

REZUMAT

Teza de doctorat cu titlul „*Cercetări clinice și terapeutice în sindroamele epileptice la câine*”, a avut ca motivație, în primul rând natura restrânsă a cercetărilor privind această stare morbidă în România, scopul practic fiind stabilirea incidenței sindromului epileptic la câine în raport cu diverși factori de variație (rasa, vârsta, sexul), investigarea particularităților clinice și imagistice ale sindromului epileptic la câine, stabilirea valorii de diagnostic a examenului lichidului cefalorahidian la câinii cu sindrom epileptic și cuantificarea impactului terapiei pe termen lung cu anticonvulsivante clasice (Fenobarbital) în monomedicație și identificarea ratei de succes terapeutic și a efectelor secundare a unei combinații de anticonvulsivante (Fenobarbital + Gabapentin) în terapia epilepsiei refractare la monomedicație.

Teza are 249 pagini și este formată conform prevederilor legale actuale din două părți principale: prima parte intitulată „**Stadiul actual al cunoașterii**” cuprinde 61 pagini, 12 tabele și o figură, iar partea a doua „**Contribuții personale**” ocupă 166 pagini, 38 tabele, 29 diagrame și 46 de figuri pentru o mai bună prezentare a cuprinsului.

Prima parte este alcătuită din cinci capitole în care sunt prezentate succint informații din literatura de specialitate referitoare la subiectul tezei care au fost ulterior folosite pentru interpretarea și compararea datelor obținute în partea a doua.

Primul capitol intitulat „**Etiologia sindromului epileptic canin**” cuprinde date cu privire la factorii care sunt implicați în declanșarea unui atac epileptic. Sunt prezentați succint factorii genetici, virali, bacterieni, parazitari, metabolici și endocrini care au fost demonstrați ca fiind cele mai comune cauze ale sindromului epileptic la câine.

În cele 5 subcapitole ale capitolului 2 numit „**Aspecte fiziopatologice ale epilepsiei la câine**” sunt prezentate date din literatura de specialitate legate de teoriile existente cu privire la geneza atacului epileptic. De asemenea, sunt prezentate modificările biofizico-electrografice ale agregatelor neuronale epileptice, mecanismele fiziopatologice individualizate fiecărui tip de atac epileptic, aspectele moleculare, de neurochimie, și implicațiile lor în epileptogeneză. În final este descris substratul fiziopatologic al instalării deficitelor post criză.

Capitolul 3 intitulat „**Clasificarea epilepsiei la câine**” descrie premisele încadrării clinice a atacului epileptic, în funcție de particularitățile lui semiologice. Pe tot parcursul

capitolului sunt prezentați într-o manieră succintă etapele care trebuie parcurse de către medicul examinator pentru încadrarea clinică a atacurilor epileptice.

În capitolul 4 este descrisă pe larg metodologia neurodiagnosticului epilepsiei descrie procedurile și succesiunea logică a pașilor ce trebuie urmați în neurodiagnosticul epilepsiei la câine.

Capitolul 5 intitulat **„Terapia sindromului epileptic la câine”** prezintă în cele 5 subcapitole într-o manieră condensată strategiile terapeutice ale sindromului epileptic la câine.

Partea a II-a **„Contribuții personale”** cuprinde 9 capitole în care sunt prezentate și discutate rezultatele investigațiilor efectuate.

În capitolul 6 intitulat **„Cercetări privind incidența sindromului epileptic la câine”** s-a urmărit stabilirea incidenței sindromului epileptic (idiopatic și secundar simptomatic) în cadrul populației canine luate în studiu. Totodată prin analizarea datelor grupelor de indivizi (sex, grupe de vârstă) am urmărit stabilirea factorilor de risc în dezvoltarea sindromului epileptic.

Cercetările au fost efectuate pe o perioadă de 4 ani, începând cu 1 ianuarie 2004 până la 31 decembrie 2007 și au cuprins un număr de 3210 câini de diferite vârste, rase și sexe prezentați la consultație la Clinica Medicală a Facultății de Medicină Veterinară Iași. Din acest efectiv de câini prezentați pentru consultație au fost selectați pentru studiu doar câinii care au prezentat clinic accese convulsive de tip epileptic.

