

UNIVERSITATEA PENTRU ȘTIINȚELE VIETII
”ION IONESCU DE LA BRAD” DIN IAȘI
FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT: MEDICINĂ VETERINARĂ
SPECIALIZAREA: SEMIOLOGIE ȘI PATOLOGIE MEDICALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător de doctorat,
Prof. dr. Gheorghe SOLCAN

Doctorand,
Raluca-Adriana ȘTEFĂNESCU

2024

**UNIVERSITATEA PENTRU ȘTIINȚELE VIEȚII
"ION IONESCU DE LA BRAD" DIN IAȘI
FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT: MEDICINĂ VETERINARĂ
SPECIALIZAREA: SEMIOLOGIE ȘI PATOLOGIE MEDICALĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat,
Prof. dr. Gheorghe SOLCAN**

**Doctorand,
Raluca-Adriana ȘTEFĂNESCU**

**Iași
2024**

IASI UNIVERSITY OF LIFE SCIENCES
”ION IONESCU DE LA BRAD”
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE
DOMAIN: VETERINARY MEDICINE
SPECIALISATION: SEMIOLOGY AND MEDICAL
PATHOLOGY

PHD THESIS

PhD coordinator,
Prof.GheorgheSOLCAN,PhD

PhD student,
Raluca-Adriana ȘTEFĂNESCU

Iași
2024

**UNIVERSITATEA PENTRU ȘTIINȚELE VIETII
"ION IONESCU DE LA BRAD" DIN IAȘI
FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT: MEDICINĂ VETERINARĂ
SPECIALIZAREA: SEMIOLOGIE ȘI PATOLOGIE MEDICALĂ**

**CERCETĂRI
ELECTROENCEFALOGRAFICE ÎN
EPILEPSIA CARNIVORELOR DE
COMPANIE**

**Conducător de doctorat,
Prof. dr. Gheorghe SOLCAN**

**Doctorand,
Raluca-Adriana ȘTEFĂNESCU**

**Iași
2024**

IASI UNIVERSITY OF LIFE SCIENCES
"ION IONESCU DE LA BRAD"
FACULTY OF VETERINARY MEDICINE
DOMAIN: VETERINARY MEDICINE
SPECIALISATION: SEMIOLOGY AND MEDICAL
PATHOLOGY

**ELECTROENCEPHALOGRAPHIC
RESEARCH IN COMPANION
CARNIVORE EPILEPSY**

**PhD coordinator,
Prof. Gheorghe SOLCAN, PhD**

**PhD student,
Raluca-Adriana ȘTEFĂNESCU**

**Iași
2024**

CUPRINS

INTRODUCERE	5
REZUMAT	9
PARTEA I – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
CAPITOLUL 1: EPILEPSIA CANINĂ – DEFINIȚIE ȘI FIZIOPATOLOGIE	
1.1.Etiologie și patogeneză	19
1.2.Tabloul clinic în epilepsie	21
1.3.Diagnosticul epilepsiei	24
CAPITOLUL 2: ELECTROENCEFALOGRAFIA DIGITALĂ ȘI APLICAȚIILE EI ÎN MEDICINA VETERINARĂ	
2.1. Electroencefalografia – principii și metodă	27
2.2. Analiza vizuală a electroencefalogramei	30
2.3. Analiza cantitativă a electroencefalogramei .	34
PARTEA A II-A – CONTRIBUȚII PERSONALE	
CAPITOLUL 3: LOCUL DESFĂȘURĂRII EXPERIMENTELOR, SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRIILOR	
39	
CAPITOLUL 4: ANALIZA VIZUALĂ ȘI CANTITATIVĂ A EEG LA CÂINII CLINIC SĂNĂȚOȘI	
4.1. Analiza vizuală a EEG la câini clinic sănătoși sub anestezie generală	41
4.1.1. Material și metodă	41
4.1.2. Rezultate și discuții	43
4.1.3. Concluzii	52
4.2. Analiza cantitativă a EEG la câini clinic sănătoși vigili – Determinarea coerenței interemisferice și influența tipului de electrod folosit în achiziția EEG	
4.2.1. Scopul lucrării	53
4.2.2. Material și metodă	54
4.2.3.Rezultate și discuții	56
4.2.4. Concluzii	65

CAPITOLUL 5 ANALIZA VIZUALĂ ȘI SEMICANTITATIVĂ A EEG LA CÂINII CU EPILEPSIE

5.1. Scopul studiului	66
5.2. Material și metodă	66
5.3. Rezultate și discuții	68
5.4. Concluzii	85

CAPITOLUL 6: PARTICULARITĂȚI ELECTROENCEFALOGRAFICE ÎN EPILEPSIA IDIOPATICĂ CANINĂ

6.1. Descrierea cazului	88
6.2. Material și metodă	89
6.3. Rezultate și discuții	90
6.4. Concluzii	95

CAPITOLUL 7: CONCLUZII FINALE

BIBLIOGRAFIE

ANEXA 1 LISTA ABREVIERILOR

ANEXA 2 LISTA FIGURILOR

ANEXA 3 LISTA TABELELOR

ANEXA 4 LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

CONTENTS

INTRODUCTION	7
ABSTRACT	13
PART I – CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
CHAPTER 1: CANINE EPILEPSY DEFINITION AND PHYSIOPATHOLOGY	
1.1. Etiology and Pathogenesis	19
1.2. Clinical signs in epilepsy	21
1.3. Diagnosis of epilepsy	24
CHAPTER 2: DIGITAL ELECTROENCEPHALOGRAPHY AND ITS APPLICATIONS IN VETERINARY MEDICINE	
2.1. Electroencephalography – Principles and Method	27
2.2. Visual Analysis of the Electroencephalogram	30
2.3. Quantitative Analysis of the Electroencephalogram	34
PART II – PERSONAL CONTRIBUTIONS	
CHAPTER 3: PLACE OF EXPERIMENTS, AIM AND OBJECTIVES OF THE RESEARCH	39
CHAPTER 4: VISUAL AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF EEG IN CLINICALLY HEALTHY DOGS	
4.1. Visual Analysis of EEG in Clinically Healthy Dogs under General Anesthesia	41
4.1.1. Materials and method	41
4.1.2. Results and discussions	43
4.1.3. Conclusions	52
4.2. Quantitative Analysis of EEG in Vigilant Clinically Healthy Dogs - Determining Interhemispheric Coherence and the Influence of Electrode Type Used in EEG Acquisition	
4.2.1. Purpose of the Study	53
4.2.2. Materials and method	54
4.2.3. Results and discussions	56
4.2.4. Conclusions	65

CHAPTER 5: VISUAL AND SEMIQUANTITATIVE ANALYSIS OF EEG IN EPILEPTIC DOGS	
5.1. Purpose of the Study	66
5.2. Materials and method	66
5.3. Results and discussions	68
5.4. Conclusions	85
CHAPTER 6: ELECTROENCEPHALOGRAFIC FEATURES OF IDIOPATHIC EPILEPSY IN DOGS: COMPLEX PARTIAL MOTOR SEIZURE MIMICKING CANINE IDIOPATHIC HEAD TREMOR SYNDROME IN A DOG	87
6.1. Case description	88
6.2. Materials and method	89
6.3. Results and discussions	90
6.4. Conclusions	95
CHAPTER 7: FINAL CONCLUSIONS	97
REFERENCES	99
APPENDIX 1 – ABBREVIATION LIST	119
APPENDIX 2 - FIGURES LIST	120
APPENDIX 3 – TABLES LIST	123
APPENDIX 4 – LIST OF PUBLISHED SCIENTIFIC WORKS	124

INTRODUCERE

Epilepsia este o encefalopatie comună atât la oameni, cât și la câini, cei din urmă reprezentând un model translațional ideal pentru studiul epilepsiei și disfuncției cognitive (Berendt, 1999, Chandler, 2006, Potschka, 2013, Uriarte, 2016). La ambele specii, epilepsia este o boală complexă a creierului, caracterizată printr-o predispoziție de a genera crize epileptice recurente spontane. În plus, la fel ca la oameni, statusul epileptic este urgența neurologică cea mai întâlnită la câinii cu epilepsie (Leppik, 2011). Atât în medicina umană, cât și în medicina veterinară, epilepsia nu este o singură boală, ci un grup de tulburări caracterizate de o gamă largă de semne clinice și numeroase posibile cauze subiacente (Löscher, 2022). Imagistica cerebrală avansată sugerează că sistemul limbic, inclusiv hipocampusul și girusul cingular, este adesea afectat în epilepsia canină, ceea ce ar putea explica incidența mare a tulburărilor comportamentale, cum ar fi anxietatea și alterările cognitive (Packer, 2018, Winter, 2018, Hobbs, 2020).

