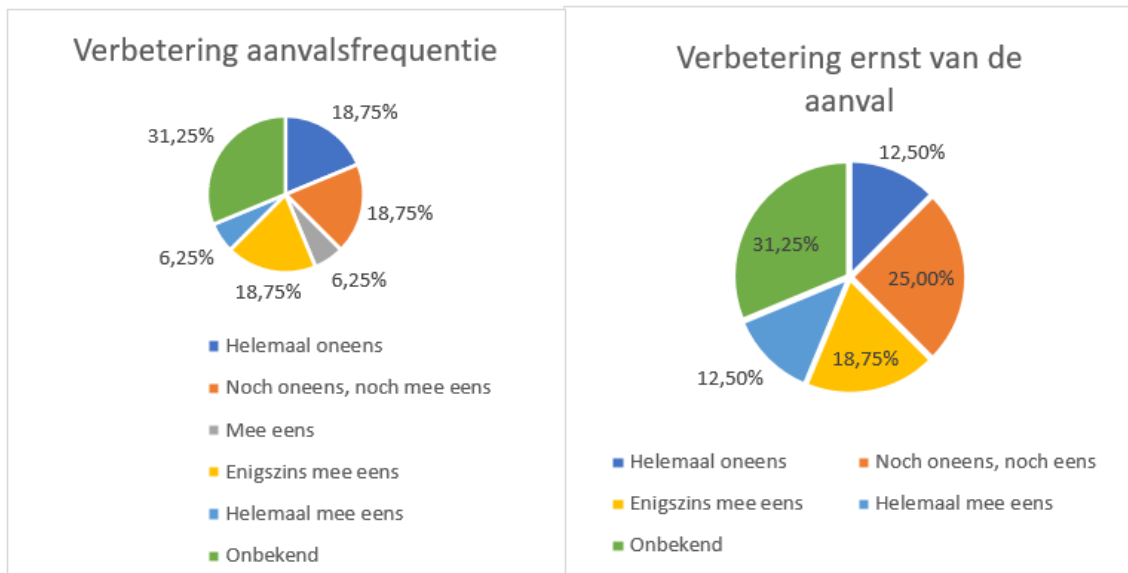
Van de hondeneigenaren waarbij de hond de diagnose IE (die voldeed aan TIER1) heeft gekregen, heeft 46,6% de voeding van hun hond veranderd en 24,44% heeft hierover nagedacht. Indien de voeding werd veranderd heeft 38,09% dit gedaan op basis van de dierenarts (voor de behandeling van de IE (28,57%) of voor iets anders (9,52%), 28,57% op basis van andere hondeneigenaren en 23,81% op basis van het internet. Bij de meeste honden (23,81%) werd het hoofddieet behouden waarbij er extra supplementen aan het dieet werd toegevoegd. Het merendeel, namelijk 80% van de gevallen gebruikten MCT-olie als extra supplement. Verder bestond het behouden dieet 40% uit dieetvoeding, 40% uit granenvrij en 20% uit KVV. 95,24% van de hondeneigenaren die het dieet hebben veranderd en/of extra supplementen hebben toegevoegd gebruiken een alternatieve voeding. Ter vergelijking kreeg 25,40% van de gezonde honden extra supplementen. Over het algemeen zijn de eigenaren die een hond met IE (die voldeed aan de TIER1) bezitten en het dieet hebben aangepast meer tevreden over de verbetering in de aanvalsfrequentie (31,25% v.s. 20%) en/of ernst van de aanval (31,25% v.s. 20%) in tegenstelling tot de eigenaren die extra supplementen toedienen. Voor verdere gedetailleerde informatie, zie tabel 9 en 10 en figuur 12 en 13.

**Tabel 9.** *Overzicht van het type voeding (traditioneel commercieel v.s. alternatief) die de honden nadat ze de diagnose van IE (die voldeden aan TIER1), toegeschreven kregen.*

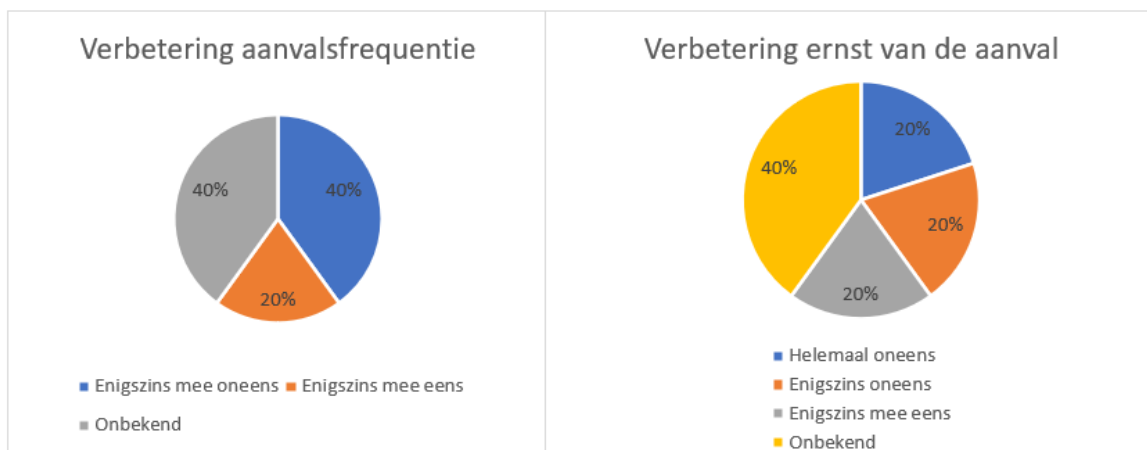
Type voeding	IE-TIER1 honden (n=21)
Traditioneel commercieel	4,76%
Alternatief	95,24%

**Tabel 10.** *Overzicht van het specifieke type voeding die de honden met IE die voldeden aan TIER1 na de diagnose voornamelijk kregen. De specifieke traditionele voeding wordt opgesplitst in klassiek droge en/of natte voeding en de specifieke alternatieve voeding wordt verder opgesplitst in een klassieke combinatie van vlees, koolhydraten en groenten, KVV, BARF, granenvrij, vegetarisch, voorgeschreven voeding en andere mogelijke voedingen.*

Specifiek type voeding	IE-TIER1 honden (n=21)
<b>Specifiek traditioneel commerciële voeding</b>	
Klassiek natte voeding	4,76%
<b>Specifiek alternatieve voeding</b>	
Dieet voor epilepsie	4,76%
Extra supplementen	23,81%
KVV	19,05%
Granenvrij	9,52%
BARF	9,52%
Veganistisch	4,76%
Voorgeschreven voeding	9,52%
Vis	4,76%
Andere	9,52%



**Figuur 12.** Voorstelling van de tevredenheid van de eigenaren over de verbetering in de aanvalsfrequentie en de ernst van een aanval na veranderen van het dieet bij een hond met IE die voldeed aan TIER1..



**Figuur 13.** Voorstelling van de tevredenheid van de eigenaren over de verbetering in de aanvalsfrequentie en de ernst van een aanval na het behouden van het dieet, maar met het extra toevoegen van supplementen bij een hond met IE die voldeed aan TIER1.

