

Krampfanfälle bei Hund und Katze

Teil 1: Pathophysiologie, Klassifikation und diagnostisches Vorgehen

K. Rentmeister

Epilepsie stellt die häufigste chronische neurologische Erkrankung bei Kleintieren dar: Je nach Rasse erleben etwa 0,5-1% aller Katzen und 0,5-5,7% aller Hunde mindestens einmal in ihrem Leben einen Krampfanfall (7, 14).

Pathophysiologie – wie entsteht ein epileptischer Anfall?

Epilepsie ist eine Erkrankung des Gehirns, bei der es durch exzessive lokale Entladung einzelner Nervenzellen zu spontanen und wiederholten Krampfanfällen mit oder ohne Bewusstseinsverlust kommt. Experimentelle Forschungen erklären die erhöhte Erregung einzelner Neurone entweder durch **intrinsische Faktoren** (Ursache liegt in der Zelle: Ungleichgewicht von Elektrolyten durch Hoch-/Herabregulierung einzelner Ionenkanäle, selektiv gestörte Permeabilität der Zellmembran) oder durch Veränderungen in der **synaptischen Übertragung** (Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern: Statt einem Aktionspotenzial werden mehrere generiert). Diese so genannten »burstenden« Neurone rekrutieren dabei benachbarte Nervenzellen: Es entsteht ein epileptischer Fokus, der entweder lokal begrenzt bleibt (fokaler Anfall) oder sich über das ganze Gehirnparenchym ausbreitet (generalisierter Anfall).

Neben der eigentlichen Ursache beeinflusst die individuelle Krampfschwelle das Entstehen von Anfällen beim Einzeltier. Liegt diese sehr hoch, können Anfälle vermieden werden, selbst wenn die Voraussetzungen dafür gegeben wären (z.B. genetisch, metabolisch). In einer

ausführlichen Studie mit 54 Labrador Retrievern konnte bestätigt werden, dass einige Auslöser (Erregung, Stress, Lärm etc.) die Krampfschwelle absenkten und die Entstehung eines Anfalls begünstigen (4). Die gleiche Studie widerlegte aber einen Einfluss von Wetter, Mondphasen, Futtergewohnheiten, Charakter, Geschlecht und Alter.

Wie können Krampfanfälle klassifiziert werden?

In der internationalen Literatur findet sich eine Vielzahl von Versuchen, Krampfanfälle nach Aussehen oder Ätiologie zu definieren. Ziel der Internationalen Liga gegen Epilepsie (Humanmedizin) war es, durch eine möglichst genaue Klassifikation schlüssige Hinweise für die Therapie zu erhalten. Leider lässt sich dieses Modell nicht einfach auf die Tiermedizin übertragen, und bis heute wurde keine allgemein akzeptierte Nomenklatur definiert. Dies spiegelt sich auch in der momentan herrschenden Begriffsvielfalt wider: »epileptischer Anfall«, »Krampfanfall«, »Anfall«. Diese Synonyme sollten wertfrei gebraucht werden. Sie lassen keinen Rückschluss auf die Ursache eines Anfalls zu und sind somit auch nicht identisch mit dem Begriff der (idiopathischen) Epilepsie. Im vorliegenden Artikel soll unterschieden werden zwischen:

1. der idiopathischen (oder primären) Epilepsie (ca. 53% aller Patienten)
2. der symptomatischen (oder sekundären) Epilepsie (ca. 47% aller Patienten)

Ad 1) Der Begriff »**idiopathisch**« (aus sich selbst) bedeutet, dass weder klinisch-neurologische Befunde noch histopatho-

logische strukturelle Veränderungen im Gehirn festzustellen sind. Es wird vermutet, dass es – wahrscheinlich durch eine vererbte Veranlagung – zu einer im Vergleich zu gesunden Tieren erniedrigten Reizschwelle für neuronale Erregungen im Gehirn kommt. Bei einigen Hunderassen (z. B. Golden Retriever, Labrador Retriever, Collie, Beagle, Berner Sennenhund, Tervueren) ist sicher nachgewiesen, dass die primäre Epilepsie eine **Erbkrankheit** ist. Betroffene Tiere sollten daher prinzipiell von der Zucht ausgeschlossen werden. Bei einigen Rassen ist der Erbgang definiert: Es handelt sich um einen autosomal rezessiven polygenen Vererbungsmodus unter Einfluss von Umweltfaktoren.

Bei etwa 50% der Patienten beginnen die Anfälle durchschnittlich im Alter von eineinhalb bis drei Jahren, bei der anderen Hälfte zwischen drei Monaten und zehn Jahren (6). Katzen erkranken wesentlich seltener an idiopathischer Epilepsie als Hunde (1), andere Autoren bezweifeln sogar, dass diese Form bei der Katze überhaupt vorkommt (11).

Ad 2) Bei der **symptomatischen Epilepsie** werden die Krämpfe durch andere Grundkrankheiten hervorgerufen. Dies können innere Krankheiten (sekundär extrazerebral) oder Krankheiten des zentralen Nervensystems (sekundär intrazerebral) sein. Eine Übersicht hierzu findet sich in Tabelle 1. Die Krämpfe können in jedem Lebensalter auftreten. Diese Form dominiert bei Katzen.

In der Humanmedizin findet sich eine weitere Bezeichnung, nämlich die **kryptogene Epilepsie** (sekundäre Ursache vermutet, aber nicht nachzuweisen, z. B. massive Krampfanfälle gleich beim ersten Auftreten). Dieser Begriff hat sich im deutschsprachigen Raum nicht durchgesetzt und erscheint für die tägliche Praxis wenig hilfreich.

Tab. 1 Differenzialdiagnosen zu epileptischen Anfällen nach dem VITAMIN-D-System

Vaskulär	Hypoxie, Ischämie, Blutung, Polycythaemia vera, portokavaler Shunt
Entzündlich	– infektiös: viral (Staupe), bakteriell, protozoär, mykotisch – nichtinfektiös: granulomatöse Meningoenzephalitis, nekrotisierende Enzephalitis
Trauma	Schädelfrakturen, Blutungen, Gehirnödem, Vernarbungen
Anomalie	Hydrozephalus, Hydranenzephalie, Lissenzephalie, Dandy-Walker-Syndrom, portokavaler Shunt
Metabolisch-toxisch	Hepatoenzephalopathie, urämische Enzephalopathie, Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, Hypothyreose; Intoxikationen, Thiaminmangel, Hippokampusnekrose (Katze)
Idiopathisch	idiopathische = primäre Epilepsie
Neoplastisch	primäre neuroepitheliale Tumoren, sekundäre Tumoren, Metastasen
Degenerativ	Speicherkrankheiten, Mitochondriopathien

Unabhängig von der Ätiologie stellen sich Krampfanfälle in verschiedenen **Formen** dar:

- generalisiert tonisch-klonisch (Grand Mal) mit Bewusstseinsverlust
- generalisiert tonisch-klonisch (Grand Mal) ohne Bewusstseinsverlust
- generalisiert tonisch mit oder ohne Bewusstseinsverlust
- fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung
- fokale Anfälle ohne sekundäre Generalisierung
- komplex fokale Anfälle (alte Nomenklatur: psychomotorische Anfälle, z. B. Fliegenschnappen)
- unklassifizierbare Anfälle
- Status epilepticus

Manche fokalen Anfälle sind auf den ersten Blick nicht leicht zu erkennen. Dazu zählen z. B. Kreislaufen, Anbellen von fiktiven Personen oder Gegenständen, Zuckungen einzelner Muskeln oder Absenzen (»Ins-Leere-Starren«). Die Differenzierung zu Zwangsbewegungen, Verhaltensproblemen, Dyskinesien, Dystonien und Myopathien gelingt auf klinischem Wege nicht immer.

Grand-Mal-Anfälle werden in verschiedene **Stadien** eingeteilt:

- **Prodromalstadium:** Phase vor dem Anfall, z. B. verändertes Verhalten, Ruhelosigkeit, Angst
- **Aura:** Beginn des Anfalls, z. B. Speicheln, Pupillenveränderungen, motorische Komponenten

- **Iktus:** der eigentliche Anfall; die durchschnittliche Gesamtdauer beträgt etwa zwei bis fünf Minuten, bei einigen Rassen wie Border Terrier sind auch Anfälle von 10-20 Minuten Dauer zu beobachten
- **Postiktale Phase:** Phase nach dem Anfall, mit z. B. zentraler Blindheit, Angst, Aggressivität, Ataxie. Diese Phase kann sehr kurz sein oder mehrere Tage andauern.