Rezistența la medicamentele antiepileptice este o problemă semnificativă atât în epilepsia canină, cât și în cea umană, așadar câinii pot fi folosiți pentru studierea mecanismelor de rezistență la anticonvulsivante și dezvoltarea de strategii terapeutice noi pentru beneficiul ambelor specii (Trepanier, 1998, Jambroszyk, 2011, Vuu, 2016, Han, 2021, Charalambous, 2023). Totodată, câinii au dimensiunea capului suficient de mare pentru a permite înregistrarea electroencefalogramelor și montarea dispozitivelor de neurostimulare proiectate pentru oameni (Davis, 2011, Long, 2014, Charalambous, 2020). Studiile efectuate pe câinii epileptici cu astfel de dispozitive au raportat descărcări ictale și interictale similare cu cele care apar în epilepsia umană (Howbert, 2014, Brinkmann, 2015, Bongers, 2021).

În medicina veterinară diagnosticul, prognosticul și tratamentul pentru pacienții cu epilepsie au fost bazate pe examinări fizice generale, examinări neurologice, analize de sânge și urină, examinarea lichidului cefalorahidian (CSF) și electroencefalogramă (EEG) (Knecht, 1983). Odată cu introducerea unor noi tehnici imagistice, cum ar fi tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN), diagnosticul de epilepsie simptomatică a unui pacient epileptic s-a îmbunătățit, deoarece s-a permis vizualizarea modificărilor morfologice (Podell, 1996). La pacienții cu epilepsie presupusă idiopatică, metodele de imagistică avansată nu pot detecta o etiologie structurală macroscopică (Thomas, 2010; Brauer, 2012).

EEG este o metodă valoroasă în confirmarea diagnosticului epilepsiei canine (Berendt et al., 1999), care prezintă un interes deosebit atunci când descrierea crizelor de către proprietari nu este concludentă, când crizele focale complexe nu pot fi distinse de o tulburare de mișcare (Lowrie, 2017) sau sincopă (Penning, 2009).

În medicina veterinară întâmpinăm dificultăți în identificarea naturii episoadelor descrise de aparținători ca fiind crize epileptice. În contrast cu medicina umană, în epileptologia canină, anamneza se limitează în principal la semnele observate de către proprietari și, în cel mai bun caz, la înregistrarea video a episoadelor epileptice. În medicina umană, electroencefalografia (EEG) reprezintă o investigație funcțională esențială în cazul pacienților cu episoade de pierdere sau alterare a stării de conștiență, jucând un rol crucial în confirmarea diagnosticului de epilepsie și în monitorizarea evoluției pacientului, însă în medicina veterinară EEG-ul este considerat o investigație greu de implementat din pricina disponibilității reduse a echipamentului și lipsei de personal calificat (Luca, 2023).

EEG poate fi, de asemenea, utilizată pentru a evalua eficacitatea medicației anticonvulsivante și a altor substanțe cu acțiune asupra SNC, analiza cantitativă fiind o metodă obiectivă de apreciere a efectelor pe care le poate produce tratamentul pe termen lung la pacienții cu epilepsie (Bocheńska, 2014). S-a demonstrat corelația dintre epilepsia idiopatică cu volumul scăzut al hipocampusului (Czerwik et al., 2018) apreciat prin metode de imagistică avansată (RMN) și analiza vizuală a EEG, aspect întâlnit în epilepsia de lob temporal la om, manifestată prin crize focale, evoluând deseori concomitent cu scleroza hipocampusului. Analiza cantitativă a EEG oferă o imagine mai amănunțită asupra benzilor de frecvență, făcând posibilă aprecierea coerenței cerebrale, aspect cercetat foarte puțin în medicina veterinară, dar cu aplicabilitate în diagnosticul bolilor neurologice degenerative, cum ar fi disfuncția cognitivă la câine. Evaluarea qEEG și a coerenței interemisferice în funcție de medicația anticonvulsivantă și durata administrării tratamentului poate duce la îmbunătățirea managementului câinelui epileptic și creșterea calității vieții animalului, implicit a proprietarului.

Mai mult decât atât, pe baza înregistrărilor electroencefalografice pot fi depistate noi forme de epilepsii la câini, cu manifestări clinice atipice, cum ar fi crizele de absență din sindromul Lennox-Gastaut la om și modul în care acestea pot fi ținute sub control cu medicație anticonvulsivantă.

Pe această cale doresc să mulțumesc membrilor comisiei îndrumătoare: Profesorului univ. Dr. Gheorghe Solcan, Prof. univ. Conf. univ. dr. habil. Mihai Musteață, Prof. univ. Dr. Vasile Vulpe și Conf. univ. Dr. Sorin Beșchea Chiriac pentru pentru sprijinul și îndrumarea oferită pe întreaga durată a studiilor doctorale și în realizarea acestei teze de doctorat.

De asemenea, mulțumesc referenților oficiali pentru efortul depus în analiza și evaluarea tezei de doctorat și tuturor colegilor cu care am colaborat în acești ani.

INTRODUCTION

Epilepsy is a common neurological disorder in both humans and dogs, with the latter serving as a natural model for the study of epilepsy (Berendt, 1999; Chandler, 2006; Potschka, 2013; Uriarte, 2016). In both species, epilepsy is a complex brain disorder characterized by a predisposition to generate recurrent spontaneous epileptic seizures. Moreover, similar to humans, status epilepticus is the most common neurological emergency in dogs with epilepsy (Leppik, 2011). In both human and veterinary medicine, epilepsy is not a single disease but a group of disorders characterized by wide range of clinical signs and numerous possible underlying causes (Löscher, 2022). Brain imaging suggests that the limbic system, including the hippocampus and cingulate gyrus, is often affected in canine epilepsy, which could explain the high incidence of behavioral disorders such as anxiety and cognitive alterations (Packer, 2018; Winter, 2018; Hobbs, 2020).

Resistance to antiepileptic drugs is a significant issue in both canine and human epilepsy, so dogs can be used to study the mechanisms of anticonvulsant resistance and to develop new therapeutic strategies for the benefit of both species (Trepanier, 1998; Jambroszyk, 2011; Vuu, 2016; Han, 2021; Charalambous, 2023). Additionally, dogs have a sufficiently large head size to allow electroencephalographic recordings (EEG) and the mounting of neurostimulation devices designed for humans (Davis, 2011; Long, 2014; Charalambous, 2020). Studies conducted on epileptic dogs with such devices have reported ictal and interictal discharges similar to those occurring in human epilepsy (Howbert, 2014; Brinkmann, 2015; Bongers, 2021).

In veterinary medicine, the diagnosis, prognosis, and treatment for patients with epilepsy have been based on physical and neurological examinations, complete blood count and serum biochemistry, urinalysis, cerebrospinal fluid (CSF) examination, and electroencephalography (Knecht et al., 1983). With the introduction of new imaging techniques such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), the diagnosis of symptomatic epilepsy in epileptic patients has improved, as it allows visualization of morphological brain changes (Podell, 1996). In patients with presumed idiopathic epilepsy, advanced imaging methods may not detect a macroscopic structural etiology (Thomas, 2010; Brauer C., 2012).

EEG is a valuable method in confirming the diagnosis of canine epilepsy (Berendt et al., 1999), particularly when the owners' descriptions of seizures are inconclusive, when complex focal seizures cannot be distinguished from a movement disorder (Lowrie, 2017), or syncope (Penning et al., 2009).

In veterinary medicine, we encounter difficulties in identifying the nature of episodes described by owners as epileptic seizures. Unlike human medicine, in canine epileptology, the medical history is mainly limited to signs observed by the owners and, at best, to video recordings of the epileptic episodes. In human medicine, electroencephalography (EEG) is an essential and standard functional investigation for patients with episodes of loss or alteration of consciousness, playing a crucial role in confirming the diagnosis of epilepsy and monitoring the patient's progress over time. Conversely, in veterinary medicine, EEG is considered a challenging investigation to implement due to the limited availability of equipment and lack of trained personnel (Luca, 2023).

EEG can also be used to evaluate the effectiveness of anticonvulsant medication and other substances acting on the CNS, with quantitative analysis providing an objective method to assess the long-term effects of treatment in epileptic patients (Bocheńska, 2014).

The literature has demonstrated a correlation between idiopathic epilepsy and reduced hippocampal volume (Czerwik et al., 2018) through advanced imaging methods (MRI) and visual analysis of EEG, a finding observed in human temporal lobe epilepsy, which manifests with focal seizures often accompanied by hippocampal sclerosis. Quantitative EEG analysis offers a more detailed view of the frequency bands, making it possible to assess brain coherence, a topic that has been little researched in veterinary medicine but has applications in diagnosing degenerative neurological diseases, such as cognitive dysfunction in dogs. Evaluating qEEG and interhemispheric coherence based on anticonvulsant medication and treatment duration can lead to improved management of epileptic dogs and enhance the quality of life for both the animal and its owner.

Moreover, new forms of epilepsy with atypical clinical manifestations, such as absence seizures in Lennox-Gastaut syndrome in humans, can be detected in dogs based on electroencephalographic recordings, and how these epileptic variants can be controlled with anticonvulsant medication.

I would like to take this opportunity to thank the members of the advisory committee: Professor Gheorghe Solcan, Ph.D., Associate Professor habil. Mihai Musteață, Ph.D., Professor Vasile Vulpe, Ph.D., and Associate Professor Sorin Beșcea Chiriac, Ph.D., for their support and guidance throughout the entire duration of my doctoral studies and in the completion of this doctoral thesis.

