

Wirkungen einer hochdosierten Docosahexaensäure-Supplementierung als Zusatztherapie bei idiopathischer Epilepsie bei Hunden

Tomohiro Yonezawa* , Cris Niño Bon B. Marasigan , Yuki Matsumiya , Shingo Maeda ,
Tomoki Motegi and Yasuyuki Momoi
Laboratory of Veterinary Clinical Pathobiology, Department of Veterinary Medical Sciences, Graduate
School
of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Zusammenfassung

Hintergrund: Die antiepileptischen Effekte von Docosahexaensäure (DHA) bei Hunden und Menschen bleiben umstritten. Die Dosierung und Wirksamkeit von DHA variierten in den bisherigen Berichten.

Ziel: Die Wirkungen einer hochdosierten DHA-Supplementierung als Zusatztherapie bei idiopathischer Epilepsie bei Hunden wurden untersucht.

Methoden: In dieser Pilotstudie wurde eine offene klinische Studie entworfen. Sechs Hunde (mittleres Alter: 6 Jahre) mit idiopathischer Epilepsie wurden einbezogen. Alle Patienten wurden mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Untersuchung der Gehirnrückenmarksflüssigkeit (median: 2,0 Jahre vor der Studie) mit idiopathischer Epilepsie diagnostiziert. Sie hatten 5–45 Anfälle und/oder Auren (median: 9,0) im Monat vor Beginn der DHA-Supplementierung. DHA wurde zusätzlich in Dosen von 69–166 mg/kg/Tag verabreicht, ohne andere Verschreibungen zu ändern.

Ergebnisse: Vier der sechs Patienten beendeten den 6-monatigen Beobachtungszeitraum. Alle Patienten zeigten innerhalb von 2–3 Monaten nach Beginn der Verabreichung eine Abnahme der Anfallshäufigkeit um 50 % oder mehr, und bei drei Patienten sank die Häufigkeit nach 5–6 Monaten auf 0–1 pro Monat. Es wurden keine klaren unerwünschten Ereignisse im Allgemeinzustand oder in den Bluttestergebnissen bei keinem der Patienten beobachtet.

Schlussfolgerung: Obwohl die Stichprobengröße klein war und die Studie keine randomisierte kontrollierte Studie war, deuten die Daten darauf hin, dass die zusätzliche Supplementierung mit DHA nützlich sein könnte, um die Häufigkeit von Anfällen bei idiopathischer Epilepsie bei Hunden zu verringern.

Schlüsselwörter: Docosahexaensäure, Hunde, Arzneimittelresistente Epilepsie, Idiopathische Epilepsie, Omega-3-Fettsäuren.

Einleitung

Bei Hunden ist die idiopathische Epilepsie eine Erkrankung mit wiederholten Anfällen, bei der keine organischen Läsionen im Gehirn und keine eindeutige Ursache der Anfälle vorliegen (Berendt et al., 2015). Diese Form der Epilepsie ist eine der häufigsten chronischen neurologischen Störungen bei Hunden. Obwohl die Prävalenz je nach Studie variiert, wurde sie mit 0,62 % bis 1,84 % angegeben (Kearsley-Fleet et al., 2013; Heske et al., 2014; Hamamoto et al., 2016). Die Internationale Taskforce für Veterinärepilepsie veröffentlichte eine Konsenserklärung zur Behandlung der idiopathischen Epilepsie bei Hunden (Sofie et al., 2015). In vielen Fällen kann die Anfallshäufigkeit durch die Verschreibung von Antiepileptika (AEDs) gemäß den Richtlinien ausreichend reduziert werden. Allerdings kann bei weniger als 30 % dieser Fälle die Häufigkeit und Schwere der Anfälle selbst mit mehreren AEDs nicht verringert werden (Trepanier et al., 1998). Daher hat die Entwicklung von Medikamenten, die die Wirkung von AEDs unterstützen, erhebliches Forschungsinteresse geweckt, mit dem Ziel, die Lebensqualität zu verbessern.