În urma investigațiilor efectuate am constatat că raportat la numărul total de câini examinați, prevalența sindromului epileptic canin este de 4,92% cu un număr de 158 pacienți. Din totalul pacienților diagnosticați cu epilepsie, 62 (39,24%) au avut epilepsie idiopatică iar 96 (60,76%) epilepsie secundară.

În grupul epilepsiilor secundare diagnosticate 41,77% (66 pacienți) au fost epilepsii cu origine inflamator infecțioasă, 15,82 % (25 pacienți) epilepsii cu origine metabolică și 3,16 % (5 pacienți) epilepsii cu origine traumatică.

Urmărind vârsta la care au debutat paroxismele epileptice la pacienții luați în studiu, am constatat că în cazul epilepsiei idiopatice cei mai mulți pacienți au fost cuprinși în intervalul de vârstă 1-4 ani interval în cadrul căruia au fost diagnosticați 42 de câini reprezentând 67,75% din pacienții cu epilepsie idiopatică diagnosticați în cei patru ani. A urmat grupul de câini sub un an vârstă reprezentat de 12 pacienți (respectiv 19,35% din totalul epilepticilor idiopatici). Într-un număr mai mic, epilepsia idiopatică a fost diagnosticată la pacienții grupați în intervalul 4-7 ani (6 pacienți reprezentând 9,68%) și la cei de peste 7 ani (2 câini, respectiv 3,22%).

Pentru câinii cu epilepsie de natură inflamator infecțioasă distribuția cazurilor arată un maxim la pacienții cu vârsta mai mică de un an (35 câini, respectiv 53,03%) urmând grupa de vârstă 1-4 ani, grupă reprezentată de 23 de câini (34,85%).

Față de o discretă predispoziție de sex (până la 70% în favoarea masculilor) în epilepsia idiopatică la câine demonstrată de PODELL M. și col. (1995), BERENDT M., (1999), la grupul de pacienți studiați de noi predispoziția de sex a fost de 83,87% la masculi. Epilepsia idiopatică a fost diagnosticată la 10 femele (16,13%).

În urma analizei distribuției cazurilor cu epilepsie idiopatică în funcție de rasă s-a constatat frecvența mai mare la rasa Labrador (19,35%), urmată de rasele Golden Retriever și Ciobănesc German la care frecvența a fost de 14,5%. datele noastre fiind în concordanță cu cele din literatura de specialitate consultată. (PODELL M., 2004; GHERGARIU S., 2000). Semnalăm diagnosticarea epilepsiei idiopatice la un câine Ciobănesc Mioritic la care s-a constatat în urma examenelor imagistice o atrofie cerebrală severă.

În capitolul 7 intitulat „**Aspecte clinice în sindroamele epileptice la câine**” sunt prezentate în 2 subcapitole manifestările clinice ale epilepsiei idiopatice și epilepsiei secundare.

Pentru epilepsia idiopatică o atenție deosebită a fost acordată semiologiei fenomenelor precritice. Au fost urmărite și analizate prodromul și aura în încercarea de a încadra criza epileptică și de a stabili o schemă de tratament particularizată pentru fiecare individ.

Frecvența acceselor convulsive de tip grand mal a fost de 93,54% (58 câini). Atacurile generalizate de tip grand mal s-au caracterizat prin prezența tuturor stadiilor: atac tonic urmat de contracții clonice încheiate de faza stertoroasă.

Fenomenele postcritice au persistat câteva minute până la zile și s-au caracterizat prin scăderea timpului de reacție la executarea reflexului fotomotor și a celui de apărare și diferite grade de deficit proprioceptiv (atât pe membrele anterioare cât și pe cele posterioare) asociate cu simptomatologie de motonoueron central (ataxie de origine corticală).