I also thank the official reviewers for their efforts in analyzing and evaluating the doctoral thesis and all the colleagues with whom I have collaborated over these years.

REZUMAT

Teza de doctorat intitulată "Cercetări electroencefalografice în epilepsia carnivorelor de companie" este structurată în conformitate cu normele în vigoare în două părți: prima parte, intitulată "Stadiul actual al cunoașterii" reprezintă 20% din întreaga lucrare, iar a doua parte, "Contribuții personale," detaliază rezultatele obținute în perioada studiilor și constituie restul de 80%. Pe lângă aceste două părți, teza conține cuprinsul, introducerea, rezumatul, lista surselor bibliografice, lista abrevierilor, lista figurilor, lista tabelelor și lista publicațiilor. Lucrarea prezintă conține 51 de figuri și 5 tabele și face referire la 182 surse bibliografice.

Primul capitol al tezei începe prin a defini epilepsia și descrie în mod sistematic formele de epilepsie cunoscute și varietatea crizelor epileptice definite clinic, așa cum sunt descrise în literatura veterinară.

Capitolul 2 se concentrează pe rezumarea aspectelor cheie legate de originea semnalelor EEG și caracteristicile tehnice necesare pentru achiziția EEG, protocoale de sedare, montaje și tipurile de electrozi utilizați pentru înregistrarea EEG, detectarea artefactelor și interpretarea datelor înregistrate. EEG este metoda standard utilizată pentru investigarea funcțională a creierului și este deosebit de valoroasă pentru înțelegerea fiziopatologiei crizelor epileptice. Prin urmare, informațiile obținute din EEG joacă un rol crucial în confirmarea diagnosticului de epilepsie și în evaluarea eficacității tratamentului antiepileptic.

În al treilea capitol este prezentat locul desfășurării experimentelor - în cadrul Clinicii Medicale și a serviciului de Neurologie, Facultatea de Medicină Veterinară, Universitatea pentru Științele Vieții "Ion Ionescu de la Brad" din Iași. Scopul lucrării de doctorat "Cercetări electroencefalografice în epilepsia carnivorelor de companie" este cel de a investiga activitatea bioelectrică prin tehnica electroencefalografică la câinii epileptici, atât vizual, cât și cantitativ.

Al patrulea capitol este alcătuit din două subcapitole, servind două dintre obiective: de a analiza vizual activitatea de fond la câinii sănătoși, aneșteziați și de a facilita recunoașterea și excluderea artefactelor de înregistrare EEG, apoi detectarea și interpretarea evenimentelor tranzitorii suprapuse (grafoelementele fiziologice). Cel de-al doilea subcapitol urmărește aprecierea coerenței cerebrale la câinii sănătoși, în contextul în care există foarte puține studii în ceea ce privește analiza cantitativă electroencefalografică la câini, fie clinic sănătoși, fie cu tulburări de comportament sau encefalopatii. Totodată, prin acest studiu am comparat valorile coerenței interemisferice obținute utilizând electrozi de tipuri diferite: ace și discuri la câini lipsiți de patologii

neurologice, fără sedare sau anestezie, ci în starea de veghe. Am obținut o coerență medie de sub 0.6 pe toate canalele analizate, rezultate care s-ar putea datora faptului că înregistrările EEG au fost efectuate doar la câini în stare de vigilență. În această stare, coerența nu se manifestă neapărat într-o singură bandă de frecvență, ci poate varia în multiple benzi. La câinii din studiul nostru, o coerență peste 0.4 a fost observată doar pe canalele frontopolare, în special în benzile de frecvență delta și teta, atunci când traseele EEG au fost înregistrate folosind electrozii de tip ac, ceea ce ar putea sugera că valorile înregistrate ar putea fi în directă legătură cu tipul de electrod utilizat în achiziție. Deoarece în studiile electroencefalografice privind comportamentul și bolile degenerative ale creierului se acordă o deosebită atenție canalelor frontale, aceste rezultate ar putea avea un impact important în neurologia canină și neuroștiința aplicată.

Capitolul 5 îmbină analiza vizuală a electroencefalografiei prin descrierea amănunțită a descărcărilor epileptice interictale (DEI) care se regăsesc la câinii cu atacuri convulsive sub anestezie generală, cu încercarea de a cuantifica și a descoperi anumite modele și predispoziții de manifestare a acestor evenimente tranzitorii paroxistice în funcție de etiologia și semiologia sindromului epileptic. Astfel, au fost incluse înregistrările EEG de la 62 de câini de diferite rase și vârste, cu atacuri epileptiforme focale, generalizate sau cu istoric de status epileptic, indiferent de medicația antiepileptică primită și diagnosticați conform IVETF cu epilepsie idiopatică, structurală sau reactivă. Astfel, categoria epilepticilor idiopatici a fost cea mai bine reprezentată ($n=32$), urmată de epilepticii structurali ($n=20$) și reactivi ($n=10$). În urma analizei vizuale, detectării DEI (vârfuri, polivârfuri, complexe vârf-undă) și cuantificării acestora pe parcursul a cel puțin 20 de minute de înregistrare EEG, la câinii cu epilepsie idiopatică s-au putut cuantifica câte 6.8 ± 0.825 (medie $\pm$ eroare standard) DEI de tip vârf. Polivârfurile și complexe vârf-undă au fost mai puține, cu o medie de 3.656 ± 1.196 , respectiv 3 ± 2.117 DEI; în urma aplicării testelor statistice a rezultat că descărcările de tip vârf sunt cele mai frecvent întâlnite, valorile înregistrate pentru aceste DEI fiind înalt semnificativ statistic diferite față de cele de tip vârf-undă ($p < 0.001$) și polivârf ($p < 0.001$). Interesant este că, în final, la compararea valorilor DEI polivârf și vârf-undă, chiar dacă aparent polivârfurile predomină, nu a putut fi identificată o diferență statistică între ele ($p = 0.171$).

În cazul pacienților cu epilepsie structurală, incidența descărcărilor epileptice interictale a fost mai mare, astfel s-au observat în medie câte 15.45 ± 4.511 vârfuri, 12.5 ± 6.072 polivârfuri și 15.25 ± 5.330 complexe vârf-undă. După cum se poate observa, limitele erorii standard sunt foarte largi, ceea ce reflectă dificultatea de a identifica un șablon caracteristic epilepsiei structurale (cauzele posibile pot fi reprezentate de tipul și dimensiunea leziunii, modul de organizare a patologiei – focal/difuz/multifocal etc.). Privind limita mare de variație a erorii standard, nu putem exclude atingerea pragului de semnificație statistică la grupuri cu un număr mai mare de câini cu epilepsie structurală sau la grupuri formate dintr-o populație canină omogenă

din punct de vedere lezional (de exemplu epilepsie structurală cu substrat exclusiv tumoral sau exclusiv inflamator noninfecțios).

Analiza traseelor EEG la cei 10 câini cu epilepsie reactivă a pus în evidență prezența DEI astfel: $17.9 \pm 8,055$ vârfuri, $10.8 \pm 6,117$ polivârfuri și $6.6 \pm 2,381$ complexe vârf-undă, cu înregistrarea celor mai mari standarde de eroare. Asemănător epilepsiei structurale, pentru acest grup de pacienți valorile erorii standard au variat în limite foarte largi. Fiind expresia unei alterări funcționale neuronale și nu a prezenței unei leziuni în parenchimul cerebral, este posibil ca această variație să fie dependentă de tipul și stadiul bolii primare, medicația folosită, etc.

Cele mai ridicate valori ale DEI au fost obținute la pacienții cu istoric de status epileptic ($n=13$): 16.07 ± 6.258 vârfuri, 11.69 ± 4.979 polivârfuri și 16.92 ± 6.955 complexe vârf-undă. Deloc surprinzătoare, această constatare reflectă faptul că chiar dacă pacientul a ieșit din activitatea convulsivă vizibilă clinic, dacă atacul epileptic este unul prelungit (în acest caz status epileptic), activitatea bioelectrică cerebrală păstrează un caracter modificat pentru o perioadă lungă de timp.

O altă concluzie ce poate fi importantă și utilă diagnosticului pacienților cu epilepsie idiopatică este faptul că prin corelația datelor obținute (chiar în lipsa demonstrării cauzalității directe) prezența doar a vârfurilor pe o înregistrare EEG de scurtă durată la un pacient cu simptomatologie epileptică, negativ la celelalte teste de diagnostic, este suficientă pentru diagnosticarea epilepsiei idiopatice.

Studiul ce constituie capitolul 6 al acestei teze descrie un nou tip de epilepsie din punct de vedere electroencefalografic la un câine bichon cu simptomatologia tremorului idiopatic al capului canin. Acest sindrom reprezintă o afecțiune benignă caracterizată printr-o mișcare episodică, necontrolată, orizontală ("nu-nu"), verticală ("da-da") sau de rotație a capului la câini; afectează adulții tineri, se manifestă atunci când un câine este în repaus și se oprește după aplicarea unui stimul. Această afecțiune poate fi expresia unei epilepsii parțiale. Până în prezent, există un număr limitat de cazuri de tremor idiopatic al capului în care a fost realizată o înregistrare electroencefalografică.