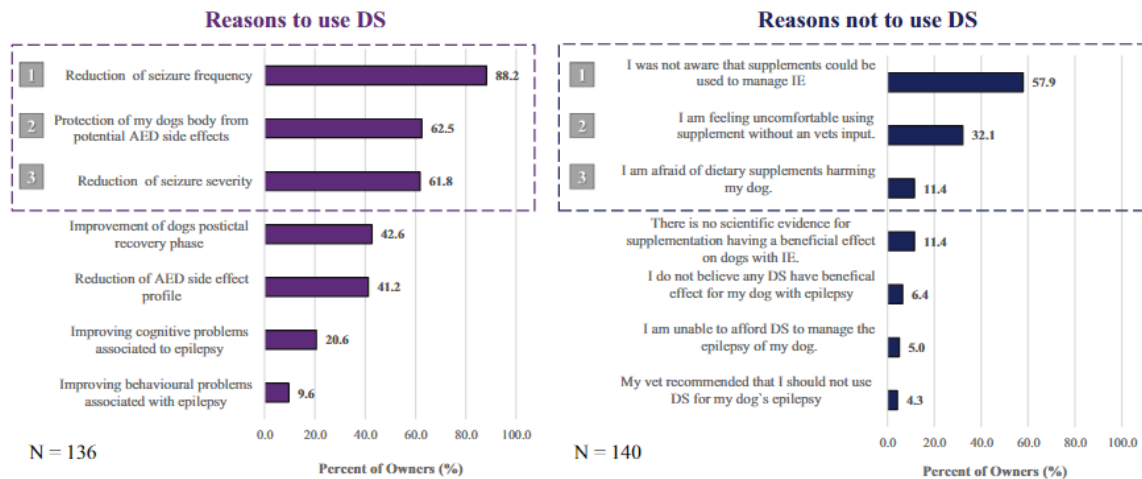
## 10. Discussie

Zoals eerder besproken heeft IE een impact op de levenskwaliteit van zowel de hond (Nettifee et al., 2017; Packer en Volk, 2015; Wessmann et al., 2016) als de eigenaar (Berendt et al., 2007; Chang et al., 2006; Nettifee et al., 2017; Wessmann et al., 2016), wat vaak tot een management van de epilepsie leidt (Bhatti et al., 2015). Hoewel de epilepsie in de meeste gevallen met behulp van aanvalswerende geneesmiddelen goed gemanaged wordt, blijkt één derde van de honden resistent te zijn aan deze geneesmiddelen (Lane en Bunch, 1990; Podell en Fenner, 1993). Hierdoor zijn er verschillende alternatieven op de markt gekomen (Muñana, 2013a; Thomas, 2000), waaronder het wijzigen van het dieet (Verdoodt et al., 2022).

Het wijzigen van het dieet na de diagnosestelling van epilepsie blijkt een zeer actueel onderwerp te zijn. Naast mijn enquête is er maar één ander enquête geweest die dit fenomeen onderzocht heeft. In de enquête die in 2017 werd afgenomen heeft 67,7% van de eigenaren de voeding van hun hond na de diagnose van IE veranderd (Berk et al., 2018) in tegenstelling tot mijn enquête waar dit slechts 46,6% van de hondeneigenaren betrof. Dit verschil kan door de grootte van de enquête, het land en tijdstip van het afnemen van de enquête, de verspreidingskanalen van de enquête... verklaard worden. Indien er verder op ingegaan wordt, wordt er gezien dat in de enquête van Benjamin Berk (2018) de keuze voor het wijzigen van de voeding werd gemaakt op basis van de dierenarts (27,6%), op basis van het internet (13,8%) of op basis van een andere bron van informatie (37,5%) (Berk et al., 2018). In deze enquête ging het over 38,09% die dit deed op basis van een dierenarts (voor de behandeling van epilepsie (28,57%) of voor iets anders (9,52%)), gevolgd door 28,57% die dit deed op basis van andere hondeneigenaren en 23,81% die dit deed op basis van het internet. Opmerkelijk is dat in beide enquêtes de dierenarts voor minder dan de helft van de gevallen was gecontacteerd. Ondanks dat de dierenarts slechts in één derde van de gevallen gecontacteerd werd, mag de rol van de dierenarts niet verwaarloosd worden. Het veranderen van de voeding kan namelijk verschillende neveneffecten hebben, zoals het beïnvloeden van de aanvalswerende geneesmiddelen (Kverneland et al., 2015; Marguire et al., 2000; Shaw et al., 1996; Thurman et al., 1990). Doordat de dierenarts kennis heeft over verschillende domeinen verkeert hij/zij dan ook in de beste positie om de hondeneigenaar te begeleiden bij het wijzigen van de voeding ter management van de IE. Het waarborgen van de beste zorgen voor een dier blijft namelijk één van de belangrijkste taken van een dierenarts. Daarnaast hebben 24,44% van de hondeneigenaren over het wijzigen van de voeding na de diagnose van IE getwijfeld. Dit gaat over de 45,83% van de hondeneigenaren die de voeding na de diagnose niet hebben aangepast. Er werd echter niet naar de redenen van het al dan niet aanpassen van de voeding gevraagd. In de enquête van Benjamin Berk (2018) werden de redenen voor het al dan niet toevoegen van supplementen aan het dieet wel bevestigd. De meest aangegeven redenen voor het toedienen van, zie figuur 13, was het verminderen van de aanvalsfrequentie (88,2%), de ernst van de aanvallen (61,8%) en de veroorzaakte neveneffecten van de aanvalswerende geneesmiddelen (62,5%) (Berk et al., 2018). De top drie redenen van het niet toedienen van supplementen waren de onwetendheid dat supplementen konden worden gebruikt bij het management van epilepsie (57,9%), het zich niet comfortabel voelen bij het aanpassen van de voeding zonder overleg met een dierenarts (32,1%) en de angst dat deze supplementen de hond zouden beschadigen (11,4%) (Berk et al., 2018). Deze redenen steunen de essentiële rol van een dierenarts in het al dan niet wijzigen van de voeding ter management van de IE. Verder geven 11,4% van de hondeneigenaren aan dat ze geen supplementen gebruiken omwille van het gebrek aan klinische



studies die het positief effect ondersteunden (Berk et al., 2018). Dit ondersteunt dan weer het feit dat er meer klinische studies nodig zijn.



**Figuur 14.** De meest aangegeven reden voor het wel dan niet gebruiken van de supplementen in het management van de IE (Uit: Berk et al., 2018).

In deze enquête werd eens gekeken of honden die voordat ze de diagnose van IE toegewezen kregen en die voldeden aan de TIER1 meer traditionele commerciële voeding voorgeschoteld kregen. Indien de traditionele commerciële voeding en de alternatieve voeding tussen beide groepen werd vergeleken, werd er een verschil opgemerkt. Er moet wel bemerkt worden dat het begrip ‘alternatieve voeding’ door iedereen anders geïnterpreteerd kan worden. Onder het begrip ‘alternatieve voeding’ wordt alles wat buiten de traditionele commerciële voeders (nat- of droogvoer) valt, zoals BARF, KVV, granenvrij voeding, een voorgeschreven voeder, vegetarische of veganistische voeding op basis van insecten verstaan. In deze enquête kregen de gezonde honden vaker een traditionele commerciële voeding voorgeschoteld (59,39%) in tegenstelling tot de honden met IE die voldeden aan TIER1 (40,00%). Er werd in de groep met honden met IE vooral KVV, gevolgd door granenvrij en voorgeschreven voeders gegeven. De verkregen resultaten komen niet overeen met de geruchten dat traditionele commerciële voeding epileptische aanvallen zou uitlokken. Wel kan er gespeculeerd worden dat het omgekeerde waar is, dat juist alternatieve voeding mogelijks epileptische aanvallen uitlokken. Naast deze reden is het mogelijk dat er een confounding factor deze resultaten beïnvloed heeft. Na het diagnosticeren van de IE gebruiken zelfs 95,24% van de hondeneigenaren een alternatieve voeding. Ook hier werd er vooral KVV, gevolgd door granenvrij en voorgeschreven voeders gegeven. De verhoudingen liggen wel wat anders. Mogelijke oorzaken zijn het voorschrijven van diëten speciaal voor de epilepsie en/of het geloof dat het terugkeren naar een natuurlijke voeding de epileptische aanvallen zullen laten verdwijnen. Het kan natuurlijk ook gewoon toeval zijn. Te concluderen valt dat eigenaren met een hond met IE vaker alternatieve voeding gebruiken dan eigenaren met gezonde honden. Bovendien gebruiken de eigenaren van honden met IE vaker een alternatieve voeding na de diagnose van de ziekte. Het merendeel van de hondeneigenaren die de voeding van hun hond na de diagnose aanpasten zijn tevreden over het effect op de aanvalsfrequentie (25,00%) en/of de ernst van een aanval (31,25%). Er zijn echter weinig onderzoeken naar het effect van alternatieve voeding op IE gebeurd (Berk et al., 2020; Law et al., 2015; Molina et al., 2020). Indien er wordt gekeken naar de extra supplementen naast een bepaald dieet, kan er vastgesteld worden dat 25,40% van de gezonde honden en 23,81% van de honden na de diagnose van IE die voldeden aan TIER1 supplementen bij het dieet bijkregen. Dit is een stuk minder dan in de enquête van Benjamin Berk (2018) waarvan 45,8% van de eigenaren hun hond met IE supplementen toediende (Berk et al., 2018). In deze enquête valt te concluderen dat de gezonde honden net iets meer supplementen bijkregen, maar het verschil tussen beide groepen is zeer klein. Verder was het

merendeel van de hondeneigenaren niet tevreden over het effect van de supplementen op de aanvalsfrequentie (40%) en/of de ernst van de aanval (40%). Echter is de groep van honden met IE die voldeden aan TIER1 een zeer kleine groep, wat de kans op een toevallige foute conclusie vergroot. Het meest gebruikte supplement (80% van de eigenaren die een supplement gaven) was een vorm van omega-3 vetzuren. Dit zou een mogelijke manier van management voor epilepsie kunnen zijn (Scorza et al., 2009). Hier zijn echter meer klinische studies nodig om dit effectief aan te tonen.