Docosahexaensäure (DHA) ist eine Omega-3-Fettsäure, die in großen Mengen in blauen Fischen und Krebstieren vorkommt. Obwohl bekannt ist, dass die Einnahme von DHA eine positive Wirkung auf die Gehirnfunktion hat (Lauritzen et al., 2016), bleibt ihre Verbindung zu neurologischen Erkrankungen wie Epilepsie umstritten. In einem systematischen Review von 2018 berichteten vier von neun Studien bei menschlichen Patienten von einer signifikanten positiven Assoziation zwischen Omega-3-Fettsäuren und epileptischen Anfällen; jedoch konnten die Autoren aufgrund der geringen statistischen Aussagekraft keinen positiven Effekt feststellen (Pourmasoumi et al., 2018). Eine andere klinische Studie mit 99 Patienten berichtete, dass die Verabreichung von DHA in einer Dosis von etwa 33,4–49,1 mg/kg/Tag die Häufigkeit von Anfällen bei Patienten mit therapieresistenter Epilepsie reduzierte (Ibrahim et al., 2018). Zwei Veröffentlichungen befassten sich mit der Verabreichung von Omega-3-Fettsäuren bei idiopathischer Epilepsie bei Hunden; jedoch wurden die AEDs von DHA nicht eindeutig angegeben (Scorza et al., 2009; Matthews et al., 2012). In diesen Studien erhielten Hunde 2 g/Kopf/Tag einer gesamten Omega-3-Fettsäure bzw. 25 mg/kg/Tag DHA, was geringere Dosen waren als die in menschlichen Studien berichteten, und das Verhältnis der DHA-Komponenten zu den Fettsäuren war in einer Studie unklar. (Scorza et al., 2009). Darüber hinaus wurde berichtet, dass die NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) von DHA + EPA bei gesunden Hunden deutlich höher ist als diese Dosen (Takeda Pharmaceutical Company, 2020), was darauf hindeutet, dass DHA in höheren Dosen als in früheren Studien berichtet sicher verabreicht werden kann. Daher führten wir eine offene klinische Studie durch, um die Wirkungen einer ergänzenden Behandlung mit einer hohen Dosis DHA bei Hunden mit idiopathischer Epilepsie zu klären.

Materialien und Methoden

Einschlusskriterien

Zwischen 2019 und 2021 wurden Tiere, die sich in regelmäßiger Nachsorge im Zentrum befanden, in die Studie aufgenommen (Tabelle 1). Die Einschlusskriterien waren wie folgt: 1- bis 10-jährige Hunde, klinisch diagnostiziert mit idiopathischer Epilepsie, die seit mindestens 2 Monaten AEDs in gleicher Dosierung erhielten und mehr als zwei Anfälle und/oder Auren pro Monat hatten. Die Diagnose der idiopathischen Epilepsie (mit einem Vertrauensniveau der Stufe II) wurde gemäß den Richtlinien der Internationalen Taskforce für Veterinärepilepsie (De Risio et al., 2015) wie folgt gestellt: keine neurologischen Anomalien während der interiktalen Periode; unauffällige Ergebnisse der kranialen MRT-Untersuchung; und reaktive Anfälle, die durch

Krankenakten, körperliche Untersuchung und Blutuntersuchung ausgeschlossen wurden. Im Rahmen des Auswahlprozesses wurde die Studie mit den Besitzern besprochen und eine Einwilligung eingeholt. Sechs Hunde wurden als geeignet identifiziert und in die Studie aufgenommen (Tabelle 1).

Verfahren

DHA-Präparate (DHA70 BAPT, Bizen Chemical, Okayama, Japan) wurden in einer Dosis von 50–100 mg/kg alle 12 Stunden (100–200 mg/kg/Tag) für 6 Monate verschrieben. Die DHA-Kapseln waren oval geformt, 13 mm lang und 7,5 mm im Durchmesser. Während der Studienzeit wurden die Besitzer angewiesen, die vor der Studie verschriebenen AEDs weiterhin zu verabreichen. Nachuntersuchungen wurden monatlich durchgeführt, um folgende Aspekte zu überprüfen: Anfallsepisoden, Vitalzeichen, körperliche Beurteilung und Veränderungen im Verhalten des Patienten / Aktivität. Die klinische Pathologie, einschließlich des vollständigen Blutbilds, Alanin-Aminotransferase (ALT), alkalische Phosphatase (ALP), Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Kreatinin (CRE), wurde alle 3 Monate zur klinischen Bewertung untersucht. Gesamtcholesterin (TCHO) und Triglyceride (TG) wurden bei einem Patienten gemessen. Routinemäßige Blutuntersuchungen wurden von einem Tierarzt unter Verwendung eines ProCyte Dx Hämatologieanalysators (IDEXX Laboratories, MA, USA) und DRI-CHEM 7000V (FUJIFILM VET Systems, Tokio, Japan) durchgeführt.

