

Aus der Medizinischen Kleintierklinik  
Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Vorstand: Prof. Dr. Katrin Hartmann**

Angefertigt unter der Leitung von  
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. habil. Andrea Fischer

# **Untersuchungen zu Ätiologie und Prognose epileptischer Anfälle bei der Katze**

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

vorgelegt von

**Simone Schriefl**  
aus Freudenstadt

München 2009

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun  
Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Fischer  
Korreferent/en: Univ.-Prof. Dr. Potschka

Tag der Promotion: 6. Februar 2009

## **Meiner Mutter**

## Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung .....	1
II.	Literatur.....	2
1.	Einführung .....	2
2.	Klassifikation der Epilepsie .....	2
2.1.	Idiopathische oder primäre Epilepsie.....	2
2.2.	Symptomatische Anfälle .....	3
2.3.	Reaktive Anfälle .....	3
3.	Klassifikation epileptischer Anfälle.....	3
3.1.	Primär generalisierte Anfälle .....	3
3.2.	Partielle Anfälle .....	4
3.3.	Komplex partielle Anfälle.....	5
3.4.	Partielle Anfälle mit sekundärer Generalisation .....	5
3.5.	Cluster .....	6
3.6.	Status epilepticus.....	6
3.7.	Zukünftige Klassifizierung .....	6
4.	Phasen des Anfalls .....	7
4.1.	Prodromalstadium .....	7
4.2.	Iktus.....	7
4.3.	postiktale Phase.....	8
5.	Allgemeines zur Entstehung epileptischer Anfälle .....	8
5.1.	Epileptogenese .....	8
5.1.1.	Partielle Anfälle .....	10
5.1.2.	Primär generalisierte Anfälle .....	10
5.2.	Epidemiologie .....	11
5.3.	Genetische Aspekte.....	11
5.4.	Alter .....	12
6.	Ätiologie.....	12
6.1.	Anfall, Narkolepsie oder Synkope? .....	12
6.2.	Idiopathische (primäre) Epilepsie .....	13
6.3.	Ursachen für symptomatische (sekundäre) Anfälle bei der Katze.....	14
6.3.1.	Vaskuläre Ursachen .....	14
6.3.1.1.	Feline ischämische Enzephalopathie.....	14

---

6.3.2.	Infektionskrankheiten.....	15
6.3.2.1.	Feline infektiöse Peritonitis.....	15
6.3.2.2.	Felines Leukämie Virus .....	15
6.3.2.3.	Felines Immundefizienzvirus .....	15
6.3.2.4.	Bakterielle Endokarditis.....	16
6.3.2.5.	Mykotische Enzephalitis .....	16
6.3.2.6.	Protozoeninfektion .....	16
6.3.2.7.	Parasiten .....	17
6.3.3.	Vererbte oder kongenitale Erkrankungen .....	17
6.3.3.1.	Kongenitaler Hydrozephalus.....	17
6.3.3.2.	Lissenzephalie .....	18
6.3.4.	Neoplasie.....	18
6.3.5.	Trauma .....	19
6.3.6.	Degenerative Erkrankungen.....	20
6.3.6.1.	Polioenzephalomalazie.....	20
6.3.6.2.	Speicherkrankheiten.....	20
6.3.7.	Nutritive Ursachen .....	21
6.3.7.1.	Thiaminmangel .....	21
6.4.	Ursachen für reaktive Anfälle .....	21
6.4.1.	Metabolische Ursachen .....	21
6.4.1.1.	Hypoglykämie .....	21
6.4.1.2.	Hyperlipoproteinämie .....	22
6.4.1.3.	Hepatoenzephalopathie .....	22
6.4.1.4.	Urämische Enzephalopathie.....	23
6.4.1.5.	Elektrolytstörungen .....	23
6.4.1.6.	Endokrinopathie .....	25
6.4.1.7.	Polyzythämie.....	25
6.4.2.	Toxine und Medikamente .....	25
7.	Diagnostik .....	26
7.1.	Anamnese.....	26
7.2.	Klinische Untersuchung.....	27
7.3.	Neurologische Untersuchung.....	27
7.4.	Ophthalmologische Untersuchung.....	27
7.5.	Blutdruckmessung.....	28
7.6.	Laboruntersuchungen.....	28

---

7.7.	Röntgen und Sonographie.....	28
7.8.	Bildgebende Diagnostik.....	28
7.9.	Liquoruntersuchung.....	28
7.10.	Elektroenzephalographie.....	29
8.	Therapie.....	29
8.1.	Allgemein.....	29
8.2.	Hund.....	30
8.2.1.	Phenobarbital.....	30
8.2.2.	Kaliumbromid.....	30
8.2.3.	Felbamat.....	30
8.2.4.	Gabapentin.....	31
8.2.5.	Zonisamid.....	31
8.3.	Katze.....	31
8.3.1.	Phenobarbital.....	31
8.3.2.	Diazepam.....	31
8.3.3.	Kaliumbromid.....	32
8.3.4.	Levetiracetam.....	32
8.4.	Andere Therapieansätze.....	32
8.4.1.	Operative Eingriffe.....	32
8.4.2.	Stimulation des Nervus vagus.....	33
III.	Publikation.....	34
IV.	Diskussion.....	56
1.	Aufbau der Studie.....	56
2.	Allgemeine Beurteilung der Methodik.....	56
3.	Einteilung nach der Ätiologie.....	57
3.1.	Allgemein.....	57
3.2.	Symptomatische Epilepsie.....	58
3.3.	Reaktive epileptische Anfälle.....	59
3.4.	Idiopathische Anfälle.....	60
3.5.	Kardiale Synkopen.....	63
4.	Anfallstyp.....	64
5.	Krankheitsverlauf (Outcome).....	64
6.	Therapie.....	65
7.	Grenzen und Ausblick.....	66
V.	Zusammenfassung.....	67

---

VI. Literaturverzeichnis..... 69

**Abkürzungsverzeichnis**

AET	Antiepileptische Therapie
CT	Computertomographie
ECVN	European College of Veterinary Neurology
EEG	Elektroenzephalogramm
EKH	Europäisch Kurzhaar
FelV	Felines Leukämievirus
FIP	Feline infektiöse Peritonitis
FIV	Felines Immundefizienzvirus
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
ILAE	International League Against Epilepsy
MRT	Magnetresonanztomographie
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **I. Einleitung**

Epileptische Anfälle bei der Katze sind ein häufig gesehenes neurologisches Symptom in der täglichen Praxis. Die Vielzahl an möglichen zugrundeliegenden Ursachen macht eine genaue Aufarbeitung des jeweiligen Patienten und seiner Vorgeschichte nötig.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Ätiologie epileptischer Anfälle bei der Katze im Rahmen einer retrospektiven Analyse des Patientenguts der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München darzustellen, sowie Assoziationen zwischen klinischen Charakteristika, Ätiologie und Krankheitsverlauf zu untersuchen.

Hierfür wurden die Krankenberichte von 164 Katzen ausgewertet die in den Jahren 2000 bis 2004 mit epileptischen Anfällen in der Medizinischen Kleintierklinik vorgestellt wurden. Besonderes Augenmerk wurde auf die Frage gelegt, ob es Hinweise auf das Vorkommen einer primären Epilepsie, wie sie beim Hund beschrieben ist, auch bei Katzen gibt.

## **II. Literatur**

### **1. Einführung**

Ein Anfall kann ein einmaliges Ereignis sein oder auch wiederholt vorkommen. Der Begriff Epilepsie wird verwendet, wenn Anfälle wiederholt ohne zugrundeliegenden aktiven Erkrankungsprozess auftreten. In diesen Fällen kann es sich um eine echte Epilepsie handeln, oder es liegt eine erworbene, symptomatische Epilepsie vor (QUESNEL, 2000).

Die tiermedizinische Nomenklatur beruht in großen Teilen auf der in der Humanmedizin durch die INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE) - COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY (1989) eingeführte Terminologie. Bis jetzt wurde sie jedoch für die Tiermedizin noch nicht standardisiert, was häufig zu unterschiedlichen Definitionen und Interpretationen geführt hat (BERENDT, 2004).

### **2. Klassifikation der Epilepsie**

Epilepsie wird als wiederholt auftretende paroxysmale Funktionsstörung des Gehirns infolge exzessiver Entladungen von Neuronen definiert. Das klinische Bild besteht aus plötzlichen, vorübergehenden Verhaltensänderungen die mit veränderten Bewusstseinszuständen, motorischen, sensorischen, autonomen oder psychischen Erscheinungen einhergehen können. Drei Hauptmerkmale epileptischer Anfälle sind: Kontrollverlust, episodische (paroxysmale) Natur der Anfälle, und das sich wiederholende klinische Muster (ILEA- COMMISSION ON EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS, 1993).

Die Anfallsursachen lassen sich in drei Gruppen unterteilen. (PODELL, 1996; MARCH, 1998, GANDINI et al., 2005).

#### **2.1. Idiopathische oder primäre Epilepsie**

Der Ausdruck idiopathische Epilepsie verweist auf Anfälle, bei denen die Ursache unbekannt bleibt (ohne strukturelle zerebrale Pathologie). Bei dieser Form der Anfallserkrankung wird eine genetische Komponente vermutet. Tiere, die an einer

idiopathischen Epilepsie leiden erscheinen zwischen den Anfällen klinisch und neurologisch normal (PODELL, 2004; GANDÄINI et al., 2005).

## **2.2. Symptomatische Anfälle**

Symptomatische Anfälle werden durch eine zugrundeliegende Erkrankung des Großhirns verursacht. Als Ursache kommen ausgedehnte Läsionen, wie zum Beispiel (z. B.) kongenitale Missbildungen, Speicherkrankheiten, entzündliche/infektiöse Krankheiten, raumfordernde Prozesse, Narbengewebe und Blutungen nach einem Schädeltrauma in Frage (PODELL, 2004; GANDINI et al., 2005).

## **2.3. Reaktive Anfälle**

Bei den reaktiven Anfällen reagiert das strukturell gesunde Gehirn auf extrazerebrale, metabolische Störungen. Hierzu gehören auch Intoxikationen (GANDINI et al., 2005)

## **3. Klassifikation epileptischer Anfälle**

Bei der Anfallsklassifizierung unterscheidet man primär generalisierte Anfälle und partielle Anfälle, die sich in einfache und komplex partielle Anfälle unterteilen lassen. Partielle Anfälle können sich ausbreiten und sekundär generalisieren (QUESNEL et al., 1997a; LORENZ & KORNEGAY, 2004; GANDINI et al., 2005).

### **3.1. Primär generalisierte Anfälle**

Bei den primär generalisierten Anfällen weisen die klinischen Veränderungen auf eine initiale Beteiligung beider Großhirnhälften hin. Im Elektroenzephalogramm (EEG) geht die normale Hintergrundaktivität verloren und wird durch epileptiforme Ausschläge ersetzt, die hypersynchrone Aktivität der Neurone repräsentieren. Man sieht einen plötzlichen Bewusstseinsverlust zusammen mit dem Auftreten von Konvulsionen. Die ILAE (1989) unterteilt die primär generalisierten Anfälle in konvulsiv und nicht konvulsiv und berücksichtigt klonische, tonische, tonisch-klonische, myoklonische und atonische Anfälle sowie Absenzen. Diese zeigen sich beim Menschen als kurze Episoden mit

beeinträchtigt sein und sind bei Hunden und Katzen nicht dokumentiert (BERENDT, 2004).

BERENDT (2004) weist darauf hin, dass die bisher verwendeten Begriffe „grand mal“ und „petit mal“ für Konvulsionen und Absenzen in der Humanterminologie nicht mehr gebraucht werden, und dementsprechend auch nicht länger in der Tiermedizin benutzt werden sollten.

Über die Häufigkeit der verschiedenen Anfallstypen bei der Katze gibt es bisher nur sehr wenige Studien mit geringen Fallzahlen. Sowohl QUESNEL und Mitarbeiter (1997a) als auch BARNES und Mitarbeiter (2004) sahen generalisierte Anfälle bei ihren Patienten am häufigsten.

### **3.2. Partielle Anfälle**

Partielle Anfälle haben ihren Ursprung in Neuronengruppen in einem bestimmten Gebiet der Großhirnrinde (dem epileptischen Focus) und die klinischen Zeichen reflektieren das involvierte Gebiet. Die Veränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) weisen auf die Aktivierung der Neuronen in der betroffenen Region hin (BERENDT, 2004).

Beim Menschen wird ein partieller Anfall als einfach klassifiziert, wenn das Bewusstsein nicht beeinträchtigt ist und als komplexer bei Bewusstseinsbeeinträchtigung. Unter Bewusstsein versteht man den Grad an Aufmerksamkeit und/oder Ansprechbarkeit des Patienten auf externe Reize. Ansprechbarkeit bezieht sich auf die Fähigkeit des Patienten einfache Kommandos oder gewollte Bewegungen auszuführen, Aufmerksamkeit bezieht sich auf den Kontakt mit Geschehnissen während der fraglichen Zeit und der Erinnerung daran (ILAE, 1989).

Beim Tier können Verwirrtheit oder Schwierigkeiten den Besitzer zu erkennen als Zeichen für ein beeinträchtigtes Bewusstsein interpretiert werden. Es ist jedoch schwierig eine verminderte Bewusstseinslage bei Hund und Katze zu erkennen. Deshalb kann darüber diskutiert werden, ob alleine anhand des klinischen Bildes zwischen einfachen und komplex partiellen Anfällen unterschieden werden kann (BERENDT, 2004).

In einer Studie von BERENDT und Mitarbeitern (2004) zeigte sich, dass entgegen der allgemeinen Annahme, das häufigste Zeichen eines partiellen Anfalls seien motorische Symptome, auch anfallsartig auftretende Verhaltensänderungen ein

Ausdruck dieser sein können. Dazu zählten Angstgefühle (Fluchtreaktionen, die Nähe des Besitzers suchen, flehendes Anblicken, Winseln), Ruhelosigkeit (Umherwandern), Aggression (Knurren, Zähne fletschen) und fehlende Ansprechbarkeit.

BERENDT (2004) empfiehlt den Begriff "Aura" als ein Synonym für einfach partielle Anfälle zu gebrauchen. Bei einer großen Zahl der Fälle, die in der tiermedizinischen Literatur beschrieben sind, wurden die Symptome der Aura nicht als Teil des Anfalls (also der partielle Teil in einem partiellen Anfall mit sekundärer Generalisierung) oder als Anfall als solcher (bei einem partiellen Anfall alleine) erkannt. Es wurde angenommen, diese Symptome zeigen ein präiktales Geschehen. Als Konsequenz wurden diese Anfälle fälschlich als primär generalisierte Anfälle klassifiziert.

### **3.3. Komplex partielle Anfälle**

MARCH (1998) beschreibt die komplex partiellen Anfälle als abnormes oder komplexes Verhaltensmuster mit zumindest geringgradiger Bewusstseinsbeeinträchtigung. Dazu gehören Kieferschlagen, Fliegen-Schnappen, Kau- oder Schluckbewegungen, gastrointestinale Symptome, Vokalisieren, Verstecken, Schwanz jagen und aggressives Verhalten (LORENZ & KORNEGAY, 2004).

### **3.4. Partielle Anfälle mit sekundärer Generalisation**

Der partielle Anfall mit sekundärer Generalisation scheint der am häufigsten dokumentierte Anfallstyp beim Hund zu sein (PODELL et al., 1995; BERENDT et al., 1999, 2002, 2004; LICHT et al., 2002).

Zur sekundären Generalisation eines partiellen Anfalls kommt es, wenn die Anfallsaktivität nicht auf den ursprünglichen Focus begrenzt bleibt, sondern schnell auf subkortikale Strukturen (hauptsächlich thalamische Nuklei) übertragen wird, um schließlich andere Gebiete des Gehirns oder das gesamte Gehirn mitein zu beziehen. Die klinischen Symptome sind zunächst durch die Funktion des anatomischen Anfallsfokus charakterisiert, gefolgt vom Verlust des Bewusstseins und Konvulsionen sobald sich die Anfallsaktivität vom Focus auf das restliche Gehirn ausbreitet. Bei vielen Patienten ist der Beginn eines partiellen Anfalls sehr mild ausgeprägt, gefolgt von einer schnellen Generalisation, was es erschwert,

den partiellen Anteil zu erkennen. Dies muss bei der Befragung des Tierbesitzers berücksichtigt werden (BERENDT, 2004).

### **3.5. Cluster**

Unter Cluster versteht man mehrere aufeinanderfolgende Anfälle, die durch kurze Phasen der Erholung unterbrochen sind. Bei diesen Tieren besteht ein erhöhtes Risiko einen Status Epilepticus auszubilden (BATEMAN & PARENT, 1999).

### **3.6. Status epilepticus**

Status epilepticus ist ein Zustand, bei dem Anfälle sehr schnell aufeinander folgen, und keine Erholung des Tieres stattfindet. Es handelt sich um einen Notfall, der zum Tod des Patienten führen kann. Es kann zu Schädigungen des Gehirns oder dem Verlust der Wirkung von antikonvulsiven Medikamenten kommen. Die bei schweren Anfällen vorkommende vorübergehende Hypoxie des Gehirns kann Nekrosen nach sich ziehen und zu neurologischen Ausfällen wie Blindheit führen. Die Hyperthermie, die man für gewöhnlich bei Tieren im Status epilepticus sieht, führt zum Anschwellen der Neurone sowie zu einem Hirnödem (LORENZ & KORNEGAY, 2004). LORENZ und KORNEGAY (2004) nennen als Ursachen für das Bild eines Status epilepticus Vergiftungen oder metabolische Entgleisungen, plötzliches Absetzen einer antikonvulsiven Therapie, ineffektive antikonvulsive Therapie und progressive Gehirnerkrankungen.

Studien über die Ursachen und die Häufigkeit des Auftretens des Status epilepticus beim Hund zeigten, dass dieser bei sekundärer oder reaktiver Epilepsie öfter auftritt, als bei idiopathischer. Dies legt nahe, dass immer nach einer zugrundeliegenden Krankheit gesucht werden sollte (BATEMAN & PARENT, 1999; PLATT & HAAG, 2002). Für die Katze gibt es hier noch keine speziellen Studien.

### **3.7. Zukünftige Klassifizierung**

Die derzeitige veterinärmedizinische Klassifizierung basiert ausschließlich auf dem klinischen Erscheinungsbild des Anfalls, und berücksichtigt keine weiteren Untersuchungsergebnisse wie EEG und genetische Analysen oder die zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen. In der Humanmedizin wird eine

neue Klassifizierung angestrebt, um den verschiedenen Ansprüchen von Klinikern und Forschern an eine Terminologie gerecht zu werden. Die ILAE arbeitet derzeit an vier verschiedenen Systemen. Diese sind laut ENGEL (1998)

- die beschreibende Terminologie der klinischen Anfallsphänomene (primär generalisierter Anfall, partieller Anfall, komplex partieller Anfall, partieller Anfall mit sekundärer Generalisation, Cluster, Status epilepticus)
- die Klassifizierung der epileptischen Anfälle nach den bekannten oder vermuteten pathophysiologischen und anatomischen Ursachen
- die Klassifizierung der epileptischen Syndrome und epileptischen Krankheiten und
- die Klassifizierung der funktionellen Beeinträchtigungen aufgrund von Anfällen oder Epilepsien.

Für die Tiermedizin ist es von großem Interesse dieser Entwicklung zu folgen, um in Zukunft auch bei Hund und Katze eine genauere Einteilung zu ermöglichen (BERENDT, 2004).

#### **4. Phasen des Anfalls**

##### **4.1. Prodromalstadium**

Einem generalisierten Anfall kann ein Prodromalstadium vorausgehen. Diese sind lang andauernde Veränderungen der Wesensart (Stunden bis Tage), beim Hund am häufigsten in Form von Unruhe (BERENDT & GRAM, 1999). Die Natur und die Herkunft der Prodromalstadien sind noch kaum bekannt (BERENDT, 2004). BERENDT (2004) weist auch darauf hin, dass Prodromalstadien nicht mit partiellen Anfällen verwechselt werden dürfen. Diese dauern für gewöhnlich nur Sekunden bis Minuten.

##### **4.2. Iktus**

Als Iktus bezeichnet man den Anfall selbst. Das betroffene Tier kann alle oder nur einige der folgenden Symptome zeigen: Verlust oder Beeinträchtigung des Bewusstseins, stark ausgeprägter Muskeltonus (tonische, klonische oder tonisch-klonische Phasen), veränderte Wahrnehmung, veränderte Funktion des autonomen

Nervensystems (ungewollter Kot- und Urinabsatz sowie Speicheln) (GANDINI et al., 2005).

### **4.3. postiktale Phase**

Unter postiktaler Phase versteht man den Zeitraum unmittelbar nach einem Anfall. Deren Dauer variiert von Minuten bis Tagen ohne einen Zusammenhang mit der Schwere oder der Länge des Anfalls. Die Tiere zeigen Anzeichen von Erschöpfung und können ruhelos oder desorientiert sein. Ebenso sieht man Kreisbewegungen, Ataxie, propriozeptive Defizite und vorübergehenden Verlust der Drohreaktion mit und ohne Blindheit (MARCH, 1998; GANDINI et al., 2005).

## **5. Allgemeines zur Entstehung epileptischer Anfälle**

### **5.1. Epileptogenese**

Der größte Teil des Wissens über Epilepsie beruht auf Studien über partielle Anfälle oder partielle Anfälle mit sekundärer Generalisation als Folge von strukturellen Schädigungen (MARCH, 1998).

Ein epileptischer Anfall spiegelt immer die abnorme hypersynchrone elektrische Aktivität der Neurone wieder, die durch das Ungleichgewicht zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmission verursacht wird. Das neuronale Membranpotential wird durch das akkurate Gleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen reguliert. Ein Anfall kann sich entwickeln, wenn dieses Gleichgewicht zu Gunsten der Erregung verschoben wird (PODELL, 1996; BERENDT, 2004). Besonderes Augenmerk wird hier auf Glutamat, dem wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter des Gehirns, und seine Rezeptoren gelegt. Verschiedene Mechanismen können zur Anreicherung von Glutamat führen. Im Falle eines gestörten Energiehaushaltes kann aufgrund veränderter Natrium- und Kaliumgradienten an den Zellmembranen die normale Funktion von Glutamattransportern gestört sein. Die Freisetzung von Glutamat aus den Vesikeln der präsynaptischen Membran wird durch Glutamat selbst gefördert, was aber auch der Ursprung für einen Circulus vitiosus sein kann. Außerdem enthalten sowohl Neurone als auch Astrozyten große Glutamatvorräte, die bei Verletzung oder Zerstörung dieser Zellen

freigesetzt werden (LIPTON & ROSENBERG, 1994). Aufgrund des N-Methyl-D-Aspartat- rezeptorgesteuerten Kalziumeinstroms in die Zelle kommt es zur Depolarisation. Auch werden verschiedene Enzyme wie Proteasen, Phospholipase A, Proteinkinasen und Endonukleasen durch den erhöhten intrazellulären Kalziumgehalt aktiviert, welche eine signifikante Rolle beim Zelltod spielen. Eine lang andauernde Depolarisation der postsynaptischen Zellmembran (paroxysmal depolarisation shift) löst eine hochfrequente Serie von Aktionspotentialen aus. Als Antwort auf diese plötzliche Veränderung der Hirnfunktion, versuchen die umgebenden Bereiche die Ausbreitung dieser epileptogenen Aktivität zu verhindern (PODELL, 1996). Hier spielt die  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), der wichtigste hemmende Neurotransmitter, eine große Rolle. Hier besteht sowohl eine prä- (Verminderung der Transmitterfreisetzung) als auch postsynaptische Wirkung (Interaktion von GABA mit speziellen postsynaptischen Rezeptoren). GABA wird postsynaptisch durch eine GABA-Transaminase abgebaut. Fehlfunktionen des GABA-Systems können durch Störungen der Freisetzung oder fehlerhafte Rezeptorfunktionen ausgelöst sein (BERENDT, 2004). Gelingt es nicht, die epileptogene Aktivität zu hemmen, kommt es über thalamokortikale Rekrutierung und intrahemisphärische Verbindungen zur Ausbreitung dieser auf andere Bezirke des Gehirns (PODELL, 1996). Niedrige GABA- und hohe Glutamatwerte wurden in den Liquorproben von Hunden mit idiopathischer Epilepsie nachgewiesen (PODELL & HADJICONSTANTINO, 1997).

Welchen Einfluss die Geschlechtshormone Progesteron und Östrogen auf die Ausbildung von Anfällen haben, wurde bei Hund und Katze noch nicht erforscht. Bei Frauen kommt es zu einer Häufung der Anfälle während der Ovulation, was mit den niedrigen Progesteron- und hohen Östrogenwerten während dieser Zyklusphase in Verbindung gebracht wird. Dem Progesteron wird eine hemmende Wirkung auf die Anfallsentwicklung zugesprochen. Es wird vermutet, dass es aufgrund der Aktivierung von GABA- Komplexen zu einer Verstärkung der GABA- Wirkung kommt (ROSCISZEWSKA et al., 1986; HERKES et al., 1993).

Zu Beginn einer idiopathischen Epilepsie können ein oder nur sehr wenige epileptische Foci vorhanden sein. Bei wiederholter Anfallsaktivität wird die Zahl der Zellen, die eine hohe Anzahl spontaner Aktionspotentiale ausbilden, immer größer. Die Anzahl dieser sogenannten „Pacemakerzellen“ korreliert mit der Häufigkeit von Anfällen (WYLER et al., 1978). Außerdem kann sich im

gegenüberliegenden Bereich der anderen Großhirnhemisphäre ein sogenannter „Mirror Focus“ bilden und nun auch von hier ein epileptischer Anfall ausgehen (GILMORE et al., 1994). Diese Veränderungen führen dazu, dass eine steigende Anzahl von Hirngebieten zufällig und spontan in der Lage ist, einen Anfall zu verursachen. Um diese Prozesse zu unterbrechen, ist das schnelle Erkennen der zugrundeliegenden Erkrankung und der Einsatz einer adäquaten Therapie vonnöten (PODELL, 1996).

### **5.1.1. Partielle Anfälle**

Partielle Anfälle treten sekundär zu strukturellen Veränderungen des Kortex auf. Die klinischen Anzeichen eines partiellen Anfalls hängen von der Übertragung der exzitatorischen Aktivität vom zerebralen Kortex auf andere Gehirnareale ab. Sie können sowohl partiell bleiben als auch sekundär generalisieren. In beiden Fällen leiten die normalen anatomischen Strukturen die Erregung in weiter entfernte Gebiete. So gelangt zum Beispiel epileptiforme Aktivität vom Motorkortex über den kortikobulbären Trakt zum Hirnstamm und über den kortikospinalen Trakt zum Rückenmark. Zur Generalisierung von partiellen Anfällen auf ipsilaterale und contralaterale Rindengebiete kommt es über ipsilaterale und contralaterale kortikale Pfade (MARCH, 1998; LORENZ & KORNEGAY, 2004).

### **5.1.2. Primär generalisierte Anfälle**

Primär generalisierte Anfälle involvieren von Beginn an beide Großhirnhemisphären. Das Wissen um die Ursachen für diesen Typ Anfall liegt noch weit hinter dem der partiellen Anfälle. Das Fehlen von deutlichen oder histologisch nachweisbaren strukturellen Veränderungen bei idiopathischer Epilepsie legt nahe, dass entweder eine morphologische Abnormalität noch nicht aufgedeckt wurde, oder dass es sich um eine funktionelle Veränderung des Kortex handelt. Hier kommen kortikale Dysplasien und Mikrodysgenesien, wie sie bei einigen Formen der Epilepsie beim Menschen gesehen werden sowie funktionelle Defekte von Synapsen, Ionenkanälen oder Membranrezeptoren in Betracht (MARCH, 1998, LORENZ & KORNEGAY, 2004; GANDINI et al., 2005).

## 5.2. Epidemiologie

Epilepsie ist die am häufigsten vorkommende neurologische Erkrankung beim Hund. Die Prävalenz innerhalb der Population wird zwischen 0,5 und 4,1 % angegeben wobei Rüden häufiger betroffen sind als Hündinnen (BIELEFELT et al., 1971; WALLACE, 1975; CUNNINGHAM & FARNBACH 1988; LANE & BUNCH, 1990).

Darüber, ob bei der Katze eine idiopathische Epilepsie vorkommt, liegen verschiedene Angaben vor. Die meisten Autoren sind der Meinung, dass fast immer eine strukturelle Veränderung des Gehirns als Ursache zugrunde liegt, es sich also um eine symptomatische Epilepsie handelt (QUESNEL et al., 1997a; TIPOLD, 2003). Verursacht werden diese durch Infektionskrankheiten, vaskuläre Erkrankungen und Neoplasien (RAND et al., 1994; SHELL, 2000). Reaktive Anfälle werden selten gesehen (PARENT & QUESNEL, 1996).

## 5.3. Genetische Aspekte

In der Humanmedizin ist es in den letzten Jahren gelungen, die genetischen Ursachen für verschiedene Arten der Epilepsie zu identifizieren. Viele dieser Epilepsiesyndrome werden durch die Mutation eines Gens verursacht. Die meisten der identifizierten Gene kodieren Ionenkanäle. Es stellte sich heraus, dass die gleichen klinischen Syndrome durch Mutationen unterschiedlicher Gene hervorgerufen werden (genetische Heterogenität). Diese Beobachtung verdeutlicht die Komplexität der vererbten Epilepsien, und wird vielleicht zukünftig bei deren Klassifikation helfen (GEORGE, 2004).

Beim Hund weist das gehäufte Auftreten der idiopathischen Epilepsie innerhalb bestimmter Rassen und Linien auf eine genetische Prädisposition hin. Stammbaumanalysen und selektive Zucht lieferten Daten, die auf eine genetische Ursache der Epilepsie bei folgenden Rassen hinweist:

Beagle, (BIELEFELT et al., 1971), Belgischer Tervuere (FAMULA et al., 1997; FAMULA & OBERBAUER, 2000), Dackel (HOSKINS, 2000), Golden Retriever (SHRENK et al., 1994), Keeshond (HALL & WALLACE, 1996), Labrador Retriever (JAGGY et al., 1998, BERENDT et al., 2002), Springer Spaniel (PATTERSON et al., 2005), Vizsla (PATTERSON et al., 2003)

Bei der Katze liegen solche Untersuchungen noch nicht vor. Dieses Gebiet muss in Zukunft näher untersucht werden.

#### **5.4. Alter**

Bei hereditärer und idiopathischer Epilepsie treten die Anfälle beim Hund häufig erstmals im Alter von sechs Monaten bis fünf Jahren auf (PODELL et al., 1995; JAGGY et al., 1998; BERENDT et al., 2002; PATTERSON et al., 2005). Nach einer Studie von PODELL und Mitarbeitern (1995) litten 65 % der Hunde, bei denen der erste Anfall im Alter zwischen einem und fünf Jahren auftrat, an idiopathischer Epilepsie. Dagegen war dies nur bei 21 % der Tiere unter einem Jahr und bei 34 % der Tiere über fünf Jahren der Fall. Werden Anfälle bei jüngeren oder älteren Tieren erstmalig beobachtet, sollte eine symptomatische Epilepsie vermutet und spezielle weitergehende Untersuchungen eingeleitet werden. Missbildungen, angeborene Stoffwechselstörungen und entzündlich-infektiöse Erkrankungen sind häufige Ursachen bei Jungtieren, während Tumore, vaskuläre und erworbene metabolische Erkrankungen sowie symptomatische Epilepsien eher bei älteren Tieren vorkommen (FISCHER, 1995; PODELL, 1996).

### **6. Ätiologie**

#### **6.1. Anfall, Narkolepsie oder Synkope?**

Hier muss zwischen den verschiedenen Ursachen unterschieden werden, die epileptiforme Anfälle auslösen können. Neben der primären Epilepsie können systemische Erkrankungen organischer, metabolischer, endokriner und toxischer Ursache sowie Verhaltensstörungen klinisch wie Epilepsie erscheinen. Auch paroxysmale Erkrankungen wie Narkolepsie, Kataplexie und Synkopen müssen in Betracht gezogen werden (BERENDT, 2004). FISCHER (1995) weist darauf hin, dass Besitzer dazu tendieren, ein Kollabieren des Tieres aus jeglichen Gründen, als Anfall zu bezeichnen. Sie verwechseln hier häufig vestibuläre Symptome, akute Schmerzsyndrome, episodische Schwäche oder Synkopen mit epileptischen Anfällen.

Bei Hund und Katze basiert die Diagnose Epilepsie auf den Beobachtungen der Tierbesitzer, Videodokumentation und der ausführlichen diagnostischen

Aufarbeitung, um epileptische Anfälle von nicht epileptischen Episoden zu unterscheiden (HEYNOLD et al., 1997; JAGGY & BERNADINI, 1998; BERENDT & GRAM, 1999).

### **Narkolepsie und Kataplexie**

Narkolepsie ist eine Erkrankung des Gehirns, die durch Schlafattacken gekennzeichnet ist. Die Tiere kollabieren plötzlich, häufig während Aufregung oder bei der Futteraufnahme, wobei das Tier zu fressen beginnt und dann schlafend zu Boden geht. Diese Episoden wiederholen sich oft mehrmals am Tag (KNECHT et al., 1973; KATHERMAN, 1980).

Unter Kataplexie versteht man die plötzliche Hypotonie der Muskulatur. Sie ist ein Symptom der Narkolepsie. Andere Anteile, die bei Menschen beschrieben sind (Schlafparalyse und Halluzinationen) sind beim Tier nur schwer zu verifizieren (KNECHT et al., 1973).

### **Synkopen**

Eine Synkope ist eine episodische Unterbrechung des Bewusstseins aufgrund eines herabgesetzten Blutflusses zum Gehirn. Zu den Ursachen gehören neurovaskuläre Synkopen (durch Bedingungen begünstigt, die zur peripheren Vasodilatation führen, wie Angst, Aufregung oder Schmerz), kardiale Synkopen (oft durch plötzliche Reduktion des kardialen Outputs aufgrund von Arrhythmien) oder kardiopulmonale Synkopen (bei Veränderungen im Respirationstrakt wie Laryngitis oder chronischer Bronchitis, bei denen es aufgrund des erhöhten intrathorakalen Drucks zu einer Verminderung des venösen Rückstroms in das Herz kommt). Obwohl die Ursachen so unterschiedlich sind, sind die klinischen Zeichen doch sehr einheitlich. Die zeitweise Unterbrechung der Hirndurchblutung führt zum Kollabieren des Tieres, zur Dilatation der Pupillen, gefolgt von konvulsiven Bewegungen (BERENDT M, 2004).

### **Episodische Schwäche**

Neuromuskuläre Krankheiten, wie Myasthenia gravis, Myopathie und Hypokaliämie, sowie metabolische Ursachen wie Hypoglykämie und Morbus Addison sollten in Betracht gezogen werden (FISCHER A, 1995).

## **6.2. Idiopathische (primäre) Epilepsie**

Die idiopathische Epilepsie ist die häufigste Ursache für wiederkehrende, generalisierte Anfälle beim Hund (JAGGY & BERNARDINI, 1998). Die ersten

Anfälle treten im Alter zwischen sechs Monaten und fünf Jahren auf, wobei ein gehäuftes Vorkommen zwischen einem und drei Jahren gesehen wird (HEYNOLD et al., 1997; JAGGY & BERNARDINI 1998). Bei manchen Welpen mit an Epilepsie erkrankten Elterntieren können schon früher Anfälle auftreten (GERARD & CONARCK, 1991; KATHMANN et al., 1999). Ungeachtet der Tatsache, dass die meisten Hunde mit idiopathischer Epilepsie generalisierte Anfälle haben, bleiben einige Patienten bei Bewusstsein und zeigen fokale Anfälle (SHRENK et al., 1994; HEYNOLD et al., 1997, JAGGY & BERNARDINI, 1998).

Bis jetzt gibt es keine Beweise für eine genetische Ursache von Anfällen bei der Katze. Auch gibt es nur wenige Studien zu dieser Fragestellung (CIZINAUSKAS et al., 2003)

Die Diagnose basiert auf dem Signalement, dem Vorbericht der klinischen und neurologischen Untersuchung sowie den Laboruntersuchungen, die andere Differentialdiagnosen ausschließen. Die Therapie besteht aus der Kontrolle der Anfälle mit Antikonvulsiva (SHELL, 1993a).

### **6.3. Ursachen für symptomatische (sekundäre) Anfälle bei der Katze**

#### **6.3.1. Vaskuläre Ursachen**

##### **6.3.1.1. Feline ischämische Enzephalopathie**

Die feline ischämische Enzephalopathie ist laut einer Studie eine häufige Ursache für Anfälle bei Katzen. Bei bis zu 20 % der Tiere, die mit plötzlichen Anfällen vorgestellt wurden, wurde diese Erkrankung festgestellt (PARENT & QUESNEL, 1996). Erwachsene Katzen jeden Alters und beider Geschlechter zeigen plötzlich Anfälle, Verhaltensänderungen, Blindheit oder Aggression. In der neurologischen Untersuchung kann man häufig die Läsion in einer Großhirnhemisphäre lokalisieren. Die Symptome bleiben gleich oder verstärken sich über mehrere Tage bis Wochen (SHELL, 1993b).

Für gewöhnlich ist der Infarkt mit der mittleren cerebralen Arterie assoziiert, aber die Nekrosen können auch multifokal auftreten oder bis zu zwei Dritteln einer Hemisphäre umfassen. Die eigentliche Ursache ist unbekannt, vermutet werden Parasitenbefall, Vasospasmen sekundär zu Blutungen, Infarktbildungen aufgrund von Kardiomyopathien und toxische Vorgänge (BRAUND, 2003a).

### **6.3.2. Infektionskrankheiten**

#### **6.3.2.1. Feline infektiöse Peritonitis**

Die durch ein Coronavirus verursachte Feline infektiöse Peritonitis (FIP) ist die häufigste ZNS Infektion der Katze (BÖTTCHER et al., 2007). Das Virus induziert eine Arthus Typ III Antigen- Antikörperreaktion des Immunsystems, was zu einer pyogranulomatösen Infiltration der Meningen, des Plexus choroideus und des Neuropils führt (KLINE, 1998; FOLEY& LEUTENEGGER, 2001; BRADSHAW et al., 2004). Zwei Drittel der Katzen mit neurologischen Symptomen hat die „trockene“, nicht- effusive Form der FIP (KLINE et al., 1994). Zu den Symptomen gehören neben Anfällen auch Ataxie, Paraplegien und vestibuläre Symptome. Die Diagnose beruht auf dem Vorhandensein anderer systemischer Hinweise wie Aszites, Uveitis und Hyperglobulinämie. Auch die Liquoranalyse kann Hinweise auf die FIP geben, wenn der Protein- und Zellgehalt erhöht ist (SHELL, 1993b). Neuere Studien zeigen, dass auch bei normalem Proteingehalt des Liquors dennoch eine zentralnervöse Form der FIP vorliegen kann (FOLEY et al., 1998; STEINBERG et al., 2008).

#### **6.3.2.2. Felines Leukämie Virus**

Die Pathogenese von Anfällen bei Infektionen mit dem Felinen Leukämie Virus (FeLV) ist ungewiss, und vielleicht können opportunistische Erkrankungen diese besser erklären. Dennoch sollte bei allen Katzen mit Anfällen ein Test durchgeführt werden, um zum einen die Infektionshäufigkeit besser zu dokumentieren und zum anderen für den Tierbesitzer das Ausmaß an Diagnostik einzugrenzen (SHELL, 1993b).

#### **6.3.2.3. Felines Immundefizienzvirus**

Die Häufigkeit epileptischer Anfälle bei mit dem Felinen Immundefizienzvirus (FIV) infizierten Tieren ist sehr niedrig. Neurologische Symptome wie Wesensänderungen, Aggression und Verlust der Stubenreinheit können bei bis zu 30 % der infizierten Tiere gesehen werden (SHELL, 1993a).

#### **6.3.2.4. Bakterielle Endokarditis**

Bei einer bakteriellen Endokarditis kann es zum akuten Auftreten von Anfällen, Paresen, Blindheit oder anderer fokaler neurologischer Ausfälle kommen, wenn es zur zerebralen Embolisation von Bakterien und Teilen der Klappen gekommen ist. Ebenfalls kann sich eine Meningitis oder Enzephalitis entwickeln. Andere Symptome können Fieber, Lethargie, Anorexie und Arrhythmien sein. Die Diagnose lässt sich anhand der klinischen Zeichen, Herzultraschall und Blutkulturen stellen. Die Therapie besteht aus der konsequenten antibiotischen Behandlung sowie dem Einsatz von Antikonvulsiva für die sekundäre Enzephalopathie (DEFRANCESCO, 1995).

#### **6.3.2.5. Mykotische Enzephalitis**

Verursacher einer mykotischen Enzephalomyelitis können *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioidomyces immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Aspergillus* spp., *Mucor* spp., *Prototheca* (eine Algenart) sein. Die Kryptokokkose ist die am häufigsten vorkommende Erkrankung (FENNER, 2000).

*Cryptococcus neoformans* ist weltweit verbreitet. Neurologische Symptome sind das häufigste Zeichen der Kryptokokkose und können einigen Tagen bis zu mehreren Monaten anhalten. Anfälle sind häufig, und nicht immer mit anderen Symptomen wie Ataxie und vestibulären Zeichen verbunden. Bei vielen Tieren findet man auch Chorioretinitis, Sinusitis, Lymphadenopathie oder Hautveränderungen (BERTHELIN et al., 1994). FOSTER und Mitarbeiter (2001) berichten von einer Katze mit Anfällen, bei der ein zerebrales Kryptokokkengranulom diagnostiziert wurde.

#### **6.3.2.6. Protozoeninfektion**

Die Protozoen *Toxoplasma gondii* und *Neospora caninum* verursachen ein klinisch ähnliches Bild. Am schwersten sind transplazentar infizierte Welpen betroffen. Sie entwickeln eine progressive Paraparese mit Atrophie und Kontraktur der Muskulatur der Beckengliedmassen. Erwachsene Tiere können eine Vielzahl von Symptomen wie Enzephalomyelitis, Myositis (steifer Gang, Schwäche, Schmerz, Muskelatrophie) und Dermatitis zeigen. Paraparese ist das

häufigste neurologische Symptom, doch können auch Anfälle, abnormes Verhalten und vestibuläre Dysfunktionen auftreten (THOMAS, 1998; LORENZ & KORNEGAY, 2004).

### **6.3.2.7. Parasiten**

Einige Parasiten können im ZNS bei Fehlwanderungen, oder wenn der Hund oder die Katze als Fehlwirt dient, gesehen werden. Am häufigsten sind *Dirofilaria immitis* und *Cuterebridae*. Auch *Toxocara*, *Ancylostoma*, *Taenia*, *Baylisascaris* und *Angiostrongylus* wurden schon nachgewiesen. Die Symptome deuten immer auf die betroffene Hirnregion hin, sind fokal und progressiv, und resultieren aus der Nekrose und Malazie entlang des Wanderweges der Parasiten. Bei der Liquoranalyse sieht man eosinophile Granulozyten. Die definitive Diagnose lässt sich erst bei der pathologischen Untersuchung stellen (SUMMERS, 1995b; FENNER, 2000; LORENZ & KORNEGAY, 2004).

### **6.3.3. Vererbte oder kongenitale Erkrankungen**

#### **6.3.3.1. Kongenitaler Hydrozephalus**

Unter Hydrozephalus versteht man die exzessive Ansammlung von Liquor cerebrospinalis in den Ventrikeln (Hydrozephalus internus) oder subarachnoidalen Raum (Hydrozephalus externus). Die daraus resultierende Steigerung des intrakraniellen Druckes verursacht die Atrophie der weißen Substanz und epileptische Anfälle sowie weitere klinischen Erscheinungen. Als Ursache kommen für den kongenitalen Hydrozephalus, perinatale Infektionen sowie Malformationen und genetische Faktoren in Betracht. Neben Anfällen zeigen die betroffenen Tiere häufig auch Verhaltensänderungen, aggressives oder irrationales Verhalten, Lernschwierigkeiten, einen spastischen Gang und gelegentlich visuelle Beeinträchtigungen. Die Drohreaktion fehlt häufig aufgrund der Atrophie der optischen Bahnen oder des visuellen Kortex (SHELL, 1993b; LORENZ & KORNEGAY, 2004).

Die Diagnose beruht auf den Ergebnissen der klinischen und neurologischen Untersuchung sowie bildgebender Verfahren wie Röntgen und Computertomographie. In der Bildgebung zeigt sich ein vergrößerter Hirnschädel mit dünner, glatter, konturloser Schädelkalotte (erinnert an Milchglas). Das

Schädeldach ist stark gewölbt. In ventro-dorsalen Aufnahmen überlagert der Gehirnschädel oft die Kiefergelenke, Mittelohr und Bullae liegen vergleichsweise zu weit medial (VANDEVELDE et al., 2001).

Die Therapie hat die Kontrolle der Anfälle durch Antikonvulsiva und die Reduktion der Liquorproduktion mit Kortikosteroiden zum Ziel. Die operative Verbindung der Liquorräume mit dem Peritonealraum ist den Fällen vorbehalten, die nicht auf medikamentöse Therapie ansprechen (SHELL, 1993b).

### **6.3.3.2. Lissenzephalie**

Eine seltene Störung der neuronalen Migration und Proliferation während der embryonalen Entwicklung des Gehirns führt zu einer verminderten oder fehlenden Faltung der Großhirnrinde, was ein glattes Erscheinungsbild des Organs zur Folge hat.

Progressive Symptome wie Aggressivität, visuelle Defizite, Anfälle und Verhaltensänderungen treten bereits im ersten Lebensjahr auf. Es steht keine Therapie zur Verfügung (SHELL, 1993b; LORENZ & KORNEGAY, 2004)

### **6.3.4. Neoplasie**

Neoplasien des Gehirns beeinflussen dieses auf vielfältige Weise und können so Anfälle auslösen. Die meisten Symptome haben ihren Ursprung in der Verdrängung oder im Ersatz von Nervenparenchym durch die Tumormasse und beginnen meist subakut bis chronisch mit langsamer Progression (FENNER, 2000). Obwohl die Mechanismen noch nicht vollständig geklärt sind, beschreiben die plausibelsten Erklärungen verschiedene strukturelle, biochemische und histologische tumorbedingte Veränderungen. Dazu gehören Änderungen des pH-Wertes, der intra- und extrazellulären Elektrolytkonzentrationen, Aminosäuregehalte und Enzymaktivitäten (SCHALLER & RUEGG, 2003).

Zu den primären Tumoren des Gehirns gehören Meningeome, Gliome, Makroadenome und die seltener auftretenden Lymphosarkome, Dermoid- und Epidermoidzysten sowie Kraniopharyngeome. Zu den Tumoren, die sekundär in das Gehirn metastasieren, zählen beim Hund Hämangiosarkome, Lymphosarkome und Karzinome der Mamma und anderer Organe (BAGLEY et al., 1999). Bei Katzen sieht man Meningeome, Ependymome, Astrozytome und Oligodendrogliome als häufigste primäre Tumore. Metastasen haben ihren

Ursprung in Lymphomen, der Hypophyse und Adenokarzinomen (TROXEL et al., 2003). Die häufigsten klinischen Zeichen bei intrakraniellen Tumoren sind Wesensänderung, verändertes Bewusstsein, Kreislaufen, Anfälle, Lethargie und Inappetenz. Anfälle treten bei etwa einem Viertel der betroffenen Tiere auf (TROXEL et al., 2003, TOMEK et al., 2006).

Mit Hilfe bildgebender Verfahren wie der Computertomographie lassen sich weitere Aussagen über die genaue Lokalisation und das weitere therapeutische Vorgehen (Operation, Bestrahlung) treffen (GANDINI et al., 2003). Inzwischen besteht auch die Möglichkeit, anhand von Biopsien des Gehirns auf die Ursache bestimmter Symptome zu schließen (KOBLIK et al., 1999).

Es ist zu erwähnen, dass beim Menschen die Anfallsaktivität für gewöhnlich nicht von der Hirnregion ausgeht, in der der Tumor lokalisiert ist, sondern in anderen Regionen ihren Ursprung hat (PILCHER et al., 1993). In derselben Studie wurde auch festgestellt, dass die Wahrscheinlichkeit Anfälle zu entwickeln, bei langsamwachsenden und benignen Tumoren steigt.

### **6.3.5. Trauma**

Traumatische Verletzungen des Nervensystems haben meist einen akuten Beginn. Das Trauma führt zu lokalen Schwellungen, Unterbrechung der Blutversorgung, Hypoxie und Nekrose. Wenn diese Prozesse stabilisiert sind, beginnt das Nervensystem mit der Reparatur. Der Schweregrad der primären Verletzung und eventuell weiterbestehende Kompressionen bestimmen den Erfolg dieser Reparaturen (FENNER, 2000).

Traumata an Kopf und Gehirn sind häufig und können sowohl akut (primär) als auch erst nach Jahren (sekundär) zu neurologischen Symptomen führen. Die primären Symptome treten zur Zeit der Verletzung auf und haben meist eine mechanische Durchtrennung von Nervengewebe zur Ursache. Sekundäre Veränderungen, wie z.B. Druckerhöhung, Ödem und Hypoxie, sieht man häufig erst später (FENNER, 2000; GANDINI et al., 2005).

### **6.3.6. Degenerative Erkrankungen**

#### **6.3.6.1. Polioenzephalomalazie**

Bei der Polioenzephalomalazie handelt es sich um akute Degenerationen der Nervenzellen, vor allem in der Großhirnrinde, welche zur totalen Erweichung des Kortex führen können.

Der Kortex ist häufig diffus und bilateral befallen, in einzelnen Fällen besteht sowohl beim Hund als auch bei der Katze eine selektive Nekrose der Ammonshörner unter Erhaltung des übrigen Kortex. Ursache und Pathogenese sind meistens unbekannt, in einigen Fällen von Ammonshornnekrose wurde ein Zusammenhang mit der Einnahme von Jodoxychinolinderivaten oder Hundestaube- Infektion nachgewiesen. Eine ischämische Nekrose der Hirnrinde kann auch nach länger dauerndem Atem- oder Herzstillstand auftreten. Schließlich wird die Meinung vertreten, dass Hirnrindennekrose, insbesondere Ammonshornnekrose, als Folge eines Status epilepticus entstehen kann. Dem ist allerdings entgegenzuhalten, dass viele Hunde mit schwerem Anfallsgeschehen keine Ammonshornveränderungen zeigten (GANDINI et al., 2005). Dies wird auch durch die Studien von FATZER und Mitarbeitern (2000) sowie BRINI und Mitarbeitern (2004) bestätigt, die einen progressiven Krankheitsverlauf bei den betroffenen Tieren beschreiben.

#### **6.3.6.2. Speicherkrankheiten**

Speicherkrankheiten, oder lysosomale Enzymopathien, sind seltene, degenerative Erkrankungen die in den meisten Fällen auf einem genetisch determinierten Defekt eines speziellen lysosomalen Enzyms beruhen. Als Folge davon kommt es zur Ansammlung und Speicherung von Stoffwechselprodukten im Zytoplasma der Zellen des Nervensystems oder anderer Organe. Die meisten Speicherkrankheiten haben einen autosomal- rezessiven Erbgang und beide Geschlechter sind betroffen. Die Krankheiten treten schon früh im Leben der Tiere mit progressiven, unaufhaltsamen Verlauf auf, und führen schließlich zum Tode (SUMMERS et al., 1995a; BRAUND, 2003b).

Die Diagnose kann schwierig sein und oft kann sie erst anhand histologischer Untersuchungen gestellt werden. Es kann versucht werden die Anfälle mit Antikonvulsiva unter Kontrolle zu bringen (SHELL, 1993b).

### **6.3.7. Nutritive Ursachen**

#### **6.3.7.1. Thiaminmangel**

Das Gehirn erhält fast seine gesamte Energie aus dem Kohlenhydratstoffwechsel, und Thiamin ist essentieller Bestandteil der oxidativen Dekarboxylierung von Pyruvat im Krebs-Zyklus. Das klinische Bild mit Enzephalopathie, Anfällen, Tetraparesen und Koma wird aufgrund der weiten Verbreitung von Fertigfuttermitteln nicht häufig gesehen. Katzen, die nur mit Fisch ernährt werden (hoher Gehalt an Thiaminasen) und Hunde, die nur gekochtes Fleisch erhalten (Thiamin beim Kochen zerstört), neigen zu Thiaminmangel. Die Diagnose lässt sich anhand der Futteranamnese und der Reaktion auf Thiamingabe stellen (PODELL, 2000).

### **6.4. Ursachen für reaktive Anfälle**

#### **6.4.1. Metabolische Ursachen**

Metabolische Krankheiten können aufgrund der Beeinträchtigung des Energiehaushaltes, der Produktion endogener Toxine, oder anderen Abweichungen des Gleichgewichtes zu Anfällen führen (GANDINI et al., 2005).

##### **6.4.1.1. Hypoglykämie**

Da das ZNS kein Glykogen speichern kann, Glukose aber sein alleiniger Energielieferant ist, kann eine Hypoglykämie zu massiven Störungen führen (KORNBERG, 2001).

Die Hypoglykämie, also Blutzuckerwerte unter 60mg/dl, ist die häufigste metabolische Ursache für Anfälle beim Kleintier. Mögliche Auslöser der erniedrigten Blutzuckerwerte sind Stress und Hyperinsulinismus.

Erhöhte Insulinwerte sieht man aufgrund einer Insulinüberdosierung bei Hunden und Katzen mit Diabetes mellitus oder bei einem Insulin produzierenden Tumor. Die meisten Insulinome sind  $\beta$ -Zell-Adenokarzinome, die am häufigsten bei mittelalten bis alten Hunden auftreten (SHELL, 1993b). Bei der Katze sind sie dagegen selten (KRAJE, 2003). Anfälle und episodische Schwäche sind die häufigsten Anzeichen. Die klinischen Symptome können mit häufigen

Fütterungen und Medikamenten, die die Blutglukose erhöhen, kontrolliert werden, doch empfiehlt sich die chirurgische Entfernung der Masse (SHELL, 1993b).

#### **6.4.1.2. Hyperlipoproteinämie**

Es gibt zwei neurologische Krankheitsbilder bei der Hyperlipidämie. Zum einen sieht man progressive Paresen und Ataxie aufgrund von Fett- und Cholesterolablagerungen in mittelgroßen Gefäßen. Dies wurde von PATTERSON und Mitarbeitern (1985) im Zusammenhang mit einer Hypothyreose beschrieben. Außerdem treten beim Hund, besonders bei Zwergschnauzern, akute Episoden mit Bewusstseinsverlust und Anfällen auf, die als Folge von zerebrovaskulären Insulten, verursacht durch kleine Fettemboli, gesehen werden. Der Pathomechanismus des veränderten Lipidmetabolismus beim Zwergschnauzer ist noch nicht geklärt, doch können die Blutfettwerte mehr als 100-fach erhöht sein (ZERBE, 1986; GUILFORD, 1995; CUDDON, 1996).

#### **6.4.1.3. Hepatoenzephalopathie**

Die Hepatoenzephalopathie ist ein neuropsychiatrisches Syndrom, welches als Folge einer nichtentzündlichen Gehirnschädigung bei mangelnder Entgiftung der aus dem Darm resorbierten Endotoxine, Eiweißabbauprodukte und Stoffwechselmetaboliten auftritt. Ursache für die Anflutung dieser belastenden Stoffe im Gehirn ist die eingeschränkte Entgiftungsfunktion der Hepatozyten oder ein portosystemischer Shunt, selten eine arteriovenöse Anastomose in der Leber (SUTER, 2001).

Ammoniak, Merkaptane, kurzkettige Fettsäuren, Indole und biogene Amine, die im Gastrointestinaltrakt gebildet werden, werden normalerweise zur Entgiftung in die Leber transportiert. Ist diese in ihrer Funktion eingeschränkt (Zirrhose), oder liegt ein Shunt vor, gelangen diese Substanzen in den systemischen Blutkreislauf, wo sie auch die Hirnfunktionen beeinflussen. Durch die Anflutung der toxischen Abbauprodukte kommt es zu einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und zur Störung des ZNS- Metabolismus. Einige der angefluteten Proteinabbauprodukte wie Ammoniak und Merkaptane sowie Fettabbauprodukte wie kurzkettige Fettsäuren wirken neurotoxisch, stören die normale Neurotransmission und entfalten falsche Neurotransmitterwirkungen. Die GABA, der potenteste inhibitorische Neurotransmitter, wird ebenfalls aus dem Darm, wo sie bakteriell

aus Ammoniak synthetisiert wird, resorbiert und in größerer Menge dem ZNS angeboten (SUTER, 2001).

Neben Anfällen können auch andere neurologische Symptome, wie vorübergehende Veraltensänderungen, Speicheln und Blindheit auftreten (KORNBERG, 2001).

Bei der klinischen Untersuchung kann ein vermindertes Wachstum, oder bei Palpation des Abdomens, eine kleine Leber auffallen. Veränderte Laborwerte, wie eine mikrozytäre hypochrome Anämie, verminderte Harnstoff- und Albuminkonzentrationen im Serum und Ammoniumbiuratkristalle im Harn geben weitere Hinweise. Leberfunktionstests wie die Serumgallensäuren und der Ammoniakstimulationstest sind verändert. Röntgen und Ultraschalluntersuchungen zeigen eine kleine Leber oder das betroffene Shuntgefäß.

Das Ziel der Langzeittherapie ist es die Toxinproduktion und -absorption im Gastrointestinaltrakt zu vermindern. Es empfiehlt sich eine protein- und fettarme Diät mit hohem Kohlenhydratgehalt. Der chirurgische Verschluss des Shuntgefäßes ist in vielen Fällen möglich (SHELL, 1993b).

#### **6.4.1.4. Urämische Enzephalopathie**

Aufgrund eines akuten oder chronischen Nierenversagens kommt es zur Erhöhung der Harnstoff- und Kreatininwerte im Serum. Es wird vermutet, dass die Azidose, vermehrte Membranpermeabilität, Sauerstoffmangel und Ansammlung toxischer Substanzen für die neurologischen Symptome wie Verhaltensänderungen, Apathie, Anfälle, Schwäche und Muskelzittern verantwortlich sind (KORNBERG, 2001). Auch die Veränderungen im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt (besonders veränderte Natrium-, Kalium-, Kalzium- und Phosphatkonzentrationen, wie sie bei der Urämie immer auftreten) sind zu berücksichtigen (FENNER, 1995).

#### **6.4.1.5. Elektrolytstörungen**

Eine **Hypernatriämie** entwickelt sich häufig bei Wasserverlusten. Ursachen hierfür sind Durchfall, Erbrechen, Fieber, Hitzschlag, limitierter Zugang zu Wasser und hypophysärer Diabetes insipidus. Eine seltene Ursache ist die übermäßige Aufnahme von Salz (KHANNA et al., 1997). Die meisten Symptome,

die man bei der Hypernatriämie sieht, betreffen das ZNS. Als Reaktion auf die Hypernatriämie wird intrazelluläres Wasser in den Extrazellulärraum transportiert, was ein Schrumpfen der Zellen zur Folge hat. Das Gehirn reagiert wegen der feinen Verbindungen der Blutgefäße mit dem Schädel sehr empfindlich auf Größenverlust, da die meningealen Gefäße zerstört werden, was zu subarachnoidalen und subkortikalen Blutungen führt. Je schneller sich die Hypernatriämie entwickelt, desto schwerer ist das klinische Bild ausgeprägt. Zunächst sieht man Schwäche, Lethargie und Vokalisieren, bei fortschreitender Zunahme des Natriumgehaltes kommen Muskelversteifungen, Tremor, Myoklonus und Hyperreflexie hinzu. Schließlich entwickeln sich Anfälle und Koma (HARDY, 1989; CUDDON, 1996).

Auch bei einer **Hyponatriämie** oder Hypovolämie, verursacht durch verminderte Natriumaufnahme, Durchfall, Hypoadrenokortizismus und Diuretikagabe sowie auch bei einem erhöhten Wassergehalt des Körpers, wie durch psychogene Polydipsie verursacht, können neurologische Symptome gesehen werden. Diese sind das Resultat der veränderten Osmolalität zwischen Serum und Nervenzellen, was zu einer vermehrten Wasseraufnahme in diese führt. Es kommt zu einem Hirnödem und einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes mit Freisetzung von Glutamat (LIPTON & ROSENBERG, 1994). Dazu kommen noch die Einflüsse auf Transportmechanismen, den Energiehaushalt sowie veränderte Membranstabilität der Neurone. Klinisch treten Lethargie, Übelkeit, Erbrechen und Anfälle bis hin zu Koma oder Tod auf (CUDDON, 1996).

Eine **Hyperkalzämie** erniedrigt die Erregbarkeit der Neurone und hat eine verminderte Bewusstseinslage zur Folge. Zu einer Erhöhung des Kalziumwertes kann es durch primären und Pseudohyperparathyreoidismus, Osteolyse sekundär zu Neoplasien und Infektionen, akutes und chronisches Nierenversagen sowie Hypoadrenokortizismus kommen (TOWELL & SHELL, 1994; CUDDON, 1996). Kalzium stabilisiert alle Zellmembranen. Wenn die Kalziumkonzentration des Blutes fällt, erhöht sich die Membranpermeabilität und dadurch auch die Erregbarkeit der Zelle. Ataxie, steifer Gang und Rigidität der Muskulatur kann im Zusammenhang mit zerebellären oder extrapyramidalen Fehlfunktionen des Motoneuronensystems gesehen werden. Eine Ursache für die Hypokalzämie ist der Hypoparathyreoidismus (TOWELL & SHELL, 1994).

#### **6.4.1.6. Endokrinopathie**

TOWELL und SHELL (1994) nennen folgende Endokrinopathien als Ursachen für Anfälle:

- Hypothyreoidismus (Zerebrale Artherosklerose)
- Hypoparathyreoidismus (Erniedrigte Plasmakalziumkonzentration)
- Hyperparathyreoidismus (Erhöhte Plasmakalziumkonzentration)
- Hypoadrenokortizismus (Elektrolytimbalancen aufgrund verminderter Freisetzung von Mineralo- und Glukokortikoiden)
- Insulinome (niedrige Blutglukosewerte)

KLIN (1998) nennt die Hyperthyreose der Katze noch als Ursache für Anfälle.

#### **6.4.1.7. Polyzythämie**

Unter Polyzythämie versteht man die erhöhte Zahl an Erythrozyten im Blut. Die häufigste Form beim Tier ist die relative Erythrozytose, bei der der Hämatokrit aufgrund einer Hämokonzentration und Dehydrierung erhöht ist (WATSON et al., 1994). Bei der selteneren absoluten Polyzythämie unterscheidet man zwischen sekundärer und primärer Ursache. Zu einer sekundären Polyzythämie kann es aufgrund einer chronischen Hypoxie (angemessene Freisetzung von Erythropoetin) oder aufgrund einer übermäßigen Produktion von Erythropoetin infolge einer Hydronephrose, eines Nierenkarzinoms oder einer anderen Neoplasie kommen. Die primäre Form, die Polyzythemia rubra vera wird am häufigsten gesehen. Es handelt sich um eine chronische myeloproliferative Erkrankung, bei der Vorläuferstadien der Erythrozyten selbständig proliferieren, was zu einem erhöhten Hämatokrit und niedrigen Erythropoetinwerten führt (KLIN, 1998). WATSON und Mitarbeiter (1994) geben Hämatokritwerte von über 63 % an. Die Folge ist eine erhöhte Viskosität des Blutes, was den Blutfluss und damit die Sauerstoffversorgung beeinträchtigt. Zu den neurologischen Symptomen gehören Anfälle, Blindheit, abnormes Verhalten, Aggression und Ataxie (KLIN, 1998).

#### **6.4.2. Wirkstoffe und Medikamente**

Es gibt die verschiedensten Stoffe, die toxisch sein können. Häufig werden von Tieren Pestizide, Medikamente, Haushaltsprodukte, Pflanzen und Dünger

aufgenommen (MURPHY, 1994). Manche dieser Substanzen sind potentielle Auslöser für Anfälle.

Die Ausbildung eines Aktionspotentials an einer Nervenzelle ist durch das Gleichgewicht von hemmenden und erregenden Einflüssen geregelt. Die Zelle pumpt konstant Natrium in den Extrazellulärraum, um das Ruhemembranpotential unter dem Schwellenwert zu halten. Die Natriumkanäle im Axon sind verantwortlich für das Generieren eines Aktionspotentials, sobald der Schwellenwert erreicht ist. Toxine, Medikamente und Stoffwechselprodukte können Anfälle verursachen, in dem sie diese Mechanismen beeinflussen. Sie können die Erregbarkeit der Zellen des Nervensystems durch die Interaktion mit Rezeptoren der Neurotransmitter Glutamat und Azetylcholin beeinflussen (z.B. Gift des Knollenblätterpilzes). Andererseits können sie auch die Wirkung der hemmende Neurotransmitter Glycerin und GABA durch Blockierung derer Rezeptoren herabsetzen (z.B. Strychnin). Andere Substanzen wirken auf die Ionenkanäle, und beeinträchtigen so die Fähigkeit der Zelle, das Ruhemembranpotential unter dem Schwellenwert zu halten (z.B. Methylxanthine) (O'BRIEN, 1998).

Vergiftung ist eine Hauptdifferentialdiagnose bei Tieren, die akutes Erbrechen, Polypnoe, Tachykardie, Hyperästhesie, Ataxie, Seitenlage, Muskelfaszikulationen und Anfällen zeigen. Anhand des Vorberichtes und der klinischen Symptome kann eventuell auf das verursachende Agens geschlossen werden. So liegt beispielsweise bei der Aufnahme von Müll der Verdacht nahe, dass Mykotoxine die Verursacher der Symptomatik sind. Da diese aber häufig nicht genau bekannt sind, richtet sich die Therapie nach den Symptomen (BOYSEN et al., 2002; WALTER, 2002).

## **7. Diagnostik**

### **7.1. Anamnese**

Da Anfälle episodisch auftreten, und in der Regel nicht vom Tierarzt gesehen werden, ist eine detaillierte und akkurate Anamnese bei der Erstvorstellung wichtig. Zunächst muss bestätigt werden, dass es sich tatsächlich um Anfälle handelt, und nicht um episodisch auftretende Erscheinungen wie Synkopen, Narkolepsie, Kataplexie, vestibuläre Dysfunktionen oder Verhaltensstörungen.

Der Besitzer sollte nach dem Alter des Tieres beim ersten Auftreten eines Anfalles, der Häufigkeit und der Dauer der Anfälle, einer genauen Beschreibung des Ablaufes, nach postiktalen Symptomen und danach gefragt werden, ob das Tier zwischen den Anfällen normales Verhalten gezeigt hat. Zusätzlich wird nach dem Impfstatus, vorhandenen systemischen Erkrankungen oder Traumata sowie dem Auftreten von Anfällen innerhalb der Familie des Tieres gefragt (PARENT & QUESNEL, 1996; LORENZ & KORNEGAY, 2004; GANDINI et al., 2005).

### **7.2. Klinische Untersuchung**

Die klinische Untersuchung ist hilfreich, um das Vorhandensein einer kardiovaskulären Erkrankung, einer respiratorischen Erkrankung oder einer systemischen Krankheit aufzudecken, die die zugrundeliegende Ursache für die Anfälle sein können (LORENZ & KORNEGAY, 2004; GANDINI et al., 2005).

### **7.3. Neurologische Untersuchung**

Eine gründliche neurologische Untersuchung sollte durchgeführt werden, wobei besonderes Augenmerk auf geringgradige Anzeichen einer Großhirnerkrankung, gelegt werden sollte. Dazu gehören Veränderungen in der Aufmerksamkeit oder dem Verhalten, visuelle Defizite und Gangbildveränderungen. Diese Veränderungen können vorübergehen bestehen oder nur in der postiktalen Phase eines Anfalls auftreten. Die neurologische Untersuchung sollte dann später wiederholt werden (PARENT & QUESNEL, 1996; LORENZ & KORNEGAY, 2004; GANDINI et al., 2005)

### **7.4. Ophthalmologische Untersuchung**

Eine ophthalmologische Untersuchung wird durchgeführt, um Hinweise auf eine infektiöse Erkrankung, Veränderungen am Nervus opticus oder eine hypertensive Retinopathie zu bekommen. PARENT und QUESNEL (1996) weisen darauf hin, dass Veränderungen im Augenhintergrund nicht immer mit einer ZNS Erkrankung assoziiert sind.

### **7.5. Blutdruckmessung**

Besonders bei älteren Tieren sollte der Blutdruck gemessen werden, da hier häufiger abnorme Werte vorkommen (LORENZ & KORNEGAY, 2004)

### **7.6. Laboruntersuchungen**

Zur Laboraufarbeitung gehört ein Blutbild, Serumchemie, Urinanalyse sowie ein Leberfunktionstest. Die Ergebnisse liefern Hinweise auf eine mögliche Grundkrankheit (LORENZ & KORNEGAY, 2004; GANDINI et al., 2005)

### **7.7. Röntgen und Sonographie**

Diese Verfahren werden zur Darstellung von Organveränderungen und somit als Nachweis einer möglichen metabolischen Grundkrankheit herangezogen (LORENZ & KORNEGAY, 2004; GANDINI et al., 2005).

### **7.8. Bildgebende Diagnostik**

Bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) können noch durchgeführt werden, wenn die Aufarbeitung der extrakraniellen Ursachen abgeschlossen ist. Mit diesen Verfahren lassen sich strukturelle Veränderungen des ZNS darstellen (LORENZ & KORNEGAY, 2004; GANDINI et al., 2005) und werden in Zukunft helfen die Ätiologie epileptischer Anfälle genauer zu erforschen.

### **7.9. Liquoruntersuchung**

Pathologische Veränderungen können die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis beeinflussen. Neben dem makroskopischen Aussehen werden der Eiweißgehalt und die Zellzahl sowie die Zellmorphologie bestimmt. Zeigen sich in der Liquoranalyse Hinweise auf ein infektiöses Geschehen, sollten weitere Tests zur Erregeridentifizierung durchgeführt werden. Dazu zählen unter anderen die Serumanalysen auf Protozoen, Ehrlichien und Mykosen sowie die Titerbestimmung für Staupe und Kryptokokkose aus dem Liquor (SINGH et al., 2005).

## **7.10. Elektroenzephalographie**

Obwohl schon mehrere elektroenzephalographische Studien an Hunden mit Anfällen durchgeführt wurden (HOLLIDAY & WILLIAMS, 1998; JAGGY & BERNARDINI, 1998), behindert das Fehlen einer standardisierten Aufnahmetechnik sowie Referenzmuster den Einsatz der Elektroenzephalographie in der Veterinärmedizin. PELLEGRINO und SICA (2004) versuchen in ihrer Arbeit, eine Technik für brachycephale, mesozephe und dolichocephale Hunde zu entwickeln, und hoffen damit die Aufnahmetechniken standardisieren zu können, um in Zukunft auch dieses diagnostische Hilfsmittel einzusetzen. Für die Katze gibt es noch keine entsprechenden Studien.

## **8. Therapie**

### **8.1. Allgemein**

Das einmalige Auftreten eines Anfalls rechtfertigt den Einsatz einer Langzeittherapie mit Antikonvulsiva nicht. Erst häufigere Anfälle innerhalb einer kurzen Zeit, Status epilepticus oder Hinweise auf eine intrakranielle Erkrankung machen diese nötig (PLATT, 2001).

Das Ziel der antiepileptischen Therapie (AET) ist es, einen Zustand ohne Anfälle zu erreichen, bei dem keine unakzeptierbare Nebenwirkungen auftreten (PODELL, 1998). Dies wird in weniger als der Hälfte der Fälle in der Humanmedizin (ELWES et al., 1984) erreicht. Vor dem Beginn einer AET sollten Tierarzt und Tierbesitzer eine realistische Vorstellung davon haben, was erreicht werden kann. Anfallskontrolle bedeutet nicht Anfallsfreiheit. Ein realistisches Ziel ist die Verringerung der Anzahl und Schwere der Anfälle sowie der postiktalen Symptome und eine Verlängerung der interiktalen Zeiträume (PODELL, 1998; MUNANA a, 2004).

PODELL (1998) teilt die am häufigsten verwendeten Medikamente nach ihrem Wirkmechanismus in drei Klassen ein:

- Reduktion der erregenden Übertragung
- Verstärkung der inhibitorischen Prozesse durch das Fördern der GABA-Wirkung
- Modulation der Leitfähigkeit der Zellmembran

## **8.2. Hund**

### **8.2.1. Phenobarbital**

Phenobarbital sollte zunächst alle zwölf Stunden in einer Dosis von 2,5 mg/kg Körpergewicht gegeben werden. Da Phenobarbital die Leberenzyme und damit seinen eigenen Abbau aktiviert (p450 System) ist eine Dosisanpassung nötig, bis ein konstanter Serumspiegel zwischen 20 und 40 µg/ml erreicht ist. Zu den Nebenwirkungen gehören anfangs Sedation, Polydipsie und Polyphagie, bei längerer Gabe aber auch Hepatotoxizität (PARENT, 1988; PODELL, 1998).

### **8.2.2. Kaliumbromid**

Die zusätzliche Gabe von Kaliumbromid zu Phenobarbital verringert die Anfallshäufigkeit bei mehr als der Hälfte der Tiere. Ebenfalls ist beschrieben, dass Kaliumbromid wirksam als Monotherapie bei refraktär auf Phenobarbital reagierenden Patienten eingesetzt werden kann (TREPANIER et al., 1998). Die Halbwertszeit beträgt 25 - 46 Tage wobei ein Zusammenhang mit der Chloridaufnahme besteht. Die Anfangsdosis beträgt 20 bis 30 mg/kg Körpergewicht ein Mal täglich. Um schnellstmöglich einen therapeutisch wirksamen Blutspiegel zu erhalten, kann eine Ladedosis von 400 bis 600 mg/kg verteilt über fünf Tage gegeben werden. Dies verringert jedoch nicht die benötigte Zeit, bis ein „steady state“ erreicht ist (zwei bis vier Monate) (TREPANIER et al., 1998; MUNANA, 2004b).

### **8.2.3. Felbamat**

Pharmakokinetische Studien ergaben eine Halbwertszeit für Felbamat von fünf bis acht Stunden beim Hund. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg/kg alle acht Stunden, wobei diese auf bis zu 65 mg/kg erhöht werden kann. Als Nebenwirkungen zeigen sich Blutbildveränderungen wie Thrombozytopenie, Lymphopenie und Leukopenie. Bei der Kombination mit anderen Antikonvulsiva zeigten sich Übelkeit, Erbrechen und Lebererkrankungen (MUNANA, 2004b).

#### **8.2.4. Gabapentin**

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von zwei bis vier Stunden ist es schwierig einen „steady state „ zu erreichen. Die empfohlene Dosis beträgt 30 bis 60 mg/kg auf drei bis vier Mal verteilt, wobei es noch keine klinischen Studien über die Wirksamkeit gibt, sondern nur einige Berichte zur Behandlung von partiellen und generalisierten Anfällen (MUNANA, 2004b).

#### **8.2.5. Zonisamid**

Bei der Behandlung mit Zonisamid mit Dosen von 10 mg/kg/Tag kommt es bei annähernd der Hälfte der Patienten zur deutlichen Anfallsreduktion. Der angestrebte Wirkspiegel liegt zwischen 20 und 35 mg/ml. Die Nebenwirkungen sind nur gering ausgeprägt und beinhalten Sedation, Ataxie und Appetitverlust (MUNANA, 2004b).

### **8.3. Katze**

#### **8.3.1. Phenobarbital**

Dies ist das Mittel der Wahl bei Katzen mit Anfällen. Es hat eine Halbwertszeit von 34 - 43 Stunden (COCHRANE et al., 1990). PARENT und QUESNEL (1996) empfehlen eine Dosis von 1,5 bis 2,5 mg/kg Körpergewicht per os alle 12 Stunden. Die therapeutischen Serumwerte wurden noch nicht festgelegt, doch sollten Werte zwischen 23,2 und 30,2 µg/ml erreicht werden (SHELL, 2000). Zentralnervöse Nebenwirkungen können bei Serumwerten darüber auftreten. Zu den Nebenwirkungen zählen Polyphagie mit Gewichtszunahme, Hypersensitivität der Haut und Knochenmarksuppression (COCHRANE et al., 1990).

#### **8.3.2. Diazepam**

Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften und einer Halbwertszeit von beinahe 20 Stunden und kaum auftretenden Toleranzen gegen das Medikament, kann Diazepam als Antikonvulsivum bei der Katze verwendet werden. Die am häufigsten beschriebene Dosis beträgt 0,25- 0,5 mg/kg Körpergewicht alle acht bis zwölf Stunden per os (PARENT & QUESNEL, 1996). Jedoch sind starke Nebenwirkungen mit Lebernekrosen beschrieben (CENTER et al., 1996), was die

Kontrolle der Leberenzymwerte im Serum fünf bis sieben Tage nach Beginn der Therapie empfehlenswert macht (PLATT, 2001).

### **8.3.3. Kaliumbromid**

Kaliumbromid wurde schnell zum Mittel zweiter Wahl bei Katzen. Meist wird es verwendet, wenn Phenobarbital alleine nicht ausreicht, um die Anfallshäufigkeit und -schwere unter Kontrolle zu bringen. Die Halbwertszeit des Medikaments beträgt bei der Katze zehn Tage, was bereits nach zwei Monaten zum Erreichen des „steady state“ führt. Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg/kg Körpergewicht täglich (BOOTHE et al., 2002). Es wird jedoch ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer idiosynkratischen, allergischen Pneumonie und der Gabe von Bromid beschrieben (WAGNER, 2001; BOOTHE et al., 2002).

### **8.3.4. Levetiracetam**

BAILEY und Mitarbeiter (2008) berichten über gute Therapieerfolge bei Katzen mit Levetiracetam. Bei diesen Katzen wurde eine idiopathische Epilepsie diagnostiziert. Das Medikament kam zum Einsatz, wenn die Tiere nicht ausreichend auf Phenobarbital reagierten oder dieses unerwünschte Nebenwirkungen hatte. Die Dosis beträgt 20 mg/kg alle 8 Stunden.

## **8.4. Andere Therapieansätze**

Derzeit besteht die Behandlung einer Epilepsie aus der Gabe von antikonvulsiven Medikamenten. Beinahe 30 % der betroffenen Tiere zeigen gegen Medikamente refraktäre Anfälle und eine zufriedenstellende Kontrolle wird trotz empfohlenem Wirkspiegel nicht erreicht (LANE & BUNCH, 1990; TREPANIER et al., 1998). Auch müssen die Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

### **8.4.1. Operative Eingriffe**

Eine Verbesserung des Anfallsgeschehens nach einer Operation ist davon abhängig, ob der Patient an idiopathischer oder symptomatischer Epilepsie leidet. Bei letzterer liegt eine morphologische Veränderung vor. Hier kann die chirurgische Entfernung des betroffenen Gewebes zu einer Besserung des Zustandes führen (BAGLEY et al., 1996). Das anfallsauslösende Gebiet liegt

jedoch nicht immer in dem tumorös veränderten Gewebe und einige Autoren empfehlen die Resektion des Gewebes, das den Tumor umgibt. (PILCHER et al., 1993).

Bei der idiopathischen Epilepsie werden zwei Methoden angewendet. Zum einen die Entfernung des zuvor genau lokalisierten Fokus und zum anderen die Callosotomie, bei der die Verbindung der beiden Großhirnhemisphären durchtrennt wird. Diese in der Humanmedizin angewendeten operativen Eingriffe können in der Veterinärmedizin noch nicht in gleichem Maße durchgeführt werden, da derzeit noch keine Methoden zur genauen Lokalisation der fokalen Regionen, die die Anfälle auslösen zur Verfügung stehen (BAGLEY et al., 1996).

#### **8.4.2. Stimulation des Nervus vagus**

Hier wird ein Impulsgenerator subkutan implantiert und bipolare Elektroden an den linken Truncus vagosympathicus angebracht. Zugrunde liegt die Beobachtung, dass die elektrische Stimulation des Truncus eine Desynchronisation des EEGs zur Folge hat, was zu der Hypothese führte, epileptische Entladungen könnten durch die Stimulation des Nerves unterbrochen oder verhindert werden. Es wurde ein implantierbarer Schrittmacher entwickelt, der inzwischen mehr als 10000 Menschen eingesetzt wurde. Bei zwei Dritteln davon zeigt sich eine Wirkung (VONCK et al., 1999). Bei der von MUNANA und Mitarbeitern (2002) an 10 Hunden durchgeführten Studie zeigte sich eine Verringerung der Anfälle mit dieser Methode um 34,4 %. Die vagale Stimulation wird die Medikation nicht ersetzen, hat aber doch das Potential zur alternativen Anfallskontrolle, wenn die medikamentelle Therapie versagt (MUNANA et al., 2002).

### **III. Publikation**

#### **Etiologic classifications of seizures, signalment, clinical signs, and outcome of cats with seizure disorders: 91 cases (2000-2004)**

**Simone Schriebl**

Department of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität Munich,  
Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany

**Tanja Steinberg**, Dr. med. vet.

Department of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität Munich,  
Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany

**Andrea Fischer**, Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. habil., Dipl. ECVN, Dipl. ACVIM

Department of Small Animal Medicine, Ludwig-Maximilians-Universität Munich,  
Veterinärstrasse 13, 80539 Munich, Germany

**Kaspar Matiasek**, Dr. med. vet.

Institute of Veterinary Pathology, Department of Veterinary Clinical Sciences,  
Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Veterinärstr. 13, 80539 Munich,  
Germany

**Andrea Ossig**

Institute for Statistics, Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Ludwigstr. 33,  
80539 Munich, Germany

**Nora Fenske**

Institute for Statistics, Ludwig-Maximilians-Universität Munich, Ludwigstr. 33,  
80539 Munich, Germany

Journal of American Veterinary Medical Association, zur Veröffentlichung  
angenommen, November 15;2008

**Etiologic classifications of seizures, signalment, clinical signs, and outcome of cats with seizure disorders: 91 cases (2000–2004)**

Simone Schriefl, DVM, Tanja Steinberg, DVM, Dr. med vet; Kaspar Matiasek, DVM, Dr. med vet; Andrea Ossig; Nora Fenske; Andrea Fischer, DVM, Dr. med vet, Dr. habil DECVN DACVIM

From the Clinic of Small Animal Medicine, Department of Veterinary Clinical Sciences, (Fischer, Schriefl, Steinberg), the Institute of Veterinary Pathology, Department of Veterinary Clinical Sciences, (Matiasek), and the Institute for Statistics, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Germany (Ossig, Fenske).

Presented in part as a poster at the 19th Annual European College of Veterinary Neurology and European Society of Veterinary Neurology Symposium, Barcelona, Spain, September 2006.

Address correspondence to Dr. Fischer

**Objective**—To evaluate associations among etiologic classifications of seizures and signalment, clinical signs, and outcome in cats with various seizure disorders.

**Study design**—Retrospective case series.

**Animals**—91 cats evaluated for seizure disorders at a veterinary teaching hospital from 2000 through 2004.

**Procedures**—Data regarding characteristics of the cats and their seizures were obtained from medical records. Seizures were classified as reactive, symptomatic, or idiopathic. Survival times were displayed as Kaplan-Meier curves and differences between etiologic classifications were assessed by log-rank test.

**Results**—Over the 5-year period, the incidence of seizures among all cats evaluated at the hospital was 2.1%. Etiology was classified as reactive in 20 (22%) cats, symptomatic in 45 (50%) cats, idiopathic or presumptive idiopathic in 23 (25%) cats, and cardiac syncope in 3 (3%) cats. Focal seizures with or without secondary generalization were recorded for 47 (52%) cats and primary generalized seizures with or without status epilepticus were recorded for 44 (48%). Etiology was not associated with seizure type. However, mean age of cats with idiopathic seizures (3.54 years) was significantly lower than that of cats with reactive seizures (8.16 years) or symptomatic seizures (8.14 years). The 1-year survival rate for cats with idiopathic seizures (0.82) was longer than that for cats with reactive (0.50) or symptomatic (0.16) seizures.

**Conclusions and Clinical Relevance**—Seizure etiology was symptomatic or reactive in most cats. Underlying disease was not associated with seizure type. Cats with idiopathic seizures lived longer than did cats with reactive or symptomatic seizures but were also younger.

#### ABBREVIATIONS

CT	Computed tomography
MRI	Magnetic resonance imaging

Epileptic seizures can occur as reactive seizures secondary to metabolic or toxic conditions, symptomatic seizures caused by structural brain disease, or seizures with no identifiable cause (idiopathic epilepsy). Commonly reported causes of seizures in cats are inflammation,<sup>1-4</sup> vascular disease,<sup>4</sup> neoplasia,<sup>4-6</sup> and less commonly, metabolic or toxic encephalopathies.<sup>2,4</sup>

Historically, idiopathic epilepsy has been considered to be rare in cats, with most reports of this disease originating from Europe.<sup>a,7,8</sup> A genetic basis for idiopathic epilepsy in cats has not been established. In contrast, idiopathic epilepsy is a common cause of recurrent seizures in dogs, and heredity has been confirmed or suspected in many breeds.<sup>9-12</sup> The purpose of the study reported here was to evaluate associations among etiologic classifications of seizures and signalment, clinical signs, and outcome in cats with various seizure disorders.

## **Materials and Methods**

**Case selection**—All cats evaluated for seizures at the Clinic of Small Animal Medicine at the Ludwig-Maximilians-Universität from 2000 through 2004 were eligible for inclusion.

**Medical records review**—Medical records were reviewed, and data extracted included signalment; age at the time of first seizure; seizure type (focal [primary or with secondary generalization] and generalized [tonic-clonic or status epilepticus]); duration of seizure disorder; and results of clinical and neurologic examinations, hematologic and serum biochemical analyses, and ELISAs for blood-borne FeLV antigen and FIV antibody. Images obtained via thoracic and abdominal radiography, abdominal and cardiac ultrasonography, and MRI or CT of the head; blood pressure, results of fundic examinations, cerebrospinal fluid analysis and histopathologic examination of the CNS were evaluated.

Types of seizures were classified according to information in the medical records. A seizure was classified as focal when focal motor or autonomic signs with or without abnormal mentation were reported. When a focal seizure progressed to a generalized tonic-clonic seizure with loss of consciousness, it was classified as a primary focal seizure with secondary generalization. Primary generalized seizures were defined as loss of consciousness, motor activity involving the whole body, and lack of a seizure focus. Status epilepticus was defined as sustained seizure activity lasting for more than 15 minutes or serial seizures without complete recovery between seizures.

