

## Krampfanfälle bei Hund und Katze

### Teil 2: Therapie

K. Rentmeister

Der nachfolgende Artikel befasst sich ausschließlich mit der Therapie der *idiopathischen* Epilepsie. Bei Hunden oder Katzen mit *sekundärer* Epilepsie ist die antikonvulsive Therapie natürlich eine wichtige therapiebegleitende Maßnahme, im Zentrum steht jedoch die Behandlung der Grundkrankheit, ein Thema, auf das hier nicht weiter eingegangen werden kann.

Die allgemeine Vorgehensweise und das Management von auftretenden Problemen sollen im Vordergrund dieses Berichts stehen. Ein Beitrag über pharmakokinetische Eigenschaften, Wirkmechanismen, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen von Antikonvulsiva wurde kürzlich von Vernau et al. (15) publiziert. Platt (10) beschreibt ausführlich die Therapie bei Katzen mit Krampfanfällen.

Untersuchungen aus der Schweiz (5) haben gezeigt, dass die Therapieerfolge umso besser sind, je früher mit einer antikonvulsiven Behandlung begonnen wird, je weniger Anfälle ein Hund oder eine Katze zeigt und je älter ein Patient zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns ist. Für den niedergelassenen Tierarzt bedeutet dies, bereits nach dem zweiten oder dritten Anfall eines Patienten therapeutisch tätig zu werden.

Antiepileptika können Epilepsie nicht heilen, aber mehr oder weniger wirksam die Entstehung von Anfällen unterdrücken. Unter rechtzeitiger Behandlung wird etwa ein Drittel der Patienten anfallsfrei, bei ca. einem Drittel verbessert sich die Situation (weniger, kürzere und/oder schwächere Anfälle) und bei ungefähr einem Drittel lassen sich die Krampfanfälle überhaupt nicht beeinflussen oder nehmen zu. Diese Angaben stimmen mit denen in der Humanmedizin überein.

Als Ursache für die Therapieresistenz bei ca. 20-40% aller veterinärmedizini-

schen Patienten wurde Anfang der neunziger Jahre ein Gen identifiziert, das so genannte MDR1-Gen (multi-drug-resistance gene) (8). Dieses Gen kodiert ein Eiweiß (»Transportermolekül«), das verschiedene pharmakologische Wirkstoffe (darunter alle Antikonvulsiva) sofort wieder aus dem intrazellulären Raum der Nervenzelle ausschleust. Dies bedeutet, dass zwar im Serum ausreichende Wirkstoffspiegel gemessen werden, am Wirkungsort selbst aber niemals erreicht werden können. Patienten mit diesem Gen lassen sich mit allen zur Verfügung stehenden Medikamenten nicht erfolgreich behandeln und sind in der Humanmedizin eventuell Kandidaten für einen chirurgischen Eingriff.

### Einstieg in die Behandlung

Der Wirkstoff **Phenobarbital** (z.B. Luminal®) ist bei Hund und Katze nach wie vor das Mittel der Wahl. Wegen der vergleichsweise kurzen Vorlaufzeit von zwei bis drei Wochen lassen sich auch bei Patienten mit hoher Anfallsfrequenz relativ schnell Erfolge erzielen. Phenobarbital wird über die Leber ausgeschieden. Entgegen der landläufigen Meinung ist der Wirkstoff bei – vor Behandlungsbeginn gesunden – Patienten bis auf wenige Ausnahmen nicht hepatotoxisch. Die erhöhten »Leberwerte« unter Behandlung sind lediglich Ausdruck einer gestiegenen Enzymaktivität (»Enzyminduktion«) und nicht einer Leberschädigung (15).

Anders verhält es sich bei **Primidon**, der Vorläufersubstanz von Phenobarbital: Da Primidon, um überhaupt antikonvulsiv wirksam sein zu können, in der Leber erst zu drei Substraten (Phenobarbital, Polyethylmalonsäure und wiederum Primi-

don) metabolisiert werden muss, findet hier tatsächlich eine starke Leberbelastung mit Potenz für dauerhafte Schäden statt. Man geht davon aus, dass von den drei gebildeten Substraten hauptsächlich Phenobarbital antikonvulsiv wirkt (87% der Gesamtwirkung, Primidon 11%, Polyethylmalonsäure 2%) und die beiden quasi unwirksamen Nebenprodukte den Hund nur sedieren. Daher sollte auf diese unnötige Leberbelastung verzichtet werden. Dazu kommt, dass die auf dem Markt erhältlichen Präparate mit dem Wirkstoff Primidon (z. B. Resematil® oder Mylepsinum®) etwa dreimal so teuer sind wie z.B. Luminal®. Nach Meinung von Experten gibt es somit keinen Grund, Primidon den Vorzug vor Phenobarbital zu geben.