În această lucrare descriem un câine cu simptome clinice de tremor idiopatic al capului, la care a fost identificat un nou model de descărcări epileptice interictale, reprezentat de o activitate cerebrală ritmică, constuită din complexe vârf-undă hipervoltate (până la 400 microvolți), cu o frecvență foarte scăzută (1,5-2 Herti) ce au coincis cu mișcările de tip "da-da" descrise în anamneză. Aceste tipuri de descărcări se întâlnesc în epileptologia umană, ca fiind grafoelemente specifice crizelor de absență, precum sindromul Lennox-Gastaut, tradus prin momente de decuplare de la mediul înconjurător și deficite cognitive.

Un alt indiciu pentru care această manifestare reprezintă un nou tip de sindrom epileptic este reprezentat de răspunsul favorabil la terapia anticonvulsivantă cu Fenobarbital pentru mai bine de 2 ani, cât pacientul a fost în evidența noastră.

Acest studiu contribuie la literatura parcimonioasă asupra sindromului de tremor idiopatic al capului la câine și posibilitatea ca pacienții afectați să fie de fapt epileptici, dezvoltând atacuri motorii parțiale, similar electroencefalografic cu sindromul Lennox-Gastaut la om.

ABSTRACT

The doctoral thesis titled "Electroencephalographic Research in Epilepsy of Companion Carnivores" is structured in accordance with current regulations into two parts: the first part, titled "The Current State of Knowledge," represents 20% of the entire work, while the second part, "Personal Contributions," details the results obtained during the study period and constitutes the remaining 80%. In addition to these two parts, the thesis includes a table of contents, an introduction, an abstract, a list of bibliographic sources, a list of abbreviations, a list of figures, a list of tables, and a list of publications. The thesis contains 51 figures and 5 tables and references 182 bibliographic sources.

The first chapter of the thesis begins by defining epilepsy and systematically describes the known forms of epilepsy and the variety of clinically defined epileptic seizures, as described in veterinary literature.

Chapter 2 focuses on summarizing key aspects related to the origin of EEG signals and the technical characteristics necessary for EEG acquisition, sedation protocols, electrode setups, and types of electrodes used for EEG recording, artifact detection, and data interpretation. EEG is the standard method used for investigating brain function and is particularly valuable for understanding the pathophysiology of epileptic seizures. Therefore, the information obtained from EEG plays a crucial role in confirming the diagnosis of epilepsy and assessing the effectiveness of antiepileptic treatment.

In the third chapter, the experimental setting is presented - within the Medical Clinic and Neurology service, Faculty of Veterinary Medicine, "Ion Ionescu de la Brad" University of Life Sciences, Iași. The purpose of the doctoral thesis "Electroencephalographic Research in the Epilepsy of Pet Carnivores" is to investigate the bioelectric activity using electroencephalographic techniques in epileptic dogs, both visually and quantitatively.

Chapter 4 consists of two subchapters, serving two objectives: to visually analyze the baseline activity in healthy, anesthetized dogs and to facilitate the recognition and exclusion of EEG recording artifacts, then to detect and interpret overlapping transient events (physiological graphoelements). The second subchapter aims to evaluate cerebral coherence in healthy dogs, in the context of very few studies concerning quantitative electroencephalographic analysis in dogs, whether clinically healthy, with behavioral disorders, or encephalopathies. Moreover, in this study, we compared the

interhemispheric coherence values obtained using different types of electrodes: needles and discs in dogs without neurological pathologies, without sedation or anesthesia, but in a waking state. We obtained an average coherence below 0.6 on all analyzed channels, results that might be due to the fact that EEG recordings were performed only in awake dogs. In this state, coherence does not necessarily manifest in a single frequency band but can vary across multiple bands. In our study dogs, coherence above 0.4 was observed only on frontopolar channels, especially in the delta and theta frequency bands, when EEG traces were recorded using needle electrodes, which could suggest that the recorded values might be directly related to the type of electrode used in acquisition. Since in electroencephalographic studies concerning behavior and degenerative brain diseases, particular attention is given to frontal channels, these results could have significant implications in canine neurology and applied neuroscience.

Chapter 5 combines the visual analysis of electroencephalography by thoroughly describing interictal epileptic discharges (IEDs) found in dogs with convulsive seizures under general anesthesia, with an attempt to quantify and discover certain patterns and predispositions for the manifestation of these paroxysmal transient events based on the etiology and semiology of the epileptic syndrome. Thus, EEG recordings from 62 dogs of different breeds and ages, with focal, generalized epileptiform seizures, or a history of status epilepticus, regardless of the antiepileptic medication received and diagnosed according to IVETF with idiopathic, structural, or reactive epilepsy, were included. The category of idiopathic epileptics was the most represented ($n=32$), followed by structural epileptics ($n=20$) and reactive epileptics ($n=10$). Following visual analysis, detection of IEDs (spikes, polyspikes, spike-wave complexes), and their quantification over at least 20 minutes of EEG recording, in dogs with idiopathic epilepsy, an average of 6.8 ± 0.825 (mean $\pm$ standard error) spike-type IEDs were quantified. Polyspikes and spike-wave complexes were fewer, with an average of 3.656 ± 1.196 and 3 ± 2.117 IEDs, respectively; statistical tests showed that spike-type discharges were the most frequently encountered, with recorded values for these IEDs being highly statistically significantly different from those of spike-wave ($p < 0.001$) and polyspike ($p < 0.001$) types. Interestingly, when comparing the values of polyspike and spike-wave IEDs, even though polyspikes apparently predominated, no statistical difference could be identified between them ($p = 0.171$).

In patients with structural epilepsy, the incidence of interictal epileptic discharges was higher, with an average of 15.45 ± 4.511 spikes, 12.5 ± 6.072 polyspikes, and 15.25 ± 5.330 spike-wave complexes observed. As can be seen, the standard error limits are very wide, reflecting the difficulty in identifying a characteristic pattern for structural epilepsy (possible causes can be the type and size of the lesion, the mode of pathology organization – focal/diffuse/multifocal, etc.). Given the large variation in the standard error limit, we cannot exclude reaching statistical significance in groups with a

larger number of dogs with structural epilepsy or in groups formed from a homogeneous canine population in terms of lesions (e.g., structural epilepsy with exclusively tumoral or exclusively non-infectious inflammatory substrate).

EEG trace analysis in the 10 dogs with reactive epilepsy highlighted the presence of IEDs as follows: 17.9 ± 8.055 spikes, 10.8 ± 6.117 polyspikes, and 6.6 ± 2.381 spike-wave complexes, with the highest standard error recordings. Similar to structural epilepsy, for this group of patients, standard error values varied widely. Being the expression of a functional neuronal alteration and not the presence of a lesion in the brain parenchyma, this variation may depend on the type and stage of the primary disease, the medication used, etc.

The highest IED values were obtained in patients with a history of status epilepticus ($n=13$): 16.076 ± 6.258 spikes, 11.692 ± 4.979 polyspikes, and 16.923 ± 6.955 spike-wave complexes. This observation reflects that even if the patient has exited visible convulsive activity, if the seizure is prolonged (in this case, status epilepticus), the brain's bioelectric activity remains altered for a long period.

Another conclusion that could be important and useful for diagnosing patients with idiopathic epilepsy is that through data correlation (even in the absence of demonstrating direct causality), the presence of only spikes on a short-term EEG recording in a patient with epileptic symptoms, negative for other diagnostic tests, is sufficient for diagnosing idiopathic epilepsy.

The study constituting chapter 6 of this thesis describes a new type of epileptic activity in a Bichon dog with symptoms clinically mimicking CIHTS. This syndrome represents a benign condition characterized by episodic, uncontrolled, horizontal ("no-no"), vertical ("yes-yes"), or rotational head movements in dogs; it affects young adults, occurs when a dog is at rest, and stops upon applying a stimulus. This condition could be an expression of partial epilepsy. To date, there are a limited number of idiopathic head tremor cases where an electroencephalographic recording has been performed.

In this study, we describe a dog with clinical symptoms of idiopathic head tremor, in which a new pattern of interictal epileptic discharges was identified, represented by a rhythmic brain activity consisting of high-voltage (up to 400 volts) spike-wave complexes, with a very low frequency (1.5-2 Hertz) that coincided with the "yes-yes" movements described in the anamnesis. These types of discharges are encountered in human epileptology as specific graphoelements for absence seizures, such as the Lennox-Gastaut syndrome, manifested by moments of disconnection from the environment and cognitive deficits.

Another clue that this manifestation represents a new type of epileptic syndrome is the favorable response to anticonvulsant therapy with Phenobarbital for more than 2 years, during which the patient was under our observation.

This study contributes to the sparse literature on idiopathic head tremor syndrome in dogs and the possibility that affected patients may actually be epileptic,

developing partial motor seizures, electroencephalographically similar to the Lennox-Gastaut syndrome in humans.

