

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. habil. Andrea Fischer

Untersuchung zum Vorkommen und Verlauf von Epilepsie unbekannter Ursache bei der Katze

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Andrea Maria Wahle
aus Meschede

München 2014

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Prof. Dr. Andrea Fischer

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Heidrun Potschka

Tag der Promotion: 08. Februar 2014

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG.....	1
II. LITERATURÜBERSICHT	3
1. Epilepsie: Definitionen und Klassifizierung	3
1.1. Definition Epilepsie und epileptischer Anfall.....	3
1.2. Klassifizierung in der Humanmedizin	3
1.2.1. Klassifizierung nach Anfallsart.....	4
1.2.2. Klassifizierung nach Ätiologie.....	4
1.3. Klassifizierung in der Tiermedizin.....	7
1.3.1. Klassifizierung nach Anfallsart.....	7
1.3.2. Klassifizierung nach Ätiologie.....	8
2. Ätiologie epileptischer Anfälle bei der Katze	10
2.1. Genetische Epilepsie	10
2.2. Strukturell oder metabolisch bedingte epileptische Anfälle	10
2.3. Epilepsie unbekannter Ursache	13
3. Hippokampussklerose.....	14
3.1. Mesiale Temporallappen-Epilepsie mit Hippokampussklerose in der Humanmedizin	14
3.2. Der Hippokampus im Fokus der Epilepsieforschung beim Hund	16
3.3. Feline Hippokampusnekrose	17
4. Limbische Enzephalitis.....	19
4.1. Limbische Enzephalitis in der Humanmedizin	19
4.1.1. Pathophysiologie	19
4.1.2. Antikörper gegen intrazelluläre Antigene	20
4.1.3. Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene	21
4.1.4. Klinische Symptome	23
4.1.5. Diagnose.....	24
4.1.6. Differentialdiagnosen	26
4.1.7. Therapie.....	27
4.2. Limbische Enzephalitis der Katze.....	29
III. PUBLIKATION.....	31
IV. DISKUSSION.....	54

1. Studienaufbau.....	54
1.1. Datenmaterial	54
1.2. Klassifizierung	55
1.3. Einschlusskriterien	56
2. Epilepsie unbekannter Ursache	58
2.1. Vorkommen.....	58
2.2. Klinischer Verlauf.....	58
2.3. Überlebenszeit und Prognose.....	60
2.4. Therapie.....	61
3. Hippokampus assoziierte Erkrankungen bei der Katze.....	63
3.1. Feline Hippokampusnekrose.....	64
3.2. Limbische Enzephalitis	66
4. Grenzen der Studie	67
5. Ausblick.....	67
6. Schlussfolgerung.....	68
V. ZUSAMMENFASSUNG	69
VI. SUMMARY.....	70
VII. LITERATURVERZEICHNIS	71
VIII. DANKSAGUNG	84

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

%	Prozent
<	Kleiner als
ADAM 22	Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 22
ADAM 23	Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 23
AG	Antigen
AK	Antikörper
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propriionsäure
ASS	Akut symptomatische Anfälle (Acute symptomatic seizures)
CA (1-4)	Cornu ammonis (1-4)
CASPR2	Contactin-associated protein 2
CRMP5	Collapsin response mediator protein 5
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
EPМ2	Progressive Myoklonusepilepsie vom Typ 2 (Epilepsy, progressive myoclonus type 2)
EUC	Epilepsie unbekannter Ursache (Epilepsy of unknown cause)
FBDS	Faziobrachial dystone Anfälle (Faciobrachial dystonic seizures)
FHN	Feline Hippokampusnekrose
FIP	Feline infektiöse Peritonitis
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
g	Gramm
GABA	γ -Aminobuttersäure
GAD	Glutamat-Decarboxylase
GluR	Glutamatrezeptor

GluR1/2	Glutamatrezeptor Untereinheit 1/2
HS	Hippokampussklerose
IE	Idiopathische Epilepsie
IgG	Immunglobulin G
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie (International League against Epilepsy)
KBr	Kaliumbromid
kg	Kilogramm
LE	Limbische Enzephalitis
LGI1	Leucine-rich-glioma inactivated gene 1
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MTLE	Mesiale Temporallappen-Epilepsie
Tab.	Tabelle
VGKC	Spannungsabhängige Kaliumkänele (Voltage gated potassium channels)
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

I. EINLEITUNG

Epileptische Anfälle können durch eine Vielzahl unterschiedlicher Ätiologien ausgelöst werden. Bei der Katze führen vor allem strukturelle Läsionen des Gehirns aber auch systemische Erkrankungen und Vergiftungen zu epileptischen Anfällen. Bei einem Teil der Katzen mit epileptischen Anfällen kann allerdings keine zugrundeliegende Erkrankung nachgewiesen werden. Diese Form epileptischer Anfälle wurde in bisherigen Studien als primäre Epilepsie, idiopathische Epilepsie oder auch vermutlich idiopathische epileptische Anfälle bezeichnet (RUSBRIDGE, 2005; SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010).

Der in der Epilepsieforschung der Hunde regelmäßig gebräuchliche Begriff der “idiopathischen Epilepsie” (IE) ist durch den fehlenden Nachweis einer zugrundeliegenden Erkrankung, ein zumeist typisches Manifestationsalter sowie einen vermuteten genetischen Ursprung definiert (FISCHER & HULSMAYER, 2013; PODELL, 2013). Bei Katzen mit epileptischen Anfällen liegt derzeit lediglich eine Studie vor, die Hinweise auf eine mögliche genetische Ursache gibt (KUWABARA et al., 2010b). In der vorliegenden Arbeit wurde daher eine Klassifizierung in Anlehnung an die Commission on Classification and Terminology der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) angewandt, um genetische Epilepsie von Epilepsie unbekannter Ursache (EUC - epilepsy of unknown cause) abzugrenzen (BERG et al., 2010).

Im Bereich der feline Epilepsieforschung wurde vermehrt über pathologische Veränderungen im Bereich des Hippokampus berichtet. Diese wurden als feline Hippokampusnekrose (FHN) bezeichnet (FATZER et al., 2000; SCHMIED et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010; PAKOZDY et al., 2011; PAKOZDY et al., 2013b). Die FHN wurde dabei als sekundäre Epilepsie klassifiziert, wobei unklar war, ob sie die Ursache oder Folge epileptischer Anfälle war (PAKOZDY et al., 2011). PAKOZDY und Mitarbeiter beschrieben zunächst Ähnlichkeiten im Anfallstyp, der Darstellung in der MRT-Untersuchung sowie der histopathologischen Befunde zu der in der Humanmedizin beschriebenen mesialen Temporallappen-Epilepsie (MTLE), die im Zusammenhang mit einer Sklerosierung des Hippokampus auftritt (PAKOZDY et al., 2011). Die Ursache

der Hippokampussklerose (HS) ist in der Humanmedizin unbekannt. Allerdings konnten in einer Studie bei 50% der Patienten mit HS Hinweise auf eine limbische Enzephalitis (LE) gefunden werden (BIEN et al., 2007). Auch bei zuvor mit FHN diagnostizierten Katzen zeigten sich in der Folge Hinweise auf eine LE (PAKOZDY et al., 2013b).

Den Besitzern von Katzen mit epileptischen Anfällen stellt sich vor allem die Frage nach der Prognose ihrer Tiere. Diese scheint besonders für Katzen mit vermutlich idiopathischen epileptischen Anfällen günstig zu sein (SCHRIEFL et al., 2008).

In bisherigen Untersuchungen zur Epilepsie der Katze führte vor allem die inkonsequente Durchführung weiterführender bildgebender Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zu Diskussionen (QUESNEL et al., 1997b; BARNES et al., 2004; SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010). Es besteht Anlass zur Frage, ob Angaben über das Vorkommen vermutlich idiopathischer epileptischer Anfälle (primäre Epilepsie, idiopathischen Epilepsie) aufgrund unzureichend durchgeföhrter bildgebender Diagnostik überschätzt und Läsionen, beispielsweise im Bereich des Hippokampus, nicht erfasst wurden (BARNES et al., 2004; RUSBRIDGE, 2005; SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010).

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel die feline EUC als klinisches Krankheitsbild zu definieren, das Vorkommen feliner EUC unter Anwendung strenger Einschlusskriterien zuverlässig zu evaluieren sowie ihren klinischen Verlauf zu beschreiben.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Epilepsie: Definitionen und Klassifizierung

Bei der Epilepsie handelt es sich um eine Erkrankung, die durch eine sehr heterogene Gruppe zugrundeliegender Ätiologien ausgelöst wird. Die klinische Präsentation ist charakterisiert durch wiederholte epileptische Anfälle, wobei unterschiedliche Anfallstypen vorliegen können. Eine Klassifizierung kann unter anderem anhand der Ätiologie oder dem klinischen Erscheinungsbild erfolgen (BERG et al., 2010; PODELL, 2013).

Im Folgenden soll ein Überblick über die derzeit gebräuchlichen Definitionen und Terminologie zur Epilepsie-Klassifizierung sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin gegeben werden.

1.1. Definition Epilepsie und epileptischer Anfall

Epileptische Anfälle - Epileptische Anfälle werden als Auftreten von Symptomen aufgrund abnormaler exzessiver oder synchroner neuronaler Aktivität im Gehirn definiert. Sie sind als ein Symptom zu sehen und nicht als eigenständige Erkrankung (FISHER et al., 2005; PODELL, 2013).

Epilepsie - Epilepsie ist als eine Funktionsstörung des Gehirns definiert. Diese ist in der Humanmedizin charakterisiert durch mindestens einen epileptischen Anfall sowie eine andauernde Prädisposition zu weiteren epileptischen Anfällen. Zwei einzelne epileptische Anfälle unterschiedlicher Genese werden dieser Definition nach nicht als Epilepsie klassifiziert (FISHER et al., 2005). In der Tiermedizin ist Epilepsie als ein wiederholtes Auftreten von epileptischen Anfällen definiert (KNOWLES, 1998; PODELL, 2013).

1.2. Klassifizierung in der Humanmedizin

Die Vorgabe für die Terminologie in der Epilepsieforschung erfolgt in der Humanmedizin von der ILAE. Die zuletzt erschienenen Leitlinien der Commission on Classification and Terminology der ILAE geben eine Klassifizierung epileptischer Anfälle anhand des klinischen Erscheinungsbildes und eine Klassifizierung der Epilepsieformen anhand ihrer Ätiologie vor (BERG

et al., 2010). Zusätzlich erfolgt beim Menschen eine Einteilung in eigene Epilepsiesyndrome anhand elektroklinischer Korrelationen (ILAE, 1989; ENGEL, 2006).

1.2.1. Klassifizierung nach Anfallsart

Bei epileptischen Anfällen unterscheidet man generalisierte und fokale Anfälle. Zusätzlich ist der epileptische Spasmus als eine eigenständige Anfallsart beschrieben, da er anhand des derzeitigen Wissensstandes weder in die Gruppe der fokalen noch in die Gruppe der generalisierten epileptischen Anfälle eingeordnet werden kann (BERG et al., 2010).

Generalisierte epileptische Anfälle - Der Ursprung generalisierter epileptischer Anfälle kann kortikal oder subkortikal liegen. Sie sind durch eine rasche und bilaterale Ausbreitung der Anfallsaktivität im Kortex charakterisiert, wobei nicht der gesamte Kortex involviert sein muss. Der Ursprung des epileptischen Anfalls und auch die mögliche Ausprägung einer Lateralisation können bei mehreren Anfällen unterschiedlich sein. Generalisierte Anfälle können sich daher auch asymmetrisch präsentieren. Anhand des klinischen Erscheinungsbildes werden generalisierte Anfälle weiter in tonisch-klonische, tonische, klonische, atonische, myoklonische sowie Absence-Anfälle unterteilt (BERG et al., 2010).

Fokale epileptische Anfälle - Auch fokale epileptische Anfälle haben ihren Ursprung in kortikalen oder subkortikalen Bereichen, sind aber primär auf eine Hemisphäre begrenzt. Der Anfallsbeginn und das Verbreitungsmuster der Anfallsaktivität sind gleichbleibend und können Bereiche der kontralateralen Hemisphäre beinhalten. Die zuvor gebräuchliche Unterteilung in komplexe oder einfache fokale Anfälle wurde aufgehoben (BERG et al., 2010).

1.2.2. Klassifizierung nach Ätiologie

Bei der Klassifizierung von Epilepsien anhand der Ätiologie werden drei Gruppen unterschieden. Die bisherige Klassifizierung in „idiopathische“, „symptomatische“ und „kryptogene Epilepsie“ aus dem *Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes* der ILAE von 1989 wird nicht weiter verwendet (ILAE, 1989). Unter Berücksichtigung der Weiterentwicklung in Bereichen der bildgebenden Diagnostik, Gentechnologie und

Molekularbiologie ersetzte die Commission on Classification and Terminology der ILAE die zuvor gebräuchliche Nomenklatur durch die Begriffe „genetische Epilepsie“, „strukturelle/metabolische Epilepsie“ und „Epilepsie unbekannter Ursache“ (EUC) (BERG et al., 2010).

Tab. 1: Vergleich der neuen und alten Klassifizierungen von Epilepsien nach der Ätiologie (modifiziert nach ILAE, 1989; BERG et al., 2010)

Neue Terminologie		Alte Terminologie	
<i>Genetisch</i>	Ein Gendefekt trägt direkt zur Epilepsie bei, epileptische Anfälle sind das Hauptsymptom der Erkrankung	<i>Idiopathisch</i>	Genetische Ursache vermutet
<i>Strukturell/ Metabolisch</i>	Verursacht durch strukturelle oder metabolische Störungen des Gehirns	<i>Symptomatisch</i>	Sekundär zu einer bekannten oder vermuteten Störung des Gehirns
<i>Unbekannter Ursache</i>	Die Ursache ist unbekannt und könnte genetischer, struktureller oder metabolischer Natur sein	<i>Kryptogen</i>	Die Ursache ist unbekannt, eine symptomatische Ursache wird vermutet

Genetische Epilepsie - Die Gruppe der genetischen Epilepsie umfasst alle Epilepsieformen, die als direkte Folge eines bekannten oder vermuteten Gendefekts auftreten und in deren Krankheitsverlauf epileptische Anfälle das Hauptsymptom darstellen (BERG et al., 2010). Der Nachweis dieser Gendefekte muss anhand spezifischer molekulargenetischer Studien belegt werden. Alternativ kann der Hinweis auf eine zentrale Rolle einer genetischen Komponente mittels adäquat angelegter Zwillings- oder Segregationsstudien in betroffenen Familien erbracht werden. So fallen unter anderem die autosomal dominante familiäre nächtliche Frontallappen-Epilepsie, welche die Gene CHRNA4 und CHRN2 betrifft, und die schwere Myoklonus-Epilepsie des Kindesalters (Dravet-Syndrom), die das SCN1A-Gen betrifft, in diese Gruppe (STEINLEIN, 2008; BERG et al., 2010). Der Begriff der genetischen Epilepsie ersetzt den bisher gebräuchlichen Ausdruck „idiopathische Epilepsie“, welcher durch ein zumeist typisches Manifestationsalter, eine vermutete genetische Komponente, sowie den

fehlenden Nachweis einer zugrundeliegenden Erkrankung definiert war (ILAE, 1989; ENGEL, 2006; BERG et al., 2010).

Strukturelle/Metabolische Epilepsie - Strukturelle/metabolische Epilepsie ist die Folge struktureller oder metabolischer Erkrankungen des Gehirns. Diese zugrunde liegenden Erkrankungen müssen beweisenermaßen mit einem deutlich erhöhten Risiko verbunden sein, epileptische Anfälle hervorzurufen. Der Begriff „strukturelle/metabolische Epilepsie“, welcher den zuvor gebräuchlichen Ausdruck „symptomatische Epilepsie“ ersetzt, soll hervorheben, dass eine separate Erkrankung vorliegt. Die strukturelle/metabolische Epilepsie stellt somit eine deutliche Abgrenzung zur genetischen Epilepsie dar (BERG et al., 2010). Aufgrund der Heterogenität dieser Gruppe sowie unterschiedlichen Krankheitsverläufen und Therapieansätzen wurde bereits im Bericht der Commission on Classification and Terminology der ILAE eine mögliche weitere Unterteilung in strukturelle Epilepsie und metabolische Epilepsie als eigenständige Gruppen angedacht (BERG et al., 2010). Eine weiterführende Unterteilung der strukturellen Epilepsiegruppe anhand der jeweiligen Läsionen in der MRT-Untersuchung wurde diskutiert, jedoch noch nicht durch die ILAE umgesetzt (HAUPTMAN et al., 2012). Als Beispiele für strukturelle Erkrankungen werden Schlaganfälle, Traumata oder Neoplasien genannt (BERG et al., 2010).

Als metabolische Erkrankungen gelten in der Humanmedizin Gehirnstoffwechselstörungen, beispielsweise mitochondriale Erkrankungen (BERG et al., 2010). Epileptische Anfälle, die durch hochgradige metabolische Entgleisungen oder Vergiftungen hervorgerufen werden, sind in der Humanmedizin als akut symptomatische Anfälle (ASS) definiert und fallen somit nicht in die Gruppe der metabolischen Epilepsien (BEGHI et al., 2010). Dies ist bei dem Vergleich tier- und humanmedizinischer Arbeiten zu beachten, da die in der Tiermedizin gebräuchliche Definition der metabolisch bedingten epileptischen Anfälle der in der Humanmedizin geltenden Definition von ASS entspricht (BEGHI et al., 2010; PODELL, 2013).

Epilepsie unbekannter Ursache - Mit EUC sind diejenigen Epilepsien definiert, deren zugrundeliegende Ursache bisher unbekannt ist (BERG et al., 2010). Grunderkrankungen könnten sowohl Gendefekte als auch andere bisher

unbekannte oder nicht erkannte strukturelle/metabolische Erkrankungen sein. In der Humanmedizin wird derzeit mindestens ein Drittel aller Epilepsien als EUK klassifiziert. Die EUK repräsentiert somit einen der wichtigsten Bereiche für weitere Epilepsieforschung in der Humanmedizin (BERG et al., 2010).

1.3. Klassifizierung in der Tiermedizin

Die Einteilung epileptischer Anfälle und Epilepsien erfolgt auch in der Tiermedizin anhand der Anfallstypen oder ihrer Ätiologie. Aktuell wurde die Klassifizierung in Anlehnung an die Leitlinien der ILAE modifiziert (PODELL, 2013).

1.3.1. Klassifizierung nach Anfallsart

Bei den Anfallstypen wird auch in der Tiermedizin zwischen fokalen und generalisierten Anfälle unterschieden (PODELL, 2013). Beide Anfallsarten sind sowohl bei der IE des Hundes als auch der Katze beschrieben (SCHRIEFL et al., 2008; HULSMAYER et al., 2010; WEISSL et al., 2012; PAKOZDY et al., 2013a). Je nach Anfallstyp sind motorische, autonome, sensorische oder psychische Anfallsmuster ausgeprägt (RENTMEISTER, 2013).

Generalisierte epileptische Anfälle - In der Tiermedizin erfolgt, wie auch in der Humanmedizin, eine weitere Einteilung der generalisierten epileptischen Anfälle in tonisch-klonisch, tonisch, klonisch, myoklonisch, atonisch oder Absence-Anfälle. Die bisher gebräuchlichen Begriffe der konvulsiven (grand mal) oder nicht-konvulsiven (petit mal) Anfälle sind nicht mehr gebräuchlich (PODELL, 2013).

Fokale epileptische Anfälle - Fokale epileptische Anfälle sind definiert als eigenständiges epileptogenes Ereignis im zerebralen Kortex (PODELL, 2013). Sie können sich als motorische (fokale Zuckungen der Gesichtsmuskulatur, Schwäche, Ataxie, Wanken und Kriechen) und psychische Anfallsmuster (Fliegenschnappen, aggressives Verhalten, unablässiges Jaulen oder Unruhe) darstellen (BERENDT et al., 2009; PODELL, 2013). Zudem sind Mydriasis oder Hypersalivation als autonome Anfallsmuster beschrieben (BERENDT et al., 2009; PODELL, 2013). Durch die sehr variable klinische Präsentation sind besonders fokale epileptische Anfälle schwer von dem Besitzer als solche auszumachen oder zu beschreiben.