Eine Umstellung von Primidon auf Phenobarbital kann ad hoc vollzogen werden. Das Verhältnis für die Umrechnung der Dosierung ist 3,8:1 (250 mg Primidon entsprechen 65 mg Phenobarbital).

**Kaliumbromid** (Dibrobe®) kann sowohl in Kombination als auch als Monotherapie bei Hund und Katze zur Anwendung kommen. Im Gegensatz zu Phenobarbital wird es nicht über die Leber, sondern über die Niere ausgeschieden, eignet sich also bei allen Patienten mit Lebererkrankungen sehr gut als Ersttherapeutikum. Ein Nachteil ist jedoch die lange Vorlaufzeit von drei bis vier Monaten bis ein steady-state, d. h. ein stabiler Serumspiegel, erreicht wird. Daher eignet es sich nicht als erstes Mittel der Wahl bei Patienten mit vielen epileptischen Anfällen. In den letzten Jahren erlebte Kaliumbromid eine Renaissance in der veterinärmedizinischen Epilepsiebehandlung.

Wie bei Phenobarbital muss auch hier regelmäßig der Wirkstoffspiegel bestimmt werden.

Im Gegensatz zum Hund zeigt die Katze gegenüber **Diazepam** keine pharmakologische Toleranz. Da Diazepam bei feline Patienten außerdem eine Halbwertszeit von annähernd 20 Stunden aufweist, lässt es sich alternativ zu Phenobarbital als Dauertherapeutikum einsetzen. Aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen (akute Leberzellnekrose, Hyperaktivität als adverse Reaktion, starke Ap-

**Tab. 1** Dosierung von Antiepileptika

Wirkstoff	Therapie	Dosis
Phenobarbital	Anfangsdosis	2-3 mg/kg KM 2× täglich (Hund) 1-2 mg/kg KM 2× täglich (Katze)
Kaliumbromid	Kombination mit Phenobarbital	20 mg/kg KM 2× täglich (Hund und Katze)
	Monotherapie	20-50 mg/kg KM 2× täglich (Hund und Katze)
Diazepam	Dauertherapie	0,5-1 mg/kg KM 2× täglich (Katze)

petitanregung) ist es aber ein Mittel der zweiten Wahl (10). Eine Ausnahme bilden Katzen, bei denen der Besitzer Schwierigkeiten mit der Einnahme der Phenobarbital-Tabletten hat. Diazepam ist auch in flüssigen Formulierungen erhältlich, wodurch eine regelmäßige Medikamentenapplikation bei vielen Patienten besser realisiert werden kann.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Dosierung der Antiepileptika.

## Richtige Einstellung des Patienten

Um die Dosis für einen Patienten individuell anzupassen (Tab. 2), wird drei Wochen nach Therapiebeginn der Serumspiegel von **Phenobarbital** gemessen. Die Blutentnahme muss zu keiner bestimmten Uhrzeit oder Zeitspanne nach der letzten Tablettengabe erfolgen, da man nach drei Wochen von einem konstanten Blutspiegel ausgehen kann. Die Untersuchung wird von allen gängigen Labors durchgeführt, die Referenzwerte sind je nach Institut unterschiedlich. Es wird empfohlen, den Wirkstoffspiegel im mittleren bis oberen Referenzbereich einzustellen. Bei Patienten mit unbefriedigendem Therapieergebnis kann der Referenzbereich auch leicht überschritten werden.