Seizures were further classified by etiology as reactive (metabolic or toxic), symptomatic (inflammatory, neoplastic, traumatic, or vascular), or idiopathic. Additionally, cardiac syncope was treated as a separate entity causing episodes that closely mimic a seizure. Idiopathic seizures were defined as recurrent seizures of unknown origin accompanied by unremarkable findings on interictal neurologic examination and various other assessments (ie, tests of liver function; determination of thyroxine concentrations, FIV and FeLV infection status, concentrations of antibodies against *Toxoplasma gondii*, and blood pressure; fundic examinations; thoracic radiography; and abdominal ultrasonography). Classification of seizures as idiopathic was further supported whenever possible by unremarkable findings of analysis of CSF samples collected from the cerebellomedullary cistern (ie, protein concentration < 0.36 g/L and nucleated cell count < 5/ $\mu$ L; n = 13) and imaging of the head via CT or MRI (11). To determine the final outcome of cats that were discharged from the hospital, owners were contacted in June 2005.

**Statistical analysis**—Analyses were performed to evaluate differences in seizure type (focal, primary focal with secondary generalization, or primary generalized with or without status epilepticus), age at first seizure, and survival rate among cats according to seizure etiology (reactive, symptomatic, and idiopathic). The Fisher exact test was used to detect differences in seizure type. An overall *F* test and pairwise *t* tests were performed to evaluate differences in age at seizure onset. Survival times were displayed graphically as Kaplan-Meier curves and evaluated for differences among the 3 etiological groupings by means of the log-rank test. To account for multiple testing, a log-rank test was performed comparing the 3 groups. Then, 3 log-rank tests were performed to compare pairs of groups. The level of significance was set at  $P \leq 0.05$ .

## Results

One hundred sixty-four cats with epileptic seizures were evaluated at the hospital from 2000 through 2004. Out of all cats evaluated at the hospital during that 5-year period, 2.1% had seizure disorders. Sufficient data were available to classify seizures by etiology in 91 cats. Of those 91 cats, 53 (58%) were male (8 sexually intact and 45 castrated) and 38 (42%) were female (7 sexually intact and 31 spayed). Breeds of cats represented were domestic shorthair (n = 78), Maine Coon (6), Siamese (4), Persian (1), British Shorthair (1), and Devon Rex (1). Age at first seizure ranged from 1 week to 19 years (median, 5 years). This first seizure was

observed between 1 day and 32 months prior to evaluation at the hospital; in 70% of the cats, it had occurred within a week of evaluation.

**Physical examination**—Clinical abnormalities were detected in 54 cats during physical examinations performed on admission to the hospital and daily thereafter. The most common abnormalities included depression, hyperthermia related to seizure activity or inflammation or infection, anorexia, and heart murmur.

**Interictal neurologic examination**—Neurologic examinations were performed > 24 hours after the last seizure in 77 cats; results were abnormal in 43 (56%) cats and unremarkable in the remainder. The most common findings were abnormal postural reactions (n = 21), bilateral menace deficits (16), depressed mental status (12), anisocoria (8), ataxia (8), unilateral menace deficit (6), decreased facial sensation (5), nystagmus (5), tremors (5), decreased bilateral pupillary light reflexes (3), and compulsive circling (2).

**Seizure characteristics**—Seizures were classified as focal with or without secondary generalization in 52% of cats and as primary generalized with or without status epilepticus in 48% of cats (Table 1). Etiology was classified as reactive in 22%, symptomatic in 50%, and idiopathic (n = 14) or presumptive idiopathic (9) in 25% of cats. Cardiac syncope was diagnosed in the remaining 3% of cats.

Reactive seizures were diagnosed in 20 of 91 cats (22%) on the basis of abnormal results of laboratory testing or history of exposure to toxicants and unremarkable findings of interictal neurologic examinations. Associated metabolic disorders included hepatic encephalopathy (n = 4), severe uremia with end-stage renal disease (1), hypoglycemia attributable to insulin overdose (3), severe hyperthyroidism (serum thyroxine concentration 134 nmol/L and 67 nmol/L; reference range, 12 to 37 nmol/L) with severe systemic hypertension (2), polycythemia vera (2), severe anemia (PCV < 10%; 1), hypocalcemia (1), severe idiopathic hypertriglyceridemia (serum triglycerides concentration exceeding 10 times the upper limit of the reference range (reference range 0,57 to 1.14 mmol/L; 1), and iatrogenic hypoadrenocorticism (1). There were 4 cats with intoxications:

2 with a recent (< 24 hours) history of permethrin (pyrethroid) spot-on application, and 1 cat with organophosphate exposure from an over-the-counter flea-and-tick collar and decreased serum cholinesterase activity (< 20% of the lower reference limit; reference range, 450 to 1.600U/L). Intoxication was strongly suspected in a fourth cat on the basis of history and clinical signs but was not supported by results for cholinesterase activity. In 3 cats, events that initially mimicked generalized seizures were reclassified as cardiac syncopes because severe cardiac conduction disturbances were identified via ECG during (ventricular bigeminy with asystole up to 30 seconds) or shortly after the events (third degree atrioventricular block). One cat showed episodic collapse and the other cat episodes of opisthotonus and collapse every ten minutes, and ECG was recorded between these episodes. Cardiomyopathy was proven and intracranial disease was ruled out in one cat on post mortem examination.

Symptomatic seizures were diagnosed in 45 of 91 (50%) cats on the basis of results of CT (15) or MRI (1), CSF analysis (20), serologic testing for *T gondii* infection (5), measurement of blood pressure in combination with fundic and neurologic examination, or postmortem histologic examination of CNS tissue (23). Inflammation of the CNS was the cause of the seizures in 44% (20/45) of the cats in this group comprising meningoencephalitis of unknown origin (9), feline infectious peritonitis (5), toxoplasmosis (5), and feline infectious peritonitis and toxoplasmosis (1). Toxoplasmosis was suspected when there was a 4-fold increase in serum anti-*T gondii* antibody titers (1) or when increased anti-*T gondii* serum antibody titers (IgM > 1:640 and IgG > 1:1,280) were associated with a mixed CSF pleocytosis (4). Diagnoses of feline infectious peritonitis were confirmed via postmortem examinations. Neoplasia was diagnosed in 38% (17/45) of the cats with symptomatic seizures. Eight cats had meningiomas, 1 had an astrocytoma, 1 had an oligodendroglioma, and 1 had osteosarcoma of the cranial bone. Metastasis of tumors to the brain were strongly suspected in 6 cats; however, this diagnosis was not confirmed via brain imaging because tumors had been detected elsewhere in the body and results of interictal neurologic examinations were suggestive of lateralized intracranial disease. Three of these cats had a thoracic mass, one had transitional cell carcinoma of the bladder, one had fibrosarcoma of the pinna, and another an undefined abdominal tumor. Three other cats had a history of severe skull trauma. A vascular etiology was suspected in 3 cats with acute-onset seizures because of consistently high blood pressure (> 200 mm Hg) and

extensive retinal hemorrhage in 2 of the cats and findings of lateralized deficits during neurologic examination and hypertensive angiopathy and encephalopathy during histopathologic examination of postmortem tissues from the third cat. No associated metabolic disorder was identified in these cats. Necropsy of 2 other cats with a recent onset of seizures but without status epilepticus revealed necrosis of the hippocampus and the piriform lobe associated with astrogliosis and sclerosis, respectively. There was no history of exposure to toxicants in these cats.

Idiopathic seizures were diagnosed in 23 of 91 (25%) cats aged between 1 and 12 years (mean, 3.54 years, median 3 years) on the basis of history of recurrent seizures and unremarkable results of physical and interictal neurologic examinations (23) and laboratory tests (including liver function tests [20], CSF analysis [13], CT [7], or MRI [4]). Thirteen cats were evaluated at the hospital within 7 days after their first seizure occurred, whereas 10 cats had their first seizure 2 to 128 weeks before initial evaluation. Total duration of the seizure disorder ranged between 1 and 284 weeks (mean, 81 weeks; median 47 weeks). In 9 of these cats, the diagnosis of idiopathic seizures remained presumptive because CSF analysis or brain imaging was not performed. These cats had recurrent seizures for up to 148 weeks (mean, 64 weeks; median 54 weeks).

When owners were interviewed, 74% (17/23) of the cats with idiopathic seizures were still alive. Seven of those cats had 1 to 4 seizures/y for 72 to 284 weeks (mean, 174 weeks; median 160 weeks). None had cluster seizures or status epilepticus. All had been treated with phenobarbital initially; however, owners of 4 cats did not follow through with the prescribed treatment plan because the cats refused the medication or were free-roaming and returned home irregularly. Seizures subsided in ten of the surviving cats. These were initially treated with phenobarbital after evaluation, and, at the time of owner interviews, were still receiving the medication. Duration of episodes of seizures for those cats ranged from 1 to 108 weeks (mean, 30 weeks; median 19 weeks).

Four cats with idiopathic seizures died or were euthanatized within 2 weeks to 32 months after their first hospital admission, 1 ran away 9 months after admission, and 1 was lost to follow-up. Those cats had recurrent seizures over a 2 to 196-week period preceding admission (mean, 56 weeks; median, 38 weeks). Physical

and neurologic examinations, serum bile acid concentration and CSF analyses, as well as CT (4), MRI (1) and histopathology (1) had failed to reveal an underlying disorder. Three of these four cats subsequently died because of their seizure disorder.

**Outcome of cats with seizure disorders**—Owners were contacted between 12 and 60 months after initial admission to the hospital to obtain information on outcomes for the 91 cats with seizure disorders. For the 20 cats that had been evaluated for reactive seizures, cats lived between 1 day and 216 weeks (mean, 68 weeks; median 35 weeks) from the initial onset of seizures to the owner interview, including six cats (30%) that lived to the time of owner interview. 8 others had died and 6 were lost to follow-up.

The 45 cats that had been evaluated for symptomatic seizures lived between 1 day and 192 weeks (mean, 24 weeks; median 3 weeks) after initial onset of seizures to the owner interview including four cats that were still alive at the time of owner interview. 38 cats had died, and 3 were lost to follow-up.

The 23 cats that had been evaluated for idiopathic seizures lived between 2 and 284 weeks (mean, 128 weeks; median, 148 weeks) after initial onset of seizures to the owner interview. Seventeen of 23 cats of that group were still alive at the time the owner was interviewed and were included in the calculation, 4 had died (all with unremarkable results of CSF analysis and imaging of the head), and 2 were lost to follow-up.

**Statistical analyses**—Distributions of cats with different seizure etiologies (reactive, symptomatic, or idiopathic) among the various types of seizures (focal, primary focal with secondary generalization, or primary generalized with or without status epilepticus) were not significantly different (Fisher exact test,  $P = 0.831$ ; **Table 1**). Although proportions of cats with generalized tonic-clonic seizures appeared higher among those with idiopathic seizures versus those with other seizure etiologies, differences among the classifications were not significant. Likewise, although proportions of cats with generalized status epilepticus

appeared higher in cats with reactive or symptomatic seizures versus those with idiopathic seizures, those differences were not significant.

Seizure etiology was significantly (F test,  $P = 0.005$ ) associated with age at first seizure. Results of pairwise t tests suggested that cats with idiopathic seizures were significantly younger (mean, 3.5 years) when the first seizure occurred than cats with reactive seizures (mean, 8.2 years,  $P = 0.007$ ) and significantly younger than cats with symptomatic seizures (mean, 8.1 years,  $P < 0.001$ ). There was no significant difference in age at seizure onset between cats with symptomatic and reactive seizures ( $P = 0.992$ ; **Figure 1**).

Comparison of survival times among the cats via log-rank test revealed that seizure etiology had a significant ( $P < 0.001$ ) effect on survival times. The 1-year survival rate for cats with reactive seizures (0.50) was significantly ( $P = 0.006$ ) longer than that for cats with symptomatic seizures (0.16; **Figure 2**). Cats with idiopathic seizures had a significantly better 1-year survival rate (0.82) than did cats with reactive seizures ( $P = 0.017$ ) or cats with symptomatic seizures ( $P < 0.001$ ). Furthermore, cats with confirmed idiopathic seizures had a 1-year survival-rate of 0.74, whereas none of the cats with presumptive idiopathic seizures, in which CSF analysis and brain imaging was not performed, died during the study period.

A possible effect of status epilepticus on survival time was also examined. Results of a log-rank test that compared 1-year survival rates of cats with status epilepticus (0.00) and cats without status epilepticus (0.43) indicated that cats in which status epilepticus occurred had a significantly ( $P = 0.040$ ) shorter survival time and status epilepticus occurred more commonly in cats with symptomatic or reactive seizures, compared with values for cats with idiopathic seizures (Table 1).

## **Discussion**

In the retrospective study reported here, half (50%) of the cats with seizures had symptomatic epilepsy, whereas reactive seizures and idiopathic seizures were less common. Other researchers have indicated that intracranial disease is by far the most common cause of seizures in cats, accounting for up to 87% of seizures.<sup>2,4</sup> To those researchers, seizures of unknown origin represent symptomatic or

probable symptomatic (cryptogenic) epilepsy on the basis of results of MRI or CSF analysis but without any histopathologic confirmation. In our study, symptomatic epilepsy was also the most common etiologic classification, but the proportion of cats in which symptomatic seizures were diagnosed was lower, more closely paralleling the findings of others who diagnosed seizures secondary to intracranial disease in 41%<sup>7</sup> and 42%<sup>8</sup> of cats with seizure disorders. It is possible that subtle intracranial disease was overlooked in our study because MRI of the head was not performed on each cat. Furthermore, seizures of unknown origin were classified as idiopathic seizures rather than probable symptomatic seizures.

Differences between results of our study and those of other researchers also exist in regard to percentages of cats with reactive seizures. Metabolic or toxic causes of seizures were identified in 22% of seizing cats that were admitted to the hospital. Others have reported considerably lower percentages.<sup>2,8</sup> Because MRI and CSF analyses were not performed for all cats, one could argue that some of the metabolic abnormalities detected in our study may not have caused the seizures and that additional intracranial disease could have been missed. Nevertheless, metabolic and toxicant-induced diseases (hepatic encephalopathy, insulin overdose, hypocalcemia, polycythemia vera, uremia, and permethrin and organophosphate intoxication) were evident in the cats of this report, and neurologic examination did not reveal signs of structural brain disease in any cat. Thus, it appears unlikely that abnormal results of laboratory tests were incidental findings or consequences of status epilepticus. Other researchers included only cats with  $\geq 2$  seizures,<sup>4</sup> therefore excluding the possibility of metabolic or toxicant-induced diseases, which may present with 1 seizure only.

The proportion of cats with reactive seizures could have been overestimated because associated metabolic disorders (eg, hypertriglyceridemia, end-stage renal disease, or hyperthyroidism) were included without regard to findings of MRI of the head. These metabolic disorders are uncommonly associated with the occurrence of seizures in cats.<sup>8,14,15</sup> Possible pathophysiologic mechanisms of seizure induction include cerebrovascular accident, hypertensive encephalopathy secondary to chronic systemic hypertension, serum hyperviscosity, and atherosclerosis with subsequent brain infarction or hemorrhage. In those

conditions, seizures would not be true reactive seizures but, rather, symptomatic epilepsy secondary to cerebrovascular disease. Seizures occurred in 2 cats with severe hyperthyroidism, systemic hypertension and left ventricular hypertrophy; therefore, cerebrovascular accidents may have occurred. On the other hand, results of neurologic examinations were unremarkable and effects of excessive thyroid hormones include lowering the seizure threshold and affecting results of electroencephalography via their effects on GABA<sub>A</sub> receptors, sodium channels, and glucose and oxygen metabolism.<sup>16-19</sup>

Three cats of this study had cardiac conduction disturbances (third-degree heart block) and 1 cat had severe anemia and seizure-like syncope. Nevertheless, initial recorded descriptions of these events closely mirrored descriptions of generalized seizures. Cardiac syncope is difficult to distinguish from seizures in humans.<sup>19</sup> Cerebral hypoperfusion results in myoclonic jerks that resemble a short convulsive seizure. This clinical phenomenon has been named “cardiac seizure” and “convulsive syncope” in humans, although it is pathophysiologically distinct from a seizure.<sup>20</sup> Associated electroencephalograms are characterized by slowing of background rhythm, flattening, and high amplitude delta-wave activity.<sup>21</sup> Adding further to the challenge distinguishing seizure from syncope, epileptic neural activity can provoke cardiac arrhythmias and ictal asystole.<sup>22</sup> Thus, evaluation of simultaneous ECG and encephalographic recordings, a thorough clinical history, and cardiac assessment have been recommended to help make the distinction easier.<sup>23</sup>

Necrosis of the hippocampus is a severe structural abnormality of the brain associated with seizures in cats in Switzerland and Italy.<sup>13,24</sup> There has been discussion whether this entity constitutes the cause or the consequence of severe seizures. Hippocampal neurons are sensitive to hypoxia, hypoglycemia, hyperglycemia following hypoglycemia, toxicants, and glutamate excitotoxicity.<sup>25,26</sup> In humans, ongoing loss of hippocampal neurons and astrocyte remodelling leading to temporal sclerosis is associated with initial precipitating injuries (trauma, hypoxia, prolonged initial seizure) early in life and perpetuated by ongoing seizure activity.<sup>27,28</sup> Genetic susceptibility of hippocampal neurons to excitotoxicity has been reported.<sup>29</sup> Because the cats in our study had no known exposure to toxicants and did not have generalized status epilepticus or severe

metabolic changes, we chose to classify hippocampus necrosis as a structural abnormality of the brain related to epileptic seizures of symptomatic etiology.

In our study, 25% of cats were classified as having had idiopathic or presumptive idiopathic seizures. Although the existence of idiopathic epilepsy has been seriously questioned,<sup>2,4</sup> other researchers have reported idiopathic epilepsy in as many as 54% to 59% of seizing cats admitted to hospitals.<sup>a,7,8</sup>

Differences among our results and those of other studies might relate to variation in referral population, inclusion criteria, group size, genetic composition of the population under investigation, duration of disease at time of evaluation, and components of the standard diagnostic evaluation. In our study, idiopathic seizures were diagnosed in cats for which no other cause of seizures could be determined. Mean age of onset of seizures was 3.54 years in those cats; this finding and others (longer survival times relative to other etiologic classifications and unremarkable results of interictal neurologic examination) were similar to characteristics of idiopathic epilepsy in dogs.<sup>9-12</sup>

In dogs and humans, the term “idiopathic epilepsy” is used to describe epilepsy syndromes of presumed or defined genetic origin.<sup>2,30</sup> On the other hand, when an intracranial origin of seizures is strongly suspected despite unremarkable results of diagnostic tests, the term “probable symptomatic” or “cryptogenic epilepsy” is used.<sup>2,4</sup> There is no substantial evidence of genetic basis for epilepsy in cats, and we have been unable to link idiopathic seizures to any population of pure-bred cats; therefore, we avoided using the term “idiopathic epilepsy.” As suggested by others, it is possible that idiopathic seizures occurred secondary to nonsuppurative meningoencephalitis of unknown origin or cerebrovascular disease (thus representing probable symptomatic or cryptogenic epilepsy) or intoxication in a proportion of the cats in our study.<sup>4,31,32</sup> This hypothesis is supported by the finding that seizure disorders resolved after a short period in some cats.

In the study reported here, distributions of various types of seizures did not differ among cats with reactive, symptomatic, or idiopathic seizures. Generalized seizures, focal seizures, and focal seizures with secondary generalization occurred in cats regardless of etiologic classification. It had been postulated that focal

seizures in dogs indicate structural brain disease in the contralateral hemisphere,<sup>33</sup> however, this supposition was questioned by several researchers who also found high incidences of partial seizures in dogs with idiopathic and genetic epilepsy.<sup>10,11,34-37</sup> In other studies involving cats,<sup>2,4,6</sup> generalized seizures were the most common type of seizure, including seizures in cats with brain tumors and hepatic encephalopathy, whereas in our study, focal seizures were more common.

Results of our study suggest that many cats with idiopathic seizures had a better prognosis than cats with intracranial disease or associated metabolic disease, yet life expectancy may be reduced in cats with idiopathic seizures versus healthy cats. Humans with idiopathic epilepsy live 2 years less, and those with symptomatic epilepsy – 10 years less, than healthy humans.<sup>38,39</sup> Life expectancy is also shorter in dogs with epilepsy, compared with that of healthy dogs,<sup>9,40</sup> and those with status epilepticus have a poorer outcome and reduced survival time.<sup>41,42</sup> In our study in cats, status epilepticus was negatively associated with survival time and was slightly more common in cats with symptomatic or metabolic or toxicant-induced seizures. The short survival time of cats with symptomatic seizures was similar to results of another study<sup>2</sup> in which 6 of 7 cats with symptomatic seizures died within 3 months; however, a third study<sup>4</sup> revealed long-term survival (range, 3 to 21 months) in 67% of cats with symptomatic epilepsy. Investigators in the third study<sup>4</sup> postulated that non-FIP viral encephalitis is a common cause of idiopathic seizures in cats. Their supposition was based on abnormal results of neurologic examinations or subtle CSF changes in their sample of cats. Other researchers have also diagnosed unclassified viral encephalitis in cats via postmortem evaluation.<sup>31,32</sup> We were unable to provide unequivocal support for this hypothesis in our study. Meningoencephalitis of unknown origin was diagnosed via CSF analysis and postmortem histopathologic examination in only 9 cats. Nonsuppurative meningoencephalitis has been associated with FIV, FeLV, parvoviral infections of the CNS, bartonellosis, cryptococcosis, and feline infectious peritonitis. Serologic tests for FIV and FeLV infections were routinely performed at our hospital and failed to provide any evidence for infection with these viruses as being a cause of the seizures. Nevertheless, we cannot rule out the possibility that some cats with idiopathic seizures suffered from a mild, self-limiting meningoencephalitis or vascular disease despite unremarkable results of neurologic examination or CSF analysis.