1.3.2. Klassifizierung nach Ätiologie

Besonders im Bereich der Klassifizierung anhand der Ätiologie, wird in der Tiermedizin keine einheitliche Nomenklatur verwendet. In Anlehnung an die Leitlinien der Commission on Classification and Terminology der ILAE von 2010 erfolgte auch in der Tiermedizin in aktuellen Publikationen eine Klassifizierung in genetische, strukturell oder metabolisch bedingte epileptische Anfälle sowie in Epilepsie unbekannter Ursache (BERG et al., 2010; KEARSLEY-FLEET et al., 2013; PODELL, 2013). Weitere gebräuchliche Nomenklatur ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tab. 2: Vergleich der Nomenklatur zur Klassifizierung epileptischer Anfälle anhand ihrer Ätiologie bei Hund und Katze

Ätiologie	PODELL, 2013	PAKOZDY et al., 2010	DE LAHUNTA & GLASS, 2009	PODELL, 2004
<i>Unbekannt, vermutlich genetisch</i>	Genetische Epilepsie	Primäre Epilepsie	Idiopathische Epilepsie	Idiopathische Epilepsie
<i>Metabolische Erkrankungen, Vergiftungen</i>	Strukturell oder metabolisch	Sekundäre Epilepsie	Extrakraniell	Reaktiv
<i>Strukturelle Läsionen des Gehirns</i>			Intrakraniell	Symptomatisch
<i>Unbekannt, vermutlich strukturell</i>	Epilepsie unbekannter Ursache	-	-	Kryptogen

Genetische Epilepsie - Die Diagnose der genetischen Epilepsie erfolgt meist bei Rassehunden mit einem Alter von ein bis fünf Jahren und mit einer normalen interiktalen neurologischen Untersuchung (PODELL, 2013). Eine genetische Prädisposition für Epilepsie wurde unter anderem bei folgenden Rassen beschrieben: Belgischer Schäferhund, Pudel, Beagle, Springer Spaniel, Vizsla, Irischer Wolfshund, Lagotto Romagnolos, Retrievern, Australian Shepherds und Border Collies (PATTERSON et al., 2003; PATTERSON et al., 2005; CASAL et al., 2006; JOKINEN et al., 2007; LICHT et al., 2007; BERENDT et al., 2009; HULSMEYER et al., 2010; OBERBAUER et al., 2010; WEISSL et al., 2012).

Eine Mutation im EPM2-Gen führt beim Rauhaardackel zur Myoklonus-Epilepsie, welche durch optische oder akustische Reize getriggert werden kann (LOHI et al., 2005). Des Weiteren wurde einer Mutation des LGI2 Gens als Ursache fokaler epileptischer Anfälle bei Lagotto Romagnolos nachgewiesen (SEPPALA et al., 2011). Bei Katzen gibt es bisher lediglich eine Studie, welche eine genetische Ursache für epileptische Anfälle vermuten lässt (KUWABARA et al., 2010b).

Strukturell oder metabolisch bedingte epileptische Anfälle - Diese Form epileptischer Anfälle tritt als direkte Folge einer strukturellen Läsion des Gehirns oder einer metabolischen Erkrankung auf (PODELL, 2013). Epileptische Anfälle aufgrund einer strukturellen Läsion sind in allen Altersklassen beschrieben. Jüngere Tiere weisen häufiger ein entzündliches Geschehen als Grunderkrankung auf, während bei älteren Tieren häufiger Neoplasien vorliegen (PODELL, 2013).

Metabolisch bedingte epileptische Anfälle sind eine Reaktion des Gehirns auf eine systemische Erkrankung oder eine Vergiftung (PODELL, 2013). Unter diesen sind in der Tiermedizin Vergiftungen (z.B. Ethylenglycol, Blei, Organophosphate), Elektrolytentgleisungen (z.B. Hypo-, Hypernatriämie, Hypokalzämie), eine unzureichende Energieversorgung (z.B. Hypoglykämie, Thiaminmangel) sowie transient systemische Erkrankungen (z.B. Leber oder Nierenversagen) beschrieben (PODELL, 2013). Vergiftungen stellen bei Hund und Katze eine der häufigsten Ursachen für metabolisch bedingte epileptische Anfälle dar und werden in den meisten Fällen durch Permethrin (bei Katzen) und Metaldehyd (bei Hunden) verursacht (SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010; BRAUER et al., 2011). Somit entsprechen die in der Tiermedizin als metabolisch klassifizierten epileptischen Anfälle, der in der Humanmedizin gebräuchlichen Definition von ASS.

Epilepsie unbekannter Ursache – Als EUC definiert PODELL aktuell die zuvor als kryptogene oder vermutlich symptomatische betitelten Epilepsieformen. Eine zugrundeliegende Läsion des Gehirns wird vermutet, kann aber nicht nachgewiesen werden. Als Beispiele hierfür werden unter anderem ältere, in der Bildgebung nicht ersichtlich Kopftraumata genannt (PODELL, 2004, 2013).

2. Ätiologie epileptischer Anfälle bei der Katze

Im Folgenden soll ein Überblick über den aktuellen Wissenstand zu epileptischen Anfällen speziell bei der Katze gegeben werden.

2.1. Genetische Epilepsie

Aktuell deutet eine Studie darauf hin, dass genetische Epilepsie bei der Katze auftritt. KUWABARA und Mitarbeiter dokumentierten in einer Versuchstierpopulation das Auftreten meist fokaler limbischer Anfälle mit sekundärer Generalisierung. Epileptische Anfälle konnten zudem durch vestibuläre Stimulation ausgelöst werden. Bis auf die wiederholt auftretenden epileptischen Anfälle wiesen die Katzen keine weiteren Erkrankungen auf. Eine Stammbaumanalyse ließ einen autosomal rezessiven Erbgang vermuten (KUWABARA et al., 2010b). Für Katzen in Privatbesitz liegt derzeit kein Hinweis auf eine genetische Epilepsie vor.

2.2. Strukturell oder metabolisch bedingte epileptische Anfälle

Strukturell bedingte epileptische Anfälle - Strukturell bedingte epileptische Anfälle, können durch jeden Prozess hervorgerufen werden, der die Struktur des Gehirngewebes oder dessen Vaskularisation verändert. Hierzu zählen unter anderem Neoplasien, Entzündungen, Gefäßverletzungen oder Traumata (KLINE, 1998). In einer der ersten Arbeiten zur Anfallsätiologie bei Katzen dokumentierten QUESNEL und Mitarbeiter, dass strukturell bedingte epileptische Anfälle bei allen (30) in ihrer Studie untersuchten Tiere vorlagen (QUESNEL et al., 1997b). Hierauf folgende Arbeiten konnten einen derart hohen Anteil an Katzen mit strukturell bedingten epileptischen Anfällen nicht bestätigen. Allerdings repräsentieren die Katzen mit epileptischen Anfällen struktureller Genese 30% bis 50% der in nachfolgenden Arbeiten untersuchten Tiere (BARNES et al., 2004; SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010). Strukturelle Grunderkrankungen sind in den meisten Fällen neoplastischer oder entzündlich/infektiöser Genese (SCHRIEFL et al., 2008).

Unter den intrakraniellen Neoplasien werden bei der Katze vor allem Meningiome und Lymphome beschrieben (TOMEK et al., 2006; SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010). Meningiome weisen im Vergleich zu Lymphomen ein

langsameres Wachstum auf. Zu beachten ist allerdings, dass etwa 50% der Meningiome bei Katzen keine klinisch fassbaren Symptome verursachen (TOMEK et al., 2006). Zudem sind bei Katzen mit epileptischen Anfällen unter anderem Astrozytome, Oligodendrogiome, Hypophysenmakroadenome, aber auch intrakranielle Tumormetastasen beschrieben (SCHRIEFL et al., 2008; SMITH BAILEY & DEWEY, 2009).

Als häufigste Anfallsursache wird bei den entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen eine Meningoenzephalitis unbekannter Ursache beschrieben (QUESNEL et al., 1997b; SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010). QUESNEL und Mitarbeiter vermuteten ein virales Geschehen als Auslöser dieser Erkrankung und beschrieben einen positiven Krankheitsverlauf (QUESNEL et al., 1997b). Des Weiteren treten in vielen Fällen epileptische Anfälle im Zusammenhang mit feline infektiöser Peritonitis (FIP) auf (SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010). Etwa 30% der an FIP erkrankten Katzen zeigen epileptische Anfälle und weitere neurologische Symptome. In diesen Fällen liegt ein Erguss in beispielsweise Thorax oder Abdomen häufig nur in geringem Maße vor (KLINE et al., 1994). Die FIP verläuft fatal und es kann lediglich eine palliative Behandlung erfolgen (KENT, 2009). Eine Infektion mit *Toxoplasma gondii* ist bei Katzen mit epileptischen Anfällen beschrieben, wird allerdings als selten angesehen (RUSBRIDGE, 2005; SCHRIEFL et al., 2008). Eine endgültige Diagnosestellung kann unter Umständen schwierig sein, da auch bei gesunden Katzen Antikörper (AK) gegen *Toxoplasma gondii* nachgewiesen werden (KENT, 2009). Des Weiteren werden, allerdings deutlich seltener, epileptische Anfälle bei der Katze im Zusammenhang mit einer Infektion mit dem *feline Leukämie Virus*, dem *feline Immunodefizienz-Virus* oder einem Abszess beschrieben (SMITH BAILEY & DEWEY, 2009). Je nach Region müssen auch Erkrankungen wie beispielsweise eine Kryptokokkose als Differentialdiagnose berücksichtigt werden (RUSBRIDGE, 2005; SMITH BAILEY & DEWEY, 2009). Limbische Enzephalitis wird aktuell als mögliche Ursache epileptischer Anfälle bei der Katze diskutiert (PAKOZDY et al., 2013b).

Zu den seltener auftretenden Ursachen epileptischer Anfälle zählen bei der Katze Anomalien (z.B. Hydrozephalus), degenerative Erkrankungen (Speicherkrankheiten) oder vaskuläre Erkrankungen (z.B. ischämische Enzephalopathie, Blutungen aufgrund einer Hypertension, Thrombembolien,

Polyzythämie) (SMITH BAILEY & DEWEY, 2009).

Auch Schädel-Hirn-Traumata verursachen epileptische Anfälle bei der Katze. Allerdings zeigte eine aktuelle Studie, dass bei Katzen mit einem milden bis moderaten Trauma lediglich ein sehr geringes Risiko besteht, epileptische Anfälle zu entwickeln (GROHMANN et al., 2012).

Die FHN wurde von PAKOZDY und Mitarbeitern als häufige Ursache epileptischer Anfälle diagnostiziert (PAKOZDY et al., 2010). Auf der Basis der histopathologischen Untersuchung und dem Nachweis von AK gegen VGKC besteht aktuell der Verdacht auf das Vorliegen einer LE bei den zuvor mit FHN diagnostizierten Katzen (PAKOZDY et al., 2013b). Andere Autoren beschreiben ein seltenes Vorkommen der FHN (BRINI et al., 2004; SCHRIEFL et al., 2008).

Metabolisch bedingte epileptische Anfälle - Seltener als strukturelle Erkrankungen führen metabolische Erkrankungen bei Katzen zu epileptischen Anfällen. So wird bei etwa 20% der mit epileptischen Anfällen untersuchten Katzen eine metabolische Ursache der Anfälle diagnostiziert (BARNES et al., 2004; SCHRIEFL et al., 2008).

Besonders Vergiftungen sind als Auslöser metabolisch bedingter epileptischer Anfälle bei der Katze beschrieben. Diese werden in den häufigsten Fällen durch eine Permethrinvergiftung verursacht (SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010). Aber auch Vergiftungen mit Blei, Organophosphaten und Ethylenglycol sind beschrieben (SMITH BAILEY & DEWEY, 2009).

Unter den systemischen Erkrankungen führt bei der Katze besonders die hepatische Enzephalopathie zu epileptischen Anfällen (BARNES et al., 2004; SCHRIEFL et al., 2008). Ursache ist eine zugrundeliegende erworbene oder angeborene Erkrankung der Leber oder ihrer Vaskularisation. Diese sind bei der Katze vor allem ein portosystemischer Shunt, Hepatolipidose, Cholangitis oder Cholangiohepatitis (KLINE, 1998; KENT, 2009). Weniger häufig treten epileptische Anfälle im Zusammenhang mit einer hochgradigen Urämie in Folge eines Nierenversagens auf (SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010).

Hypoglykämie führt zu einer unzureichenden Energieversorgung des Gehirns und folglich zu epileptischen Anfällen (PODELL, 2013). Eine Hypoglykämie wird bei

der Katze nicht selten iatrogen durch Insulin-Überdosierungen hervorgerufen (SCHRIEFL et al., 2008). Weniger häufig beschrieben ist ein hochgradiger Thiaminmangel (PALUS et al., 2010).

Wie bei Hunden, führen auch bei der Katze hochgradige Abweichungen der Elektrolytkonzentration vom Normalbereich (Hypo- oder Hypernatriämie, Hypokalzämie) zu epileptischen Anfällen (PODELL, 2013). Des Weiteren treten epileptische Anfälle in Folge einer Hypoxie auf. Ursachen hierfür können unter anderem eine hochgradige Anämie, ein Lungenödem oder eine unzureichende Sauerstoffversorgung während einer Narkose sein (PAKOZDY et al., 2010).

2.3. Epilepsie unbekannter Ursache

Epileptische Anfälle ohne erkenntliche Ursache wurden in früheren Studien als primäre Epilepsie, idiopathische Epilepsie oder auch vermutlich idiopathische epileptische Anfälle klassifiziert (RUSBRIDGE, 2005; SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010). Angaben zum Vorkommen der EUC bei der Katze sind bislang divergent. Während QUESNEL und Mitarbeiter in keiner der untersuchten Katzen EUC diagnostizierten, wurde in anderen Publikationen bei 25% bis 66% der untersuchten Tiere keine zugrundeliegende Erkrankung nachgewiesen (SCHWARTZ-PORSCHE & KAISER, 1989; QUESNEL et al., 1997b; SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010).

3. Hippokampussklerose

Der Hippokampus als Teil des limbischen Systems ist im medialen Temporallappen lokalisiert und wird in vier Regionen unterteilt, den Cornu ammonis 1-4 (CA 1-4). Die CA1 Region stellt die größte Region des Hippokampus dar und enthält die breiteste Schicht an Pyramidalzellen (MALMGREN & THOM, 2012).

In der Humanmedizin ist ein Zusammenhang zwischen epileptischen Anfällen und einer Sklerosierung des Hippokampus seit mehr als 180 Jahren bekannt. Die Hippokampussklerose (HS) stellt derzeit die häufigste Ursache therapieresistenter mesialer Temporallappen-Epilepsie (MTLE) dar (BLUMCKE et al., 2012; MALMGREN & THOM, 2012; BLUMCKE et al., 2013). Auf der Suche nach einem natürlich auftretenden Tiermodell wird aktuell ein besonderes Augenmerk auf die Region des Hippokampus bei Hunden und Katzen mit epileptischen Anfällen gelegt (PAKOZDY et al., 2011; POTSCHKA et al., 2013). Im Folgenden soll ein Überblick über den derzeitigen Wissensstand zur HS sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin gegeben werden.

3.1. Mesiale Temporallappen-Epilepsie mit Hippokampussklerose in der Humanmedizin

Das klinische Bild der MTLE ist geprägt durch ein fokales Anfallsmuster. Nach einer Phase von bewegungslosem Starren und langsam fortschreitender Bewusstseinsbeeinträchtigung sind primär oraalimentäre und motorische Automatismen beschrieben. Von Letzteren sind vor allem die oberen Extremitäten betroffen. Sekundär generalisierte Anfälle treten selten auf (WIESER, 2004; MALMGREN & THOM, 2012).

Hippokampussklerose stellt die häufigste Ursache der therapiereistenten MTLE dar (THOM, 2009; BLUMCKE et al., 2013). Klassische HS ist definiert durch eine Gliose und neuronalen Zellverlust, die besonders in den Regionen CA1 und CA4 des Hippokampus auftreten (MALMGREN & THOM, 2012). Aktuell wurde von der Commission on Diagnostic Methods der ILAE ein neues Schema zur Klassifizierung der HS aufgestellt (BLUMCKE et al., 2013). Je nach betroffener Region werden drei HS-Typen unterschieden. Der HS-Typ-1 zeichnet sich durch einen deutlichen neuronalen Zellverlust und Gliose in den Regionen CA1 und

CA4 auf. Beim HS-Typ-2 ist vor allem die Region CA1 und beim HS-Typ-3 ist die Region CA4 von neuronalen Zellverlusten und Gliose betroffen (BLUMCKE et al., 2013).

Bei Patienten mit MTLE hat die Kernspintomographie sowohl eine hohe Spezifität als auch Sensitivität bezüglich der Diagnose von HS. Sie gilt daher *in vivo* als Diagnostikum der Wahl (WIESER, 2004; MALMGREN & THOM, 2012). In der MRT-Untersuchung ist die HS durch ein reduziertes Hippokampusvolumen, Hyperintensität in T2- sowie Hypointensität in T1-gewichteten Sequenzen und Veränderungen der internen Strukturen des Hippokampus charakterisiert (WIESER, 2004). Zudem beinhaltet das Standardprotokoll zum Nachweis der HS eine koronare Schnittführung, die im rechten Winkel zu Längsachse des Hippokampus ausgerichtet ist (MALMGREN & THOM, 2012). Beschriebene Alterationen sind in der Kernspintomographie gewöhnlich unilateral ausgeprägt. Vor allem die quantitative MRT-Auswertung zur Bestimmung des Hippokampusvolumens hat sich als sehr nützlich erwiesen eine einseitige Hippokampusatrophie nachzuweisen (FARID et al., 2012). Der hohe diagnostische Nutzen der Kernspintomographie steht jedoch in sehr engem Zusammenhang mit der Erfahrung des jeweiligen Radiologen. In ihrer Studie zeigten VON OERTZEN und Mitarbeiter, dass bis zu 50% fokaler epileptogener Läsionen von einem unerfahrenen Betrachter übersehen werden können (VON OERTZEN et al., 2002). Ergänzende bildgebende Verfahren, die sich in der Diagnostik der HS als zuverlässig erwiesen haben, sind unter anderem die Positronen-Emissions-Tomografie oder die Einzelphotonen-Emissions-Tomografie (VELEZ-RUIZ & KLEIN, 2012).

Die chirurgische Resektion von Anteilen des Hippokampus und angrenzender Strukturen ist ein etabliertes Vorgehen bei therapieresistenter MTLE mit HS. Im Zuge der Entwicklung der Operationstechniken werden zunehmend kleinere Areale reseziert. So sollen Funktionen erhalten bleiben und dennoch eine Reduktion der Anfallsfrequenz erzielt werden (MALMGREN & THOM, 2012). Besonders bei Patienten mit HS-Typ-1 wird in der Regel durch eine Operation eine gute Anfallskontrolle erzielt (BLUMCKE et al., 2013).

Die Ätiologie der HS ist Gegenstand aktueller Untersuchungen (THOM, 2009). Die Commission on Neurosurgery of Epilepsy der ILAE vermutete das Vorkommen zweier HS-Formen. Einer primären sowie einer sekundären Form

(WIESER, 2004). In manchen Fällen wird eine Assoziation mit Fieberkrämpfen im Kindesalter vermutet (KASPERAVICIUTE et al., 2013). Bei den Patienten mit Fieberkrämpfen vermuten KASPERAVICIUTE und Mitarbeiter aktuell eine Beteiligung des SCN1A Gens (KASPERAVICIUTE et al., 2013). Eine mögliche Ursache für eine sekundäre HS stellt die LE dar. In ihrer Studie schrieben BIEN und Mitarbeiter in bis zu 50% der Fälle die HS einer zugrundeliegenden LE zu (BIEN et al., 2007). Der Fallbericht eines 13 jährigen Mädchens lässt vermuten, dass HS als Folge von LE nicht nur im Erwachsenenalter auftritt (KROLL-SEGER et al., 2009).

3.2. Der Hippokampus im Fokus der Epilepsieforschung beim Hund

Auf der Suche nach einem natürlich auftretenden Tiermodell für die humanmedizinische Forschung finden Hunde zunehmend Beachtung, aufgrund deutlicher Parallelen sowohl in der klinischen Präsentation als auch im Krankheitsverlauf (POTSCHEKA et al., 2013).

Histopathologische Untersuchungen von Hunden mit refraktärer Epilepsie zeigten allerdings keinen deutlichen Unterschied der Zellverteilung im Bereich des Temporallappens im Vergleich mit Kontrolltieren ohne epileptische Anfälle (BUCKMASTER et al., 2002). Im Bereich der bildgebenden Diagnostik beschrieben MELLEMA und Mitarbeiter der HS ähnliche Läsionen im Bereich des Hippokampus bei drei postiktal mit MRT untersuchten Hunden. Die beschriebenen Läsionen in der MRT-Untersuchung wurden jedoch anhand Folge-MRT-Untersuchungen als postiktale Veränderungen und nicht als HS klassifiziert (MELLEMA et al., 1999).

KUWABARA und Mitarbeiter fanden Hinweise auf eine einseitige Hippokampusatrophie in nahezu der Hälfte der untersuchten Hunde mit IE (KUWABARA et al., 2010a). Letztere Ergebnisse sowie die Anwendung der Hippokampusvolumetrie für Forschungszwecke sahen MILNE und Mitarbeiter jedoch skeptisch (MILNE et al., 2013). Der hohe Zeitaufwand zur Auswertung sowie die niedrige Interobserver-Übereinstimmungen stellen die wesentlichen Limitationen der Hippokampusvolumetrie in der Tiermedizin dar (MILNE et al., 2013). Die Relevanz pathologischer Veränderungen im Bereich des Temporallappens, und insbesondere des Hippokampus, bleibt im Bezug auf epileptische Anfälle beim Hund vorerst umstritten (POTSCHEKA et al., 2013).