Wie erfolgt die Diagnostik?

Da so viele verschiedene intra- und extrazerebrale Krankheiten epileptische Anfälle bei Kleintieren verursachen können, ist immer eine gründliche systematische Abklärung der Patienten indiziert. Die Vorgehensweise bei der Differenzierung primärer und sekundärer Epilepsien unterscheidet sich bei Hund und Katze grundsätzlich nicht und folgt immer dem gleichen Schema, das in Abbildung 1 dargestellt ist.

Am Anfang steht die gründliche **klinisch-neurologische Untersuchung**. Ergeben sich keine Auffälligkeiten und hatte der Patient nur einen Anfall, kann vorerst abgewartet werden (»einmal ist keinmal«). Zeigt das Tier dagegen pathologische Befunde und besteht der Verdacht auf eine sekundäre Erkrankung, sollten weiterführende Untersuchungen

sofort eingeleitet werden. Erfolgt die neurologische Untersuchung direkt im Anschluss an einen Anfall, müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden, da sich der Patient noch in der postiktalen Phase befinden kann.

Die **erste Stufe der weiterführenden Diagnostik** umfasst mindestens eine ausführliche Blutuntersuchung. Folgende Parameter sollten bestimmt werden: rotes und weißes Blutbild, Leberenzyme, Bilirubin, Nierenwerte, Glukose, Elektrolyte (Natrium, Kalzium, Kalium), Ammoniak oder Gallensäuren, Gesamteiweiß und Cholesterin. Je nach den Ergebnissen der klinischen und neurologischen Untersuchung sind zudem eine Harnuntersuchung, die kardiologische Abklärung (EKG, evtl. Herzsonographie), Röntgen von Abdomen und Thorax oder eine sonographische Untersuchung des Abdomens indiziert. Bei Verdacht auf eine Schilddrüsenunterfunktion werden T₄ und TSH bestimmt. Bei bereits vorbehandelten Patienten (Phenobarbital, Kortison) ist ein TRH-Stimulationstest erforderlich.

Ergeben sich bei diesen Untersuchungen keine pathologischen Befunde, sollte direkt zur zweiten diagnostischen Stufe übergegangen werden, denn nur durch eine sichere Diagnose nach Anwendung aller zur Verfügung stehenden Untersuchungsverfahren lassen sich eine lebenslange antikonvulsive Therapie rechtfertigen und Nebenwirkungen (bei ausdosierter Medikation oder bei Kombinationstherapie) mit gutem Gewissen in Kauf nehmen. Wenn der Besitzer aus finanziellen Gründen keine weitere Diagnostik wünscht, kann nach der ersten diagnostischen Stufe vorerst eine symptomatische antikonvulsive Behandlung eingeleitet werden. Nehmen die Anfälle bei diesen Patienten trotz richtig eingestellter Therapie weiter zu, treten Anfallsserien auf (»Cluster«) oder fällt der Patient sogar in einen Status epilepticus, ist spätestens jetzt die **zweite Stufe der weiterführenden Diagnostik** anzuraten. Diese Untersuchungen müssen in Narkose erfolgen. Sie geben direkte Informationen über das betroffene Organ, nämlich das zentrale Nervensystem, und umfassen die Elektrozephalographie (EEG), die Liquor-

untersuchung und eines der beiden bildgebenden Verfahren Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Stehen die Möglichkeiten hierzu in der eigenen Praxis nicht zur Verfügung, sollten die Patienten rechtzeitig an Spezialpraxen oder Kliniken überwiesen werden. Dies erhöht die Kundenzufriedenheit und schützt weitgehend vor frustrierenden Behandlungsversuchen.