Hat eine Dosisänderung stattgefunden (auch vom Besitzer), muss der Wirkstoffspiegel grundsätzlich drei Wochen später überprüft werden. Bis ein Patient richtig eingestellt ist, sind oft mehrere Messungen nötig. Auf diese Weise können einige Monate vergehen. Die durchschnittliche Dosis von Phenobarbital bei ausdosierten Patienten liegt dann meis-

**Tab. 2** Einstellung eines Patienten auf Phenobarbital

- Anfangsdosis verabreichen
- Serumspiegel nach drei Wochen kontrollieren
- Dosis ggf. anpassen (mittlerer bis oberer Referenzbereich)
- erneute Überprüfung nach drei Wochen
- Dosis eventuell erneut korrigieren
- usw.
- bei Therapieresistenz Kombination mit zweiter Substanz (z. B. Kaliumbromid)

tens zwischen 5 und 15 mg/kg KM zweimal täglich. Entscheidend ist, die richtige Mischung zwischen Dosis/Serumspiegel, Wohlbefinden des Patienten (Sedierung, Nebenwirkungen der Medikamente) und dem Therapieerfolg (Anfallsfrequenz) zu finden.

Phenobarbital kann frühestens sechs Monate nach einer anfallsfreien Zeit langsam ausgeschlichen werden.

Für **Kaliumbromid** gilt die gleiche Vorgehensweise, allerdings erhöhen sich die Intervalle für die Kontrolle des Serumspiegels auf drei Monate. Der Referenzbereich wird mit 1,0-2,0 mg/ml angegeben (15).

Wirkt das eingesetzte Medikament nicht ausreichend antikonvulsiv, sollte es grundsätzlich zuerst austherapiert werden, bevor die Behandlung umgestellt oder verändert wird. Wenn sich auch dann kein Therapieerfolg einstellt, wird eine zweite Substanz dazugegeben (Kombinationstherapie). Auf keinen Fall darf ein abrupter Wechsel auf ein anderes Medikament erfolgen. Erst nachdem die zweite Substanz etabliert ist, kann der erste Wirkstoff eventuell langsam ausgeschlichen oder reduziert werden (z.B. bei Nebenwirkungen). Empfohlen wird eine

Kombinationstherapie von Phenobarbital (meistens Ersttherapeutikum) mit Kaliumbromid.

Sollte auch die Kombinationstherapie nicht oder nur gering effektiv sein, handelt es sich wahrscheinlich um einen therapieresistenten Patienten (siehe Einleitung). Bei diesen Tieren können die Medikamente auf den unteren oder mittleren Referenzbereich eingestellt oder sogar ganz ausgeschlichen werden (Patienten ohne medikamentöse Beeinflussung der Anfälle, aber mit Nebenwirkungen).

## Humanmedizinische Medikamente

In der Humanmedizin kommt mittlerweile eine Vielzahl von Substanzen aus mehreren Arzneimittelgenerationen erfolgreich zum Einsatz. Die in der Tiermedizin verwendeten Wirkstoffe Phenobarbital und Kaliumbromid werden dagegen wegen der relativ schlechteren Verträglichkeit und Nebenwirkungen, die beim Menschen natürlich eine größere Rolle spielen, immer seltener verschrieben.

Die für den Menschen neu entwickelten Medikamente wurden in vielen Studien auch an unseren Haustieren erprobt. Aufgrund unterschiedlicher Pharmakokinetik, vor allem der beschleunigten Elimination aus dem Organismus mit Halbwertszeiten von nur ein bis zwei Stunden, sind alle diese Präparate zur Dauerbehandlung bei Hund und Katze prinzipiell nicht geeignet. Bei einigen Substanzen (z.B. Vigabatrin) konnten auch schwere Nebenwirkungen beobachtet werden. Über den Einsatz von Felbamat liegen vereinzelte Fallberichte aus der Tiermedizin vor (13). Da keine umfassenden Studien an einer ausreichend großen Patientenzahl durchgeführt wurden, ist ein (routinemäßiger) Einsatz dieser sehr teuren Substanz in der tierärztlichen Praxis nicht gerechtfertigt. Die Anwendung von Zonisamid in Kombination mit Phenobarbital verminderte beim Hund in wenigen Fällen die Anfallsfrequenz bei chronischer Epilepsie (2).