Severe seizures occurred in a large proportion of cats with idiopathic seizures, continued with a lower frequency for several weeks or months, and then ceased after long-term treatment with phenobarbital, the preferred anticonvulsant in cats.<sup>2,4,43,44</sup>

Our study had several limitations. It relied heavily on historical data from medical records, which may not have reflected the true variation in types of seizures among cats. Results of neurologic examinations may have been influenced by the degree of training of the individual performing those examinations. Most importantly, we had been unable to perform MRI of each cat with idiopathic seizures in the past. Computed tomography of the head is not as sensitive as MRI, and cerebrovascular disease and neoplasia other than meningioma may have been overlooked. Researchers that have used MRI to detect causes of seizures in cats postulate that cerebrovascular disease and nonsuppurative meningoencephalitis of unknown origin are common causes of seizures.<sup>11</sup> In the present study, we were unable to confirm or refute this hypothesis because results of MRI were not available for all cats. With the increasing availability of onsite high-field MRI units and the speed with which images can be acquired, more data on cats with suspected idiopathic seizures may become available to help to classify the cause of their seizures more precisely.

## References

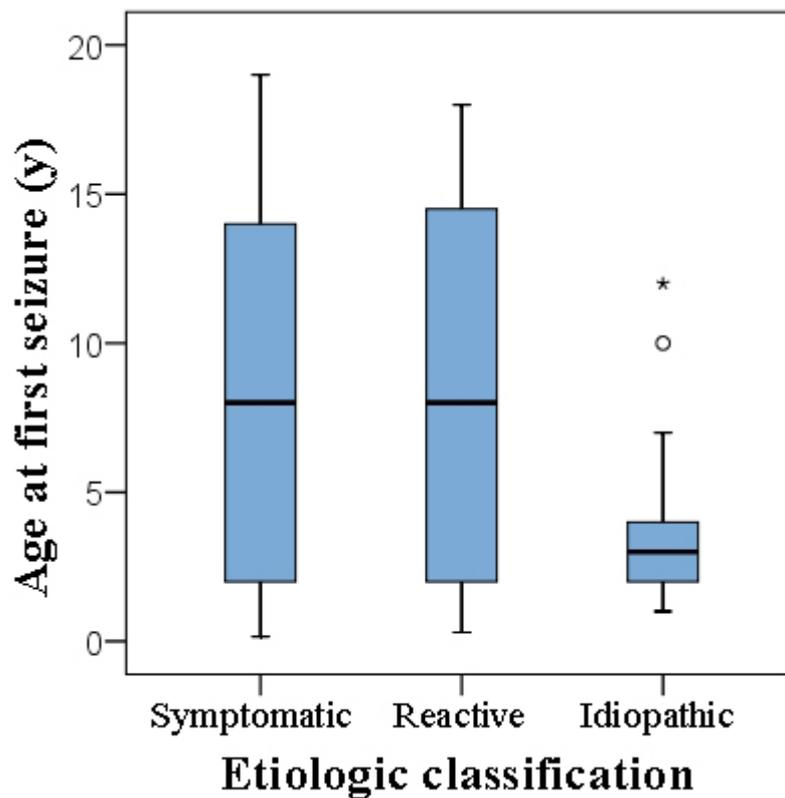
- a Cizinauskas S, Fatzer R, Schenkel M, et al. Can idiopathic epilepsy be confirmed in cats? *J Vet Intern Med* 2003;17:246
1. Singh M, Foster DJ, Child G, et al. Inflammatory cerebrospinal fluid analysis in cats: clinical diagnosis and outcome. *J Feline Med Surg* 2005;7:77–93.
2. Barnes HL, Chrisman 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.
3. Rand JS, Parent J, Percy D, et al. Clinical, cerebrospinal fluid, and histological data from twenty-seven cats with primary inflammatory disease of the central nervous system. *Can Vet J* 1994;35:103–110.

4. Quesnel AD, Parent JM, McDonell W, et al. Diagnostic evaluation of cats with seizure disorders: 30 cases (1991–1993). *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:65–71.
5. Troxel MT, Vite CH, Van Winkle TJ, et al. Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985–2001). *J Vet Intern Med* 2003;17:850–859.
6. Tomek A, Cizinauskas S, Doherr M, et al. Intracranial neoplasia in 61 cats: localisation, tumor types and seizure patterns. *J Feline Med Surg* 2006;8:243–253.
7. Schwartz-Porsche D, Kaiser E. Feline epilepsy. *Probl Vet Med* 1989;1:628–649.
8. Rusbridge C. Diagnosis and control of epilepsy in the cat. *In Practice* 2005;27:208–214.
9. Casal ML, Munuve RM, Janis MA, et al. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med* 2006; 20:131–135.
10. Patterson EE, Armstrong PJ, O'Brien DP, et al. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniels. *J Am Vet Med Assoc* 2005;226:54–58.
11. Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, et al. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *J Vet Intern Med* 2003;17:319–325.
12. Famula TR, Oberbauer AM, Brown KN. Heritability of epileptic seizures in the Belgian terrier. *J Small Anim Pract* 1997;38:349–352.
13. 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.
14. Kline KL. Feline epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract* 1998;13:152–158.
15. Brown CA, Munday JS, Mathur S, et al. Hypertensive encephalopathy in cats with reduced renal function. *Vet Pathol* 2005;42:642–649.
16. Hoffmann G, Dietzel ID. Thyroid hormones regulate excitability in central neurons from postnatal rats. *Neuroscience* 2004;125:369–379.
17. Maeda T, Izumi T. Generalized convulsions with diffuse spike and wave burst emerging with Graves' disease. *Neuropediatrics* 2006;37:305–307.

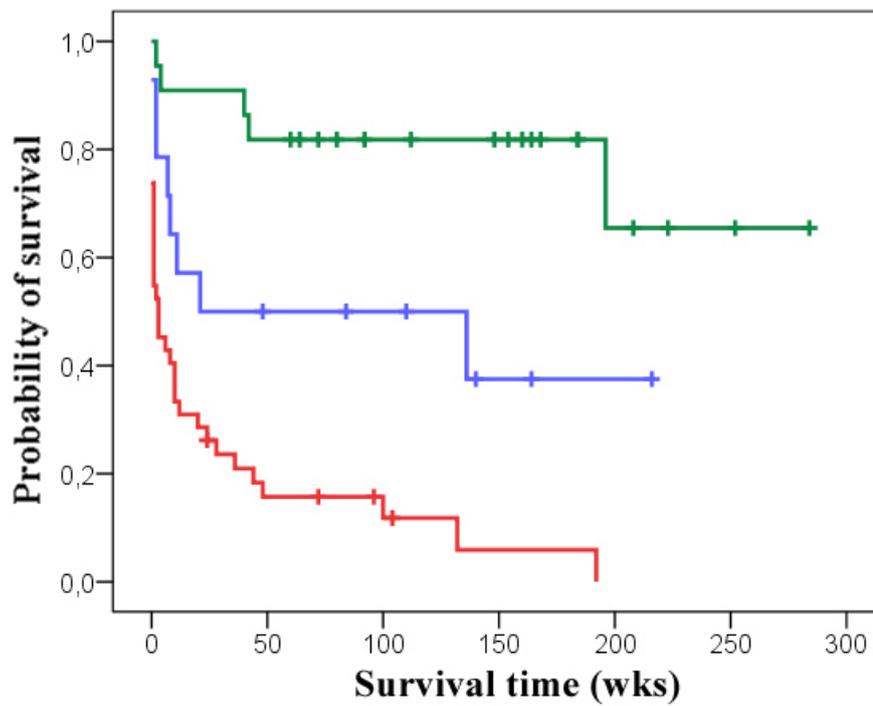
18. Davidoff RA, Ruskin HM. The effects of microelectrophoretically applied thyroid hormone on single cat central nervous system neurons. *Neurology* 1972;22:467–472.
19. Mc Keon A, Vaughan C, Delanty N. Seizure versus syncope. *Lancet Neurol* 2006;5:171–180.
20. Rosetti AO, Dworetzky BA, Madsen JR, et al. Ictal asystole with convulsive syncope mimicking secondary generalisation: a depth electrode study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:885–887.
21. Brenner RP. Electroencephalography in syncope. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:197–209.
22. Zarraga IG, Ware DL. Syncope, seizure, or both. An unusual case of complete heart block. *J Electrocardiol* 2007;40:493–495.
23. Britton JW, Benarroch E. Seizures and syncope: anatomic basis and diagnostic considerations. *Clin Auton Res* 2006;16:18–28.
24. 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.
25. De Courten-Myers GM, Xi G, Hwang JH, et al. Hypoglycemic brain injury: potentiation from respiratory depression and injury aggravation from hyperglycemic treatment overshoots. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:82–92.
26. Eid T, Williamson A, Lee TS, et al. Glutamate and astrocytes—key players in human mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 2008;49:42–52.
27. Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, et al. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer’s hypothesis revisited. *Prog Brain Res* 2002;135:237–251.
28. Dubè C, Richichi C, Bender RA, et al. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain* 2006;128:911–922.
29. Schauwecker PE, Williams RW, Santos JB. Genetic control of sensitivity to hippocampal cell death induced by kainic acid: a quantitative trait loci analysis. *J Comp Neurol* 2004;477:96–107.
30. Engel J. International League Against Epilepsy (ILAE). Commission report: a proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures

- and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
31. Hoff EJ, Vandeveld M. Non-suppurative encephalomyelitis in cats suggestive of viral origin. *Vet Pathol* 1981;18:170–180.
  32. Vandeveld M, Braund KG. Polioencephalomyelitis in cats. *Vet Pathol* 1979;16:420–427.
  33. March PA. Seizures: Classification, Etiologies, and Pathophysiology. *Vet Clin North Am (Small Anim Pract)* 1998;13:119-131.
  34. Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc* 1995;206:1721–1728.
  35. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, et al. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med* 2002;16:262–268.
  36. Berendt M, Gredal H, Alving J. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Res* 2004;61:167–173.
  37. Licht BG, Licht MH, Harper KM, et al. Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy Behav* 2002;3:460–470.
  38. Gaitatzis A, Johnson AL, Chadwick DW, et al. Life expectancy in people with newly diagnosed epilepsy. *Brain* 2004;127:2427–2432.
  39. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, et al. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 2005;46:46–48.
  40. Berendt M, Gredal H, Ersboll AK, et al. Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med* 2007;21:754–759.
  41. Bateman SW, Parent JM. Clinical findings, treatment, and outcome of dogs with status epilepticus or cluster seizures: 156 cases (1990–1995). *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:1463–1468.
  42. Saito M, Munana KR, Sharp NJ, et al. Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990–1996). *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219:618–623.
  43. Dewey CS. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am* 2006;36:1107–1127.

44. Cochrane SM, Parent JM, Black WD, et al. Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following multiple oral administration. *Can J Vet Res* 1990;54:309–312.



**Figure 1**—Box and whisker plots of age of first onset of seizures according to etiologic classification in 88 cats evaluated for seizure disorders at a veterinary teaching hospital. Symptomatic seizures were defined as those with an inflammatory, neoplastic, traumatic, or vascular cause; reactive seizures were those with a metabolic or toxic cause; and all others for which a cause could not be determined were classified as idiopathic. Upper and lower limits of each box represent upper and lower quartiles, respectively. Horizontal line within the box represents the median value. Upper and lower whiskers represent the maximum and minimum values, respectively. Circle and asterisk represent outlying values. Mean age at first seizure is significantly ( $P \leq 0.05$ ) lower for cats with idiopathic seizures, compared with that for cats with symptomatic or reactive seizures.



**Figure 2**—Survival rate of 88 cats in which idiopathic (green line), reactive (blue line), and symptomatic (red line) seizures were diagnosed. Hatch marks indicate times at which cats were censored. The 1-year survival rate for cats with idiopathic seizures (0.82) was longer than that for cats with reactive seizures (0.50) and cats with symptomatic seizures (0.16).

Seizure etiology	Focal seizures		Generalized seizures	
	Primary focal (18)	With secondary generalization (34)	Generalized tonic-clonic (22)	Generalized status epilepticus (17)
Symptomatic (45)	12	15	8	10
Reactive (20)	3	8	3	6
Idiopathic (23)	3	10	9	1
Cardiac syncope (3)	0	1	2	0

Values in parentheses represent number of cats.

**Table 1**—Summary of type and etiology of seizures in 91 cats evaluated for seizure disorders at a veterinary teaching hospital from 2000 through 2004.

## **IV. Diskussion**

### **1. Aufbau der Studie**

Insgesamt wurden die Krankengeschichten von 164 Katzen ausgewertet, die innerhalb eines Zeitraums von fünf Jahren (Januar 2000 bis Dezember 2004) aufgrund epileptischer Anfälle in der Medizinischen Kleintierklinik vorgestellt wurden. Dies entspricht einer Inzidenz von 2,1 %. Bei 91 Katzen war ausreichend Information vorhanden, um die Ätiologie der Anfälle zu benennen.

Ziel dieser Studie war es, die verschiedenen Ursachen, den Krankheitsverlauf und die Überlebenszeiten der Katzen mit epileptischen Anfällen aufzuzeigen. Die Ergebnisse wurden mit vorangegangenen Studien verglichen. Teil der Fragestellung war, ob es eine idiopathische Epilepsie bei der Katze gibt und wie sich die verschiedenen Gruppen hinsichtlich der Überlebenszeiten unterscheiden. Statistisch wurde untersucht, ob die Ätiologie oder das Alter des Tieres einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf (Outcome) hatten.

### **2. Allgemeine Beurteilung der Methodik**

Die vorliegende Studie wurde als retrospektive Analyse durchgeführt. Die Informationen wurden somit aus vorhandenen Patientenunterlagen gewonnen. Wichtig war die Vollständigkeit der Dokumentation, besonders die der neurologischen Untersuchung.

Tiere mit epileptischen Anfällen werden häufig im Notdienst vorgestellt. Die erste neurologische Untersuchung wurde von diensthabenden Tierärzten mit unterschiedlichen Kenntnissen der Neurologie durchgeführt. Die interiktale Folgeuntersuchung wurde jedoch immer von einem Neurologen (European College of Veterinary Neurology (ECVN) -Diplomate oder ECVN-Resident) durchgeführt. Die Übereinstimmung von dokumentierten Symptomen mit der initialen Lokalisation wurde retrospektiv nochmals geprüft.

Nicht immer wurden alle erforderlichen Untersuchungen durchgeführt, um alle möglichen Differentialdiagnosen auszuschließen. Dies gilt besonders für die Durchführung von MRTs aufgrund eines erhöhten finanziellen Aufwandes oder des zusätzlichen Narkoserisiko für das Tier. Jedoch wurden nur solche Tiere in

die Studie aufgenommen, bei denen aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse die Ätiologie der Anfälle klar war.

### **3. Einteilung nach der Ätiologie**

#### **3.1. Allgemein**

In dieser Studie wurden aufgrund der Ätiologie epileptische Anfälle bei der Katze in drei Gruppen unterteilt: symptomatische Epilepsie, reaktive Epilepsie und idiopathische Anfälle wie von PODELL (2004) empfohlen.

Allerdings wird in der Veterinärmedizin die ätiologische Einteilung epileptischer Anfälle noch diskutiert. So unterteilen PODELL (1996; 2004) und MARCH (1998) die Anfallsursachen in idiopathische oder primäre Epilepsie, symptomatische Epilepsie und reaktive Epilepsie, während andere Autoren stattdessen als dritter Gruppe auch von kryptogener Epilepsie oder einer wahrscheinlich symptomatischen Epilepsie sprechen (BERENDT, 2004; BARNES et al., 2004).

Laut Definition der ILEA – Commission on Classification and Terminology (1989) werden beim Menschen solche Anfälle als kryptogen bezeichnet, die vermutlich symptomatisch sind, aber keine Ätiologie bekannt ist. Die idiopathische Epilepsie wurde als Erkrankung ohne strukturelle Veränderung des Gehirns oder anderer neurologischer Anzeichen definiert, deren Ursprung vermutlich genetisch ist. In der Humanmedizin wird jedoch eine genauere Klassifizierung angestrebt, um den verschiedenen Ansprüchen von Klinikern und Forschern an eine Terminologie gerecht zu werden. Die ILAE arbeitet derzeit an einer beschreibenden Terminologie, einer Klassifizierung der Anfallstypen, einer Klassifizierung nach epileptischen Syndromen und Erkrankungen sowie einer Klassifizierung der funktionellen Beeinträchtigungen aufgrund von Anfällen oder Epilepsien (ENGEL, 1998). Dies sollte auch das Ziel in der Veterinärmedizin sein.

In der vorliegenden Studie wurde bei etwa 50 % der Katzen eine symptomatische und bei etwa 25 % eine reaktive Epilepsie diagnostiziert. Bei etwa 25 % der Katzen blieb trotz ausführlicher Diagnostik die Ursache der epileptischen Anfälle ungeklärt und diese wurden daher als idiopathische Anfälle bezeichnet.

### 3.2. Symptomatische Epilepsie

Die vorliegende Studie kommt zu dem Ergebnis, dass intrakranielle Erkrankungen die häufigste Ursache für epileptische Anfälle bei der Katze sind. Dieses Ergebnis ähnelt somit den Aussagen von SCHWARTZ-PORSCHE und KAISER (1989) sowie RUSBRIDGE (2005), die Anfälle sekundär zu intrakraniellen Erkrankungen bei der Katze mit einer Häufigkeit von 41 % (17/42) und 42 % (keine Angabe) beobachteten. Andere Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass intrakranielle Erkrankungen mit 82 % (14/17) und 100 % (30/30) die bei weitem häufigste Ursache für Anfälle sind (QUESNEL et al., 1997a; BARNES et al., 2004). In diesen Studien wurden Anfälle unbekannter Ursache anhand dezenter Abweichungen bei der neurologischen Untersuchung (z. B. asymmetrisch veränderte Drohreaktion, asymmetrischer Lidreflex), Liquoruntersuchung (z. B. Veränderung der Zellpopulation ohne Pleozytose) oder MRT als symptomatisch beziehungsweise kryptogen benannt, ohne dass dies histopathologisch bestätigt wurde. Möglicherweise wurden milde intrakranielle Veränderungen in der vorliegenden Studie nicht ausreichend beachtet, da nicht bei jeder Katze ein MRT durchgeführt werden konnte. Des Weiteren wurden Anfälle unbekannter Ursache nicht als wahrscheinlich symptomatisch bezeichnet, wie BARNES und Mitarbeiter (2004) dies taten, sondern eher als idiopathisch bezeichnet.

Die Hippokampusnekrose wurde bis vor kurzem nur in der Schweiz beschrieben (FATZER et al., 2000). Erst BRINI und Mitarbeiter (2004) konnten diese Erkrankung auch in Italien nachweisen. In unserer Studie fanden wir in der histopathologischen Untersuchung bei zwei der 31 untersuchten Tiere eine Hippokampusnekrose. Die Ursache dieser Erkrankung ist noch nicht geklärt. Zwar wurde früher vermutet, dass es sich um eine Folge eines längerandauernden Status epilepticus handelt, doch zeigen die vorangenannten Studien und auch unsere Untersuchung, dass die Katzen an wiederkehrenden komplex fokalen Anfällen und primär generalisierten Anfällen litten und der Krankheitsverlauf progressiv war. Eine der Katzen aus unserer Studie hatte primär generalisierte Anfälle, die andere partielle Anfälle mit sekundärer Generalisation. Es wird von einer degenerativen oder metabolisch/toxischen Erkrankung ausgegangen (FATZER et al., 2000; BRINI et al., 2004). Die Neuronen des Hippokampus sind zu einem sehr anfällig für Hypoxie, Hypoglykämie, Hyperglykämie nach Hypoglykämie, Toxine und glutamatvermittelte Exzitotoxizität (DE COURTEN-

MEYERS et al., 2000; EID et al., 2008). Beim Menschen wird aber auch der fortwährende Verlust von Neuronen des Hippokampus und die Veränderung der Astrozyten bei einer temporalen Sklerose mit einem initialen Insult bereits früh im Leben in Verbindung gebracht, der durch stete Anfallsaktivität aufrechterhalten wird (MATHERN et al., 2002; DUBÈ et al., 2006). ). Darüber hinaus ist auch eine genetisch bedingte Empfindlichkeit der Neuronen des Hippokampus für excitotoxische Schädigung beschrieben (SCHAUWECKER et al., 2004). Bei den Katzen der vorliegenden Studie wurde kein Hinweis auf ein Toxin, einen generalisierten Status epilepticus oder schwerwiegende metabolische Erkrankungen gefunden. Daher wurde die Hippokampusnekrose in Analogie zur Temporallappenepilepsie als eine strukturelle Erkrankung des Gehirns innerhalb der Gruppe der symptomatischen Epilepsien klassifiziert. Darüber lässt sich diskutieren, da Hippokampusnekrose wie oben ausgeführt sowohl Ursache wie auch Folge schwerer epileptischer Anfälle sein kann.

### **3.3. Reaktive epileptische Anfälle**

Eine reaktive Epilepsie, also metabolisch oder toxisch bedingte epileptische Anfälle wurden bei 22 % der vorgestellten Katzen diagnostiziert. In den bisherigen Studien zum Vorkommen epileptischer Anfälle bei der Katze gab es deutlich weniger betroffene Tiere mit reaktiven epileptischen Anfällen ((QUESNEL et al., 1997a; BARNES et al., 2004; RUSBRIDGE, 2005)). Natürlich kann man anführen, dass ohne eine bildgebende Diagnostik mit MRT bei all diesen Katzen eventuell bestehende zusätzliche intrakranielle Ursachen nicht erkannt worden sind, und daher die metabolische Erkrankung nicht unbedingt immer der eigentliche Auslöser der Anfälle war. Andererseits waren die metabolischen und toxischen Erkrankungen bei den Patienten dieser Studie gut dokumentiert. Es erscheint daher unwahrscheinlich, dass die veränderten Laborergebnisse nur zufällig oder als Folge eines Status epilepticus auftraten. Des Weiteren deuteten die Ergebnisse der neurologischen Untersuchungen nicht auf eine zusätzliche intrakranielle Erkrankung hin.