3.3. Feline Hippokampusnekrose

Erstmals wurde im Jahre 2000 die FHN als Krankheitsbild bei Katzen mit epileptischen Anfällen beschrieben (FATZER et al., 2000). Über die Häufigkeit des Vorkommens der FHN liegen unterschiedliche Berichte vor. Während FHN bei PAKOZDY und Mitarbeitern die zweithäufigste Ursache struktureller Epilepsie darstellte, wurde sie von SCHRIEFL und Mitarbeitern nur selten beobachtet (SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010). Klinisch sind fokale epileptische Anfälle mit orofazialer Beteiligung sowie Verhaltensänderungen, welche sich meist durch aggressives Verhalten äußern, beschrieben (FATZER et al., 2000; PAKOZDY et al., 2011). Epileptische Anfälle treten initial mit einer hohen Anfallsfrequenz auf und scheinen refraktär zu antiepileptischer Therapie zu sein (FATZER et al., 2000; BRINI et al., 2004). Ist die anfänglich akute Phase überstanden kann eine Anfallsremission eintreten (PAKOZDY et al., 2011).

In der histopathologischen Untersuchung sind Läsionen meist bilateral im Bereich des Hippokampus und teilweise des Lobus piriformis zu finden (FATZER et al., 2000). Je nach Fortschreiten der Erkrankung beschrieben FATZER und Mitarbeiter akute neuronale Degeneration bis zu vollständiger Malazie, die vor allem die Pyramidalzellschicht betrafen. Atrophische Nervenzellen zeichneten sich unter anderem durch ein deutlich eosinophiles Zytoplasma und pyknotische bis lytische Nuclei aus. Des weiteren traten Mikro- und Astrogliose auf (FATZER et al., 2000). Zusätzlich wurde eine Infiltration von Entzündungszellen (Lymphozyten und Histiozyten) im Bereich der Blutgefäße beschrieben (FATZER et al., 2000; BRINI et al., 2004; SCHMIED et al., 2008; PAKOZDY et al., 2011). Hinweise auf ein entzündliches Geschehen in der histopathologischen Untersuchung sowie der Nachweis von AK gegen VGKC führten in der Arbeit von PAKOZDY und Mitarbeitern zu einer Re-Klassifizierung als LE (PAKOZDY et al., 2013b).

SCHMIED und Mitarbeiter beschrieben erstmals die Darstellung der FHN in der Kernspintomographie. Die Diagnose FHN wurde in drei der vier untersuchten Katzen durch eine histopathologische Untersuchung bestätigt (SCHMIED et al., 2008). Auch in der MRT-Untersuchung beschränkten sich die Läsionen vor allem auf den Hippokampus. Der Lobus piriformis war nur teilweise betroffen. Charakterisiert waren die beschriebenen Läsionen durch eine Hyperintensität in

T2-gewichteten Sequenzen sowie FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) Sequenzen, eine Hypointensität in T1-gewichteten Sequenzen sowie eine unterschiedlich stark ausgeprägte Kontrastmittelanreicherung (SCHMIED et al., 2008).

Auch die Ätiologie der FHN steht derzeit in der Diskussion. Ähnlich der Debatte in der Humanmedizin wird diskutiert, ob es sich bei den beschriebenen epileptischen Anfällen um die Folge oder die Ursache einer FHN handelt (PAKOZDY et al., 2011; VANHAESEBROUCK et al., 2012). Auch die Möglichkeit von Vergiftungen wurde diskutiert (FATZER et al., 2000). PAKOZDY und Mitarbeiter zogen den Vergleich zu MTLE mit HS, sahen allerdings Divergenzen im Krankheitsverlauf und der histopathologischen Untersuchung (PAKOZDY et al., 2011). Als eine mögliche Ursache für die genannten entzündlichen Läsionen und folglich für die FHN, vermuten PAKOZDY und Mitarbeiter eine LE (PAKOZDY et al., 2011; PAKOZDY et al., 2013b).

4. Limbische Enzephalitis

Bei der LE handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), insbesondere des limbischen Systems, welche beim Menschen meist im Erwachsenenalter auftritt. Zu den klassischen beim Menschen beschriebenen Symptomen zählen akut auftretende Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, epileptische Anfälle sowie psychiatrische Auffälligkeiten (BIEN & ELGER, 2007).

Erstmals 1960 beschrieben, galt die LE lange Zeit als seltene und fast immer im Zusammenhang mit Neoplasien auftretende Erkrankung (BRIERLEY et al., 1960; BAKHEIT et al., 1990). Die Diagnose der LE im Zusammenhang mit Neoplasien sowie der Nachweis onkoneuronaler AK prägten den Ausdruck der paraneoplastischen LE (CORSELLIS et al., 1968; DALMAU & ROSENFELD, 2008).

In den Folgejahren wurde eine weitere Form der LE beschrieben. Sie tritt deutlich seltener in Assoziation mit malignen Tumoren auf und scheint besser auf Immuntherapie anzusprechen (VINCENT et al., 2004). Heute gilt die LE in der Humanmedizin als anerkanntes immunmediiertes Syndrom, das mit verschiedenen AK assoziiert wird. Während die paraneoplastische LE als seltene Komplikation einer Tumorerkrankung beschrieben ist, werden vermehrt Patienten mit der nicht paraneoplastischen Form der LE diagnostiziert, die grundsätzlich eine bessere Prognose aufzuweisen scheinen (VINCENT et al., 2011).

4.1. Limbische Enzephalitis in der Humanmedizin

Nachfolgend wird die LE des Menschen detailliert beschrieben und es wird ein Überblick über die Pathophysiologie, die klinische Präsentation, die Differentialdiagnosen, die Therapie sowie die Prognose vermittelt.

4.1.1. Pathophysiologie

Autoantikörper gegen neuronale Antigene (AG) können bei den meisten Patienten mit LE entweder im Serum oder im Liquor nachgewiesen werden. Eine Einteilung der AK kann anhand der Lokalisation der betroffenen AG in zwei Kategorien erfolgen: 1. AK gegen intrazelluläre AG oder 2. AK gegen neuronale

Oberflächenantigene (TUZUN & DALMAU, 2007; RUBIO-AGUSTI et al., 2013).

Während der genaue Pathomechanismus bei der paraneoplastischen Form der LE nicht bekannt ist, wird bei der LE, die mit AK gegen neuronale Oberflächenantigene assoziiert ist, von einem direkten pathogenen Effekt der AK ausgegangen (LALIC et al., 2011; VINCENT et al., 2011).

4.1.2. Antikörper gegen intrazelluläre Antigene

Zu den meist betroffenen intrazellulären AG zählen Hu, Ma2, Collapsin response mediator protein 5 (CRMP5), Amphiphysin und Glutamat-Decarboxylase (GAD). Antikörper gegen AG dieser Gruppe, mit Ausnahme der GAD, treten gewöhnlich in Assoziation mit Neoplasien auf und werden daher onkoneuronale AK genannt (TUZUN & DALMAU, 2007; DALMAU & ROSENFELD, 2008).

Bei der GAD handelt es sich um ein intrazelluläres Enzym, das die Synthese von γ -Aminobuttersäure (GABA), dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im ZNS, katalysiert (BORONAT et al., 2011). Im Gegensatz zu den onkoneuronalen AK werden GAD-AK in der Regel nicht in Relation mit Neoplasien nachgewiesen. Häufiger, wenn auch in deutlich niedrigeren Konzentrationen, erfolgt der GAD-AK Nachweis bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus (GRAUS et al., 2010; VINCENT et al., 2011). Eine Übersicht der AK und den am häufigsten mit ihnen assoziierten Tumoren wird in Tabelle 3 gegeben.

Tab. 3: Antikörper gegen intrazelluläre Antigene und mit ihnen assoziierte Tumore (modifiziert nach RUBIO-AGUSTI et al., 2013)

Antikörper	Meist assoziierte Tumore	
Onkoneuronale AK	Hu	Kleinzeliges Bronchialkarzinom
	Ma2	Hodentumor
	CRMP5	Kleinzeliges Bronchialkarzinom, Thymom
	Amphiphysin	Mammatumor, Kleinzeliges Bronchialkarzinom
Nicht - onkoneuronale AK	GAD	Selten Tumore assoziiert

CRMP5: Collapsin response mediator protein 5; GAD: Glutamat-Decarboxylase;

Es wird vermutet, dass die onkoneuronalen AK eine humorale Immunantwort repräsentieren, die durch zytotoxische T-Zellen gegen onkoneuronale AG mediert wird. Die genaue Rolle der AK gegen intrazelluläre AG in der Pathogenese der paraneoplastischen LE ist jedoch bisher unklar (GRAUS et al., 2010).

4.1.3. Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene

Die AK in dieser Gruppe richten sich entweder gegen Rezeptoren [α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure-Rezeptor (AMPA-Rezeptor), GABA_B-Rezeptor] oder Proteine, die mit spannungsabhängigen Kaliumkanälen (VGKC) einen Komplex bilden. Beschrieben sind hier das LGI1 Gen (leucine-rich-glioma inactivated gene 1), Contactin-associated protein 2 (CASPR2) und selten Contactin-2 (VINCENT et al., 2011). Ein Großteil der Patienten mit LE haben AK gegen VGKC-Komplex-AG, vor allem LGI1-AK (IRANI et al., 2010). Weniger häufig werden AK gegen AMPA-Rezeptor und GABA_B-Rezeptor nachgewiesen. Letztere können jedoch im Zusammenhang mit tumorösen Erkrankungen auftreten und sollten daher nicht weniger Beachtung finden (VINCENT et al., 2004; VINCENT et al., 2011). In bisher zwei Patienten mit Hodgkin-Lymphom und LE konnten AK gegen den zellmembranständigen

metabotropen Glutamatrezeptor 5 nachgewiesen werden (LANCASTER et al., 2011). In Tabelle 4 wird ein Überblick über die mit LE beschriebenen AK gegen Oberflächenantigene und die mit ihnen assoziierten Tumore gegeben.

Tab. 4: Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene und mit ihnen assoziierte Tumore (modifiziert nach VINCENT 2013)

Antikörper	in einigen Fällen assoziierte Tumore
VGKC Komplex (meist LGI1-AK)	Normalerweise nicht mit Tumoren assoziiert
AMPA-Rezeptor	Kleinzeliges Bronchialkarzinom, Mammatumor, Thymom
GABA _B -Rezeptor	Kleinzeliges Bronchialkarzinom

VGKC: Spannungsabhängige Kaliumkänele (Voltage-gated-potassium channels); LGI1: leucine-rich-glioma inactivated gene 1; AMPA-Rezeptor: α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propriionsäure-Rezeptor; GABA_B-Rezeptor: γ -Aminobuttersäure-B-Rezeptor,

Eine Studie von IRANI und Mitarbeitern zeigte, dass aus der Gruppe der VGKC-Komplex-AK in erster Linie LGI1-AK im Zusammenhang mit LE nachgewiesen werden. Bei keinem der betroffenen Patienten konnte eine tumoröse Erkrankung festgestellt werden (IRANI et al., 2010). Das LGI1 ist ein neuronales Protein, welches im hohen Maße im Gyrus dentatus, der CA3 Region des Hippokampus und dem lateralnen temporalen Kortex exprimiert wird (BENARROCH, 2012). Sezerniert in den synaptischen Spalt, dient es als Ligand zwischen dem präsynaptischen ADAM22 (disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 22) und dem postsynaptischen ADAM23. Hierdurch interagiert LGI1 als Teil eines makromolekularen Komplexes mit den VGKC (BENARROCH, 2012).

Bei CASPR2 handelt es sich um ein Membranprotein mit einer großen extrazellulären Domäne, das eine wichtige Rolle für die Lokalisation der VGKC spielt und mit Contactin-2 interagiert (POLIAK et al., 2003). Die CASPR2-AK werden zwar auch bei Patienten mit LE nachgewiesen, jedoch erfolgt der Nachweis signifikant häufiger im Zusammenhang mit Neuromyotonie und Morvan-Syndrom. Sie sind zudem in vielen Fällen mit Thymomen assoziiert (IRANI et al., 2010).

Bei dem AMPA-Rezeptor handelt es sich um einen ionotropen Glutamatrezeptor (GluR). Die anti-AMPA-Rezeptor-AK richten sich vor allem gegen die GluR1/2 Untereinheiten der AMPA-Rezeptors. In den CA1-CA3 Regionen des Hippokampus befinden sich diese in der größten Konzentration. Sie kommen aber beispielsweise auch im Kleinhirn vor. Anti-AMPA-Rezeptor assoziierte LE kann mit, aber auch ohne tumoröse Erkrankungen auftreten (LAI et al., 2009).

Bei der GABA handelt es sich um den wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im zentralen Nervensystem, der an zwei unterschiedliche Rezeptoren (GABA_A - und GABA_B -Rezeptor) bindet (BETTLER et al., 2004). Die für die LE relevanten inhibitorischen GABA_B -Rezeptor sind in größter Konzentration im Hippokampus, Thalamus und Kleinhirn nachweisbar (BETTLER et al., 2004). In einem Großteil der Patienten mit LE mit GABA_B -Rezeptor-AK wird ein kleinzelliges Bronchialkarzinom nachgewiesen (BORONAT et al., 2011).

Bei der LE mit AK gegen neuronale Oberflächenantigene geht man von einem direkten pathogenen Effekt der AK aus (VINCENT et al., 2011). Diese Theorie wurde unter anderem durch eine Studie von LALIC und Mitarbeiter unterstützt. Sie konnten nachweisen, dass purifiziertes Immunglobulin G (IgG) von Patienten mit LE und LGI1-AK die Funktion der VGKC an ZNS-Synapsen reduziert, und die epileptiforme Aktivität in kultivierten Hippokampuszellen erhöht (LALIC et al., 2011).

4.1.4. Klinische Symptome

Die klassischen Symptome der LE umfassen akut oder subakut auftretende Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, epileptische Anfälle, Halluzinationen, Depressionen, Reizbarkeit, sowie Schlafstörungen. Phsycomotorische oder Temporallappen-assozierte Anfälle können über generalisierte Anfälle überwiegen (TUZUN & DALMAU, 2007).

Die verschiedenen klinischen Symptome sind je nach Form der LE unterschiedlich stark ausgeprägt. Epileptische Anfälle treten bei etwa 90% der Patienten mit AK gegen zellmembranständige AG auf, während lediglich bis zu 50% der Patienten mit paraneoplastischer LE epileptische Anfälle entwickeln (GULTEKIN et al., 2000; VINCENT et al., 2004; ANCES et al., 2005).

Besonders bei Patienten mit paraneoplastischer LE werden entzündliche Infiltrate nicht ausschließlich im limbischen System nachgewiesen, sondern auch in anderen Bereichen des ZNS, vor allem im Hirnstamm (BAKHEIT et al., 1990). Dementsprechend können sich im Verlauf der Erkrankung weitere, für die LE untypische Symptome entwickeln (GULTEKIN et al., 2000).

In einer Gruppe von Patienten mit LGI1-AK assoziierter LE wurden bei 23% der Fälle faziobrachiale dystone Anfälle (FBDS - faciobrachial dystonic seizures) beschrieben (IRANI et al., 2010). Die FBDS haben eine kurze Anfallsdauer von unter drei Sekunden, jedoch mit im Mittel 50 Anfällen pro Tag eine hohe Anfallsfrequenz. Meist erkranken männliche Patienten mit einem mittleren Alter von 64 Jahren. In allen Fällen sind die oberen Extremitäten und meist die ipsilaterale Gesichtshälfte, weniger häufig das ipsilaterale Bein betroffen. In fast 80% der untersuchten Fälle stellen die FBDS das erste Symptom der LE dar (IRANI et al., 2011).

Eine Hyponatriämie trat in einer Studie von IRANI und Mitarbeitern bei 38 (59%) von 64 Patienten mit LE und VGKC-Komplex-AK auf. Patienten mit LGI1-AK waren signifikant häufiger betroffen (IRANI et al., 2010).

Patienten mit AMPA-Rezeptor-AK assoziierter LE entwickeln überwiegend psychiatrische Symptome. Betroffen sind vor allem Frauen. Eine Neigung zu Rezidiven ist beschrieben (LAI et al., 2009).

Epileptische Anfälle stellen das Hauptsymptom bei LE dar, die mit GABA_B-Rezeptor-AK oder GAD-AK assoziierter ist. Die epileptischen Anfälle der GAD-AK assoziierten LE entsprechen meist Temporallappen-assozierten Anfällen und treten vor allem bei jüngeren, weiblichen Patienten auf (LANCASTER et al., 2010; MALTER et al., 2010).

4.1.5. Diagnose

Die Diagnosestellung erfolgt anhand der klinischen Symptome unter Berücksichtigung weiterführender Diagnostik. Leitlinien für eine Diagnosestellung wurden von BIEN und ELGER verfasst (BIEN & ELGER, 2007). Demnach müssen zur Diagnose der LE die Patienten entweder eine Störung des Kurzzeitgedächtnisses, Temporallappen-assozierte Anfälle, oder psychiatrische Auffälligkeiten aufweisen. Des Weiteren muss in der

weiterführenden Aufarbeitung der Patienten eines der folgenden Kriterien erfüllt sein (BIEN & ELGER, 2007):

1. Tumornachweis innerhalb von fünf Jahren nach Beginn der neurologischen Symptome
2. Positiver Nachweis der im Zusammenhang mit LE beschriebenen AK
3. Für LE typische Läsionen in der Kernspintomographie
4. Diagnostizierung der LE mittels histopathologischer Untersuchung

Tumorscreening - Patienten mit dem Verdacht auf LE sollten einem sorgfältigen Tumorscreening unterzogen werden, da ein positiver Tumornachweis Konsequenzen auf die Therapie sowie Prognose hat. Bei einem negativen Tumorscreening, vor allem bei erfolgtem Nachweis von onkoneuronalen AK, wird zu einem wiederholten Screening alle sechs Monate für mindestens vier Jahre geraten (RUBIO-AGUSTI et al., 2013).

AK-Nachweis - Der Nachweis der AK erfolgt in der Regel sowohl aus dem Serum als auch aus dem Liquor. Die Interpretation der nachgewiesenen AK muss im Zusammenhang mit den klinischen Symptomen erfolgen, da die AK auch im Zusammenhang mit anderen neurologischen oder nicht neurologischen Erkrankungen auftreten können. So haben etwa 80% der Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 1 einen positiven GAD-AK-Titer, ohne an LE erkrankt zu sein (GRAUS et al., 2010).

Kernspintomographie - In zirka 80% der Patienten mit LE können in der Kernspintomographie Befunde erhoben werden (LAWN et al., 2003; VINCENT et al., 2004). URBACH und Mitarbeiter beschrieben für das Anfangsstadium der LE eine uni- oder bilateral auftretende Hypertrophie der temporomesialen Strukturen. Die betroffenen Areale stellten sich hyperintens in FLAIR- und T2-gewichteten Sequenzen dar. Die Hyperintensität und Hypertrophie waren teilweise über Monate bis Jahre persistent. In den meisten Fällen entwickelte sich jedoch etwa ein Jahr nach Krankheitsbeginn eine Atrophie jener temporomesialen Strukturen (URBACH et al., 2006). Eine Kontrastmittelanreicherung in den betroffenen Arealen wird in der Regel nicht beobachtet (SUREKA & JAKKANI, 2012).

Liquoranalyse - Die Liquoranalyse zeigt in der Regel eine milde bis moderate lymphozytäre Pleozytose, eine leicht erhöhte Proteinkonzentration und eine

normale Glukosekonzentration. Zudem werden häufig ein erhöhter IgG Index und oligoklonale Banden als Marker einer aktivierten Immunantwort nachgewiesen. Entzündliche Liquorveränderungen treten bei etwa 80% der Patienten mit paraneoplastischer LE auf. Zu beachten ist, dass vor allem bei Patienten mit VGKC-AK normale Liquorbefunde vorliegen können oder lediglich oligoklonale Banden bei einer normalen Gesamtproteinkonzentration nachgewiesen werden (GULTEKIN et al., 2000; THIEBEN et al., 2004; VINCENT et al., 2004; ANCES et al., 2005).

Histopathologie - Für einen histopathologischen Nachweis der LE ist eine Biopsieprobenentnahme aus den betroffenen Gehirnarealen erforderlich. BIEN und Mitarbeiter beschrieben ein vermehrtes parenchymales sowie perivaskuläres Auftreten von Lymphozyten, sowie Mikrogliose und Astrogliose (BIEN et al., 2000).

Elektroenzephalographie (EEG) - Die EEG zeigt in den meisten Fällen das Vorliegen von epileptischen Foci in einem oder beiden Temporallappen an (LAWN et al., 2003).