Als humane Endpunkte wurden alle Tiere, die negative Reaktionen auf die Supplementierung zeigten, aus der Studie genommen. Die Abbruchkriterien wurden wie folgt definiert: Auftreten von Status epilepticus und/oder Clusteranfällen; kritisch schlechter allgemeiner Gesundheitszustand; Verlust von mehr als 5 % des gesamten Körpergewichts nach der Verabreichung; bemerkenswerte Ergebnisse der klinischen Pathologie; Nichteinhaltung der DHA-Verabreichung; und Rücktritt des Besitzers.

Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mit XLSTAT Life Science (Version 2021.2.2.1141, Addinsoft, Paris, Frankreich) als Add-on-Anwendung in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, DC) durchgeführt. Friedman- und Nemenyi-Post-hoc-Tests wurden verwendet, um die Zeiträume zu vergleichen. Es wurden keine fehlenden Daten imputiert. Das Signifikanzniveau wurde auf einen p-Wert <0,05 festgelegt.

Ethische Genehmigung

Diese offene, prospektive klinische Studie an Hunden wurde am Veterinärmedizinischen Zentrum der Universität Tokio (Tokio, Japan) nach Genehmigung durch das Ethik- und Wohlfahrtskomitee des Zentrums (#VMC2018-5) durchgeführt.

Table 1. Patient characteristics and AED doses.

Case	Breeding	Age (year)	Sex	BW (kg)	Seizure type	Period from diagnosis	Doses of AEDs (mg/kg, twice daily)
1	Chihuahua	3	M	2.0	Tonic-clonic	1.5 year	ZNS 10, PGB 4.1, LEV 20.8, KBr 25
2	Shetland Sheepdog	7	nF	17	Tonic-clonic	3 years	PB 2.6, ZNS 11.6
3	Toy Poodle	9	nM	6.5	Focal motor seizures	2.5 years	LEV 9.2, KBr 15.5
4	Toy Poodle	6	nM	4.0	Focal to bilateral tonic-clonic	4 years	ZNS 3.8
5	Pomeranian	2	F	2.5	Focal motor seizures	1 year	ZNS 4
6	Saluki	6	nF	21	Tonic-clonic	3 months	ZNS 7.1

(M): male; (F): female; (nM): neutered male; (nF): neutered female.

Ergebnisse

Sechs Hunde wurden anfänglich in diese Studie aufgenommen, wie in Tabelle 1 gezeigt. Vier Patienten hatten eine Vorgeschichte mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, während die anderen beiden wiederkehrende fokale motorische Anfälle in den Vordergliedmaßen hatten. Alle Patienten wurden gemäß den Richtlinien zur Diagnose der idiopathischen Epilepsie bei Hunden auf dem Vertrauensniveau der Stufe II mittels MRT und Liquoruntersuchungen diagnostiziert. Das mittlere Alter der Tiere betrug 6 Jahre (Bereich: 2–9 Jahre), und der mediane Zeitraum der Diagnose lag 2,0 Jahre vor Beginn der Studie (Bereich: 3 Monate bis 4 Jahre). Die Dosen und Reaktionen auf die DHA-Supplementierung sind in Tabelle 2 aufgeführt. Mit einer mittleren Dosis von 121,8 mg/kg/Tag (Bereich: 69,1–166 mg/kg/Tag) erhielten fünf Patienten zweimal täglich orale DHA-Kapseln, während der verbleibende Patient aufgrund eines Missverständnisses die Kapsel nur einmal täglich erhielt. Ein Patient zog sich aufgrund einer inkonsistenten Einhaltung des Studienprotokolls zurück, und ein weiterer zog sich aufgrund von Änderungen der primären AED-Medikation zurück.