Om de gegevens van deze enquête juist te kunnen interpreteren is het belangrijk om te weten dat de enquête enkel door hondeneigenaren die de taal Nederlands beheersten en die vermoedelijk woonachtig waren in België (vooral Vlaanderen) of Nederland werden ingevuld. Daartegenover was de enquête die door Benjamin Berk (2018) werd opgemaakt wel door een groter publiek bereikbaar doordat de enquête in het Engels beschikbaar was. De hondeneigenaren die deze enquête invulden waren vooral afkomstig van het Verenigd Koninkrijk (37,4%), de Verenigde Staten (36,7%), Canada (10,4%), Duitsland (6,7%) en Australië (2,4%) (Berk et al., 2018). Daarnaast was deze enquête enkel consulteerbaar indien de hondeneigenaar in het bezit was van een account op het Facebook platform. Verder werd de enquête hoofdzakelijk (84,55%) door vrouwen ingevuld die zich tussen een leeftijdscategorie 20-65 jaar bevonden. Dat vrouwen vaker de enquête invulden werd ook gezien in de enquête van Berk. (Berk et al., 2018). Over het algemeen vonden de hondeneigenaren die deze enquête invulden de voeding in hun dagelijks leven belangrijk tot zeer belangrijk. Dit profiel van eigenaren zorgt ervoor dat er vooral een uitspraak kan worden gemaakt over vrouwelijke hondeneigenaren die de voeding tot op een zekere hoogte belangrijk vinden. Bij het bekijken van het profiel van de honden gaat het in de groep van honden met IE die voldeden aan TIER1 vooral (35,56%) over vrouwelijke gesteriliseerde honden. Dit gevolgd door mannelijk gecastreerde honden (31,11%). In de enquête van Benjamin Berk (2018) ging het eerder (52,9%) over mannelijke gecastreerde honden (Berk et al., 2018). De leeftijd van de honden in beide enquête komen ongeveer overeen. Verder werd er in deze enquête vooral middelgrote (tussen de 10-24 kg) en grote (tussen 25-53 kg) hondenrassen gezien. In de enquête van Benjamin Berk (2018) waren er meer middelgrote hondenrassen (met een gewicht van 10-24kg) (Berk et al., 2018). Daarnaast zijn er in deze enquête 71,11% honden met clusters en 28,89% honden met status epilepticus, wat vergelijkbaar is met de bekomen resultaten in de Enquête van Berk (2018) (78,1% honden met clusters en 24,6% honden met status epilepticus). In een andere studie leden 60% aan clusters en 18% aan status epilepticus (Fredso et al., 2014). Deze ernstigere vormen van epilepsie kunnen het gebruik van de voeding voor het management van IE in deze populatie hebben verhoogd. Dit zou bij het extrapoleren van de resultaten een foutieve verhoging van het aantal eigenaren die voeding gebruiken als therapie kunnen geven. Verder werd er bij het selecteren van de honden voor verdere analyse alle honden met een bepaalde aandoening en/of gebruik van een geneesmiddel in de laatste drie maanden uit de groep van gezonde honden geschrapt. Dit werd echter niet voor de groep van IE gedaan door gebrek aan verdere bevraging over andere aandoeningen dan epilepsie in de enquête zelf. Deze ongelijkheid tussen de groepen kunnen voor mogelijke foutieve interpretaties zorgen. Daarnaast werden de eigenaren met een hond met IE waarbij hij/zij de hond behandelde met behulp van een bepaalde dieet en/of supplement enkel in de enquête opgenomen indien hij/zij de voeding effectief na de diagnose veranderde. De hondeneigenaren konden de voeding van hun dier na de diagnose van IE echter aanpassen zonder de bedoeling dit als behandeling voor de epilepsie te gebruiken. De reden naar het aanpassen van de voeding werd niet bevestigd. Toch werden alle eigenaren die de voeding van hun hond met IE na de diagnose aanpasten verder ondervraagd. Dit zorgt dat de mening naar het effect van het dieet en/of supplementen minder beïnvloed werd door mogelijke aanbevelingen in het management. Daarnaast werden enkel de honden met IE die voldeden aan TIER1 gebruikt voor verdere berekeningen. Net zoals in de enquête die uitgevoerd werd op 2017 (Berk et al., 2018). Hoewel er met een minder groot aantal antwoorden verder werd gerekend, zijn deze

antwoorden wel betrouwbaarder. Tot slot is het belangrijk om te beseffen dat in vergelijking van de groep gezonde honden die 756 honden bedraagt de groep honden met IE die voldeden aan TIER1 veel kleiner is. Deze groep bestaat namelijk slechts uit 45 honden. Dit in tegenstelling van de enquête van Berk (2018) die 297 honden bevatte met IE die voldeden aan TIER1 (Berk et al., 2018). Indien er ook verder werd gekeken naar de eigenaren die de voeding van hun hond na de diagnose van IE hebben aangepast gaat dit slechts om 21 honden. De grote verschillen in aantallen tussen deze groepen zorgen ervoor dat de foutmarge groter is, waardoor we met een zekere voorzichtigheid de bekomen resultaten moeten extrapoleren naar de hondeneigenaren van België en Nederland. Doordat de bekomen resultaten berekend werden aan de hand van hondeneigenaren uit België en Nederland zijn deze niet extrapoleerbaar naar andere landen waar andere culturen en gewoontes voorhanden zijn.

## 11. Conclusie

Te concluderen valt dat het onder controle houden van de aanvallen van de honden met IE met behulp van een bepaald dieet en/of supplementen een zeer actueel onderwerp is, ondanks er nog meer onderzoek naar dit onderwerp nodig is. Er is naast dit onderzoek slecht één andere enquête over het aanpassen van de voeding na de diagnose van IE die voldeden aan TIER1 geweest. In deze enquête werd er gezien dat 46,6% van de eigenaren de voeding van hun hond met IE na de TIER1 hebben veranderd. Verder hebben er nog 24,44% van de hondeneigenaren dit in overweging genomen zonder de voeding dan ook effectief aan te passen. Voor het veranderen van de voeding werd er gezien dat de dierenarts slechts in één derde van de gevallen werd gecontacteerd. Hoewel dit de minderheid is, speelt de dierenarts toch een cruciale rol als adviseur doordat het veranderen van de voeding bepaalde neveneffecten heeft. Daarnaast werd er gezien dat er meer gebruik werd gemaakt van een alternatieve voeding bij eigenaren met een hond met IE voor en na de TIER1 in vergelijking met de eigenaren met gezonde honden. Het gebruik van supplementen verschilde echter zeer weinig tussen beide groepen. De eigenaren die voeding hebben veranderd waren duidelijk meer tevreden van het gebruik van een bepaald dieet in tegenstelling tot het gebruik van de supplementen. De resultaten van deze enquête dienen echter met een zekere voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden en verder onderzoek over dit onderwerp wordt dan ook sterk aangeraden.