## Therapie des Status epilepticus

Ein Status epilepticus ist ein absoluter Notfall und immer eine lebensbedrohliche Situation: Je nach Literaturangabe sterben ein Viertel (11) bis die Hälfte (3) der Patienten oder werden im Anschluss euthanasiert. Das Krampfgeschehen muss so schnell wie möglich beendet werden. Folgende Medikamente kommen bei Hund und Katze zum Einsatz:

**Diazepam:** 1-2 mg/kg KM intravenös. Die Gabe kann jeweils im Abstand von fünf Minuten ein- bis zweimal wiederholt werden. Hat sich der Patient nach einer dreimaligen Applikation nicht erholt oder fängt nach kurzer Zeit wieder an zu krampfen, muss auf ein länger wirksames Antiepileptikum gewechselt werden, wie

**Phenobarbital:** 2-4 mg/kg KM intravenös. Die Substanz kann bis zu einer Gesamtdosis von 12-24 mg/kg KM in mehreren Einzeldosen im Abstand von 20-30 Minuten oder als einmalige »loading dose« verabreicht werden. Sistieren die epileptischen Anfälle auch unter dieser Medikation nicht, muss der Patient in Vollnarkose gelegt werden, vorzugsweise mit

**Pentobarbital:** 3-15 mg/kg KM nach Wirkung oder

**Propofol:** In zwei neueren Studien (4, 14) konnten bei Patienten, die auf alle drei oben genannten Medikamente nicht ansprachen, refraktäre Anfälle erfolgreich mit Propofol beendet werden (2-8 mg/kg KM als Bolus, danach nach Wirkung).

Der so ruhig gestellte Patient ist ein Intensivpatient, d. h. er muss intubiert und intensiv überwacht werden: Temperaturkontrolle, Atmung, Sauerstoffsättigung, Dauer-EEG falls vorhanden, weiche Lagerung, Infusionsbehandlung, Blasenkontrolle etc.

Die einmalige Applikation von Methylprednisolon (15 mg/kg KM) zur Vorbeugung eines Hirnödems bei Patienten mit Status epilepticus ist vertretbar.

## Neue Behandlungsmethoden für Tiere?

### Chirurgie

In der Humanmedizin wird bei selektierten therapieresistenten Patienten eine chirurgische Behandlung durchgeführt. Dabei wird der epileptogene Fokus mittels Thermokauterisation zerstört oder konventionell chirurgisch reseziert. In der Tiermedizin wird dies auch in den nächsten Jahren nicht möglich sein. Erstens fehlen die diagnostischen Möglichkeiten, den Fokus exakt zu lokalisieren (24-h-Dauer-EEG, intrakranielles EEG mit Tiefenelektroden, moderne bildgebende Verfahren wie z. B. Positronen-Emissions-Tomographie – PET). Zweitens muss die Operation unter Lokalanästhesie am wachen und »sprechfähigen« Patienten durchgeführt werden, um lebenswichtige Zentren im Gehirn nicht zu verletzen. Die Epilepsiechirurgie wird daher auf experimentelle Studien in Spezialinstituten beschränkt bleiben.

### Vagusstimulation

Die Vagusstimulation ist ein neues Verfahren, das in der Humanmedizin bereits bei über 10000 therapieresistenten Personen eingesetzt wurde, teilweise mit guten Erfolgen. Sie beruht auf folgendem Prinzip: Der linke Truncus vagosympathicus wird durch einen subkutan implantierten Stimulator über dünne Elektroden kontinuierlich gereizt. Die Reizströme werden über die sensible Afferenz des zehnten Gehirnnerven in dessen Kerngebiet (Nucleus solitarius) und von dort über zentrale Bahnen in kortikale und subkortikale Regionen weitergeleitet. Die permanente Stimulation führt zu einer herabgesetzten Krampfneigung, nachweisbar als messbare Veränderungen im EEG. In der Tiermedizin liegt bisher nur eine Studie über diese interessante Therapiemöglichkeit vor (9). Die zu erwartenden hohen Kosten werden dieses Verfahren auch in Zukunft auf wenige genau definierte Patienten reduzieren.