Die Bewertung der Anfallsaktivität ergab, dass alle verbleibenden Tiere, die eine DHA-Supplementierung erhielten, Verbesserungen in der Häufigkeit und Schwere der Anfälle und Auren zeigten (Tabelle 2). Sie hatten 5–45 Anfälle und/oder Auren (Median: 9) innerhalb eines Monats nach Beginn der DHA-Supplementierung. Sie wurden mit Dosen von 41,5 bis 83 mg/kg ein- oder zweimal täglich, insgesamt 69,1 bis 166 mg/kg/Tag DHA (Median: 109,2 mg/kg/Tag), behandelt. Vier der sechs Hunde beendeten den 6-monatigen Beobachtungszeitraum ohne Änderungen der Medikation. Die Anfallshäufigkeit aller Patienten verringerte sich innerhalb von 2–3 Monaten nach Beginn der DHA-Supplementierung um 50 % oder mehr, und bei drei Patienten sank sie auf 0–1 pro Monat nach 5–6 Monaten. Statistische Analysen mit dem Friedman-Test ($p = 0,00249$) zeigten Unterschiede in der Anfallshäufigkeit zwischen den Gruppen während der Studie. Weitere Analysen mit dem Nemenyi-Post-hoc-Test ($p = 0,0338$) ergaben, dass die Gesamtfrequenz von Anfällen und Auren signifikant unterschiedlich war zwischen der Vorstudienperiode und 5 Monate nach Beginn der Supplementierung. Die Ergebnisse bezüglich Körpergewichtes und Blutuntersuchungstests sind in Tabelle 3 gezeigt. Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Supplementierung wurden in keinem Fall beobachtet. Bei den körperlichen Untersuchungen oder den Nachfolgegesprächen wurden keine Probleme festgestellt.

Zwei Patienten mussten aus der Studie ausgeschlossen werden. Fall 5 war eine 2-jährige, nicht kastrierte weibliche Pomeranian-Hündin mit einer Vorgeschichte von fokalen motorischen Anfällen. Sie erhielt aufgrund eines Missverständnisses eine orale DHA-Supplementierung in einer unangemessenen Dosis von 69,1 mg/kg einmal täglich statt zweimal. Aufgrund der Größe der DHA-Kapsel hatte der Besitzer Schwierigkeiten, diese zu verabreichen. Der Tierarzt riet dem Besitzer, die Kapsel zu öffnen und den Inhalt mit dem Futter zu mischen; jedoch schien der Patient trotz mehrerer Versuche während des Beobachtungszeitraums die richtige Menge an DHA nicht zu erhalten. Die Besitzer konnten die genaue Anzahl der Anfälle während der Studie nicht aufzeichnen, hatten aber den Eindruck, dass die Schwere und Häufigkeit der Anfälle abnahm. Nach Rücksprache mit dem Tierarzt zog sich der Patient aus dem Programm zurück. Fall 6, eine 6-jährige kastrierte weibliche Saluki-Hündin mit tonisch-klonischen Anfällen, wurde ebenfalls aufgrund einer Änderung der AED-Medikation aus der Studie ausgeschlossen. Vor dem Rückzug hatte sich die Anfallsaktivität des Patienten bei einer Dosis von 63,2 mg/kg zweimal täglich offenbar reduziert.

Table 2. Effects of DHA supplementation on seizure frequency.

Case	Doses of DHA		Frequency of seizures						
	(mg/kg)	per day	Pre	1 month	2 months	3 months	4 months	5 months	6 months
1	83	2	4 (8)	3 (2)	1 (3)	2 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)
2	58.5	2	3 (2)	2 (0)	0 (2)	2 (1)	0 (1)	0 (1)	1 (0)
4	50.7	2	45	48	29	14	8	5	11
3	83.0	2	6 (0)	6 (0)	7 (3)	2 (0)	2 (0)	0 (1)	0
5	69.1	1	20	20*	20*	D.O.			
6	63.2	2	5	2	0	D.O.			

(*): duration of seizure was improved; Parentheses, the number of aura; (D.O.): dropped out (see the Result).

Table 3. Pre- and post-supplementation body weights and test results.