## 12. Referenties

- Alessandri, G., Milani, C., Mancabelli, L., Mangifesta, M., Lugli, G.A., Viappiani, A., Duranti, S., Turrone, F., Ossiprandi, M.C., van Sinderen, D., et al., 2019. Metagenomic dissection of the canine gut microbiota: insights into taxonomic, metabolic and nutritional features. *Environ Microbiol* 21, 1331–1343.
- Algya, K.M., Cross, T.W.L., Leuck, K.N., Kastner, M.E., Baba, T., Lye, L., de Godoy, M.R.C., Swanson, K.S., 2018. Apparent total-tract macronutrient digestibility, serum chemistry, urinalysis, and fecal characteristics, metabolites and microbiota of adult dogs fed extruded, mildly cooked, and raw diets. *Journal of Animal Science* 96, 3670–3683.
- Alves, L., Hülsmeier, V., Jaggy, A., Fischer, A., Leeb, T., Drögemüller, M., 2011. Polymorphisms in the ABCB1 gene in phenobarbital responsive and resistant idiopathic epileptic border collies. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 484–489.
- Ambrosini, Y.M., Borcherding, D., Kanthasamy, A., Kim, H.J., Willette, A.A., Jergens, A., Allenspach, K., Mochel, J.P., 2019. The gut-brain axis in neurodegenerative diseases and relevance of the canine model: A review. *Frontiers in Aging Neuroscience* 11, 130.
- Anggono, V., Huganir, R.L., 2012. Regulation of AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Current Opinion in Neurobiology* 22, 461-469.
- Augustin, K., Khabbush, A., Williams, S., Eaton, S., Orford, M., Cross, H., Heales, S.J.R., Walker, M.C., Williams, R.S.B., 2018. Review Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *The Lancet Neurology* 17, 84-93.
- Bagley, R.S., Harrington, M.L., Moore, M.P., 1996. Surgical treatments for seizure. *Adaptability for Dogs. Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice* 26, 827-842.
- Bailey, M.T., Dowd, S.E., Galley, J.D., Hufnagle, A.R., Allen, R.G., Lyte, M., 2011. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity* 25, 397–407.
- Bangsgaard Bendtsen, K.M., Krych, L., Sørensen, D.B., Pang, W., Nielsen, D.S., Josefsen, K., Hansen, L.H., Sørensen, S.J., Hansen, A.K., 2012. Gut Microbiota Composition Is Correlated to Grid Floor Induced Stress and Behavior in the BALB/c Mouse. *PLoS One* 7, e46231.
- Barker-Haliski, M., Steve White, H., 2015. Glutamatergic mechanisms associated with seizures and epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 5, 1–15.
- Belkaid, Y., Hand, T.W., 2014. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 157, 121-141.
- 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., et al., 2015. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research* 11, 182.
- Berendt, M., Gram, L., 1999. Epilepsy and Seizure Classification in 63 Dogs: A Reappraisal of Veterinary Epilepsy Terminology. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 14-20.
- Berendt, M., Gredal, H., Alving, J., 2004. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: Similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Research* 61, 167–173.

- Berendt, M., Gredal, H., Pedersen, L.G., Alban, L., Alving, J., 2002. A Cross-Sectional Study of Epilepsy in Danish Labrador Retrievers: Prevalence and Selected Risk Factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 262-268.
- Berendt, M., Hogenhave, H., Flagstad, A., Dam, M., 1999. Electroencephalography in dogs with epilepsy: similarities between human and canine findings. *ACTA Neurologica Scandinavica* 99, 276-283.
- Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., Van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Mathern, G.W., et al., 2010. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51, 676–685.
- Berg, A.T., Scheffer, I.E., 2011. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia* 52, 1058-1062.
- Berk, B.A., Law, T.H., Packer, R.M.A., Wessmann, A., Bathen-Nöthen, A., Jokinen, T.S., Knebel, A., Tipold, A., Pelligand, L., Meads, et al., 2020. A multicenter randomized controlled trial of medium-chain triglyceride dietary supplementation on epilepsy in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34, 1248–1259.
- Berk, B.A., Packer, R.M.A., Law, T.H., Volk, H.A., 2018. Investigating owner use of dietary supplements in dogs with idiopathic epilepsy. *Research in Veterinary Science* 119, 2076-284.
- Berk, B.A., Packer, R.M.A., Law, T.H., Wessmann, A., Bathen-Nöthen, A., Jokinen, T.S., Knebel, A., Tipold, A., Pelligand, L., Volk, H.A., 2019. A double-blinded randomised dietary supplement crossover trial design to investigate the short-term influence of medium chain fatty acid (MCT) supplement on canine idiopathic epilepsy: Study protocol. *BMC Veterinary Research* 15, 181.
- Bhatti, S.F.M., De Risio, L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V.M., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R.G., Fischer, A., Long, S., et al., 2015. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research* 11, 176.
- Boonstra, E., de Kleijn, R., Colzato, L.S., Alkemade, A., Forstmann, B.U., Nieuwenhuis, S., 2015. Neurotransmitters as food supplements: The effects of GABA on brain and behavior. *Frontiers in Psychology* 6, 1520.
- Boothe, D.M., 1998. Anticonvulsant therapy in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 28, 411-448.
- Boothe, D.M., Dewey, C., Carpenter, D.M., 2012. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 240, 1073–1083.
- Bosch, G., Beerda, B., Hendriks, W.H., Van Der Poel, A.F.B., Verstegen, M.W.A., 2007. Impact of nutrition on canine behaviour: Current status and possible mechanisms. *Nutrition Research Reviews* 20, 180-194.
- Bough, K.J., Rho, J.M., 2007. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 48, 43-58.
- Brandt, C., Mula, M., 2016. Anxiety disorders in people with epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 59, 87-91.
- Brauer, C., Jambroszyk, M., Tipold, A., 2011. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Veterinary Journal* 187, 272–275.
- Chandler, K., 2006. Canine epilepsy: What can we learn from human seizure disorders?. *Veterinary Journal* 172, 207–217.

- Chang, Y., Mellor, D.J., Anderson, T.J., 2006. Idiopathic epilepsy in dogs: Owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *Journal of Small Animal Practice* 47, 574-581.
- Charalambous, M., Brodbelt, D., Volk, H.A., 2014. Treatment in canine epilepsy - A systematic review. *BMC Veterinary Research* 10, 257.
- Charalambous, M., Shivapour, S.K., Brodbelt, D.C., Volk, H.A., 2016. Antiepileptic drugs' tolerability and safety - a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs. *BMC Veterinary Research* 12, 79.
- Clanton, R.M., Wu, G., Akabani, G., Aramayo, R., 2017. Control of seizures by ketogenic diet-induced modulation of metabolic pathways. *Amino Acids* 49, 1-20.
- Collins, S.M., Bercik, P., 2009. The Relationship Between Intestinal Microbiota and the Central Nervous System in Normal Gastrointestinal Function and Disease. *Gastroenterology* 136, 2003–2014.
- Cryan, J.F., Dinan, T.G., 2012. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience* 13, 701-712.
- Dagorn, A., Hillion, M., Chapalain, A., Lesouhaitier, O., Duclairoir Poc, C., Vieillard, J., Chevalier, S., Taupin, L., Le Derf, F., Feeuilloley, M.G.J., 2013. Gamma-aminobutyric acid acts as a specific virulence regulator in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology (United Kingdom)* 159, 339–351.
- Danbolt, N.C., 2001. Glutamate uptake. *Progress in Neurobiology* 65, 1-105.
- David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., Ling, A. V., Devlin, A.S., Varma, Y., Fischbach, M.A., et al., 2014. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505, 559–563.
- De Caro, C., Iannone, L.F., Citraro, R., Striano, P., De Sarro, G., Constanti, A., Cryan, J.F., Russo, E., 2019. Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy?. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 107, 750-764.
- De Giorgio, C.M., Miller, P.R., Harper, R., Gornbein, J., Schrader, L., Soss, J., Meymandi, S., 2015. Fish oil (n-3 fatty acids) in drug resistant epilepsy: A randomised placebo-controlled crossover study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 86, 65–70.
- de Jong, D., Daamen, M., Majoie, M., Lambrechts, D., 2014. Ketogene dieet: een update. *Periodiek voor professionals* 12, 4.
- De Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R., Fischer, A., Long, S., et al., 2015. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: Diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research* 11, 148.
- Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2017. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clinics* 46, 77-89.
- Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S.R., Nelson, K.E., Relman, D.A., 2005. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science* 308, 5728.
- Ekenstedt, K.J., Oberbauer, A.M., 2013. Inherited epilepsy in Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine* 28, 51-58.
- Ekenstedt, K.J., Patterson, E.E., Mickelson, J.R., 2012. Canine epilepsy genetics. *Mammalian Genome* 23, 28–39.