PARTEA I – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

PART I – CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

CAPITOLUL 1: Epilepsia canină – definiție și fiziopatologie

CHAPTER 1: Canine epilepsy - definition and physiopathology

Epilepsia este o afecțiune complexă a creierului, caracterizată prin predispoziția la declanșarea atacurilor convulsive epileptice cauzate de activitatea excesivă, hipersincronă, de obicei autolimitantă, a unui grup de neuroni (Falco-Walter, 2020, Thomas, 2010). Prin definiție, epilepsia constă în manifestarea a cel puțin două atacuri convulsive neprovocate la un interval de timp mai mare de 24 de ore. Crizele epileptice pot fi manifestate prin semne motorii, vegetative sau comportamentale și sunt evenimente bruște, tranzitorii, de scurtă durată (în majoritatea cazurilor sub 3 minute). Crizele convulsive reactive apar ca răspuns natural la boli metabolice sau toxice și pot fi reversibile când cauza este eliminată (Berendt, 2015).

Mecanismul patogenetic al epilepsiei este complex și implică o serie de factori care afectează funcționarea normală a creierului, al căror rezultat constă într-un dezechilibru între activitatea excitatorie și inhibitoare a creierului. Acesta poate fi determinat fie de o creștere a excitabilității neuronale prin transmiterea anormală a semnalelor electrochimice, fie de o pierdere relativă a capacității inhibitorii a celulei nervoase, cauzând descărcări electrice anormale ce pot declanșa convulsii. Dezechilibrele de sinteză, eliberare sau recaptare a neurotransmițătorilor, cum ar fi glutamatul și GABA (acidul gamma-aminobutiric) pot fi datorate predispoziției genetice prin mutații sau schimbări în expresia genelor care codifică proteinele specializate ce permit fluxul de ioni (canalele ionice) la nivelul membranei celulare și pot influența potențialele electrice ale celulei nervoase și transmiterea semnalelor electrice între neuroni. De asemenea, anomaliile de dezvoltare a creierului, leziunile cerebrale și tulburările metabolice pot juca un rol în dezvoltarea epilepsiei. (Kaczmarska, 2020, Rodríguez-Sánchez, 2020, Driver, 2013, Berendt M, 2015).

1.1.Etiologie și patogeneză

1.1. Etiology and Pathogenesis

Epilepsia reprezintă cea mai întâlnită encefalopatie cronică a câinilor, cu o prevalență estimată la 0.6 - 0.82% în cadrul clinicilor veterinare (Kearsley-Fleet L, 2013, Heske L, 2014, Erlen A, 2018). Câinii și pisicile cu epilepsie manifestă atacuri convulsive, ceea ce o face să fie una dintre cele mai ușor de identificat dintre encefalopatii, însă pacienții epileptici pot manifesta schimbări comportamentale prodromale sau postictale tranzitorii: agitație sau neliniște, confuzie, anxietate, letargie sau somnolență, comportamente alimentare compulsive (Watson, 2018, 2020) și/sau

simptome ale afecțiunilor primare care au dus la dezvoltarea crizelor epileptice, în cazul epilepsiei structurale sau metabolice (Estey, 2017). Mai mult decât atât, câinii epileptici au o speranță de viață mai scurtă și sunt expuși la un risc crescut de a dezvolta comorbidități care afectează calitatea vieții, cum ar fi schimbările neurocomportamentale și instalarea sindromului de disfuncție cognitivă canină (Ebus, 2012, Nagendran, 2021). Aspecte privind etiopatologia, tabloul clinic, mijloacele de diagnostic și tratamentul în epilepsia carnivorelor de companie au fost studiate mai ales în ultimii 50 de ani, câinele fiind considerat un model natural ideal pentru translatarea cercetărilor asupra epilepsiei și rezistenței la medicația anticonvulsivantă la om (Löscher W., 2022, Bunford, 2017).

După mai multe încercări (March, 1998, Kuwabara, 2010, Mariani, 2013), în 2015 cercetătorii au ajuns la un consens cu privire la definiție, clasificare și terminologie în cazurile de epilepsie la animale, înființând Grupul de Lucru Internațional pentru Epilepsia Veterinară (IVETF), o organizație similară cu Liga Internațională contra Epilepsiei (ILAE) din medicina umană (Fisher, 2005). Epilepsia a fost standardizată în aproape toate aspectele de către IVETF (Berendt M., 2015). De asemenea, în același cadru au fost stabilite mijloacele de diagnostic și tratament (De Risio L., 2015, Bhatti S., 2015). Ghidul IVETF a fost ulterior implementat și în alte țări din afara Europei, fie în forma elaborată, fie cu modificări minore.

Etiologia epilepsiei este foarte vastă, cauzele apariției bolii nefiind pe deplin elucidate. În funcție de etiologie există două tipuri de epilepsie: structurală sau idiopatică. Crizele epileptice reactive sunt considerate sinonime cu crizele provocate, pentru că apar ca răspuns direct la un anumit declanșator sau factor provocator, cum ar fi o afecțiune medicală subiacentă, expunerea la substanțe toxice, de exemplu: carbamați, organofosforice, otrăvire cu plumb, intoxicație cu etilen glicol, metaldehidă, stricnină ș.a. sau în cazul unor tulburări metabolice sistemice cum ar fi: hipoglicemia, tulburările electrolitice, encefalopatie hepatică sau uremică (O'Brien, 1998, Brauer, 2011, Blaabjerg, 2016). În general abordarea cauzei sau a declanșatorului subiacent poate adesea duce la încetarea activității convulsive și la revenirea la funcția neurologică normală (Berendt M., 2015).

Epilepsia structurală se datorează unui proces lezional intracranian ce poate fi de etiologie diversă: vasculară (Thomas, 1996), inflamatorie/ infecțioasă (Tipold, 1995, Klang, 2014), traumatică (Lăcătuș, 2014, Steinmetz, 2013), neoplazică (Loncarica, 2022), anomalii de dezvoltare (Machado, 2012), detectabile prin mijloacele de imagistică avansată, precum computer-tomografia sau examenul prin rezonanță magnetică nucleară (Rusbridge, 2015, Hall, 2020, Hasegawa, 2016), sau prin modificările induse asupra lichidului cefalorahidian (Edwards, 1983, Gilbert, 2021), testarea ADN (Ekenstedt, 2012), sau examenul necropsic. (Matiassek, 2015).

Epilepsia idiopatică, ale cărei cauze sunt necunoscute, poate fi: genetică în cazul identificării unei gene responsabilă de apariția bolii (Ekenstedt, 2013, Koskinen, 2015,

Belanger, 2022), cu suspiciune genetică dacă pacientul face parte dintr-o rasă cu prevalență crescută (peste 2% din indivizi manifestă boala – Weissl, 2012, Hülsmeier, 2015, Deschain, 2021) sau analiza genealogică relevă prezența indivizilor epileptici în cadrul familiei (Hasegawa, 2014). Epilepsia idiopatică cu origine necunoscută se stabilește după un diagnostic de excludere (nu există nicio cauză identificată și nu există nicio indicație în favoarea epilepsiei structurale). (Berendt M., 2015).

1.2. Tabloul clinic în epilepsie

1.2. Epilepsy - clinical presentation

În funcție de simptomatologie, epilepsia cuprinde trei forme: focală, generalizată și focală cu tendință de generalizare. Epilepsia focală se manifestă prin fenomene motorii, vegetative și comportamentale, singure sau în diferite combinații. Semnele motorii pot fi lateralizate sau localizate într-o anumită regiune, de exemplu: mișcări de masticăție în gol, contracturi ale musculaturii faciale, rotirea unei urechi, spasmele unei extremități (Yu, 2022, Berendt, 2009) Simptomele vegetative au origine parasimpatică și epigastrică, incluzând: midriază, hipersalivație, vomă. Semnele comportamentale pot fi reprezentate de episoade bruște de anxietate, agitație, oboseală, frică inexplicabilă (Stassen, 2019), „decuplare” de la mediul extern (Wielander, 2018) sau căutarea excesivă a atenției proprietarului. Aceste manifestări respectă întotdeauna șablonul, de la o criză la alta, decurgând în mod identic. Crizele focale au originea în structurile subcorticale ale unei singure emisfere cerebrale, de aici și lateralizarea simptomelor.

Epilepsia generalizată se manifestă prin atacuri convulsive ca răspuns al creșterii excitabilității neuronale în ambele emisfere cerebrale, prin urmare simptomele cuprind întreg organismul. Deopotrivă, atacul generalizat poate rezulta în urma unei crize focale prin fenomenul de recutare neuronală (Jeha, 2006). Atacurile convulsive pot fi tonice, clonice sau tonico-clonice și, în general, evoluează cu pierderea conștienței. În timpul crizelor animalul poate saliva, urina sau defeca necontrolat. Atacurile convulsive atonice sunt cele mai rare și pot prezenta unele similarități cu sincopel cardice, deoarece ambele pot duce la o pierdere bruscă a tonusului muscular și a conștienței (Stephenson, 2013, Berendt M., 2015).