Erst wenn alle Untersuchungen ohne pathologischen Befund sind, besteht der Verdacht auf eine idiopathische Epilepsie. Ein direkter Nachweis kann nicht erfolgen, sodass die Diagnose im Ausschlussverfahren gestellt werden muss. Noch steht weder bei Mensch oder Tier ein Gentest zur Verfügung. Für die nächsten Jahre ist dies allerdings zu erwarten, da das menschliche Genom vor kurzem komplett entschlüsselt wurde. Ähnliche Untersuchungen werden bei unseren Haustieren folgen. Allerdings ist es fraglich, ob alle Patienten mit idiopathischer Epilepsie bei einem Gentest positiv reagieren, d. h. ob »idiopathisch« wirklich gleichbedeutend mit »genetisch« ist. Nach dem heutigen Wissensstand ist dies nicht zu erwarten. In Zukunft wird es aber wahrscheinlich möglich sein, neben erkrankten Tieren auch Anlageträger zu entdecken und von der Zucht auszuschließen.

Was bringt ein EEG?

Die diagnostischen Möglichkeiten der Elektroenzephalographie werden häufig überschätzt, doch ist es das einzige Verfahren, mit dem ein epileptischer Anfall durch »epileptiforme Aktivität« objektiv nachgewiesen werden kann (Abb. 2). Ebenso wie andere elektrodiagnostische Untersuchungen kann die Elektroenzephalographie selten eine definitive ätiologische Diagnose liefern. Sie stellt daher eine ergänzende und keine alternative Untersuchungsmethode dar.

Die Registrierung von EEG-Veränderungen beim Kleintier mit Anfallsgeschehen bestätigt, dass die Anfälle in ihrer Genese wirklich epileptisch sind. Die Abwesenheit einer »epileptiformen Aktivität« schließt eine Epilepsie aber nicht aus, sondern weist darauf hin, dass die be-

