

# **DE ROL VAN VOEDING BIJ EPILEPSIE**

Aantal woorden: 13564

**Kimberly Bos**

Studentennummer: 01611743

Promotor: Prof. dr. Luc Van Ham

Promotor: Dr. Sofie Bhatti

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

Academiejaar: 2018 – 2019

*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 wil graag mijn promotor prof. dr. Luc Van Ham bedanken voor zijn begeleiding en grote vrijheid die hij mij gegeven heeft tijdens het schrijven van deze masterproef. Daarnaast wil ik graag dr. Sofie Bhatti bedanken voor het accepteren van de rol als co-promotor. Bijkomend wil ik dr. Valentine Martlé bedanken voor het tot stand brengen van dit onderwerp en om mij op weg te helpen met het begin van deze masterproef. Dr. Norberto Ruiz Suárez wil ik bedanken voor het helpen met het bieden van een overzicht van mogelijke beschikbare producten op gebied van voeding in de diergeneeskunde. Als laatste wil ik graag mijn ouders bedanken voor het bieden van een luisterend oor en voor hun onvoorwaardelijke steun gedurende mijn gehele opleiding. Zonder hen was ik nooit zover gekomen.

# Inhoudsopgave

1	Samenvatting .....	6
2	Inleiding.....	7
3	Literatuurstudie .....	8
3.1	Inleiding epilepsie .....	8
3.2	Definitie epilepsie.....	8
3.3	Classificatie .....	9
3.4	Diagnose .....	10
3.5	Medicamenteuze behandeling.....	10
3.5.1	Fenobarbital.....	11
3.5.2	Kaliumbromide .....	12
3.5.3	Imepitoïne .....	12
3.5.4	Humane anti-epileptica .....	13
3.6	Diëtair therapieën.....	13
3.6.1	Ketogeen dieet.....	13
3.6.1.1	Geschiedenis .....	13
3.6.1.2	Samenstelling.....	14
3.6.1.3	Nevenwerkingen .....	15
3.6.1.4	Effectiviteit.....	15
3.6.1.5	Werkingsmechanisme.....	16
3.6.1.5.1	Direct effect van ketonen .....	16
3.6.1.5.2	Gewijzigd energiemetabolisme .....	16
3.6.1.5.3	Neurotransmitters .....	17
3.6.1.5.4	Glucose.....	17
3.6.1.6	In de diergeneeskunde .....	17
3.6.2	Middellange Vetzuurketen Dieet .....	18
3.6.2.1	Verskil met het klassieke KD .....	18
3.6.2.2	Nevenwerkingen .....	18
3.6.2.3	In de diergeneeskunde .....	19
3.6.2.4	Commerciële producten.....	19
3.6.3	Modified Atkins Dieet.....	20
3.6.3.1	Oorsprong .....	20
3.6.3.2	Verskil met het klassieke KD .....	20
3.6.4	Laag Glycemische Index Dieet.....	21
3.6.4.1	Oorsprong .....	21
3.6.4.2	Verskil met andere varianten van het KD .....	21
3.6.5	Essentiële vetzuren supplementen .....	22
3.6.5.1	Werkingsmechanisme.....	23
3.6.5.2	Voordelen ten opzichte van het KD .....	23
3.6.5.3	In de diergeneeskunde .....	23
3.6.6	Hypoallergeen dieet.....	24
3.6.6.1	In de humane geneeskunde .....	24
3.6.6.2	In de diergeneeskunde .....	24
3.6.7	Rauw vlees .....	24
4	Discussie .....	26
5	Conclusie.....	28
6	Referentielijst.....	29

## Afkortingenlijst

ACA – acetoacetaat  
ADP – adenosinedifosfaat  
AED – anti-epilepticum (anti-epileptic drug)  
ALA – alfa-linoleenzuur  
ATP – adenosinetriposfaat  
BHB –  $\beta$ -hydroxyboterzuur  
CDS – cognitieve dysfunctie syndroom  
DHA – docosahexaeenzuur  
EEG – elektro-encefalografie  
EPA – eicosapentaeenzuur  
GABA – gamma-aminoboterzuur  
GI – glycemische index  
IVETF – International Veterinary Epilepsy Task Force  
KBr – kaliumbromide  
KD – ketogeen dieet  
LCT – lange vetzuurketens (long-chained triglycerides)  
LGID – Laag Glycemische Index Dieet  
MAD – Modified Atkins Dieet  
MCT – Middellange vetzuurketens (medium-chained triglycerides)  
MRI – magnetic resonance imaging  
PPAR – peroxisoom proliferator-geactiveerde receptoren (peroxisome proliferator-activated receptors)  
PUFA – meervoudig onverzadigde vetzuren (polyunsaturated fatty acids)  
ROS – reactieve zuurstofcomponenten (reactive oxygen species)  
VDSC – spanningsafhankelijke natriumkanalen (voltage-dependent sodium channel)  
VGLUTs – vesiculaire glutamaat transporters

# 1 Samenvatting

Ondanks diverse medicamenteuze behandelopties, is ongeveer een kwart tot een derde van de honden met idiopathische epilepsie therapieresistent. Omdat deze groep van honden nog steeds geëuthanaseerd wordt of sterft tijdens een aanval zijn alternatieve behandelmogelijkheden noodzakelijk om deze honden te kunnen helpen.

Eén van deze alternatieven, die al sinds het begin van de twintigste eeuw wordt toegepast in de humane geneeskunde, is het gebruik van dieetaanpassingen. Bekend is dat vasten anticonvulsieve eigenschappen heeft. Omdat dit maar voor een korte periode vol te houden is, werd op basis hiervan een dieet samengesteld die, via het induceren van een ketonemie, de situatie die het lichaam ondervindt tijdens vasten nabootst. Hoewel het precieze werkingsmechanisme van dit ketogene dieet onbekend is, bestaan verschillende theorieën en wordt gedacht dat het om een multifactorieel werkingsmechanisme gaat. Dit klassieke ketogene dieet bestaat voor ongeveer 90% uit vet. De overige 10% wordt uit koolhydraten en eiwitten samengesteld, waardoor energie voornamelijk uit de verbranding van vetten wordt gehaald.

Omdat het klassieke ketogene dieet erg strict is en daardoor moeilijk vol te houden, zijn in de loop der jaren verschillende alternatieven met gelijkaardige effectiviteit op de markt gekomen, namelijk het middellange vetzuurketen dieet, het modified Atkins dieet en het laag glycemische index dieet.

Behalve het ketogene dieet worden ook supplementen met essentiële vetzuren in de humane geneeskunde toegepast in de behandeling van epilepsie. Vooral omega 3-vetzuren lijken anticonvulsieve eigenschappen te hebben en zijn in staat de aanvalsdrempel te verhogen.

Hoewel epilepsie ten gevolge van voedselallergie zeldzaam is, kan in deze gevallen een hypoallergeen dieet helpen in de behandeling. Momenteel is het gebruik van rauw vlees enorm in opmars bij veel hondeneigenaren. Ondanks dat volgens een aantal mensen rauw vlees kan helpen in de behandeling van epilepsie ontbreekt wetenschappelijk bewijs.

Ondanks dat steeds meer onderzoek wordt gedaan in de diergeneeskunde naar gebruik van diëtair toepassingen in de behandeling van epilepsie bestaat er nog veel onduidelijkheid, waardoor diëtair therapieën nog niet routinematig worden toegepast.

## 2 Inleiding

Epilepsie is de meest voorkomende chronische neurologische aandoening bij de hond (Kearsley-Fleet et al., 2013). Van de verschillende vormen van epilepsie, is idiopathische epilepsie de meest voorkomende variant bij de hond (Jaggy et al., 1998). Ondanks dat de klassieke anti-epileptische medicatie bij het grootste deel van de honden een degelijk resultaat geeft, reageert zeker een kwart tot een derde van de honden niet op deze medicamenteuze therapie (Lane en Bunch, 1990; Thomas, 2000; Law et al., 2015). Dit betekent dat met het gebruik van minstens twee voor de hond geregistreerde anti-epileptica de aanvallen niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht en/of dat de optimale serumwaarden van de medicatie niet bereikt kunnen worden zonder ernstige nevenwerkingen (Martlé et al., 2011; Potschka et al., 2015).

Tot op de dag van vandaag worden nog steeds honden geëuthanaseerd of sterven ze tijdens een aanval omdat de reguliere therapie bij een aanzienlijk deel van de honden ontoereikend is (Martlé et al., 2014). Hoewel steeds meer nieuwe humane anti-epileptica worden onderzocht en gebruikt in de diergeneeskunde, werkt een deel hiervan niet afdoende of is meer onderzoek naar de veiligheid en werking bij honden noodzakelijk (Charalambous et al., 2016). Waar in de diergeneeskunde nog weinig onderzoek is gedaan naar alternatieve behandelmogelijkheden bij therapieresistente epilepsie bij de hond op gebied van voeding, zijn in de humane geneeskunde al diverse onderzoeken geweest die hebben bewezen dat voeding zeker een belangrijke rol speelt (Felton en Cervenka, 2015).

Het doel van deze studie is het bieden van een actueel overzicht van alle mogelijkheden op gebied van voeding die een rol kunnen spelen in het succesvol behandelen van therapieresistente epilepsie bij de hond. Dit zal gebeuren naar analogie van de voedselgerelateerde mogelijkheden in de humane geneeskunde.

## 3 Literatuurstudie

### 3.1 Inleiding epilepsie

Epilepsie is de meest voorkomende chronische neurologische aandoening en dit zowel bij de mens als bij de hond (Monteiro et al., 2012; Kearsley-Fleet et al., 2013). Hoewel de werkelijke prevalentie van epilepsie bij honden onbekend is, wordt deze geschat op 0,6 tot 0,75% van de totale hondenpopulatie (Volk, 2015). In diverse rassespecifieke studies is echter aangetoond dat deze waarden ver uiteen kunnen lopen en dat zelfs prevalentiewaarden tot 18% zijn waargenomen (Berendt et al., 2015; Law et al., 2015).

### 3.2 Definitie epilepsie

Bij het bestuderen van de diergeneeskundige literatuur wordt het duidelijk dat niet altijd gebruik wordt gemaakt van dezelfde terminologie rondom epilepsie. Dit maakt het moeilijk deze aandoening op een juiste manier te benaderen. De komst van de International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) bracht hier verandering in. Deze onafhankelijke groep heeft in 2015 een universele taal vastgelegd die alle aspecten omtrent epilepsie bij gezelschapsdieren bespreekt (Volk, 2015).

Volgens de IVETF vindt een epileptische aanval plaats als de neuronen in de hersenen een abnormale, synchrone, overdreven epileptische activiteit ondergaan. Deze aanvallen zijn vaak kortdurend en zelflimiterend waarbij focale of gegeneraliseerde convulsies of verandering in gedrag kunnen worden waargenomen (Berendt et al., 2015). Van de aandoening epilepsie wordt pas gesproken wanneer zich twee of meer spontane epileptische aanvallen hebben voorgedaan en als deze aanvallen minimaal 24 uur uit elkaar liggen (Fisher et al., 2014).

De epileptische aanval zelf bestaat uit vier stadia:

1. De prodrome. Deze fase is niet altijd herkenbaar en kan worden gemist door eigenaars. Hierin treden afwijkingen op die de naderende aanval aankondigen. Rusteloosheid, nervositeit, irritatie, agressie of aanhankelijkheid worden omschreven. De prodrome kan worden verward met focale epilepsie, maar een belangrijk verschil hierin is de duur. De prodrome duurt uren tot dagen in tegenstelling tot focale epilepsie, wat slechts seconden tot minuten duurt (Berendt et al., 2015).
2. Het aura. Deze fase vindt slechts seconden tot minuten voor de eigenlijke epileptische aanval plaats. Dit wordt veroorzaakt door een initiële abnormale elektrische activiteit van de hersenen en is dus eigenlijk het begin van de epileptische aanval. Verstopping, het zoeken van de eigenaar, braken, opgewondenheid, smakken of kauwbewegingen worden onder andere gezien vlak voor de aanval (Berendt en Gram, 1999; Thomas, 2000).
3. De ictus. Dit is de epileptische aanval zelf. Hierbij kan een gegeneraliseerde, focale of focale epileptische aanval die evolueert in een gegeneraliseerde epileptische aanval optreden (Berendt et al., 2015).
4. De postictale fase waarbij de normale hersenfunctie weer wordt hersteld. Deze fase kan zeer kort zijn, maar ook uren tot dagen duren. De patiënt is vaak gedesoriënteerd en kan abnormale gedragingen vertonen zoals vocaliseren, dwangbewegingen, een sterke vermoeidheid, ataxie, honger of dorst of een verhoogde nood aan urineren of defeceren. Tijdelijke blindheid kan in deze fase ook optreden (Berendt et al., 2015).

De interictale periode is de periode tussen twee epileptische aanvallen in, gaande van het einde van de postictale fase tot het begin van de volgende ictus (Thomas, 2000). Van clusteraanvallen wordt gesproken indien twee of meerdere epileptische aanvallen optreden in minder dan 24 uur. Bij een status epilepticus duurt de epileptische aanval langer dan 5 minuten of vinden twee of meer aparte aanvallen plaats, waarbij geen volledig herstel tussen de aanvallen inzit (Berendt et al., 2015).



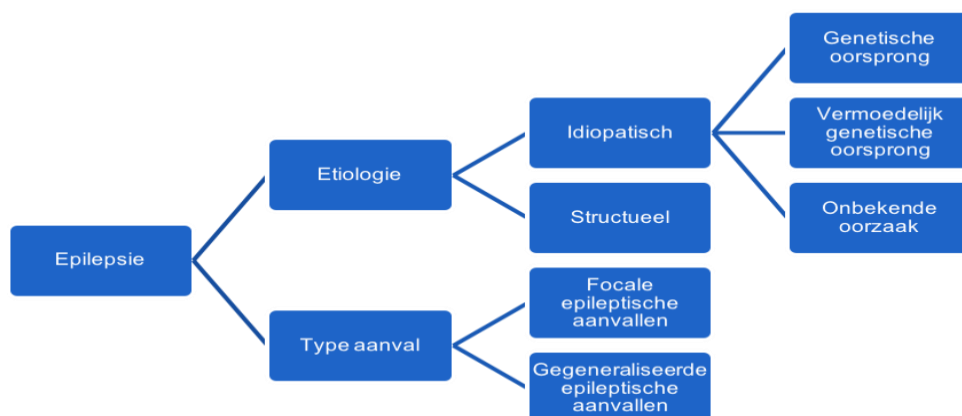
Behalve epileptische aanvallen bestaan er ook reactieve aanvallen. Hierbij vertonen de hersenen van de patiënt een natuurlijke reactie op een extracraniale, metabole of toxische pathologie. Deze aanvallen zijn reversibel indien de onderliggende pathologie wordt opgelost (Berendt et al., 2015).