- Erlen, A., Potschka, H., Volk, H.A., Sauter-Louis, C., O'Neill, D.G., 2018. Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, 1665–1676.
- Erny, D., De Angelis, A.L.H., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., Keren-Shaul, H., Mhlahoi, T., Jakobshagen, K., Buch, T., et al., 2015. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience* 18, 965–977.
- Faith, J.J., McNulty, N., Rey, F.E., Gordon, J.I., 2011. Predicting a human gut microbiota's response to diet in gnotobiotic mice. *Science* 333, 101-104.
- Falco-Walter, J.J., Scheffer, I.E., Fisher, R.S., 2018. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research* 139, 73-79.
- Fiest, K.M., Sauro, K.M., Wiebe, S., Patten, S.B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D., Jetté, N., 2016. Prevalence and incidence of epilepsy : A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 89, 296-303.
- Finnegan, S.L., Volk, H.A., Asher, L., Daley, M., Packer, R.M.A., 2020. Investigating the potential for seizure prediction in dogs with idiopathic epilepsy: Owner-reported prodromal changes and seizure triggers. *Veterinary Record* 187, 152.
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., et al., 2014. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475–482.
- Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J., 2005. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46, 470-472.
- Fredsø, N., Koch, B.C., Toft, N., Berendt, M., 2014. Risk Factors for Survival in a University Hospital Population of Dogs with Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 1782–1788.
- García-Belenguer, S., Grasa, L., Valero, O., Palacio, J., Luño, I., Rosado, B., 2021. Gut microbiota in canine idiopathic epilepsy: Effects of disease and treatment. *Animals* 11, 3121.
- Giordano, C., Marchiò, M., Timofeeva, E., Biagini, G., 2014. Neuroactive peptides as putative mediators of antiepileptic ketogenic diets. *Frontiers in Neurology* 5, 63.
- Goiz-Marquez, G., Caballero, 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* 86, 152–161.
- Gong, X., Cai, Q., Liu, X., An, D., Zhou, D., Luo, R., Peng, R., Hong, Z., 2021. Gut flora and metabolism are altered in epilepsy and partially restored after ketogenic diets. *Microbial Pathogenesis* 155, 104899.
- Gong, X., Liu, X., Chen, C., Lin, J., Li, A., Guo, K., An, D., Zhou, D., Hong, Z., 2020. Alteration of Gut Microbiota in Patients With Epilepsy and the Potential Index as a Biomarker. *Frontiers in Microbiology* 11, 517797.
- Gorjipour, H., Darougar, S., Mansouri, M., Karimzadeh, P., Amouzadeh, M.H., Sohrabi, M.R., 2019. Hypoallergenic diet may control refractory epilepsy in allergic children: A quasi experimental study. *Scientific Reports* 9, 6875.
- Gulløv, C.H., Toft, N., Berendt, M., 2012. A Longitudinal Study of Survival in Belgian Shepherds with Genetic Epilepsy. *Journal in Veterinary Internal Medicine* 26, 1115–1120.



- Hall, R., Labruyere, J., Volk, H., Cardy, T.J., 2020. Estimation of the prevalence of idiopathic epilepsy and structural epilepsy in a general population of 900 dogs undergoing MRI for epileptic seizures. *Veterinary Record* 187, E89.
- Hallböök, T., Ji, S., Maudsley, S., Martin, B., 2012. The effects of the ketogenic diet on behavior and cognition. *Epilepsy Research* 100, 304–309.
- Hamamoto, Y., Hasegawa, D., Mizoguchi, S., Yu, Y., Wada, M., Kuwabara, T., Fujiwara-Igarashi, A., Fujita, M., 2016. Retrospective epidemiological study of canine epilepsy in Japan using the International Veterinary Epilepsy Task Force classification 2015 (2003-2013): Etiological distribution, risk factors, survival time, and lifespan. *BMC Veterinary Research* 12, 248.
- Han, F.Y., Conboy-Schmidt, L., Rybachuk, G., Volk, H.A., Zanghi, B., Pan, Y., Borges, K., 2021. Dietary medium chain triglycerides for management of epilepsy: New data from human, dog, and rodent studies. *Epilepsia* 62, 1790-1806.
- Handl, S., Dowd, S.E., Garcia-Mazcorro, J.F., Steiner, J.M., Suchodolski, J.S., 2011. Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats. *FEMS Microbiology Ecology* 76, 301–310.
- Hart, Y.M., Sander, J.W.A.S., Johnson, A.L., Shorvon, S.D., 1990. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *The Lancet* 336, 1271-1274.
- Hawkins, R.A., 2009. The blood-brain barrier and glutamate. *The American Journal of Clinical Nutrition* 90, 867S-874S.
- Heijtz, R.D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M.L., Forssberg, H., Pettersson, S., 2011. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *The Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, 3047–3052.
- Henderson, C.B., Filloux, F.M., Alder, S.C., Lyon, J.L., Caplin, D.A., 2005. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: Meta-analysis. *Journal of Child Neurology* 21, 193–198.
- 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. *Veterinary Journal* 202, 471–476.
- He, Z., Cui, B.T., Zhang, T., Li, P., Long, C.Y., Ji, G.Z., Zhang, F.M., 2017. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World Journal of Gastroenterology* 23, 3379–3568.
- Hoban, A.E., Stilling, R.M., Ryan, F.J., Shanahan, F., Dinan, T.G., Claesson, M.J., Clarke, G., Cryan, J.F., 2016. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Translational Psychiatry* 6, e774.
- Holzer, P., 2016. Neuropeptides, Microbiota, and Behavior. *International Review of Neurobiology* 131, 67–89.
- Honneffer, J.B., Steiner, J.M., Lidbury, J.A., Suchodolski, J.S., 2017. Variation of the microbiota and metabolome along the canine gastrointestinal tract. *Metabolomics* 13, 26.
- 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.

- Iannone, L.F., Preda, A., Blottière, H.M., Clarke, G., Albani, D., Belcastro, V., Carotenuto, M., Cattaneo, A., Citraro, R., Ferraris, C., et al., 2019. Microbiota-gut brain axis involvement in neuropsychiatric disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* 19, 1037-1050.
- Iizumi, T., Battaglia, T., Ruiz, V., Perez Perez, G.I., 2017. Gut Microbiome and Antibiotics. *Archives of Medical Research* 48, 727-734.
- Jandhyala, S.M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., Reddy, D.N., 2015. Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology* 21, 8836–8847.
- Jokinen, T.S., Metsä Honkala, L., Bergamasco, L., Viitmaa, R., Syrjä, P., Lohi, H., Snellman, M., Jeserevics, J., Cizinauskas, S., 2007. Benign Familial Juvenile Epilepsy in Lagotto Romagnolo Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 464-471.
- Jokinen, T.S., Tiira, K., Metsähonkala, L., Seppälä, E.H., Hielm-Björkman, A., Lohi, H., Laitinen-Vapaavuori, O., 2015. Behavioral abnormalities in Lagotto Romagnolo dogs with a history of benign familial juvenile epilepsy: A long-term follow-up study. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 29, 1081–1087.
- 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.
- Kossoff, E., Wang, H.S., 2013. Dietary therapies for epilepsy. *Biomedical Journal* 36, 2–8.
- Kossoff, E.H., Zupec-Kania, B.A., Amark, P.E., Ballaban-Gil, K.R., Christina Bergqvist, A.G., Blackford, R., Buchhalter, J.R., Caraballo, R.H., Cross, J.H., Dahlin, M.G., et al., 2009. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 50, 304-317.
- Kossoff, E.H., Zupec-Kania, B.A., Auvin, S., Ballaban-Gil, K.R., Christina Bergqvist, A.G., Blackford, R., Buchhalter, J.R., Caraballo, R.H., Cross, J.H., et al., 2018. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open* 3, 175–192.
- Kverneland, M., Taubøll, E., Selmer, K.K., Iversen, P.O., Nakken, K.O., 2015. Modified Atkins diet may reduce serum concentrations of antiepileptic drugs. *Acta Neurologica Scandinavica* 131, 187–190.
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A.T., Brodie, M.J., Hauser, W.A., Mathern, G., Moshé, S.L., Perucca, E., Wiebe, S., French, J., 2010. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsie* 5, 1069-1077.
- Kwan, P., Brodie, M.J., 2005. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 46, 224-235.
- Kwon, O.Y., Park, S.P., 2014. Depression and anxiety in people with epilepsy. *Journal of Clinical Neurology* 10, 175-188.
- Lane, S.B., Bunch, S.E., 1990. Medical Management of Recurrent Seizures in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4, 26-39.
- Law, T.H., Davies, E.S.S., Pan, Y., Zanghi, B., Want, E., Volk, H.A., 2015. A randomised trial of a medium-chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *British Journal of Nutrition* 114, 1438–1447.
- Law, T.H., Volk, H.A., Pan, Y., Zanghi, B., Want, E.J., 2018. Metabolic perturbations associated with the consumption of a ketogenic medium-chain TAG diet in dogs with idiopathic epilepsy. *British Journal of Nutrition* 120, 484–490.