Cea mai comună manifestare a atacurilor reactive este reprezentată de statusul epileptic - o urgență medicală caracterizată prin convulsii continue sau repetate, cu durată de peste 5 minute, fără revenirea completă a conștienței între episoade. Istoricul și tabloul clinic pot ajuta clinicianul să suspecteze o anumită etiologie, deși diagnosticarea anumitor intoxicații poate fi destul de dificilă. Într-unul din cele mai cunoscute studii asupra epilepsiei reactive, cea mai frecventă cauză a convulsiilor au fost intoxicațiile (39%, 37/96 de câini) și hipoglicemia (32%, 31/96 câini) și aproape 41% (39/96) dintre câini au fost prezentați în status epileptic (Brauer C., 2011). Totodată, pacienții cu crize reactive cauzate de toxicitate exogenă au un risc semnificativ mai mare de a dezvolta statusul epileptic ca primă manifestare a epilepsiei,

decât în cazul epilepsiei de altă origine (Zimmermann R., 2009). Câinii intoxicați au avut un risc de 2,7 ori mai mare de a prezenta status epileptic la debutul atacurilor convulsive decât câinii cu epilepsie idiopatică sau structurală (Zimmermann R., 2009). Prezentarea clinică la câinii cu tulburări metabolice și toxice este variabilă și depinde de etiologia subiacentă. Tulburările toxice adesea au un debut acut (<24 h) și semnele neurologice pot fi precedate sau însoțite de semne gastrointestinale, cardiovasculare sau respiratorii. În funcție de toxic, tremurăturile musculare și fasciculațiile sunt adesea primele semne clinice. Tulburările metabolice pot avea un debut acut, subacut sau cronic și pot fi progresive sau recurente. De exemplu, intoxicația cronică cu plumb poate rezulta în convulsii recurente (Høgåsen, 2016, Liatis, 2019). Examinarea neurologică dezvăluie în general deficite consistente cu implicarea difuză, bilaterală și adesea simetrică a cortexului frontal. Tulburările structurale ale lobilor frontali care duc la atacuri epileptice includ o gamă largă de condiții, inclusiv afecțiuni vasculare, inflamatorii/infecțioase, traumatiche, anomalii de dezvoltare, neoplazice și degenerative (Armașu M., 2014).

În 2014, într-un studiu restrospectiv pe 404 câini epileptici, Armașu M. a raportat că 47% dintre câinii cu leziuni cerebrale structurale lateralizate aveau deficite neurologice asimetrice, iar 55% dintre câinii cu leziuni cerebrale structurale simetrice aveau deficite neurologice simetrice identificate la examenul neurologic. Câinii cu deficite neurologice interictale au de 16,5 ori mai multe șanse să aibă o leziune cerebrală structurală asimetrică și de 12,5 ori mai multe șanse să aibă o leziune cerebrală structurală simetrică decât cei cu epilepsie idiopatică. Cu toate acestea, un examen neurologic interictal normal nu exclude complet epilepsia structurală, deoarece leziunile focale în anumite zone ale cortexului frontal, cum ar fi bulbii olfactivi, lobii frontal și piriform ("zone clinic silențioase"), pot rezulta în crize epileptice fără alte semne neurologice. Într-adevăr, în studiul menționat mai sus, 23% (34/146) dintre câinii cu epilepsie structurală au avut un examen neurologic normal în perioada interictală (Armașu M., 2014).

Schwartz M. a cercetat în 2011 factorii de risc pentru dezvoltarea atacurilor epileptice la câinii cu neoplazie intracraniană și a descoperit că în 76% din cazuri criza convulsivă este primul semn de boală intracraniană observat de proprietari, iar câinii cu neoplazie de lob frontal au avut mai multe șanse să dezvolte atacuri epileptice decât câinii cu altă neurolocalizare intracraniană. Statusul neurologic interictal a fost corelat cu vârsta câinelui la debutul crizelor epileptice într-o încercare de a prezice probabilitatea identificării tulburărilor cerebrale structurale la câinii care prezintă atacuri epileptice recurente, în vederea efectuării examenelor de imagistică avansată. În epilepsia focală cu tendință de generalizare, animalul prezintă clinic semne localizate (motorii, vegetative sau comportamentale), urmate rapid de pierderea conștienței și dezvoltarea convulsiilor generalizate. Această manifestare a epilepsiei este cel mai des întâlnită la câine. (Berendt M., 2015)

Din punct de vedere clinic, atacul epileptic (ictusul) este precedat de fenomene preictale sau prodrom (Song , 2016, Varatharajah, 2017) și succedat de o fază post-ictală sau stertoroasă (Fisher, 2010, Pottkämper, 2020). Aceste faze au o importanță deosebită în diagnostic, deoarece pot fi asociate cu deficite neurologice (deficite de nervi cranieni, orbire temporară, modificări comportamentale) tranzitorii. Clasificarea crizelor epileptice în funcție de tabloul clinic este descrisă succint în tabelul 1.1.

Tabelul 1.1. Termenii stabiliți pentru clasificarea crizelor epileptice
Table 1.1. The established terms for epileptic seizures classification

Crizele epileptic	În trecut	IVETF (2015)
Atacul epileptic cu tablou clinic ce indică intensificarea activității într-o arie localizată din creier; simptomatologie: →motorie, →vegetativă, →comportamentală sau combinații din acestea.	→Petit Mal / Aură →Crize parțiale simple (fără tulburări ale conștienței) →Crize parțiale complexe (cu tulburări de conștiență)	Criză epileptică focală
Atacul epileptic cu tablou clinic ce reflectă de la început intensificarea activității în ambele emisfere. La câini și pisici se traduce prin convulsii și pierderea conștienței, hipersalivație, deseori urinare și/sau defecare în timpul atacului. Rareori se poate manifesta prin atonie sau mioclonii.	Grand Mal (atac generalizat)	Criză epileptică generalizată
Atacul epileptic cu debut într-o arie localizată, cu extinderea focarului epileptic în întreg creierul. La câini și pisici atacul debutează cu fenomene motorii, vegetative și/sau comportamentale, urmate rapid de convulsii, cu hipersalivație, urinare și/sau defecare în timpul atacului.	Criză parțial, cu generalizare secundară	Criză focală cu tendință de generalizare

Tipul de atacuri epileptice (de exemplu, focal versus generalizat) nu ar trebui folosit ca o variabilă izolată pentru a prezice prezența bolii cerebrale structurale. De fapt, atacurile epileptice focale au fost raportate la câinii cu epilepsie idiopatică (Berendt M. 2009 , Licht BG. 2007 , Patterson EE. 2005), prevalența crizelor epileptice generalizate a fost similară la câinii cu epilepsie idiopatică (77%) și la câinii cu leziuni cerebrale structurale asimetrice (79%) (Armașu M., 2014). Mai mult decât atât, la

câinii cu atacuri epileptice datorate neoplaziilor intracraniene, 93% din pacienți au manifestat crize generalizate și doar 7% atacuri focale (Schwartz M., 2011).

1.3. Diagnosticul epilepsiei

1.3. Diagnosis in epilepsy

Istoricul medical și anamneza obținută cu privire la frecvența, durata și modul de manifestare a crizelor, eventuale înregistrări video ale episoadelor, precum și comportamentul pacientului între aceste episoade sunt informații fundamentale pentru diagnostic. De asemenea, este important să se determine dacă evenimentele apar la un anumit moment al zilei sau în asociere cu situații cum ar fi hrănirea sau exercițiul fizic (Berendt M.,2015).

Criteriile de diagnostic în epilepsia idiopatică sunt încadrate în 3 grade de încredere, conform IVETF. Primul grad de încredere cuprinde: manifestarea cel puțin două crize epileptiforme neprovocate la un interval mai mare de 24h, o vârstă cuprinsă între 6 luni și 6 ani, examenul clinic general și neurologic fără deficite, fără modificări ale hemoleucogramei, biochimiei serice (sodiu, potasiu, calciu, fosfor, alaninaminotransferază, fosfatază alcalină, ureea, creatinina, proteine totale, albumină, glucoză, colesterol, trigliceride, acizi biliari/amoniac), biochimiei urinare (greutatea specifică, proteinele, glucoza, pH-ul), examenului sedimentului și citologiei urinare. Un istoric familial de epilepsie poate aduce un plus valoare pentru diagnostic. Investigațiile pot fi suplimentate cu: examenul ecografic abdominal (Codreanu, 2022) și examenul radiologic cu sau fără substanță de contrast (Vulpe, 2014; Lăcătuș, 2019) pentru excluderea formațiunilor tumorale sau a altor afecțiuni, examenul electrocardiografic și determinarea tensiunii arteriale pentru excluderea afecțiunilor cardiace/sincopei, dozarea hormonilor tiroidieni, curba glicemică, indicele glucoză : insulină în cazul suspiciunii de insulinom, dozarea creatinfosfokinazei și a lactatului în cazul suspiciunii de boli musculare, teste de biologie moleculară – PCR pentru excluderea bolilor infecțioase care evoluează cu semne neurologice (toxoplasmoză, neosporoză, criptococoză, maladia Carré).