Alături de aspectele clinice ale epilepsiei „grand mal” sunt descrise observațiile cu privire la epilepsia „petit mal” și a atacurilor epileptice parțiale.

În următorul subcapitol sunt prezentate observațiile clinice și aspectele paraclinice constatate la pacienții cu epilepsie secundară având ca punct de plecare encefalopatii inflamator-infecțioase, sindromul hepatocerebral, insuficiența renală și hipocalcemia.

Capitolul 8 intitulat „**Examenul lichidului cefalorahidian în sindromul epileptic la câine**” urmărește stabilirea unui profil normal al homeostaziei lichidului cefalorahidian (sub aspectul biochimiei și celularității sale), care să ofere postamentul investigațiilor ulterioare.

Ulterior sunt prezentate datele obținute în urma examinării lichidului cefalorahidian la câinii cu epilepsie posttraumatică și epilepsie inflamator-infecțioasă.

Datele obținute de noi pentru epilepsia postraumatică au arătat valori crescute ale lactatului (22,93 mg/dl), o creștere a fosforahiei (8,714 mg/dl), o creștere moderată a proteinorahiei (45 mg/dl) și o valoare a aspartataminotransferazei de 150 UI/l

În cazul bolilor encefalice inflamator infecțioase proteinorahia cunoaște valori net superioare limitei maxime (25-40 mg/dl) ajungând până la valori extreme de peste 1 g/dl. Efectuarea raportului albumină/globulină poate da indicii despre originea proteinorahiei: astfel o albuminorahie marcantă, cu un raport albumină/globulină > 1 a sugerat un proces patologic care a determinat alterarea barierei hematoencefalice pe când un raport albumină/globulină < 1 arată o supraproducție globulinică prin sinteză intratecală.

Capitolul 9 intitulat „**Studiu privind relevanța examenului computer tomografic (CT) în diagnosticul epilepsiei**” descrie rezultatele obținute în urma investigării computer tomografice a 14 pacienți diagnosticați anterior cu epilepsie idiopatică. Rezultatele obținute au fost normale în cazul a 9 câini: parenchimul cerebral nu a prezentat modificări din punctul de vedere al simetriei și al topografiei cerebrale, având o radioatenuare cuprinsă între 25 și 42 HU, cu un sistem ventricular simetric cu conținut lichidian cu grad de radioatenuare de 6-8 HU.

Pentru alți 5 pacienți examinați au fost identificate modificări morfologice cu implicare incertă în declanșarea atacurilor epileptice. Astfel la 2 pacienți a fost depistată hidrocefalia internă, iar la alți 3 diferite grade de atrofi cerebrală.

Hidrocefalia s-a caracterizat printr-o asimetrie evidentă a ventriculilor laterali. În egală măsură la al doilea pacient (Dog German, mascul) a fost observată și o dilatare discretă a apeductului mezencefalic. Pentru ambii pacienți, examinarea radioatenuării la nivelul ventriculilor cerebrali a pus în evidență valori cuprinse între 0 și 9 UH, fiind considerate ca normale. Examinarea densității parenchimului cerebral a relevat valori cuprinse între 22 și 42 HU. În această situație prezența acestei asimetrii ventriculare poate fi considerată a fi „parafiziologică” (situație întâlnită și în medicina omului) dar, poate fi indiciul unui proces anterior care a determinat obstrucția canalelor de eliminare a LCR din ventriculii laterali.

În cazul celorlalți 3 pacienți prezența atrofiei cerebrale a fost demonstrată prin prezența lacunelor de lichid cefalorahidian în interiorul cortexului cerebral cu o radioatenuare cuprinsă între 2 și 4 HU de dimensiuni de până la 2-3 mm.

Un aspect interesant a fost observat la 2 pacienți. Un câine Bichon, mascul, 3 ani, care prezenta crize epileptice de 2 ani anterior prezentării la consultație, aflat sub medicație cu fenobarbital (4 mg/kg/12 h), la care examenul CT a relevat un grad surprinzător de ridicat al

atrofiei cerebrale, în comparație cu vârsta pacientului. La nivelul trunchiului cerebral și al cerebelului, lacunele de LCR au avut o reprezentare deosebit de evidentă.

Aceeași situație a fost constatată la un câine Ciobănesc Mioritic în vârstă de 1 an, care a prezentat anterior în ultimele 2 luni atacuri epileptiforme, cu pierderea în diferite grade a conștienței și atacuri de agresivitate. La examinarea CT a fost observată pe imaginile secțiunilor lobilor frontali: scizuri intergirale foarte evidente. Aceasta sugerează prezența unei atrofii a lobilor frontali foarte evidentă. În literatura de specialitate, aceasta este *prima raportare* a atrofiei cerebrale în ansamblu și a atrofiei lobilor frontali în special la un Ciobănesc Mioritic.

În capitolul 10 intitulat „**Rezultate ale examenului necropsic și histopatologic al encefalului în sindromul epileptic la câine**” sunt prezentate leziunile macroscopice și histologice întâlnite în sindromul epileptic canin și corelațiile între acestea și simptomatologia clinică. Leziunile identificate au constat în; edem cerebral, vacuolizări neuronale, glioză anizomorfa cu satelitoză, hemoragii subarahnoidiene și intracerebrale precum și proliferări conjunctivale perivasculare.

Capitolul 11 intitulat „**Studiu privind eficacitatea fenobarbitalului în tratamentul epilepsiei idiopatice la câine**” a urmărit investigarea eficacității Fenobarbitalului la pacienții cu epilepsie idiopatică. În același timp s-a dorit cuantificarea efectelor secundare induse de Fenobarbital asupra metabolismului hepatic și renal.

Studiul efectuat pe un lot de 15 câini cu epilepsie idiopatică, a arătat că fenobarbitalul are o eficacitate clinică deosebită (la 12 din 15 câini (80%) administrarea a avut efectul scontat, atacurile epileptice reducându-se cu $75 \pm 13,17\%$).

Sub raportul efectelor secundare s-a observat că după o perioadă scurtă în care se produce „toleranța” organismului față de substanța activă, statusul sanguin al transaminazelor hepatice și a parametrilor funcționali renali (uree, creatinină) nu cunoaște modificări semnificative.

În același timp, administrarea fenobarbitalului a determinat o supresie a tiroxinei serice libere consecutivă administrării fenobarbitalului, fără a putea afirma instalarea hipotiroidismului descris în literatură în aceste situații

Capitolul 12 intitulat „**Eficiența terapeutică a medicației Gabapentin- Fenobarbital în epilepsia idiopatică refractară la câine**” investighează impactul acestei bimedicații asupra răspunsului clinic și a efectelor secundare produse.

Studiul a fost efectuat pe 11 câini cu epilepsie refractară la monomedicație. S-a constatat că la 63,63% din pacienți (7 câini) s-a redus frecvența crizelor cu minim 50% (media

67,26% \pm 9,03) în condițiile în care și doza de fenobarbital a fost micșorată în medie cu 62,71% \pm 26,92.

Urmărind influența administrării Gabapentinului în asociere cu Fenobarbital asupra funcțiilor hepatice s-a constatat că variațiile sangvine ale transaminazelor nu au fost statistic semnificative ($p > 0,05$). Totodată, cu toate că Gabapentinul are o cale de eliminare preponderent renală, nu au fost constatate modificări ale statusului funcției renale. Rezultatele obținute de noi arată că administrarea Gabapentinului în doze de 40-50 mg/kg/12 ore este bine tolerată de pacienții epileptici, nealterând funcția renală, și poate reduce frecvența crizelor pe unitate de timp atunci când este folosită în combinație cu Fenobarbitalul.

Capitolul 13 „**Discuția generală a rezultatelor**” prezintă rezultatele obținute în comparație cu literatura de specialitate, capitol din care au rezultat concluziile generale ale tezei cuprinse în capitolul 14 „**Concluzii generale și recomandări**”.