4.1.6. Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch kommen sowohl für die para- als auch nicht paraneoplastische LE Krankheiten in Frage, bei denen das limbische System ausschließlich, überwiegend oder möglicherweise betroffen ist (DALMAU & BATALLER, 2006). Diese werden nachfolgend in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tab. 5: Differentialdiagnosen limbischer Enzephalitis (modifiziert nach DALMAU & BATALLER, 2006)

Grad der Beteiligung des limbischen Systems	Differentialdiagnosen
Ausschließlich	Infektionen (<i>Herpes Simplex Virus</i>)
Überwiegend	Degenerative Erkrankungen (z.B. Alzheimer) Hochgradige Hypoxie Temporallappen-assoziierte epileptische Anfälle Endokrine Erkrankungen (z.B. Hyperadrenokortizismus) Vitamin B1 Mangel
Möglichlicherweise	Schädel-Hirn-Traumata Systemische autoimmunmedierte Erkrankungen (z.B. Lupus erythematosus) Infektionen (z.B. <i>Humanes Herpes Virus 6, Treponema pallidum</i>) Tumore Schlaganfälle

Kernspintomographie und Liquoranalyse dienen dazu das Feld der Differentialdiagnosen weiter einzugrenzen. Besonders in Bezug auf die Wahl der Therapie ist der Ausschluss infektiöser Erreger entscheidend, da beim Nachweis der Erreger, eine immunsuppressive Therapie kontraindiziert wäre (SCHEID et al., 2005; RUBIO-AGUSTI et al., 2013).

4.1.7. Therapie

Es ist das Ziel der Behandlung der LE, die zu einer Entzündung des ZNS führende immunologische Reaktion zu unterbinden. Die Behandlung eines zugrundeliegenden Primärtumors hat den größten Effekt auf den Ausgang der Erkrankung und stellt den wichtigsten Bestandteil der Therapie der paraneoplastischen LE dar. Zusätzlich erfolgt eine Immuntherapie (GULTEKIN et al., 2000; RUBIO-AGUSTI et al., 2013).

Patienten mit autoimmuner LE mit AK gegen neuronale Oberflächenantigene tendieren dazu besser auf eine Immuntherapie anzusprechen (TUZUN & DALMAU, 2007). Aufgrund der relativen Seltenheit der Erkrankung liegen

jedoch keine randomisierten, placebokontrollierten Studien und somit keine evidenzbasierten Daten vor. RUBIO-AGUSTI und Mitarbeiter publizierten Leitlinien zur Therapie der LE, welche im Folgenden wiedergegeben werden (RUBIO-AGUSTI et al., 2013)

In der akuten Phase der Erkrankung werden die Patienten mit hochdosiertem Prednison (1-2mg/kg/Tag per os mit anschließendem Ausschleichen) oder Methylprednisolon (1g/Tag intravenös über fünf Tage; für Kinder 30mg/kg/Tag) behandelt. Die initiale Therapie mit Steroiden erfolgt in der Regel in Kombination mit Immunglobulintherapie (0,4 g/kg/Tag intravenös über fünf Tage). Die Anwendung von Steroiden über einen kurzen Zeitraum werden in der Regel gut toleriert. Daueranwendungen sind jedoch mit Nebenwirkungen assoziiert und sollten vermieden werden. Etwa 5-10% der mit Immunglobulinen behandelten Patienten entwickeln grippeähnliche Symptome als Nebenwirkung, die mit einer Prämedikation mit Antihistaminika oder Steroiden reduziert werden können. (RUBIO-AGUSTI et al., 2013).

Alternativ zur Immunglobulintherapie kann eine Plasmapherese durchgeführt werden. Der Austausch von Plasma ermöglicht die Reduktion der Auto-AK sowie der Entzündungsmediatoren. Fünf bis sechs Plasmapherese-Behandlungen mit Albumin oder gefrorenem Frischplasma wurden von RUBIO-AGUSTI und Mitarbeitern empfohlen. Diese sollten an jedem zweiten Tag erfolgen, um eine Hämokonzentration zu vermeiden. (RUBIO-AGUSTI et al., 2013).

Zusätzlich kann die Therapie durch deutlich stärkere immunsuppressive Medikamente wie Rituximab oder Cyclophosphamid ergänzt werden. RUBIO-AGUSTI und Mitarbeiter rieten allerdings ausschließlich zur Anwendung dieser Medikamente, wenn eine autoimmunmedierte LE eindeutig diagnostiziert wurde, ein Ansprechen auf die Therapie in der akuten Phase ausbleibt oder wenn aufgrund der klinischen Präsentation von einem schwerwiegenden und möglicherweise irreversiblen Krankheitsverlauf ausgegangen werden kann (RUBIO-AGUSTI et al., 2013).

Eine Indikation für eine an die akute Phase anschließende Dauertherapie ist nicht klar gegeben. In einer Studie zur Anti-NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor Enzephalitis war ein Weiterführen der immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit erfolgreich behandeltem Primärtumor und erfolgreich behandelter

Enzephalitis nicht indiziert (DALMAU et al., 2011). Die Arbeit von DAMLAU und Mitarbeitern zeigte jedoch auch, dass vor allem Patienten ohne zugrunde liegenden Tumor zu einem erneuten Auftreten der klinischen Symptome neigten. Deshalb wurde bei diesen Patienten eine Dauertherapie mit Immunosuppressiva (Mycophenolat oder Azathioprin) für mindestens ein Jahr nach Therapiebeginn angeraten (DALMAU et al., 2011). In Anlehnung an diese Studie empfohlen RUBIO-AGUSTI und Mitarbeiter im Falle einer nicht paraneoplastischen LE zu einer Weiterführung der immunsuppressiven Therapie mit Mycophenolat (1-2 g/Tag per os) oder Azathioprin (2-3 mg/kg/Tag per os) für weitere ein bis zwei Jahre (RUBIO-AGUSTI et al., 2013).

Neben der initial immunsuppressiven und antineoplastischen Therapie ist auch eine symptomatische Therapie, unter anderem mit antiepileptischen Medikamenten, indiziert. Vor allem Levetiracetam und Lacosamid haben sich als gute Optionen zur direkt intravenösen Behandlung von Patienten mit epileptischen Anfällen erwiesen (RUBIO-AGUSTI et al., 2013).

4.2. Limbische Enzephalitis der Katze

Berichte über eine mögliche LE bei der Katze beschränken sich derzeit auf eine Studie (PAKOZDY et al., 2013b). In dieser Arbeit untersuchten PAKOZDY und Mitarbeiter Sera von 14 zuvor mit FHN diagnostizierten Katzen auf AK gegen VGKC, LGI1, CaspR2 und GAD. Fünf Tiere (36 %) wiesen einen positiven VGKC-AK Titer auf, der zudem über dem in der Humanmedizin beschriebenen Referenzwert (< 100 pmol/L) lag (VINCENT et al., 2004). Bei vier dieser fünf Tiere erfolgte außerdem ein positiver LGI1-AK Nachweis. Antikörper gegen CaspR2 oder GAD wurden nicht nachgewiesen. Auch zeigte keines der Tiere aus der Kontrollgruppe einen positiven AK-Titer. Die Liquoruntersuchung der betroffenen Tiere zeigte lediglich in einem Fall eine geringgradige monozytäre Pleozytose und war bei den restlichen untersuchten Tieren unauffällig. MRT-Untersuchungen der betroffenen Tiere zeigten eine Hypo- bis Isointensität in T1-gewichteten Sequenzen sowie eine Hyperintensität in T2-gewichteten Sequenzen (PAKOZDY et al., 2011; PAKOZDY et al., 2013b). Therapeutisch wurden die Katzen mit antiepileptischen Medikamenten (Phenobarbital) sowie immunsuppressiv mit Kortikosteroiden behandelt. Drei Tiere wurden euthanasiert, zehn gingen in Anfallsremission und eine Katze zeigte nur noch selten

epileptische Anfälle. Von fünf Katzen in Anfallsremission wurden erneut Serumproben untersucht. Deren AK-Titer lagen innerhalb des Referenzbereiches (PAKOZDY et al., 2013b).

Die Studie von PAKOZDY und Mitarbeitern lässt ein Vorkommen der LE bei Katzen vermuten. Allerdings sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen nötig um dies zu bestätigen.

III. PUBLIKATION

Clinical characterization of epilepsy of unknown cause in cats

A.M. Wahle, A. Brühschwein, K. Matiasek, K. Putschbach, E. Wagner,
R.S. Mueller, A. Fischer

J Vet Intern Med 2014;28:182–188

Copyright © 2013, Journal of Veterinary Internal Medicine, Wiley-Blackwell.

<http://www.wiley.com/bw/journal.asp?ref=0891-6640>

Submitted June 27, 2013; Revised September 15, 2013; Accepted October 8, 2013.

Copyright © 2013 by the American College of Veterinary Internal Medicine
10.1111/jvim.12250

Clinical characterization of epilepsy of unknown cause in cats

A.M. Wahle ^a, A. Brühschwein ^b, K. Matiasek ^c, K. Putschbach ^a, E. Wagner ^c,
R.S. Mueller ^a, A. Fischer ^a

^a Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians University,
Veterinärstraße 13, 80539 Munich, Germany

^b Section of Radiology, Clinic of Small Animal Surgery and Gynaecology,
Ludwig-Maximilians University, Veterinärstraße 13, 80539 Munich, Germany

^c Section of Clinical & Comparative Neuropathology, Institute of Veterinary
Pathology, Ludwig-Maximilians University, Veterinärstraße 13, 80539 Munich,
Germany

Short title: Feline epilepsy of unknown cause

Key words: seizure, feline, outcome, hippocampus

Corresponding author:

Prof. Dr. A. Fischer

Diplomate ECVN, Diplomate ACVIM (Neurology)

Tel.: +49 (0)176-188-288-05; +49-(0)89-2180-2650

andrea.fischer@med.vetmed.uni-muenchen.de; AndreaFischer@lmu.de

None of the authors was supported by a grant or has any financial or personal relationships that could inappropriately influence or bias the content of the paper.

Part of the data was presented at the 25th Annual Symposium of ESVN and ECVN in Ghent, Belgium, 2012, as a poster.

Abbreviations:

EUC	Epilepsy of unknown cause
MRI	Magnetic resonance imaging
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
CPS	Complex partial seizures
FHN	Feline hippocampal necrosis
VGKC	Voltage-gated potassium channel
ASS	Acute symptomatic seizures
AED	Antiepileptic drug
PME	Post mortem examination
CSF	Cerebrospinal fluid

ABSTRACT

Background: The diagnosis of feline epilepsy of unknown cause (EUC) requires a thorough diagnostic evaluation, otherwise the prevalence of EUC could be overestimated.

Hypothesis: Feline EUC is a clinically-defined disease entity, which differs from feline hippocampal necrosis (FHN) by the absence of magnetic resonance imaging (MRI) signal alteration of the hippocampus. The objectives of this study were (1) to evaluate the prevalence of EUC in a hospital population of cats by applying well-defined inclusion criteria, and (2) to describe the clinical course of EUC.

Animals: Eighty-one cats with recurrent seizures.

Methods: Retrospective study - medical records were reviewed for cats presented for evaluation of recurrent seizures (2005 – 2010). Inclusion criteria were a defined diagnosis based on laboratory data, and either MRI or histopathology. Final outcome was confirmed by telephone interview with the owner. Magnetic resonance images were reviewed to evaluate hippocampal morphology and signal alterations.

Results: Epilepsy of unknown cause was diagnosed in 22 % of cats with epilepsy. Physical, neurological and laboratory examinations, and either 1.5 T MRI and CSF analysis or post-mortem examination failed to identify an underlying cause. Cats with EUC had a higher survival rate ($P < 0.05$) and seizure remission occurred frequently (44.4%).

Conclusion and clinical importance: A detailed clinical evaluation and diagnostic imaging with MRI is recommended in any cat with recurrent seizures. The prognosis of cats with normal MRI findings and a clinical diagnosis of EUC is good. Standardized imaging guidelines should be established to assess the hippocampus in cats.

INTRODUCTION

Several terms such as “idiopathic” or “primary” epilepsy have been used to classify seizures of unknown cause in cats.¹⁻³ In the past, the term “idiopathic” has been reserved for canine and human epilepsy of presumed genetic etiology.⁴⁻⁸ Confusion in terminology arose when this term was applied to describe seizures in cats, because genetic epilepsy has never been recognized in client-owned cats. Description of presumed genetic epilepsy in this species so far has been limited to 1 report in an experimental breeding colony.⁹ Consequently, the present paper follows the recent suggestions of the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE), which differentiates between genetic epilepsy and epilepsy of unknown cause.^{10,11} Similar guidelines recently have been established in veterinary medicine.¹²

The reported prevalence of epilepsy of unknown cause (EUC) in cats with seizures ranges from 25% to 54%.^{1,3,13} There is ongoing discussion as to whether the prevalence of EUC has been over-estimated due to the inconsistent application of magnetic resonance imaging (MRI) and post-mortem examination (PME), or use of low field MRI.^{1,3,14} Thus, some cases that previously were included as idiopathic possibly were caused by structural brain disease that had been missed. It was recently postulated that complex partial seizures (CPS) with orofacial involvement in cats might be associated with feline hippocampal necrosis (FHN) and immune-mediated limbic encephalitis with voltage-gated potassium channel (VGKC) complex antibodies.^{15,16} There are few reports describing these entities in cats, applied MRI diagnostic criteria varied, and histologic correlates of altered hippocampal MR signal intensity were rarely assessed.¹⁵⁻¹⁸ In cases without PME to support the diagnosis of FHN or limbic encephalitis, it is controversial whether borderline T2 hyperintensity of the hippocampus and parahippocampal structures represent the cause or consequence of seizures.

Therefore, the aims of this study were to define feline EUC as a disease entity different from FHN, to evaluate the prevalence of EUC in a hospital population of cats by applying rigid inclusion criteria, and to describe the clinical course of EUC.

MATERIAL AND METHODS

Data collection

The medical records of cats with seizures were reviewed retrospectively (2005-2010). The inclusion criteria were documentation of ≥ 2 seizures occurring on different days (≥ 2 seizure days), and laboratory investigations, and, for cats that were still alive, an observation period of ≥ 1 year after seizure onset, and performance of either MRI or PME. To ensure the diagnosis of epilepsy, cats with only 1 seizure day were excluded from the study. Cases in which a metabolic or toxic aberration was identified as the cause of seizures were classified as having acute symptomatic seizures (ASS), and were included in the study but did not require MRI or PME.¹⁹ Seizure history, and any additional diagnostic tests, were reviewed. The following clinical variables were extracted from the medical records: breed, sex, age at seizure onset, date of most recent seizure, seizure type, information regarding initial antiepileptic drug (AED) therapy, most recent serum concentrations of AEDs, date and cause of death, and final clinical diagnosis.

Classification of epilepsy

The definition and classification of epilepsy and epileptic seizures corresponded to recent ILAE recommendations.^{10,11,19,20} The diagnostic criteria for EUC were normal inter-ictal neurological examination, normal laboratory test results, normal CSF analysis and no abnormalities on either MRI or PME. Structural epilepsy was defined as epilepsy caused by any cortical, subcortical or thalamic structural lesion evident on MRI or histopathology. Feline hippocampal necrosis was included in this group if confirmed by conclusive MRI criteria (T1 hypointensity, T2- and T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery [T2-weighted FLAIR] hyperintensity compared to grey matter, and various degrees of contrast enhancement on post-contrast T1) or PME.^{17,18} Acute symptomatic seizures were diagnosed if severe a metabolic or toxic aberration known to cause seizures was clearly identified.^{19,21-23}

Classification of seizures

Seizures were classified as focal or generalized based on observations at the clinic and description of the owners at the initial presentation and during subsequent

phone conversations. Focal seizures were defined as paroxysmal occurrence of abnormal movements of 1 part of the body, such as contractions of 1 limb or facial muscles, with or without impairment of consciousness or autonomic signs, or as focal seizures evolving to generalized seizures.¹⁰ Generalized seizures were characterized by involvement of both sides of the body or the whole body with the animal presenting mostly in a lateral recumbency, with loss of consciousness, tonic-clonic limb movements and involuntary salivation, urination and defecation. Status epilepticus was defined as a generalized seizure lasting > 5 minutes, cluster seizures without regaining full consciousness between seizures, or focal seizures lasting > 30 minutes.

Review of imaging and histopathological data

Diagnostic imaging was routinely performed using a 1.5 Tesla unit^a. The following pulse sequences were used: T1-weighted pre- and post-contrast (gadodiamide 0.15 mmol/kg IV), T2-weighted and T2-weighted FLAIR with slice thickness of 2.5 mm. Images were obtained in transverse, dorsal and sagittal planes, with the cats positioned sternally. Diffusion-weighted and gradient-echo T2* images were acquired in some cases. All MRI scans of cats classified as EUC were reviewed by a board-certified radiologist (AB). Additionally, transverse and dorsal images of MRI scans with presumed T2 signal hyperintensity in 1 or both hippocampi were compared in a non-blinded fashion to brain images of cats presented for reasons other than seizures. Review focused on signal alteration (T1 hypo-isointensity, T2, T2-weighted FLAIR hyperintensity) and contrast enhancement of the hippocampus and piriform lobe. Cerebrospinal fluid was routinely obtained from the atlantooccipital site and assessed for protein concentration, total cell count and differential count within 30 minutes. All records of PME of cats classified as EUC were reviewed and neurohistological specimens were reviewed (KM, EW).

Assessment of clinical course

The final outcome for all patients discharged from the hospital was assessed by telephone interviews with the owners. Owners were consulted regarding current AED treatment, seizure frequency, most recent seizure (date) and (if applicable) cause of death. Seizure period was defined as the time (days) from the onset of

epilepsy (first observed seizure) to the last observed seizure of the cat's life. Active epilepsy was defined as ≥ 1 epileptic seizure event during the last year or in the year preceding death. Seizure remission was assumed if ≥ 1 year had passed without any seizures. Seizure remission time was defined as the number of years from the last observed seizure until the date of contact.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Prism 5^b. The D'Agostino and Pearson omnibus test was used to test for normal distribution of data. Age at seizure onset was compared by the Mann-Whitney *U* test and Kruskal Wallis test. Fisher's exact test was used to compare seizure types and sex. Survival times (calculated from seizure onset) were displayed graphically using Kaplan-Meier curves (evaluated by log-ranktest). Epilepsy-related death was considered an event. Cats still alive at the end of the study or lost to follow-up were censored. The level of significance was $P \leq 0.05$.

RESULTS

Eighty-one cats fulfilled the inclusion criteria. Of these, structural brain lesions were detected by MRI or PME in 38 cats (47%) and unequivocal metabolic or toxic abnormalities were evident in 25 cats (31%; ASS). In 18 cats (22%), the cause of epilepsy remained undefined, despite extensive diagnostic investigations suggesting a diagnosis of EUC (Table 1). Neither age of seizure onset nor sex differed between the groups ($P > 0.05$; Table 2). Initial histopathological PME indicated the presence of FHN in 1 cat.

Detailed description of feline EUC

Signalment and seizure history: Epilepsy of unknown cause was diagnosed in 18 cats and subsequently confirmed by PME in 2 cats (Table 1). Fifteen cats (83%) were domestic shorthair and 3 were purebred cats (Turkish Angora, Bengal, Russian White). The median age at seizure onset was 3.8 years (range, 0.4 - 14.4). Most cats were kept exclusively indoors (78%); only 4 cats (22%) lived partially outdoors. None of the owners referred to trauma or contact to potential poisons as possible predisposing events for seizures.

Seizure type: Focal or focal onset seizures were identified in 9 cats and generalized seizures were identified in the remaining 9 cats. Cats with EUC were more likely to experience focal or focal onset seizures ($P = 0.0029$) compared to cats with structural epilepsy or ASS. Cats with focal seizures presented with salivation ($n = 8$), orofacial motor signs ($n = 7$), vocalization ($n = 3$), urination or defecation ($n = 2$), mydriatic pupils ($n = 1$) and secondary generalization was evident in 6 cats. None of the cats with EUC experienced status epilepticus as the first seizure event, but 4 cats developed generalized status epilepticus during the course of the disease.

Clinical evaluation: The neurological examination was normal in all but 3 cats; these were examined post-ictally and displayed decreased menace response ($n = 3$) and abnormal postural reactions ($n = 2$). In 2 other cats, neurological examination was limited due to severely aggressive behaviour.

Laboratory abnormalities were present in 11 cats. These changes (lactate acidosis [$n = 8$], increased creatine kinase activity [$n = 5$], hyperglycemia [$n = 2$] and increased alanine aminotransferase activity [$n = 2$]) were considered mild and consequently, not a cause of the seizures. One cat was presented with a single high systolic blood pressure measurement (210 mmHg). Sequential systolic blood pressure measurements were normal (110 mmHg) and a cerebrovascular accident was considered unlikely due to MRI that included T2* and diffusion-weighted sequences. Another cat had marked neutrophilia ($22.55 \times 10^9/L$ segmented neutrophils; range, $3-11 \times 10^9/L$), and a single large abdominal lymph node abscess was removed surgically 3.5 months after seizure onset. Histopathological examination showed severe reactive hyperplasia, lymphadenitis and necrosis with infiltration of neutrophils, macrophages and plasma cells. Immunohistochemistry failed to detect coronaviruses in macrophages, and the cat remained in good condition until follow-up evaluation 12.5 months after its first seizure.

No evidence of structural thalamocortical brain disease was identified on MRI. Review of MRI scans and comparison to brain images of cats without seizures failed to identify any unequivocal evidence of T2 or T2-weighted FLAIR hyperintense signal change in the region of the hippocampus and piriform lobe or contrast enhancement on post-contrast T1-images.