Die Studie von QUESNEL und Mitarbeiter (1997a) unterscheidet sich von der vorliegenden darin, dass nur Katzen aufgenommen wurden, die mehr als zwei Anfälle hatten. Dies schließt einige metabolisch/toxische Erkrankungen aus.

Das Auftreten reaktiver Anfälle kann überbewertet sein, da assoziierte metabolische Erkrankungen wie Hypertriglyceridämie, Niereninsuffizienz, Hyperthyreoidismus in der vorliegenden Studie als Ursache epileptischer Anfälle betrachtet wurden, ohne dass intrakranielle Erkrankungen letztlich durch ein MRT ausgeschlossen wurden. Im Zusammenhang mit diesen metabolischen Erkrankungen wird jedoch das Auftreten von epileptischen Anfällen bei Katzen beschrieben (KLINE, 1998; RUSBRIDGE, 2005; BROWN et al., 2005). Mögliche pathophysiologische Mechanismen sind zerebrovaskuläre Insulte, hypertensive Enzephalopathien sekundär zur chronischen systemischen Hypertension, Hyperviskosität und Artherosklerose mit daraus resultierendem Hirninfarkt oder -blutung. Also würden diese Anfälle genau genommen keine echten reaktiven Anfälle darstellen, bei denen es zu veränderter Erregbarkeit der Neuronen und epileptiformen Entladungen kommt, sondern eher eine symptomatische Epilepsie aufgrund einer metabolischen Erkrankung, die eine zerebrovaskuläre Erkrankung zur Folge hat.

Bei zwei Katzen traten die Anfälle zusammen mit einer schweren Hyperthyreose auf (T4 134 nmol/L und 67 nmol/L; Referenzbereich 12 – 37 nmol/L). Sowohl eine Hypertension als auch eine linksventrikuläre Hypertrophie des Herzens sind bei diesen Tieren dokumentiert und sprechen für eine zerebrovaskuläre Erkrankung und symptomatische Epilepsie. Andererseits war die neurologische Untersuchung unauffällig und Schilddrüsenhormone können die Reizschwelle des Gehirns herabsetzen und das EEG durch ihren Einfluss auf GABA- Rezeptoren, Natriumkanäle, den Glukose- und Sauerstoffmetabolismus beeinflussen (DAVIDOFF et al., 1972; HOFFMANN et al., 2004; MAEDA et al., 2006; MC KEON et al., 2006).

### **3.4. Idiopathische Anfälle**

Es wurde versucht den Begriff der *idiopathischen Epilepsie* für die Anfälle bei der Katze zu vermeiden, weil diese bei Hunden meist eine genetische Ursache hat (HALL & Wallace, 1996; FAMULA et al., 1997; JAGGY & BERNARDINI, 1998; MORITA et al., 2002; PATTERSON et al., 2003). Er wird auch in der Humanmedizin als Synonym für genetisch bedingte Epilepsie gebraucht (ILAE – Commission on Classification and Terminology, 1989). Stattdessen wurde bevorzugt von *idiopathischen Anfällen* zu sprechen, bis es eine genauere

Definition dieses Begriffes bei der Katze gibt. Bis jetzt gibt es keine Beweise für eine genetische Ursache von Anfällen bei der Katze. Es war uns nicht möglich, idiopathische Anfälle mit einer Population von Rassekatzen in Verbindung zu bringen. Der Nachweis einer genetischen Epilepsie bei Europäisch Kurzhaarkatzen wird schwierig, da sich diese Tiere häufig ohne Kontrolle vermehren. Die in der Klinik vorgestellten Tiere stammen aus der Nachbarschaft, Tierheimen oder Bauernhöfen und daher liegen keinerlei Informationen zur Abstammung der Tiere vor. Einschränkend muss gesagt werden, dass es bisher weder in unseren Untersuchungen noch in der Literatur Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten idiopathischer epileptischer Anfälle innerhalb bestimmter Familien oder bei Rassekatzen gab.

Die Diagnose „idiopathische epileptische Anfälle“ wurde in der vorliegenden Studie bei Katzen gestellt, die interiktal normale klinische und neurologische Untersuchungen sowie unveränderte Laborwerte zeigten. Des Weiteren haben bildgebende Verfahren und Liquoranalysen bei diesen Katzen keine Hinweise auf eine strukturelle Erkrankung des Gehirns ergeben. Bei einigen Katzen wurde diese Diagnose ebenfalls als „wahrscheinlich“ betrachtet, auch wenn bei einzelnen Tieren aus finanziellen Gründen weder Liquoranalysen noch bildgebende Verfahren durchgeführt worden waren. Bei diesen Tieren wurden idiopathische Anfälle diagnostiziert, wenn klinische, neurologische und labordiagnostische Untersuchung unauffällig waren und ausreichende Daten zur Anfallshistorie, dem Verlauf und der Therapie vorlagen. Eine ähnliche Vorgehensweise wurde kürzlich von BAILEY und Mitarbeitern (2008) angewandt, die ebenfalls idiopathische epileptische Anfälle bei Katzen beschreiben. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass in der Vergangenheit dieses Vorgehen in der veterinärmedizinischen Literatur kontrovers beurteilt wurde, und dass allgemein für eine eindeutige Diagnose von idiopathischen epileptischen Anfällen bei Katzen MRT und Liquoranalyse verlangt wurden.

In dieser Studie wurden bei 23 von 91 Katzen (25 %) idiopathische oder sehr wahrscheinlich idiopathische Anfälle diagnostiziert. Während einige Autoren das Vorkommen einer idiopathischen Epilepsie bei der Katze sehr in Frage stellen (QUESNEL et al., 1997a; BARNES et al., 2004), berichten andere, dass bis zu 59 % der Katzen, die mit Anfällen vorgestellt werden, an einer idiopathischen Epilepsie leiden (SCHWARTZ-PORSCHKE & KAISER, 1989; CIZINAUSKAS et al., 2003; RUSBRIDGE, 2005). Die Unterschiede zwischen den Studien sind

vermutlich durch Unterschiede in den Einschlusskriterien, der Diagnosestellung, Gruppengröße und möglicherweise auch dem genetischen Hintergrund der untersuchten Katzenpopulationen bedingt. Auch in der einschlägigen Literatur gibt es verschiedene Ansichten darüber, ob eine idiopathische Epilepsie bei Katzen existiert oder nicht (SHELL, 2000; JAGGY, 2004; LORENZ & KORNEGAY, 2004). Interessanterweise wurde das Vorkommen idiopathischer Epilepsie bei Katzen bis vor kurzem (BAILEY et al., 2008) nur in Europa beschrieben (SCHWARTZ-PORSCHKE & KAISER, 1989; CIZINAUSKAS et al., 2003; RUSBRIDGE, 2005).

Der Beobachtungszeitraum nach Beginn der Anfallserkrankung lag zwischen einem und drei Jahren. Bei den Katzen mit der Diagnose idiopathische Anfälle begannen die Anfälle in einem medianen Alter von 3,5 Jahren. Das Alter bei Beginn der Anfallserkrankung ist somit ähnlich zur idiopathischen Epilepsie beim Hund (JAGGY et al., 1998). Siebzehn der 23 Katzen mit idiopathischen Anfällen lebten zum Zeitpunkt der Besitzerbefragung noch. Sieben dieser Katzen hatten ein bis vier epileptische Anfälle im Jahr. Das Auftreten der Anfälle in einem jungen Alter, vergleichbar der idiopathischen Epilepsie beim Hund (JAGGY & BERNARDINI, 1998; PATTERSON et al., 2003; PATTERSON et al., 2005), sowie die langen Überlebenszeiten bei neurologisch unauffälligen Katzen legen das Vorhandensein einer idiopathischen Epilepsie nahe.

Derzeit kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die Anfälle bei einigen der Tiere mit idiopathischen Anfällen nicht sekundär zu einer nichteitrigen Meningoenzephalomyelitis unbekannter, aber vermutlich viraler Ursache auftraten, wie sie andere Autoren beschreiben (VANDEVELDE & BRAUND, 1979; HOFF & VANDEVELDE, 1981; QUESNEL et al., 1997a). Auch zerebrovaskuläre Erkrankungen und Intoxikationen kommen in Frage, besonders wenn die Anfälle bei einem Teil der Katzen nach mehreren Monaten nicht mehr auftraten.

QUESNEL und Mitarbeiter (1997a) postulierten das Vorhandensein einer nicht-FIP bedingten viralen Enzephalitis als häufige Anfallsursache bei der Katze. Diese Hypothese basierte auf einer abnormen neurologischen Untersuchung und/oder subtilen Veränderungen des Liquors innerhalb der Studienpopulation. Ebenso haben andere Autoren eine unklassifizierte Virusenzephalitis in pathologischen Untersuchungen beschrieben (VANDEFELDE & BRAUND, 1979; HOFF & VANDEFELDE, 1981). Diese Hypothese konnte mit der

vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Insbesondere ergaben sich bei den Katzen mit idiopathischen Anfällen keine Hinweise auf subtile Liquorveränderungen.

Eine Meningoenzephalitis unbekannter Ätiologie wurde bei neun Katzen dieser Studie eindeutig anhand von Liquoruntersuchungen und histopathologischen Untersuchungen festgestellt. Nichtsdestotrotz kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dass manche der Katzen mit idiopathischen Anfällen an einer milden Meningoenzephalitis oder vaskulären Erkrankung litten, die keine Veränderungen des Liquors, CT oder der neurologischen Untersuchung verursacht haben. Eine nichteitrige Meningoenzephalitis wurde in Verbindung mit FIV, FeLV, Parvovirusinfektionen des ZNS, Kryptokokkose und FIP beschrieben (SHELL, 1993b; KLINE et al., 1994; FENNER, 2000; FOSTER, 2001; FOLEY & LEUTENEGGER, 2001; BRADSHAW et al., 2004). Ein FIV- und FeLV-Test wurden bei den Katzen dieser Studie routinemäßig durchgeführt und ergaben keinen Hinweis, dass die Anfälle mit diesen Infektionen in Verbindung stehen würden.

### **3.5. Kardiale Synkopen**

Bei drei Katzen lag eine Herzrhythmusstörung (AV-Block) vor, die anfallsähnliche Synkopen auslöste. Die Beschreibung dieser Ereignisse ähnelte sehr generalisierten Anfällen, und daher muss unserer Meinung nach das kardiovaskuläre System als mögliche Ursache für anfallsähnliche Episoden bei der Katze in Betracht gezogen werden. Sowohl LORENZ und KORNEGAY (2004) als auch GANDINI und Mitarbeiter (2005) verweisen auf Arrhythmien und Hypoxien als mögliche Ursache für Anfälle. Auch in der Humanmedizin wird auf die Schwierigkeit hingewiesen, Anfälle von Synkopen zu unterscheiden (MC KEON et al., 2006). Die zerebrale Hypoperfusion führt zu einem myoklonischen Zucken, das kurzen Konvulsionen ähnelt. Dieses klinische Phänomen wird als „cardiac seizure“ und „convulsive syncope“ bezeichnet, obwohl es sich pathophysiologisch deutlich von einem Anfall unterscheidet (ROSETTI et al., 2005). Das EEG ist durch eine Verlangsamung und Abflachung des Hintergrundrhythmus und eine hohe Delta-Aktivität gekennzeichnet (BRENNER, 1997). Andererseits kann epileptische neuronale Aktivität wiederum kardiale Arrhythmien und iktale Asystolien provozieren (ZARRAGA et al.,

2007). Also werden in der humanmedizinischen Literatur gleichzeitige EKG- und EEG- Aufzeichnungen, eine gründliche Anamnese und kardiale Aufarbeitung der Patienten empfohlen (BRITTON et al., 2006).

#### **4. Anfallstyp**

In allen Gruppen dieser Studie traten primär fokale Anfälle, fokale Anfälle mit sekundärer Generalisation und primär generalisierte Anfälle auf. Es waren keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens eines Anfallstyps zwischen den Katzen mit reaktiven, symptomatischen und idiopathischen Anfällen nachweisbar. Vor einiger Zeit wurde behauptet, dass fokale Anfälle immer auf eine strukturelle Erkrankung der contralateralen Großhirnhemisphäre hindeuten (BERENDT et al., 2004). Zuletzt wurde dieser Ansatz durch mehrere Berichte in Frage gestellt, die eine große Häufigkeit fokaler Anfälle auch bei Hunden mit idiopathischer und genetischer Epilepsie belegen (PODELL et al., 1995; BERENDT et al., 2002; LICHT et al., 2002; PATTERSON et al., 2003; BERENDT et al., 2004; PATTERSON et al., 2005). Andere Autoren berichteten von generalisierten Anfällen als dem häufigsten Anfallstyp bei der Katze, wobei diese auch häufig bei Katzen mit Hirntumoren und hepatischen Enzephalopathien gesehen wurden (QUESNEL et al., 1997a; BARNES et al., 2004; TOMÉK et al., 2006).

#### **5. Krankheitsverlauf (Outcome)**

Die vorliegende Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Prognose für Katzen mit idiopathischen Anfällen gut ist. Die mittlere Überlebenszeit bei Katzen mit idiopathischen Anfällen betrug 132 Wochen wobei 73.9 % der 23 Katzen zum Zeitpunkt der Befragung noch immer am Leben waren. Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug bei diesen Tieren 0,82 verglichen zu 0,5 und 0,16 bei den Katzen mit reaktiven und symptomatischen Anfällen. Dennoch kann die Lebenserwartung bei den Tieren mit idiopathischen Anfällen verglichen mit der gesunden Population reduziert sein. Beim Menschen mit idiopathischer Epilepsie kann die Lebenserwartung um zwei Jahre, bei symptomatischer Epilepsie um bis zu zehn Jahre verkürzt sein (GAITATZIS et al., 2004; LOGROSCINO et al., 2005). Eine reduzierte Lebenserwartung ist ebenso bei Hunden mit Epilepsie bekannt (CASAL et al., 2006; BERENDT et al., 2007). Dabei hat das

Vorkommen eines Status epilepticus einen negativen Einfluss auf den Verlauf und die Überlebenszeit (BATEMAN & PARENT, 1999; SAITO et al., 2001). Nur eine Katze mit idiopathischen Anfällen zeigte einen Status epilepticus im Vergleich zu zehn Katzen mit symptomatischen und sechs Katzen mit reaktiven Anfällen. Das bedeutet auch, dass den Besitzern eine gute Prognose gegeben werden kann, wenn die neurologische Untersuchung normal ist und nach ausführlicher Aufarbeitung des Patienten keine zugrundeliegende Erkrankung gefunden werden kann. Dies scheint auch dann zuzutreffen, wenn ein akuter Beginn mit schweren Anfällen vorliegt, und der Status epilepticus angemessen versorgt wird.

Vergleicht man die Überlebenszeiten der Katzen mit symptomatischer Epilepsie mit anderen Studien, so liegen Parallelen zu der Studie von BARNES und Mitarbeitern (2004) vor. Hier verstarben sechs von sieben (85,7 %) Katzen mit symptomatischen Anfällen innerhalb der ersten drei Monate. Dazu im Gegensatz stehen die Ergebnisse von QUESNEL und Mitarbeitern (1997b). In dieser Studie wurden bei allen 30 untersuchten Tieren symptomatische Anfälle diagnostiziert. Die Überlebenszeiten lagen zwischen drei und 21 Monaten bei 66,7 % der Katzen. BARNES und Mitarbeiter (2004) klassifizierten die Anfälle von 7 der 17 Katzen als wahrscheinlich symptomatisch, bei denen die Ergebnisse der neurologischen Untersuchungen und weiterführender Untersuchungen mit MRT und CT sowie Liquor unauffällig waren. Die Überlebenszeiten dieser Katzen sind mit denen der Katzen der vorliegenden Studie vergleichbar, bei denen idiopathische Anfälle diagnostiziert wurden. Vier der sieben Katzen lebten noch und die Überlebenszeiten lagen zwischen 0,75 und 3,6 Jahren. Ein Unterschied innerhalb der Gruppen besteht im durchschnittlichen Alter, in dem die Anfälle auftraten. Der Median bei BARNES und Mitarbeitern (2004) war 10,7 Jahre, während er bei den Katzen dieser Studie 3,5 Jahre betrug.

## **6. Therapie**

Phenobarbital ist das bevorzugte Antikonvulsivum bei der Katze (QUESNEL et al., 1997b; BARNES et al., 2004; DEWEY, 2006). Dennoch gibt es nur wenige Informationen über den anzustrebenden Wirkspiegel (COCHRANE et al., 1990). In dieser Studie wurden die Phenobarbital-Serumspiegel nur bei sechs Katzen gemessen und lagen zwischen 10.9 und 16.4 µg/l. Diese Katzen hatten keine

weiteren Anfälle mehr. Daher erscheint es möglich, dass bei manchen Katzen Phenobarbitalkonzentrationen im niedrigen therapeutischen Bereich effektiv sind. Es ist jedoch auch möglich, dass die Anfallshäufigkeit und -intensität bei diesen Tieren einfach nachließen.

## **7. Grenzen und Ausblick**

Die Grenzen dieser Studie sind offensichtlich. Retrospektive Auswertungen sind hauptsächlich von der Dokumentation in den Krankenberichten abhängig. Es mag daher eine größere Vielfalt an Anfallstypen gegeben haben. Idealer, aber meist nicht praktikabel, wäre die Video- und EEG- Dokumentation epileptischer Anfälle. Milde neurologische Defizite werden bei der neurologischen Untersuchung möglicherweise von unerfahrenen Untersuchern übersehen oder reversible postiktale Defizite werden überbewertet. Am wichtigsten jedoch ist die Tatsache, dass in der Vergangenheit nicht bei jeder Katze mit idiopathischen Anfällen eine MRT durchgeführt wurde. Die CT ist nur ein schlechter Ersatz für die MRT des Gehirns und sowohl zerebrovaskuläre Erkrankungen als auch andere Neoplasien als Meningiome könnten übersehen worden sein. Anhand von MRT Studien wurde berichtet, dass zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie nichteitriges Meningoenzephalitiden unbekannter Ätiologie häufige Ursachen für Anfälle bei Katzen sind (QUESNEL et al., 1997a). Mit der vorliegenden Studie kann diese Behauptung weder bestätigt noch widerlegt werden.

In Zukunft ermöglicht das Vorhandensein eines qualitativ hochwertigen 1,5 Tesla MRTs eine detaillierte bildgebende Diagnostik mit einer kurzen Untersuchungsdauer von jeder Katze mit epileptischen Anfällen. Die vorliegenden Ergebnisse sollten daher durch prospektiv durchgeführte Studien sowie auch durch neuropathologische Untersuchungen weiter ergänzt werden.

## V. Zusammenfassung

Simone Schriefl

Untersuchungen zu Ätiologie und Prognose epileptischer Anfälle bei der Katze

Ziel dieser retrospektiven Studie war die Untersuchung der verschiedenen Ätiologien von epileptischen Anfällen bei der Katze. Weiterhin wurden die Verbindung zwischen Anfallstyp, Alter bei Auftreten des ersten Anfalls und der Krankheitsverlauf bewertet.

Die Krankenberichte von 164 Katzen wurden analysiert, die zwischen 2000 und 2004 mit epileptischen Anfällen vorgestellt wurden. In diesem Zeitraum von fünf Jahren lag die Inzidenz epileptischer Anfälle unter den vorgestellten Katzen bei 2,1 %.

Zu den untersuchten Daten gehören das Signalement, Art des Anfalls, Alter beim Auftreten des ersten Anfalls, die Befunde der klinischen und neurologischen Untersuchungen und die endgültige klinische Diagnose, sowie der Krankheitsverlauf.

Bei 91 Katzen konnte die Ätiologie der Anfälle bestimmt werden. Anfälle wurden als reaktiv (22 %), symptomatisch (50 %) oder idiopathisch (25 %) klassifiziert. Drei Katzen (3 %) hatten kardial bedingte Synkopen. Fokale Anfälle mit und ohne sekundäre Generalisation wurden bei 52 % der Tiere gesehen und primär generalisierte Anfälle mit und ohne Status epilepticus bei 48 % der Tiere. Der Typ des Anfalls hing nicht mit der verursachenden Ätiologie zusammen.

Die Katzen mit idiopathischen Anfällen waren zu Beginn der Anfallserkrankung signifikant jünger (3,5 Jahre) als die Katzen mit reaktiven oder symptomatischen Anfällen ( $P < 0,001$ ). Die Ein-Jahres-Überlebensrate war bei Katzen mit idiopathischen Anfällen signifikant höher (0,82) als bei den Katzen mit reaktiven (0,50;  $P < 0,05$ ) oder symptomatischen (0,16;  $P < 0,001$ ) Anfällen.

## Summary

Simone Schriefl

### Investigation of etiology and outcome of feline seizure disorders

Aim of this retrospective analysis was the investigation of the various etiologies of epileptic seizures in cats. Furthermore, associations between seizure type, age at onset of the seizure disorder, and outcome were to be assessed.

The medical records of 164 cats with epileptic seizures (2000-2004) presented to the Clinic of Small Animal Medicine, Ludwig Maximilian University Munich, were investigated. Within the 5-year period, the incidence of seizures among all cats evaluated at the hospital was 2.1 %.

Data analysis included signalment, type of seizure, age at first seizure, results of clinical and neurologic examination, and the final clinical diagnosis. Furthermore, outcome was assessed by phone communication with the owner.

Sufficient data were available to classify seizures by etiology in 91 cats. Seizures were classified as reactive in 22 %, symptomatic in 50 %, and idiopathic in 25 % of the cats. Three cats (3 %) had cardiac syncopes. Focal seizures with or without secondary generalization were recorded for 52 % of the cats and primary generalized seizures with or without status epilepticus were recorded for 48 %. Etiology was not associated with seizure type.