Case	Time after DH3A supplementation	BW (kg)	Platelets (K/ μ l) (14.8–48.4)	ALT (U/l) (17–78)	ALP (U/l) (<254)	BUN (mg/dl) (9.2–29.2)	CRE (mg/dl) (0.40–1.40)	TCHO (mg/dl) (111–312)	TG (mg/dl) (30–133)
1	Pre	2.04	56.4	91	256	17.5	0.37	N.D.	N.D.
	3 months	2.14	66.6	132	235	14.9	0.35	N.D.	N.D.
	6 months	2.06	47.6	116	245	12.7	0.35	N.D.	N.D.
2	Pre	18.1	41.4	91	>3,500	13.7	0.73	N.D.	N.D.
	3 months	18.5	N.D.	138	>3,500	10.3	0.67	N.D.	N.D.
	6 months	18.6	47.2	96	2,762	13.0	0.62	N.D.	N.D.
3	Pre	3.88	47.1	69	266	24.6	0.75	N.D.	N.D.
	3 months	3.96	45.0	81	272	16.2	0.45	N.D.	N.D.
	6 months	3.82	34.7	86	211	21.8	0.58	N.D.	N.D.
4	Pre	6.46	33.3	91	67	N.D.	N.D.	212	36
	3 months	6.76	37.4	110	118	N.D.	N.D.	210	119
	6 months	6.8	26.8	126	124	N.D.	N.D.	211	192
5	Pre	2.52	28.6	37	174	27.0	1.10	N.D.	N.D.
	3 months	2.48	37.0	30	148.0	19.3	0.66	N.D.	N.D.
	6 months	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Pre	21.8	7.7	173	175	16.5	0.94	N.D.	N.D.
	3 months	21.8	7.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	6 months	-	-	-	-	-	-	-	-

Ranges, reference intervals; (N.D.) not determined; (-): not followed.

Diskussion

In dieser Studie wurde eine offene klinische Studie an sechs Hunden mit idiopathischer Epilepsie durchgeführt. Vier der sechs Patienten beendeten den 6-monatigen Beobachtungszeitraum ohne Änderungen in ihrer primären AED-Behandlung. Alle Hunde zeigten eine Verringerung der Anfallshäufigkeit um 50 % oder mehr innerhalb von 2–3 Monaten nach Beginn der Verabreichung, und bei drei der vier Hunde sank die Häufigkeit am Ende des Studienzeitraums auf 0–1 Anfall pro Monat. Diese Daten legen nahe, dass DHA ein nützliches Supplement zur Behandlung der idiopathischen Epilepsie bei Hunden sein könnte. Obwohl statistische Veränderungen beobachtet wurden, war die Stichprobengröße klein und die statistische Power recht gering. Eine groß angelegte Studie ist erforderlich, um die Wirksamkeit von DHA als Supplement bei idiopathischer Epilepsie bei Hunden zu verifizieren.

Es gibt nur wenige Berichte über die Verabreichung von DHA bei Hunden mit idiopathischer Epilepsie, die eine deutliche Wirkung zeigen. Im Jahr 2009 wurde ein 2-jähriger Deutsche Dogge mit idiopathischer Epilepsie mit 2 g/Kopf/Tag Omega-3-Fettsäuren aus Fischöl behandelt (Scorza et al., 2009). Das Körpergewicht des Hundes wurde nicht angegeben. Die Anfallshäufigkeit verringerte sich innerhalb von 2–3 Monaten von 2 auf weniger als 1. Obwohl dieses Ergebnis darauf hindeutet, dass Omega-3-Fettsäuren bei idiopathischer Epilepsie bei Hunden wirksam sein könnten, war die Dosierung unklar und der Anteil von DHA in den Omega-3-Fettsäuren wurde nicht angegeben. In einem weiteren Bericht von Matthews et al. (2012) wurden 40 mg/kg EPA, 25 mg/kg DHA und 2,2 mg/kg Vitamin E 15 Hunden mit idiopathischer Epilepsie, die mit AEDs behandelt wurden, über 12 Wochen verabreicht. Während keine Nebenwirkungen beobachtet wurden, gab es keine deutliche Verringerung der Anfallshäufigkeit oder -schwere. In dieser Studie wurden allen Patienten DHA in Dosen von 69 bis 166 mg/kg/Tag verabreicht, was mehr als zwei bis sechsmal höher war als in früheren Studien, einschließlich menschlicher Berichte (Ibrahim et al., 2018; Pourmasoumi et al., 2018). Darüber hinaus war das DHA/EPA-Verhältnis höher als in früheren Berichten. Die hohe Dosis und Reinheit von DHA könnten einer der Gründe für die hohe Wirksamkeit in dieser Studie sein. Es sind Ähnlichkeiten in der Pathogenese und Pathophysiologie von Epilepsie bei Hunden und Menschen (Chandler,

2006) legen nahe, dass Forschungsergebnisse bei Hunden auf die Behandlung bei Menschen übertragen werden könnten. Die vorliegenden Daten deuten auch darauf hin, dass die wirksamen Dosierungen von DHA bei menschlichen Patienten mit Epilepsie überdacht werden könnten.