Cerebrospinal fluid was evaluated in 16 cats and was normal with regard to

cytology, total nucleated cell count (median, 2 cells/ μ l; range, 0 – 5 cells/ μ l; reference range, \leq 5 white blood cells/ μ l), protein concentration (median, 0.1 g/L; range, 0.06 – 0.3 g/L; reference range, \leq 0.3 g/L) and negative Pandy test results in 14 cats with EUC. Cerebrospinal fluid analysis was either not performed or contaminated by blood in 2 cats each (Table 1).

Clinical course of EUC

The 1-year survival rate was 73% (13/18 cats) in cats with EUC, which was significantly higher than the survival rate of cats with structural epilepsy or ASS (35%; 22/63 cats; $P < 0.05$; Fig 1). At the conclusion of the study, 13/18 cats with EUC still were alive, compared to 12/63 cats with structural epilepsy or ASS. For those 13 EUC cats, median follow-up time was 1.6 years (range, 1.0 – 6.3 years). Eight of 18 cats (44%) with EUC experienced seizure remission. Median seizure remission time was 1.4 years (range, 1.0 – 5.4 years). Seizure remission was maintained with ($n = 5$) or without AED ($n = 3$). Five of 10 cats with active epilepsy died ($n = 2$) or were euthanized ($n = 3$) 5, 55, 58, 74 and 305 days after onset due to their seizures. The other 5 cats with active epilepsy were still alive at study conclusion. One cat was seizure-free for 6 months and thereafter experienced 4 seizures in 1 week after the owner had discontinued AED treatment. Another cat developed generalized seizures (>1 seizure/month) after 2 years of seizure remission. A third cat was seizure-free for 0.9 years at the conclusion of the study despite frequent seizures in the first month after diagnosis of epilepsy. The other 2 cats experienced frequent seizures. Median seizure period, defined as the time (days) from the onset of epilepsy (first observed seizure) to the last observed seizure of the cat's life, was 9 days (range, 3 – 1070 days) for cats in seizure remission ($n = 8$) and 276 days (range 5 – 1050 days) for cats with active epilepsy ($n = 10$).

Antiepileptic drug therapy

All cats afflicted with EUC initially were treated with phenobarbital. Cats in seizure remission with or without AED treatment initially were started on AED therapy a median of 2 days (range, 0 - 366 days) after the first seizure. At the conclusion of the study, cats that underwent seizure remission with AED therapy ($n = 5$) were treated with phenobarbital at a median dose of 1.6 mg/kg (range, 1.3

- 2.6 mg/kg) PO q 12h. Serum phenobarbital concentration was monitored in 3 of these cats (median, 20.5 µg/mL; range, 15.5 - 28.3 µg/mL). In the active epilepsy group (n = 10), 9 cats were treated with phenobarbital at a median dose of 2.9 mg/kg PO q 12h (range, 1.5 - 4.4 mg/kg). Cats in this group were treated a median of 29 days (range, 0 – 322 days) after their first seizure. Serum phenobarbital concentrations were monitored in 6 of these cats (median, 29.3 µg/L; range, 12.7 - 45.4 µg/L). Four of them received levetiracetam adjunctive therapy at a median dose of 24.8 mg/kg PO q 8h (range, 20 – 29 mg/kg). In one cat initially treated with phenobarbital (2.4 mg/kg PO q 12h) potassium bromide (22.6 mg/kg PO q 24h) was chosen as additional therapy because seizures were refractory and the owner refused to treat more than twice daily. After 3 months of therapy, potassium bromide was discontinued due to adverse respiratory effects. In addition, over a period of 1.5 years, phenobarbital gradually was decreased and then discontinued due to neutropenia ($1.91 \times 10^9/L$; range, $3-11 \times 10^9/L$). At the time of writing, the seizures in this cat were controlled with levetiracetam 27 mg/kg PO q 8h and zonisamide 6 mg/kg PO q 24h.

DISCUSSION

Epilepsy of unknown cause was diagnosed in 22% of cats with recurrent seizures. This frequency is less than previously reported (25%¹, 38%³, 41%¹⁴, 54%¹³, 66%²⁴) by other authors, who had called this entity idiopathic or presumed idiopathic seizures¹, suspected idiopathic epilepsy^{2,24,25}, probable symptomatic epilepsy¹⁴, or primary epilepsy.³ However, in the present study, all cats with epilepsy of unknown cause and structural epilepsy were examined by 1.5 T MRI or underwent PME. The remainder had acute symptomatic seizures, which were attributed to severe metabolic disturbances or poisoning. Epilepsy of unknown cause must be diagnosed by exclusion of intracranial lesions and other causes. The application of advanced diagnostic imaging appears to be crucial for this diagnosis, and its use was limited in previous studies.^{1,3}

The term 'feline epilepsy of unknown cause' has been used in this investigation in accordance with the recent report of the ILAE Commission on Classification and Terminology.^{10,11} Epilepsy of unknown cause was supported by the fact that none of the cats had a family history of epilepsy. However cats, especially domestic shorthaired cats, often are acquired from shelters or farms and therefore pedigree

data are less commonly available for cats than for dogs. Yet, only one report describes presumed genetic epilepsy in an experimental breeding colony.⁹ Craniocerebral trauma was an unlikely cause due to a lack of supportive history. Furthermore, none of the owners reported exposure to potential toxins. Recently, head trauma has been reported to be associated with a substantial risk of developing epilepsy in dogs.²⁶ In contrast, recent studies failed to demonstrate a link between previous mild to moderate head trauma and the development of epilepsy in cats.²⁷

A high proportion of the cats with EUC in this study showed CPS with orofacial involvement and a good outcome, similar to what has been described recently in correlation with FHN.¹⁵ Feline hippocampal necrosis previously has been described as a frequent etiology for seizures in cats^{3,17,25} whereas others only observed it infrequently.^{1,28} When reviewing and comparing the MRI scans from cats with EUC and cats without seizures, we were unable to confirm hippocampal signal alterations in any of the cats in the study. This observation may imply that EUC either is a distinct disease entity in cats or that imaging of the feline hippocampus is severely limited using current imaging protocols.^{18,29} Recently, FHN has been suspected based on T2 weighted hyperintensitity only and concurrent contrast enhancement was not a requested feature.¹⁵ In contrast, bilateral T2 hyperintensity in the hippocampus and piriform lobe has been interpreted as focal edema by others.³⁰ Hence, there is ongoing discussion whether reported hippocampal changes represent the cause or consequence of seizures. In human medicine, hippocampal sclerosis is the most common pathology underlying drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. In order to make a diagnosis of hippocampal sclerosis, a standard MRI protocol is used. Common MRI features are decreased hippocampal volume, increased signal intensity on T2 weighted imaging as well as disturbed internal architecture of the hippocampus.³¹ Attempts have been made to evaluate the use of volumetry and to define an MRI protocol for assessment of the canine hippocampus.^{32,33} Nothing comparable has been published for FHN. Consequently, the diagnosis or exclusion of FHN must be based on post-mortem histopathological findings in the absence of unequivocal MRI features. Future investigations of MRI and histopathologic correlates in the same patients are needed, but may introduce bias because they focus on non-surviving cats. Alternatively, 3T MRI may be warranted.

The median age at seizure onset was 3.8 years in cats with EUC, as described previously.^{1,3} A median age of onset of < 5 years appears to mirror canine idiopathic epilepsy, but onset varied widely from 5 months to 15 years and we were unable to document a familial history of seizures in any of the cats with EUC. Furthermore, we cannot conclusively state that EUC in the cats of this study represents a single disease entity, and EUC may have a variety of causes.

The most recent investigation of primary epilepsy recruited higher numbers of cats over a longer period of time, but utilized different inclusion criteria than did the present study.³⁴ Differentiating features were inconsistent use of brain imaging (52% examined by MRI, CT or PME vs 100% in the present investigation). This approach may have favored inclusion of cats with structural epilepsy caused by FHN or limbic encephalitis. Consequently, the prevalence of EUC was lower in the present (22%) than in previous investigations (38%).^{3,34} Yet, both studies documented comparable age of onset, good outcomes and frequent seizure remission for long periods in association with early treatment. In the present study, cats afflicted with EUC had a significantly higher 1-year survival rate, compared to cats with structural epilepsy or ASS. At the end of the 12-month follow-up period, 73% of the EUC cats were still alive, which coincides with previous descriptions.^{1,34} Seizure remission also was a frequent feature in the first systematic investigation of epileptic cats, but the follow-up time was very variable (i.e., 3 – 18 months) and only subtle structural brain lesions were found.³⁵ We confirmed that many cats with EUC had an excellent long-term prognosis and that the epilepsy tended to follow a self-remitting course in a proportion of cats. Cats afflicted with EUC exhibited a 44% seizure remission rate with phenobarbital treatment. This remission rate is higher than observed in dogs with idiopathic epilepsy with reported long-time seizure remission rates from 15 to 24 %.³⁶⁻³⁸ In this investigation, cats with seizure remission were treated earlier in their disease course. Research in human patients has shown that in addition to underlying cause (and possibly age), early seizure control also is an important indicator of outcome.³⁹⁻⁴¹ Our data indicate that an aggressive diagnostic and therapeutic approach may improve prognosis and may be associated with favorable outcome as suggested previously.^{1,34,42} However, it is still possible that EUC follows a self-limiting course, which is either defined by complete seizure remission or low seizure frequency with interictal periods >1 year.

In the present study, many cats in the seizure remission group had a short initial seizure period of < 1 month. One could therefore consider other self-limiting conditions (e.g. inflammatory or vascular disease, acute symptomatic seizures) as possible underlying causes. The role of inflammation as a predisposing cause for seizures has been the focus of recent epilepsy research.⁴³⁻⁴⁵ Hematology and CSF findings including cytology were not suggestive of inflammation, and other evidence for inflammation was only present in 1 cat, as indicated by neutrophilia and an enlarged mesenteric lymph node. However, 1 cat did not have CSF analysis or PME performed, and therefore inflammation might have been missed in this cat. Limbic encephalitis associated with antibodies against VGKC recently has been proposed in cats with CPS with orofacial involvement and suspected hippocampal pathology.¹⁶ The clinical features and the outcome of cats in the present study are very similar to those of cats with CPS and orofacial involvement. However, in our case series we were unable to confirm hippocampal signal intensity changes and thus were reluctant to use the terms hippocampal necrosis or limbic encephalitis. However, because VGKC antibodies were not measured in the present study, limbic encephalitis cannot be excluded as a potential cause of seizures. Therefore, future studies of feline epilepsy should not only include detailed imaging investigations, but also measurement of VGKC antibodies.

Inherent limitations of this study include the small number of cats, the heterogeneity of the group, the retrospective nature of the study, lack of video documentation of the seizures, and the fact that outcome was partly based on owner treatment decisions. In addition, the consistent application of diffusion-weighted and post-contrast T2-weighted FLAIR in addition to post-contrast T1 protocols as well as oblique views of the hippocampus might have enhanced detection of infarcts, inflammatory lesions as well as hippocampal and piriform lobe abnormalities.

CONCLUSION

Results of the present study confirm that EUC exists in a proportion of cats with seizures. Extensive diagnostic evaluation is recommended for any cat with seizures to rule out structural epilepsy and ASS, because EUC can be associated with a good prognosis. Well-defined imaging and histopathologic guidelines

should be used for assessment of the feline hippocampus in order to provide a clinical and not only a post-mortem diagnosis of FHN.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None of the authors has any financial or personal relationships that could inappropriately influence or bias the content of the paper.

References

1. Schriefl S, Steinberg TA, Matiasek K, et al. Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs, and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2008;233:1591-1597.
2. Bailey KS, Dewey CW, Boothe DM, et al. Levetiracetam as an adjunct to phenobarbital treatment in cats with suspected idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc* 2008;232:867-872.
3. Pakozdy A, Leschnik M, Sarchahi AA, et al. Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. *J Feline Med Surg* 2010;12:910-916.
4. Hulsmeyer V, Zimmermann R, Brauer C, et al. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med* 2010;24:171-178.
5. ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
6. Podell M. Epilepsy and seizure classification: a lesson from Leonardo. *J Vet Intern Med* 1999;13:3-4.
7. Oberbauer AM, Belanger JM, Grossman DI, et al. Genome-wide linkage scan for loci associated with epilepsy in Belgian shepherd dogs. *BMC Genet* 2010;11:35.
8. Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, et al. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *J Small Anim Pract* 1998;39:275-280.
9. Kuwabara T, Hasegawa D, Ogawa F, et al. A familial spontaneous epileptic feline strain: a novel model of idiopathic/genetic epilepsy. *Epilepsy Res* 2010;92:85-88.
10. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-685.
11. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52:1058-1062.

12. Podell M. Seizures. In: Platt S ON, ed. BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 4th ed. Gloucester: 2013:117-135.
13. Rusbridge C. Diagnosis and control of epilepsy in the cat. In Practice 2005;27:208-214.
14. Barnes HL, Chrisman CL, Mariani CL, et al. Clinical signs, underlying cause, and outcome in cats with seizures: 17 cases (1997-2002). J Am Vet Med Assoc 2004;225:1723-1726.
15. Pakozdy A, Gruber A, Kneissl S, et al. Complex partial cluster seizures in cats with orofacial involvement. J Feline Med Surg 2011;13:687-693.
16. Pakozdy A, Halasz P, Klang A, et al. Suspected Limbic Encephalitis and Seizure in Cats Associated with Voltage-Gated Potassium Channel (VGKC) Complex Antibody. J Vet Intern Med 2013;27:212-214.
17. Fatzer R, Gandini G, Jaggy A, et al. Necrosis of hippocampus and piriform lobe in 38 domestic cats with seizures: a retrospective study on clinical and pathologic findings. J Vet Intern Med 2000;14:100-104.
18. Schmied O, Scharf G, Hilbe M, et al. Magnetic resonance imaging of feline hippocampal necrosis. Vet Radiol Ultrasound 2008;49:343-349.
19. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. Epilepsia 2010;51:671-675.
20. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 2005;46:470-472.
21. Boland LA, Angles JM. Feline permethrin toxicity: retrospective study of 42 cases. J Feline Med Surg 2010;12:61-71.
22. Brauer C, Jambroszyk M, Tipold A. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. Vet J 2011;187:272-275.
23. Smith Bailey K, Dewey CW. The seizing cat. Diagnostic work-up and therapy. J Feline Med Surg 2009;11:385-394.
24. Schwartz-Porsche D, Kaiser E. Feline epilepsy. Probl Vet Med 1989;1:628-

649.

25. Brauer C, Kastner SB, Kulka AM, et al. Activation procedures in the electroencephalograms of healthy and epileptic cats under propofol anaesthesia. *Vet Rec* 2012;170:360.
26. Steinmetz S, Tipold A, Loscher W. Epilepsy after head injury in dogs: A natural model of posttraumatic epilepsy. *Epilepsia* 2013;54:580-588.
27. Grohmann KS, Schmidt MJ, Moritz A, et al. Prevalence of seizures in cats after head trauma. *J Am Vet Med Assoc* 2012;241:1467-1470.
28. Brini E, Gandini G, Crescio I, et al. Necrosis of hippocampus and piriform lobe: clinical and neuropathological findings in two Italian cats. *J Feline Med Surg* 2004;6:377-381.
29. Vanhaesebrouck AE, Posch B, Baker S, et al. Temporal lobe epilepsy in a cat with a pyriform lobe oligodendrogloma and hippocampal necrosis. *J Feline Med Surg* 2012;14:932-937.
30. Marioni-Henry K, Monteiro R, Behr S. Complex partial orofacial seizures in English cats. *Vet Rec* 2012;170:471.
31. Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis--origins and imaging. *Epilepsia* 2012;53 Suppl 4:19-33.
32. Milne ME, Anderson GA, Chow KE, et al. Description of technique and lower reference limit for magnetic resonance imaging of hippocampal volumetry in dogs. *Am J Vet Res* 2013;74:224-231.
33. Kuwabara T, Hasegawa D, Kobayashi M, et al. Clinical magnetic resonance volumetry of the hippocampus in 58 epileptic dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2010;51:485-490.
34. Pakozdy A, Sarchahi AA, Leschnik M, et al. Treatment and long-term follow-up of cats with suspected primary epilepsy. *J Feline Med Surg* 2013;15:267-273.
35. Quesnel AD, Parent JM, McDonell W. Clinical management and outcome of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:72-77.
36. Weissl J, Hulsmeyer V, Brauer C, et al. Disease progression and treatment

- response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26:116-125.
37. Gullov CH, Toft N, Berendt M. A longitudinal study of survival in Belgian Shepherds with genetic epilepsy. *J Vet Intern Med* 2012;26:1115-1120.
38. Heynold Y, Faissler D, Steffen F, et al. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *J Small Anim Pract* 1997;38:7-14.
39. Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. *Ann Neurol* 2011;70:566-573.
40. Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia* 2001;42:1025-1030.
41. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *The New England journal of medicine* 2000;342:314-319.
42. Kline KL. Feline epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:152-158.
43. Riazi K, Galic MA, Pittman QJ. Contributions of peripheral inflammation to seizure susceptibility: cytokines and brain excitability. *Epilepsy Res* 2010;89:34-42.
44. Friedman A, Dingledine R. Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 3:33-39.
45. Aronica E, Crino PB. Inflammation in epilepsy: clinical observations. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 3:26-32.

Table 1**Summary of diagnostic evaluation of cats with seizures**

Variable	Etiology		
	EUC	Structural Epilepsy	ASS
n	n	n	
MRI, CSF ^a , PME, LAB	1	2	1
MRI, CSF ^a , LAB	15	6	2
MRI, PME, LAB	0	4	0
MRI, LAB	1	14	1
PME, LAB	1	12	7
LAB	0	0	14
Study group size	18	38	25
Percentage ^b	22%	47%	31%

^a Analysis reference values: total nucleated cell count, $\leq 5/\mu\text{l}$; protein concentration, $\leq 0.3\text{ g/l}$; differential count; 2 samples blood contaminated.

^b Scale basis: all affected cats (n = 81)

EUC, epilepsy of unknown cause; ASS, acute symptomatic seizures; MRI, magnetic resonance imaging (1.5 T); CSF, cerebrospinal fluid analysis; PME, post mortem examination; LAB, detailed laboratory investigation

Table 2**Comparison of age at seizure onset and sex.**

Variable	Etiology			P - Value
	EUC	Structural Epilepsy	ASS	
Age at seizure onset (years)	Median	3.8	7.8	7.4
	Range	0.4 - 14.4	0.3 - 19.0	0.4 - 22.0
	EUC		not EUC	P - Value
Sex	Male	7	29	
	Female	11	34	0.788 ^b

^a Kruskal Wallis test was used to compare age at seizure onset between cats with EUC, structural epilepsy or ASS

^b Fisher's exact test was used to compare gender between cats with EUC and not EUC (structural epilepsy and ASS)

EUC, Epilepsy of unknown cause; ASS, acute symptomatic seizures

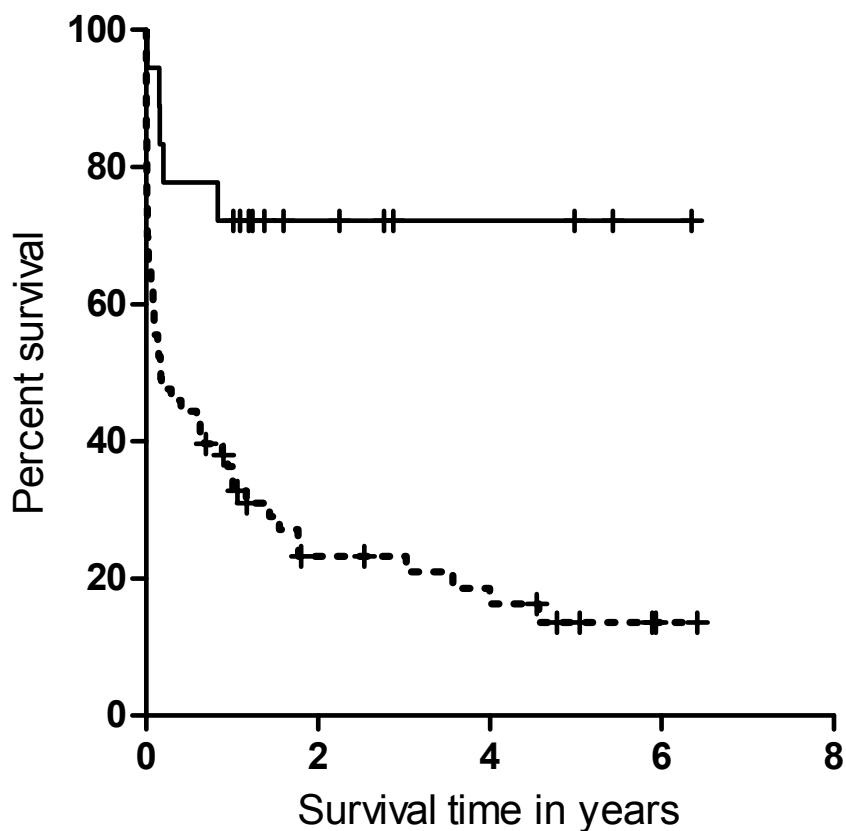
Figure 1

Fig. 1. Kaplan-Meier curve depicting significant differences in survival rate of cats with EUC compared to cats suffering SE or ASS ($P = 0.001$). Black line, cats with EUC; broken line, cats with SE or ASS; censored cats, cats still alive or lost to follow up at the time of analysis; EUC, epilepsy of unknown cause; SE, structural epilepsy; ASS, acute symptomatic seizures.