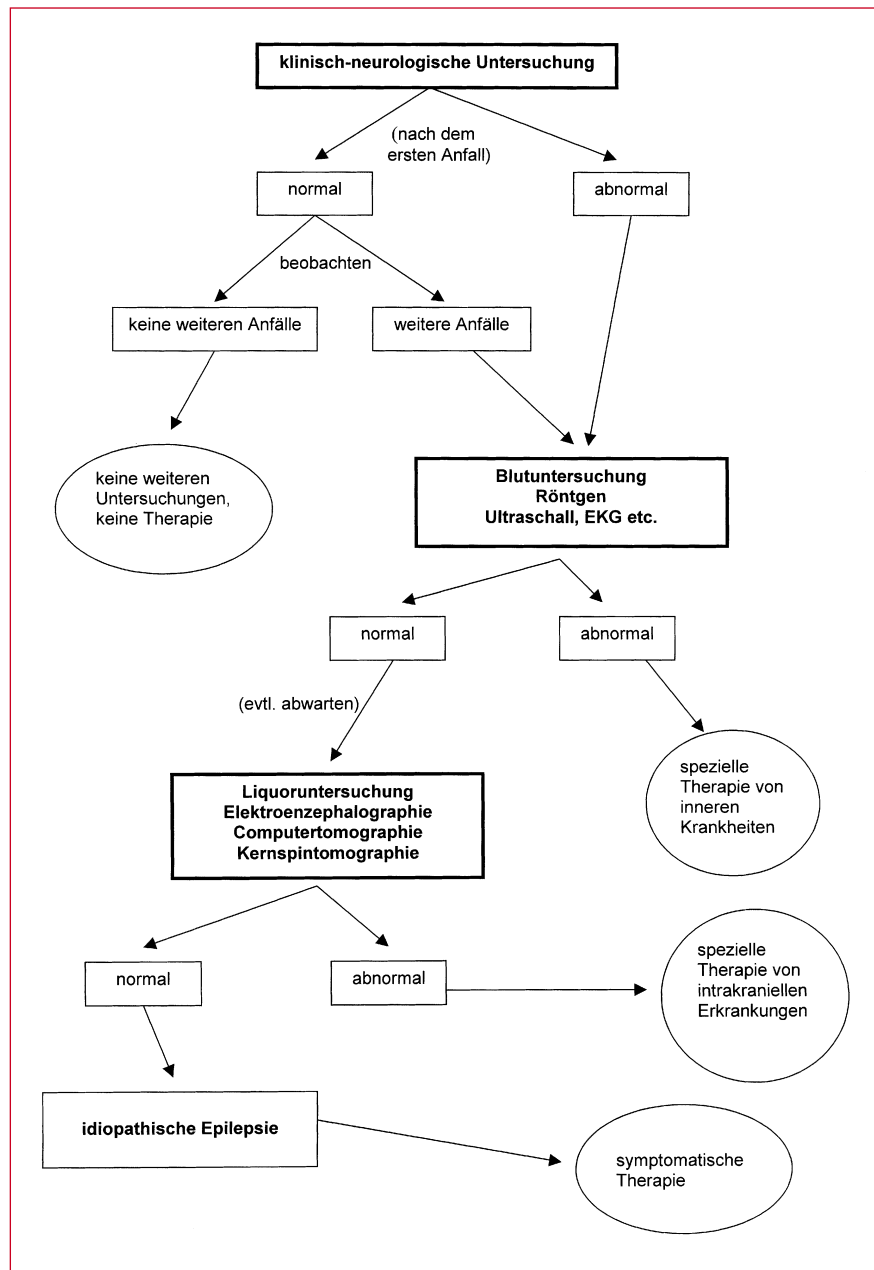


Abb. 1 Diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit Krampfanfällen

obachteten Anfälle auch andere Phänomene sein können (z. B. Verhaltensstörungen). Eine Differenzierung zwischen Patienten mit idiopathischer oder symptomatischer Epilepsie gelingt, wenn überhaupt, nur sehr erfahrenen Untersuchern, da bei beiden Gruppen elektroenzephalographische Veränderungen in Form der so genannten »Paroxysmen« auftreten. Relativ typische Veränderungen werden z. B. bei Hydroze-

phalus und Enzephalitiden erwartet. Interessanterweise können Paroxysmen bei Patienten mit idiopathischer Epilepsie nicht nur während des Anfalls, sondern auch interiktal (86% der untersuchten Patienten [6]) beobachtet werden. In dieser Studie zeigten sich bei Patienten generalisierte oder fokale Abnormalitäten, die sich nach Beginn der Therapie mit Antiepileptika nicht mehr nachweisen ließen.

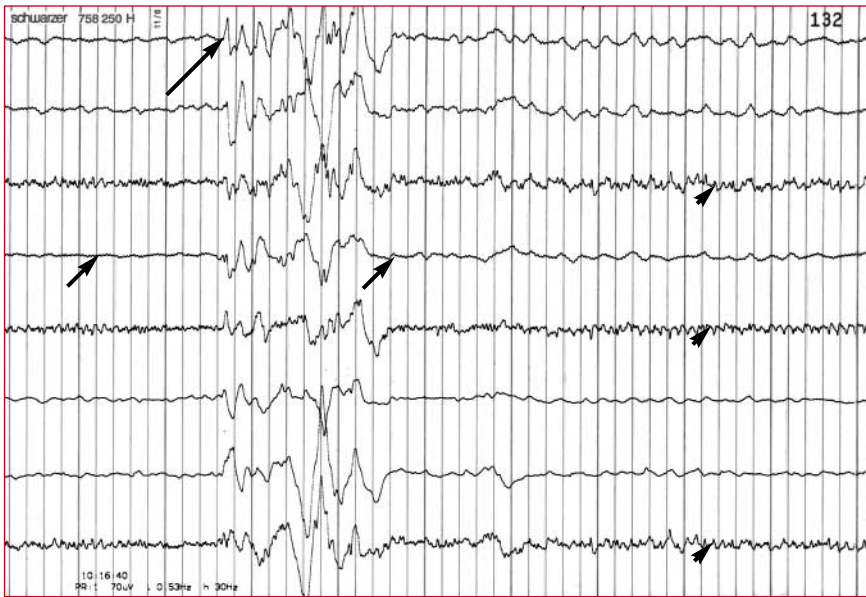


Abb. 2 Elektroenzephalogramm (EEG) bei einem zwei Jahre alten Berner Sennenhund mit paroxysmalen Aktivitäten in allen Ableitungen: Verdacht auf idiopathische Epilepsie. Die Veränderungen scheinen in der ersten Ableitung zu beginnen (langer Pfeil), was bei der Konfiguration des verwendeten Gerätes dem linken Frontalkortex entspricht. Vor und nach den paroxysmalen Aktivitäten zeigt sich normale Hirnaktivität (kurze Pfeile). Die Pfeilspitzen zeigen auf leichte elektromyographische Artefakte in den Ableitungen 3, 5 und 8.