Der Mechanismus, durch den DHA die Anfallshäufigkeit bei Epilepsie verringert, ist nicht gut verstanden. In Berichten unter Verwendung des epileptischen Mausmodells wird angenommen, dass DHA die Serotoninsekretion erhöht, die Serotoninrezeptoren in postsynaptischen Membranen fördert und die Sekretionsaktivität von Neurosteroiden erhöht (Patrick und Ames, 2015; Ishihara et al., 2017). Darüber hinaus sind Omega-3-Fettsäuren wie DHA reichlich in Nervenzellen im Großhirn vorhanden und bekannt für die Erhöhung der Fluidität von Zellmembranen und Zellplastizität (Lauritzen et al., 2016). DHA reduziert auch die einwärts gerichteten Calciumströme und verlängert den inaktivierten Zustand von Zellen nach Aktionspotentialen (Xiao et al., 1997). Die Identifizierung des Wirkmechanismus von DHA lag außerhalb des Umfangs dieser Studie. Unsere Ergebnisse liefern jedoch Hinweise auf dessen positive Wirkung und sollen zukünftige Forschungen zur Analyse der physiologischen Effekte von DHA bei Epilepsie unterstützen.

Die Wirksamkeit von DHA zeigte sich tendenziell etwa 1–3 Monate nach Beginn der Behandlung, und statistisch signifikante Unterschiede wurden 5 Monate nach Beginn der Behandlung festgestellt. Dies entspricht den Ergebnissen einer früheren Studie bei Epilepsiepatienten (Ibrahim et al., 2018). Im Körper ist die Funktion von DHA von der Nahrungsmittelzufuhr abhängig (Gao et al., 2009). DHA wird zunächst in LDL-Pools gefangen, und die freie Form von DHA wird systemisch freigesetzt, nachdem der LDL-Pool gesättigt ist (Taha et al., 2010). Es wurde berichtet, dass die Konzentration von DHA im Liquor nach kontinuierlicher diätetischer Aufnahme ansteigt (Levi et al., 2014). Diese Verteilungssysteme können eine lange Zeit benötigen, um die antiepileptischen Effekte von DHA zu entfalten.

Es gibt mehrere bekannte Nebenwirkungen von DHA bei Menschen. Die DHA/EPA-Zubereitung Omega-3-Fettsäureethyl (Lotruga, Takeda Pharmaceutical Company, Tokio, Japan) wurde 2012 zur Behandlung von Hyperlipidämie zugelassen. Laut dem Interviewformular wurden 948 Erwachsene mit 2 oder 4 g Triga behandelt. Davon hatten 91 (9,6 %) Nebenwirkungen, hauptsächlich Durchfall (2,5 %) (Takeda Pharmaceutical Company, 2020). Als weitere schwerwiegende Nebenwirkungen wurde eine Erhöhung von AST, ALT, AL-P, γ -GTP, LDH, Bilirubin usw. vorgeschlagen (Takeda Pharmaceutical Company, 2020). In einer klinischen Studie zur Verabreichung von DHA bei pädiatrischer Epilepsie, die von Ibrahim et al. (2018) berichtet wurde, wurden durch die Behandlung nicht nur von EPA oder DHA, sondern auch von Placebo Appetitlosigkeit, Fieber und Ausschlag beobachtet. Darüber hinaus haben DHA und EPA antikoagulatorische Effekte (Swanson et al., 2012), was darauf hindeutet, dass sie bei Patienten mit Erkrankungen, die mit einem hohen Blutungsrisiko verbunden sind, und bei Personen, die Antikoagulanzen einnehmen, mit Vorsicht verwendet werden sollten. Eine Wiederholungs-dosis-Toxizitätsstudie an gesunden erwachsenen Hunden wurde unter Verwendung des Interviewformulars von Lotruga durchgeführt. Laut einem Bericht lag der NOEL bei >1.000 mg/kg/Tag über 52 Wochen (Takeda Pharmaceutical Company, 2020). Da der DHA-Gehalt des Arzneimittels etwa 36,7 % beträgt (Takeda Pharmaceutical Company, 2020), wird davon ausgegangen, dass >367 mg/kg/Tag DHA der NOEL bei Hunden ist. Es wurde eine leichte Unterdrückung der Gewichtszunahme beobachtet, ohne Veränderungen in der Nahrungsaufnahme oder Verschmutzung des Fells (Takeda Pharmaceutical Company, 2020). In einer anderen Studie verschlechterte sich der Atemgeruch (Scorza et al., 2009). Es wurden jedoch keine Nebenwirkungen beobachtet, die auf schwerwiegende Anomalien hindeuten, bei keinem der Hunde. In dieser Studie wurden während des Beobachtungszeitraums keine Nebenwirkungen beobachtet. Dennoch ist es basierend auf früheren Berichten besser, weiterhin

besondere Aufmerksamkeit auf gastrointestinale Symptome, Lebererkrankungen, Gerinnungssysteme, Körpergewicht und Fellzustand zu richten.

**Diese Studie hatte mehrere Einschränkungen. Es handelte sich um eine Pilotstudie, und die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist nicht garantiert, obwohl die Befunde statistisch signifikant waren. Da der Test als offene Studie und nicht als Blindstudie konzipiert war, unterliegt er der Verzerrung durch Besitzer und Beobachter. Eine Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen nicht einbezogen. Die anderen Verschreibungen außer DHA änderten sich nicht von 2 Monaten vor Beginn der Studie bis zum Ende; dennoch wurden sie festgelegt. Das berücksichtigt nicht vollständig die Möglichkeit, dass die Anfallsymptome während des Beobachtungszeitraums durch andere Medikamente als DHA verbessert wurden.

Fazit

Diese Pilotstudie untersuchte das Potenzial einer hochdosierten DHA-Präparation als ergänzende Behandlung für idiopathische Epilepsie bei Hunden. Nach mehreren Monaten der Supplementation nahm die Häufigkeit von Anfällen und Auraerscheinungen ohne erkennbare Nebenwirkungen ab. Eine groß angelegte Studie wird wahrscheinlich ihre Wirksamkeit als Supplement bei idiopathischer Epilepsie bestätigen.

Danksagungen

DHA70 BAPT wurde von Bizen Chemicals zur Verfügung gestellt. Wir danken Dr. Yoshihisa Misawa für die Koordination der Bereitstellung der Formulierungen.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass diese Studie ohne kommerzielle oder finanzielle Beziehungen durchgeführt wurde, die als potenzielle Interessenkonflikte angesehen werden könnten.

Finanzierung

Die Autoren erhielten keine finanzielle Unterstützung für die Forschung.

Verfügbarkeit der Daten

Die während der aktuellen Studie analysierten Datensätze sind auf Anfrage beim entsprechenden Autor erhältlich.

References

- Berendt, M., Farquhar, R.G., Mandigers, P.J.J., Pakozdy, A., Bhatti, S.F.M., De Risio, L., Fischer, A., Long, S., Matiasek, K., Muñana, K., Patterson, E.E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M.B., Rusbridge, C., Stein, V.M., Tipold, A. and Volk, H.A. 2015. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC. Vet. Res.* 11, 182–192.
- Chandler, K. 2006. Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *Vet. J.* 172(2), 207–217.
- De Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R., Fischer, A., Long, S., Mandigers, P.J., Matiasek, K., Packer, R.M., Pakozdy, A., Patterson, N., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Batlle, M.P., Rusbridge, C. and Volk, H.A. 2015. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC. Vet. Res.* 11, 148.