- Lazarowski, A., Czornyj, L., Lubienieki, F., Girardi, E., Vazquez, S., D’Giano, C., 2007. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia* 48, 140–149.
- Lee, K., Kim, N., Shim, J.O., Kim, G.H., 2021. Gut bacterial dysbiosis in children with intractable epilepsy. *Journal of Clinical Medicine* 10, 1–12.
- Leite, J.P., Neder, L., Arisi, G.M., Carlotti J.C.J., Assirati, J.A., Moreira, J.E., 2005. Plasticity, Synaptic Strength, and Epilepsy: What Can We Learn from Ultrastructural Data?. *Epilepsia* 46, 134-141.
- Li H.F., Zou Y., Ding G., 2013. Therapeutic Success of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: a Meta-analysis. *Iranian Journal of Pediatrics* 23, 613-620.
- Li, M., Wang, B., Zhang, M., Rantalainen, M., Wang, S., Zhou, H., Zhang, Y., Shen, J., Pang, X., et al., 2008. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. *The Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 2117-2122.
- Librizzi, L., Noè, F., Vezzani, A., De Curtis, M., Ravizza, T., 2012. Seizure-induced brain-borne inflammation sustains seizure recurrence and blood-brain barrier damage. *Annals of Neurology* 72, 82–90.
- Lindfeldt, M., Eng, A., Darban, H., Bjerkner, A., Zetterström, C.K., Allander, T., Andersson, B., Borenstein, E., Dahlin, M., Prast-Nielsen, S., 2019. The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes* 5, 5.
- Liu, x., Han, Q., 2015. Comparison of Health-Related Quality of Life Impairment in Children With Different Seizure Types. *Clinical pediatrics* 54, 1334-1338.
- Löscher, W., 1997. Animal models of intractable epilepsy. *Progress in Neurobiology* 53, 239-258.
- Löscher, W., Potschka, H., Rieck, S., Tipold, A., Rundfeldt, C., 2004. Anticonvulsant Efficacy of the Low-affinity Partial Benzodiazepine Receptor Agonist ELB 138 in a Dog Seizure Model and in Epileptic Dogs with Spontaneously Recurrent Seizures. *Epilepsia* 45, 1228-1239.
- Löscher W., Schwartz-Porsche D., Frey H.H., Schmidt D., 1985. Evaluation of epileptic dogs as an animal model of human epilepsy. *Arzneimittel-forschun* 3, 82-87.
- March, P.A., 1998. Seizures: Classification, Etiologies, and Pathophysiology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, 119-131.
- Marguire, P.J., Dacvim, D., Fettman, M.J., Smith, M.O., Greco, D.S., Turner, A.S., Walton, J.A., Ogilvie, G.K., 2000. Effects of diet on pharmacokinetics of phenobarbital in healthy dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, 847-852.
- Maguire, P.J., Salpekar, J.A., 2013. Stress, seizures, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis targets for the treatment of epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 26, 352-362.
- Marlé, V., Bhatti, S., Van Ham, L., 2011. Primaire idiopathische epilepsie bij de hond: praktische aanpak en een update van de behandeling. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 80, 296–304.
- Martin-McGill, K.J., Bresnahan, R., Levy, R.G., Cooper, P.N., 2020. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 6, CD001903.
- Mayer, E.A., 2011. Gut feelings: The emerging biology of gut-"brain communication. *Nature Reviews Neuroscience* 12n 453-466.
- Mazzoli, R., Pessione, E., 2016. The neuro-endocrinological role of microbial glutamate and GABA signaling. *Frontiers in Microbiology* 7, 1934.

- Mehrpouya-Bahrami, P., Chitralla, K.N., Ganewatta, M.S., Tang, C., Murphy, E.A., Enos, R.T., Velazquez, K.T., McCellan, J., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P., 2017. Blockade of CB1 cannabinoid receptor alters gut microbiota and attenuates inflammation and diet-induced obesity. *Scientific Reports* 7, 15645.
- Mengoni, F., Salari, V., Kosenkova, I., Tsenov, G., Donadelli, M., Malerba, G., Bertini, G., Del Gallo, F., Fabene, P.F., 2021. Gut microbiota modulates seizure susceptibility. *Epilepsia* 62, e153–e157.
- Middelbos, I.S., Boler, B.M.V., Qu, A., White, B.A., Swanson, K.S., Fahey, G.C., 2010. Phylogenetic Characterization of Fecal Microbial Communities of Dogs Fed Diets with or without Supplemental Dietary Fiber Using 454 Pyrosequencing. *PLoS One* 5, e9768.
- Molina, J., Jean-Philippe, C., Conboy, L., Añor, S., De La Fuente, C., Wrzosek, M.A., Spycher, A., Luchsinger, E., Wenger-Riggenbach, B., Montoliu, P., et al., 2020. Efficacy of medium chain triglyceride oil dietary supplementation in reducing seizure frequency in dogs with idiopathic epilepsy without cluster seizures: A non-blinded, prospective clinical trial. *Veterinary Record* 187, 356.
- 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.
- Mori, A., Goto, A., Kibe, R., Oda, H., Kataoka, Y., Sako, T., 2019. Comparison of the effects of four commercially available prescription diet regimens on the fecal microbiome in healthy dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 12, 1783-1790.
- Muccioli, G.G., Naslain, D., Bäckhed, F., Reigstad, C.S., Lambert, D.M., Delzenne, N.M., Cani, P.D., 2010. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Molecular Systems Biology* 6, 392.
- Muegge, B.D., Kuczynski, J., Knights, D., Clemente, J.C., Gonzalez, A., Fongata, L., Henrissat, B., Knight, R., Gordon, J.I. 2011. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* 332, 970-974.
- Mula, M., 2013. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: An evidence-based approach. *Epilepsia* 54, 13–18.
- Muñana, K.R., 2013a. Management of refractory epilepsy. *Top in Companion Animal Medicine* 28, 67-71.
- Muñana, K.R., 2013b. Update: Seizure Management in Small Animal Practice. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 43, 1127-1147
- Muñana, K.R., Nettifee-Osborne, J.A., Bergman, R.L., Mealey, K.L., 2012. Association between ABCB1 Genotype and Seizure Outcome in Collies with Epilepsy. *The Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 1358–1364.
- Muñana, K.R., Vitek, S.M., Traver, 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*. 221, 977–983.
- Nathan, J., Bailur, S., Datay, K., Sharma, S., Khedekar Kale, D., 2019. A Switch to Polyunsaturated Fatty Acid Based Ketogenic Diet Improves Seizure Control in Patients with Drug-resistant Epilepsy on the Mixed Fat Ketogenic Diet: A Retrospective Open Label Trial. *Cureus* 11, e6399.
- Neal, E.G., Chaff, H., Schwartz, R.H., Lawson, M.S., Edwards, N., Fitzsimmons, G., Whitney, A., Cross, H., 2008. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 7, 500-506.