Abb. 3 Computertomogramm eines sieben Jahre alten Golden Retrievers mit sekundärer Epilepsie. Der Patient zeigte seit etwa neun Monaten in zunehmendem Maße epileptische Anfälle, die Therapie mit Antiepileptika war nicht zufrieden stellend. Der sich nach Kontrastmittelgabe weiß darstellende Gehirntumor wurde chirurgisch entfernt und histopathologisch als Oligodendrogliom charakterisiert. Der Patient war nach der Operation eineinhalb Jahre anfallsfrei und hatte vor sechs Monaten ein einziges Rezidiv.

Zusätzlich kann die EEG-Untersuchung helfen, Patienten mit Muskelzittern, Myoklonus und anderen Symptomen von Patienten mit fokalen Anfällen oder fokalem Status epilepticus zu differenzieren. Weiterhin dient das EEG zur groben Lokalisation von Gehirnpathologien (z. B. Tumor) bei der sekundären Epilepsie.

Grundsätzlich sollte ein EEG am anästhesierten Patienten abgeleitet werden, da die Untersuchung ohne Sedation respektive Narkose sehr viele Artefakte ergibt und so häufig nicht auswertbar ist. Die Aufzeichnung dauert ca. 20 bis 30 Minuten, dabei sollten mehrere Narkose- bzw. Schlafstadien durchlaufen werden und sich der Patient in einem ruhigen, lichtgedämpften Raum ohne Durchgangsverkehr befinden.

Wozu Liquoruntersuchung?

Die Entnahme des Liquor cerebrospinalis erfolgt entweder aus der Cisterna magna (subokzipitale Punktion) oder aus dem Spatium subarachnoideale (lumbale Punktion). Unter Praxisbedingungen werden

die Parameter Zellgehalt (Referenzwert: $< 8/3$ Zellen/ μ l) und Proteinkonzentration (Referenzwert: < 25 mg/dl) untersucht. Da die wenigen im Liquor enthaltenen Zellen sehr schnell zugrunde gehen, muss die Liquoruntersuchung unbedingt innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Entnahme durchgeführt werden. Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt ergeben falsch negative Aussagen (Zellgehalt) oder sind überhaupt nicht zu interpretieren (Proteingehalt).

Eine Pleozytose (erhöhte Zellzahl) sowie eine Erhöhung des Proteingehaltes geben in erster Linie Hinweise auf entzündliche Krankheiten. Bei einer Vorbehandlung (Cave: Glukokortikoide!) sind falsch negative Ergebnisse möglich. Einige Neoplasien (z. B. Meningeom, Hämangiosarkom) gehen ebenfalls mit einer starken Pleozytose einher, was die Abgrenzung zu entzündlichen Krankheiten erschwert. Tumorzellen lassen sich dagegen extrem selten nachweisen. Degenerative Prozesse, Anomalien, traumatische und vaskuläre Läsionen sind sowohl mit einem veränderten wie auch mit einem physiologischen Liquor vereinbar.

Die Liquoruntersuchung ist bei allen Patienten indiziert, bei denen die Befunde der neurologischen Untersuchung eine sekundäre Epilepsie signalisieren und/oder ein pathologischer intrakranieller Prozess zu vermuten ist. Wenn zusätzlich weitere Symptome wie z. B. Hyperthermie, Leukozytose, Linksverschiebung im Blutbild und extraneurale Symptome auf einen entzündlich-infektiösen Prozess hindeuten, kann die Liquorpunktion schnell eine Diagnose ergeben und nach bakteriologischer, serologischer oder anderer Untersuchungen (z. B. PCR) sogar eine ätiologische Diagnose liefern. Bei der idiopathischen Epilepsie ergibt die Liquoruntersuchung stets einen physiologischen Befund.

Was leisten CT oder MRT?

Zerebrale Störungen sind in der Regel einer Röntgenuntersuchung nur schwer zugänglich. Organische und funktionelle Erkrankungen des Gehirns erfordern daher häufig Spezialuntersuchungen wie CT oder MRT. Leider limitieren die Untersu-

chungskosten und die Verfügbarkeit der Technik die Zahl der untersuchten Tiere. Das MRT ist bezüglich der Weichteildarstellung und Detailtreue dem CT eindeutig überlegen, das CT wiederum liefert bessere Ergebnisse bei Patienten mit frischen Gehirnblutungen und mit Erkrankungen der knöchernen Strukturen.