Al doilea grad de încredere pentru epilepsia idiopatică este realizat prin analiza acizilor biliari pre- și post-prandiali, imagistică avansată a creierului - rezonanța magnetică nucleară (RMN) / computer-tomografie (CT) și analiza lichidului cefalorahidian. Dacă analiza de rutină a LCR prezintă modificări cu semnificație patologică (proteinoză crescută și/sau număr total de celule nucleate peste limita fiziologică) acesta se testează pentru boli infecțioase prin metode de biologie moleculară.

La câinii epileptici, în urma atacurilor convulsive (în perioada post-ictală) au fost raportate modificări ale lichidului cefalorahidian și anume creșterea numărului total de celule nucleate (NTCN); la 2-8 zile postictal, analiza LCR relevă scăderea NTCN pe măsură ce intervalul de timp dintre ultima criză convulsivă și prelevarea LCR crește (Gonçalves, 2010). Mecanismele prin care convulsiile ar putea influența compoziția

lichidului cefalorahidian nu sunt clare, o ipoteză constând în deteriorarea tranzitorie a barierei hematoencefalice și eliberarea de substanțe chemotactice în lichidul cefalorahidian în timpul convulsiilor (Schmidley J., 1981; Edwards R., 1983).

De asemenea, au fost raportate modificări ale semnalului cerebral intraparenchimos la examenul RMN efectuat în decurs de 14 zile de la ultimul episod epileptic. Modificările semnalului RMN sunt localizate unilateral sau bilateral, predominant în lobul piriform și temporal, iar uneori și în bulbii olfactivi și lobul frontal. Modificările semnalului sunt caracterizate prin grade variate de hiperintensitate difuză în imaginile ponderate T2, FLAIR și hipointensitate în imaginile ponderate T1. După inițierea terapiei anticonvulsivante aceste modificări ale semnalului s-au ameliorat parțial sau complet la RMN-ul repetat la 10 până la 16 săptămâni mai târziu, indicând că acestea reprezintă edemul citotoxic și vasogenic indus de crizele epileptice. Examinarea histologică a cortexului temporal afectat, a hipocampului și a lobului piriform a relevat edem, neovascularizație, astrocitoză reactivă și necroză neuronală acută (Mellema LM., 1999).

Dacă în perioada post-ictală se obțin rezultate modificate care se pot datora atacurilor epileptice, analiza LCR sau examenul RMN se vor repeta peste 6, respectiv 16 săptămâni de la prima examinare (Edwards R., 1983).

Gradul trei de încredere reprezintă identificarea modificărilor ictale sau interictale caracteristice pe înregistrarea electroencefalografică (De Risio L., 2015).

CAPITOLUL 2: Electroencefalografia digitală și aplicațiile ei în medicina veterinară

CHAPTER 2: Digital electroencephalography and its applications in veterinary medicine

2.1. Electroencefalografia – principii și metodă Electroencephalography – Principles and Method

Electroencefalografia (EEG) constă în reprezentarea grafică a diferenței de tensiune dintre regiuni diferite ale creierului pe unitatea de timp, fiind o metodă neinvazivă pentru evaluarea și diagnosticarea tulburărilor de la nivel cerebral (Sutter, Kaplan, 2015; Chen, Zhou, 2017; Naim-Feil, Rubinson, 2018). EEG are o utilitate deosebită mai ales atunci când tehnicile de imagistică avansată (CT și RMN cerebral) nu sunt disponibile (Podell, 1996). EEG poate diferenția epilepsia de alte patologii, cum ar fi: diskineziile paroxistice (Lowrie, 2016; James, 2017), tulburările comportamentale (Wielaender, 2018) sau coma și statusul epileptic nonconvulsiv (Blades Golubovic S., 2017). Cu toate că este considerată a fi procedura standard în diagnosticul sindroamelor epileptice din medicina umană, electroencefalografia este rar utilizată în neurologia veterinară din cauza lipsei standardizării metodei la animale, a disponibilității echipamentului necesar și lipsei de pregătire și experiență a practicienilor pentru achiziția și interpretarea înregistrărilor EEG.

Activitatea cerebrală a fost evaluată prin EEG în ultimii 50 de ani (Fox M., 1967), iar pe parcursul timpului s-au descris diferite tehnici de înregistrare și protocoale de anestezie pentru a îmbunătăți calitatea înregistrărilor EEG la câini (Bergamasco L., 2003; Pellegrino și Sica, 2004; Jeserevics și colab., 2007), însă nu a fost stabilit niciun protocol universal în medicina veterinară (Brauer C., 2012). O prezentare succintă a principalelor studii în care a fost descris modul de înregistrare a EEG și relevanța în ceea ce privește diagnosticul epilepsiei la câini și pisici este realizată în Tabelul 2.1.

Tabelul 2.1 .Prevalența depistării descărcărilor epileptice interictale (DEI) în epilepsia canină. (Stanciu G., 2015)

Table 2.1. Prevalence of interictal epileptic discharges (IED) in canine epilepsy. (Stanciu G., 2015)

Studiul	Anestezicul utilizat/ numărul derivațiilor/ plasarea electrozilor	Tipul de înregistrare	% DEI
Holliday și col. 1970	Fără anestezie/ 6 derivații în montaj bipolar/ plasați subcutanat	1-2 ore	61.42
Klemm și Hall 1970	Pentobarbital, tiopental/ 6 derivații în montaj mono- si bipolar/ plasați subcutanat	15-30 minute	98.90
Knecht și col. 1984	-	-	21.73
Srenk și Jaggy 1996	Medetomidină, propofol/ 8 derivații în montaj mono și bipolar/ plasați subcutanat	DN	100
Berendt și col. 1999	Acepromazină, petidină/ 14 derivații/ plasați subcutanat	30-45 minute	65.21
Jaggy și Bernardini 1998	Medetomidină, propofol/ 8 derivații în montaj mono- și bipolar/ plasați subcutanat	10 minute	86.48
Morita și col. 2002	Xilazină/ 12 derivații în montaj mono- și bipolar/ plasați subcutanat	-	100
Pellegrino și Sica 2004	Xilazină/ 12 derivații în montaj bipolar/ plasați subcutanat	Minim 30 minute	55.55
Jeserevics și col. 2007	Medetomidină/ 17 derivații în montaj bipolar/ plasați subcutanat	20 minute	20
Brauer și col. 2011	Propofol/ 8 derivații în montaj bi- și monopolar/ plasați subcutanat	16 minute	25.85
Pakozdy și col. 2012	Propofol/ 8 derivații în montaj monopolar/ plasați subcutanat	Cel puțin 7 minute	12.5
Stanciu și col. 2016	Medetomidină/ 8 derivații în montaj bipolar/ plasați subcutanat	30 minute	92

Electroencefalograma (EEG) înregistrează activitatea bioelectrică spontană a cortexului, captând frecvențe cuprinse între 0,5 și 90 Hz și amplitudini între 1 și 500 de microvolți, care sunt tipice activității corticale. Această înregistrare provine în primul rând din trei surse: activitatea sinaptică a neuronilor corticali, modificările potențialelor de acțiune la suprafața celulelor gliale și activitatea electrică agregată produsă de populații mari de neuroni, în principal din straturile neuronale corticale (Holliday T. A., 1999).

Captarea semnalelor bioelectrice ale creierului poate fi făcută cu mai multe tipuri de electrozi (Fiedler, 2015; Arai, 2016; Li, 2016). În medicina veterinară, electrozii de tip ac și cei de tip disc sunt cei mai folosiți. Electrozii de tip ac sunt ușor de montat, reprezintă metoda cea mai puțin invazivă și sunt preferați în înregistrările EEG scurte (mai puțin de 30-40 minute). Pentru a obține o conductivitate excelentă (cu o rezistență sub 5-10 ohmi în majoritatea cazurilor), se recomandă utilizarea electrozilor subdermici de tip ac de cadmiu, platină, Ag-AgCl sau oțel inoxidabil (Musteata M, 2018). Electrozii de tip disc sunt fabricați din diverse materiale (staniu, argint, argint cu înveliș de aur sau aur) și sunt atașați de piele cu ajutorul unei paste electroconductive, fiind non-invazivi (James, 2017). Potențialele înregistrate prin EEG variază în polaritate într-un mod ritmic, cu fluctuații limitate la un interval relativ îngust, ideal între aproximativ 0,5 Hz și 50 Hz, preferabil sub 30 Hz. Amplitudinea undelor înregistrate de electrozii de suprafață variază de la câteva unități până la câteva sute de microvolți, de obicei rămânând sub 100 μ V (Holliday T. A., 1999).

Montajele reprezintă configurarea electrozilor folosiți pentru înregistrarea activității electrice din creier și trebuie efectuate astfel încât să permită acuratețe și ușurință în identificarea evenimentelor EEG generalizate sau focale. Aceste montaje sunt concepute pentru a captura tipuri specifice de activitate cerebrală și pentru a ajuta la diferențierea între traseele normale și cele modificate. Există două tipuri principale de montaje EEG folosite în mod obișnuit în medicina veterinară: montajele bipolare și cele referențiale (Acharya J., 2019). Ambele tipuri utilizează electrozi de referință, deoarece este necesar ca toți electrozii să fie conectați la ambele intrări ale amplificatorului. În montajul bipolar, derivațiile sunt formate de doi electrozi localizați pe scalp sau subcutanat, fiind recomandată conectarea electrozilor sub forma de lanț orientat longitudinal și/sau transversal pe craniu; fiecare electrod înregistrează diferența de tensiune între doi electrozi adiacenți. Acest aranjament permite detectarea atacurilor focale, fiind utile pentru identificarea activității anormale care provine din regiuni cerebrale specifice (Stanciu G., 2015).