- Gao, F., Kiesewetter, D., Chang, L., Ma, K., Bell, J.M., Rapoport, S.I. and Igarashi, M. 2009. Whole-body synthesis-secretion rates of long-chain n-3 PUFAs from circulating unesterified alpha-linolenic acid in unanesthetized rats. *J. Lipid. Res.* 50(4), 749–758.
- Hamamoto, Y., Hasegawa, D., Mizoguchi, S., Yu, Y., Wada, M., Kuwabara, T., Fujiwara-Igarashi, A. and 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. Vet. Res.* 12(1), 248.
- Heske, L., Nodtvedt, A., Jäderlund, K.H., Berendt, M. and Egenvall, A. 2014. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet. J.* 202(3), 471–476.
- Ibrahim, F.A.S., Ghebremeskel, K., Abdel-Rahman, M.E., Ahmed, A.A.M., Mohamed, I.M., Osman, G., Elseed, M., Hamed, A., Rabinowicz, A.L., Salih, M.A.M., Elbashir, M.I. and Daak, A.A. 2018. The differential effects of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) on seizure frequency in patients with drug-resistant epilepsy—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsy. Behav.* 87, 32–38.
- Ishihara, Y., Itoh, K., Tanaka, M., Tsuji, M., Kawamoto, T., Kawato, S., Vogel, C.F.A. and Yamazaki, T. 2017. Potentiation of 17beta-estradiol synthesis in the brain and elongation of seizure latency through dietary supplementation with docosahexaenoic acid. *Sci. Rep.* 7(1), 6268.
- Kearsley-Fleet, L., O'Neill, D.G., Volk, H.A., Church, D.B. and Brodbelt, D.C. 2013. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet. Rec.* 172(13), 338.
- Lauritzen, L., Brambilla, P., Mazzocchi, A., Harsløf, L.B.S., Ciappolino, V. and Agostoni, C. 2016. DHA effects in brain development and function. *Nutrients* 8(1), 6.
- Levi, Y.F., Vedin, I., Cederholm, T., Basun, H., Irving, G.F., Eriksdotter, M., Hjorth, E., Schultzberg, M., Vessby, B., Wahlund, L.O., Salem, Jr. N. and Palmblad, J. 2014. Transfer of omega-3 fatty acids across the blood-brain barrier after dietary supplementation with a docosahexaenoic acid-rich omega-3 fatty acid preparation in patients with Alzheimer's disease: the OmegAD study. *J. Intern. Med.* 275(4), 428–436.
- Matthews, H., Granger, N., Wood, J. and Skelly, B. 2012. Effects of essential fatty acid supplementation in dogs with idiopathic epilepsy: a clinical trial. *Vet. J.* 191(3), 396–398.
- Patrick, R.P. and Ames, B.N. 2015. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB. J.* 29(6), 2207–2222.
- Pourmasoumi, M., Vosoughi, N., Derakhshandeh-Rishehri, S.M., Assaroudi, M. and Heidari-Beni, M. 2018. Association of omega-3 fatty acid and epileptic seizure in epileptic patients: a systematic review. *Int. J. Prev. Med.* 9, 36.
- Scorza, F.A., Cavalheiro, E.A., Arida, R.M., Terra, V.C., Scorza, C.A., Ribeiro, M.O. and Cysneiros, R.M. 2009. Positive impact of omega-3 fatty acid supplementation in a dog with drug-resistant epilepsy: a case study. *Epilepsy. Behav.* 15(4), 527–528.
- Sofie, F.M., De Risio, B.L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V.M., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R.G., Fischer, A., Long, S., Löscher, W., Mandigers, P.J.J., Matiassek, K., Pakozdy, A., Patterson, E.E., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Rusbridge, C. and Volk, H.A. 2015. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC. Vet. Res.* 11, 176.
- Swanson, D., Block, R. and Shaker, A. 2012. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv. Nutr.* 3(1), 1–7.
- Taha, A.Y., Burnham, W.M. and Auvin, S. 2010. Polyunsaturated fatty acids and epilepsy. *Epilepsia* 51(8), 1348–1358.
- Takeda Pharmaceutical Company. 2020. EPA/DHA pharmaceutical formulation; Lotriga granular capsule 2g. Pharmaceutical interview form. Available via https://www.takedamed.com/mcm/medicine/download.jsp?id=152&type=INTERVIEW_FORM
- Trepanier, L.A., Schoick, A.V., Schwark, W.S. and Carrillo, J. 1998. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992–1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 213(10), 1449–1453.
- Xiao, Y.F., Gomez, A.M., Morgan, J.P., Lederer, W.J. and Leaf, A. 1997. Suppression of voltage-gated L-type Ca²⁺ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat ventricular myocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94(8), 4182–4187.