Cats with idiopathic seizures were significantly younger at the onset of the seizure disorder (3.5 years) than cats with reactive seizures or symptomatic seizures ( $P < 0.001$ ). The 1-year survival rate for cats with idiopathic seizures (0.82) was longer than that for cats with reactive (0.50;  $P < 0.05$ ) or symptomatic seizures (0.16;  $P < 0.001$ ).

**VI. Literaturverzeichnis**

Bagley RS, Gavin PR, Moore MP, Silver GM, Harrington ML, Connors RL. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *J Am Vet Med Assoc.* 1999;215(6):818-9.

Bagley RS, Harrington ML, Moore MP. Surgical Treatment for Seizure. Adaptability for dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996;26(4):827-42.

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(6):867-72.

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(11):1723-6.

Bateman SW, Parent JM. Clinical findings, treatment, and outcome of dogs with status epilepticus or cluster seizures: 156 cases (1990-1995). *J Am Vet Med Assoc.* 1999;215(10):1463-8

Berendt M. Epilepsy. In: *Clinical Neurology in Small Animals – Localisation, Diagnosis and Treatment.* [monograph in the internet]. K. G. Braund, ed Ithaca, New York: International Veterinary Information Service; 2004. Available from: [http://www.ivis.org/advances/Vite/berendt/chapter\\_frm.asp?LA=1](http://www.ivis.org/advances/Vite/berendt/chapter_frm.asp?LA=1)

Berendt M, Gram L. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *J Vet Int Med.* 1999;13(1):14-20.

Berendt M, Gredal L H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Int Med.* 2002;16(3):262-8.

Berendt M, Gredal H, Alving J. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Res.* 2004;61(1-3):167-73.

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.

Berthelin CF, Bailey CS, Kass PH . Cryptococcosis of the nervous system in dogs, Part 1: Epidemiologic, clinical, and neuropathologic features. *Prog Vet Neurol.* 1994;5:88-97.

Bielfelt SW, Redman HC, McClellan RO. Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred beagle colony. *Am J Vet Res.* 1971;32(12):2039-48.

Böttcher IC, Steinberg T, Matiasek K, Greene CE, Hartmann K, Fischer A. Use of anti-coronavirus antibody testing of cerebrospinal fluid for diagnosis of feline infectious peritonitis involving the central nervous system in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2007;230(2):199-205.

Boothe DM, George KL, Couch P. Disposition and clinical use of bromide in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221(8):1131-5.

Boysen SR, Rozanski EA, Chan D, Grobe TL, Fallon MJ, Rush JE. Tremorgenic mycotoxicosis in four dogs from a single household. *J Am Vet Med Assoc.* 2002;221(10):1441-4.

Bradshaw JM, Pearson GR, Gruffydd-Jones TJ. A retrospective study of 286 cases of neurological disorders of the cat. *J Comp Pathol.* 2004;131(2-3):112-20.

Braund KG. Neurovascular Disorders. In: *Clinical Neurology in Small Animals—Localisation, Diagnosis and Treatment.* [monograph in the internet]. K. G. Braund, ed Ithaca, New York: International Veterinary Information Service; 2003a. Available from: [http://www.ivis.org/advances/Vite/braund25/chapter\\_frm.asp?LA=1](http://www.ivis.org/advances/Vite/braund25/chapter_frm.asp?LA=1)

Braund KG. Storage Disorders. In: Clinical Neurology in Small Animals – Localisation, Diagnosis and Treatment. [monograph in the internet]. K. G. Braund, ed Ithaca, New York: International Veterinary Information Service; 2003b. Available from: [http://www.ivis.org/advances/Vite/braund18/chapter\\_frm.asp?LA=1](http://www.ivis.org/advances/Vite/braund18/chapter_frm.asp?LA=1).

Brenner RP. Electroencephalography in syncope. *J Clin Neurophysiol.* 1997;14:197–209.

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(6):377-81.

Britton JW, Benarroch E. Seizures and syncope: anatomic basis and diagnostic considerations. *Clin Auton Res.* 2006;16:18–28.

Brown CA, Munday JS, Mathur S, Brown SA. Hypertensive encephalopathy in cats with reduced renal function. *Vet Pathol.* 2005;42:642–9.

Casal ML, Munuve RM, Janis MA, Werner P, Henthorn PS. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med.* 2006;20(1):131-5.

Center SA, Elston TH, Rowland PH, Rosen DK, Reitz BL, Brundt JE, et al. Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;209(3):618-25.

Cizinauskas S, Fatzer R, Schenkel M. Can idiopathic epilepsy be confirmed in cats? [abstract]. *J Vet Intern Med.* 2003;17:246.

Cochrane SM, Black WD, Parent JM, Allen DG, Lumsden JH. Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following intravenous and oral administration. *Can J Vet Res.* 1990;54(1):132-8.

Cuddon PA. Metabolic encephalopathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996;26(4):893-923.

Cunningham JC, Farnbach GC. Inheritance and idiopathic canine epilepsy. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1988;24:421-4.

Davidoff RA, Ruskin HM. The effects of microelectrophoretically applied thyroid hormone on single cat central nervous system neurons. *Neurology.* 1972;22:467-72.

De Courten-Myers GM, Xi G, Hwang JH, Dunn RS, Mills AS, Holland SK, et al. Hypoglycemic brain injury: potentiation from respiratory depression and injury aggravation from hyperglycemic treatment overshoots. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20:82-92.

Defrancesco TC. Update: Infectious Endocarditis. In: *Current Veterinary Therapy XIII: Small Animal Practice.* Kirk RW, Bonagura JD, editors. Philadelphia: Saunders; 2000 p. 768-72.

Dewey CW. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2006;36(5):1107-27.

Dubé C, Richichi C, Bender RA, Chung G, Litt B, Baram TZ. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain.* 2006;128:911-22.

Eid T, Williamson A, Lee TS, Petroff OA, de Lanerolle NC. Glutamate and astrocytes—key players in human mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia.* 2008;49:42-52.

Elwes RD, Johnson AL, Shorvon SD, Reynolds EH. The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med.* 1984;311(15):944-7.

Engel J, Jr. Classifications of the International League Against Epilepsy: Time for Reappraisal. *Epilepsia.* 1998;39(9):1014-7.

Famula TR, Oberbauer AM, Brown KN. Heritability of epileptic seizures in the Belgian terrier. *J Small Anim Pract.* 1997;38(8):349-52.

Famula TR, Oberbauer AM. Segregation analysis of epilepsy in the Belgian terrier dog. *Vet Rec.* 2000;147(8):218-21.

Fatzer R, Gandini G, Jaggy A, Doherr M, Vanevelde 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(1):100-4.

Fenner WR. Uremic Encephalopathy. In: Kirk's Current Veterinary Therapy XII. Bonagura JD, editor. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 1158-61.

Fenner WR. Diseases of the Brain. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine, 5th ed, Vol 1. Ettinger SJ, Feldman EC, editors. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 552-602.

Fischer A. Seizure disorders in the dog. Part 1: Clinical features and differential diagnosis. *Tierarztl Prax.* 1995;23(6):596-602

Foley JE, Lapointe JM, Koblik P, Poland A, Pedersen NC. Diagnostic features of clinical neurologic feline infectious peritonitis. *J Vet Intern Med.* 1998;12(6):415-23.

Foley JE, Leutenegger C. A review of coronavirus infection in the central nervous system of cats and mice. *J Vet Intern Med.* 2001;15(5):438-44.

Foster SF, Charles JA, Parker G, Krockenberger M, Churcher RM, Malik R. Cerebral cryptococcal granuloma in a cat. *J Feline Med Surg.* 2001;3(1):39-44.

Gaitatzis A, Johnson AL, Chadwick DW, Shorvon SD, Sander JW. Life expectancy in people with newly diagnosed epilepsy. *Brain.* 2004;127(11):2427-32.

Gandini G, Gentilini F, Cimatti L, Famigli Bergamini P, Cipone M. Evaluation of the clinical signs and computed tomographic findings in 27 dogs with intracranial space-occupying lesions (1999-2001). *Vet Res Commun.* 2003;27 Suppl 1:399-401.

Gandini G, Jaggy A, Kathmann I, Bilzer T, Lombard C. Großhirn. In: Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie. Jaggy, editor. Hannover: Schlütersche; 2005. p. 391-430.

George AL. Molecular basis of inherited epilepsy. *Arch Neurol.* 2004;61(4):473-8.

Gerard VA, Conarck CN. Identifying the Cause of an Early Onset of Seizures in Puppies with Epileptic Parents. *Vet Med.* 1991;86(11):1060-1.

Gilmore R, Morris H 3rd, Van Ness PC, Gilmore-Pollak W, Estes M. Mirror focus: function of seizure frequency and influence on outcome after surgery. *Epilepsia.* 1994;35(2):258-63.

Guilford WG. Breed-associated gastrointestinal disease. In: Kirk`s Current Veterinary Therapy XII. Bonagura JD, editor. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 695-7.

Hall SJ, Wallace ME. Canine epilepsy: a genetic counselling programme for keeshonds. *Vet Rec.* 1996;138(15):358-60.

Hardy RM. Hypermnatremia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1989;19(2):231-40.

Herkes GK, Eadie MJ, Sharbrough F, Moyer T. Patterns of seizure occurrence in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res.* 1993;15(1):47-52.

Heynold Y, Faissler D, Steffen F, Jaggy A. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *J Small Anim Pract.* 1997;38(1):7-14.

Hoff EJ, Vandavelde M. Non-suppurative encephalomyelitis in cats suggestive of viral origin. *Vet Pathol.* 1981;18(2):170-80.

Hoffmann G, Dietzel ID. Thyroid hormones regulate excitability in central neurons from postnatal rats. *Neuroscience.* 2004;125:369–79.

Holliday TA, Williams DC. Interictal paroxysmal discharges in the electroencephalograms of epileptic dogs. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998;13(3):132-43.

Hoskins JD. Congenital Defects of the dog. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th edn. Ettinger SJ, Feldman EC editors. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 1983-96.

International League against epilepsy - commission on classification and terminology. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30: 89-99.

International League against epilepsy – commission on epidemiology and prognosis. Guidelines on epidemiology and prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34:592-6.

Jaggy A, Bernardini M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J Small Anim Pract.* 1998;39(1):23-9.

Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, Shrenk P, Graber H. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *J Small Anim Pract.* 1998;39(6):275-80.

Katherman AE. A comparative review of canine and human narcolepsy. *Compend Cont Educ Pract Vet.* 1980;2:818-22.

Kathmann I, Jaggy A, Busato A, Bärtschi M, Gaillard C. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *J Small Anim Pract.* 1999;40(7):319-25.

Khanna C, Boermans HJ, Wilcock B. Fatal hypernatremia in a dog from salt ingestion. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1997;33(2):113-7.

Kline KL. Feline Epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998;13(3):152-8.

Kline KL, Joseph RJ, Averill DA. Feline infectious peritonitis with neurologic involvement: clinical and pathologic findings in 24 Cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1994;30:111-8.

Knecht CD, Oliver JE, Redding R, Selcer R, Johnson G. Narcolepsy in a dog and a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1973;162(12):1052-3.

Koblik PD, LeCouteur RA, Higgins RJ, Bollen AW, Vernau KM, Kortz GD, et al. CT- guided brain biopsy using a modified Pelorus Mark III stereotactic system: Experience with 50 dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 1999;40(5):434-40.

Kornberg M. Neurologische Erkrankungen. In: *Praktikum der Hundeklinik.* Niemand HG, Suter PF, editors. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 2001. p. 1051-111.

Kraje AC. Hypoglycemia and irreversible neurologic complications in a cat with insulinoma. *J Am Vet Med Assoc.* 2003;223(6):812-4.

Lane SB, Bunch SE. Medical management of recurrent seizures in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 1990;4(1):26-39.

Licht BG, Licht MH, Harper KM, Lin S, Curtin JJ, Hyson LL, et al. Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: Similarities to human seizures. *Epilepsy Behav.* 2002;3(5):460-70.

Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med.* 1994;330(9):613-22.

Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Hauser WA, Coeytaux A, Galobardes B, et al. Mortality after a first episode of status epilepticus in the United States and Europe. *Epilepsia*. 2005;46(11):46-8.

Lorenz MD, Kornegay JN, editors. Seizures, Narcolepsy and Cataplexy. In: *Handbook of Veterinary Neurology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 323-44.

Maeda T, Izumi T. Generalized convulsions with diffuse spike and wave burst emerging with Graves' disease. *Neuropediatrics*. 2006;37:305-7.

March PA. Seizures: classification, etiologies, and pathophysiology. *Clin Tech Small Anim Pract*. 1998;13(3):119-31.

Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Prog Brain Res*. 2002;135:237-51.

Mc Keon A, Vaughan C, Delanty N. Seizure versus syncope. *Lancet Neurol*. 2006;5:171-80.

Morita T, Shimada A, Takeuchi T, Hikasa Y, Sawada M, Ohiwa S, et al. Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Can J Vet Res*. 2002;66(1):35-41.

Munana K. Managing the Epileptic Dog. *Proceedings Am Coll Vet Intern Med*. Minneapolis 2004a; 358-60.

Munana K. Managing the refractory epileptic. *Proceedings Am Coll Vet Intern Med*. Minneapolis 2004b; 361-3.

Munana K, Vitek SM, Tarver WB, Saito M, Skeen TM, Sharp NJ, et al. Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2002;221(7):977-83.

Murphy MJ. Toxin exposures in dogs and cats: Drugs and household products. *J Am Vet Med Assoc.* 1994;205(4):557-60.

O'Brien D. Toxic and Metabolic Causes of Seizures. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998;13(3):156-66.

Parent JM. Clinical management of canine seizures. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1988;18(4):947-64.

Parent JM, Quesnel AD. Seizures in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996;26(4):811-25.

Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, Roberts MC, McVey AS, O'Brien DP, et al. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *J Vet Intern Med.* 2003;17(3):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(1):54-8.

Patterson JS, Rusley MS, Zachary JF. Neurologic manifestations of cerebrovascular arteriosclerosis associated with primary hypothyroidism in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1985;186(5):499-503.

Pellegrino FC, Sica RE. Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(2):477-87.

Pilcher WH, Silbergeld DL, Berger MS, Ojemann GA. Intraoperative electrocorticography during tumor resection: impact on seizure outcome in patients with gangliogliomas. *J Neurosurg.* 1993;78(6):891-902.

Platt SR. Feline Seizure Control. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2001;37(6):515-7.

Platt SR, Haag M. Canine status epilepticus: a retrospective study of 50 cases. *J Small Anim Pract.* 2002;43(4):151-3.

Podell M. Seizures in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996;26(4):779-809.

Podell M. Antiepileptic drug therapy. *Clin Tech Small Anim Pract.* 1998;13(3):185-92.

Podell M. Neurologic Manifestations of Systemic Disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5th edn. Ettinger SJ, Feldman EC editors. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 548-52.

Podell M. Seizures. In: *BSAVA manual of canine and feline neurology*, 3rd edn. Platt S, Olby N, editors. Oxford: Blackwell Publishers; 2004. p. 97-112.

Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc.* 1995;206(11):1721-8.

Podell M, Hadjiconstantinou M. Cerebrospinal fluid  $\gamma$ -aminobutyric acid and glutamate values in dogs with epilepsy. *Am J Vet Res.* 1997;58(5):451-6.

Quesnel AD. Seizures. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ettinger SJ, Feldman EC, editors. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 148-52.

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.* 1997a;210(1):65-71.

Quesnel AD, Parent JM, McDonell W. Clinical management and outcome of cats with seizure disorders: 30 cases (1991-1993). *J Am Vet Med Assoc.* 1997b;210(1):72-7.

Rand JS, Parent JM, Percy D, Jacobs R.. Clinical, cerebrospinal fluid and histologic data from 27 cats with primary inflammatory central nervous system disease. *Can Vet J.* 1994;35(2):103-10.

Rosciszewska D, Buntner B, Guz I, Zawisza L. Ovarian hormones, anticonvulsant drugs, and seizures during the menstrual cycle in woman with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49(1):47-51.

Rosetti AO, Dworetzky BA, Madsen JR, Golub O, Beckman JA, Bromfield EB. Ictal asystole with convulsive syncope mimicking secondary generalisation: a depth electrode study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:885–7.

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

Saito M, Munana KR, Sharp NJ, Olby NJ. Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990–1996). *J Am Vet Med Assoc.* 2001;219(5):618-23.

Schaller B, Ruegg, SJ. Brain Tumor and Seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia.* 2003;44(9):1223-32.

Schauwecker PE, Williams RW, Santos JB. Genetic control of sensitivity to hippocampal cell death induced by kainic acid: a quantitative trait loci analysis. *J Comp Neurol.* 2004;477:96–107.

Schwartz-Porsche D, Kaiser E. Feline epilepsy. *Probl Vet Med.* 1989;1(4):628-49.

Shell LG. Understanding the fundamentals of seizures. *Vet Med.* 1993a;88:622-8.

Shell LG. The differential diagnosis of seizures. *Vet Med.* 1993b;88:629-40.

Shell LG. Feline seizure disorders. In: Kirk's Current Veterinary Therapy XIII: Small animal practice. Bonagura JD editor. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 963-6.

Srenk P, Jaggy A, Gaillard C, Busato A, Horin P. Genetic aspect of idiopathic epilepsy in the Golden Retriever. Tierarztl Prax. 1994;22(6):574-8.

Singh M, Foster DJ, Child G, Lamb WA. Inflammatory cerebrospinal fluid analysis in cats: clinical diagnosis and outcome. J Feline Med Surg. 2005;7(2):77-93.

Steinberg T, Boettcher I, Matiasek K, Hirschvogel K, Hartmann K, Fischer A. Use of albumin quotient and IgG index to differentiate blood- vs brain-derived proteins in the cerebrospinal fluid of cats with feline infectious peritonitis. Vet Clin Pathol. 2008;37(2):207-16.

Summers B, Cummings J, DeLahunta A, editors. Degenerative Diseases of the Central Nervous System. In: Veterinary Neuropathology. St Louis: Mosby; 1995a. p. 208-350.

Summers B, Cummings J, DeLahunta A, editors. Inflammatory Diseases of the Central Nervous System. In: Veterinary Neuropathology. St Louis: Mosby; 1995b. p. 95- 188.

Suter PF. Leber- und Gallengangerkrankungen, hepatobiliäre Erkrankungen. In: Praktikum der Hundeklinik. Niemand HG, Suter PF, editors. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 2001. p. 793-826.

Thomas WB. Inflammatory diseases of the Central Nervous System in Dogs. Clin Tech Small Anim Pract. 1998;13(3):167-78.

Tipold A. Krankheiten des Nervensystems. In: Katzenkrankheiten. 5th edn. Kraft W, Dürr UM, Hartmann K, editors Hannover: Verlag M & H Schaper; 2003. p. 1065-105.

Tomek A, Cizinauskas S, Doherr M, Gandini G, Jaggy A. Intracranial neoplasia in 61 cats: localisation, tumor types and seizure patterns. *J Feline Med Surg.* 2006;8(4):243-53.

Towell TL, Shell LG. Endocrinopathies that affect the central nervous system of cats and dogs. *Compend Cont Edu Pract.* 1994;16:1461-6.

Trepanier LA, Van Schoick A, Schwark WS, Carrillo J. Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992-1996). *J Am Vet Med Assoc.* 1998;213(10):1449-53.

Troxel MT, Vite CH, Van Winkle TJ, Newton AL, Tiches D, Dayrell-Hart B, et al. Feline Intracranial Neoplasia: Retrospective Review of 160 Cases (1985-2001). *J Vet Intern Med.* 2003;17(6):850-9.

Vandeveld M, Braund KG. Polioencephalomyelitis in cats. *Vet Pathol.* 1979;16(4):420-7.

Vandeveld M, Jaggy A, editors. *Veterinärmedizinische Neurologie.* 2nd edn. Berlin: Parey Buchverlag; 2001. p. 96-7.

Vonck K, Boon P, D'Have M, Vandekerckhove T, O'Connor S, De Reuck J. Long-term results of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Seizure.* 1999;8(6):328-34.

Wagner SO. Lower airway disease in cats on bromide therapy for seizures. Proceedings of the 19th American College Veterinary Internal Medicine Forum, Denver, Colorado 2001: p. 562

Wallace ME. Keeshonds: a genetic study of epilepsy and EEG readings. *J Small Anim Pract.* 1975;16(1):1-10.

Walter SL. Acute penitrem A and roquefortine poisoning in a dog. *Can Vet J.* 2002;43(5):372-4.

Watson AD, Moore AS, Helfand SC. Primary erythrocytosis in the cat: Treatment with Hydroxyurea. *J Small Anim Pract.* 1994;35:320-5.

Wyler AR, Burchiel KJ, Ward AA. Chronic epileptic foci in monkeys: correlation between seizure frequency and proportion of pacemaker cells. *Epilepsia.* 1978;19(5):475-83.

Zarraga IG, Ware DL. Syncope, seizure, or both. An unusual case of complete heart block. *J Electrocardiol.* 2007;40:493-5.

Zerbe CA. Canine Hyperlipemias. In: *Current Veterinary Therapy IX.* Kirk RW, editor. Philadelphia: Saunders; 1986. p. 1045-53.

## **Danksagung**

Ich danke Frau PD Dr. Andrea Fischer sehr herzlich für die Überlassung des Themas sowie für die Betreuung der Arbeit. Ohne Ihre freundliche und konstruktive Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann danke ich für die Möglichkeit an Ihrem Lehrstuhl eine Doktorarbeit anfertigen zu dürfen.

Ebenso danke ich Herrn Professor Küchenhoff, Nora Fenske und Andrea Ossig vom Statistischen Beratungslabor für ihre Mithilfe bei der statistischen Auswertung.

Den Mitarbeitern der Neurologie Susanne Steenbeck, Karina Heck und besonders Tanja Steinberg danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Mutter für die jahrelange finanzielle und moralische Unterstützung und den Glauben an mich.