- Nettifee, J.A., Muñana, K.R., Griffith, E.H., 2017. Evaluation of the impacts of epilepsy in dogs on their caregivers. *The Journal of the American Animal Hospital Association* 53, 143–149.
- Newell, C., Bomhof, M.R., Reimer, R.A., Hittel, D.S., Rho, J.M., Shearer, J., 2016. Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Molecular Autism* 7, 37.
- Obermeier, B., Daneman, R., Ransohoff, R.M., 2013. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier. *Nature Medicine* 19, 1584-1594.
- Olson, C.A., Vuong, H.E., Yano, J.M., Liang, Q.Y., Nusbaum, D.J., Hsiao, E.Y., 2018. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell* 173, 1728-1741.
- O'Mahony, S.M., Marchesi, J.R., Scully, P., Codling, C., Ceolho, A.M., Quigley, E.M.M., Cryan, J.F., Dinan, T.G., 2009. Early Life Stress Alters Behavior, Immunity, and Microbiota in Rats: Implications for Irritable Bowel Syndrome and Psychiatric Illnesses. *Biological Psychiatry* 65, 263–267.
- Packer, R.M.A., Law, T.H., Davies, E., Zanghi, B., Pan, Y., Volk, H.A., 2016. Effects of a ketogenic diet on ADHD-like behavior in dogs with idiopathic epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 55, 62–68.
- Packer, R.M.A., McGreevy, P.D., Pergande, A., Volk, H.A., 2018a. Negative effects of epilepsy and antiepileptic drugs on the trainability of dogs with naturally occurring idiopathic epilepsy. *Applied Animal Behaviour Science* 200, 106–113.
- Packer, R.M.A., McGreevy, P.D., Salvin, H.E., Valenzuela, M.J., Chaplin, C.M., Volk, H.A., 2018b. Cognitive dysfunction in naturally occurring canine idiopathic epilepsy. *PLoS One* 13, e0192182.
- Packer, R.M.A., Shihab, N.K., Torres, B.B.J., Volk, H.A., 2014. Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PLoS One* 9, e106026
- Packer, R.M.A., Volk, H.A., 2015. Epilepsy beyond seizures: A review of the impact of epilepsy and its comorbidities on health-related quality of life in dogs. *Veterinary Record* 177, 306-315.
- Pekcec, A., Unkrüer, B., Stein, V., Bankstahl, J.P., Soerensen, J., Tipold, A., Baumgärtner, W., Potschka, H., 2009. Over-expression of P-glycoprotein in the canine brain following spontaneous status epilepticus. *Epilepsy Research* 83, 144–151.
- Peng, A., Qiu, X., Lai, W., Li, W., Zhang, L., Zhu, X., He, S., Duan, J., Chen, L., 2018. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research* 147, 102–107.
- Pertwee, R.G., 2006. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. *International Journal of Obesity* 30, S13-S18.
- Pilla, R., Gaschen, F.P., Barr, J.W., Olson, E., Honneffer, J., Guard, B.C., Blake, A.B., Villanueva, D., Khattab, M.R., AlShawaqfeh, M., et al., 2020a. Effects of metronidazole on the fecal microbiome and metabolome in healthy dogs. *The Journal of Veterinary Internal Medicine* 34, 1853–1866.
- Pilla, R., Law, T.H., Pan, Y., Zanghi, B.M., Li, Q., Want, E.J., Lidbury, J.A., Steiner, J.M., Suchodolski, J.S., Volk, H.A., 2020b. The Effects of a Ketogenic Medium-Chain Triglyceride Diet on the Feces in Dogs With Idiopathic Epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science* 7, 541547.
- Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Dudek, F.E., Staley, K.J., 2015. Epileptogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 5, a022822.
- Platt, S.R., McDonnell, J.J., 2000. Status epilepticus : Clinical features and pathophysiology. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 22, 660.

- Podell, M., 2013. Antiepileptic drug therapy and monitoring. *Topics in Companion Animal Medicine* 28, 59-66.
- Podell, M., 1998. Antiepileptic Drug Therapy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, 185-192.
- Podell, M., Fenner, W.R., 1993. Bromide Therapy in Refractory Canine Idiopathic Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 318-327.
- Potschka, H., Bhatti, S.F.M., Tipold, A., McGrath, S., 2022. Cannabidiol in canine epilepsy. *Veterinary Journal* 290, 105913.
- Potschka, H., Fischer, A., Löscher, W., Patterson, N., Bhatti, S., Berendt, M., De Risio, L., Farquhar, R., Long, S., Mandigers, P., et al., 2015. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: Outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Veterinary Research* 11, 177.
- Potschka, H., Fischer, A., Von Rüden, E.L., Hülsmeier, V., Baumgärtner, W., 2013. Canine epilepsy as a translational model?. *Epilepsia* 54, 571-579.
- 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* 11, 281-287.
- Reddy, K.E., Kim, H.R., Jeong, J.Y., So, K.M., Seul, L., Ji, S.Y., Minji, K., Lee, H.J., Sungdae, L., Kim, K.H., et al., 2019. Impact of breed on the fecal microbiome of dogs under the same dietary condition. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 29, 1947–1956.
- Remy, S., Beck, H., 2006. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain* 129, 18-35.
- Riazi, K., Galic, M.A., Kuzmiski, J.B., Ho, W., Sharkey, K.A., Pittman, Q.J., 2008. Microglial activation and TNF production mediate altered CNS excitability following peripheral inflammation. *The proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 17151-17156.
- Riazi, K., Honar, H., Homayoun, H., Demehri, S., Bahadori, M., Dehpour, A.R., 2004. Intestinal inflammation alters the susceptibility to pentylentetrazole-induced seizure in mice. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19, 270-277.
- Robinson, K., Platt, S., Stewart, G., Reno, L., Barber, R., Boozer, L., 2020. Feasibility of Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation (gammaCore VET™) for the Treatment of Refractory Seizure Activity in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science* 7, 569739.
- Rogawski, M.A., Johnson, M.R., 2008. Intrinsic severity as a determinant of antiepileptic drug refractoriness. *Epilepsy Currents* 8, 127-130.
- Rogawski, M.A., Löscher, W., Rho, J.M., 2016. Mechanisms of action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic diet. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 6, 28.
- Rothschild, D., Weissbrod, O., Barkan, E., Kurilshikov, A., Korem, T., Zeevi, D., Costea, P.I., Godneva, A., Kalka, I.N., Bar, N., et al., 2018. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 555, 210–215.
- Round, J.L., Mazmanian, S.K., 2009. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology* 9, 313-323.

- Royaux, E., Van Ham, L., Broeckx, B.J.G., Van Soens, I., Gielen, I., Deforce, D., Bhatti, S.F.M., 2017. Phenobarbital or potassium bromide as an add-on antiepileptic drug for the management of canine idiopathic epilepsy refractory to imepitoin. *Veterinary Journal* 220, 51–54.
- Roynard, P., Frank, L., Xie, H., Fowler, M., 2018. Acupuncture for Small Animal Neurologic Disorders. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 48, 201-219
- Safak, B., Altunan, B., Topçu, B., Topkaya, A.E., 2020. The gut microbiome in epilepsy. *Microbial Pathogenesis* 139, 103853.
- Sandhu, K. V., Sherwin, E., Schellekens, H., Stanton, C., Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2017. Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Research* 179, 223-244.
- Scarsella, E., Stefanon, B., Cintio, M., Licastro, D., Sgorlon, S., Dal Monego, S., Sandri, M., 2020. Learning machine approach reveals microbial signatures of diet and sex in dog. *PLoS One* 15, e0237874.
- Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P.A.B., Koskinen, K., Paulin, L., Pekkonen, E., Haapaniemi, E., Kaakkola, S., Eerola-Rautio, J., Pohja, M., et al., 2015. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders* 30, 350–358.
- Schinkel, A.H., Smit, J.J.M., Van Tellingen, O., Beijnen, J.H., Wagenaar, E., Van Deemter, L., Mel, C.A.A.M., Van Der Valk, M.A., Robanus-Maandag, E.C., Te Riele, H.P.J., et al., 1994. Disruption of the Mouse m&l P-Glycoprotein Gene Leads to a Deficiency in the Blood-Brain Barrier and to Increased Sensitivity to Drugs. *Cell* 77, 491-502.
- Schinkel, A.H., Wagenaar, E., Mol, C.A.A.M., Van Deemter, L., 1996. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *Journal of Clinical Investigation* 97, 2517–2524.
- Schricks, J.A., Fink-Gremmels, J., 2008. Implications of ABC transporters on the disposition of typical veterinary medicinal products. *European Journal of Pharmacology* 585, 510-519.
- Scorza, F.A., Cavalheiro, E.A., Arida, R.M., Terra, V.C., Scorza, C.A., Ribeiro, M.O., Cysneiros, R.M., 2009. Positive impact of omega-3 fatty acid supplementation in a dog with drug-resistant epilepsy: A case study. *Epilepsy and Behavior* 15, 527–528.
- Seppälä, E.H., Koskinen, L.L.E., Gulløv, C.H., Jokinen, P., Karlskov-Mortensen, P., Bergamasco, L., Baranowska Körberg, I., Cizinauskas, S., Oberbauer, A.M., Berendt, M., et al., 2012. Identification of a novel idiopathic epilepsy locus in Belgian Shepherd dogs. *PLoS One* 7, e33549.
- Shaw N, Trepanier LA, Center SA, Garland S. 1996. High dietary chloride content associated with loss of therapeutic serum bromide concentrations in an epileptic dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 208(2):234-236.
- Sherwin, E., Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2018. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *The New York Academy of Sciences* 1420, 5-25.
- Shihab, N., Bowen, J., Volk, H.A., 2011. Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 21, 160–167.
- Shorvon, S.D., 2011. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 52, 1052-1057.
- Simeone, T.A., Donevan, S.D., Rho, J.M., 2003. Molecular biology and ontogeny of  $\gamma$ -Aminobutyric Acid (GABA) receptors in the mammalian central nervous system. *Journal of Child Neurology* 18, 39–49.
- Skerritt, G., 1988. Canine epilepsy. In *Practice* 45, 27-30.