Footnotes

^a SIEMENS Magnetom Symphony; Siemens AG, Erlangen, Germany

^b Prism 5; GraphPad Software, La Jolla, CA

IV. DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurde die EUC der Katze als klinische Diagnose definiert und wurde bei 22% der untersuchten Katzen diagnostiziert. Eine Anfallsremission konnte in fast der Hälfte der Katzen mit EUC beobachtet werden. Dies und die signifikant längere Überlebenszeit im Vergleich zu Katzen mit struktureller Epilepsie oder ASS weist auf eine gute Prognose von Katzen mit EUC hin.

1. Studienaufbau

Die vorliegende Arbeit beruht überwiegend auf retrospektiv erhobenen Daten. Der Nachteil ist dabei, dass die klinische Aufarbeitung der Patienten und die Dokumentation der Daten keinem festgelegten Protokoll unterlag. Jedoch wurden ausschließlich Tiere in die Studie aufgenommen, bei denen anhand der durchgeführten Untersuchungen die Anfallsätiologie eindeutig bestimmt werden konnte.

1.1. Datenmaterial

Von den im Zeitraum vom 01.01.2005 bis 31.12.2010 mit epileptischen Anfällen dem Service Neurologie der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität vorgestellten Katzen erfüllten 81 Tiere die Einschlusskriterien. Die Anzahl der in die Studie aufgenommenen Katzen ist verglichen mit den beiden zuletzt über einen vergleichbaren Zeitraum erschienenen Studien zur Epilepsie bei Katzen etwas geringer (SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010). Dies ist den strengerer Einschlusskriterien geschuldet, die für die vorliegende Studie aufgestellt wurden. Die für die Klassifizierung der Epilepsie als EUC oder strukturelle Epilepsie geforderte Kernspintomographie oder histopathologische Untersuchung wird aufgrund unzureichender Besitzercompliance nicht immer durchgeführt, was zu einem Ausschluss einiger Tiere aus der vorliegenden Studie führte. Eine vollständige diagnostische Aufarbeitung der Patienten ist jedoch für eine gesicherte Diagnosestellung unumgänglich. Somit ist anzunehmen, dass trotz geringfügig niedrigerer Fallzahlen, die vorliegende Arbeit aufgrund fundierter

Diagnosestellung verlässliche Daten zur Beschreibung der EUC bei Katzen liefert.

1.2. Klassifizierung

In der vorliegenden Arbeit wurde die von der Commission on Classification and Terminology der ILAE aktuell publizierte Nomenklatur zur Klassifizierung der Epilepsie angewandt (BERG et al., 2010). Für die Klassifizierung in der Tiermedizin ist hier vor allem die Unterscheidung zwischen genetischer Epilepsie und EUC von Nutzen, die es ermöglicht die EUC der Katze in Abgrenzung zur IE des Hundes zu betrachten und zu beschreiben. Bisher wurde die EUC bei Katzen als idiopathische epileptische Anfälle, primäre Epilepsie oder auch vermutlich symptomatische Epilepsie beschrieben (BARNES et al., 2004; SCHRIEFL et al., 2008; SMITH BAILEY & DEWEY, 2009; PAKOZDY et al., 2010). Idiopathische Epilepsie ist definiert durch den fehlenden Nachweis einer zugrundeliegenden Erkrankung, ein zumeist typisches Manifestationsalter sowie eine vermutete genetische Ursache (JAGGY et al., 1998; PODELL, 1999; HULSMEYER et al., 2010). Ein Hinweis auf eine genetische Ursache konnte bereits bei vielen Hunderassen erbracht werden (FAMULA & OBERBAUER, 2000; PATTERSON et al., 2005; LICHT et al., 2007). Bei Katzen ist jedoch lediglich eine Publikation bekannt, die auf eine mögliche genetische Ursache epileptischer Anfälle in einer Versuchstierpopulation schließen lässt. In dieser Kohorte wird anhand von Stammbaumanalysen ein autosomal rezessiver Erbgang vermutet (KUWABARA et al., 2010b). In der vorliegenden Studie setzte sich die Gruppe der Katzen mit EUC aus drei Rassekatzen und 15 Europäisch Kurzhaarkatzen zusammen. Jedoch ist eine Stammbaumanalyse und somit eine Aussage über eine mögliche genetische Ätiologie kaum möglich, da bei Europäisch Kurzhaarkatzen selten Informationen über Geschwister- oder Elterntiere vorliegen. Aus diesem Grund scheint der Begriff „IE“ für die Katzen in der vorliegenden Studie nicht zutreffend zu sein. Mithilfe der Klassifizierung als EUC wird diese Form der Epilepsie von der IE des Hundes abgegrenzt und die Basis für weitere Studien gelegt.

Die Anwendung der humanmedizinisch gebräuchlichen Nomenklatur erleichtert überdies den Vergleich von Epilepsieformen zwischen Mensch und Tier. Unter anderem mit dieser Intention verwendete PODELL die aktuelle ILAE Klassifikation in der veterinärmedizinischen Literatur (BERG et al., 2010;

PODELL, 2013). Allerdings ist zu beachten, dass sich die Definition der metabolischen Epilepsie bei PODELL und der ILAE unterscheidet. Metabolische Epilepsie, wie sie im Sinne der Commission on Classification and Terminology der ILAE beschrieben ist, wird beispielsweise durch mitochondriale Speicherkrankheiten verursacht (BERG et al., 2010). PODELL definiert jedoch metabolisch bedingte epileptische Anfälle als Folge von Vergiftungen, Elektrolytentgleisungen, einer unzureichenden Energieversorgung sowie transient systemischen Erkrankungen (PODELL, 2013). In der Vergangenheit wurden epileptische Anfälle dieser Klassifikation in der Tiermedizin zum Teil als reaktive epileptische Anfälle bezeichnet (PODELL, 2004). Epileptische Anfälle die beispielsweise durch hochgradige metabolische Entgleisungen oder Vergiftungen hervorgerufen werden, werden in der Humanmedizin jedoch aktuell anhand der Arbeit von BEGHI und Mitarbeitern als ASS klassifiziert (BEGHI et al., 2010). Um sich stets an der in der Humanmedizin gebräuchlichen Nomenklatur zu orientieren und um eine Grundlage zur besseren Vergleichbarkeit zu schaffen, wurden in der vorliegenden Studie epileptische Anfälle aufgrund hochgradiger metabolischer Entgleisungen oder Vergiftungen als ASS klassifiziert.

Zusammenfassend leistet diese Arbeit, in Anlehnung an die in der Humanmedizin gebräuchlichen Nomenklatur, einen Beitrag zur einheitlichen Nomenklatur und Klassifizierung der Epilepsie in der Tiermedizin. Dies ermöglicht sowohl eine bessere Vergleichbarkeit tiermedizinischer Studien untereinander als auch einen unproblematischen Vergleich veterinär- und humanmedizinischer Studien.

1.3. Einschlusskriterien

Die Diagnose der EUC setzt den Ausschluss von struktureller/metabolischer Epilepsie oder ASS voraus (BERG et al., 2010). Neben einer umfangreichen labordiagnostischen Aufarbeitung, ist vor allem der bildgebenden Diagnostik mittels MRT und der histopathologischen Untersuchung große Bedeutung bei der Untersuchung von Katzen mit epileptischen Anfällen zuzusprechen. In bisherigen Studien zur Epilepsie bei Katzen war neben unauffälligen labordiagnostischen Untersuchungen eine wiederholt unauffällige neurologische Untersuchung zur Klassifizierung als EUC (primäre Epilepsie, idiopathische epileptische Anfälle) ausreichend (SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010). Folglich wurden in den Studien von PAKOZDY und Mitarbeitern bloß 27% der gesamten

Studienkohorte und speziell lediglich 50% der Katzen mit Verdacht auf primäre Epilepsie mittels MRT oder Computertomographie (CT) untersucht (PAKOZDY et al., 2010; PAKOZDY et al., 2013a). Jedoch ist eine unauffällige neurologische Untersuchung nicht ausreichend, um intrakranielle Läsionen auszuschließen, wie durch die Studie von SMITH und Mitarbeitern sehr deutlich wurde. Trotz normaler neurologischer sowie labordiagnostischer Untersuchungen konnte mittels MRT-Untersuchung in 27 % der untersuchten Hunde im Alter über sechs Jahren eine intrakranielle Läsion diagnostiziert werden (SMITH et al., 2008). Zudem ist die in früheren Studien durchgeführte CT-Untersuchung für den Nachweis intrakranieller Läsionen weitaus weniger sensitiv. Dies zeigen frühere humanmedizinische Studien, welche eine höhere Sensitivität der MRT-Untersuchung beim Nachweis von Gehirntumoren verglichen zu einer Untersuchung mittels CT beschreiben (GOLDSTEIN et al., 1985; WHELAN et al., 1988). Auch PODELL beschrieb die Untersuchung mittels MRT als bildgebendes Verfahren der Wahl, um das Gehirn bei Hunden und Katzen zuverlässig beurteilen zu können (PODELL, 2013). Insbesondere durch die geringere Größe des Gehirns von Katzen ist zur Evaluierung der Gehirnstrukturen eine qualitativ hochwertige Detaildarstellung dieser Strukturen unumgänglich. Folglich ist ungewiss, ob Katzen mit struktureller Epilepsien in früheren Studien aufgrund nicht durchgeführter oder unzureichender bildgebender Diagnostik fälschlicher Weise als EUC klassifiziert wurden. Aus diesem Grund wurden die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie deutlich strenger gefasst und beinhalteten eine obligatorische Untersuchung mittels einem 1,5 Tesla MRT-System oder Histopathologie bei allen Katzen mit Verdacht auf EUC oder struktureller Epilepsie.

Lediglich die Diagnose ASS setzte keine weiterführende bildgebende oder histopathologische Diagnostik voraus. Verschiedene Erkrankungen oder Vergiftungen sind als Auslöser von ASS beschrieben (SMITH BAILEY & DEWEY, 2009; BEGHI et al., 2010; BOLAND & ANGLES, 2010; BRAUER et al., 2011). Diese können bereits anhand der labordiagnostischen Untersuchungen diagnostiziert werden, und benötigen zur Diagnosestellung keine histopathologische oder MRT-Untersuchung. Aus diesem Grund war in der vorliegenden Studie eine histopathologische oder MRT-Untersuchung für die Diagnose von ASS nicht zwingend erforderlich.

2. Epilepsie unbekannter Ursache

Ein besonderer Fokus dieser Arbeit galt der Evaluierung des Vorkommens sowie der Beschreibung des Krankheitsverlaufes der EUC bei der Katze. Im Folgenden sollen die Ergebnisse der vorliegenden Studie unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur diskutiert werden.

2.1. Vorkommen

Im Vergleich zur IE des Hundes wurde das Vorkommen der primären oder idiopathischen Epilepsie in früheren Studien zur Epilepsie der Katze als selten angesehen (PARENT & QUESNEL, 1996; KLINE, 1998). Bislang publizierte Angaben zur Häufigkeit der primären Epilepsie (idiopathische epileptische Anfälle, idiopathische Epilepsie) bei Katzen mit epileptischen Anfällen variieren allerdings deutlich und reichen von 25% über 38% bis maximal 66% (SCHWARTZ-PORSCHE & KAISER, 1989; SCHRIEFL et al., 2008; PAKOZDY et al., 2010). In der vorliegenden Studie wurden nur 22% der Katzen mit epileptischen Anfällen mit EUC diagnostiziert. Die Katzen mit EUC repräsentieren, verglichen zu früheren Arbeiten, den kleinsten Anteil der Katzen mit epileptischen Anfällen. Folglich wurden bisherige Annahmen zum selteneren Vorkommen der EUC verglichen zur IE des Hundes bestätigt. Eine Begründung hierfür kann in der eingehenden bildgebenden Aufarbeitung der Patienten gesehen werden. Durch konsequente Durchführung von MRT-Untersuchungen erfolgte der Nachweis intrakranieller Läsionen häufiger, sodass mehr Katzen mit struktureller Epilepsie diagnostiziert wurden. Diese Annahme wird durch den deutlich höheren Anteil an Katzen mit struktureller Epilepsie in der vorliegenden Studie belegt. Mit 47% ist der Anteil der als struktureller Epilepsie klassifizierten Katzen deutlich höher als zuvor von PAKOZDY und Mitarbeiter beschrieben (30%) (PAKOZDY et al., 2010). Offen bleibt allerdings, ob es sich bei kleinen intrakraniellen Läsionen um den primären epileptischen Fokus oder einen Zufallsbefund handelt. Um dies weiter zu untersuchen und den epileptischen Fokus eindeutig zu bestimmen, wären iktale EEG-Untersuchungen nötig.

2.2. Klinischer Verlauf

In der vorliegenden Studie waren 44% der Katzen mit EUC zum Zeitpunkt der Datenerhebung über ein Jahr anfallsfrei und befanden sich demnach in

Anfallsremission. Sowohl für Hunde als auch für Katzen liegt nur eine sehr begrenzte Anzahl an klinischen Verlaufsstudien vor. Eine der ersten Dokumentationen einer Anfallsremission bei Katzen wurde von QUESNEL und Mitarbeitern publiziert. Von insgesamt 30 untersuchten Katzen waren zum Studienende neun Tiere (30%) mit oder ohne Therapie anfallsfrei (QUESNEL et al., 1997a). Allerdings war der Untersuchungszeitraum mit drei bis 21 Monaten teilweise sehr kurz, und alle anfallsfreien Katzen wurden mit einer Enzephalitis unbekannter Ursache diagnostiziert (QUESNEL et al., 1997a). Vergleichbar mit der vorliegenden Studie sind die Ergebnisse von PAKOZDY und Mitarbeiter. Sie beschrieben bei 40% bis 50% der untersuchten Katzen mit primärer Epilepsie eine Anfallsfreiheit über mindestens ein Jahr, was der Definition einer Anfallsremission der vorliegenden Studie entspricht (PAKOZDY et al., 2013a). In der Studie von PAKOZDY und Mitarbeitern zeigten vier von 19 Katzen ein erneutes Auftreten von epileptischen Anfällen nach vorheriger, mindestens einjähriger Anfallsfreiheit (PAKOZDY et al., 2013a). Bei der Interpretation der Daten aus der vorliegenden Studie muss die mit einem Medianwert von 1,4 Jahren relativ kurze Beobachtungsspanne der Anfallsremission berücksichtigt werden. Auch hier entwickelte eine Katze nach zwei Jahren in Anfallsremission erneut epileptische Anfälle. So kann in diesem Fall nicht von einer Epilepsie in Remission sondern nur von einer Anfallsremission gesprochen werden.

In der Humanmedizin wurde unter anderem ein rezidivierend-remittierender Krankheitsverlauf bei pädiatrischen Patienten mit idiopathischen generalisierten und kryptogenen partiellen Anfällen beschrieben (BERG et al., 2004). Aufgrund dieser bekannten rezidivierenden Krankheitsverläufe wird in der Humanmedizin eine Verfolgung des klinischen Verlaufes von mindestens fünf Jahren empfohlen und vollständige Remission als fünf Jahre Anfallsfreiheit definiert (DEWEY et al., 2010; BERG et al., 2011).

Da auch bei den bisher publizierten Studien zur IE des Hundes die Anfallsremission als ein bis zweijährige Anfallsfreiheit definiert wurde, erscheint zumindest der Vergleich zum Krankheitsverlauf der IE des Hundes möglich (HULSMAYER et al., 2010). Im Vergleich zu den Untersuchungen bei Katzen tritt bei deutlich weniger Hunden mit IE eine Anfallsremission auf. Mit Anfallsremissionsraten von 15% bis 24% ist beim Hund ein deutlicher Trend zu einem schwerwiegenderen Krankheitsverlauf zu erkennen (BERENDT et al.,

2002; BERENDT et al., 2007; HULSMEYER et al., 2010). Die Anzahl der in Anfallsremission befindlichen Katzen war in der vorliegenden Studie mit acht Tieren sehr gering. Des Weiteren kann der Krankheitsverlauf maßgeblich durch den Besitzer und dessen Entscheidungen bezüglich der antiepileptischen Therapie beeinflusst werden. Dennoch zeigt die vorliegende Arbeit, dass Katzen mit EUC, verglichen mit Katzen mit struktureller Epilepsie oder ASS, eine deutlich bessere Prognose haben. Gelingt eine Kontrolle der epileptischen Anfälle, kann in nahezu 50% der Fälle eine Anfallsremission erreicht werden.

2.3. Überlebenszeit und Prognose

Eine humanmedizinische populationsbezogene Studie aus Großbritannien zeigte, dass Patienten mit IE, im Vergleich zur nicht an Epilepsie erkrankten Bevölkerung, eine um zwei Jahre kürzere Lebenserwartung aufweisen. Zu beachten ist allerdings, dass die Lebenserwartung von Patienten mit IE um acht Jahre länger ist als von Patienten mit symptomatischer Epilepsie (GAITATZIS et al., 2004). Über die Lebenserwartung von Katzen mit epileptischen Anfällen liegen derzeit wenige Studien vor. Erstmals beschrieben BARNES und Mitarbeiter eine signifikant längere Überlebenszeit von sieben Katzen mit EUC (vermutlich symptomatischer Epilepsie), verglichen mit sieben Katzen, welche mit symptomatischer Epilepsie diagnostiziert wurden (BARNES et al., 2004). Auch in einer weiteren Arbeit, welche sich mit der Ätiologie und dem Verlauf epileptischer Anfälle bei Katzen befasste, wiesen Katzen mit idiopathischen epileptischen Anfällen eine signifikant längere Überlebenszeit auf (SCHRIEFL et al., 2008). Die von SCHRIEFL und Mitarbeitern dokumentierte einjährige Überlebensrate liegt mit 82% sogar über jener in der vorliegenden Studie (73%) (SCHRIEFL et al., 2008). Somit bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit Beobachtungen aus der Human- und Veterinärmedizin.

Um eine Aussage bezüglich der weiteren Prognose treffen zu können, ist die Anwendung weiterführender bildgebender Diagnostik entscheidend, da es sich bei der EUC um eine Ausschlussdiagnose handelt. Aus diesem Grund findet auch in der Humanmedizin die Durchführung weiterführender Diagnostik mittels MRT zur frühen Identifikation von strukturellen Läsionen im Hinblick auf die weitere Prognose der Patienten große Beachtung (BERG et al., 2011). Besitzern von Katzen mit epileptischen Anfällen sollte zu einer vollständigen diagnostischen

Aufarbeitung ihres Tieres geraten werden. Denn nur durch den Ausschluss struktureller Epilepsie oder ASS kann der Besitzer zuverlässig über den möglichen Krankheitsverlauf sowie die Prognose informiert werden.

2.4. Therapie

Bei der Katze gilt, wie auch beim Hund, Phenobarbital seit langem als Medikament der Wahl zur Therapie epileptischer Anfälle (PARENT & QUESNEL, 1996; PLATT, 2001; PODELL, 2013). Auch in der vorliegenden Studie wurde Phenobarbital bei allen Katzen als first-line Therapeutikum gewählt. Erfolgte trotz korrekt angewandter Phenobarbital Therapie keine ausreichende Reduktion der Anfallsfrequenz, wurden in der Regel weitere Antiepileptika als Add-on-Therapie angewendet.

Diazepam gehört zu den Benzodiazepinen und hat bei Katzen eine Eliminations-Halbwertszeit von etwa 20 Stunden, die im Vergleich zum Hund deutlich länger ist (3-4 Stunden) (PLATT, 2001). Allerdings ist besonders die akut auftretende und in den meisten Fällen fatal verlaufende idiosynkratische Lebernekrose eine Nebenwirkung, die vor dem Einsatz von Diazepam bei der Katze zu bedenken ist. Diese Nebenwirkung wurde bei einer wiederholten oralen Applikation von 1,25 - 2 mg ein- bis zweimal täglich beschrieben und verlief bei zehn von elf Katzen letal (CENTER et al., 1996). Aussagen zur peroralen Anwendung von Diazepam bei Katzen sind in der veterinärmedizinischen Literatur divergent. Während BAILEY und DEWEY eine orale Applikation generell als kontraindiziert ansehen, wird von anderen Autoren weiterhin zumindest die Anwendung als Alternative, nicht als Add-on-Medikation, zu Phenobarbital beschrieben (SMITH BAILEY & DEWEY, 2009; PODELL, 2013). Die Wahl von Diazepam als orales Antiepileptikum bei der Katze wird demnach immer noch sehr kritisch betrachtet. Vor allem in Anbetracht gut verträglicher Alternativen, wie beispielsweise Levetiracetam, wurde in der vorliegenden Studie von einer Anwendung von Diazepam abgesehen.