Idealerweise sollten alle Hunde und Katzen mit Krampfanfällen auch mit modernen neuroradiologischen Geräten untersucht werden. Tiere, die bei der neurologischen Untersuchung sowie der Blut-, Harn- und Liquoruntersuchung physiologische Befunde aufweisen und im EEG »epileptiforme Aktivitäten« zeigen, sind mit großer Sicherheit an idiopathischer Epilepsie erkrankt. Ein MRT oder CT muss bei solchen Patienten nicht routinemäßig durchgeführt werden, wäre aber sinnvoll, um andere Krankheiten auszuschließen. Persönliche Erfahrungen haben gezeigt, dass die neuroradiologischen Untersuchungen bei den meisten dieser Tiere keinen pathologischen Befund ergeben, doch Ausnahmen bestätigen die Regel.

Im Gegensatz dazu sollte bei Patienten mit unauffälligen neurologischen, Blut- und Harnbefunden, aber vorliegenden Veränderungen in der Liquor- oder EEG-Untersuchung unbedingt eine weitere Abklärung mit CT oder MRT erfolgen. Das Gleiche gilt für Patienten mit permanent vorhandenen neurologischen Ausfä-

len und Verdacht auf symptomatische Epilepsie.

Die MRT- oder CT-Untersuchung kann dazu beitragen, organische Gehirnerkrankungen weiter zu definieren. Gehirntumoren (Abb. 3), Entzündungen, vaskuläre Prozesse, Traumata und Anomalien können meistens direkt erkannt werden. Degenerative Gehirnerkrankungen bilden eine Ausnahme, da sie im MRT nur im Spätstadium diagnostiziert werden.

Danksagung

Ganz herzlich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. Andrea Tipold, Tierärztliche Hochschule Hannover, für die Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

1. Cizinauskas S, Fatzer R, Schenkel M, Gandini G, Jaggy A. Can idiopathic epilepsy be confirmed in cats? 15th annual Symposium of the European Society of Veterinary Neurology, Philadelphia, PA, 26.-29.09.2002
2. Dewey C. Zonisamide therapy for refractory idiopathic epilepsy in dogs. 21st Annual ACVIM Forum 2003, Charlotte, North Carolina.
3. Heldman DE, Holt DE, Brockman SJ, Brown DC. Use of propofol to manage seizure activity after surgical treatment of portosystemic shunts. *J Small Anim Pract* 1999; 40: 590-4.
4. 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: 7-14.
5. Jaggy A, Steffen F. Epileptische Krampfanfälle beim Hund. *Prakt Tierarzt* 1995; 2: 95-102 (Teil I), 3: 191-204 (Teil II), 4: 304-14 (Teil III).
6. Jaggy A, Bernardini, M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. *Clinical and electroencephalographic findings. J Small Anim Pract* 1998; 39: 23-9.
7. Löscher W. Neue Antiepileptika – ein Fortschritt für die Behandlung epileptischer Tiere. *Kleintierprax* 1994; 39: 325-42.
8. Munana KR, Vitek SM, Tarver WB, Saito M, Skeen TM, Sharp NJH, Olby NJ, Haglund MM. Use of vagal nerve stimulation as a treatment for refractory epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221 (7): 977-83.
9. Platt SR. Feline seizure control. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001; 37: 515-7.
10. Platt SR, Haag M. Canine status epilepticus: a retrospective study of 50 cases. *J Small Anim Pract* 2002; 43: 151-3.
11. 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* 1997; 210: 65-71.
12. Ruehlmann D, Podell M, March P. Treatment of partial seizures and seizure-like activity with felbamate in six dogs. *J Small Anim Pract* 2001; 42: 403-8.
13. Steffen F, Grasmück S. Propofol for treatment of refractory seizures in dogs and a cat with intracranial disorders. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 496-9.
14. Vernau KM, LeCouteur RA, Maddison JE. Anticonvulsant drugs. In: *Small Animal Clinical Pharmacology*. Maddison JE, Page SW, Church D, eds. Philadelphia: Saunders 2002; 327-41.

Dr. Kai Rentmeister, Dipl.-ECVN
Klinik für kleine Haustiere
der Tierärztlichen Hochschule Hannover
Bischofsholer Damm 15, 30173 Hannover