- Stephen, L.J., Brodie, M.J., 2009. Selection of Antiepileptic Drugs in Adults. *Neurologic Clinics* 27, 967-992.
- Suchodolski, J.S., 2021. Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology* 50, 6-17.
- Suchodolski, J.S., 2011. Intestinal microbiota of dogs and cats: A bigger world than we thought. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 41, 261-272.
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.N., Kubo, C., Koga, Y., 2004. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *Journal of Physiology* 558, 263–275.
- Swanson, K.S., Dowd, S.E., Suchodolski, J.S., Middelbos, I.S., Vester, B.M., Barry, K.A., Nelson, K.E., Torralba, M., Henrissat, B., Coutinho, P.M., Cann, I.K., et al., 2011. Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. *ISME Journal* 5, 639–649.
- Tagliabue, A., Ferraris, C., Uggeri, F., Trentani, C., Bertoli, S., de Giorgis, V., Veggiotti, P., Elli, M., 2017. Short-term impact of a classical ketogenic diet on gut microbiota in GLUT1 Deficiency Syndrome: A 3-month prospective observational study. *Clinical Nutrition ESPEN* 17, 33–37.
- Takanaga, H., Ohtsuki, S., Hosoya, K., Terasaki, T., 2001. GAT2/BGT-1 as a System Responsible for the Transport of-Aminobutyric Acid at the Mouse Blood-Brain Barrier. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 21, 1232-1239.
- Terrone, G., Pauletti, A., Pascente, R., Vezzani, A., 2016. Preventing epileptogenesis: A realistic goal?. *Pharmacological Research* 110, 96–100.
- The WHOQOL group, 1995. The world health organization quality of life assessment (whoqol): position paper from the world health organization. *Social Science and Medicine* 41, 1403-1409.
- Thiebaut, F., Tsuruot, T., Hamadat, H., Gottesman, M.M., Pastan, I., Willingham, M.C., 1987. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues . *The Proceedings of the National Academy of Sciences* 84, 7735-7738.
- Thomas, W.B., 2010. Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 40, 161-179.
- Thomas, W.B., 2000. Idiopathic epilepsy in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practica* 30, 183-206.
- Thurman, G.D., Mcfadyen, M.L., Miller, R., 1990. The pharmacokinetics of phenobarbitone in fasting and non-fasting dogs. *Journal of the South African Veterinary Association* 61, 86-89.
- Tipold, A., Keefe, T.J., Löscher, W., Rundfeldt, C., de Vries, F., 2015. 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.
- Turnbaugh, P.J., Ridaura, V.K., Faith, J.J., Rey, F.E., Knight, R., Gordon, J.I., 2009. The Effect of Diet on the Human Gut Microbiome: A Metagenomic Analysis in Humanized Gnotobiotic Mice. *Science Translational Medicine* 1, 6ra14.
- Turrigiano, G., 2012. Homeostatic synaptic plasticity: Local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 4, a005736.



- Uneyama, H., Nijijima, A., San Gabriel, A., Torii, K., 2006. Luminal amino acid sensing in the rat gastric mucosa. *American Journal of Physiology* 291, 1163–1170.
- Urkasemsin, G., Olby, N.J., 2014. Canine paroxysmal movement disorders. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 44, 1091-1102.
- van Vliet, E.A., van Schaik, R., Edelbroek, P.M., Redeker, S., Aronica, E., Wadman, W.J., Marchi, N., Vezzani, A., Gorter, J.A., 2006. Inhibition of the Multidrug Transporter P-Glycoprotein Improves Seizure Control in Phenytoin-treated Chronic Epileptic Rats. *Epilepsia* 47, 672-680.
- Verdoodt, F., Watanangura, A., Bhatti, S.F.M., Schmidt, T., Suchodolski, J.S., Van Ham, L., Meller, S., Volk, H.A., Hesta, M., 2022. The role of nutrition in canine idiopathic epilepsy management: Fact or fiction?. *The Veterinary Journal* 290, 105917.
- Watanangura, A., Meller, S., Suchodolski, J.S., Pilla, R., Khattab, M.R., Loderstedt, S., Becker, L.F., Bathen-Nöthen, A., Mazzuoli-Weber, G., Volk, H.A., 2022. The effect of phenobarbital treatment on behavioral comorbidities and on the composition and function of the fecal microbiome in dogs with idiopathic epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science* 9, 933905.
- Weissl, J., Hülsmeier, V., Brauer, C., Tipold, A., Koskinen, L.L., Kyöstiä, K., Lohi, H., Sauter-Louis, C., Wolf, M., Fischer, A., 2012. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian shepherd dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, 116–125.
- Werner, F.M., Coveñas, R., 2017. Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in generalized epilepsy in a multi-neurotransmitter system: How to improve the antiepileptic effect?. *Epilepsy and Behavior* 71, 124–129.
- Wernimont, S.M., Radosevich, J., Jackson, M.I., Ephraim, E., Badri, D. V., MacLeay, J.M., Jewell, D.E., Suchodolski, J.S., 2020. The Effects of Nutrition on the Gastrointestinal Microbiome of Cats and Dogs: Impact on Health and Disease. *Frontiers in Microbiology* 11, 1266.
- 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* 179, 229.
- Wessmann, A., Volk, H.A., Parkin, T., Ortega, M., Anderson, T.J., 2014. Evaluation of quality of life in dogs with idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 510–514.
- WHO., 1946. Constitution of the world health organization. *American Journal of Public Health and the Nation's Health* 36, 1315-1323.
- Wirrell, E.C., Nabbout, R., Scheffer, I.E., Alsaadi, T., Bogacz, A., French, J.A., Hirsch, E., Jain, S., Kaneko, S., Riney, K., et al., 2022. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 63, 1333-1348.
- Wu, H.J., Wu, E., 2012. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes* 3, 4-14.
- Wu, J., Zhang, Y., Yang, H., Rao, Y., Miao, J., Lu, X., 2016. Intestinal Microbiota as an Alternative Therapeutic Target for Epilepsy. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2016, 9032809.
- Xie, G., Zhou, Q., Qiu, C.Z., Dai, W.K., Wang, H.P., Li, Y.H., Liao, J.X., Lu, X.G., Lin, S.F., Ye, J.H., et al., 2017. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World Journal of Gastroenterology* 23, 6164–6171.

- Yatsunenکو, T., Rey, F.E., Manary, M.J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M.G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R.N., Anokhin, A.P., Heath, A.C., et al., 2012. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486, 222-227.
- You, I.W., Kim, M.J., 2021. Comparison of gut microbiota of 96 healthy dogs by individual traits: Breed, age, and body condition score. *Animals* 11, 2432.
- Yudkoff, M., Daikhin, Y., Nissim, Ilana, Lazarow, A., Nissim, Itzhak, 2001. Ketogenic Diet, Amino Acid Metabolism, and Seizure Control. *Journal of Neuroscience Research* 66, 931-940.
- Zhan, X., Stamova, B., Jin, L.-W., DeCarli, C., Phinney, B., Sharp, F.R., 2016. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology* 87, 2324-2332.
- Zhang, Y., Zhou, S., Zhou, Y., Yu, L., Zhang, L., Wang, Y., 2018. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Research* 145, 163–168.