Levetiracetam ist bei der Katze ein sehr gut toleriertes Add-on-Therapeutikum zur Therapie mit Phenobarbital (BAILEY et al., 2008). Ein Einschleichen der Therapie von initial 10 mg/kg einmal täglich, auf 20 mg/kg dreimal täglich, wird empfohlen (PODELL, 2013). Die verhältnismäßig hohen Kosten stellen für die Besitzer großer Hunde häufig einen limitierenden Faktor zur Anwendung von

Levetiracetam dar. Bei der Katze ist die Anwendung von Levetiracetam aufgrund des geringeren Köpergewichts jedoch deutlich günstiger und somit tolerierbar. Allerdings ist besonders die dreimal tägliche Applikation für viele Besitzer problematisch, sodass Medikamente die nur einmal täglich verabreicht werden müssen oft attraktiver erscheinen.

Ein Antiepileptikum, welches nur einmal täglich verabreicht werden muss, ist unter anderem Kaliumbromid (KBr). Auf besonderen Wunsch des Besitzers wurde in der vorliegenden Studie eine Add-on-Therapie mit KBr begonnen. Die Anwendung von KBr bei Katzen ist mit einem relativ hohen Risiko verbunden respiratorische Nebenwirkungen hervorzurufen (BOOTHE et al., 2002). Diese zeigten sich auch bei der mit KBr behandelten Katze in der vorliegenden Studie und führten zu einem Absetzen der Therapie. Aufgrund dieser Nebenwirkungen ist der Einsatz von KBr bei der Katze nicht länger empfohlen (PODELL, 2013).

Eine mögliche Alternative zu KBr ist Zonisamid. In einer Arbeit von DEWEY und Mitarbeitern sprachen 58 % der Hunde mit refraktärer idiopathischer Epilepsie gut auf eine Therapie mit Zonisamid an (DEWEY et al., 2004). Ein Vorteil der Anwendung von Zonisamid bei der Katze ist die mit 35 Stunden relativ lange Halbwertszeit, die zur Folge hat, dass Zonisamid, ähnlich dem KBr, nur einmal täglich verabreicht werden muss (HASEGAWA et al., 2008; PODELL, 2013). Die klinische Erfahrung mit Zonisamid bei der Katze ist allerdings begrenzt, und Informationen bezüglich der Wirksamkeit beschränken sich derzeit auf Erfahrungsberichte (SMITH BAILEY & DEWEY, 2009). Die Hauptnebenwirkungen der Zonisamidtherapie bei Hunden sind unter anderem Sedierung, Ataxie, Inappetenz und Erbrechen (PODELL, 2013). Allerdings liegen Fallberichte vor, welche das Auftreten einer idiosynkratischen Hepatopathie wenige Wochen nach Therapiebeginn beschreiben (MILLER et al., 2011; SCHWARTZ et al., 2011). Bei der Katze lieferte bisher lediglich die Studie von HASEGAWA und Mitarbeitern Informationen über die Verträglichkeit von Zonisamid bei gesunden Tieren. Nebenwirkungen traten hier bei einer täglichen Behandlung mit 20 mg/kg über einen Zeitraum von neun Wochen auf. Diese äußerten sich durch Anorexie, Diarrhoe, Erbrechen, Somnolenz sowie Ataxie (HASEGAWA et al., 2008). Zur Therapie von Katzen mit epileptischen Anfällen wurden Dosierungen von 5-10 mg/kg einmal täglich beschrieben (SMITH BAILEY & DEWEY, 2009; PODELL, 2013). Auch in der vorliegenden Studie

wurde eine Katze mit Zonisamid in einer Dosierung von 6 mg/kg einmal täglich per os behandelt. Dabei traten keine Nebenwirkungen auf und in Kombination mit Levetiracetam wurde eine Kontrolle der epileptischen Anfälle erreicht. Die bisher postulierten Daten und vor allem die nur einmal tägliche Applikation klingen vielversprechend für einen zukünftig potentiell häufigeren Einsatz von Zonisamid bei der Katze. Dennoch müssen weitere Studien zur Anwendung und Verträglichkeit von Zonisamid bei Katzen mit epileptischen Anfällen durchgeführt werden, um eine zuverlässige Aussage über die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Medikaments zu erhalten. Aufgrund beschriebener Nebenwirkungen bei Hunden ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberparameter besonders anzuraten.

In der vorliegenden Studie wurde bei Katzen in Anfallsremission, die antiepileptische Therapie nach dem ersten epileptischen Anfall begonnen und erfolgte somit verglichen mit Katzen mit aktiver Epilepsie früher. Allerdings war die Anzahl der untersuchten Katzen zu klein um, eine statistische Signifikanz nachzuweisen. Jedoch zeigten auch PAKOZDY und Mitarbeiter, dass die betroffenen Tiere umso schneller für ein oder mehrere Jahre anfallsfrei wurden, je früher mit der Anfallstherapie begonnen wurde (PAKOZDY et al., 2013a). Dieser Trend ist vergleichbar mit Ergebnisse von BERG und Mitarbeitern (BERG et al., 2011). In ihre Arbeit zeigten sie, dass neben der zugrunde liegenden Ursache auch die frühe Kontrolle epileptischer Anfälle ein wichtiger Indikator für den späteren Verlauf der Erkrankung ist. Bei früher Anfallskontrolle und in Abhängigkeit von der Ätiologie der Epilepsie kann demnach mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 75% eine vollständige Anfallsremission erreicht werden (BERG et al., 2011). Dies legt auch die vorliegende Studie nahe. Jedoch sind weitere klinische Verlaufsstudien mit größeren Patientenzahlen nötig, um eine zuverlässige Aussage über einen frühen Therapiebeginn als begünstigenden Faktor auf den Verlauf der Erkrankung treffen zu können.

3. Hippokampus assoziierte Erkrankungen bei der Katze

Charakterisiert durch ein fokales Anfallsmuster, stellt die MTLE mit HS die häufigste therapieresistente Epilepsieform in der Humanmedizin dar (THOM, 2009). Es stellt sich die Frage, ob die natürlich auftretende FHN der Katze eine positive Ergänzung zu bisher bestehenden Tiermodellen darstellen könnte.

3.1. Feline Hippokampusnekrose

In der Vergangenheit wurde die FHN von PAKOZDY und Mitarbeitern als eine häufige Ursache sekundärer Epilepsie beschrieben. Klinisch wurden vor allem ein fokales Anfallsmuster (komplex fokale Anfälle mit orofaziale Beteiligung) sowie Verhaltensänderungen (Aggression) dokumentiert (PAKOZDY et al., 2011). Die Anzahl der wissenschaftlichen Studien zur FHN ist allerdings gering und Angaben über das Vorkommen sind kontrovers. Während einige Autoren FHN als eine häufige Ursache epileptischer Anfälle ansehen (FATZER et al., 2000; PAKOZDY et al., 2010; BRAUER et al., 2012), wird sie von anderen als nur selten vorkommend beschrieben (BRINI et al., 2004; SCHRIEFL et al., 2008). In der MRT-Untersuchung bei PAKOZDY und Mitarbeitern stellten sich die Hippokampusveränderungen vor allem durch bilaterale Hyperintensität in T2-gewichteten Aufnahmen sowie durch eine Hypo-/Isointensität in T1-gewichteten Aufnahmen im Bereich des Hippokampus und Lobus pirifomis dar. Eine Kontrastmittelanreicherung war zur Diagnosestellung nicht erforderlich (PAKOZDY et al., 2011). Im Gegensatz hierzu interpretierten MARIONI-HENRY und Mitarbeiter ähnliche Befunde als fokales Ödem (MARIONI-HENRY et al., 2012). Auch beim Hund wurden bereits reversible postiktale Signalveränderungen in der MRT-Untersuchung beschrieben (MELLEMA et al., 1999). Es ist somit zumindest teilweise fraglich, ob die beschriebenen Befunde die Ursache oder Folge epileptischer Anfälle darstellen.

Fokale Anfälle sind sowohl bei der Katze als auch bei Hunden als häufig auftretendes Anfallsmuster beschrieben (SCHRIEFL et al., 2008; HULSMEYER et al., 2010; WEISSL et al., 2012; PAKOZDY et al., 2013a). In der Studienkohorte traten bei Tieren mit EUC, verglichen mit Tieren mit ASS oder struktureller Epilepsie, signifikant häufiger fokale epileptische Anfälle auf. Fokale Anfälle äußerten sich überwiegend im Gesichtsbereich durch Schmatzen oder Zuckungen der Ohren und Augenlider, Hypersalivation, Vokalisation und Mydriasis. Zudem wurden Kot- und Urinabsatz sowie eine sekundäre Generalisation der Anfälle beobachtet. Besonders die beschriebene orofaziale Beteiligung ähnelt dem Anfallsmuster, welches von PAKOZDY und Mitarbeitern im Zusammenhang mit FHN und LE beschrieben wurde (PAKOZDY et al., 2011).

Die Diagnostizierung der HS mittels MRT-Untersuchung erfolgt in der Humanmedizin anhand eines standardisierten Protokolls. Zur besseren Darstellung des Hippokampus beinhaltet dies unter anderem spezielle Schnittführungen, welche sich im rechten Winkel zur Längsachse des Hippokampus ausrichten. Besondere Merkmale sind eine meist unilateral auftretende Reduktion des Hippokampusvolumens, eine Hyperintensität des Hippokampus in T2-gewichteten Sequenzen und ein Detailverlust der Hippokampusstrukturen (MALMGREN & THOM, 2012).

Versuche das Hippokampusvolumen bei Tieren zu bestimmen beschränken sich auf wenige beim Hund durchgeführte Studien und liefern keine befriedigende Aussage über die Signifikanz der Untersuchung (KUWABARA et al., 2010a; MILNE et al., 2013). Bislang wurde in lediglich vier Fällen mit FHN eine MRT-Untersuchung in Korrelation mit einer histopathologischen Untersuchung durchgeführt (SCHMIED et al., 2008; VANHAESEBROUCK et al., 2012). Aufgrund dessen ist eine spezifische Diagnose von Hippokampusveränderungen derzeit nur durch histopathologische Untersuchungen möglich, und aktuell beschriebene Signalveränderungen in der MRT-Untersuchung sollten kritisch betrachtet werden.

In der vorliegenden Studie konnte bei der Reevaluierung sowohl der MRT-Scans als auch der histopathologischen Gehirnschnitte von Katzen mit EUC kein Hinweis auf pathologische Veränderungen im Bereich des Hippokampus gefunden werden. Auch KUWABARA und Mitarbeitern beschrieben fokale Anfälle, welche sich unter anderem durch unilaterale, faziale Zuckungen, Hypersalivation und ein Umdrehen des Kopfes äußern. Ebenso wurden auch hier keine Hinweise auf eine Hippokampuspathologie gefunden (KUWABARA et al., 2010b). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass es sich bei der EUC um eine klinische Diagnose handelt. In der vorliegenden Arbeit wurden lediglich zwei der 18 Tiere mit EUC histopathologisch untersucht. Auch KUWARBARA und Mitarbeiter führten keine histopathologische Untersuchung ihrer Studienkohorte durch (KUWABARA et al., 2010b). Demnach können kleine Läsionen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Die vorliegende Studie zeigt, dass ein fokales Anfallsmuster häufig bei Katzen mit EUC auftritt. Eine Assoziation des Anfallsmusters mit Krankheitsbildern wie z.B. FHN sollte daher derzeit jedoch kritisch überdacht werden. Um Katzen mit

Hippokampusveränderungen als Tiermodell zur Erforschung der MTLE des Menschen einzusetzen, ist eine zuverlässige in vivo Diagnose dieser Veränderungen eine unabdingliche Voraussetzung. Demnach sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen und Korrelationen zwischen histopathologischer Untersuchung und MRT-Befunden nötig, um ein zuverlässiges MRT-Protokoll zur in vivo Beurteilung des Hippokampus zu erstellen. Zukünftig ist davon auszugehen, dass 3 Tesla MRT-Untersuchungen für die Evaluierung des feline Hippokampus eine große Rolle spielen werden.

3.2. Limbische Enzephalitis

Die Frage nach der Ursache der HS ist in der Humanmedizin Gegenstand aktueller Untersuchungen. In einer Studie von BIEN und Mitarbeitern wurde eine LE bei 50% der Patienten mit MTLE und HS als mögliche Ursache der HS gesehen (BIEN et al., 2007). In der Humanmedizin ist bei etwa einem Viertel der Patienten mit einer LGI1-AK assoziierten LE ein spezielles, fokales Anfallsmuster beschrieben, das häufig das erste klinische Symptom darstellt (IRANI et al., 2010; IRANI et al., 2011). Besonders bei humanen Patienten mit LGI1-assoziierter LE kann sowohl eine unauffällige MRT-Untersuchung, als auch eine unauffällige Liquoranalyse vorliegen. Die Diagnose erfolgt in diesen Fällen anhand der klinischen Präsentation und dem Nachweis der AK im Serum oder Liquor (VINCENT et al., 2004).

Aktuell liegt erstmals eine Studie zur LE bei der Katze vor. Die Kohorte setzte sich aus Katzen mit komplex fokalen Anfällen und orofaziale Beteiligung zusammen, welche zuvor mit FHN diagnostiziert worden waren (PAKOZDY et al., 2011). PAKOZDY und Mitarbeiter konnten bei 36 % der untersuchten Tiere einen positiven VGKC-Titer, speziell LGI1-Titer, nachweisen (PAKOZDY et al., 2013b).

In der vorliegenden Studie war eine Bestimmung der mit LE assoziierten AK aufgrund des retrospektiven Studienaufbaus nicht möglich. Eine LE als Ursache der epileptischen Anfälle in der Gruppe der Katzen mit EUC kann folglich nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Um EUC zukünftig von LE abgrenzen, sind weitere Studien nötig, die neben einer kompletten bildgebenden Darstellung des feline Hippokampus (idealerweise mit 3 Tesla MRT-Systemen) auch eine Bestimmung aller mit LE assoziierten AK beinhalten.

4. Grenzen der Studie

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns der vorliegenden Arbeit unterlag die Erhebung und die Dokumentation der Daten keinem standardisierten Protokoll. Die Tiere wurden initial durch verschiedene Personen mit unterschiedlichem Wissensstand und Erfahrung im Bereich der Neurologie untersucht. Allerdings wurden alle Tiere stets von einem Neurologen mit entsprechendem Kenntnisstand (Diplomate oder Resident des European College of Veterinary Neurology) nachuntersucht.

Vor allem Katzen sind häufig über viele Stunden des Tages unbeobachtet. Für eine lückenlose Überwachung und somit einer zuverlässigen Anfallsdokumentation müsste idealerweise eine Videodokumentation der epileptischen Anfälle erfolgen. Dies ist aber in der Regel nicht praktikabel, sodass eine präzise Angabe der Anfallsfrequenz durch die Besitzer unmöglich scheint. Da zudem der Krankheitsverlauf und folglich der Therapieerfolg durch die Therapieentscheidungen der Besitzer beeinflusst werden kann und die Arbeit auf retrospektiven Daten beruhte, wurde in der vorliegenden Studie von einer Erfassung der Anfallsfrequenz (Anfälle/Monat) abgesehen.

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag die einzige in der veterinärmedizinischen Literatur veröffentlichte Studie zu LE der Katze noch nicht vor, weshalb keine Bestimmung von VGKC-AK durchgeführt wurde (PAKOZDY et al., 2013b). Zu beachten ist allerdings, dass auch heute noch der Nachweis von VGKC-AK kein Bestandteil der routinemäßigen diagnostischen Aufarbeitung von Katzen mit epileptischen Anfällen ist. Die Anwendung von diffusionsgewichteten Sequenzen, FLAIR-Sequenzen nach Kontrastmittelgabe, gewinkelten Schnitten der Hippokampusregion in der MRT-Untersuchung oder die Verwendung eines 3 Tesla MRT-Systems, hätte eine Evaluierung speziell der Hippokampusregion in Bezug auf den Nachweis entzündlicher Läsionen verbessern können.

5. Ausblick

In der Tiermedizin wird eine einheitliche Klassifizierung epileptischer Anfälle und der Epilepsien angestrebt, um sowohl Tierarten untereinander als auch veterinär- und humanmedizinische Krankheitsbilder besser vergleichen zu können. Zukünftige prospektive Arbeiten zur EUC der Katze sollten neben einem

standardisierten Protokoll zur Durchführung der MRT-Untersuchung eine Bestimmung von LE assoziierten AK enthalten. Besonders im Hinblick auf den Nutzen von Katzen mit epileptischen Anfällen als ein mögliches Tiermodell für die humanmedizinische Epilepsieforschung wären Langzeit EEG-Untersuchungen wünschenswert. Weitere Studien, die Korrelationen zwischen histopathologischen Untersuchungen und MRT-Untersuchungen aufweisen, sind erforderlich, um ein zuverlässiges Protokoll zur Evaluierung des feline Hippokampus zu erstellen. Dadurch könnten Hippokampusveränderungen *in vivo* zuverlässig von der EUC abgegrenzt werden.

6. Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte das Vorkommen der feline EUC bei 22% der mit epileptischen Anfällen untersuchten Katzen beschrieben werden. Dieser Anteil ist niedriger als in den bisher publizierten Angaben. Katzen mit EUC zeigen im Vergleich zum Hund mit IE eine deutlich höhere Anfallsremissionsrate was auf einen benignen klinischen Verlauf schließen lässt. Zudem scheint eine frühe Anfallskontrolle mit einem besseren Krankheitsverlauf assoziiert zu sein.

Folglich sollte Besitzern von Katzen mit epileptischen Anfällen zu einer vollständigen diagnostischen Aufarbeitung ihres Tieres und einem frühen Therapiebeginn geraten werden. Nur durch den Ausschluss struktureller Epilepsie oder ASS kann der Besitzer verlässlich über den möglichen Krankheitsverlauf sowie die Prognose seines Tieres informiert werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es das Vorkommen feliner Epilepsie unbekannter Ursache (EUC) durch die Anwendung strenger Einschlusskriterien zuverlässig zu evaluieren und den klinischen Verlauf der Erkrankung zu beschreiben. Bei der Auswertung der Daten der Katzen mit EUC wurde ein besonderes Augenmerk auf die Darstellung der Hippokampusregion in der Magnetresonanztomographie (MRT) und die histopathologische Untersuchung gelegt.

Einschlusskriterien waren das Auftreten wiederkehrender epileptischer Anfälle, die Dokumentation einer neurologischen Untersuchung, labordiagnostische Untersuchungen, Liquoranalyse sowie eine MRT-Untersuchung des Gehirns mit einem 1,5 Tesla MRT-System. Alternativ zu einer MRT-Untersuchung konnte eine histopathologische Untersuchung des Gehirns erfolgen.

Insgesamt erfüllten 81 Katzen die Einschlusskriterien für die vorliegende Studie. Epilepsie unbekannter Ursache wurde bei 22% der untersuchten Katzen diagnostiziert. Strukturelle Epilepsie trat bei 47% und akut symptomatische Anfälle (ASS) bei 31% der Fälle auf. Die Überlebenszeit der Katzen mit EUC war signifikant länger verglichen mit der Gruppe der Katzen die an struktureller Epilepsie oder ASS litten. Zudem trat bei Katzen mit EUC eine Anfallsremission von über einem Jahr in 44,4% der Fälle auf.

Zusammenfassend konnte eine zuverlässige Aussage über das Vorkommen von EUC getroffen werden. Epilepsie unbekannter Ursache scheint mit einer günstigen Prognose und einem positiven Krankheitsverlauf assoziiert zu sein. Folglich ist der Ausschluss von struktureller Epilepsie mit weiterführender bildgebender Diagnostik, sowie ASS bei jeder Katze mit epileptischen Anfällen empfohlen.

Um zukünftig Hippokampusveränderungen bei Katzen mit EUC zuverlässig ausschließen zu können, sind sowohl für die Bildgebung, als auch in der histopathologischen Untersuchung klar definierte Diagnosekriterien vonnöten.

VI. SUMMARY

The aim of this study was to retrospectively evaluate the occurrence of feline epilepsy of unknown cause (EUC) by applying rigid inclusion criteria, and to describe the clinical course of this entity. Furthermore the appearance of the hippocampus on magnetic resonance imaging (MRI) and in histopathological post-mortem examination (PME) has been focused in order to reevaluate the occurrence of pathological changes in the hippocampus in cats classified as EUC.

Inclusion criteria were the documentation of recurrent seizures, a neurological examination, complete laboratory investigations, cerebrospinal fluid (CSF) analysis and the performance of either MRI or histopathological PME of the brain.

In total 81 cats met the inclusion criteria. Of these, structural brain lesions were detected by MRI or PME in 38 cats (47%) and unequivocal metabolic or toxic abnormalities were evident in 25 cats (31%; acute symptomatic seizures; ASS). Epilepsy of unknown cause was diagnosed in 22% of the cats included in this study. Cats with EUC had significant longer survival times than those with structural epilepsy or ASS. Additionally, seizure remission of over one year was present in 44,4 % of the cats with EUC.

In conclusion profound information regarding the prevalence of EUC was provided. Epilepsy of unknown cause seems to be associated with a good prognosis and positive outcome. Therefore extensive diagnostic evaluation is recommended for any cat with epileptic seizures in order to rule out structural epilepsy and ASS.