## Die häufigsten Behandlungsfehler

- Überhaupt keine oder nicht ausreichende Diagnostik.
- Zu später Behandlungsbeginn.
- Mangelnde Information des Besitzers über die Anlaufphase einer Medikation bis zum Erreichen des steady state, die Nebenwirkungen, die Notwendigkeit der konstanten Gabe des Medikamentes und die Risiken eines plötzlichen Therapieabbruchs oder der eigenmächtigen Dosisänderung. Es handelt sich in der Regel um eine lebenslange Therapie. Um dafür eine optimale Compliance des Besitzers zu erreichen, ist ein ausführliches Beratungsgespräch unbedingt notwendig. Ein Informationsblatt für den Besitzer stellt ein gutes Hilfsmittel dar.
- Die falsche oder zu niedrige Dosierung der Medikamente ist eine häufige Ursache für erfolglose Behandlungen. Dadurch geht unnötig Zeit verloren, denn je länger die Anfälle nicht richtig therapiert werden, desto schlechter ist die Chance, einen Patienten erfolgreich zu managen.
- Verfrühter Wechsel auf ein anderes Präparat, ohne das erste auszudosieren.
- Abrupter Präparatwechsel, ohne das Medikament auszuschleichen.
- Keine Überprüfung der Wirkstoffspiegel. Hier wird leider häufig an der falschen Stelle gespart. Eine regelmäßige Kontrolle bis zur erfolgreichen Einstellung und auch im weiteren Therapieverlauf (mindestens alle sechs Monate) ist entscheidend für den Therapieerfolg. Der Besitzer wird bei entsprechender Aufklärung sicher seine Einwilligung geben. Jeder Status epilepticus mit Klinikaufenthalt (der durch korrekte Einstellung eventuell vermieden wird) kostet ein Vielfaches einer einfachen Laboruntersuchung.
- Verfrühte Euthanasie ohne alle therapeutischen Möglichkeiten auszuschöpfen.

- Der Besitzer wechselt die Dosis nach Belieben und in Abhängigkeit der Tagesform des Patienten. Dies macht sowohl die Therapiekontrolle als auch eine erfolgreiche Behandlung unmöglich.

## Therapiebegleitende Maßnahmen durch den Besitzer

Der Besitzer eines an Epilepsie erkrankten Tieres erkennt die Entstehung eines epileptischen Anfalls meistens schon im Prodromalstadium. In dieser Phase ist es möglich, beruhigend auf das Tier einzuwirken und damit die Schwere des Anfalls zu dämpfen oder den Anfall sogar zu vermeiden.

Während eines Krampfanfalls soll nichts unternommen, sondern abgewartet werden, bis der Anfall vorüber ist (es wurden schon viele Besitzer von ihren krampfenden Hunden gebissen!). Falls nötig können (spitze) Gegenstände aus dem Weg geräumt werden, um Verletzungen des Tieres vorzubeugen.

Nach einem Anfall kann der Besitzer – möglichst nur nach Rücksprache mit dem Tierarzt – Diazepam (einmalige Maximaldosis von 1 mg/kg KM) verabreichen, entweder als Zäpfchen oder als rektale Spritze. Auch die intranasale Applikation ist möglich. Eine Indikation hierfür besteht bei Patienten, die bereits den zwei-

ten Anfall innerhalb kurzer Zeit haben oder zu Clustern neigen.

Bei unklaren Verhaltensstörungen oder Epilepsieverdacht kann ein vom Besitzer angefertigtes Video sehr hilfreich sein.

Der Besitzer sollte einen Anfallskalender führen (Datum, Dauer, Art und Schwere der Anfälle). So wird eine therapiebegleitende Beratung erleichtert und der Therapieerfolg auch für den Halter objektiv erkennbar.

## 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. Gandini G, Flühmann G, Brini E, Cizinauskas S, Jaggy A. Status epilepticus in the dog: retrospective evaluation of 41 cases. 16th annual Symposium of the European Society of Veterinary Neurology, Prague, Czech Republic, 26./27.09.2003.
4. 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.
5. 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.
6. 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).
7. 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.
8. Löscher W. Neue Antiepileptika – ein Fortschritt für die Behandlung epileptischer Tiere. Kleintierprax 1994; 39: 325-42.
9. 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.
10. Platt SR. Feline seizure control. J Am Anim Hosp Assoc 2001; 37: 515-7.
11. Platt SR, Haag M. Canine status epilepticus: a retrospective study of 50 cases. J Small Anim Pract 2002; 43: 151-3.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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

## ERRATUM

Beim **klinischen Fall in der Ausgabe 4/03 der »Tierärztlichen Praxis«** (Jurina K, Scharvogel S. Impressionsfraktur des Schädels bei einem Hund

nach Bissverletzung. Tierärztl Prax 2003; 31 [K]: 218; 234-7) ist die aktuelle Korrespondenzadresse angegeben. Die Behandlung des Hundes und die

Aufarbeitung des Falles erfolgten jedoch während der Tätigkeit der Autoren an der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig.