

Aus der Universitätsklinik für Kleintiere<sup>1</sup>, Department für Kleintiere und Pferde, und der Anstaltsapotheke<sup>2</sup> der Veterinärmedizinischen Universität Wien

## Orale antiepileptische Behandlungsmöglichkeiten für Katzen

R. MIKSCHA<sup>1</sup>, A. LIEBHART<sup>2</sup> und A. PAKOZDY<sup>1\*</sup>

eingelangt am 19. August 2014  
angenommen am 23. Oktober 2014

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Katze, orale Therapiemöglichkeiten, Phenobarbital, Antiepileptika.

**Keywords:** epilepsy, cats, oral therapy, phenobarbital, antiepileptic drugs

### Zusammenfassung

Epilepsie zählt zu den häufigsten feline neurologischen Leiden. Zur Therapie wird vorzugsweise Phenobarbital eingesetzt. Es wurden jedoch bereits andere Medikamente erfolgreich getestet. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, anhand der Literatur die oralen Therapiemöglichkeiten bei feliner idiopathischer Epilepsie zu erfassen, mögliche Medikamente bezüglich ihrer Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Applikationshäufigkeit gegenüberzustellen und eine Entscheidungshilfe in Hinsicht auf die Therapiewahl beziehungsweise einen Leitfaden bezüglich Therapiemöglichkeiten zu formulieren. Es wurden insgesamt 14 Arzneistoffe mit Angaben zu antiepileptischer Therapie bei Katzen in der Literatur gefunden. Die Autoren können aufgrund der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Nebenwirkungen und klinischer Erfahrung einerseits die Wirkstoffe Phenobarbital, Zonisamid und Levetiracetam empfehlen und andererseits Gabapentin, Pregabalin, Bromide, Diazepam, Carbamazepin, Propentofyllin, Taurin und Topiramat nur bedingt empfehlen. Primidon, Phenytoin und Valproinsäure können nicht empfohlen werden. Nach Überprüfung der Evidenz der Literaturstellen konnte gezeigt werden, dass sich das Wissen über

### Summary

#### Options for oral antiepileptic therapy in cats

#### Introduction

Epilepsy is one of the most frequent ailments in feline neurology. Phenobarbital is the most common anticonvulsant used to treat feline epilepsy, but many other drugs have been tested. We report a study to detect oral treatment options for idiopathic epilepsy and to compare the efficacy, side effects and application frequency of different drugs. The aim was to offer guidance for therapeutic decisions.

#### Materials and Methods

This paper summarizes and discusses several peroral options for the treatment of feline epilepsy. The literature is critically analysed and with regard to type and evidence and, in the case of studies, to type, number of propositi and period. Recent specialist books and scientific search engines like Pubmed, Ovid, Google scholar and Scopus were used for literature research. Additionally, reference lists were used to find related records and primary literature on feline epilepsy and diverse anticonvulsants.

#### Results

Fourteen drugs were described in the literature as anticonvulsants for use in feline epilepsy. Based on their pharmacokinetics, pharmacodynamics, side effects and clinical experience, the authors recommend phenobarbital, zonisamide and levetiracetam for clinical use in epileptic cats. The use of gabapentin, pregabalin, bromide, diazepam, carbamazepine, propentofylline, taurin and topiramat is possible; primidone, phenytoin and valproic acid are not recommended. A review of the studies made it obvious that the knowledge about therapy options in feline epilepsy is only based on weak evidence. Information on antiepileptic therapy in cats is founded on expert opinions, case reports (Class IV) and a small number of prospective and retrospective studies (Class III). Not a single Class I study (placebo controlled, randomized, double blind trial), describing the clinical efficacy is available. Furthermore, the studies are frequently marred by the use of a small number of cats, insufficient time of observation, the simultaneous administration of different anticonvulsive drugs and the lack of comparative studies.

\*E-Mail: akos.pakozdy@vetmeduni.ac.at

die Behandlungsmöglichkeiten feliner Epilepsie auf schwache Evidenz stützt. Die Angaben zur Behandlung feliner Epilepsie und klinischen Wirksamkeit verschiedener Antiepileptika beruhen hauptsächlich auf Expertenmeinungen, Fallberichten (Kategorie IV) und auf wenigen prospektiven und retrospektiven Studien (Kategorie III). Es existieren keine Kategorie I und Kategorie II Studien (Placebo-kontrollierte, randomisierte und doppelt verblinde Studien). Eine meist geringe Probandenzahl, geringe Beobachtungszeiträume, gleichzeitige Verabreichung verschiedener Antikonvulsiva und fehlende Vergleichsstudien führen zu einer weiteren Evidenz-Reduzierung. Placebo-verblinde Studien und Vergleichsstudien zur Gegenüberstellung verschiedener Antikonvulsiva sind notwendig, um einen aussagekräftigeren Therapieplan erstellen zu können. Entscheidend sind zusätzlich die Anzahl der Patienten und der Beobachtungszeitraum. Beide sollen nach Tunlichkeit erhöht beziehungsweise verlängert werden. Bis dahin kann die Therapie nur auf der vorhandenen schwachen Evidenz basieren.

## ■ Einleitung

Im Bereich der Neurologie zählt die Epilepsie bei der Katze zu einem der häufigsten Leiden (THOMAS u. DEWEY, 2008). Die Prävalenz wird, gemessen an der Population verschiedener Kliniken, je nach Autor mit 0,5–3,5 % angegeben (SCHWARZ-PORSCHE u. KAISER, 1989; PÁKOZDY et al., 2010).

Bezüglich des Therapiestarts bei epileptischen Katzen betonen die Experten zwei Aspekte. Einerseits wird beschrieben, dass ein einmaliger epileptischer Anfall keiner Langzeittherapie bedarf. Kommt es jedoch zur Häufung der Anfälle oder zur Ausbildung eines *Status epilepticus*, ist eine antikonulsive Therapie durchaus indiziert (PLATT, 2001). Manche Autoren betonen die Notwendigkeit einer aggressiven Therapie schon nach wenigen epileptischen Anfällen (QUESNEL et al., 1997). Eine retrospektive Studie hat gezeigt, dass ein früher Therapiestart mit einem besseren Outcome in Verbindung gebracht werden kann (PAKOZDY et al., 2013). Auch eine weitere Expertin ist der Meinung, dass die Therapie so rasch als möglich gestartet werden sollte, da es bei jedem Anfall zu einer Zerstörung von Gehirnstrukturen kommt. Dies kann zu einem kindling-ähnlichen Effekt, also einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens weiterer Anfälle, führen (RUSBRIDGE, 2005). Auch die Langzeitkontrolle verbessert sich bei frühem Therapiestart (THOMAS u. DEWEY, 2008).

Vier Anhaltspunkte erleichtern die Entscheidung zum Therapiestart (RUSBRIDGE, 2005):

- Die Frequenz der Anfälle ist höher als ein Anfall in zwölf Wochen
- Es kommt zur Ausbildung von Clusteranfällen oder *Status epilepticus*
- Die Anfallsdauer überschreitet 5 min
- Die Frequenz der Anfälle nimmt stetig zu

## Conclusion

Based on the literature, there is a need for additional studies with a higher degree of evidence, such as placebo-blinded and comparative studies, to determine a meaningful treatment regime. Additionally, it is important to increase the number of patients and extend the observation period. Until such work is undertaken, the treatment of epilepsy can only be based on poor evidence.

**Abkürzungsverzeichnis:** Br = Bromid; CBZ = Carbamazepin; GABA = Gamma(γ)-Aminobuttersäure; GP = Gabapentin; ILAE = International League Against Epilepsy; LEV = Levetiracetam; PB = Phenobarbital; VPA = Valproinsäure; ZON = Zonisamid

Das Ziel einer medikamentellen Therapie ist eine Reduktion der Anfälle auf ein Minimum beziehungsweise das Erreichen kompletter Anfallsfreiheit, eine Verminderung der Anfallsstärke, möglichst geringe Nebenwirkungen und die Wiederherstellung einer guten Lebensqualität für das Tier und den Besitzer. Dabei müssen die möglichen Risiken weiterer Anfälle den Risiken einer medikamentellen Therapie gegenübergestellt werden (THOMAS u. DEWEY, 2008). In der Regel ist eine Langzeittherapie erforderlich.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, anhand der gefundenen Literatur die oralen Therapiemöglichkeiten bei feliner idiopathischer Epilepsie zu erfassen, mögliche Medikamente bezüglich ihrer Wirksamkeit, auftretenden Nebenwirkungen und Applikationshäufigkeit gegenüberzustellen und eine Entscheidungshilfe hinsichtlich der Therapiewahl und einen Leitfaden bezüglich der Therapiemöglichkeiten zu formulieren.

## ■ Material und Methode

Die herangezogene Literatur wird in diesem Review unter kritischen Gesichtspunkten betrachtet und hinsichtlich ihrer Aussagekraft (Art und Evidenz der Literatur und im Falle von Studien Durchführungsweise, Anzahl der Tiere/Studie, Dauer der Studie) beurteilt. Aufgrund überwiegend englischsprachiger Literatur soll diese Zusammenfassung diverser Publikationen für den deutschsprachigen Raum verfasst werden.

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden einerseits neuere Neurologie- und Pharmakologiebücher sowohl aus dem Veterinär- als auch aus dem Humanbereich herangezogen. Weiters wurden Recherchen mittels Internet durchgeführt. Dabei kamen die wissenschaftlichen Suchmaschinen PubMed, Ovid, Google scholar und Scopus zum Einsatz. Als Suchbegriffe wurden folgende Ausdrücke verwendet: „epilepsy cat“\*, „feline epilepsy“, „Epilepsie Katze“, „antiepileptic drug\* cat“\*, „idiopathic epilepsy cat“\*, „idiopathic Epilepsie Katze“, „seizure\* cat“\* und „therapy epileptic

cat\*\* beziehungsweise „Epilepsie Therapie Katze“. Gefundene Medikamente wurden dann wiederum hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und klinischen Verwendung bei der Katze analysiert. Weiters zogen wir den Austria Codex als Quelle für die Handelsnamen diverser Wirkstoffe heran. Zusätzlich wurden die Referenzlisten diverser Publikationen für die weitere Suche herangezogen.

Um eine Therapieempfehlung geben zu können, werden die Applikationshäufigkeit und die Nebenwirkungen gegenübergestellt. Andererseits wird die herangezogene Literatur hinsichtlich ihrer Aussagekraft (Art der Studie/Literatur, Probandenzahl, Behandlungszeitraum) beurteilt. Hierfür wird die Richtlinie zur Beurteilung der Evidenz von Studien, entwickelt von der International League Against Epilepsy (ILAE), herangezogen. In die Kategorie I und II fallen Placebo-kontrollierte, randomisierte und doppelverblindete Studien, welche eine hohe Anzahl an Fällen aufweisen. Open-Label-Studien gehören der Kategorie III an und Kategorie IV inkludiert Expertenmeinungen und Fallbeschreibungen (GLAUSER et al., 2006).

## ■ Ergebnisse

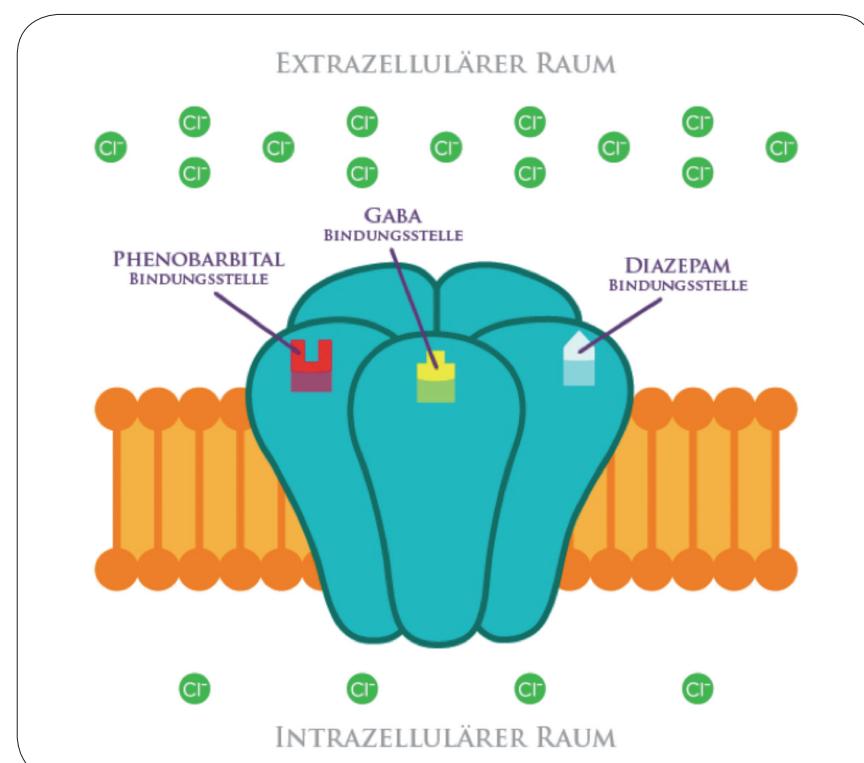
### Phenobarbital

Phenobarbital (PB) zählt zur Gruppe der Barbiturate und kann in der Veterinärmedizin im Zuge der Anästhesie, zur Behandlung von Epilepsie und Angstzuständen und als sedatives Hypnotikum eingesetzt werden (HEYER u. MACDONALD, 1982; TWYMAN et al., 1989). Im Bereich der feline Epilepsietherapie gilt PB als bevorzugtes Mittel (DEWEY, 2006; THOMAS u. DEWEY, 2008)

Pharmakodynamik: Die antiepileptische Wirkung von PB beruht auf mehreren Mechanismen. Bedingt durch die Bindung an  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)<sub>A</sub>-Rezeptoren kommt es zu einer Potenzierung der inhibitorischen Wirkung von GABA auf die neuronale Erregbarkeit. Die Bindung bewirkt eine verlängerte Öffnung der postsynaptischen Chlorid-Kanäle, also eine Verstärkung der GABA-Effizienz, wodurch es zu einem vermehrten Einstrom von Chloridionen kommt. Folglich führt dies zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran (TWYMAN et al., 1989; s. Abb. 1). In einer Studie aus dem Jahr 1982 wurde festgestellt, dass PB, verabreicht in hohen Konzentrationen, zu einer Blockierung des präsynaptischen Kalziumeinstroms und somit zu einer Verminderung der Aktionspotenziale führt (HEYER u. MACDONALD, 1982).

Pharmakokinetik: Phenobarbital wird nach peroraler Aufnahme schnell resorbiert. Nach einer einmaligen oralen Verabreichung von

10 mg/kg PB ergab sich eine Absorptionshalbwertszeit von 0,382 h, ein PB-Peak nach 1–1,5 h, gefolgt von einem Serum-PB-Konzentrationsplateau von 13,5 µg/ml für zirka 10 h. Die Eliminationshalbwertszeit und die Bioverfügbarkeit betrugen 76,1 h bzw. 1,20 %. Demzufolge erweist sich PB hinsichtlich seiner pharmakokinetischen Eigenschaften als geeignetes Antiepileptikum bei der Katze (COCHRANE et al., 1990a). Um die Pharmakokinetik von PB nach oraler Gabe von 5 mg/kg über einen längeren Zeitraum in Erfahrung zu bringen, wurde eine Studie gestartet, welche zu dem Ergebnis führte, dass sich die Eliminationshalbwertszeit im Vergleich zur einmaligen Verabreichung auf 43,4 h verringerte. Dies kann einerseits durch die unterschiedlichen Versuchsgruppen oder durch eine Erhöhung der Enzymaktivität, und somit eine schnellere Verstoffwechselung von PB in der Leber, bedingt sein (COCHRANE et al., 1990b). Phenobarbital wird primär in der Leber verstoffwechselt und nur ein Drittel wird unverändert über den Harn ausgeschieden. Es besitzt die Fähigkeit, die Zytochrom-P45-Enzymaktivität in der Leber zu induzieren. Dadurch kann es bei langdauernder Verabreichung zu einer Verminderung der Eliminationshalbwertszeit kommen (PODELL, 2013). Eine Steady-State-Konzentration wird bei kontinuierlicher Verabreichung nach zirka zehn Tagen erreicht (SCHWARZ-PORSCHE u. KAISER, 1989).



**Abb. 1:** Schematische Darstellung von Chlorid-Kanälen. Durch die Bindung von Barbiturat (Phenobarbital), Benzodiazepinen (Diazepam) oder  $\gamma$ -Aminobuttersäuren (GABA) kommt es zu einer erhöhten Permeabilität für Chloridionen und dadurch zu einem vermehrten Einstrom von Chloridionen. Dieses führt zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran./ Chloride channels at the cell membrane: binding of barbiturates (like phenobarbital), benzodiazepines (like diazepam) or GABA increases the permeability for chloride ions leading to hyperpolarisation of the cell membrane.

**Nebenwirkungen:** Zu den Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit PB bei der Katze zählen unter anderem vorübergehende Sedation, Ataxie, vermehrter Appetit und Gewichtszunahme (QUESNEL et al., 1997; PÁKOZDY et al., 2013). Ab einer PB-Serumkonzentration von  $>140 \mu\text{mol/l}$  zeigte sich eine persistierende oder langandauernde Sedierung. In Einzelfällen kam es zu generalisierten Hautblutungen auf Grund einer Thrombozytopenie (QUESNEL et al., 1997). Es wurde ein negativer Einfluss von PB auf die Blutgerinnungsfaktoren bei der Katze gezeigt, welcher mittels Vitamin K-Substitution reduziert werden konnte (SOLOMON et al., 1974). Zusätzlich wurden Lethargie, Erbrechen, Ödembildung an den Extremitäten und generalisierter Juckreiz, begleitet von einer Leukopenie, Neutropenie und einer PB-Serumkonzentration von  $143 \mu\text{l/l}$ , beschrieben (QUESNEL et al., 1997). DUCOTE et al. (1999) schilderten in einem Fallbericht unter anderem reversible Lethargie, Anorexie und Ataxie, vergrößerte Lymphknoten und zahlreiche ulzerative und exsudative Maulhöhlenläsionen. Pseudolymphomähnliche Reaktionen bei der Katze nach Gabe von PB sind bis heute noch nicht genau beschrieben. Es gibt einen weiteren Fall, der ebenfalls über eine enorme Lymphknotenschwellung, drei Wochen nach Therapiestart, berichtete, welche jedoch nach Therapieschluss wieder verschwand (BAHO et al., 2011). Im Allgemeinen ergaben die Blutanalysen keine signifikanten Veränderungen während der Therapie. Bei einzelnen Tieren kam es zu einer Thrombozytopenie, Neutropenie und einer leichten Erhöhung der ALT. Die Tiere hatten keinerlei Symptome einer Lebererkrankung (QUESNEL et al., 1997). Bei PÁKOZDY et al. (2013) hingegen kam es bei 4/36 beziehungsweise 11/36 Katzen zu einer Erhöhung der A P und der ALT.

**Klinische Verwendung:** In einer Studie aus dem Jahr 2010 zeigten 40–50 % der Tiere Anfallsfreiheit, 20 % konnten gut (ein bis fünf Anfälle/Jahr) und 10–15 % moderat (sechs bis zehn Anfälle/Jahr) kontrolliert werden. Nur bei 30 % der Patienten kam es weiterhin zu mehr als zehn Anfällen pro Jahr. Das bedeutet, dass bei 50–80 % der Katzen mit primärer Epilepsie die Therapie mit PB einen exzellenten bis akzeptablen Therapieerfolg zeigte (PÁKOZDY et al., 2013). FINNERTY et al. (2014) konnten bei 28 von 30 Katzen (93 %) eine Anfallsreduktion um  $\geq 50 \%$  zeigen. Die Dosierung von PB schwankte je nach Tier zwischen 1,5–8,6 mg/kg am Tag und die PB-Serum-Konzentrationen lagen im Bereich zwischen 15 und 45 µg/ml. Die Initialdosis für Katzen liegt bei 2,5 mg/kg p.o. alle 12 h. Anschließend muss die Dosierung hinsichtlich der erfolgten Anfallskontrolle, der auftretenden Nebenwirkungen und etwaigen Blutparameterveränderungen an jeden Patienten individuell angepasst werden. Zwei Wochen nach Initialdosierung oder nach Dosierungsänderungen soll die PB-Serumkonzentration kontrolliert werden (THOMAS u. DEWEY, 2008). Der Referenzbereich liegt bei 23–30 µg/ml (SMITH BAILEY u. DEWEY,

2009). Dieser kann bei der Katze jedoch nur ungefähr bestimmt werden, da individuelle Unterschiede bestehen (DUCOTE et al., 1999). Bei Langzeittherapie sollte der PB-Serumkonzentrationsspiegel alle drei bis sechs Monate kontrolliert werden, da es hier zu einer Beeinflussung, genauer gesagt einer Erhöhung der Metabolisierung von PB durch PB selbst, kommt und somit mit einer Verminderung der Konzentration im Serum gerechnet werden kann. Dieses Phänomen ist jedoch im Vergleich zum Hund bei der Katze nicht so stark ausgeprägt (BOOTHE, 1998). Es wurde gezeigt, dass Katzen unter gleicher Therapie unterschiedlich ansprechen. 1,2–3,9 mg/kg PB alle 12 h führten bei einigen zu einem optimalen Serumkonzentrationsspiegel, bei anderen wiederum zu toxischen Konzentrationen. Weiters fand man heraus, dass eine Verabreichung von Kortikosteroiden während einer Langzeittherapie mit PB die Serumkonzentration von PB beeinflusst. Wurde die Dosierung der Kortikosteroide erhöht, kam es zu einer Verminderung der Serum-PB-Konzentration. Demzufolge sind höhere Dosierungen von PB bei gleichzeitiger Kortikoidgabe zu überlegen. Deshalb ist es wichtig, bei Katzen die Serum-PB-Konzentration kontinuierlich und in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren (QUESNEL et al., 1997).

### Bromide

**Pharmakodynamik:** Es gibt keine genauen Erkenntnisse zu den Wirkungsmechanismen von Bromiden (Br). Es wird aber angenommen, dass der sedierende und antikonvulsive Effekt durch die Passage von Br-Ionen durch Chloridkanäle erfolgt, wodurch es zu einer Steigerung der Membranspannung kommt (BOOTHE, 1998; POTSCHEKA et al., 2009). Des Weiteren wird eine vermehrte Bildung hemmender Synapsen durch Br beschrieben (POTSCHEKA et al., 2009; VOLK u. LODERSTEDT, 2011).

**Pharmakokinetik:** Nach oraler Applikation kommt es zur intestinalen Resorption und einer kompletten renalen Ausscheidung (VOLK u. LODERSTEDT, 2011). Bei der Verabreichung von 15 mg/kg KBr p.o. BID konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden: Die maximale Br-Serumkonzentration lag bei 1,1 mg/ml, die Eliminationshalbwertszeit betrug 1,6 Wochen und die Steady-State-Konzentration wurde nach 5,3 Wochen erzielt. Bei einer oralen Verabreichung von Br in einer Dosierung von 30 mg/kg/d wurde nach zwei Wochen eine therapeutische Konzentration erreicht (BOOTHE et al., 2002). Zum Therapiestart kann eine Loading dose in Höhe von 450–600 mg/kg verabreicht werden (BOOTHE, 1998).

**Nebenwirkungen:** Bei Katzen können nach Br-Applikation massive Nebenwirkungen auftreten. Mit einer Br-Dosierung von 24,2 mg/kg/d kam es zum Auftreten von Nebenwirkungen. Neben Apathie, Polydipsie, Erbrechen und Gewichtszunahme entwickelten einige Katzen bereits zwei Wochen bis 23 Monate nach

Therapiestart Husten (BOOTHE et al., 2002). Eine Studie aus dem Jahr 2001 beschreibt ebenfalls die Ausbildung einer Erkrankung der unteren Atemwege. Von 26 mit KBr behandelten Katzen entwickelten elf innerhalb von sieben Wochen bis 14 Monaten Husten. Röntgenaufnahmen der Thoraxe aller Katzen und Bronchioalveolarlavagen zweier Patienten ergaben peribronchiale Verschattungen und eine eosinophile beziehungsweise eine gemischte neutrophile und eosinophile Entzündungsreaktion (ORBOVICH-WAGNER, 2001). Neben bronchialer Lungenzeichnung in Vergesellschaftung mit peribronchialen Verschattungen zu Beginn der Symptome konnten ebenso Veränderungen im Lungenfeld noch sieben Monate nach Beenden von KBr verifiziert werden (BERTOLANI et al., 2012). Erst nach Absetzen von KBr kam es zu einer Rückbildung der Symptome (ORBOVICH-WAGNER, 2001). Volk untersuchte die KBr-Verabreichung bei neun Katzen. Dabei kam es bei 67 % zu respiratorischen Symptomen in einem Zeitraum von 8,2 Monaten und nur bei 50 % führte ein Absetzen der Br zu einer Besserung (VOLK et al., 2006). Als zugrunde liegende Ursache wird ein allergischer Prozess bedingt durch Br-Applikation angenommen, da kein Zusammenhang zwischen der Ausbildung von respiratorischen Symptomen und der Dosierung beziehungsweise der Therapiedauer hergestellt werden konnte. Vermutlich kommt es durch die Beeinflussung der Chloridkanäle zu Veränderungen der mukoziliären Funktion (BOOTHE et al., 2002; KLÄNG et al., 2012).

**Klinische Verwendung:** Bromide können in Form von KBr und NaBr in einer Dosierung von 30 mg/kg/d verabreicht werden (BOOTHE, 1998). Aufgrund der renalen Ausscheidung, der dadurch bedingten Schonung der Leber und einer, im Vergleich zu PB, langen Eliminationshalbwertszeit erhoffte man sich einen guten Therapieerfolg (SMITH BAILEY u. DEWEY, 2009). Ein Therapieerfolg, also die Minimierung der Anfälle, setzte bei Patienten mit einer mittleren Dosierung von 24,2 mg/kg/d bei nur sechs von 17 Katzen, also bei zirka 35 % ein. Von diesen sechs Katzen wurde jedoch annähernd die Hälfte zusätzlich mit PB therapiert. VOLK et al. (2006) beschrieben im Gegensatz dazu einen Therapieerfolg von 89 %. Wegen der enormen Nebenwirkungen, vor allem auf den Respirationstrakt der Katze (bei 35–67 %), sollten Br als Antiepileptikum nur bei therapieresistenten Fällen, bei welchen andere Medikamente zu keiner Verbesserung führten, angewendet werden (BOOTHE et al., 2002; DEWEY, 2006; VOLK et al., 2006; SMITH BAILEY u. DEWEY, 2009).

## Diazepam

Diazepam wird in der Veterinärmedizin vor allem aufgrund seiner sedierenden und antikonvulsiven Wirkung eingesetzt. Auch in der Verhaltenstherapie und zur Relaxation der Skelettmuskulatur sowie

Appetitanregung findet es Gebrauch (CENTER et al., 1996). Als das in der Veterinärmedizin am weitesten verbreitete Medikament der Gruppe Benzodiazepine ist Diazepam vor allem aus der Notfallmedizin nicht mehr wegzudenken (PODELL, 2013). Neben Diazepam kommen auch Clonazepam, Clorazepam, Midazolam und Lorazepam zum Einsatz (DEWEY, 2006).

**Pharmakodynamik:** Im Allgemeinen beruhen die Wirkungsmechanismen von Diazepam auf dessen Bindung an die  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Untereinheit des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors, wodurch es zu einer Hyperpolarisation und somit zu einer Konformationsänderung kommt. Dies führt wiederum zu einer Verstärkung der GABA-Bindungsaffinität. Wie bei PB, kommt es dadurch zu einer Potenzierung der Wirkung von GABA am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor. Im Gegensatz zu Barbituraten bewirkt Diazepam keine Verlängerung der Öffnungsduer von Chloridkanälen, sondern eine Erhöhung der Frequenz der Chloridkanalöffnung am GABA<sub>A</sub>-Rezeptor (TWYMAN et al., 1989; VOLK u. LODERSTEDT, 2011; s. Abb. 1) Im Einzelnen führt einerseits die Bindung an den  $\gamma$ -GABA<sub>A</sub>-Rezeptor zu einem sedierenden und antikonvulsiven Effekt, andererseits kommt es durch seine Wirkung auf den Hypothalamus und das limbische System zu Verhaltensänderungen und Appetitanregung (CENTER et al., 1996).

**Pharmakokinetik:** Nach oraler Aufnahme kommt es zu einer raschen Verstoffwechselung in der Leber. Annähernd 74–100 % des Medikaments inklusive aller aktiven Metaboliten (Nordiazepam, Oxazepam) stehen dem Körper zur Verfügung. Die Bioverfügbarkeit von Diazepam selbst liegt aber lediglich zwischen 1–3 % (BOOTHE, 1998). 54 % der Dosis werden zu Desmethyldiazepam umgewandelt (COTLER et al., 1984). Die antikonvulsive Wirkung von Diazepam beruht auf drei Metaboliten, die während der Verstoffwechselung gebildet werden (SCHWARZ-PORSCHE u. KAISER, 1989). Temazepam, Oxazepam und Desmethyldiazepam entstehen durch oxidative Prozesse und Konjugation (CENTER et al., 1996). Die Eliminationshalbwertszeit ist mit 15–20 h bei der Katze länger als beim Hund (SCHWARZ-PORSCHE u. KAISER, 1989).

**Nebenwirkungen:** Neben Ataxie und Hyperaktivität zählt man vor allem Sedierung und Steigerung des Appetits zu den häufigsten Nebenwirkungen. Diese treten vor allem bei Serumkonzentrationen von 500 ng/ml auf (BOOTHE, 1998). Auch von Verhaltensänderungen, Relaxation der Skelettmuskulatur, physischer Abhängigkeit und durch einen Entzug hervorgerufenen Symptome wie Tremor, Gewichtsverlust, Anstieg der inneren Körpertemperatur und im schlimmsten Fall Ausbildung erneuter Anfälle, wurde als Nebenwirkungen berichtet (VOLK u. LODERSTEDT, 2011; PODELL, 2013). Zusätzlich wurde eine weitere, äußerst bedenkliche Nebenwirkung beschrieben. Elf Katzen erhielten aufgrund von inadäquatem Harnabsatz, vermutetem Urethraspasmus oder Aggressionen 1,0–2,5 mg Diazepam p.o. alle 12–24 h.

Bereits fünf bis elf Tage nach Therapiestart zeigten die Tiere klinische Symptome einer Leberintoxikation. Acht Katzen verstarben (CENTER et al., 1996). Neben den klinischen Zeichen wie Ikterus, Anorexie, Erbrechen, Hypothermie, Abgeschlagenheit, Dehydratation und Blutungsneigung konnten auch eine Erhöhung der Leberenzyme, Hypoglykämie, Hypoalbuminämie sowie abnorme beziehungsweise verlängerte Blutgerinnungszeiten, Hypofibrinogenämie, erhöhte Fibrindegeneration und Thrombozytopenie festgestellt werden. Dies deutet auf eine Störung der Syntheseleistung der Leber hin. Bei der histologische Untersuchung der Lebern konnte neben einer Cholangitis und einer Vergrößerung der Gallenblase fast durchwegs eine akute-subakute, lobuläre-massive Lebernekrose, charakterisiert durch eine Verminderung der Hepatozyten, blutgefüllte Hohlräume, Makrophagen und zellulären Verfall, diagnostiziert werden. Wodurch dies genau verursacht wird, ist nicht zur Gänze geklärt (CENTER et al., 1996; HUGHES et al., 1996). Auch in einem Fallbericht wurde von Leberveränderungen, wie zum Beispiel makroskopisch sichtbaren gelblichen Flecken und histologisch festgestellten vakuolisierten Hepatozyten, berichtet (LEVY et al., 1994). FOLGER (2009) argumentierte damit, dass diese Nebenwirkung als seltene idiosynkratische Reaktion zu betrachten ist. Deswegen ist Diazepam als Add-on Medikament bei epileptischen Katzen durchaus zu verwenden.

**Klinische Verwendung:** SCHWARZ-PORSCHE und KAISER (1989) beschrieben Diazepam als ein effektives Antikonvulsivum bei der Katze. Früher wurde Diazepam als Mittel zweiter Wahl genannt (BOOTHE, 1998). Nach heutigem Wissensstand soll Diazepam *per os* bei der Katze aufgrund seiner potentiell erheblichen Nebenwirkungen auf die Leber nur in Ausnahmefällen als Langzeittherapie eingesetzt werden (DEWEY, 2006; SMITH BAILEY u. DEWEY, 2009). Die Dosierung von Diazepam für eine orale Therapie wird mit 0,5–2,0 mg/kg alle 8–12 h angegeben. Um massive Sedierung zu vermeiden, wird eine schrittweise Anpassung an die für das Individuum passende Dosierung empfohlen. Zur Kontrolle der Therapie kann der Serum-Nordiazepam-Spiegel herangezogen werden, der im Bereich von 200–500 ng/ml liegen soll (PODELL, 2013). Da es bei der Katze nicht wie beispielsweise beim Hund zu einer Toleranzentwicklung gegenüber Diazepam kommt, sind keine Dosiserhöhungen nach längerer Verabreichung notwendig (SCHWARZ-PORSCHE u. KAISER, 1989). Im Bezug auf die anti-epileptische Wirkung von oralem Diazepam sprechen Katzen sehr gut an (DEWEY, 2006). Es gibt Berichte, die beschreiben, dass 40 % der epileptischen Katzen unter Diazepamtherapie anfallsfrei wurden (SCHWARZ-PORSCHE u. KAISER, 1989). Um Leberschädigungen frühzeitig erkennen zu können, sind neben einer Blutuntersuchung vor Therapiebeginn auch kontinuierliche Kontrollen, insbesondere der Leberenzyme ALT und AST, durchzuführen.

Empfohlen wird dies innerhalb der ersten Woche nach Therapiestart und nochmals innerhalb des ersten Monats. Bei Veränderungen der Leberenzyme muss Diazepam abgesetzt werden (CENTER et al., 1996; HUGHES et al., 1996; PODELL, 2013). Auf die Beeinflussung der Metabolisierung von Diazepam durch andere Medikamente, vor allem durch solche mit hoher Proteinbindung, muss geachtet werden. Beispielsweise führt der gleichzeitige Einsatz von Cimetidin, durch Hemmung von P-450 Zytochrom, welches für die Verstoffwechselung von Diazepam in der Leber notwendig ist, zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Diazepam (CENTER et al., 1996; VOLK u. LODERSTEDT, 2011). Auch die Injektionslösung ist nicht als Dauertherapie zu empfehlen, da es durch ihre zusätzliche Inhaltsstoffe zu Vergiftungen und Heinzkörperchen-Anämie kommen kann (CENTER et al., 1996).

### Zonisamid

**Pharmakodynamik:** Zonisamid (ZON), basierend auf einer Sulfonamidgruppe, wirkt auf unterschiedliche Arten. Unter anderem wird vermutet, dass es zur Blockade der aktivitätsabhängigen Öffnung der Natriumkanäle und der T-type Kalziumkanäle im Gehirn kommt. Weiters wurde eine positive Beeinflussung der dopaminergen und serotoninergen Neurotransmission, die Wirkung als Karbonanhydrasehemmer und Radikalfänger, die Förderung der GABA-Wirkung und die Hemmung von durch Glutamat induzierten Erregungen beschrieben (LEPPIK, 2004; DEWEY, 2006).

**Pharmakokinetik:** Die Pharmakokinetik und die Toxizität von ZON bei der Katze wurden 2008 bei fünf beziehungsweise sechs Katzen untersucht. Nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 10 mg/kg an fünf Katzen konnten eine maximale Plasmakonzentration von 13,1 µg/ml, eine Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von 4 h und die Eliminationshalbwertszeit von 33 h ermittelt werden. Die Steady-State-Plasmakonzentration wurde bei der ersten Messung, zwei Wochen nach Therapiestart, bereits erreicht (HASEGAWA et al., 2008). Die Metabolisierung findet in der Leber durch hepatische mikrosomale Enzyme statt (ORITO et al., 2008).

**Nebenwirkungen:** Um die Toxizität von ZON zu untersuchen, wurde neun Wochen lang 20 mg/kg p.o. an sechs gesunde Katzen verabreicht. Bei drei Katzen (50 %) kam es zur Ausbildung von neurologischen Symptomen (Ataxie und Somnolenz) und gastrointestinalen Symptomen (Anorexie, Erbrechen und Durchfall). Die Blutuntersuchungen ergaben keine Veränderungen. Auffällig war, dass die mittleren Plasmakonzentrationen von ZON bei den drei Katzen mit Nebenwirkungen deutlich höher waren als bei denjenigen ohne Nebenwirkungen. Die mittlere minimale Plasmakonzentration vor der täglichen Verabreichung von ZON lag bei den erkrankten Tieren bei

46,3 µg/ml. Dieser Wert befindet sich nahe der humangenotoxischen Konzentration (30,0–40,0 µg/ml). Bei einer Dosierung von 10 mg/kg p.o. für ebenfalls neun Wochen kam es zu keinerlei Nebenwirkungen (HASEGAWA et al., 2008). Nach einer intravenösen Verabreichung von ZON (30 mg/kg und 60 mg/kg) konnten Erbrechen, Hypersalivation, Ataxie und vermindertes Allgemeinverhalten beobachtet werden (WADA et al., 1990).

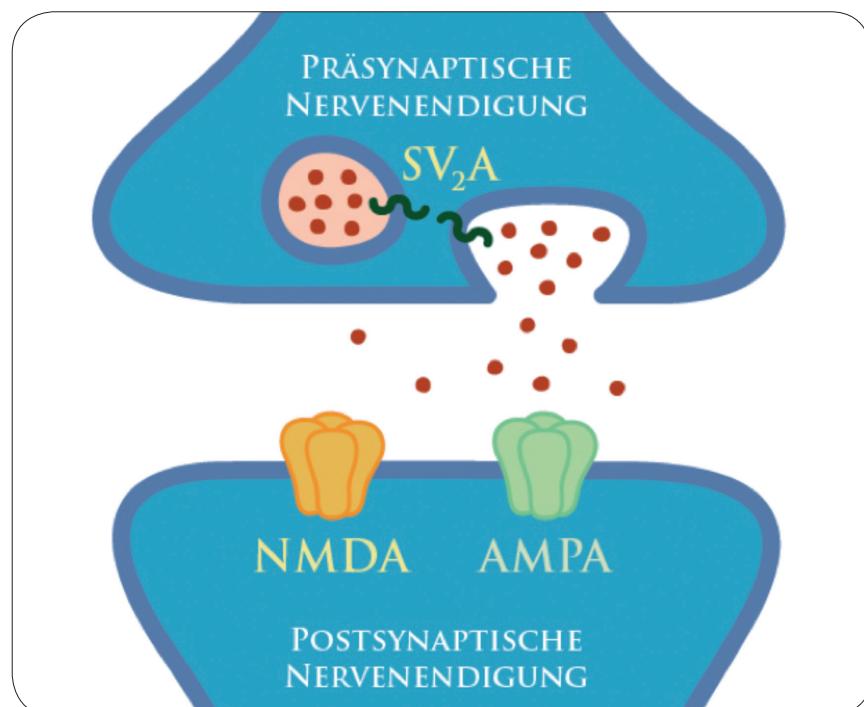
**Klinische Verwendung:** Eine Verabreichung von 5–10 mg/kg ZON SID ist laut klinischer Erfahrung und aufgrund der langen Halbwertszeit für die Katze angebracht (SMITH BAILEY u. DEWEY, 2009; THOMAS, 2010). Der antiepileptische Effekt wurde im Zuge einer Studie bei Katzen an durch elektrische Stimulation des visuellen Kortex erzeugten Anfällen untersucht. Die so entstandenen generalisierten Anfälle konnten, ohne Auftreten von Nebenwirkungen, durch eine intravenöse Verabreichung von 60 mg/kg in partielle Anfälle, mit einer deutlich verminderten Dauer epileptischer Entladungen, abgeschwächt werden. Dies zeigt eine antikonvulsive Wirkung von ZON bei generalisierter Epilepsie (WADA et al., 1990). Nach abruptem Absetzen konnten, im Gegensatz zu vielen anderen Antikonvulsiva, auch nach zwei Wochen keine Entzugserscheinungen, wie *Status epilepticus* oder eine Zunahme der Anfallsfrequenz, festgestellt werden (HASEGAWA et al., 2008). Zonisamid kann ebenso als Add-on Therapie überlegt werden. DEWEY (2006) berichtete von einer wesentlichen Reduktion der Anfallsfrequenz durch eine Verabreichung von ZON zusätzlich zu PB. Da die Metabolisierung von ZON in der Leber durch mikrosomale Enzyme stattfindet, muss bei der Verabreichung darauf geachtet werden, dass PB und andere, auf ähnliche Art und Weise metabolisierte Medikamente die Halbwertszeit und die maximale Plasmakonzentration von ZON erniedrigen können (ORITO et al., 2008; PODELL, 2013). Aufgrund der wenigen Erkenntnisse über die Zonisamidtherapie bei der Katze kann dessen Anwendung noch nicht für die Routine empfohlen werden. Weitere Studien sind erforderlich (DEWEY, 2006).

### Levetiracetam

Levetiracetam (LEV) zählt in der Veterinärmedizin zu den neuesten antikonvulsiven Medikamenten und

stellt aufgrund seiner Wirkungsweise vermutlich sogar eine neue Klasse der Antiepileptika dar (LEPPIK, 2001; CARNES et al., 2011). Neben einer neuroprotektiven Wirkung wird eine Minderung anfallsbedingter Gehirnschädigung beschrieben. Nach einer Langzeittherapie wird bei LEV die Wahrscheinlichkeit einer Steigerung der Anfallsfrequenz aufgrund seines anti-kindling Effekts vermindert (THOMAS u. DEWEY, 2008).

**Pharmakodynamik:** Levetiracetam (*s*- $\alpha$ -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine-acet-amid) weist, im Vergleich zu anderen Antiepileptika, eine neuartige Wirkung im Organismus auf (CARNES et al., 2011). Pharmakologische Forschungen ergaben bisher, dass es zum einen zu einer Interaktion mit dem neuronalen synaptischen Vesikel 2A (SV2A) im Zentralnervensystem kommt. Wie das Gehirn



**Abb. 2:** Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Levetiracetam. Levetiracetam führt wahrscheinlich zu einer Interaktion mit dem neuronalen synaptischen Vesikel 2A (SV2A). Dadurch wird weniger exzitatorischer Neurotransmitter Glutamat ausgeschüttet. Die Glutamat-Rezeptoren, wie NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) und AMPA ( $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropionylsäure), werden weniger angeregt und vermitteln dadurch weniger Exzitation./Mechanism of action of levetiracetam: levetiracetam probably interacts with the presynaptic vesicle 2A causing less glutamate to be released. The postsynaptic glutamate receptors, like NMDA and AMPA, get less activated; thus, less excitation is caused.

dadurch genau beeinflusst wird, ist nicht vollkommen geklärt (s. Abb. 2). Zum anderen kommt es zu einer partiellen Hemmung der N-type spannungsabhängigen Kalziumkanäle und zu einer Suppression der hemmenden Wirkung von  $Zn^{2+}$  auf die GABA- und Glycinströmungen (RIGO et al., 2002; LYNCH et al., 2004). Eine Studie aus dem Jahr 2006 beschreibt weiters einen neuroprotektiven Effekt von LEV bei intravenöser Verabreichung an Mäuse nach subarachnoidal Blutungen und Schädel-Hirn-Trauma (WANG et al., 2006).

**Pharmakokinetik:** Aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit von LEV kommt es nach oraler Einnahme zu einer schnellen und vor allem kompletten Absorption. Dass es nicht über die Leber verstoffwechselt wird, stellt einen weiteren Vorteil dar. Durch die renale Verstoffwechselung und aufgrund der geringen Proteinbindung (<10 %) in der Leber kommt es zu einer linearen Eliminationskinetik, zu keiner Autoinduktionskinetik und keiner Interaktion mit anderen Medikamenten (LEPPIK, 2001). Bei lebererkrankten Tieren ist LEV das Medikament der Wahl (DEWEY, 2006). Nach einer einmaligen oralen oder intravenösen Verabreichung von 20 mg/kg LEV an zehn Katzen kam es zur Metabolisierung in der Niere und bereits 10 min nach Applikation wurde eine im Referenzbereich gelegene Plasmakonzentration erreicht, welche in diesem bei der Mehrheit der Katzen für zirka 9 h verblieb. Der therapeutische Referenzbereich für Katzen und Hunde richtet sich nach den Angaben der Humanmedizin und beläuft sich auf 5–45 µg/ml. Eine mittlere Maximalkonzentration von 25,54 µg/ml mit einer mittleren Zeit von 1,67 h nach oraler Verabreichung und 37,52 µg/ml nach intravenöser Applikation, eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von 2,95 h beziehungsweise 2,85 h und eine orale Bioverfügbarkeit von nahezu 100 % konnten ermittelt werden (CARNES et al., 2011). In der Studie von SMITH BAILEY et al. (2008) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von LEV. Die mittlere Serummaximalkonzentration (25,5 µg/ml) wurde ebenso nach etwa 2 h erreicht und die mittlere Eliminationshalbwertszeit lag auch bei 2,9 h.

**Nebenwirkungen:** Bei einer einmaligen oralen oder intravenösen Verabreichung von 20 mg/kg LEV zeigte sich eine gute Verträglichkeit bei der Katze. Außer einer geringgradigen bis mittelgradigen Hypersalivation nach oraler Verabreichung kam es zu keinen klinischen oder hämatologischen Veränderungen (CARNES et al., 2011). Auch bei einer Langzeittherapie kommt es zu keinen erheblichen Nebenwirkungen. Nach dreimonatiger Verabreichung von 20 mg/kg LEV p.o. alle 8 h an zwölf Katzen kam es bei nur zwei zu milden adversen Reaktionen, wie Lethargie und Inappetenz, welche jedoch nach zirka zwei Wochen ohne Dosierungsänderungen verschwanden (SMITH BAILEY et al., 2008).

**Klinische Verwendung:** Levetiracetam ist aufgrund seiner guten Verträglichkeit, seiner guten Wirkung und seiner einzigartigen Pharmakokinetik als Antiepileptikum für die Katze sehr zu empfehlen (SMITH BAILEY et al., 2008; CARNES et al., 2011). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit kommt es zu einer Abnahme der Konzentration um 50 %, 75 % und 87 % in einem Zeitraum von 2, 4 und 6 h, was darauf hindeutet, dass LEV zirka alle 6 h verabreicht werden sollte (CARNES et al., 2011). Da dies eine hohe Compliance von Seiten des Besitzers und des Tieres voraussetzt und es Hinweise darauf gibt, dass LEV auch einige Zeit nachdem sich die Konzentration im Blut nicht mehr im Referenzbereich befindet noch wirksam ist, ist eine Verabreichung von

20 mg/kg p.o. oder i.v. alle 8 h zu vertreten (THOMAS u. DEWEY, 2008; CARNES et al., 2011). Eine Erhöhung der Dosierung kann in 20 mg/kg-Stufen schrittweise, bis zum Therapieerfolg oder Auftreten von Nebenwirkungen, erfolgen (DEWEY, 2006). Levetiracetam kann unabhängig von der Fütterung verabreicht werden. Aufgrund der renalen Elimination wird empfohlen, die Dosierung bei Katzen mit Nierenfunktionsstörungen zu reduzieren (SMITH BAILEY et al., 2008). Kontinuierliches Monitoring der Plasmakonzentration ist bei LEV aber nicht notwendig, da es keinen klaren Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und Wirkung gibt und LEV als relativ sicheres Antikonvulsivum ohne erhebliche Nebenwirkungen gilt (DEWEY, 2006). Es ist sinnvoll, mit LEV eine bereits stattfindende antiepileptische Therapie mit PB zu unterstützen, wenn diese nicht zum gewünschten Erfolg führt, es zur Ausbildung von unakzeptablen Nebenwirkungen kommt oder zu hohe Serumkonzentrationen gemessen werden. Beispielsweise wurden zwölf Katzen, welche durch Phenobarbitaltherapie mit mittlerer Dosierung von 3,02 mg/kg p.o. BID nur schlecht kontrolliert werden konnten, zusätzlich mit LEV antherapiert. Jede Katze erhielt, zusätzlich zu PB, 20 mg/kg dreimal täglich LEV p.o.. Im Verlauf der Studie zeigte sich bei sieben Katzen eine wesentliche Verminderung (≥50 %) der Anfälle innerhalb von drei Monaten. Darunter waren drei Katzen mit einer 100%igen Reduktion der Anfallsfrequenz. Weitere drei Katzen zeigten eine Minimierung um 4 %, 12,5 % und 34,9 % (SMITH BAILEY et al., 2008). Obwohl PB das Medikament der ersten Wahl zur Therapie von idiopathischer Epilepsie bei der Katze ist und bleibt, sollte LEV immer als mögliche Alternative bei auftretenden Nebenwirkungen oder Therapiemisserfolgen in Betracht gezogen werden (SMITH BAILEY et al., 2008). Bei Clusteranfällen oder *Status epilepticus* kann die Applikation einer Initialdosis von 40–60 mg/kg p.o. oder i.v. über 10 min mit anschließender Verabreichung von 20 mg/kg alle 8 h, bis der Patient mindestens 48 h anfallsfrei ist, gestartet werden (VOLK u. LODERSTEDT, 2011). Auch als Einzeltherapie scheint LEV hinsichtlich seiner guten Verträglichkeit und seiner guten antikonvulsiven Effizienz gut wirksam zu sein (SMITH BAILEY u. DEWEY, 2009).

## Gabapentin

**Pharmakodynamik:** Es gibt viele Hypothesen bezüglich des Wirkungsmechanismus von Gabapentin (GP). Seiner antikonvulsiven, antinozizeptiven, angstlösenden und neuroprotektiven Wirkung mögen viele unterschiedliche Mechanismen zu Grunde liegen. Obwohl die Aminosäure GP der GABA ähnelt, wirkt es nicht wie diese. Es kommt zu keiner Interaktion mit GABA<sub>A</sub>- und GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren, keiner Beeinflussung der GABA-Aufnahme in Neurone oder Gliazellen und weiters wird GP nicht zu GABA oder einem GABA-Agonisten metabolisiert. Studien und Hypothesen über

GP reichen von Transport von GP durch spezifische Aminosäuretransporter, Erhöhung der GABA-Konzentration und Synthese durch Gabapentinverabreichung, über antinoizeptive Wirkung durch die Bindung an die  $\alpha$ -2- $\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle im Gehirn, Reduzierung der Ausschüttung von Neurotransmittern, Hemmung der spannungsabhängigen Natriumkanäle, Erhöhung der Serotonininkonzentration im Blut bis zu neuroprotektiver Wirkung durch Hemmung der Glutamatsynthese (TAYLOR et al., 1998; CHENG u. CHIOU, 2006; MANEUF et al., 2006). Die antikonvulsive Wirkung an sich wird auf die Erhöhung der Freigabe und Wirkung von GABA im Gehirn und Blockierung neuronaler Natriumkanäle durch Bindung an diese zurückgeführt (DEWEY, 2006).

**Pharmakokinetik:** GP wird zunehmend in der Therapie von Katzen eingesetzt. Es gab lange keine Daten zur Pharmakologie von GP speziell bei der Katze. Um diese in Erfahrung zu bringen, wurde sechs gesunden Katzen GP intravenös beziehungsweise peroral zugeführt. Bei einer mittleren Dosierung von 10,0 mg/kg p.o. konnte eine Bioverfügbarkeit von 88,7 % und eine Halbwertszeit von 3 h festgestellt werden. Die maximale Plasmakonzentration wurde nach 100 min erreicht. Nach intravenöser Verabreichung betrug die Halbwertszeit 170 min, das entsprach zirka derjenigen nach oraler Verabreichung (SIAO et al., 2010). Gabapentin und dessen Metaboliten werden renal ausgeschieden (PODELL, 2013).

**Nebenwirkungen:** Es konnten keine Studien bezüglich der Verträglichkeit von GP bei Katzen gefunden werden. Beim Hund wurden Sedation, Ataxie und Gewichtszunahme, bedingt durch vermehrten Appetit, beobachtet (THOMAS u. DEWEY, 2008).

**Klinische Verwendung:** Aufgrund der renalen Ausscheidung kommt es bei Gabapentin zu keiner Interaktion mit beziehungsweise Beeinflussung durch andere Antiepileptika mit hepatischer Metabolisierung. Bei Tieren mit einer Niereninsuffizienz sollte die Dosis verringert werden (PODELL, 2013). Eine empirische Dosierung von 5–10 mg/kg GP alle 8–12 h wird beschrieben (DEWEY, 2006). Es konnten weder genaue Literaturangaben zur Dosierung noch Studien bezüglich der Effizienz von GP bei der Katze gefunden werden. Alleinig OLBY (2005) berichtete von einem Therapieerfolg bei der Katze. SMITH BAILEY und DEWEY (2009) hingegen berichteten von nur geringem Effekt bei Katzen.

## Pregabalin

**Pharmakodynamik:** Die Wirkung von Pregabalin (PG), einem neuen Abkömmling von Gabapentin, scheint auf der Interaktion mit der  $\alpha$ -2- $\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle im Gehirn zu beruhen. Durch den verminderten Kalzium-Einstrom kommt es zur Verminderung der Ausschüttung des erregenden Neurotransmitters Glutamat (TAYLOR et al., 2007; SMITH BAILEY u. DEWEY, 2009).

**Pharmakokinetik:** Nach einer einmaligen perorale Gabe von 4 mg/kg konnten folgende Erkenntnisse gewonnen werden: Eine Absorptionshalbwertszeit von 0,54 h, eine Eliminationshalbwertszeit von 10,4 h, eine maximale Serumkonzentration nach 2,9 h (CAUTELA et al., 2010).

**Nebenwirkungen:** Wie beim Hund scheinen leichte Sedierung und Ataxie als Nebenwirkungen aufzutreten (CAUTELA et al., 2010; PODELL, 2013). Es konnten jedoch keine genauen Angaben bezüglich Verträglichkeit bei der Katze gefunden werden.

**Klinische Verwendung:** Aufgrund einer Halbwertszeit von 10,4 h kann eine Verabreichung alle 12 h empfohlen werden. Eine Dosierung von 1–2 mg/kg BID scheint eine gute Initialdosis bei der Katze zu sein (CAUTELA et al., 2010). VOLK und LODERSTEDT (2011) empfehlen jedoch, genauso wie beim Hund eine PG-Dosierung von 2–4 mg/kg alle 12 h. Studien an Tieren zeigen, dass PG gute Ergebnisse bei partiellen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erzielt. Die Pharmakodynamik lässt auf gute Erfolge bei der Therapie von Epilepsie hoffen (TAYLOR et al., 2007).

## Taurin

Im Zusammenhang mit Zellschädigung, radioaktiver Strahlung, eingeschränkten mentalen Fähigkeiten und epileptiformen Anfällen unterschiedlichen Ursprungs konnte eine Verminderung der Taurinkonzentration festgestellt werden (VAN GELDER, 1972).

**Pharmakodynamik:** Taurine führen zur Hemmung neuronaler Entladungen im Gehirn, wirken der Toxizität von Herzglykosiden entgegen und regulieren die Kaliumkonzentration in Zellen (VAN GELDER, 1972).

**Pharmakokinetik:** Taurin wird unter anderem zu Isethionsäure verstoffwechselt, welche eine wichtige Rolle bei der Nervenimpulsleitung spielt (VAN GELDER, 1972).

**Nebenwirkungen:** Auch nach hohen Dosierungen von 800 mg/kg beziehungsweise 1500 mg/Katze traten keine klinischen Nebenwirkungen auf. Lediglich leichte EEG-Veränderungen im Schlafzustand konnten bei einer Katze nachgewiesen werden. Dies weist auf eine hohe Toleranz gegenüber Taurin hin (VAN GELDER, 1972; VAN GELDER et al., 1977).

**Klinische Verwendung:** Bei epileptischen Katzen wurde die Wirkung von Taurin wiederholt im experimentellen Bereich untersucht. Um den Einfluss von Taurin auf die Neuronen und die Kaliumkonzentration und den hohen Gehalt an Taurin während der schnellen Proteinsynthese im Zentralnervensystem zu erklären, untersuchte Van Gelder den Effekt von Taurin bei durch Kobalt induzierter Epilepsie. Es zeigte sich, dass sich nach wiederholter subkutaner Verabreichung von 100 mg/kg beziehungsweise 75 mg/kg Taurin die Anfallsinzidenz und die Anfallsdauer stark reduzierten. Auch die Aminosäurekonzentrationen normalisierten

sich nach der Taurinapplikation. Eine Verabreichung von Taurin kann in Fällen von zerebraler Schädigung hilfreich sein und ist, da es zu keinen Nebenwirkungen kommt, sicher zu empfehlen (VAN GELDER, 1972). Im Gegensatz zu durch Photostimulation erzeugten Anfällen kam es bei provozierten Mandelkernanfällen zu keiner antiepileptischen Wirkung. Die unterschiedlichen Erfolge bei unterschiedlichen Anfallsursachen deuten darauf hin, dass Taurin nur bei bestimmten Typen einer Anfallsentstehung wirksam ist. Auch bei *Status epilepticus* kam es durch Taurin zu keiner Verbesserung (WADA et al., 1975). Ein Fallbericht beschreibt den Verlauf von spontanen, chronischen, tonisch-klonischen Anfällen einer Katze nach Taurinverabreichung. Nach einer subkutanen Verabreichung von 300 mg Taurin zweimal täglich für zwei Tage, wurden der Katze 100 mg Taurin einmal täglich für zirka ein Monat oral zugeführt. Woche für Woche verringerte sich die Anfallsfrequenz und der antikonvulsive Effekt konnte mittels EEG dargestellt werden. Nach abruptem Absetzen von Taurin kam es nach vier Tagen zu einem erneuten Anstieg der Frequenz, woraufhin die Taurintherapie wieder gestartet wurde. Nach langsamer Reduzierung der Taurinmenge auf bis zu 100 mg alle drei Tagen blieb die Katze nach dem Absetzen von Taurin für drei Monate anfallsfrei. Die Katze erhielt keine anderen Antiepileptika. Die Autoren berichteten von einem weiteren Fall mit ähnlichem Erfolg (VAN GELDER et al., 1977).

### Valproinsäure

Valproinsäure (VPA) kommt in der Humanmedizin bei Absencen, generalisierten Anfällen und Fieberkrämpfen zum Einsatz (LÖSCHER, 1985). In einer Studie wurde der Effekt von Valproat bei durch Penicillinverabreichung induzierter generalisierter Epilepsie untersucht. Nach einer einmaligen Verabreichung von 50–130 mg/kg kam es vor allem während der ersten 3 h zu einer Verminderung der epileptischen Anfälle. Durch eine Dauertherapie (25–100 mg/kg dreimal täglich) kam es ebenso zu einer Anfallsverminderung, jedoch hielt der Effekt bis einige Wochen nach der Verabreichung von VPA an. Während dieser Zeit konnte Natriumvalproat nicht im Plasma nachgewiesen werden (PELLEGRINI et al., 1978).

Pharmakodynamik: Valproinsäure führt mittels Hemmung von GABA- $\alpha$ -Oxoglutarat-Aminotransferase und Hemmung der Succinsemialdehyd-Dehydrogenase zu einer Erhöhung der GABA-Konzentration im Gehirn. Weiters kommt es zu einer Aktivierung der Glutaminsäure-Decarboxylase, wodurch es zu einer Erhöhung des GABA-Pools in den Nervenzellen kommt. Diese Erkenntnisse lassen auf einen antikonvulsiven Effekt von VPA schließen (LÖSCHER, 1980). Durch eine Veränderung in der Natriumleitfähigkeit kommt es des Weiteren zu einer Hemmung elektrisch provoziert hochfrequenter repetitiver Entladungen bei der Maus (MCLEAN u. MACDONALD, 1986; FREY, 1988). Bei dieser Veränderung handelt es sich genauer gesagt um

eine Verlängerung der Repolarisierung der Na-Kanäle (BOOTHE, 1998).

Pharmakokinetik: Valproate werden in der Leber metabolisiert (BOOTHE, 1998). Nach einer Verabreichung von 40 mg/kg Natrium-Valproatlösung i.v. beziehungsweise 40–60 mg/kg VPA p.o. BID konnten eine mittlere Eliminationshalbwertszeit von 4,82 h nach i.v. Verabreichung und 4,80 h nach oraler Gabe und eine Bioverfügbarkeit von 90 % ermittelt werden. Der maximale Plasmaspiegel wurde 15 min bis 2 h nach Applikation erreicht (DREIMANN, 1992).

Nebenwirkungen: Als Nebenwirkungen konnten leichte Beruhigung und verminderter Appetit für zirka 3–6 h nach peroraler und intravenöser Applikation gesehen werden. Während des 14tägigen Dauerversuchs kam es bei einigen Tieren zu Erbrechen und Gewichtsreduktion (DREIMANN, 1992). Zudem wurde von einer Erhöhung der Leberenzyme und gastrointestinalen Symptomen berichtet (BOOTHE, 1998). Bei einer Dosierung von 50–130 mg/kg kam es in einer Studie ebenfalls zu Schläfrigkeit, verminderter Reaktion auf externe Reize und verminderter Aktivität (PELLEGRINI et al., 1978). Weiters kam es bei einigen Katzen zur Ausbildung von Aloperie (ZORAN et al., 2001).

Klinische Verwendung: Um ein therapeutisches Plasmalevel zu erreichen, müsste man die Dosierung von 40 mg/kg beziehungsweise die Applikationsfrequenz erhöhen. Dies würde zu vermehrten Nebenwirkungen führen und könnte in der Durchführung schwierig werden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit und der Nebenwirkungen ist VPA für den klinischen Gebrauch nicht zu empfehlen (DREIMANN, 1992). Andere Antiepileptika können die Halbwertszeit zusätzlich reduzieren (BOOTHE, 1998). Ebenso ist eine metabolische Toleranzentwicklung bei der Katze nicht ausgeschlossen, da es bei einigen Tieren zu einer Verminderung der Halbwertszeit nach einer Dauertherapie gekommen ist (DREIMANN, 1992).

### Carbamazepin

Carbamazepin (CBZ) wird auf Grund seiner antiepileptischen und psychotropen Wirkung in der Humanmedizin bei Grand Mal- und Temporallappenanfällen und emotionalen Verhaltensstörungen sowie zur Therapie von diabetischen Neuropathien, Glossopharyngeus- und Trigeminus-Neuralgien, postherpetischen Neuralgien und Arrhythmien eingesetzt (SCHMUTZ, 1985).

Pharmakodynamik: Carbamazepin führt zu einer Verlängerung der Repolarisationsphase der inaktiven Natriumkanäle. In dieser Phase sind die Natriumkanäle inaktiv. An einer Nervenzelle in Ruhe kann so ein Aktionspotential ausgelöst werden, dennoch kommt es zu keiner Entstehung oder Fortpflanzung von repetitiven Entladungen (FREY, 1988; DREIMANN, 1992).

Pharmakokinetik: Die Pharmakokinetik bei Katzen wurde mittels einer einmaligen Verabreichung von 20 mg/kg beziehungsweise einer Dauertherapie mit

10 mg/kg in zwölfständigem Abstand untersucht. Dabei kam es zu großen Schwankungen des nach 0,5–2 h erreichten maximalen Plasmaspiegels (6–17,3 µg/ml) von CBZ. Die Halbwertszeit von CBZ betrug 9,9 h. Nach einer Dauertherapie konnte eine Verlängerung der Halbwertszeit um 10–25 % beobachtet werden. CBZ-Epoxid, ein antiepileptischer Metabolit des CBZs, konnte bereits 15 min nach Applikation nachgewiesen werden. Dessen Halbwertszeit betrug 12,2 h. Da es im Zuge einer Dauertherapie zu einer Verlängerung der Halbwertszeit kommt, kann bei der Katze eine metabolische Toleranzentwicklung ausgeschlossen werden (DREIMANN, 1992).

**Nebenwirkungen:** Als Nebenwirkungen von CBZ nach oraler Verabreichung konnten Erbrechen, Mydriase und vermindertes Allgemeinverhalten festgestellt werden. Nach einer Verabreichung von 40 mg/kg kam es ab einem Plasmaspiegel von 14 µg/ml zur Ausbildung von Ataxie, Akkomodationsstörungen, Schluckstörungen und Ruhigstellung an der Grenze zur Apathie. Einer Katze wurden versetzenlich 20 mg/kg als Dauertherapie verabreicht. Diese zeigte bei einem Plasmaspiegel von 20 µg/ml tonische Krämpfe, Hyperpnoe und Bewusstseinsverlust (DREIMANN, 1992).

**Klinische Verwendung:** Um die Wirkung von CBZ im Cortex der Katze zu ermitteln, wurden 2,5–10 mg/kg intravenös appliziert. Mittels EEG konnten eine Verkürzung der Anfallsdauer, eine Verhinderung der Ausbreitung und ein Wegfall der hochfrequenten Anteile der fokalen Anfälle erfasst werden (ITO et al., 1977). Die lange Halbwertszeit, die Bildung eines antikonvulsiven Metaboliten, die fehlende Toleranzentwicklung und niedrige Plasmaproteinbindung sowie die geringen Nebenwirkungen sprechen für einen Einsatz in der Epilepsietherapie anstelle von Diazepam oder Phenobarbital. Carbamazepin kann in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 12 h als Antiepileptikum versucht werden (DREIMANN, 1992).

## Primidon

**Pharmakodynamik:** Primidon an sich hat keine antikonvulsive Wirkung im Organismus. Bei einer Langzeittherapie beruht die Wirkung hauptsächlich auf der Metabolisierung zu PB. Die Pharmakodynamik von unverändertem Primidon konnte noch nicht erforscht werden. Dennoch wird von einer synergistischen Beeinflussung von PB berichtet (EBERT et al., 2002).

**Pharmakokinetik:** Primidon wird in der Leber zu Phenobarbital und Phenylethylmalonamid metabolisiert. Der therapeutische Referenzbereich entspricht demjenigen von Phenobarbital (BOOTHE, 1998). Die Halbwertszeit von Primidon liegt zwischen 6,75 und 7,5 h. Die maximalen mittleren Serumkonzentrationen von Primidon (19 µg/ml), Phenylethylmalonamid (12 µg/ml) und Phenobarbital (6 µg/ml) wurden nach 2,4–8 beziehungsweise 8–12 h erreicht. Primidon wurde

nur zu wenigen Teilen in Phenobarbital umgewandelt, sodass die Serumkonzentrationen von Primidon und Phenylethylmalonamid jene von PB überschreiten. Im Gegensatz zum Hund gibt es bei der Katze keine Hinweise auf die Induktion mikrosomaler Enzyme. Auch die Serumkonzentrationen zeigten andere Ergebnisse als beim Hund. Die zuvor angeführten Ergebnisse lassen auf eine sich vom Hund unterscheidende Metabolisierung schließen (SAWCHUK et al., 1985).

**Nebenwirkungen:** Die Gabe von 20 mg/kg Primidon p.o. BID über 14 Tage führte bei gesunden Katzen während der ersten zwei Tage zu leichter Sedierung und Ataxie. Weder bei den Blutwerten noch bei den EEG-Befunden konnten Veränderungen beobachtet werden. Bei der pathohistologischen Untersuchung wurde eine subakute, diffuse Cholangiohepatitis sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei den mit Primidon behandelten Tieren festgestellt. Ein Zusammenhang zwischen der Hepatopathie und der Verabreichung von Primidon konnte daher nicht aufgezeigt werden. Somit konnte bei einer Dosierung von 40 mg/kg/Tag keine toxische Wirkung von Primidon bei der Katze nachgewiesen werden. Ob eine längere Therapie oder eine höhere Dosierung bei der Katze, wie beim Hund, zu Leberschädigung führt, muss noch geklärt werden (SAWCHUK et al., 1985). Es konnten nur zwei Berichte über die Anwendung von Primidon in einer höheren Dosierung gefunden werden. Einer Katze wurde etwas mehr als 50 mg/kg Primidon verabreicht, woraus extreme Depression, Anorexie und erhebliche Gewichtsreduktion resultierten (SCHWARZ-PORSCHE u. KAISER, 1989). SOLOMON et al. (1974) untersuchten die Beeinflussung des Gerinnungssystems durch PB oder Primidon. Im Gegensatz zu PB kam es bei Primidon (50 mg/kg pro Tag für drei bis vier Wochen) zu keiner Ausbildung einer Koagulopathie bei der Katze.

**Klinische Verwendung:** SCHWARZ-PORSCHE und KAISER (1989) berichteten von sechs Katzen, welche mit einer geringen Dosierung über fünf Monate behandelt wurden (die genaue Dosierung wurde nicht angegeben). Zwei der Katzen erlitten keinerlei weiteren Anfälle, weitere zwei zeigten eine deutliche Reduktion der Anfallsfrequenz und bei den übrigen zwei kam es zu keinem Therapieerfolg. Laut BOOTHE (1998) wurden bei SAWCHUK et al. (1985) zu geringe Dosierungen verabreicht, um eine therapeutische Konzentration erreichen zu können. Die Wirkungen beziehungsweise Nebenwirkungen von Primidon in einer effektiven antikonvulsiven Dosierung wurden bis heute bei der Katze noch nicht ermittelt. Aus diesem Grund ist Primidon zur Epilepsietherapie bei der Katze nicht zu empfehlen (BOOTHE, 1998).

## Phenytoin

Phenytoin war früher auch unter dem Namen Diphenylhydantoin bekannt. Es ist kein gebräuchliches Antikonvulsivum wie zum Beispiel PB (BOOTHE, 1998).

**Pharmakodynamik:** Durch die aktive Verdrängung

von Natrium und die Verminderung der Ausbreitung von Nervenimpulsen wirkt Phenytoin stabilisierend auf die synaptischen Verbindungen, wodurch es zu einer Reduzierung des Levels synaptischer Erregbarkeit kommt und sich epileptische Anfälle nicht entwickeln können. Weiters kommt es zu einer Minderung des Kalziumflusses durch die Zellmembranen. Diese Stabilisierung übererregbarerer Neuronen erfolgt ohne ZNS-Depression (BOOTHE, 1998).

**Pharmakokinetik:** Meta- oder Parahydroxyphenytoin sind die Metaboliten von Phenytoin. Während der Verstoffwechselung kommt es zu einer starken Bindung an Plasmaproteine, wodurch Interaktionen mit anderen Medikamenten stattfinden können (BOOTHE, 1998). Bei der Katze wird Phenytoin sehr langsam eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit wird mit 24–108 h angegeben. Die Steady-State-Plasmakonzentration wurde mit einem Wert von 25–35 µg/ml ermittelt (ROYE et al., 1973).

**Nebenwirkungen:** Bei einer Dosierung von 10 mg/kg p.o. beziehungsweise i.m. über insgesamt 22 Tage kam es zu hohen Plasmakonzentrationen und toxischen Nebenwirkungen wie Lethargie, Ataxie und verminderter Appetit (ROYE et al., 1973). Schwarz-Porsche und Kaiser berichteten ebenfalls von Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust, Erhöhung der Leberenzyme, Sialose und die Hemmung der Insulinsekretion und der Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons (SCHWARZ-PORSCHE u. KAISER, 1989; BOOTHE, 1998). Auch bei WADA et al. (1990) kam es nach einer Verabreichung von 15 mg/kg zur Ausbildung von Mydriase, Hypersalivation, Tachypnoe, Muskelrelaxation, Ataxie, Erbrechen und einer Reduzierung der spontanen Aktivität des Tieres.

**Klinische Verwendung:** Um die Wirkung von Phenytoin im Cortex der Katze zu ermitteln, wurden 5–20 mg/kg intravenös appliziert. Mittels EEG konnten eine Verkürzung der Anfallsdauer, eine Verhinderung der Ausbreitung und ein Wegfall der hochfrequenten Anteile der fokalen Anfälle erfasst werden (ITO et al., 1977). SCHWARZ-PORSCHE und KAISER (1989) setzten Phenytoin als Add-on Therapie zu Diazepam bei zwei Katzen ein. Eine Katze zeigte, mit einer Steady-State-Plasmakonzentration von 6,5–7,1 µg/ml, für mindestens sechs Monate keine weiteren Anfälle. Bei der zweiten Katze kam es zu keiner Besserung der Epilepsie und zur Ausbildung von Nebenwirkungen. WADA et al. (1990) untersuchten die Wirkung von Phenytoin bei provozierten generalisierten Krämpfen. Die Ergebnisse zeigten, dass es bei einer Dosierung von 15 mg/kg zu keinen relevanten EEG-Veränderungen kam. Jedoch kam es, bei einer Plasmakonzentration von 15,6±2,5 µg/ml, zu einer Unterdrückung der Anfälle sowie zum Ausbleiben von Folgeentladungen. Bei der Katze wird eine Dosierung von 2–3 mg/kg/Tag beschrieben (ROYE et al., 1973). Aber aufgrund der geringen Effizienz und der Nebenwirkungen ist der Einsatz von Phenytoin zur Therapie von feliner Epilepsie nur in Einzelfällen als Add-on Therapie vertretbar. Eine kontinuierliche Kontrolle

der Leberenzyme und der Phenytoinplasmakonzentration muss möglich sein (SCHWARZ-PORSCHE u. KAISER, 1989). In manchen Literaturstellen gilt Phenytoin für die Katze als toxisch (THOMAS u. DEWEY, 2008).

### Topiramat

**Pharmakodynamik:** Topiramat ist ein sulfamat-substituiertes Derivat eines Monosaccharids. Durch die Verstärkung der GABA-Aktivität führt es zu einer Blockierung der Ausbreitung epileptischer Anfälle im Gehirn (PODELL, 2013).

**Pharmakokinetik:** Es gibt keine Untersuchungen der Pharmakokinetik von Topiramat bei der Katze. Somit kann keine Aussage über die Eliminationshalbwertszeit und einen therapeutischen Referenzbereich gemacht werden (PODELL, 2013). Lediglich beim Hund wird von einer Eliminationshalbwertszeit von 2–4 h berichtet (THOMAS u. DEWEY, 2008).

**Nebenwirkungen:** Bis heute wurden keine klinischen Studien veröffentlicht. PODELL (2013) berichtete von Nebenwirkungen wie Sedation und Inappetenz.

**Klinische Verwendung:** Topiramat kann in einer Dosierung von 12,5–25 mg per os alle 8–12 h an die Katze verabreicht werden (PODELL, 2013). Aufgrund der mangelnden Untersuchung der Wirkung und eventuellen Nebenwirkungen von Topiramat bei der Behandlung epileptischer Katzen kommt es in der Veterinärmedizin nur bedingt zum Einsatz (EBERT et al., 2002). Es konnten keine zuverlässigen Grundlagen für eine Topiramattherapie gefunden werden.

### Propentofyllin

Propentofyllin hat keinen hemmenden Einfluss auf die neuronale Aktivität und wirkt somit nicht primär als Antikonvulsivum (DELEO et al., 1988). Aufgrund einer seiner Hauptwirkungen, der Verbesserung der Hämodynamik (peripher und zentral), kommt es vermehrt in der Behandlung älterer Hunde zum Einsatz. Auch in der Humanmedizin gewinnt Propentofyllin aufgrund seines möglichen Einsatzes zur Therapie von Alzheimer und vaskulärer Demenz an immer größerer Bedeutung (KAPL u. RUDOLPHI, 1998).

**Pharmakodynamik:** Durch Propentofyllin, ein Xanthinderivat, kommt es zur Blockierung beziehungsweise Hemmung des Adenosintransportes und der Phosphodiesterase. Dies hat eine Erhöhung der extrazellulären Adenosinkonzentration und der intrazellulären zyklischen AMP- und zyklischen GMP-Konzentration zur Folge, wodurch es zu einer Steigerung der neuroprotektiven Wirkung kommt (KAPL u. RUDOLPHI, 1998).

**Pharmakokinetik:** Es existieren keine veröffentlichten Daten über die Pharmakokinetik von Propentofyllin bei der Katze.

**Nebenwirkungen:** Es konnten keine Unterlagen bezüglich Nebenwirkungen von Propentofyllin bei der Katze gefunden werden.

**Klinische Verwendung:** Wirkungen, wie eine Verbesserung der kognitiven Leistung, eine Hemmung verschiedener Entzündungsprozesse (beispielsweise durch die Hemmung der Mikrogliazellproliferation) und ein positiver Effekt auf die Synthese und Sekretion nervaler Wachstumsfaktoren, konnten in Studien an Ratten oder Mäusen gezeigt werden (GOTO et al., 1987; SHINODA et al., 1990; SI et al., 1996). Eine weitere Studie zeigte, dass die Verabreichung von Propentofyllin einer ischämisch bedingten Hirnschädigung entgegenwirkt und die Bildung von Anfällen reduziert beziehungsweise hemmt (DELEO et al., 1988). Propentofyllin ist für die Katze nicht zugelassen. Dennoch kann es, nach der Meinung einer Expertin, bei epileptischen Anfällen in einer Dosierung von 5 mg/kg zweimal täglich eingesetzt werden (RUSBRIDGE, 2005).

## Diskussion

Es existieren in englischer Sprache verfasste Review-Artikel über feline Epilepsie und deren Behandlungsmöglichkeit (MUNANA, 2013; PAKOZDY et al., 2014; MOORE, 2014). Im Zuge dieser Arbeit wurden die für die Katze zur Verfügung stehenden oralen Antikonvulsiva bezüglich ihrer Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Nebenwirkungen und klinischen Verwendung ermittelt, zusammengefasst und zusätzlich hinsichtlich ihrer Evidenz überprüft. Es konnten über insgesamt 14 Medikamente diverse Studien, Fallberichte, Reviews und Buchpassagen gefunden werden. Neben klassischen Antikonvulsiva existieren auch Berichte über eine Aminosäure und einen Vasodilatator, welche bei feliner Epilepsie eine Wirkung zeigten.

## Medikamente

Folgende 14 Arzneistoffe werden bei der Katze zur oralen Therapie von Epilepsie beschrieben (s. Tab. 1):

- Klassische Antikonvulsiva: Phenobarbital, Bromide, Diazepam, Zonisamid, Levetiracetam, Gabapentin, Pregabalin, Valproinsäure, Carbamazepin, Primidon, Phenytoin, Topiramat
- Aminosäure: Taurin
- Vasodilatator: Propentofyllin

## 1. Empfohlene Medikamente

### Phenobarbital

Es konnten viele Publikationen über PB bei der Katze gefunden werden. Obwohl die Literaturstellen eine geringe Evidenz aufweisen und ein gewisser Aufwand bezüglich Monitoring betrieben werden muss, sprechen die hohe Anzahl an Publikationen, eine gute Wirksamkeit, geringgradig ausfallende beziehungsweise gut kontrollierbare Nebenwirkungen, die niedrigen Kosten und eine akzeptable Applikationshäufigkeit für den Einsatz von PB bei einer epileptischen Katze. Es bleibt als Medikament der 1. Wahl zu nennen.

### Zonisamid

Der Großteil der gefundenen Literaturstellen ist der Kategorie IV und III zuzuordnen. Die antiepileptische Wirkung und geringen Nebenwirkungen sprechen jedoch für dessen Einsatz bei epileptischen Katzen. Ein weiterer Vorteil ist, dass ZON, als einziges unter den hier vorgestellten Medikamenten, nur einmal täglich verabreicht werden muss.

### Levetiracetam

Aufgrund der bisher erforschten geringen Nebenwirkungen und der durchaus guten antiepileptischen Wirkung kann Levetiracetam bei der Katze durchaus eingesetzt werden. Jedoch erfordern dessen Verabreichung (dreimal täglich) und die Kosten eine hohe Compliance von Seiten des Besitzers und der Katze. Auch die geringe Anzahl der Publikationen, die sich vermehrt mit der Pharmakokinetik von Levetiracetam beschäftigen, zeigt, dass dessen Empfehlung auf schwacher Evidenz ruht.

## 2. Bedingt empfohlene Medikamente

### Gabapentin

Es gibt bis heute keine Studien bezüglich der Wirksamkeit und möglichen Nebenwirkungen von Gabapentin bei der Katze. Aussagen über die Wirkung und Dosierung (teilweise empirisch) beruhen ausschließlich auf Expertenmeinungen. Auch, dass Gabapentin dreimal täglich verabreicht werden muss, ist von Nachteil.

### Pregabalin

Nur zwei Literaturstellen (Kategorie III und IV) konnten über Pregabalin gefunden werden. Jedoch beschäftigt sich keine mit der Wirkung beziehungsweise mit den möglicherweise zu erwartenden Nebenwirkungen. Die Pharmakokinetik jedoch zeigt, dass die Verabreichung von Pregabalin durchaus praktikabel ist.

### Bromide

Die Verabreichung von Br an Katzen wurde in vielen Publikationen zum Thema gemacht. Ihre Aussagekraft ist auf Grund der geringen Probandenzahl und der fehlenden Kategorie I-Studien schwach. Während der Verabreichung von KBr kann es, wie berichtet, bei der Katze zur Ausbildung respiratorischer Symptome kommen. In diesen Studien wurden jedoch teilweise verschiedene Antiepileptika zur selben Zeit verabreicht. Unserer Meinung nach kann KBr in Ausnahmefällen bei therapieresistenter Epilepsie versucht werden. Es sollte jedoch nur unter kontinuierlicher medizinischer Beobachtung verabreicht werden.

### Diazepam

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diazepam bei Katzen wurden in diversen Studien und Veröffentlichungen (Kategorie III und IV) zum Thema gemacht. Trotz der guten Wirksamkeit sollte Diazepam aufgrund

Tab. 1: Übersicht Epilepsietherapie bei der Katze/antiepileptic therapy options in the cat

<b>Medikament Wirkstoff</b>	<b>Halbwertszeit</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Empfohlen für Katzen?</b>
<b>Phenobarbital</b>	76 h nach einmaliger Gabe	Sedation, Ataxie, PU/PD/PP, Hautblutungen, Thrombozytopenie, Verminderung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, Lethargie, Erbrechen, Ödembildung, generalisierter Juckreiz, Leberenzyminduktion: ALT, AP, Leukopenie, Neutropenie	empfohlen
	43 h nach Dauertherapie	PB-Hypersensitivität: Lethargie, Anorexie, Ataxie, vergrößerte LK, Ulzerationen in der Maulhöhle, geschwollene gerötete Pfoten, Halitosis, Hypersalivation, Pseudolymphom	
<b>Zonisamid</b>	33 h	Ataxie, Somnolenz, Anorexie, Erbrechen, Durchfall, Hypersalivation, vermindertes Allgemeinverhalten	empfohlen
<b>Levetiracetam</b>	3 h	Hypersalivation, Lethargie, Inappetenz	empfohlen
<b>Gabapentin</b>	3 h	keine Angaben	bedingt
<b>Pregabalin</b>	10 h	keine Angaben	bedingt
<b>Bromid</b>	1,6 Wochen	Apathie, Polydipsie, Erbrechen, Gewichtszunahme, Husten, Erkrankung der unteren Atemwege, felines Asthma	bedingt
<b>Diazepam</b>	15–20 h	Ataxie, Sedierung, PP, Hyperaktivität, Verhaltensänderungen, Relaxation der Skelettmuskulatur, physische Abhängigkeit, bei Entzug: Tremor, Erhöhung der IKT, erneute Anfälle Leberintoxikation: Ikterus, Anorexie, Erbrechen, Blutungsneigung, Erhöhung der Leberenzyme, Hypoglykämie, Hypoalbuminämie, Hypofibrinogenämie, verlängerte Gerinnungszeiten, Thrombozytopenie, Cholangitis, Lebernekrose	bedingt
<b>Taurin</b>	Keine Angaben	auch bei hohen Dosierungen keine Nebenwirkungen	bedingt
<b>Carbamazepin</b>	10 h Nach Dauertherapie Verlängerung um 10–25 %	Erbrechen, Mydriase, vermindertes Allgemeinverhalten, Ataxie, Akkomodationsstörungen, Schluckstörungen in hohen Dosierungen: Ruhigstellung an der Grenze zu Apathie	bedingt
<b>Propentofyllin</b>	Keine Angaben	keine Angaben	bedingt
<b>Topiramat</b>	Keine Angaben	Sedierung, Inappetenz	bedingt
<b>Primidon</b>	7 h	leichte Sedierung, Ataxie Bei 50 mg/kg: Depression, Anorexie und Gewichtsreduktion	nicht empfohlen
<b>Phenytoin</b>	24–108 h	Lethargie, Ataxie, verminderter Appetit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Erhöhung der Leberenzyme, Sialose, Hemmung der Insulin- und ADH-Sekretion, Mydriase, Hypersalivation, Tachypnoe, Muskelrelaxation	nicht empfohlen
<b>Valproinsäure</b>	5 h	leichte Beruhigung, verminderter Appetit, Gewichtsverlust, Erbrechen, Erhöhung der Leberenzyme, GIT-Symptome	nicht empfohlen

ADH = Antidiuretisches Hormon; GIT = Gastrointestinaltrakt; IKT = innere Körpertemperatur; LK = Lymphknoten; PB = Phenobarbital; PU = Polyurie; PD = Polydipsie; PP = Polyphagie

potenzieller erheblicher Nebenwirkungen auf die Leber nur in Ausnahmefällen bei der Katze als Langzeittherapie eingesetzt werden.

#### Taurin

Taurin findet keine Verwendung in der Klinik. Jedoch konnte in Studien gezeigt werden, dass es bei gewissen Epilepsieformen zu einer Minderung der Anfälle führt. Da es auch nach Verabreichung hoher Dosierungen zu keinerlei Nebenwirkungen kommt, kann es als zusätzliche Therapie zukünftig durchaus in Erwägung gezogen werden.

#### Carbamazepin

Die Angaben zur Verabreichung von Carbamazepin an Katzen stützen sich auf eine einzige Literaturstelle (Kategorie III). Im Zuge dieser Dissertation aus dem Jahr 1992 konnten die Pharmakokinetik und die Nebenwirkungen in Erfahrung gebracht werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Schluckstörungen und Ruhigstellung an der Grenze zur Apathie, sprechen gegen einen Einsatz bei der Katze.

#### Propentofyllin

Es existieren keine evidenzbasierten Literaturstellen in Bezug auf die Behandlung feliner Epilepsie. Wirkung sowie Nebenwirkungen bei Katzen nach Langzeittherapie müssen in zukünftigen Studien untersucht werden.

#### Topiramat

Die Literaturangaben zu Anwendung, Wirkung und Nebenwirkungen fußen alleinig auf Expertenmeinungen (Kategorie IV). Die Notwendigkeit einer dreimal täglichen Verabreichung limitiert ebenfalls den Einsatz in der felinen Epilepsietherapie.

### 3. Nicht empfohlene Medikamente

#### Primidon

Die Evidenz der zur Verfügung stehenden Literaturstellen ist sehr gering. Grund hierfür sind die kurzen Untersuchungszeiträume und die geringe Probandenzahl. Weiters wurden die Wirkung und Nebenwirkungen von Primidon in einer effektiven Dosierung während einer Langzeittherapie noch nicht untersucht. Für die klinische Empfehlung fehlen weitere Studien.

#### Phenytoin

Aufgrund der geringen Effizienz und der schwerwiegenden Nebenwirkungen (Leberenzyminduktion, Hemmung der Insulinsekretion und ADH-Hemmung) kann Phenytoin bei der Katze nicht empfohlen werden. Kontinuierliches und genauestes Monitoring der Serumkonzentration wären während einer Therapie notwendig, was wiederum eine hohe Compliance von Seiten des Besitzers voraussetzen würde. Die Aussagen zur Anwendung von Phenytoin beruhen, ebenso wie bei vielen anderen Antikonvulsiva, auf schwacher Evidenz.

#### Valproinsäure

Es gibt keine Studie, die die Wirkung beziehungsweise Nebenwirkung von Valproinsäure in einer Dosierung, welche zu einem therapeutischen Level führt, untersucht. Aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkung, der geringen Halbwertszeit und der schwachen Evidenz ist Valproinsäure als Antiepileptikum bei der Katze nicht zu empfehlen.

Um eine auf Evidenz basierende Therapieempfehlung abgeben zu können, muss jedes Medikament auf seine Anwendbarkeit hinsichtlich einer Langzeittherapie und eines Einsatzes als Monotherapie überprüft werden. Dazu müssen die gefundenen Literaturstellen unter kritischen Gesichtspunkten analysiert werden. Die ILAE hat zur Beurteilung der Evidenz von Studien eine Richtlinie entwickelt: In die Kategorie I und II fallen Placebo-kontrollierte, randomisierte und doppelt verblindete Studien, welche eine hohe Anzahl an Fällen und Versuchstieren aufweisen. Open-Label-Studien gehören der Kategorie III an und Kategorie IV inkludiert Expertenmeinungen und Fallberichte (GLAUSER et al., 2006).

Die Angaben zur Therapie feliner Epilepsie und zur klinischen Wirksamkeit verschiedener Antiepileptika beruhen hauptsächlich auf Expertenmeinungen, Fallberichten (Kategorie IV) und nur auf wenigen prospektiven und retrospektiven Studien (Kategorie III). Im Falle der peroralen Behandlungsmöglichkeiten bei Katzen konnten für die oben genannten Medikamente nur wenige prospektive Studien, in diesem Fall Studien mit der höchsten Evidenz, gefunden werden. Die meisten davon befassen sich mit der Pharmakokinetik und nur wenige mit den auftretenden Nebenwirkungen oder der Wirkung der Therapeutika. Es existieren keine Placebo-kontrollierten, randomisierten und doppelt verblindeten Studien zum Thema klinische Wirksamkeit verschiedener Antiepileptika. Lediglich zwei randomisierte Crossover-Studien konnten gefunden werden. Diese beziehen sich jedoch nur auf die Pharmakokinetik und sind, da das Hauptaugenmerk dieser Arbeit auf der klinischen Wirksamkeit verschiedener Antiepileptika lag, nicht zu berücksichtigen. Das Fehlen dieser Kategorie I-Studien ist ein großer Kritikpunkt. Erst vor kurzem wurden doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Studien bei epileptischen Hunden durchgeführt und publiziert. Hierbei konnte ein positiver Einfluss von Placebos auf epileptische Hunde gezeigt werden. Bei 10 % beziehungsweise 29 % der Hunde kam es zu keinen zusätzlichen Anfällen beziehungsweise zu einer Reduzierung der Anfallsfrequenz um  $\geq 50\%$  (MUNANA et al., 2010; HARDY et al., 2012). Diese Form der Studie ist, aufgrund ihrer hohen Evidenz, auch bei der Katze notwendig und muss daher in Zukunft verfolgt werden, um eine genauere Aussage über die Wirkung und Nebenwirkung verschiedener Antikonvulsiva treffen und einen auf evidenter, wissenschaftlicher Ebene basierenden Therapieplan erstellen zu können.

Auch die Anzahl der in den Studien verwendeten Tiere hat großen Einfluss auf die Aussagekraft. Lediglich vier retrospektive Studien, davon drei über PB, weisen eine Patientenzahl von über 25 auf (26, 30, 36, 30) (QUESNEL et al., 1997; ORBOVICH-WAGNER, 2001; PAKOZDY et al., 2013; FINNERTY et al., 2014). Die Übrigen erzielten ihre Ergebnisse mit weniger als 20, im Falle von Fallberichten nur mit einem Probanden. Auch die Behandlungszeit ist meist nur kurz, wodurch möglicherweise auftretende Nebenwirkungen und die Langzeitwirkung nicht erfasst werden können. Es stellt sich die Frage, ob mit einer solch geringen Anzahl an Individuen und einer eher kurzen Studienlaufzeit eine generalisierbare Aussage über Nebenwirkungen und Effizienz der getesteten Medikamente bei der Katze getroffen werden kann. Auch die Langzeitstudie (PAKOZDY et al., 2013) hat die Limitation, dass die

Patienten unterschiedlich lang und zusätzlich zu PB mit weiteren Medikamenten behandelt wurden.

In vielen Studien beziehungsweise Fallberichten, welche den Erfolg einer Behandlung mit einem Antikonvulsivum oder mögliche Nebenwirkungen untersucht und dokumentiert haben, wurden zusätzlich weitere Antiepileptika verabreicht (QUESNEL et al., 1997; SMITH-BAILEY et al., 2008; KLANG et al., 2012; PAKOZDY et al., 2013). Dadurch kann nicht eindeutig belegt werden, welche Wirkungen von welchem Medikament ausging. Dies vermindert wiederum ihre jeweilige Aussagekraft. Um eine sichere Aussage über das Auftreten von Nebenwirkungen treffen zu können, dürfen, aufgrund einer möglichen Wechselwirkung, keine Doppel- oder Trippeltherapien unbedacht herangezogen werden. Die zu untersuchenden Wirkstoffe müssen zur Verifikation

**Tab. 2:** In Österreich erhältliche, relevante Medikamente zur antiepileptischen Therapie der Katze (Dosierung/Darreichungsform/Kosten)/  
drugs available in Austria for antiepileptic therapy in cats

Wirkstoff	Dosierung	Handelsname Darreichungsform	Dosierung* <sup>1</sup>	Monats- kosten* <sup>2</sup>
<b>Phenobarbital</b>	2,5 mg/kg 2 x tgl.	Phenoletil 12,5 mg-Tabletten (100 Stück) ODER Epiphen Solution 4% w/v Oral drops (Nur in UK zugelassen!)	12,5 mg/5 kg 2 x tgl. = 2 x tgl. 1 Tabl. ODER 2 x tgl. 0,3 mL	€ 13,68
<b>Kaliumbromid</b>	15 mg/kg 2 x tgl.	Nicht im Handel erhältlich magistrale Zubereitung: Kaliumbromid 75 mg-Kapseln (60 Stück)	75 mg/5 kg 2 x tgl. = 2 x tgl. 1 Kapsel	keine Angaben* <sup>3</sup>
<b>Diazepam</b>	0,5 mg/kg 2 x tgl.	Gewacalm 5 mg-Tabletten (50 Stück)	2,5 mg/5 kg 2 x tgl. = 2 x tgl. ½ Tablette	€ 3,15
<b>Zonisamid</b>	5 mg/kg 1 x tgl.	Zonegran 25 mg-Hartkapseln (28 Stück)	25 mg/5 kg 1 x tgl. = 1 x tgl. 1 Kapsel	€ 37,23
<b>Levetiracetam</b>	10 mg/kg 3 x tgl.	magistrale Zubereitung: Levetiracetam 50 mg-Kapseln (60 Stück) ODER Sirup 100 mg/ml (Keppra, Levebon)	50 mg/5 kg 3 x tgl. = 3 x tgl. 1 Kapsel  ODER = 3 x tgl. 0,5 ml	€ 24,65* <sup>4</sup>
<b>Gabapentin</b>	10 mg/kg 3 x tgl.	magistrale Zubereitung: Gabapentin 50 mg-Kapseln (60 Stück)	50 mg/5 kg 3 x tgl. = 3 x tgl. 1 Kapsel	keine Angaben* <sup>3</sup>
<b>Pregabalin</b>	2 mg/kg 2 x tgl.	magistrale Zubereitung von 10 mg-Kapseln (60 Stück) ausgehend von Lyrica 25 mg-Kapseln (56 Stück)	10 mg/5 kg 2 x tgl. = 2 x tgl. 1 Kapsel	keine Angaben* <sup>3</sup>

\*<sup>1</sup> Dosierung für eine Katze mit 5 kg Körpergewicht

\*<sup>2</sup> Kosten für die Therapie einer 5 kg Katze pro Monat

\*<sup>3</sup> Die Kosten der magistralen Zubereitungen können je nach Herstellungsort variieren und müssen gesondert angefragt werden.

\*<sup>4</sup> Keppra 100 mg/ml-Lösung zum Einnehmen (150 ml)

Alle in der Tabelle angeführten Medikamente sind in Österreich nicht für die Katze zugelassen. Eine Umwidmung streng nach Kaskadenregelung wie folgt ist unbedingt erforderlich.

1. Phenoleptil
2. Diazepam, Zonegran, Leve-Sirup ODER Epiphen Drops aus UK
3. Magistrale Zubereitungen

Bei den Kosten handelt es sich um (aliquotierte) Verkaufspreise inkl. MwSt. bei Abgabe an den Tierhalter durch den Tierarzt oder eine öffentliche Apotheke

Die Verkaufspreise wurden aus der aktuellen Austria-Codex-Fachinformation-CD-ROM (2. Quartal 2014) entnommen.

verschiedener Nebenwirkungen als Einzeltherapie eingesetzt werden.

Ein weiterer, durchaus wichtiger Kritikpunkt ist das Fehlen von Vergleichsstudien. Beispielsweise gilt PB als Medikament der ersten Wahl (THOMAS u. DEWEY, 2008). Es gibt jedoch keine Studie, die zeigt, dass die Verabreichung von PB zu einem deutlich besseren Outcome bei Katzen führt als die Verabreichung anderer Antiepileptika. Die Wirkungen diverser Antikonvulsiva können nur in einer Placebo-kontrollierten, randomisierten und doppelverblindeten Studie (Kategorie I) analysiert und gegenübergestellt werden. Erst dann kann eine Aussage über das empfehlenswerteste Antikonvulsivum gemacht werden, ohne sich lediglich auf die geringen Nebenwirkungen, die Halbwertszeit und auf Expertenmeinungen berufen zu müssen. Die Schwierigkeiten einer solchen Placebo-Studie, wie zum Beispiel ethische Aspekte und die Compliance, begrenzen jedoch die Durchführbarkeit in der Veterinärmedizin.

## Schlussfolgerung

Es gibt Daten über 14 orale Behandlungsmöglichkeiten feliner Epilepsie, jedoch beruht das Wissen auf sehr schwacher Evidenz und praktizierende Tierärzte müssen sich dessen bewusst sein. Um eine höhere Evidenz zu erzielen, sind Studien der Kategorie I, wie es sie bereits für den Hund gibt, Vergleichsstudien, Cross-overstudien sowie Studien mit einer größeren Anzahl an Tieren und einer längeren Laufzeit unabdingbar. Bis dahin muss eine Therapieempfehlung auf anderen,

weniger evidenten, aber ebenso wichtigen Grundlagen basieren, und ein Behandlungsregime ausprobiert und gegebenenfalls wieder verworfen werden. Neben der Wirksamkeit müssen Faktoren wie mögliche Nebenwirkungen und notwendige Kontrolluntersuchungen (Serumkonzentration-Messung) berücksichtigt werden. Weitere vor allem bei der Katze wichtige Kriterien sind die erhältlichen Darreichungsformen, die erforderliche Applikationshäufigkeit, die Praktikabilität, die Compliance von Seiten des Besitzers und der zu behandelnden Katze sowie die Kosten. Demzufolge können Antiepileptika in flüssiger Form durchaus einen Vorteil in der Verabreichung darstellen. Unbedingt muss erwähnt werden, dass in Österreich kein Antikonvulsivum für Katzen zugelassen ist. Eine Umwidmung ist erforderlich (s. Tab. 2).

## Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Frau Demeter für die exzellente graphische Arbeit.

## Fazit für die Praxis:

Dieser Artikel stellt eine ausführliche Literaturübersicht über Möglichkeiten zur oralen Epilepsietherapie bei Katzen dar. Insgesamt werden 14 Arzneimittel besprochen; die Wirkstoffe Phenobarbital, Zonisamid und Levetiracetam werden für Katzen empfohlen; Gabapentin, Pregabalin, Bromid, Diazepam, Taurin, Carbamazepin, Propentofyllin und Topiramat werden nur bedingt empfohlen.

## Literatur

- BAHO, M.J., HOSTUTLER, R., FENNER, W., CORN, S. (2011): Suspected phenobarbital-induced pseudolymphoma in a cat. *J Am Vet Med Assoc* **238**, 353–355.
- BERTOLANI, C., HERNANDEZ, J., GOMES, E., CAUZINILLE, L., POUJADE, A., GABRIEL, A. (2012): Bromide-associated lower airway disease: a retrospective study of seven cats. *J Feline Med Surg* **14**, 591–597.
- BOOTHE, D.M. (1998): Anticonvulsant therapy in small animals. *Vet Clin Small Anim* **28**, 411–448.
- BOOTHE, D.M., GEORGE, K.L., COUCH, P. (2002): Disposition and clinical use of bromide in cats. *J Am Vet Med Assoc* **221**, 1131–1135.
- CARNES, M.B., AXLUND, T.W., BOOTHE, D.M. (2011): Pharmacokinetics of levetiracetam after oral and intravenous administration of a single dose to clinically normal cats. *Am J Vet Res* **72**, 1247–1252.
- CAUTELA, M.A., DEWEY, C.W., SCHWARK, W.S., CERDA-GONZALEZ, S., BADGLEY, B.L. (2010): Pharmacokinetics of oral pregabalin in cats after single dose administration. *J Vet Intern Med* **24**, 739–740.
- CENTER, S.A., ELSTON, T.H., ROWLAND, P.H., ROSEN, D.K., REITZ, B.L., BRUNT, J.E., RODAN, I., HOUSE, J., BANK, S., LYNCH, L.R., DRING, L.A., LEVY, J.K. (1996): Fulminant hepatic failure associated with oral administration of diazepam in 11 cats. *J Am Vet Med Assoc* **209**, 618–625.
- CHENG, J.-K., CHIOU, L.-C. (2006): Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *J Pharmacol Sci* **100**, 471–486.
- COCHRANE, S.M., BLACK, W.D., PARENT, J.M., ALLEN, D.G., LUMSDEN, J.H., (1990a): Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following intravenous and oral administration. *Can J Vet Res* **54**, 132–138.
- COCHRANE, S.M., PARENT, J.M., BLACK, W.D., ALLEN, D.G., LUMSDEN, J.H. (1990b): Pharmacokinetics of phenobarbital in the cat following multiple oral administration. *Can J Vet Res* **54**, 309–312.
- COTLER, S., GUSTAFSON, J.H., COLBURN, W.A. (1984): Pharmacokinetics of Diazepam and Nordiazepam in the cat. *J Pharm Sci* **73**, 348–351.
- DELEO, J., SCHUBERT, P., KREUTZBERG, G.W. (1988): Protection against ischemic brain damage using propentofylline in gerbils. *Stroke* **19**, 1535–1539.
- DEWEY, C.W. (2006): Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* **36**, 1107–1127.
- DREIMANN, E. (1992): Pharmakokinetik und klinische Nebenwirkungen der Antiepileptika Carbamazepin und Valproinsäure bei der Katze. Dissertation, Freie Universität Berlin.
- DUCOTE, J.M., COATES, J.R., DEWEY, C.W., KENNIS, R.A. (1999): Suspected hypersensitivity to phenobarbital in a cat. *J Feline Med Surg* **1**, 123–126.
- EBERT, U., FREY, H.-H., SCHULZ, R. (2002): Pharmakologie des zentralen Nervensystems (ZNS). In: FREY, H.-H., LÖSCHER, W. (Hrsg.): Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. 2. Aufl. Enke Verlag, Stuttgart, 87–138.
- FINNERTY, K.E., BARNES HELLER, H.L., MERCIER, M.N.,

- GIOVANELLA, C.J., LAU, V.W., RAYLANDER, H. (2014): Evaluation of therapeutic phenobarbital concentrations and application of a classification system for seizures in cats: 30 cases (2004–2013). *J Am Vet Med Assoc* **244**, 195–199.
- FOLGER, W.R. (2009): Treatment of the seizing cat. *J Feline Med Surg* **11**, 779.
- FREY, H.-H. (1988): Wirkungsmechanismen von Antiepileptika. In: WALDEN, J., SPECKMANN, E. (Hrsg.): Elementarprozesse epileptischer Anfälle und Grundlagen der medikamentösen Epilepsietherapie. Verlag W. Zuckerschwerdt, München, 43–53.
- GELDER, N.M. VAN (1972): Antagonism by taurine of cobalt induced epilepsy in cat and mouse. *Brain Res* **47**, 157–165.
- GELDER, N.M. VAN, KOYAMA, I., JASPER, H.H. (1977): Taurine treatment of spontaneous chronic epilepsy in a cat. *Epilepsia* **18**, 45–54.
- GLAUSER, T., BEN-MENACHEM, E., BOURGEOIS, B., CNAAN, A., CHADWICK, D., GUERREIRO, C., KALVIAINEN, R., MATTSON, R., PERUCCA, E., TOMSON, T. (2006): ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* **47**, 1094–1120.
- GOTO, M., DEMURA, N., SAKAGUCHI, T. (1987): Effects of Propentofylline on disorder of learning and memory in rodents. *Japan J Pharmacol* **45**, 373–378.
- HARDY, B.T., PATTERSON, E.E., CLOYD, J.M., HARDY, R.M., LEPPIK, I.E. (2012): Double-masked, placebo-controlled study in intravenous Levetiracetam for the treatment of *Status epilepticus* and acute repetitive seizures in dogs. *J Vet Intern Med* **26**, 334–340.
- HASEGAWA, D., KOBAYASHI, M., KUWABARA, T., OHMURA, T., FUJITA, M., ORIMA, H. (2008): Pharmacokinetics and toxicity of zonisamide in cats. *J Feline Med Surg* **10**, 418–421.
- HEYER, E.J., MACDONALD, R.L. (1982): Barbiturate reduction of calcium-dependent action potentials: correlation with anesthetic action. *Brain Res* **236**, 157–171.
- HUGHES, D., MOREAU, R.E., OVERALL, K.L., WINKLE, T.J. Van (1996): Acute hepatic necrosis and liver failure associated with benzodiazepine therapy in six cats, 1986–1995. *J Vet Emerg Crit Care* **6**, 13–20.
- ITO, T., HORI, M., YOSHIDA, K., SHIMIZU, M. (1977): Effect of anticonvulsants on cortical focal seizure in dogs and cats. *Epilepsia* **18**, 63–71.
- KAPPL, D., RUDOLPHI, K.A. (1998): Neue pharmakologische Aspekte zum Neurologischen Profil von Propentofyllin (Karsivan® ad us. vet.). *Tierärztl Prax* **26** (K), 317–321.
- KLANG, A., SCHMIDT, P., PÁKOZDY, A., KNEISSL, S., SCHWENDENWEIN, I., HIRT, R. (2012): Histopathological pulmonary changes in a cat with Potassium bromide-induced lower airway disease. *Wien Tierärztl Monat-Vet Med Austria* **99**, 36–39.
- LEPPIK, I.E. (2001): The place of levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* **42**, 44–45.
- LEPPIK, I.E. (2004): Zonisamide: Chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure* **135**, 55–59.
- LEVY, J.K., CULLEN, J.M., BUNCH, S.E., WESTON, H.L., BRISTOL, S.M., ELSTON, T.H. (1994): Adverse reactions to diazepam in cats. *J Am Vet Med Surg* **205**, 156–157.
- LÖSCHER, W. (1980): Valproate induced changes in GABA metabolism at the subcellular level. *Biochem Pharmacol* **30**, 1364–1366.
- LÖSCHER, W. (1985): Valproic Acid. In: FREY, H.-H., JANZ, D. (Hrsg.): Handbook of Experimental Pharmacology, Antiepileptic Drugs. Vol 74, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 507–536.
- LYNCH, B.A., LAMBENG, N., NOCKA, K., KENSEL-HAMMES, P., BAJJALIEH, S.M., MATAGNE, A., FUKS, B. (2004): The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 9861–9866.
- MANEUF, Y.P., LUO, Z.D., LEE, K. (2006): alpha2delta and the mechanism of action of gabapentin in the treatment of pain. *Sem Cell Dev Biol* **17**, 565–570.
- MCLEAN, M.J., MACDONALD, R.L. (1986): Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* **237**, 1001–1011.
- MOORE, S.A. (2014): Seizures and epilepsy in cats. *Vet Med Research Reports* **5**, 41–47.
- MUNANA, K.R. (2013): Seizure management in small animal practice. *Vet Clin Small Anim* **43**, 1127–1147.
- MUNANA, K.R., ZHANG, D., PATTERSON, E.E. (2010): Placebo effect in canine epilepsy trials. *J Vet Intern Med* **24**, 166–170.
- OLBY, N. (2005): Anti-epileptic drugs and cats. Small animals and exotics. Proceedings of the North American Veterinary Conference, 8.–12. Jänner 2005, Orlando, Florida, 576.
- ORBOVICH-WAGNER, S.O. (2001): Lower airway disease in cats on bromide therapy for seizures. *Proc. 19th ACVIM*, 23.–26. Mai 2001, Denver, CO, 562.
- ORITO, K., SAITO, M., FUKUNAGA, K., MATSUO, E., TAKIKAWA, S., MUTO, M., MISHIMA, K., EGASHIRA, N., FUJIWARA, M. (2008): Pharmacokinetics of zonisamide and drug interaction with phenobarbital in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* **31**, 259–264.
- PÁKOZDY, A., HALASZ, P., KLANG, A. (2014): Epilepsy in Cats: Theory and Practice. *J Vet Intern Med* **28**, 255–264.
- PÁKOZDY, A., LESCHNIK, M., SARCHAHI, A.A., TICHY, A.G., THALHAMMER, J.G. (2010): Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. *J Feline Med Surg* **12**, 910–916.
- PÁKOZDY, A., SARCHAHI, A.A., LESCHNIK, M., TICHY, A.G., HALASZ, P., THALHAMMER, J.G. (2013): Treatment and long-term follow-up of cats with suspected primary epilepsy. *J Feline Med Surg* **15**, 267–273.
- PELLEGRINI, A., GLOOR, P., SHERWIN, A.L. (1978): Effect of Valproate sodium in generalized Penicillin epilepsy in the cat. *Epilepsia* **19**, 351–360.
- PLATT, S.R. (2001): Feline seizure control. *J Am Anim Hosp Assoc* **37**, 515–517.
- PODELL, M. (2013): Seizures. In: PLATT, S.R., OLBY, N.J. (Hrsg.): BSAVA manual of canine and feline neurology. 4th Edition, Gloucester, BSAVA, 117–135.
- POTSCHEKA, H., VOLK, H.A., PEKCEC, A. (2009): Aktueller Stand und Trends in der Epilepsietherapie bei Hund und Katze. *Tierärztl Prax* **37**, 211–217.
- QUESNEL, A.D., PARENT, J.M., MCDONELL, W. (1997): Clinical management and outcome of cats with seizure disorders: 30 cases (1991–1993). *J Am Vet Med Assoc* **210**, 72–77.
- RIGO, J.-M., HANS, G., NGUYEN, L., ROCHER, V., BELACHEW, S., MALGRANGE, B., LEPRINCE, P., MOONEN, G., SELAK, I., MATAGNE, A., KLITGAARD, H. (2002): The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol* **136**, 659–672.
- ROYE, D.B., SERRANO, E.E., HAMMER, R.H., WILDER, B.J. (1973): Plasma kinetics of Diphenylhydantoin in dogs and cats. *Am J Vet Res* **34**, 947–950.
- RUSBRIDGE, C. (2005): Diagnosis and control of epilepsy in the cat. *In Practice* **27**, 208–214.
- SAWCHUK, S.A., PARKER, A.J., NEFF-DAVIS, C., DAVIS, L.E. (1985): Primidone in the cat. *JAAHA* **21**, 647–650.
- SCHMUTZ, M. (1985): Carbamazepine. In: FREY, H.-H., JANZ, D. (Hrsg.): Handbook of experimental pharmacology, antiepileptic drugs. Vol 74, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, 479–506.

- SCHWARZ-PORSCHE, D., KAISER, E. (1989): Feline epilepsy. Problems in Veterinary Medicine **1**, 628–649.
- SHINODA, I., FURUKAWA, Y., FURUKAWA, S. (1990): Stimulation of nerve growth factor synthesis/secretion by propentofylline in cultured mouse astroglial cells. *Biochem Pharmacol* **39**, 1813–1816.
- SI, Q., NAKAMURA, Y., SCHUBERT, P., RUDOLPHI, K.A., KATAOKA, K. (1996): Adenosin and Propentofylline inhibit proliferation of cultured mikroglia cells. *Exp Neurol* **137**, 345–349.
- SIAO, K.T., PYPENDOP, B.H., ILKIW, J.E. (2010): Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Am J Vet Res* **71**, 817–821.
- SMITH BAILEY, K., DEWEY, C.W. (2009): The seizing cat. Diagnostic work-up and therapy. *J Feline Med Surg* **11**, 385–394.
- SMITH BAILEY, K., DEWEY, C.W., BOOTHE, D.M., BARONE, G., KORTZ, G.D. (2008): Levetiracetam as an adjunct to phenobarbital treatment in cats with suspected idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc* **232**, 867–872.
- SOLOMON, G.E., HILGARTNER, M.W., KUTT, H. (1974): Phenobarbital-induced coagulation defects in cats. *Neurology* **24**, 920–924.
- TAYLOR, C.P., ANGELOTTI, T., FAUMAN, E. (2007): Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel 2-(alpha $\delta$ -2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* **73**, 137–150.
- TAYLOR, C.P., GEE, N.S., SU, T.Z., KOCSIS, J.D., WELTY, D.F., BROWN, J.P., DOOLEY, D.J., BODEN, P., SINGH, L. (1998): A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* **29**, 233–249.
- THOMAS, W.B. (2010): Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* **40**, 161–179.
- THOMAS, W.B., DEWEY, C.W. (2008): Seizures and narcolepsy. In: DEWEY, C.W. (Hrsg.): A practical guide to canine & feline neurology. 2nd Edition, Wiley-Blackwell Publishing, 237–259.
- TWYMAN, R.E., ROGERS, C.J., MACDONALD, R.L. (1989): Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol* **25**, 213–220.
- VOLK, H.A., CHANDLER, K.E., CAPPELLO, R., CHERUBINI, G.B. (2006): New insights into efficacy and side effects on KBr in epileptic cats. Proc. 24th ACVIM, 31.Mai-03.Juni 2006, Luisville, KY, 780.
- VOLK, H.A., LODERSTEDT, S. (2011): Update on the treatment of epilepsy in dogs and cats. *Kleintierpraxis* **56**, 649–662.
- WADA, J.A., OSAWA, T., WAKE, A., CORCORAN, M.E. (1975): Effects of taurine on kindled amygdaloid seizures in rats, cats, and photosensitive baboons. *Epilepsia* **16**, 229–234.
- WADA, Y., HASEGAWA, H., OKUDA, H., YAMAGUCHI, N. (1990): Anticonvulsant effects of zonisamide and phenytoin on seizure activity of the feline visual cortex. *Brain & Development* **12**, 206–210.
- WANG, H., GAO, J., LASSITER, T.F., MCDONAGH, D.L., SHENG, H., WARNER, D.S., LYNCH, J.R., LASKOWITZ, D.T. (2006): Levetiracetam is neuroprotective in murine models of closed head injury and subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care* **5**, 71–78.
- ZORAN, D.L., BOECKH, A., BOOTHE, D.M. (2001): Hyperactivity and alopecia associated with ingestion of valproic acid in a cat. *J Am Vet Med Assoc* **218**, 1587–1589.