### 3.3 Classificatie

Volgens de richtlijnen van de IVETF kan epilepsie op twee manieren worden geclassificeerd, namelijk op basis van etiologie en op basis van het type aanval (figuur 1) (Berendt et al., 2015).

Wanneer naar de etiologie wordt gekeken, kan epilepsie in twee grote groepen worden onderverdeeld: idiopathische en structurele epilepsie (Berendt et al., 2015). Idiopathische epilepsie is het type epilepsie wat het frequentst voorkomt bij de hond (Jaggy et al., 1998). Het wordt gezien als een overkoepelende term die kan worden onderverdeeld in drie subgroepen: die van genetische oorsprong, die van vermoedelijk genetische oorsprong en die van ongekende oorzaak. Van genetische oorsprong wordt enkel gesproken als daadwerkelijk een oorzakelijk gen is gevonden (Berendt et al., 2015). Op dit moment zijn er slechts twee hondenrassen waarbij een genetische mutatie is aangetoond, namelijk de Lagotto Romagnolo en de Rhodesian Ridgeback (Hülsmeier et al., 2015; Hasegawa et al., 2017; Wielaender et al., 2017). Onlangs is bij Belgische Herders een risicogen ontdekt dat een rol speelt bij epilepsie. De specifieke oorzakelijke genetische mutatie is echter nog niet gevonden en is verder onderzoek noodzakelijk (Hülsmeier et al., 2015; Koskinen et al., 2015). Wanneer wel een genetische oorzaak wordt vermoed, maar nog geen mutatie is bewezen spreekt men van epilepsie van vermoedelijk genetische oorsprong. Hierbij is een rasprevalentie van meer dan 2% aanwezig of zijn familieleden aangetast. Bij de resterende subgroep van idiopathische epilepsie is de oorzaak nog onbekend en bestaat het vermoeden van genetische of structurele afwijkingen niet. De groep van structurele epilepsie omvat patiënten waarbij een intracranieële oorzaak kan worden gevonden. Het kan hierbij onder andere gaan om vasculaire, inflammatoire, traumatische, neoplastische en degeneratieve oorzaken (Berendt et al., 2015).

De classificatie op basis van het type aanval bestaat uit een onderverdeling in focale en gegeneraliseerde epileptische aanvallen. Bij focale epileptische aanvallen blijft de oorsprong van de aanval gelokaliseerd tot een bepaald hersengebied wat tot uiting komt in gedragsveranderingen of abnormaliteiten in motorische of autonome activiteit. Gegeneraliseerde epileptische aanvallen kunnen op zichzelf voorkomen of beginnen als focale epileptische aanvallen die snel evolueren tot aanvallen waarbij beide hersenhemisferen betrokken zijn, waardoor bilaterale symmetrische symptomen ontstaan. Hierbij treedt bewustzijnsverlies, tonische en/of clonische aanvallen en regelmatig speekselen, urineren en/of defeceren op (Thomas, 2000; Berendt et al., 2015).



**Figuur 1: classificatie van het type epilepsie. Epilepsie kan op basis van etiologie of op basis van het type aanval worden geclassificeerd. Op basis van etiologie kan epilepsie worden onderverdeeld in structurele of idiopathische epilepsie. Idiopathische epilepsie is vervolgens onder te verdelen in drie subgroepen: van genetische oorsprong, van vermoedelijk genetische oorsprong en van onbekende oorzaak. Op basis van het type aanval kan epilepsie worden onderverdeeld in focale of gegeneraliseerde epilepsie (naar: Berendt et al., 2015).**

### 3.4 Diagnose

Wanneer een hond wordt gepresenteerd met klachten die epilepsie doen vermoeden, zijn twee aandachtspunten van belang om de diagnose met zekerheid te kunnen vaststellen. Allereerst is het van cruciaal belang te achterhalen of de aanvallen die de hond heeft daadwerkelijk epilepsieaanvallen zijn. Indien dit het geval is, moet er ten tweede worden onderzocht wat de onderliggende oorzaak is (Thomas, 2000; De Risio et al., 2015).

Wegens het bestaan van meerdere aandoeningen met op epilepsie gelijkende aanvallen, kan het een uitdaging zijn om te achterhalen of het effectief om epilepsieaanvallen gaat. Doordat honden op het moment van aanbieden doorgaans klinisch gezond zijn en geen aanvallen vertonen, moet een dierenarts afgaan op het verhaal van de eigenaar. De aanwezigheid van videofragmenten kan hierbij de uitkomst zijn (Martlé et al., 2011). Op dit moment bestaat een gemakkelijke of praktische test die de diagnose van epilepsie bevestigd nog niet. Enkel met een elektro-encefalografie (EEG) kan de aanwezigheid van een epilepsieaanval worden bevestigd (De Risio et al., 2015). Een EEG wordt echter nog niet routinematig gebruikt en kan maar in een paar specialisatiecentra worden aangewend. Bovendien is de interpretatie moeilijk wegens het frequent voorkomen van artefacten en is vaak sedatie nodig die de resultaten kan beïnvloeden. Een normaal EEG kan echter ook voorkomen en sluit epilepsie niet uit (Martlé et al., 2011).

Zodra is vastgesteld dat het om epilepsie gaat kan worden onderzocht wat de onderliggende oorzaak is. Bij reactieve aanvallen is er een extracraniële oorzaak te vinden, waarbij het kan gaan om systemische metabole aandoeningen of intoxicaties. Dikwijls gaat dit gepaard met een afwijkend algemeen en/of neurologisch onderzoek. Bij structurele epilepsie is er een intracraniële oorzaak te vinden, zoals vasculaire, inflammatoire, traumatische, neoplastische en degeneratieve oorzaken. Hierbij is het neurologisch onderzoek doorgaans afwijkend. Een normaal neurologisch onderzoek sluit structurele epilepsie echter niet geheel uit. Focale letsels kunnen namelijk epileptische aanvallen veroorzaken zonder aanwezigheid van andere neurologische afwijkingen (De Risio et al., 2015).

Idiopathische epilepsie wordt gediagnosticeerd op basis van uitsluiting en wordt vastgesteld op drie verschillende niveaus (De Risio et al., 2015):

1. De hond heeft 2 of meer spontane aanvallen van epilepsie gehad met minstens 24 uur ertussen, is tussen de 6 maanden en 6 jaar oud bij het optreden van de eerste aanval, is tussen de aanvallen klinisch en neurologisch gezond en heeft een normaal urine- en bloedonderzoek. In het geval van een familiale voorgeschiedenis van epilepsie wordt de kans op idiopathische epilepsie nog groter.
2. Bovenop de voorgaande criteria heeft de hond normale leverfunctietesten, een normale magnetic resonance imaging (MRI) van de hersenen en een normaal onderzoek van het cerebrospinaalvocht.
3. Daarnaast vertoont de hond typische afwijkingen van de ictale of inter-ictale periode op een EEG die overeenkomen met de vastgestelde criteria in de humane geneeskunde.

### 3.5 Medicamenteuze behandeling

Het is niet altijd nodig direct met behandelen te beginnen (Thomas, 2000). Wanneer wel begonnen moet worden met behandelen verschilt per individu. Om het onderscheid te kunnen maken tussen wel of niet opstarten van een therapie heeft de IVETF de volgende vier criteria samengesteld waarbij behandeling is aangewezen wanneer één daarvan aanwezig is (Bhatti et al., 2015):

1. Status epilepticus en/of clusteraanvallen.
2. Twee of meer geïsoleerde epilepsieaanvallen binnen een periode van zes maanden.
3. Langdurige (meer dan 24 uur) of erge (bijvoorbeeld blindheid of agressie) post-ictale perioden.
4. Aanvalsfrequentie en/of aanvalsduur en/of hevigheid van de aanvallen neemt toe over drie interictale perioden.

Zodra wordt gestart met medicamenteuze behandeling wordt idealiter begonnen met een monotherapie van slechts één product. Dit voorkomt farmacologische interacties en de optimale dosis wordt sneller gevonden. Wanneer bij optimale serumconcentraties nog steeds minder dan 50% reductie in aanvalsfrequentie is kan voor een add-on therapie gekozen worden, waarbij een tweede medicament wordt toegevoegd (Martlé et al., 2011). In België en Nederland wordt gewerkt met drie geregistreerde diergeneesmiddelen voor de behandeling van idiopathische epilepsie bij de hond: fenobarbital, kaliumbromide en imepitoïne (figuur 2) (Bhatti et al., 2015).



Figuur 2a<sup>1</sup>



Figuur 2b<sup>2</sup>



Figuur 2c<sup>3</sup>

**Figuur 2: Geregistreerde anti-epileptica voor de behandeling van idiopathische epilepsie bij de hond: fenobarbital (2a), kaliumbromide (2b) en imepitoïne (2c).**

Het primaire doel van de medicamenteuze behandeling is natuurlijk aanvalsvrijheid. Omdat dit voor veel patiënten moeilijk te bereiken is wordt daarom al van aanvalsvrijheid, of een succesvolle behandeling, gesproken wanneer de interictale periode minstens drie keer langer duurt dan de langste interictale periode voor de start van de behandeling en dat deze periode minstens drie maanden duurt. Indien het primaire doel niet wordt gehaald kan de behandeling alsnog als succesvol worden geclassificeerd wanneer het secundaire doel wel behaald wordt. Hierbij treedt een reductie in aanvalsfrequentie van minimaal 50% op, de ernst en duur van een aanval daalt en treden clusteraanvallen en status epilepticus niet op (Potschka et al., 2015; Packer en Volk, 2015). Door gebruik te maken van de klassieke anti-epileptica (anti-epileptic drug, AED) kan bij het grootste gedeelte van de honden een succesvol resultaat worden behaald. Een kwart tot een derde van de honden reageert echter niet op deze medicamenteuze therapie (Lane en Bunch, 1990; Thomas, 2000; Law et al., 2015). Deze honden leiden aan therapieresistente epilepsie. Concreet houdt dit in dat door gebruik te maken van minstens twee voor de hond geregistreerde AEDs de aanvallen niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht. Aanvallen zijn niet onder controle als zij twee of meer keer per maand optreden of als de aanvalsreductie minder dan 50% bedraagt. Ook honden waarbij optimale serumwaarden, of de maximale dosis van imepitoïne, niet bereikt kunnen worden zonder ernstige nevenwerkingen worden therapieresistent genoemd (Martlé et al., 2011; Potschka et al., 2015).

### 3.5.1 Fenobarbital

Fenobarbital is het oudste AED dat momenteel in de diergeneeskunde wordt toegepast en wordt gezien als eerste keus behandeling voor honden met epilepsie. Het is goedkoop, relatief veilig en effectief bij 60 tot 93% van de honden met idiopathische epilepsie (Martlé et al., 2011; Bhatti et al., 2015).

Al 11 dagen na de start van de therapie zou een steady-state concentratie gemeten kunnen worden, maar door individuele verschillen wordt aangeraden 14 dagen na het starten van de behandeling of na wijziging van de dosis de serumconcentraties te meten (Martlé et al., 2011; Bhatti et al., 2015). Zodra de aanvallen onder controle zijn wordt de serumconcentratie na drie maanden nogmaals gemeten

<sup>1</sup> <https://www.apotheekmonnens.be/producten/phenoleptil-25mg-tabl-hond-100> (laatst geconsulteerd op 2 mei 2019)

<sup>2</sup> <https://www.petdrugsonline.co.uk/libromide-tablets-for-dogs-325mg> (laatst geconsulteerd op 2 mei 2019)

<sup>3</sup> <https://www.pharmacy4pets.nl/pexion> (laatst geconsulteerd op 2 mei 2019)

(Bhatti et al., 2015). Bij honden die behandeld worden met fenobarbital wordt dikwijls een stijging van voornamelijk alkalisch fosfatase en alanine-aminotransferase waargenomen. Dit betekent niet dat leverschade aanwezig is. Behandeling met fenobarbital kan echter op de lange termijn wel voor hepatotoxiciteit zorgen, waardoor het aangeraden is elk halfjaar de leverfunctie te controleren om de stijging van leverenzymen te onderscheiden van daadwerkelijke leverschade (Martlé et al., 2011; Bhatti et al., 2015). Neveneffecten die vaker optreden komen voor in het begin van de therapie, zijn dosisafhankelijk en van voorbijgaande aard en omvatten sedatie, ataxie, polyurie/polydipsie en polyfagie. Zeer uitzonderlijk kunnen hematologische abnormaliteiten, superficiale necrotische dermatitis, pancreatitis, dyskinesie, gedragsveranderingen en hypoalbuminemie voorkomen, maar met stopzetten van de therapie is dit gewoonlijk reversibel (Bhatti et al., 2015).

### 3.5.2 Kaliumbromide

Kaliumbromide (KBr) wordt vanwege het synergistische effect met fenobarbital vooral gebruikt als add-on therapie bij honden waarbij de epilepsieaanvallen, ondanks optimale serumconcentraties van fenobarbital, nog steeds niet onder controle zijn (Martlé et al., 2011). Charalambous et al. (2014) concludeerden echter dat meer ondersteunend bewijs aanwezig is voor het gebruik van KBr als monotherapie dan als add-on therapie. Omdat KBr niet door de lever wordt gemetaboliseerd, wordt het daarom vooral bij leverpatiënten als monotherapie ingezet (Bhatti et al., 2015).

Gezien de lange eliminatietijd van KBr, 25 tot 46 dagen, kan het meerdere maanden duren voor een steady-state concentratie wordt bereikt. Hierdoor is moment van bloedafname voor de controle van serumwaarden minder belangrijk en kan pas op zijn vroegst twee maanden na de start van therapie worden uitgevoerd (Martlé et al., 2011; Bhatti et al., 2015). Zodra de optimale dosering is bereikt, wordt halfjaarlijkse controle van de serumwaarden aangeraden (Bhatti et al., 2015).

In de nieren gaat KBr in competitie met chloride voor tubulaire resorptie. Daarom is het enorm belangrijk om een zo stabiel mogelijk dieet te voeren, waarin vooral het gehalte aan chloride zo constant mogelijk wordt gehouden. Hoge gehalten aan chloride in het dieet verhogen de excretie van KBr en verkorten daarmee de halfwaardetijd. Omgekeerd kunnen lage concentraties aan chloride dus verhoogde serumconcentraties van KBr geven, wat tot intoxicatie kan leiden (Bhatti et al., 2015). Vanwege de renale eliminatie wordt gebruik van KBr als therapie bij nierpatiënten afgeraden (Martlé et al., 2011).

Vaak voorkomende neveneffecten zijn polyurie/polydipsie, polyfagie met gewichtstoename, sedatie, ataxie, zwakte op de achterpoten, speekselen en gastro-intestinale klachten zoals braken en diarree (Martlé et al., 2011; Baird-Heinz et al., 2012). Deze dosisafhankelijke neveneffecten treden vaak in het begin van de behandeling op en zijn doorgaans van voorbijgaande aard (Bhatti et al., 2015). De gastro-intestinale irritatie kan worden voorkomen door KBr samen met het voer te geven en door de dagdagelijkse dosis over twee of meerdere dosissen te verdelen (Baird-Heinz et al., 2012). Zeldzamere bijwerkingen omvatten pancreatitis, gedragsveranderingen, persisterende hoest en megaoesofagus (Bhatti et al., 2015).

### 3.5.3 Imepitoïne

Imepitoïne is een relatief nieuw AED dat sinds 2013 wordt gebruikt in de behandeling van idiopatische epilepsie bij de hond (Bhatti et al., 2015). Het wordt gezien als een betrekkelijk veilig product, waarbij neveneffecten minder vaak optreden dan bij fenobarbital (Tipold et al., 2015). Indien bijwerkingen toch optreden zijn deze vaak mild en van voorbijgaande aard en omvatten doorgaans polyurie/polydipsie, polyfagie en slaperigheid. Minder voorkomend, maar nog steeds tijdelijk zijn hypersalivatie, braken, ataxie, lethargie, diarree, prolaps van het derde ooglid, verminderde zicht en gevoeligheid voor geluid (Bhatti et al., 2015; Tipold et al., 2015). Metabolisatie vindt plaats in de lever, maar leverpatiënten kunnen imepitoïne vermoedelijk zonder risico nemen. Eliminatie gebeurt via fecale route waardoor het voor nierpatiënten ook een veilig product is. Studies bij honden die minder dan 5 kg wegen of honden met bepaalde aandoeningen hebben echter nog niet plaatsgevonden, waardoor veiligheid bij deze dieren nog niet bewezen is (Bhatti et al., 2015).

Imepitoïne is bewezen doeltreffend als monotherapie met een gelijkaardige effectiviteit als fenobarbital (Charalambous et al., 2014; Tipold et al., 2015). Royaux et al. (2017) hebben aangetoond dat honden die op de maximale dosis van imepitoïne staan en die nog steeds slecht gecontroleerd zijn, een significante reductie in aanvalsfrequentie hebben bij een add-on therapie met fenobarbital of KBr. Dit leidt echter wel tot een toename van neveneffecten die nog niet aanwezig waren bij monotherapie met imepitoïne. Recent is echter aangetoond dat honden met een goede aanvalscntrole op deze combinatietherapie de neveneffecten kunnen verminderen door afbouwen van imepitoïne zonder dat een stijging in aanvalsfrequentie optreedt (Stee et al., 2017).

Momenteel is het controleren van serumconcentraties niet aangewezen omdat een correlatie tussen plasmaconcentraties en reductie in aanvalsfrequentie nog niet gevonden is, alsmede een brede therapeutische index. Imepitoïne werkt daarom niet met optimale serumconcentraties maar met een maximale toedieningsdosis van 30 mg/kg tweemaal daags (Bhatti et al., 2015).

### 3.5.4 Humane anti-epileptica

Bij honden met therapieresistente epilepsie kan eventueel gekozen worden om een AED uit de humane geneeskunde te gebruiken als add-on therapie (Muñana, 2013). Momenteel kunnen levetiracetam, zonisamide, felbamaat, topiramaat, gabapentine en pregabaline veilig worden gebruikt in de behandeling van epilepsie bij de hond. Mogelijk kunnen in de toekomst ook lacosamide en rufinamide worden aangewend, maar op dit moment ontbreken klinische studies (Bhatti et al., 2015). Andere humane AEDs, waaronder fenytoïne, valproïnezuur, benzodiazepines, carbamazepine en ethosuximide, lijken minder geschikt vanwege de korte werkingsduur bij de hond (Thomas, 2000; Bhatti et al., 2015). Bepaalde humane AEDs, zoals lamotrigine en vigabatrine, zijn zelfs toxisch voor de hond (Bhatti et al., 2015). Hoewel primidon ook effectief is bij honden met epilepsie, geeft het vergeleken met fenobarbital een groter risico op leveraandoeningen, waardoor dit middel bij voorkeur liever niet wordt gebruikt (Thomas, 2000; Martlé et al., 2011).

## 3.6 Diëtaire therapieën

Therapieresistente honden worden nog steeds geëuthanaseerd of kunnen sterven tijdens een aanval (Martlé et al., 2014). Steeds meer nieuwe humane AEDs worden onderzocht en gebruikt in de diergeneeskunde, maar een deel hiervan werkt niet afdoende of meer onderzoek is noodzakelijk voor de werking en veiligheid bij honden (Charalambous et al., 2016). Daarom wordt steeds meer onderzoek gedaan naar alternatieve niet-medicamenteuze behandelmogelijkheden. In de humane geneeskunde wordt al veel gebruik gemaakt van verschillende diëtaire therapieën. De laatste jaren wordt dit ook steeds meer onderzocht in de diergeneeskunde, maar nog niet routinematig toegepast (Martle et al., 2014; Felton en Cervenka, 2015).

### 3.6.1 Ketogeen dieet

#### 3.6.1.1 Geschiedenis

Het gebruik van dieetaanpassingen als behandelmogelijkheid van epilepsie is beslist geen nieuwe ontwikkeling. Als men een blik werpt op de geschiedenis, kunnen verhalen over vasten als therapie voor epileptische aanvallen worden teruggevonden, die dateren van eeuwen geleden (Bailey et al., 2005). De eerste notering ooit staat misschien wel in de bijbel. De bijbel vertelt het verhaal van een jongen die lijdt aan epileptische aanvallen en die wordt genezen



**Figuur 3: Jezus geneest een jongen met epilepsie**

door Jezus (figuur 3)<sup>4</sup>. Jezus vertelt zijn volgelingen dat het genezen van deze aandoening mogelijk is door bidden en vasten (Matteüs, 1951).

Ondanks het bestaan van meerdere verhalen over vasten als behandelmogelijkheid van ziektes, dateert de eerste wetenschappelijke notering over het gebruik van vasten als therapie pas uit 1911. Twee Franse artsen, Guelpa en Marie, wisten de intensiteit van de aanvallen te verminderen door gebruik te maken van vasten (Wheless, 2008).

In het begin van de twintigste eeuw was Bernarr Macfadden een enorm populaire bodybuilder, die ervan overtuigd was dat elke ziekte met behulp van fitness en een goed dieet kon worden genezen. Hij gaf hiervoor als uitleg dat het lichaam energie verliest door middel van verteren. Zodra het lichaam dan geen voedsel heeft om te verteren, kan meer energie aan genezen worden besteed. Volgens hem was het bijgevolg mogelijk om elke ziekte, waaronder epilepsie, te genezen door middel van drie dagen tot drie weken vasten (Wheless, 2004).

Hugh William Conklin was een assistent van Macfadden die geloofde dat epilepsie het resultaat was van een intoxicatie van de hersenen door stoffen uit de darmen. Als de darmen zouden worden stilgelegd zou bijgevolg het lichaam genezen worden van epilepsie. Hij gebruikte om dit te bereiken Macfaddens methode van vasten en ontwikkelde daarmee zijn eigen "waterdieet", waarbij kinderen meerdere dagen enkel water mochten consumeren. Zo behandelde hij onder andere een kind met epilepsie die niet reageerde op de medicamenteuze, conventionele therapie. Door het kind vier keer te laten vasten over verschillende maanden was hij in staat de aanvallen, tot twee jaar na het vasten, te stoppen. Nadien behandelde hij op deze manier nog twee kinderen succesvol (Wheless, 2004; Freeman et al., 2007).

Deze succesvolle manier van het behandelen van epilepsie trok de aandacht van Geyelin. Geyelin heeft deze methode op een grote groep patiënten getest om te zien of de resultaten konden worden bevestigd. Hij maakte hierbij gebruik van verschillende periodes van vasten om erachter te komen wat de beste periode in een behandeling was en concludeerde dat dit op twintig dagen lag (Wheless 2004).

Omdat echter een periode van vasten niet lang vol te houden is werd op basis hiervan in 1921 door Wilder een nieuw dieet samengesteld die, via het induceren van ketose, de situatie die het lichaam ondervindt tijdens het vasten nabootst. Dit werd het ketogeen dieet (KD) genoemd (Kossoff en Wang, 2013). Met de komst van dit klassieke ketogene dieet werden in de jaren hierna veel patiënten met epilepsie behandeld. Met de ontwikkeling van nieuwe AEDs verdween echter de populariteit van het dieet en werd het gebruik hiervan schaars (Stafstrom, 2004; Freeman et al., 2007; Kossoff en Wang, 2013; Felton en Cervenka, 2015).

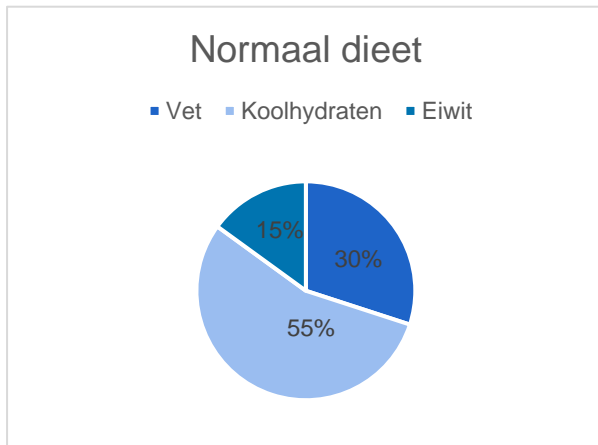
### 3.6.1.2 Samenstelling

Doorgaans wordt meer dan de helft van de dagelijkse calorie inname uit koolhydraten gehaald. Ongeveer een derde wordt uit vetten gehaald en circa een tiende uit eiwitten (figuur 4) (Layman et al., 2003; U.S. Department of Agriculture en U.S. Department of Health and Human Services, 2015). Bijgevolg wordt het grootste gedeelte van de energie gehaald uit de verbranding van koolhydraten. Bij het klassieke KD verandert deze samenstelling van macronutriënten, zodat de energie voornamelijk wordt gehaald uit de verbranding van vetten (Sills et al., 1986). Daarvoor wordt gebruik gemaakt van hoge vetgehaltes, minimale hoeveelheden eiwit en lage hoeveelheden koolhydraten. Hierbij wordt doorgaans een verhouding variërend van 3:1 tot 4:1 van gram vet tot gram eiwit en koolhydraten samen gebruikt (Bough en Rho, 2007). Dit houdt in dat tot 90% van de dagelijkse calorieopname uit vet wordt gehaald (figuur 5) (Wheless, 1995; Bough en Rho, 2007; Kossoff en Wang, 2013). Bovendien is er behalve een restrictie in koolhydraten en eiwitten een maximale hoeveelheid aan calorieën en vocht opname dat dagelijks geconsumeerd mag worden (Kossoff en Wang, 2013). De totale eiwit- en calorieopname worden gebaseerd op de leeftijdstandaarden (Wheless, 1995). Voor de vetsamenstelling

---

<sup>4</sup> <https://thejoecatholic.org/?tag=matthew-1714-21> (laatst geconsulteerd op 2 mei 2019)

wordt meestal gebruik gemaakt van lange vetzurenketens (long-chain triglycerides, LCT) (Bough en Rho, 2007).



**Figuur 4: Cirkeldiagram van het percentage vet, koolhydraten en eiwit waaruit een normaal dieet doorgaans is samengesteld (naar U.S. Department of Agriculture en U.S. Department of Health and Human Services, 2015)** **Figuur 5: Cirkeldiagram van het percentage vet, koolhydraten en eiwit waaruit het klassiek ketogeen dieet is samengesteld (naar: Kossoff en Wang, 2013)**

### 3.6.1.3 Nevenwerkingen

Patiënten die op het KD staan kunnen bepaalde nevenwerkingen ervaren. Deze nevenwerkingen zijn doorgaans van voorbijgaande aard en kunnen eventueel behandeld of zelfs voorkomen worden. Bijvoorbeeld door voor de start van het dieet niet te vasten en preventief supplementen te gebruiken. Bij ingang van het dieet kunnen gastro-intestinale klachten, gewichtsverlies, constipatie, acidose, hypoglycemie, dehydratatie en lethargie optreden. Op langere termijn kunnen nierstenen, dyslipidemia, langzamere groei en verminderde botdensiteit met als gevolg botfracturen ontstaan (Freeman et al., 2007; Kossoff en Wang, 2013). De dyslipidemie, waaronder vooral hypercholesterolemie, stabiliseert doorgaans na een paar maanden, waarna de waardes terug naar beneden zakken. De kans op nierstenen kan aanzienlijk verkleind worden door de urine te alkaliseren met behulp van orale kaliumcitraat supplementen (Freeman et al., 2007). In zeldzame gevallen is een veranderde mentale status, tevens met coma, waargenomen. Uitzonderlijk wordt ook alopecie gezien, maar dunner wordend haar komt frequenter voor (Nordli en De Vivo, 1997). Sterfte bij patiënten die op dit dieet staan komt voor, maar een link tussen de sterfte en het dieet is nog niet gevonden (Freeman et al., 2007). Cardiovasculaire complicaties ten gevolge van langdurige arteriosclerose is niet vastgesteld als mogelijke bijwerking, maar omdat het wel een mogelijk risico vormt is verder onderzoek hiernaar uitgewezen (Nordli en De Vivo, 1997).

### 3.6.1.4 Effectiviteit

In de loop der jaren hebben diverse studies plaatsgevonden die de effectiviteit van het KD hebben onderzocht. Het KD is bewezen effectief in de behandeling van therapieresistente epilepsie (Kossoff en Wang, 2013; Felton en Cervenka, 2015) en behaalt soms zelfs betere succesresultaten dan de nieuwere AEDs (Lefevre en Aronson, 2000). Het KD kan bij zowel volwassenen als kinderen worden gebruikt, maar betere resultaten worden doorgaans bij kinderen behaald (Stafstrom, 2004). Een verklaring hiervoor kan liggen bij het feit dat kinderen meer ketonlichaam produceren na een periode van vasten vergeleken met volwassenen, terwijl de glucoseconcentraties in het serum bij volwassenen en kinderen hetzelfde blijven (Haymond et al., 1983). Ook neemt de capaciteit van de hersenen om ketonen te gebruiken af met de leeftijd (Nordli en De Vivo, 1997). Algemeen gezien zorgt het KD bij 50 tot 60% van de kinderen met epilepsie voor een reductie in aanvalsfrequentie van meer dan 50%. Bij ongeveer 30% van de kinderen kan het KD zelfs resulteren in een daling in aanvalsfrequentie van meer dan 90%. Circa 10% van de kinderen kan zelfs volledig aanvalsvrij worden (Freeman et al., 2007;

Kossoff en Wang, 2013; Felton en Cervenka, 2015). Noteringen van volledige aanvalsvrijheid jaren na het stoppen van het KD, zouden erop kunnen duiden dat het KD behalve anticonvulsief ook anti-epileptogeen is (Hemingway et al., 2001; Stafstrom, 2004).

### 3.6.1.5 Werkingsmechanisme

Bij het KD vindt door een overschakeling van een dieet hoog in koolhydraten naar een dieet hoog in vet een verandering in metabolisme plaats. Vet wordt hierdoor de primaire energiebron voor het lichaam (Stafstrom, 2004). Via lipolyse worden vetten afgebroken tot vrije vetzuren die door bijna elk orgaan kunnen worden gebruikt. Hoewel de hersenen zelf vrije vetzuren niet kunnen oxideren en gebruiken als energiebron, kan dit orgaan wel ketonen gebruiken (Haymond et al., 1983). Bij het KD worden grote gehalten vet in de lever afgebroken tot ketonlichamen, die vervolgens circuleren naar de hersenen en via de krebscyclus en oxidatieve fosforylatie tot adenosinetrifosfaat (ATP) worden gemetaboliseerd (Stafstrom, 2004). Ondanks dat het KD al bijna een eeuw met succes wordt toegepast in de behandeling van epilepsie is het echter nog steeds onbekend hoe deze verandering in metabolisme bijdraagt aan de anticonvulsieve effecten. Momenteel bestaan verschillende theorieën over het onderliggende werkingsmechanisme, waaronder een direct effect van ketonen, een gewijzigd energiemetabolisme, veranderingen met betrekking tot neurotransmitters en een restrictie in glucose (Martlé et al., 2014; Rho, 2017). Behalve deze mogelijke fysiologische mechanismen, bestaan nog meer theorieën waarnaar onderzoek wordt gedaan en hoewel het nog steeds niet duidelijk is wat precies het onderliggende werkingsmechanisme is, wordt wel gedacht dat het in ieder geval om een multifactorieel werkingsmechanisme gaat (Martlé et al., 2014; Rho, 2017).

#### 3.6.1.5.1 Direct effect van ketonen

Een van de direct zichtbare effecten van het KD is het optreden van ketonemie en ketonurie. Hierom werd voor lange tijd gedacht dat ketonlichamen anticonvulsieve eigenschappen hadden (Stafstrom, 2004). Van de drie ketonen die vrijkomen in het lichaam,  $\beta$ -hydroxyboterzuur (BHB), acetoacetaat (ACA) en aceton, is BHB het voornaamste ketonlichaam dat wordt gemeten in het bloed. Na de start van het KD treedt binnen enkele uren ketonemie op, terwijl ideale aanvalscntrole pas dagen tot weken later optreedt. Hoewel dus een significante stijging van BHB wordt gezien, lijkt deze stijging niet te correleren met de aanvalscntrole waardoor BHB geen directe anti-epileptische eigenschappen lijkt te hebben. Hoewel gedacht wordt dat aceton en ACA wel anticonvulsieve eigenschappen hebben, kunnen directe anti-epileptische effecten niet worden bewezen. Het lijkt echter wel dat een bepaalde graad van ketose en de veranderingen in het metabolisme die hierbij optreden noodzakelijk zijn voor de anti-epileptische effecten van het dieet (Stafstrom, 2004; Bough en Rho, 2007). Of een correlatie bestaat tussen aanvalscntrole en hoogte van de ketonemie is niet duidelijk (Stafstrom, 2004).

Behalve anti-epileptische eigenschappen lijken ketonen ook neuroprotectief te zijn door middel van antioxiderende effecten (McNally en Hartman, 2012). Bij epilepsie treedt namelijk mitochondriale disfunctie op met als gevolg vorming van reactieve zuurstofcomponenten (reactive oxygen species, ROS). Ketonen kunnen de productie van ROS inhiberen door te zorgen voor verhoogde expressie van mitochondriale ontkoppelingproteïnen (Stafstrom, 2004).

#### 3.6.1.5.2 Gewijzigd energiemetabolisme

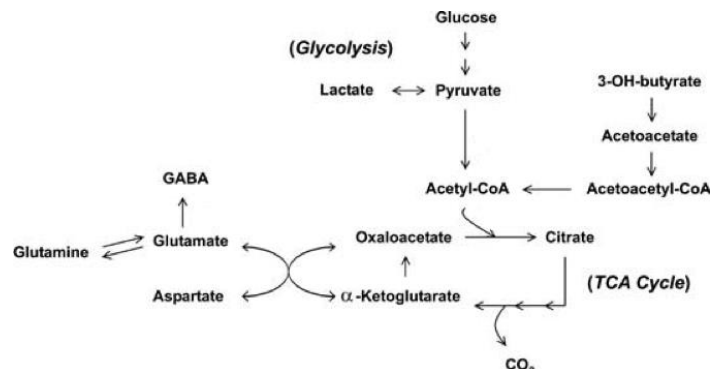
Het KD zorgt, door de omschakeling van glucose naar vet als primaire brandstofbron, voor een verandering in energiemetabolisme (Schwartzkroin, 1999). Bij dit metabolisme, waar ketonen worden gevormd en gemetaboliseerd, wordt meer ATP gevormd, wat resulteert in een grotere energiereserve in de hersenen met een stijging in de ATP tot adenosinedifosfaat (ADP) ratio (Stafstrom, 2004; Schwartzkroin, 1999). Doordat meer energie beschikbaar is voor cellulaire processen in de hersenen kan dit leiden tot een verminderde cellulaire excitabiliteit (Stafstrom, 2004). Een andere belangrijke hypothese waarbij het gewijzigde energiemetabolisme invloed heeft op de aanvalsdrempel gaat over de ATP-gevoelige  $K_{ATP}$  kanalen. Bij lage ATP concentraties worden de  $K_{ATP}$  kanalen geopend, waardoor de cel gaat hyperpolariseren en het dus moeilijker wordt om neuronen te exciteren (Schwartzkroin, 1999). Deze hypothese spreekt echter de voorgaande theorie tegen waarbij beweert wordt dat juist een



stijging in energie en dus ATP plaatsvindt tijdens het KD. Volgens Schwartzkroin (1999) is de aanwezigheid van microdomen in de cel waarin  $K_{ATP}$  kanalen zitten, waar de beschikbaarheid van ATP tijdens het KD selectief verminderd is, een mogelijke verklaring voor deze contradictie.

### 3.6.1.5.3 Neurotransmitters

Een andere belangrijke hypothese over het werkingsmechanisme van het KD gaat over veranderingen in hoeveelheden neurotransmitters (Rho, 2017). Gamma-aminoboterzuur (GABA) wordt gezien als belangrijkste inhiberende neurotransmitter in de hersenen (McNally en Hartman, 2012) en wordt gevormd uit glutamaat. Glutamaat kan behalve in GABA ook via transaminatie met oxaalacetaat worden omgezet in aspartaat. Bij patiënten die op het KD staan, worden behalve de vorming van acetyl-CoA uit pyruvaat ook



**Figuur 6: Schematische weergave van de vorming van GABA uit glutamaat en de rol van ketonen in dit proces (naar: Bough en Rho, 2007)**

alle ketonen omgezet naar acetyl-CoA. Deze grotere hoeveelheid acetyl-CoA wordt daarna samen met oxaalacetaat gebruikt in de krebscyclus om citraat te vormen. Door deze reactie blijft minder oxaalacetaat over voor de vorming van acetaat, met als gevolg dat meer glutamaat beschikbaar is voor de vorming van GABA (figuur 6) (Bough en Rho, 2007).

Behalve de rol van GABA lijkt glutamaat ook een rol spelen in de aanvalscntrole. Glutamaat is een belangrijke exciterende neurotransmitter in de hersenen (McNally en Hartman, 2012). Chloride-ionen activeren de vesiculaire glutamaat transporters (VGLUTs) waardoor glutamaat presynaptisch kan worden vrijgesteld. De ketonlichamen BHB en ACA gaan in competitie met chloride-ionen voor de activatie van VGLUT waardoor de glutamaatvrijstelling wordt onderdrukt en bijgevolg een verminderde excitatie van de hersenen optreedt (Rho, 2017).

### 3.6.1.5.4 Glucose

Behalve ketonemie, treedt bij het KD ook een vermindering van glucose in het bloed op. Hierdoor ontstond de theorie dat behalve ketose ook een restrictie in glucose een belangrijke rol in de anti-epileptische eigenschappen van het dieet speelt (Bough en Rho, 2007). Bewijs hiervoor was dat na intraveneus toedienen van glucose de ketonemie verdwijnt en epileptische aanvallen opnieuw beginnen (Huttenlocher, 1976; Puchowicz et al., 2000). Ook zorgt een daling van glucose voor een daling van ATP, wat weer bijdraagt aan bovenstaande besproken theorie over de anticonvulsieve effecten door het openen van de ATP-gevoelige  $K_{ATP}$  kanalen (Schwartzkroin, 1999). Experimenten met 2-deoxyglucose (2-DG) bekrachtigen de hypothese van glucose restrictie (Bough en Rho, 2007). Het toevoegen van 2-DG zorgt namelijk voor het verhogen van de aanvalsdrempel (Stafstrom et al., 2009). Dit doet 2-DG door te werken als een glucose analoog dat de glycolyse inhibeert door de vorming van glucose-6-fosfaat te voorkomen door inhibitie van fosfogluco-isomerase (Bough en Rho, 2007). Ook door het toevoegen van fructose-1,6-bifosfaat wordt de glycolyse indirect gehinibeerd wat ook tot anticonvulsieve effecten heeft gezorgd (Lian et al., 2007).

### 3.6.1.6 In de diergeneeskunde

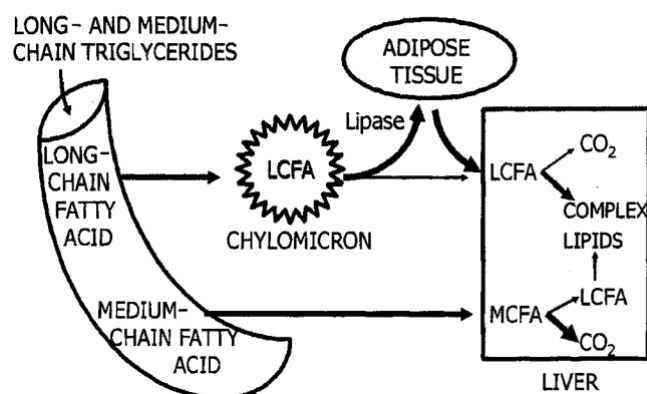
Momenteel heeft slechts één studie plaatsgevonden die het KD bij honden over een periode van zes maanden heeft onderzocht (Patterson et al., 2005). Hoewel bij de honden die het KD kregen hogere ketonwaarden werden gemeten dan bij de controlegroep, werd een verschil in aanvalsfrequentie tussen beide groepen niet waargenomen. Het probleem bij deze studie is dat maar twaalf honden de studie voltooid hebben en dat daardoor de statistische betrouwbaarheid erg klein is. Volgens de auteurs zouden minimaal 22 honden noodzakelijk zijn voor een significant betrouwbare statistische uitkomst.

Op basis van deze studie alleen kan dus niet met zekerheid besloten worden dat het KD bij honden geen effect heeft. Een mogelijke verklaring voor het uitblijven van de anticonvulsieve effecten van het KD is de hoogte van de ketonemie (Gilbert et al., 2000). Ondanks dat bij deze studie een stijging in ketonen werd waargenomen, lijken deze waarden lager te liggen dan de ketonwaarden bij kinderen die succesvol op het KD staan (Martlé et al., 2011). Bekend is dat de ketonemie bij honden veel trager en met lagere waarden ontwikkeld dan bij de mens (Crandall, 1941). Zo hebben Puchowicz et al., (2000) aangetoond dat het moeilijker is om ketose bij honden te induceren. Door het toevoegen van R,S-1,3-butanediol diacetoacetaat, een precursor van ketonlichamen, was de hoogte van ketonemie bij honden lager dan bij kinderen die dezelfde hoeveelheden kregen toegediend.

### 3.6.2 Middellange Vetzuurketen Dieet

#### 3.6.2.1 Verschil met het klassieke KD

Een mogelijk alternatief voor het klassieke KD is het middellange vetzuurketen (medium-chained triglycerides, MCT) dieet, dat sinds 1971 wordt gebruikt in de behandeling van epilepsie (Liu, 2008; Kossoff en Wang, 2013). In dit dieet wordt gebruik gemaakt van MCTs (C6-C12) in tegenstelling tot de LCTs die doorgaans in het klassieke KD worden gebruikt (Freeman et al., 2007; Liu, 2008). Een groot voordeel van MCTs is dat MCTs veel efficiënter worden verteerd en opgenomen. Doordat ze kleiner zijn dan LCTs hoeven ze niet verpakt te worden in chylomicronen voor transport door de perifere circulatie, maar kunnen ze direct via de portale circulatie worden opgenomen in de lever (figuur 7) (St-Onge, 2005). Bovendien worden alle MCTs via  $\beta$ -oxidatie gemetaboliseerd met vooral de vorming van ketonen in tegenstelling tot de LCTs waarbij een deel opnieuw wordt opgeslagen als vet (Puchowicz et al., 2000). Daarenboven hebben diverse studies aangetoond dat MCTs meer ketogeen zijn dan LCTs, waardoor hiervan minder geconsumeerd hoeft te worden (Freeman et al., 2007; Liu, 2008). Dit laat meer ruimte in het dieet over voor koolhydraten, waardoor het dieet smakelijker wordt gevonden en dus makkelijker vol te houden is. Voor de samenstelling van macronutriënten wordt ongeveer 70% vet, 20% koolhydraten en 10% eiwit gebruikt (figuur 8). Hierdoor komt de ketogene ratio op 1.2:1 van gram vet tot gram eiwit en koolhydraten samen te liggen. Dit is minder dan de 4:1 ketogene ratio dat doorgaans gebruikt wordt in het klassieke KD (Liu, 2008; Kossoff en Wang, 2013)). Bewezen is dat het effect op de aanvalscntrole gelijkaardig aan het klassieke KD is (Sills et al., 1986; Freeman et al., 2007; Liu, 2008).



**Figuur 7: Schematische weergave van de vertering en het transport naar de lever van LCTs en MCTs. LCTs worden eerst verpakt in chylomicronen waarna ze getransporteerd worden naar de lever waarbij een deel wordt opgeslagen in vet. MCTs worden direct via de portale circulatie naar de lever getransporteerd (uit: St-Onge, 2005)**

#### 3.6.2.2 Nevenwerkingen

Een groot nadeel aan dit dieet is dat, vergeleken met het klassieke KD, hier meer nevenwerkingen optreden. Deze nevenwerkingen zijn vooral van gastro-intestinale aard, gaande van braken, diarree, misselijkheid en buikkrampen (Freeman et al., 2007). Door de dosis MCTs te verlagen of de MCTs in kleine porties samen met eten te nemen kunnen de gastro-intestinale klachten verlichten (Sills et al., 1986). Een bijkomend nadeel is dat het, vergeleken met het klassieke KD, langer duurt voordat de epileptische aanvallen onder controle zijn. Dit komt omdat de hoeveelheid MCTs slechts langzaam verhoogt kunnen worden om zo min mogelijk last van nevenwerkingen te krijgen. Ook is MCT olie een

duur product en kunnen patiënten die behandeld worden met valproïnezuur niet op dit dieet staan, gezien de combinatie van valproïnezuur en MCTs leverfalen kunnen veroorzaken (Liu, 2008).

### 3.6.2.3 In de diergeneeskunde

Bij honden is het bekend dat voeren van supplementen met MCTs zorgen voor een verbeterde cognitieve functie. Ook resulteert dit, net zoals bij mensen, in een significante ketonemie zonder dat voor de start van het dieet een periode van vasten noodzakelijk is (Pan et al., 2010). Onlangs vond een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie plaats die het effect van verschillende concentraties MCTs bij honden met het cognitieve dysfunctie syndroom

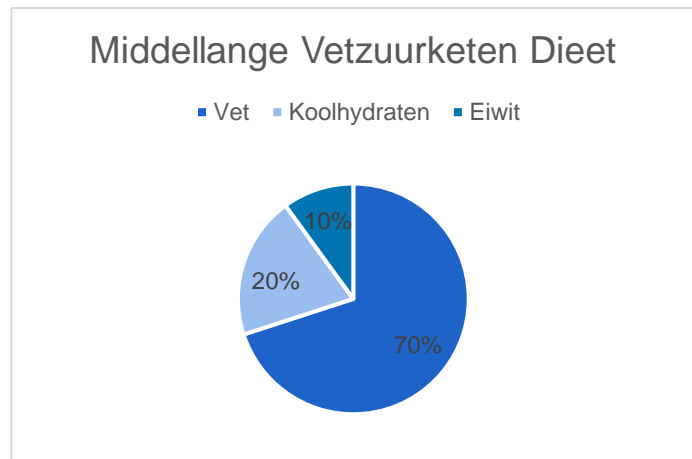
onderzocht (CDS) (Pan et al., 2018). Tijdens deze studie vond een significante vermindering plaats van klachten die bij het CDS werden gezien bij de honden die op een 6,5% MCT dieet stonden vergeleken met de honden die op het controledieet stonden. In de groep honden die een 9% MCT dieet kregen, wouden niet alle honden het dieet accepteren. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat MCTs niet smakelijk gevonden worden (Chandler, 2002). De honden die het 9% MCT dieet wel wouden eten verbeterden ook significant (Pan et al., 2018).

Een aantal jaar geleden vond een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-over studie plaats die het effect van het MCT dieet bij honden met idiopathische epilepsie onderzocht (Law et al., 2015). Tijdens deze zes maanden durende studie werd een significante daling in aanvalsfrequentie vastgesteld bij de honden die op het 5,5% MCT dieet stonden. Van de 21 honden die meededen aan de studie resulteerde dit tijdens het MCT dieet bij 3 honden in volledige aanvalsvrijheid, bij 7 honden in een aanvalsreductie van meer dan 50%, bij 5 honden in een aanvalsreductie van minder dan 50% en bij 6 honden vond geen respons plaats op de behandeling. Dit houdt in dat 71,4% van de participanten een positief effect ervaren met MCT supplementen in de behandeling van epilepsie. Volgens de auteurs bewijst deze studie dat het MCT dieet kan bijdragen in de behandeling van therapieresistente epilepsie bij de hond.

Net zoals bij mensen kunnen bij honden gedragsveranderingen worden waargenomen bij epilepsie. Gedragingen die behoren tot Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), zoals vergroot jachtgedrag, excitabiliteit en verlaagde trainbaarheid worden waargenomen. Na het voeren van een MCT dieet is een duidelijke afname van ADHD-achtig gedrag zichtbaar bij honden met idiopathische epilepsie. Ook hebben de honden minder last van angst voor vreemden (Packer et al., 2016).

### 3.6.2.4 Commerciële producten

Momenteel bestaan diverse commerciële producten waarin 5,5% MCTs zitten verwerkt. Hieronder vallen Sanimed Neuro Support en Purina Pro Plan Optiage<sup>5,6</sup>. Recentelijk is Purina met een nieuw veterinair dieet gekomen waarin zelfs 6,5% MCTs zitten (Figuur 9)<sup>7</sup>. Purina Pro Plan Veterinary Diets NeuroCare is op dit moment het enige commerciële diervoeder waarin zulke



**Figuur 8: Cirkeldiagram van het percentage vet, koolhydraten en eiwit waaruit het middellange vetzuurketen dieet is samengesteld (naar: Kossoff en Wang, 2013)**



**Figuur 9: Purina Pro Plan Veterinary Diets NeuroCare bevat 6,5% MCTs**

<sup>5</sup> <https://sanimedveterinarynutrition.nl/sanimed-neuro-support.html> (laatst geconsulteerd op 9 mei 2019)

<sup>6</sup> <https://www.purina-proplan.be/nl/hond/products/optiage/medium-large> (laatst geconsulteerd op 9 mei 2019)

<sup>7</sup> <https://www.proplanveterinarydiets.com/products/nc-neurocare-dog/> (laatst geconsulteerd op 3 mei 2019)

hoge gehalten aan MCTs zitten. Behalve NeuroCare en Optiage heeft Purina nog een diervoeder waarin MCTs zitten verwerkt. In Purina Pro Plan Veterinary Diets Hypoallergenic zitten 1,3% MCTs<sup>8</sup>. Dit is echter wel minder dan de minimaal 5,5% MCTs die tot nu toe zijn onderzocht bij honden met epilepsie.

### 3.6.3 Modified Atkins Dieet

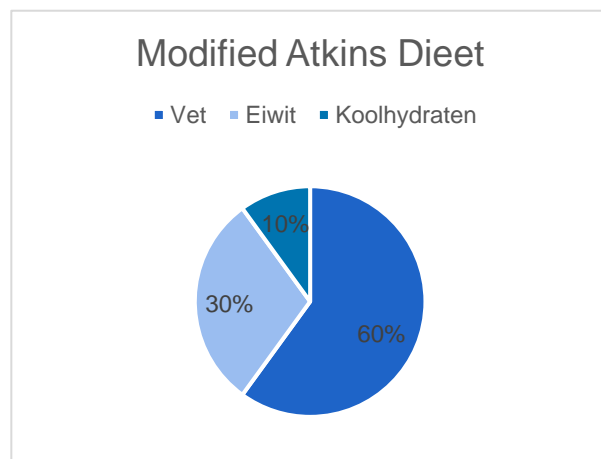
#### 3.6.3.1 Oorsprong

Het modified Atkins dieet (MAD) wordt sinds 2003 in de humane geneeskunde, maar nog niet in de diergeneeskunde, als alternatief voor het klassieke KD in de behandeling van refractaire epilepsie gebruikt (Kossoff et al., 2013). Het werd ontwikkeld in het Johns Hopkins Hospital als poging om een minder streng en smakelijker dieet te voorzien (Kossoff et al., 2003; Kossoff en Dorward, 2008). Het is een variatie op het in de jaren 70 ontwikkelde Atkins dieet dat bedoeld was om overgewicht tegen te gaan. Dit werd bereikt door het reduceren van koolhydraten terwijl de inname van grote hoeveelheden vet wordt aangemoedigd. Door de sterke beperking van koolhydraten worden, net zoals in het klassieke KD, ook in dit dieet ketonen gevormd (Kossoff, 2004; Carrette et al., 2008). Dit doet vermoeden dat het MAD via hetzelfde werkingsmechanisme functioneert als het klassieke KD (Stafstrom, 2004). Meerdere studies hebben aangetoond dat de effectiviteit van het MAD gelijkaardig aan het klassieke KD is (Kossoff en Dorward, 2008). Het MAD varieert van het koolhydraatarme Atkins dieet op drie belangrijke punten (Kossoff et al., 2013):

1. Bij het MAD ligt het doel op aanvalsvermindering, terwijl het Atkins dieet stuurt op gewichtsverlies en een gezondere levensstijl.
2. Het eten van voedsel met een hoog vetgehalte is verplicht in het MAD in tegenstelling tot in het Atkins dieet, waarbij dit enkel getolereerd wordt.
3. Bij het Atkins dieet wordt doorgaans gestart met een inductiefase van 20 gram koolhydraten per dag, wat langzaam wordt verhoogd. Bij het MAD wordt deze inductiefase voor onbepaalde tijd onderhouden.

#### 3.6.3.2 Verschil met het klassieke KD

Het MAD maakt gebruik van een 0,9:1 ketogene ratio van gram vet tot gram eiwit en koolhydraten samen. Dit houdt in dat ongeveer 60% van de dagelijkse calorieopname uit vet wordt gehaald (figuur 10). Dit is minder dan de standaard 4:1 ketogene ratio bij het klassieke KD, waarbij 90% van de dagelijkse calorieopname uit vet wordt gehaald, maar meer dan de 0,3:1 ketogene ratio van een standaard dieet, waarbij ongeveer een derde van de dagelijkse calorieopname uit vetten wordt gehaald (Kossoff, 2004; Kossoff en Dorward, 2008). Het MAD heeft geen specifieke richtlijnen voor de samenstelling van het soort eten, met uitzondering van een restrictie in koolhydraten. Koolhydraten worden voor kinderen beperkt tot 10 gram per dag en voor volwassenen tot 15 of 20 gram per dag. Het type koolhydraat maakt hierbij niet uit (Kossoff en Dorward, 2008). In tegenstelling tot het klassieke KD is er geen beperking in calorie- of vochtopname (Kossoff et al., 2006). Bijkomend hoeft het eten niet gewogen te worden en is er geen restrictie in eiwitopname (Kossoff et al., 2008). Nevenwerkingen die bij het MAD kunnen optreden zijn gelijkaardig als bij het klassieke KD. Het gaat hierbij vooral om gastro-intestinale klachten, zoals braken, buikpijn,



**Figuur 10: Cirkeldiagram van het percentage vet, koolhydraten en eiwit waaruit het modified Atkins dieet is samengesteld (naar: Kossoff, 2004)**

<sup>8</sup> <https://www.purina.co.uk/proplan/veterinarydiets/for-dogs/hypoallergenic-ha.html> (laatst geconsulteerd 10 mei 2019)

constipatie en diarree. Deze bijwerkingen zijn doorgaans mild en van voorbijgaande aard (Kang et al., 2007).

### 3.6.4 Laag Glycemische Index Dieet

#### 3.6.4.1 Oorsprong

Een derde variatie op het klassieke KD is het laag glycemische index dieet (LGID), wat sinds 2002 in de humane geneeskunde wordt gebruikt, maar nog niet is onderzocht in de diergeneeskunde (Rezaei et al., 2018). Omdat de theorie bestond dat behalve een stijging van de ketonen in het bloed ook een daling van de bloedglucose van belang is voor de anti-epileptische eigenschappen van het ketogeen dieet, werd een nieuw dieet ontwikkeld waarbij de bloedglucose zo stabiel mogelijk wordt gehouden, namelijk het LGID (Muzykewicz et al., 2009). Dit wordt bereikt door niet enkel te kijken naar de totale hoeveelheid koolhydraten, maar ook door naar de glycemische index (GI) van koolhydraten te kijken (figuur 11)<sup>9</sup>. De GI geeft aan hoe snel koolhydraten worden omgezet en opgenomen als glucose in het bloed. Wanneer enkel koolhydraten met een GI kleiner dan 50 worden geconsumeerd, vindt nauwelijks een stijging van de bloedglucose plaats. Door enkel koolhydraten op te nemen die nauwelijks invloed op de bloedglucose hebben, kunnen per dag meer koolhydraten, 40 tot 60 gram, in totaal worden gegeten, waardoor het LGID als minst strenge KD wordt gezien (Pfeifer en Thiele, 2005; Muzykewicz et al., 2009; Rezaei et al., 2018).



**Figuur 11: voorbeelden van verschillende soorten voedsel en hun glycemische index**

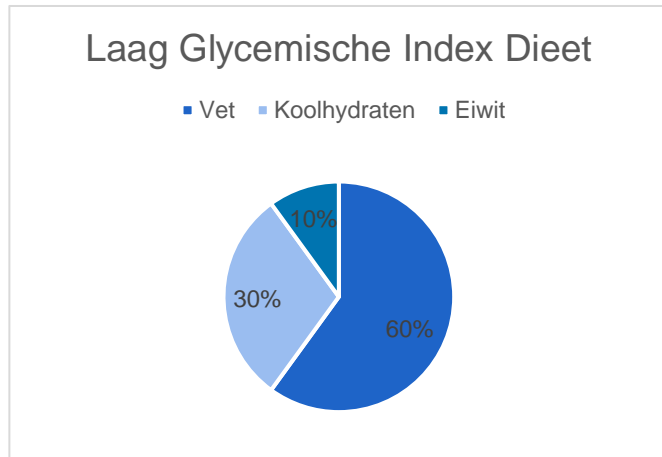
Verschillende factoren hebben invloed op de GI van voedingsmiddelen: de partikelgrootte, het type zetmeel, de zetmeel gelatinisatie, de aanwezigheid van vet en de zuurgraad. Behalve deze factoren speelt ook de aanwezigheid van vezels een rol in de bepaling van de GI. Hoewel ze vaak als koolhydraten worden gerekend worden ze anders geabsorbeerd. Bovendien hebben vezels ook invloed op de absorptiesnelheid en bijgevolg de GI (Pfeifer et al., 2008).

#### 3.6.4.2 Verschil met andere varianten van het KD

De samenstelling van het LGID komt grotendeels overeen met de samenstelling van het MAD. In beide diëten worden ongeveer dezelfde verhoudingen van macronutriënten gebruikt, namelijk 60% vet, 30% eiwit en 10% koolhydraten (figuur 12) (Pfeifer et al., 2008; Kossoff et al., 2013). Het grote verschil tussen de twee diëten heeft betrekking op de samenstelling en hoeveelheid koolhydraten. Bij het MAD wordt immers niet gekeken naar het type koolhydraat, in tegenstelling tot bij het LGID, waarbij enkel koolhydraten met een lage GI mogen worden geconsumeerd. Een ander verschil met het MAD is dat bij het LGID geen ketonen in de urine worden gezien. Het LGID wordt daarom voornamelijk gebruikt bij patiënten die veel neveneffecten ervaren, veroorzaakt door de hoge vetgehaltes en hoge concentratie ketonen in het bloed, bij gebruik van het MAD (Kossoff et al., 2013). Dat ketonen niet in de urine worden teruggevonden is het gevolg van een kleinere stijging van de concentratie ketonen in het bloed,

<sup>9</sup> <https://www.lark.com/blog/glycemic-index-foods-list> (laatst geconsulteerd op 3 mei 2019)

vergeleken met andere ketogene diëten (Kossoff en Wang, 2013). In een studie van Pfeifer en Thiele (2005) bleek echter dat het LGID niet minder effectief is vergeleken met het klassieke KD. Dit is tegenstrijdig met voorgaande suggesties dat de hoogte van ketosis correleert met de effectiviteit. Niettemin zijn meerdere studies nodig die de effectiviteit van het LGID bevestigen (Rezaei et al., 2018). Verder worden minder neveneffecten bij het LGID gerapporteerd dan bij andere soorten KD. De bijwerkingen die worden gezien zijn mild en omsluiten constipatie, braken, diarree, lethargie en gewichtsverlies. Het vermoeden bestaat dat de neveneffecten het gevolg zijn van een stijging van de zuurgraad in het bloed. Momenteel ontbreken echter relevante bloedsuitslagen van patiënten die bijwerkingen ervaren, waardoor dit niet met zekerheid te zeggen valt (Pfeifer en Thiele, 2005; Muzykewicz et al., 2009; Rezaei et al., 2018). Additioneel kan het LGID worden gestart zonder een periode van vasten en hoeft eten niet gewogen te worden, wat het LGID voor veel patiënten toegankelijker maakt (Pfeifer en Thiele, 2005; Kossoff en Wang, 2013).



**Figuur 12: Cirkeldiagram van het percentage vet, koolhydraten en eiwit waaruit het Laag Glycemische Index Dieet is samengesteld (naar: Pfeifer et al., 2008)**

### 3.6.5 Essentiële vetzuren supplementen

De hersenen bestaan voor een groot deel uit vet, waarvan circa 30% is samengesteld uit meervoudige onverzadigde vetzuren (polyunsaturated fatty acid, PUFA) (Taha et al., 2010). Deze PUFAs zijn betrokken in diverse processen in de hersenen en onder te verdelen in omega 3- en omega 6-vetzuren, waarvan het grootste gedeelte bestaat uit omega 3-vetzuren (Taha et al., 2010; Martlé et al., 2014). Deze omega 3-vetzuren zijn essentieel voor de normale ontwikkeling en functie van de hersenen. Een tekort kan bijdragen aan het ontstaan van diverse neurologische aandoeningen (Schlanger et al., 2002). Docosahexaeenzuur (DHA) heeft het grootste en belangrijkste aandeel van de omega 3-vetzuren in de hersenen. Het is een belangrijk onderdeel van de neuronale membranen en is via verschillende mechanismen betrokken in de neuronale functie. Andere omega 3-vetzuren, zoals alfa-linoleenzuur (ALA) en eicosapentaeenzuur (EPA), maken een veel kleiner deel uit van de PUFAs in de hersenen. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat een deel van deze vetzuren wordt omgezet in DHA en een ander deel via  $\beta$ -oxidatie wordt omgezet in andere vetten. Hierdoor is de specifieke functie van ALA en EPA in de hersenen nog niet bekend (Taha et al., 2010).



**Figuur 13: Commercieel beschikbare zalmolie, bron van omega 3- en omega 6-vetzuren**

Voedsel is de belangrijkste bron voor PUFAs. Omega 6-vetzuren worden vooral uit dierlijke bronnen of plantaardige olie gehaald. Omega 3-vetzuren worden vooral in vis gevonden, maar ook in sommige noten. De plantaardige bron van omega 3-vetzuren bevat echter vooral ALA. Omdat vooral DHA en EPA belangrijk zijn in de behandeling van epilepsie en ALA slechts gedeeltelijk, tot 7%, wordt omgezet in DHA, wordt in de behandeling van epilepsie liever gekozen voor vis (figuur 13)<sup>10</sup> (Taha et al., 2010).

<sup>10</sup> <https://www.canispurus.be/webshop/zalmolie/> (laatst geconsulteerd op 3 mei 2019)

### 3.6.5.1 *Werkingsmechanisme*

Het idee dat omega 3-vetzuren anti-epileptische eigenschappen bezit is ontstaan uit twee verschillende aanleidingen (Taha et al., 2010). Allereerst door het succesvolle gebruik van het KD in de behandeling van epilepsie. Bij patiënten die op dit dieet staan is waargenomen dat de plasmaconcentraties van omega 3-vetzuren verhoogd zijn, ondanks dat dit type van vetten geen standaard onderdeel is in het dieet (Rho, 2017). Ten tweede hebben omega 3-vetzuren een bewezen beschermende werking tegen cardiale aritmieën door middel van het reduceren van de hyperexcitabiliteit van cardiomyocyten. Omdat bij epilepsie hyperexcitabiliteit van de hersenen optreedt ontstond de gedachte dat via een gelijkaardig mechanisme omega 3-vetzuren konden bijdragen in de behandeling van epilepsie (Taha et al., 2010). Deze verminderde excitabiliteit van cardiomyocyten wordt bereikt door de partiële inhibitie van de omega 3-vetzuren op spanningsafhankelijke ionkanalen. Vooral door de inwerking van DHA op spanningsafhankelijke natriumkanalen (voltage-dependent sodium channel, VDSC) wordt het ontstaan van cardiale actiepotentialen vermeden (Xiao en Li, 1999). De modulatie van de VDSC door DHA wordt dan ook als de meest gebruikte hypothese over het mogelijke anti-epileptische werkingsmechanisme van PUFA's gezien (Taha et al., 2010). Dat een aantal humane anti-epileptica, bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine, lamotrigine en zonisamide, gedeeltelijke inhibitie van de VDSC geven ondersteunt deze hypothese (Bazil, 2002; Taha et al., 2010).

Behalve deze hypothese bestaan nog twee andere theorieën. Ten eerste door het activeren van peroxisoom proliferator-geactiveerde receptoren (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR). Bepaalde studies hebben namelijk aangetoond dat selectieve agonisten van PPAR $\alpha$  en PPAR $\gamma$  de aanvalsdrempel verhogen. Doordat PUFA's deze receptoren activeren hebben ze mogelijk een bijkomende rol in de aanvalscntrole (Taha et al., 2010). Ten tweede door het antagoniseren van de neuro-inflammatie (Taha et al., 2010). In patiënten met epilepsie zijn verhoogde waarden van prostaglandines, cytokines en ROS waargenomen (Ferrari et al., 2008). Bewezen is dat medicatie die zorgen voor een verminderde cytokineproductie anti-epileptisch werken. Omega 3-vetzuren, vooral EPA en DHA, hebben ontstekingsremmende eigenschappen en verhinderen de productie van deze pro-inflammatoire mediators (Taha et al., 2010). Bovendien vormen ze zelf anti-inflammatoire prostaglandines. Na het toevoegen van omega 3-vetzuren zijn dan ook lagere waarden van ontstekingsmediators in het plasma waargenomen (Yuen et al., 2005).

### 3.6.5.2 *Voordelen ten opzichte van het KD*

Omega 3-vetzuren zijn vanwege meerdere voordelen boven het KD te verkiezen. Zo worden neveneffecten niet tot nauwelijks waargenomen bij toevoeging van omega 3-vetzuren. Slechts een aantal studies geven aan dat toevoeging van omega 3-vetzuren een verhoging van ROS kan veroorzaken, wat kan bijdragen aan de veroudering van de hersenen (Hatanaka et al., 2006; Obajimi et al., 2007). In meerdere andere studies is deze link echter nooit aangetoond en zelfs hoge doseringen van vetzuren veroorzaakte geen stijging in ROS. Het werkt juist voordelig voor de gezondheid (Sarkadi-Nagy et al., 2003; Richard et al., 2008). Behalve dat het cardioprotectief werkt geeft het nog een extra bescherming tegen hartaandoening door verhoging van high density lipoproteïne (HDL) en verlaging van triglyceriden. Een extra voordeel is dat omega 3-vetzuren goedkoop zijn en direct beschikbaar zijn als supplement (Taha et al., 2010).

### 3.6.5.3 *In de diergeneeskunde*

Ondanks dat omega 3-vetzuren tegenwoordig aangewend kunnen worden als aanvullende therapie in de behandeling van epilepsie bij de hond bestaat weinig wetenschappelijk bewijs voor de daadwerkelijke positieve effecten hiervan in het bestrijden van epilepsie (Scorza et al., 2013). De eerste studie die de rol van omega 3-vetzuren in de behandeling van epilepsie bij de hond onderzocht vond plaats in 2009 (Scorza et al., 2009). Een 2 jaar oude, vrouwelijke Duitse Dog met therapieresistente idiopathische epilepsie kreeg bovenop de behandeling met fenobarbital supplementen met omega 3-vetzuren toegediend, wat resulteerde in een aanvalsreductie van 85%. Een aantal jaar later vond een tweede studie plaats op een grotere groep honden (Matthews et al., 2012). Het ging om een geblindeerde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarbij vijftien honden met idiopathische epilepsie

behandeld werden met omega 3-vetzuren. Bij dit onderzoek vond echter geen significante reductie in aanvalsfrequentie of -erigheid plaats. Hoewel het hier gaat om een studie met een grotere omvang, zijn meer onderzoeken op grotere schaal aangeraden om de statistische nauwkeurigheid te vergroten (Scorza et al., 2013).

Hoewel in beide studies geen nevenwerkingen werden waargenomen (Scorza et al., 2009; Matthews et al., 2012) is dit wel iets om rekening mee te houden bij het kiezen van omega 3-vetzuren als add-on therapie. Mogelijke bijwerkingen die zijn onderzocht omvatten veranderingen in bloedplaatjes functie, wondheling, immunologische functie, insuline gevoeligheid en glycemische controle. Ook kunnen gewichtstoename, gastro-intestinale bijwerkingen en mogelijke blootstelling aan toxische stoffen optreden. Deze nevenwerkingen zijn echter waarschijnlijk dosisafhankelijk, waardoor omega 3-vetzuren allicht veilig gebruikt kunnen worden in de behandeling van epilepsie wanneer onder de 370 milligram per kilogram metabool lichaamsgewicht wordt gebleven (Lenox en Bauer, 2013).

### 3.6.6 Hypoallergeen dieet

#### 3.6.6.1 *In de humane geneeskunde*

In de humane geneeskunde wordt al jaren gesproken over de mogelijkheid dat voedselallergie epilepsie kan veroorzaken (Frediani et al., 2004). Aangetoond is dat kinderen met allergieën, waaronder voedselallergie, een grotere kans hebben om epilepsie te ontwikkelen (Silverberg et al., 2014). Ondanks dat meerdere studies zijn gedaan, is een directe link tussen epilepsie en voedselallergie nog niet bewezen (Frediani et al., 2004). Egger et al., (1989) demonstreerde echter wel dat kinderen met epilepsie en migraine succesvol behandeld konden worden met een hypoallergeen dieet. Kinderen die enkel epilepsie hadden verbeterden alleen niet op dit dieet.

#### 3.6.6.2 *In de diergeneeskunde*

Slechts één enkele studie in de diergeneeskunde heeft deze link bij honden onderzocht (Luján et al., 2004). In deze studie werden acht honden met therapieresistente epilepsie behandeld met een hypoallergeen dieet. Bij zeven van de acht honden kon hierdoor een betere aanvalscntrole worden bereikt. Vier honden werden naderhand uitgedaagd met ander voer, waarna de epileptische aanvallen terugkwamen. Ook Collins (1994) heeft het over twee verschillende honden met epileptische aanvallen. Na het toepassen van een eliminatiedieet stopten de aanvallen bij beide honden. Vervolgens werd bij één van de twee honden het oude dieet opnieuw geprobeerd, waarna de hond weer last kreeg van aanvallen. Dit zou kunnen wijzen op een mogelijke relatie tussen voedselallergie en epilepsie bij de hond, maar verdere diagnostiek en opvolging ontbreken, waardoor dit niet met zekerheid te concluderen valt (Thomas, 2000). Hoewel meerdere studies met een groter aantal honden noodzakelijk zijn voor het verder onderzoeken van de mogelijke rol dat een hypoallergeen dieet kan spelen in de behandeling van epilepsie bij de hond (Muñana, 2013) kan het geen kwaad om een hypoallergeen dieet te proberen bij honden met therapieresistente epilepsie (Thomas, 2000).

### 3.6.7 Rauw vlees

Op dit moment bestaat een populaire theorie dat commercieel voer, door de toegevoegde stoffen die erin zitten, epilepsie bij de hond kan veroorzaken. Door honden met rauw vlees te voeren zou het mogelijk zijn epileptische aanvallen te verminderen of zelfs te genezen<sup>11,12</sup>. Studies die de rol van rauw vlees in de behandeling van epilepsie bij de hond onderzoeken bestaan echter momenteel nog niet. Recentelijk is wel aangetoond dat honden die rauw vlees gevoerd krijgen hoge gehalten aan gamma-hydroxyboterzuur en GABA in hun ontlasting hebben (Schmidt et al., 2018). Gekend is dat GABA de belangrijkste inhibitorische neurotransmitter in de hersenen is (McNally en Hartman, 2012). Doordat gamma-hydroxyboterzuur een metabool van GABA is, werkt deze misschien ook als inhibitorische

<sup>11</sup> <https://www.haaksbarf.nl/epilepsie-bij-honden/> (laatst geconsulteerd op 1 mei 2019)

<sup>12</sup> <https://www.tollertales.nl/gezondheid/epilepsie> (laatst geconsulteerd op 1 mei 2019)



neurotransmitter. Door de grote aanwezigheid van beide stoffen in de ontlasting bestaat de mogelijkheid dat rauw vlees een rol kan spelen in de behandeling van epilepsie, maar verder onderzoek is noodzakelijk (Schmidt et al., 2018). Aan de andere kant is bewezen dat door de consumptie van rauw vlees honden besmet kunnen worden met *Toxoplasma gondii* en *Neospora caninum* (Thomas, 1998; Silva en Machado, 2016). Bij aantasting van de hersenen kunnen toxoplasmose en neosporose epileptische aanvallen veroorzaken (Thomas, 1998).

## 4 Discussie

Epilepsie blijft een belangrijke chronische neurologische aandoening die 0,6 tot 18% van de totale hondenpopulatie treft (Kearsley-Fleet et al., 2013; Berendt et al., 2015; Law et al., 2015; Volk, 2015). Hoewel de drie in de diergeneeskunde geregistreerde AEDs bij de meeste honden een succesvol resultaat geven blijkt een kwart tot een derde van de honden met epilepsie therapieresistent te zijn (Lane en Bunch, 1990; Thomas, 2000; Law et al., 2015).

Momenteel wordt in de humane geneeskunde steeds meer gebruik gemaakt van nieuwe AEDs in de behandeling van therapieresistente epilepsie. In de diergeneeskunde is hiernaar echter maar weinig onderzoek gedaan waardoor de werking en veiligheid van deze AEDs niet gegarandeerd kunnen worden (Charalambous et al., 2016). Behalve nieuwere AEDs wordt in de humane geneeskunde ook steeds meer succesvol gebruik gemaakt van diëtaire therapieën in de behandeling van refractaire epilepsie. Om te voorkomen dat honden met therapieresistente epilepsie worden geëuthanaseerd of sterven tijdens een aanval wordt steeds meer onderzoek gedaan naar alternatieve behandelmethoden, waaronder diëtaire therapieën (Martlé et al., 2014; Felton en Cervenka, 2015).

Niet alleen bij mensen, maar ook bij honden is het bekend dat het dieet een belangrijke rol kan spelen in de behandeling van epilepsie. Zo heeft het chloridegehalte in de medicamenteuze behandeling invloed op de KBr serumconcentraties, waardoor het belangrijk is om een stabiel dieet te voeren om zo intoxicaties of slechte aanvalscntrole te voorkomen (Bhatti et al., 2015).

Voor de alternatieve diëtaire therapieën die toegepast worden in de humane geneeskunde hebben in de diergeneeskunde momenteel relatief weinig vergelijkende studies plaatsgevonden. Het klassieke KD wordt sinds 1921 veelvuldig gebruikt in de behandeling van epilepsie in de humane geneeskunde en verscheidende studies hebben de effectiviteit onderzocht (Kossoff en Wang, 2013). Bij honden heeft slechts één studie plaatsgevonden (Patterson et al., 2005). Ondanks dat hogere ketonwaardes werden gemeten bij de honden op dit dieet, werd geen verschil in aanvalsfrequentie gezien tussen de controle groep en de groep op het KD. Omdat slechts 12 honden de studie hebben voltooid, kan volgens de auteurs op basis van deze studie niet besloten worden dat het KD niet werkt bij honden met epilepsie. Minimaal 22 honden zijn nodig voor een significant betrouwbare statistische uitkomst, waardoor aangeraden wordt meer studies, met meer dieren te doen, om de effectiviteit te onderzoeken.

Doordat het werkingsmechanisme nog niet bekend is (Rho, 2017), valt het moeilijk te zeggen wat het verschil in effectiviteit tussen mens en hond kan zijn. Een mogelijke verklaring voor het ontbreken van effectiviteit van het klassieke KD bij de studie van Patterson et al., (2005) kan namelijk liggen bij de hoogte van de ketonemie (Gilbert et al., 2000). Het is namelijk bekend dat ketonemie bij honden trager en met lagere waardes ontwikkeld dan bij de mens (Crandell, 1941). Ondanks dat wel een stijging in ketonen werd waargenomen bij de honden op het dieet, waren deze waardes lager dan de ketonwaardes bij kinderen die succesvol op het KD staan (Martlé et al., 2011). Dit zou erop kunnen duiden dat de hoogte van de ketonemie belangrijk is voor de aanvalscntrole en dat een bepaalde graad van ketonemie noodzakelijk is voor de anti-epileptische eigenschappen van het KD (Stafstrom, 2004; Rho, 2017). Of een daadwerkelijke correlatie tussen aanvalscntrole en hoogte van ketonemie bestaat is echter nog niet duidelijk (Stafstrom, 2004). Een studie van Pfeifer en Thiele (2005) die de effectiviteit van het LGID onderzocht liet zien dat het LGID net zo effectief is als het klassieke KD, ondanks dat lage ketonwaardes worden gemeten. Dit kan erop duiden dat niet enkel de hoogte van de ketonemie, maar ook andere werkingsmechanismen ten grondslag liggen voor de effectiviteit van het dieet. Over deze mogelijke werkingsmechanismen bestaan verschillende theorieën, maar hierin wordt op tegenstrijdigheden gestuit (Schwartzkroin, 1999). Wel wordt gedacht dat het om een multifactorieel werkingsmechanisme gaat (Rho, 2017).

Een alternatief op het klassieke KD wat ook al verscheidende malen is onderzocht in de humane geneeskunde lijkt veelbelovender bij honden, namelijk het MCT dieet. Law et al., (2015) hebben dit dieet bij 21 honden onderzocht, waar bij 71,4% van de honden een positief effect werd gezien op de aanvalscntrole bij het voeren van een dieet met 5,5% MCTs. Dit dieet lijkt dus een stuk effectiever in

de behandeling van epilepsie bij de hond. Maar ook hier heeft slechts één studie plaatsgevonden, waardoor meerdere studies noodzakelijk zijn om te verzekeren dat dit dieet daadwerkelijk succesvol is.

Bovendien heeft een MCT dieet behalve een positief effect op de aanvalsfrequentie ook een positief effect op andere klachten die kunnen optreden bij epilepsie. Bij honden met epilepsie worden namelijk gedragingen die behoren tot ADHD waargenomen. Na het voeren van een MCT dieet is een duidelijke afname van ADHD-achtig gedrag zichtbaar bij honden met epilepsie (Packer et al., 2016). Ook zorgt het voeren van MCTs voor een verbeterde cognitieve functie (Pan et al., 2010) en geeft het een vermindering van klachten die optreden bij het CDS (Pan et al., 2018). Ondanks dat het MCT dieet meerdere voordelen heeft, lijkt er een maximum te zitten aan hoeveelheden MCTs die gevoerd kunnen worden. In het onderzoek van Pan et al., (2018) werd een significante verbetering gezien van de klachten die tot het CDS behoren bij honden die 6,5% MCTs kregen, maar weigerden een groot deel van de honden een dieet met 9% MCTs. Hoewel een dieet met 9% MCTs wel significante verbetering lijkt te geven, wordt deze grote hoeveelheid MCTs waarschijnlijk niet smakelijk gevonden (Chandler, 2002).

Het MAD en LGID worden met gelijkaardige effectiviteit als het klassieke KD gebruikt in de humane geneeskunde, maar zijn nog niet onderzocht in de diergeneeskunde (Pfeifer en Thiele, 2005; Kossoff en Dorward, 2008). Mogelijk kunnen deze twee diëtaire therapieën later een rol gaan spelen in de behandeling van therapieresistente epilepsie, wanneer degelijk onderzoek hiernaar wordt gedaan.

Behalve het KD wordt ook gebruik gemaakt van supplementen met omega 3-vetzuren. Ook hier is het precieze werkingsmechanisme nog niet bekend (Taha et al., 2010). In de diergeneeskunde hebben twee studies plaatsgevonden die de effectiviteit hebben onderzocht. Bij de eerste studie vond een significante reductie in aanvalscntrole plaats bij supplementen met omega 3-vetzuren, maar hier werd slechts één hond gebruikt (Scorza et al., 2009). Bij de tweede studie werd een grotere groep honden, vijftien in totaal, gebruikt maar vond geen significante reductie in aanvalscntrole plaats (Matthews et al., 2012). Hoewel deze studie dus een grotere statistische betrouwbaarheid geeft, zijn meerdere studies met een grotere omvang aangeraden (Scorza et al., 2013). Mocht deze vorm van supplementen geven effectief zijn bestaan meerdere voordelen om dit te verkiezen boven het KD: het heeft meerdere voordelen voor de gezondheid, het is goedkoop en direct beschikbaar als supplement (Sarkadi-Nagy et al., 2003; Richard et al., 2008; Taha et al., 2010).

Het is de vraag of voedselallergie daadwerkelijk een rol speelt bij epilepsie bij de hond. In de humane geneeskunde bestaan een aantal studies die de link hebben onderzocht (Egger et al., 1989; Frediani et al., 2004; Silverberg et al., 2014), maar in de diergeneeskunde is hierover nog niet veel bekend. In slechts één studie kregen acht honden met therapieresistente epilepsie een hypoallergeen dieet (Luján et al., 2004). Zeven van de acht honden kregen hierbij een betere aanvalscntrole en bij de honden die werden uitgedaagd met een ander dieet kwamen de epileptische aanvallen terug. Mogelijk bestaat bij honden dus ook een link tussen voedselallergie en epilepsie. Hoewel voedselallergie geen veelvoorkomende oorzaak van epilepsie lijkt te zijn, kan het geen kwaad om een hypoallergeen dieet te proberen bij honden met therapieresistente epilepsie (Thomas, 2000).

Volgens diverse hondeneigenaren bestaat een link tussen het ontstaan van epilepsie en commercieel diervoer<sup>11,12</sup>. Het voeren van rauw vlees zou volgens deze mensen kunnen helpen in het verminderen of zelfs voorkomen van epileptische aanvallen. Wetenschappelijk onderzoek die de rol van rauw vlees in de behandeling van epilepsie bestudeert heeft echter nog niet plaatsgevonden.

## 5 Conclusie

Op dit moment zijn weinig behandelingsmogelijkheden beschikbaar voor honden met therapieresistente epilepsie. Omdat nog steeds honden sterven of worden geëuthanaseerd vanwege therapieresistente epilepsie zijn alternatieve behandelmethoden noodzakelijk om deze dieren te kunnen helpen. Ondanks dat steeds meer onderzoek wordt gedaan naar alternatieve behandel mogelijkheden, waaronder diëtaire therapieën, wordt dit nog niet routinematig toegepast in de diergeneeskunde (Martlé et al., 2014).

Hoewel meerdere studies over de effectiviteit bij honden met therapieresistente idiopathische epilepsie noodzakelijk zijn, lijkt van de enkele studies die wel hebben plaatsgevonden, het MCT dieet het meest veelbelovend (Law et al., 2015). Diverse commerciële diervoeders zijn al op de markt gekomen die 5,5% of zelfs 6,5% MCTs bevatten<sup>5,6,7</sup>. Ondanks dat een MCT dieet niet als alleenstaande therapie wordt gebruikt, kan het baat geven als add-on therapie bij honden met therapieresistente epilepsie.

## 6 Referentielijst

- Bailey, E.E., Pfeifer, H.H., Thiele, E.A., 2005. The use of diet in the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 6, 4-8.
- Baird-Heinz, H.E., Van Schoick, A.L., Pelsor, F.R., Ranivand, D.L., Hungerford, L.L., 2012. A systemic review of the safety of potassium bromide in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 240, 705-715.
- Bazil, C.W., 2002. New Antiepileptic Drugs. *The Neurologist* 8, 71-81.
- 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, doi: 10.1186/s12917-015-0461-2.
- 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.
- 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, doi: 10.1186/s12917-015-0464-z.
- Bough, K.J., Rho, J.M., 2007. Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet. *Epilepsia* 48, 43-58.
- Carrette, E., Vonck, K., De Herdt, V., Dewaele, I., Raedt, R., Goossens, L., Van Zandijcke, M., Wadman, W., Thadani, V., Boon, P., 2008. A pilot trial with Modified Atkins' diet in adult patients with refractory epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 110, 797-803.
- Chandler, M., 2002. Essentials of nutrition in dogs and cats with gastrointestinal disease. *In Practice* 24, 528-533.
- Charalambous, M., Brodbelt, D., Volk, H.A., 2014. Treatment in canine epilepsy – a systematic review. *BMC Veterinary Research* 10, doi: 10.1186/s12917-014-0257-9.
- 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 effect in dogs. *BMC Veterinary Research* 12, doi: 10.1186/s12917-016-0703-y.
- Collins, J.R., 1994. Seizures and other neurologic manifestations of allergy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 24, 735-748.
- Crandall, L.A., 1941. A comparison of ketosis in man and dog. *Journal of Biological Chemistry* 138, 123-128.
- 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, doi: 10.1186/s12917-015-0462-1.
- Egger, J., Carter, C.M., Soothill, J.F., Wilson, J., 1989. Oligoantigenic diet treatment of children with epilepsy and migraine. *The Journal of Pediatrics* 114, 51-58.
- Felton, E.A., Cervenka, M.C., 2015. Dietary therapy is the best option for refractory nonsurgical epilepsy. *Epilepsia* 56, 1325-1329.

- Ferrari, D., Cysneiros, R.M., Scorza, C.A., Arida, R.M., Cavalheiro, E.A., Almeida, A-C.G., Scorza, F.V., 2008. Neuroprotective activity of omega-3 fatty acids against epilepsy-induced hippocampal damage: Quantification with immunohistochemical for calcium-binding proteins. *Epilepsy & Behavior* 13, 36-42.
- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, H., Elger, C.E., Engel, J.Jr., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., 2014. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55, 475-482.
- Frediani, T., Pelliccia, A., Aprile, A., Ferri, F., Lucarelli, S., 2004. Partial idiopathic epilepsy: recovery after allergen-free diet. *La Pediatria Medica e Chirurgica: Medical and Surgical Pediatrics* 26, 196-197.
- Freeman, J.M., Kossoff, E.H., Hartman, A.L., 2007. The Ketogenic Diet: One Decade Later. *Pediatrics* 119, 535-543.
- Gilbert, D.L., Pyzik, P.L., Freeman, J.M., 2000. The Ketogenic Diet: Seizure Control Correlates Better With Serum  $\beta$ -Hydroxybutyrate Than With Urine Ketones. *Journal of Child Neurology* 15, 787-790.
- Hasegawa, D., Pakozdy, A., Volk, H.A., 2017. Differentiating structural from idiopathic epilepsy in cats. *Veterinary Record* 180, 608-609.
- Hatanaka, E., Levada-Pires, A.C., Pithon-Curi, T.C., Curi, R., 2006. Systematic study on ROS production induced by oleic, linoleic, and  $\gamma$ -linolenic acids in human and rat neutrophils. *Free Radical Biology & Medicine* 41, 1124-1132.
- Haymond, M.W., Howard, C., Ben-Galim, E., DeVivo, D.C., 1983. Effects of ketosis on glucose flux in children and adults. *American Journal of Physiology* 245, 373-278.
- Hemingway, C., Freeman, J.M., Pillas, D.J., Pyzik, P.L., 2001. The Ketogenic Diet: A 3- to 6-Year Follow-Up of 150 Children Enrolled Prospectively. *Pediatrics* 108, 898-905.
- Hülsmeier, V-I., Fischer, A., Mandigers, P.J.J., DeRisio, L., Berendt, M., Rusbridge, C., Bhatti, S.F.M., Pakozdy, A., Patterson E.E., Platt, S., et al., 2015. International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Veterinary Research* 11, doi: 10.1186/s12917-015-0463-0.
- Huttenlocher, P.R., 1976. Ketonemia and Seizures: Metabolic and Anticonvulsant Effects of Two Ketogenic Diets in Childhood Epilepsy. *Pediatrics Research* 10, 536-540.
- Jaggy, A., Faissler, D., Gaillard, C., Srenk, P., Graber, H., 1998. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *Journal of Small Animal Practice* 39, 275-280.
- Kang, H.C., Lee, H.S., You, S.J., Kang, D.C., Ko, T.S., Kim, H.D., 2007. Use of a modified atkins diet in intractable childhood epilepsy. *Epilepsia* 48, 182-186.
- 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.
- Koskinen, L.L.E., Seppälä, E.H., Belanger, J.M., Arumilli, M., Hakosalo, O., Jokinen, P., Nevalainen, E.M., Viitmaa, R., Jokinen, T.S., Oberbauer, A.M., et al., 2015. Identification of a common risk haplotype for canine idiopathic epilepsy in the ADAM23 gene. *BMC Genomics* 16, doi: 10.1186/s12864-015-1651-9.
- Kossoff, E.H., 2004. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. *The Lancet Neurology* 3, 415-420.

- Kossoff, E.H., Cervenka, M.C., Henry, B.J., Haney, C.A., Turner, Z., 2013. A decade of the modified Atkins diet (2003-2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy & Behavior* 29, 437-442.
- Kossoff, E.H., Dorward, J.L., 2008. The modified atkins diet. *Epilepsia* 49, 37-41.
- Kossoff, E.H., Krauss, G.L., McGrogan, J.R., Freeman, J.M., 2003. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology* 61, 1789-1791.
- Kossoff, E.H., McGrogan, J.R., Bluml, R.M., Pillas, D.J., Rubenstein, J.E., 2006. A Modified Atkins Diet Is Effective for the Treatment of Intractable Pediatric Epilepsy. *Epilepsia* 47, 421-424.
- Kossoff, E.H., Rowley, H., Sinha, S.R., Vining, E.P.G., 2008. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 49, 316-319.
- Kossoff, E.H., Wang, H-S., 2013. Dietary therapies for epilepsy. *Biomedical Journal* 36, 2-8.
- 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 randomized trial of a medium- chain TAG diet as treatment for dogs with idiopathic epilepsy. *British Journal of Nutrition* 114, 1438-1447.
- Layman, D.K., Boileau, R.A., Erickson, D.J., Painter, J.E., Shiue, H., Sather, C., Christou, D.D., 2003. A Reduced Ratio of Dietary Carbohydrate to Protein Improves Body Composition and Blood Lipid Profiles during Weight Loss in Adult Women. *Journal of Nutrition* 133, 411-417.
- Lefevre, F., Aronson, N., 2000. Ketogenic Diet for the Treatment of Refractory Epilepsy in Children: A Systematic Review of Efficacy. *Pediatrics* 105, 1-7.
- Lenox, C.E., Bauer, J.E., 2013. Potential Adverse Effects of Omega-3 Fatty Acids in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 217-226.
- Lian, X-Y., Khan, F.A., Stringer, J.L., 2007. Fructose-1,6-Biphosphate Had Anticonvulsant Activity in Models of Acute Seizures in Adult Rats. *The Journal of Neuroscience* 27, 12007-12011.
- Liu, Y-M.C., 2008. Medium-Chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia* 49, 33-36.
- Luján A., Scott, S.D., Anderson, T.J., Chang, Y.P., Thomson, C.E., Long, S.N., 2004. The role of diet in refractory canine epilepsy – a retrospective case series (abstract). In: BSAVA Congress 2004. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, Verenigd Koninkrijk, pp. 541.
- Martlé, 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.
- Martlé, V., Van Ham, L., Raedt, R., Vonck, K., Boon, P., Bhatti, S., 2014. Non-pharmacological treatment options for refractory epilepsy: an overview of human treatment modalities and their potential utility in dogs. *The Veterinary Journal* 199, 332-339.
- Matteüs. De genezing van een maanzieke jongen. In: Bijbel, Het Nieuwe Testament, editie 1951, 17:14-21. Nederlands Bijbelgenootschap, Haarlem, Nederland, pp. 27.
- Matthews, H., Granger, N., Wood, J., Skelly, B., 2012. Effects of essential fatty acid supplementation in dogs with idiopathic epilepsy: a clinical trial. *The Veterinary Journal* 191, 396-398.

- McNally, M.A., Hartman, A.L., 2012. Ketone bodies in epilepsy. *Journal of Neurochemistry* 121, 28-35.
- 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.
- Muñana, K.R., 2013. Management of Refractory Epilepsy. *Topics in Companion Animal Medicine* 28, 67-71.
- Muzykewicz, D.A., Lyczkowski, D.A., Memon, N., Conant, K.D., Pfeifer, H.H., Thiele, E.A., 2009. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 50, 1118- 1126.
- Nordli, D.R., De Vivo, D.C., 1997. The Ketogenic Diet Revisited: Back to the Future. *Epilepsia* 38, 743-749.
- Obajimi, O., Black, K.D., Glen, I., Ross, B.M., 2007. Antioxidant modulation of oxidant-stimulated uptake and release of arachidonic acid in eicosapentaenoic acid-supplemented human lymphoma U937 cells. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 76, 65-71.
- 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 & Behavior* 55, 62-68.
- 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.
- Pan, Y., Landsberg, G., Mougeot, I., Kelly, S., Xu, H., Bhatnagar, S., Gardner, C.L., Milgram, N.W., 2018. Efficacy of a Therapeutic Diet on Dogs With Signs of Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS): A Prospective Double Blinded Placebo Controlled Clinical Study. *Frontiers in Nutrition* 127, doi: 10.3389/fnut.2018.00127.
- Pan, Y., Larson, B., Araujo, J.A., Lau, W., De Rivera, C., Santana, R., Gore, A., Milgram, N.W., 2010. Dietary supplementation with medium-chain TAG has long-lasting cognition-enhancing effects in aged dogs. *British Journal of Nutrition* 103, 1746-1754.
- Patterson, E.E., Munana, K.R., Kirk, C.A., Lowry, S.R., Armstrong, P.J., 2005. Results of a ketogenic food trial for dogs with idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 421.
- Pfeifer, H.H., Lyczkowski, D.A., Thiele, E.A., 2008. Low glycemic index treatment: implementation and new insights into efficacy. *Epilepsia* 49, 42-45.
- Pfeifer, H.H., Thiele, E.A., 2005. Low-glycemic-index treatment: A liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 65, 1810-1812.
- 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, doi: 10.1186/s12917-015-0465-y.
- 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. *Journal of Nutritional Biochemistry* 11, 281-287.
- Rezaei, S., Harsini, S., Kavooosi, M., Badv, R.S., Mahmoudi, M., 2018. Efficacy of low glycemic index treatment in epileptic patients: a systematic review. *Acta Neurologica Belgica*, doi: 10.1007/s13760-018-0881-4.



- Rho, J.M., 2017. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neuroscience Letters* 637, 4-10.
- Richard, D., Kefi, K., Barbe, U., Bausero, P., Visioli, F., 2008. Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. *Pharmacological Research* 57, 451-455.
- 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. *The Veterinary Journal* 220, 51-54.
- Sarkadi-Nagy, E., Huang, M-C., Diau, G-Y., Kirwan, R., Chao, A.C., Tschanz, C., Brenna, J.T., 2003. Long chain polyunsaturated supplementation does not induce excess lipid peroxidation of piglet tissues. *European Journal of Nutrition* 42, 293-296.
- Schmidt, M., Unterer, S., Suchodolski, J.S., Honneffer, J.B., Guard, B.C., Lidbury, J.A., Steiner, J.M., Fritz, J., Kölle, P., 2018. The fecal microbiome and metabolome differs between dogs fed Bones and Raw Food (BARF) diets and dogs fed commercial diets. *Public Library of Science One* 13, doi: 10.1371/journal.pone.0201279.
- Schlanger, S., Shinitzky, M., Yam, D., 2002. Diet Enriched with Omega-3 Fatty Acids Alleviates Convulsion Symptoms in Epilepsy Patients. *Epilepsia* 43, 103-104.
- Schwartzkroin, P.A., 1999. Mechanisms underlying the anti-epileptic efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Research* 37, 171-180.
- Scorza, C.A., Calderazzo, L., Cavalheiro, E.A., Scorza, F.A., 2013. Sudden unexpected death in dogs with epilepsy: Risks versus benefits of omega-3 fatty acid supplementation for man's best friend. *Epilepsy & Behavior* 27, 508-509.
- 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 & Behavior* 15, 527-528.
- Sills, M.A., Forsythe, D., Haidukewych, D., Macdonald, A., Robinson, M., 1986. The Medium Chain Triglyceride diet and intractable epilepsy. *Archives of Diseases in Childhood* 61, 1168-1172.
- Silva, R.C., Machado, G.P., 2016. Canine neosporosis: perspectives on pathogenesis and management. *Veterinary Medicine: Research and Reports* 7, 59-70.
- Silverberg, J.I., Joks, R., Durkin, H.G., 2014. Allergic disease is associated with epilepsy in childhood: a US population-based study. *Allergy* 69, 95-103.
- Stafstrom, C.E., 2004. Dietary approaches to epilepsy treatment: old and new options on the menu. *Epilepsy Currents* 4, 215-222.
- Stafstrom, C.E., Ockuly, J.C., Murphee, L., Valley, M.T., Roopra, A., Sutula, T.P., 2009. Anticonvulsant and antiepileptic actions of 2-deoxy-D-glucose in epilepsy models. *Annals of Neurology* 65, 435-447.
- Stee, K., Martlé, V., Broeckx, B.J.G., Royaux, E., Van Ham, L., Bhatti, S.F.M., 2017. Imepitoin withdrawal in dogs with idiopathic epilepsy well-controlled with imepitoin and phenobarbital and/or potassium bromide does not increase seizure frequency. *The Veterinary Journal* 230, 1-5.
- St-Onge, M-P., 2005. Dietary fats, teas, dairy, and nuts: potential functional foods for weight control? *The American Journal of Clinical Nutrition* 81, 7-15.

Taha, A.Y., Burnham, W.M., Auvin, S., 2010. Polyunsaturated fatty acids and epilepsy. *Epilepsia* 51, 1348-1358.

Thomas, W.B., 1998. Inflammatory Diseases of the Central Nervous System in Dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, 167-178.

Thomas, W.B., 2000. Idiopathic epilepsy in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 30, 183-206.

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.

U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services, 2015. Nutritional Goals for Age-Sex Groups Based on Dietary Reference Intakes & Dietary Guidelines Recommendations. In: 2015-2020 Dietary Guidelines For Americans, Eighth U.S. Government Publishing Office, Washington DC, USA, pp. 95.

Volk, H.A., 2015. International veterinary epilepsy task force consensus reports on epilepsy definition, classification and terminology, affected dog breeds, diagnosis, treatment, outcome measures of therapeutic trials, neuroimaging and neuropathology in companion animals. *BMC Veterinary Research* 11, doi: 10.1186/s12917-015-0460-3.

Wheless, J.W., 1995. The ketogenic diet: fact or fiction. *Journal of Child Neurology* 10, 419-423.

Wheless, J.W., 2004. History and Origin of the Ketogenic Diet. In: Stafstrom, C.E., Rho, J.M., *Epilepsy and the Ketogenic Diet*. Humana Press Inc., Totowa, NJ, USA, pp. 31-50.

Wheless, J.W., 2008. History of the ketogenic diet. *Epilepsia* 49, 3-5.

Wielander, F., Sarviaho, R., James, F., Hytönen, M.K., Cortez, M.A., Kluger, G., Koskinen, L.L.E., Arumilli, M., Kornberg, M., Bathen-Noethen, A., et al., 2017. Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114, doi: 10.1073/pnas.1614478114.

Xiao, Y-F., Li, X., 1999. Polyunsaturated fatty acids modify mouse hippocampal neuronal excitability during excitotoxic or convulsant stimulation. *Brain Research* 846, 112-121.

Yuen, A.W.C., Sander, J.W., Fluegel, D., Patsalos, P.N., Bell, G.S., Johnson, T., Koepp, M.J., 2005. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with chronic epilepsy: A randomized trial. *Epilepsy & Behavior* 7, 253-258.