Well-defined imaging and histopathological guidelines should be used in order to rule out potential pathological alterations in the hippocampus of cats with EUC.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, Galetta SL, Dichter M, Alavi A, Rosenfeld MR, Dalmau J. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005; 128: 1764-77.

Bailey KS, Dewey CW, Boothe DM, Barone G, Kortz GD. Levetiracetam as an adjunct to phenobarbital treatment in cats with suspected idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232: 867-72.

Bakheit AM, Kennedy PG, Behan PO. Paraneoplastic limbic encephalitis: clinico-pathological correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 1084-8.

Barnes HL, Chrisman CL, Mariani CL, Sims M, Alleman AR. Clinical signs, underlying cause, and outcome in cats with seizures: 17 cases (1997-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 1723-6.

Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671-5.

Benarroch EE. ADAM proteins, their ligands, and clinical implications. *Neurology* 2012; 78: 914-20.

Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 262-8.

Berendt M, Gredal H, Ersboll AK, Alving J. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 754-9.

Berendt M, Gullov CH, Fredholm M. Focal epilepsy in the Belgian shepherd: evidence for simple Mendelian inheritance. *J Small Anim Pract* 2009; 50: 655-61.

Berg AT, Lin J, Ebrahimi N, Testa FM, Levy SR, Shinnar S. Modeling remission and relapse in pediatric epilepsy: application of a Markov process. *Epilepsy Res* 2004; 60: 31-40.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.

Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. *Ann Neurol* 2011; 70: 566-73.

Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular structure and physiological functions of GABA(B) receptors. *Physiol Rev* 2004; 84: 835-67.

Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, Urbach H, Helmstaedter C, Grunwald T, Schaller C, Elger CE. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 1823-8.

Bien CG, Urbach H, Schramm J, Soeder BM, Becker AJ, Voltz R, Vincent A, Elger CE. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2007; 69: 1236-44.

Bien CG, Elger CE. Limbic encephalitis: a cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 529-38.

Blumcke I, Coras R, Miyata H, Ozkara C. Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Pathol* 2012; 22: 402-11.

Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, Bernasconi N, Bien CG, Cendes F, Coras R, Cross JH, Jacques TS, Kahane P, Mathern GW, Miyata H, Moshe SL, Oz B, Ozkara C, Perucca E, Sisodiya S, Wiebe S, Spreafico R. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE

Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013; 54: 1315-29.

Boland LA, Angles JM. Feline permethrin toxicity: retrospective study of 42 cases. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 61-71.

Boothe DM, George KL, Couch P. Disposition and clinical use of bromide in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221: 1131-5.

Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 2011; 76: 795-800.

Brauer C, Jambroszyk M, Tipold A. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Vet J* 2011; 187: 272-5.

Brauer C, Kastner SB, Kulka AM, Tipold A. Activation procedures in the electroencephalograms of healthy and epileptic cats under propofol anaesthesia. *Vet Rec* 2012; 170: 360.

Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of later adult life, mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960; 83: 357 - 68.

Brini E, Gandini G, Crescio I, Fatzer R, Casalone C. Necrosis of hippocampus and piriform lobe: clinical and neuropathological findings in two Italian cats. *J Feline Med Surg* 2004; 6: 377-81.

Buckmaster PS, Smith MO, Buckmaster CL, LeCouteur RA, Dudek FE. Absence of temporal lobe epilepsy pathology in dogs with medically intractable epilepsy. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 95-9.

Casal ML, Munuve RM, Janis MA, Werner P, Henthorn PS. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 131-5.

Center SA, Elston TH, Rowland PH, Rosen DK, Reitz BL, Brunt JE, Rodan I, House J, Bank S, Lynch LR, Dring LA, Levy JK. Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J Am Vet Med Assoc*

1996; 209: 618-25.

Corsellis JA, Goldberg GJ, Norton AR. Limbic encephalitis and its association with carcinoma. *Brain* 1968; 91: 481 - 96.

Dalmau J, Bataller L. Clinical and immunological diversity of limbic encephalitis: a model for paraneoplastic neurologic disorders. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20: 1319-35.

Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327-40.

Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10: 63-74.

De Lahunta A, Glass E. Seizures Disorders: Narcolepsy. In *Veterinary Neuroanatomy And Clinical Neurology*, 3rd edn. De Lahunta A, Glass E, eds.: 2009:454-75

Dewey CW, Giuliano R, Boothe DM, Berg JM, Kortz GD, Joseph RJ, Budsberg SC. Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 285-91.

Dewey CW, Cerdá-González S, Fletcher DJ, Harb-Hauser MF, Levine JM, Badgley BL, Olby NJ, Shelton GD. Mycophenolate mofetil treatment in dogs with serologically diagnosed acquired myasthenia gravis: 27 cases (1999-2008). *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236: 664-8.

Engel J, Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2006; 70 Suppl 1: S5-10.

Famula TR, Oberbauer AM. Segregation analysis of epilepsy in the Belgian tervueren dog. *Vet Rec* 2000; 147: 218-21.

Farid N, Girard HM, Kemmotsu N, Smith ME, Magda SW, Lim WY, Lee RR,

McDonald CR. Temporal lobe epilepsy: quantitative MR volumetry in detection of hippocampal atrophy. *Radiology* 2012; 264: 542-50.

Fatzer R, Gandini G, Jaggy A, Doherr M, Vandeveld M. Necrosis of hippocampus and piriform lobe in 38 domestic cats with seizures: a retrospective study on clinical and pathologic findings. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 100-4.

Fischer A, Hulsmeyer V. Ätiologie und Pathogenese. In: Die idiopathische Epilepsie des Hundes. Fischer A, Jurina K, Potschka H, Rentmeister K, Tipold A, Volk HA, von Klopmann T, eds. Stuttgart: 2013: 11-27.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J, Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.

Gaitatzis A, Johnson AL, Chadwick DW, Shorvon SD, Sander JW. Life expectancy in people with newly diagnosed epilepsy. *Brain* 2004; 127: 2427-32.

Goldstein EJ, Burnett KR, Wolf GL, Wortman J, Joseph P, Sen S. Contrast enhancement of spontaneous animal CNS tumors with gadolinium DTPA: a correlation of MRI with x-ray CT. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1985; 17: 113-22.

Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; 257: 509-17.

Grohmann KS, Schmidt MJ, Moritz A, Kramer M. Prevalence of seizures in cats after head trauma. *J Am Vet Med Assoc* 2012; 241: 1467-70.

Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain* 2000; 123 (Pt 7): 1481-94.

Hasegawa D, Kobayashi M, Kuwabara T, Ohmura T, Fujita M, Orima H. Pharmacokinetics and toxicity of zonisamide in cats. *J Feline Med Surg* 2008; 10:

418-21.

Hauptman JS, Salamon N, Mathern GW. Neuroimaging in the definition and organization of the epilepsies: we're not there yet. *Epilepsia* 2012; 53 Suppl 2: 22-7.

Hulsmeyer V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med* 2010; 24: 171-8.

ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.

Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734-48.

Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, Schott JM, Armstrong RJ, A SZ, Bleasel A, Somerville ER, Smith SM, Vincent A. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892-900.

Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, Srenk P, Graber H. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 275-80.

Jokinen TS, Metsahonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Syrja P, Lohi H, Snellman M, Jeserevics J, Cizinauskas S. Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 464-71.

Kasperaviciute D, Catarino CB, Matarin M, Leu C, Novy J, Tostevin A, Leal B, Hessel EV, Hallmann K, Hildebrand MS, Dahl HH, Ryten M, Trabzuni D, Ramasamy A, Alhusaini S, Doherty CP, Dorn T, Hansen J, Kramer G, Steinhoff BJ, Zumsteg D, Duncan S, Kalviainen RK, Eriksson KJ, Kantanen AM, Pandolfo

M, Gruber-Sedlmayr U, Schlachter K, Reinthaler EM, Stogmann E, Zimprich F, Theatre E, Smith C, O'Brien TJ, Meng Tan K, Petrovski S, Robbiano A, Paravidino R, Zara F, Striano P, Sperling MR, Buono RJ, Hakonarson H, Chaves J, Costa PP, Silva BM, da Silva AM, de Graan PN, Koeleman BP, Becker A, Schoch S, von Lehe M, Reif PS, Rosenow F, Becker F, Weber Y, Lerche H, Rossler K, Buchfelder M, Hamer HM, Kobow K, Coras R, Blumcke I, Scheffer IE, Berkovic SF, Weale ME, Delanty N, Depondt C, Cavalleri GL, Kunz WS, Sisodiya SM. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain* 2013; 136: 3140-50.

Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, Church DB, Brodbelt DC. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec* 2013; 172: 338.

Kent M. The cat with neurological manifestations of systemic disease. Key conditions impacting on the CNS. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 2009; 11: 395-407.

Kline KL, Joseph RJ, Averill DR. Feline infectious peritonitis with neurologic involvement: clinical and pathological findings in 24 cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1994; 30: 111-18.

Kline KL. Feline epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998; 13: 152-8.

Knowles K. Idiopathic epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998; 13: 144-51.

Kroll-Seger J, Bien CG, Huppertz HJ. Non-paraneoplastic limbic encephalitis associated with antibodies to potassium channels leading to bilateral hippocampal sclerosis in a pre-pubertal girl. *Epileptic Disord* 2009; 11: 54-9.

Kuwabara T, Hasegawa D, Kobayashi M, Fujita M, Orima H. Clinical magnetic resonance volumetry of the hippocampus in 58 epileptic dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2010a; 51: 485-90.

Kuwabara T, Hasegawa D, Ogawa F, Kobayashi M, Fujita M, Suzuki H, Matsuki N, Orima H. A familial spontaneous epileptic feline strain: a novel model of

idiopathic/genetic epilepsy. *Epilepsy Res* 2010b; 92: 85-8.

Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, Mata S, Kremens D, Vitaliani R, Geschwind MD, Bataller L, Kalb RG, Davis R, Graus F, Lynch DR, Balice-Gordon R, Dalmau J. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; 65: 424-34.

Lalic T, Pettingill P, Vincent A, Capogna M. Human limbic encephalitis serum enhances hippocampal mossy fiber-CA3 pyramidal cell synaptic transmission. *Epilepsia* 2011; 52: 121-31.

Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, Friedman D, Skeen MB, Grisold W, Kimura A, Ohta K, Iizuka T, Guzman M, Graus F, Moss SJ, Balice-Gordon R, Dalmau J. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9: 67-76.

Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, Boulos M, Weaver S, Antoine JC, Liebers E, Kornblum C, Bien CG, Honnorat J, Wong S, Xu J, Contractor A, Balice-Gordon R, Dalmau J. Antibodies to metabotropic glutamate receptor 5 in the Ophelia syndrome. *Neurology* 2011; 77: 1698-701.

Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1363-8.

Licht BG, Lin S, Luo Y, Hyson LL, Licht MH, Harper KM, Sullivan SA, Fernandez SA, Johnston EV. Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. *J Am Vet Med Assoc* 2007; 231: 1520-8.

Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN, Rusbridge C, Chan EM, Vervoort M, Turnbull J, Zhao XC, Ianzano L, Paterson AD, Sutter NB, Ostrander EA, Andre C, Shelton GD, Ackerley CA, Scherer SW, Minassian BA. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 2005; 307: 81.

Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis--origins and imaging. *Epilepsia* 2012; 53 Suppl 4: 19-33.

Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H, Vincent A, Bien CG. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010; 67: 470-8.

Marioni-Henry K, Monteiro R, Behr S. Complex partial orofacial seizures in English cats. *Vet Rec* 2012; 170: 471.

Mellema LM, Koblik PD, Kortz GD, LeCouteur RA, Chechowitz MA, Dickinson PJ. Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures. *Vet Radiol Ultrasound* 1999; 40: 588-95.

Miller ML, Center SA, Randolph JF, Lepherd ML, Cautela MA, Dewey CW. Apparent acute idiosyncratic hepatic necrosis associated with zonisamide administration in a dog. *J Vet Intern Med* 2011; 25: 1156-60.

Milne ME, Anderson GA, Chow KE, O'Brien TJ, Moffat BA, Long SN. Description of technique and lower reference limit for magnetic resonance imaging of hippocampal volumetry in dogs. *Am J Vet Res* 2013; 74: 224-31.

Oberbauer AM, Belanger JM, Grossman DI, Regan KR, Famula TR. Genome-wide linkage scan for loci associated with epilepsy in Belgian shepherd dogs. *BMC Genet* 2010; 11: 35.

Pakozdy A, Leschnik M, Sarchahi AA, Tichy AG, Thalhammer JG. Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 910-6.

Pakozdy A, Gruber A, Kneissl S, Leschnik M, Halasz P, Thalhammer JG. Complex partial cluster seizures in cats with orofacial involvement. *J Feline Med Surg* 2011; 13: 687-93.

Pakozdy A, Sarchahi AA, Leschnik M, Tichy AG, Halasz P, Thalhammer JG. Treatment and long-term follow-up of cats with suspected primary epilepsy. *J*

Feline Med Surg 2013a; 15: 267-73.

Pakozdy A, Halasz P, Klang A, Bauer J, Leschnik M, Tichy A, Thalhammer JG, Lang B, Vincent A. Suspected Limbic Encephalitis and Seizure in Cats Associated with Voltage-Gated Potassium Channel (VGKC) Complex Antibody. J Vet Intern Med 2013b; 27: 212-4.

Palus V, Penderis J, Jakovljevic S, Cherubini GB. Thiamine deficiency in a cat: resolution of MRI abnormalities following thiamine supplementation. J Feline Med Surg 2010; 12: 807-10.

Parent JM, Quesnel AD. Seizures in cats. Vet Clin North Am Small Anim Pract 1996; 26: 811-25.

Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, Roberts MC, McVey AS, O'Brien DP, Johnson GS, Armstrong PJ. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. J Vet Intern Med 2003; 17: 319-25.

Patterson EE, Armstrong PJ, O'Brien DP, Roberts MC, Johnson GS, Mickelson JR. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. J Am Vet Med Assoc 2005; 226: 54-8.

Platt SR. Feline seizure control. J Am Anim Hosp Assoc 2001; 37: 515-7.

Podell M. Epilepsy and seizure classification: a lesson from Leonardo. J Vet Intern Med 1999; 13: 3-4.

Podell M. Seizures. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 3rd edn. Platt S ON, ed. Gloucester: 2004: 97-112.

Podell M. Seizures. In: BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology, 4th edn. Platt S ON, ed. Gloucester: 2013: 117-35.

Poliak S, Salomon D, Elhanany H, Sabanay H, Kiernan B, Pevny L, Stewart CL, Xu X, Chiu SY, Shrager P, Furley AJ, Peles E. Juxtaparanodal clustering of Shaker-like K⁺ channels in myelinated axons depends on Caspr2 and TAG-1. J

Cell Biol 2003; 162: 1149-60.

Potschka H, Fischer A, von Ruden EL, Hulsmeyer V, Baumgartner W. Canine epilepsy as a translational model? Epilepsia 2013; 54: 571-9.

Quesnel AD, Parent JM, McDonell W. Clinical management and outcome of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). J Am Vet Med Assoc 1997a; 210: 72-7.

Quesnel AD, Parent JM, McDonell W, Percy D, Lumsden JH. Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). J Am Vet Med Assoc 1997b; 210: 65-71.

Rentmeister K. Klinische Symptomatik. In: Die idiopathische Epilepsie des Hundes. Fischer A, Jurina K, Potschka H, Rentmeister K, Tipold A, Volk HA, von Klopmann T, eds. Stuttgart: 2013: 28-33.

Rubio-Agusti I, Salavert M, Bataller L. Limbic encephalitis and related cortical syndromes. Curr Treat Options Neurol 2013; 15: 169-84.

Rusbridge C. Diagnosis and control of epilepsy in the cat. in Practice 2005; 27: 208-14.

Scheid R, Voltz R, Vetter T, Sabri O, von Cramon DY. Neurosyphilis and paraneoplastic limbic encephalitis: important differential diagnoses. J Neurol 2005; 252: 1129-32.

Schmied O, Scharf G, Hilbe M, Michal U, Tomsa K, Steffen F. Magnetic resonance imaging of feline hippocampal necrosis. Vet Radiol Ultrasound 2008; 49: 343-9.

Schriefl S, Steinberg TA, Matiasek K, Ossig A, Fenske N, Fischer A. Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs, and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000-2004). J Am Vet Med Assoc 2008; 233: 1591-7.

Schwartz M, Munana KR, Olby NJ. Possible drug-induced hepatopathy in a dog

receiving zonisamide monotherapy for treatment of cryptogenic epilepsy. *J Vet Med Sci* 2011; 73: 1505-8.

Schwartz-Porsche D, Kaiser E. Feline epilepsy. *Probl Vet Med* 1989; 1: 628-49.

Seppala EH, Jokinen TS, Fukata M, Fukata Y, Webster MT, Karlsson EK, Kilpinen SK, Steffen F, Dietschi E, Leeb T, Eklund R, Zhao X, Rilstone JJ, Lindblad-Toh K, Minassian BA, Lohi H. LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet* 2011; 7: e1002194.

Smith Bailey K, Dewey CW. The seizuring cat. Diagnostic work-up and therapy. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 385-94.

Smith PM, Talbot CE, Jeffery ND. Findings on low-field cranial MR images in epileptic dogs that lack interictal neurological deficits. *Vet J* 2008; 176: 320-5.

Steinlein OK. Genetics and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 29-38.

Sureka J, Jakkani RK. Clinico-radiological spectrum of bilateral temporal lobe hyperintensity: a retrospective review. *Br J Radiol* 2012; 85: e782-92.

Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004; 62: 1177-82.

Thom M. Hippocampal sclerosis: progress since Sommer. *Brain Pathol* 2009; 19: 565-72.

Tomek A, Cizinauskas S, Doherr M, Gandini G, Jaggy A. Intracranial neoplasia in 61 cats: localisation, tumour types and seizure patterns. *J Feline Med Surg* 2006; 8: 243-53.

Tuzun E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007; 13: 261-71.

Urbach H, Soeder BM, Jeub M, Klockgether T, Meyer B, Bien CG. Serial MRI of

limbic encephalitis. *Neuroradiology* 2006; 48: 380-6.

Vanhaesebrouck AE, Posch B, Baker S, Plessas IN, Palmer AC, Constantino-Casas F. Temporal lobe epilepsy in a cat with a pyriform lobe oligodendrogloma and hippocampal necrosis. *J Feline Med Surg* 2012; 14: 932-7.

Velez-Ruiz NJ, Klein JP. Neuroimaging in the evaluation of epilepsy. *Semin Neurol* 2012; 32: 361-73.

Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701-12.

Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011; 10: 759-72.

Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernandez G, Elger CE. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643-7.

Weissl J, Hulsmeyer V, Brauer C, Tipold A, Koskinen LL, Kyostila K, Lohi H, Sauter-Louis C, Wolf M, Fischer A. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 116-25.

Whelan HT, Clanton JA, Wilson RE, Tulipan NB. Comparison of CT and MRI brain tumor imaging using a canine glioma model. *Pediatr Neurol* 1988; 4: 279-83.

Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695-714.

VIII. DANKSAGUNG

Ich danke meiner Betreuerin Frau Prof. Dr. Andrea Fischer von Herzen für die Betreuung und Unterstützung, die kritischen Anregungen und die große Freiheit, uneingeschränkt meine Ideen in diese Arbeit legen zu können.

Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann danke ich für die Möglichkeit, an der Medizinischen Kleintierklinik meine Doktorarbeit anzufertigen.

Herrn Prof. Dr. Kaspar Matiasek und Herrn Dr. Andreas Brühschwein möchte ich für die geduldige gemeinsame Beurteilung und Auswertung sowohl der histopathologischen Präparate als auch der MRT-Scans danken.

Herrn Prof. Dr. Ralf Müller danke ich herzlich für die stets prompte Hilfestellung bei Fragen der Statistik und graphischen Auswertung.

Dem gesamten Team der Neurologie (Katrin, Velia, Jutta, Tina, Britta, Chritty und Lara) und allen anderen Mitarbeitern der Medizinischen Kleintierklinik möchte ich herzlich für die jederzeit freundliche und auch in Notdiensten immer sehr hilfsbereite Arbeitsatmosphäre danken.

Katrin und Jo danke ich besonders für die hilfreichen Korrekturen.

Nicht zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank meiner Familie. Ohne die uneingeschränkte und fortwährende Unterstützung über so viele Jahre wäre weder das Studium noch diese Dissertation für mich möglich gewesen. Ein Dank an meine Eltern, die diese Arbeit nicht nur finanziell sondern vor allem durch ein stets offenes Ohr unterstützt haben. Danke an meine Schwester Kirsten die mit ihrem unglaublichen Ehrgeiz und Tatendrang ein großartiges Vorbild für mich ist. Danke an meinen Bruder Christian für alle technische Hilfe und die immer wieder sehr erfrischenden Ablenkungen übers Telefon und Internet.

Zum Schluss möchte ich aus tiefstem Herzen Jo für seine bedingungslose Unterstützung, Liebe und dem scheinbar nicht zu erschütternden Glauben an mich danken!