În montajul referențial, un electrod servește ca punct de referință, iar ceilalți electrozi înregistrează activitatea electrică în raport cu această referință. Ideal, electrodul de referință ar trebui plasat într-o zonă inactivă din punct de vedere electric, care însă nu există. Cu toate acestea, cu cât electrodul de referință este mai departe de electrodul activ, cu atât artefactele vor fi mai puține. De aceea, electrodul de referință

este plasat, de obicei, pe cap, unde este la fel de activ ca oricare alt electrod. Montajele referențiale sunt utile pentru investigarea activității generale a cortexului: activitatea de fundal sau atacurile epileptice care implică regiuni extinse ale creierului. Este important să se menționeze că într-un montaj referențial, evenimentele focale pot fi observate numai prin diferențe în amplitudine (Holliday T. A., 1999).

2.2. Analiza vizuală a electroencefalogramei

2.2. Visual Analysis of the Electroencephalogram

Analiza vizuală a înregistrărilor EEG se realizează pe baza frecvenței și amplitudinii ritmurilor de fundal, prezenței sau absenței evenimentelor tranzitorii, prezenței, topografiei, simetriei și caracteristicilor grafoelementelor. O activitate EEG anormală generalizată va releva întotdeauna o afecțiune cerebrală difuză, în timp ce modificările înregistrate numai la nivelul unei singure derivații vor caracteriza bolile focale sau multifocale. De regulă, modificările înregistrate, atât frecvența cât și amplitudinea traseelor EEG sunt observate numai în procese patologice. Pentru activitatea de fundal se apreciază frecvența și amplitudinea undelor. Frecvența este definită ca numărul de oscilații pe secundă și este măsurată în Hertzi (Hz). Amplitudinea se referă la mărimea variațiilor de tensiune, măsurate din vârful negativ până la cel pozitiv și este cel mai frecvent exprimată în microvolți (μV) (Holliday, 1999).

Prezența altor paroxisme precum a vârfurilor, polivârfurilor, undelor lente și a complexelor vârf-undă sunt înregistrate la pacienții cu epilepsie, atât în timpul unei crize, cât și în timpul perioadei interictale. Sindroamele posttraumatice se însoțesc de trasee plate, desincronizate, areactive sau cu reactivitate patologică, pledând pentru existența unei accentuate și persistente tulburări de electrogeneză corticală (Stanciu G., 2016).

Analiza vizuală a înregistrărilor EEG este realizată pentru a identifica trasee și grafoelemente anormale în activitatea electrică a creierului. Acest proces implică observarea și interpretarea diferitelor tipuri de unde cerebrale și modele de activitate înregistrate în timpul înregistrării EEG.

- Activitatea de fundal: este evaluată activitatea electrică înregistrată în timpul perioadelor de repaus sau de trezire, în absența convulsiilor. Aceasta poate fi utilizată pentru a evalua starea generală a creierului și pentru a identifica orice anomalii sau modificări în activitatea de bază (Wrzosek, 2016)
- Alterări de frecvență și amplitudine: se analizează modificările în frecvența și amplitudinea undelor cerebrale înregistrate în timpul EEG, care pot indica diverse afecțiuni neurologice sau epileptice.
- Descărcări epileptice – vârfuri, polivârfuri, complexe vârf-undă, care pot indica prezența activității epileptiforme.

Artefactele sunt evenimente tranzitorii suprapuse pe activitatea de fond. Cele mai frecvente artefacte sunt cele asociate cu potențialul muscular, mișcările capului, membrelor sau corpului, activitatea cardiacă și respirația. Deglutiția sau masticția pot provoca artefacte mai rar. Pe lângă acestea, pot fi observate evenimente electrice de scurtă durată numite evenimente tranzitorii suprapuse. (Holliday TA, 1999). Evenimentele tranzitorii suprapuse pe activitatea de fond pot fi fiziologice: fusuri de somn, complexe K (Tabelul 2.2) sau patologice: unde verticale sau anormale: vârfuri, polivârfuri, complexe vârf-undă.

Potențialele musculare sunt cele mai frecvente și adesea cele mai dificile artefacte. Acestea apar din mușchii faciali sau masticatori și produc o activitate intermitentă sau continuă cu frecvență relativ ridicată, care poate acoperi parțial sau complet activitatea de fundal. Potențialele musculare dispar în primele 3-5 minute ale perioadei de înregistrare dacă se utilizează substanțe miorelaxante sau sedative. (Holliday T. A., 1999, Brauer C., 2012).

- Evenimentele tranzitorii suprapuse activității de fond: fusurile de somn, complexe K și undele V sunt fenomenele normale tranzitorii care au cea mai mare amplitudine pe linia mediană, dar sunt de obicei destul de evidente la electrozii localizați lateral, unde sunt simetrice în amplitudine și frecvență. Asimetriile distincte sau absențele pe o parte cu prezența pe cealaltă indică o anomalie. Fusurile de somn (sleep spindles) sunt unde sinusoidale repetitive și încep de la o amplitudine relativ mică, cresc și apoi scad, dând conturul evenimentului o formă de ax. Axele sunt înregistrate adesea în timpul somnului non-REM. Fusurile de somn sunt bilaterale, simetrice și cu cea mai mare amplitudine în derivațiile liniei mediane, dar sunt vizibile și în derivațiile laterale (Holliday T. A., 1999).

Complexul K constă într-un fus asociat cu o undă lentă; spindle poate să apară înainte, în timpul sau după unda lentă. Complexele K apar în timpul somnului non-REM (Holliday T. A., 1999).

Undele Vertex sunt răspunsuri la stimulare, de obicei în timpul somnolenței sau a somnului. Cel mai des, la pacienții umani, stimulul este auditiv. Acestea pot fi înregistrate ocazional la câini în perioada de adormire sau trezire; undele Vertex pot fi diferențiate prin faptul că nu au componente de vârf, apar doar în timpul somnolenței și sunt întotdeauna cu cea mai mare amplitudine pe linia mediană și distribuite simetric (Holliday T. A., 1999).

- Evenimente tranzitorii patologice

Burst suppression este o stare de hiperexcitabilitate corticală, definită ca o activitate EEG caracterizată prin descărcări ritmice cu voltaj crescut care alternează cu perioade de inactivitate cerebrală. Poate să apară în mod fiziologic, în timpul dezvoltării timpurii sau patologic, la aproximativ 50% din pacienții comatoși (deși progresia în comă reprezintă rezultatul unei excitabilități în continuă diminuare) în primele 24-48 de ore, iar când este asociată cu hipoxia indică un prognostic rezervat. De asemenea,

activitatea de burst suppression poate fi indusă și prin administrarea unor doze mari de anestezice sau sedative (Stanciu G., 2016)

Hipsaritmia e o entitate bioelectrică tradusă prin descărcări continue de unde lente și ample, intricate de numeroase vârfuri sincrone și asincrone a căror localizare variază de la o secundă la alta. Traseele au aspectul unei dezorganizări difuze duse la extrem, pe care nu mai apare niciun element paroxistic organizat și au fost descrise la câței cu hidrocefalie (Armasu M., 2014).

Descărcările epileptice interictale (DEI) cuprind grafoelemente specifice epilepsiei, indiferent de etiologie: vârfuri, polivârfuri, complexe vârf-undă.

Vârfurile sunt unde care se disting clar de activitatea de fundal, cu un vârf ascuțit cu o durată de 70- 200 milisecunde, componenta majoră fiind în general negativă. Sunt înregistrate de obicei la nivelul focarului. Se înscriu unilateral în focarele corticale, superficial, în timp ce ritmul de fond de pe acele derivații este modificat. În procesele patologice cu localizare profundă, vârfurile se înregistrează simetric, bilateral. Ritmul de fundal nu prezintă alterații și nici asimetrie stânga-dreapta (Stanciu G., 2016).

Polivârfurile reprezintă descărcări repetitive, alcătuite în general, dintr-o componentă negativă majoră, cu amplitudini variabile. Undele lente ascuțite sunt evenimente tranzitorii, care se disting clar de activitatea de fundal, cu un vârf negativ și unul pozitiv ascuțit și o durată de la 70-20 milisecunde. Prezența lor denotă un proces patologic cu localizare subcorticală. Complexele vârf-undă sunt formate dintr-un vârf urmat de o undă lentă, se întâlnesc în epilepsie și denotă un focar cortical iritativ (Stanciu G., 2016).

Examinarea EEG este o recomandare a International Task Force in Veterinary Epilepsy în protocolul de diagnostic al unui pacient cu epilepsie, astfel Stanciu G și col. au descris parametrii interictali, intraictali și postictali, evaluând utilitatea clinică a înregistrării EEG la câinii cu epilepsie idiopatică, sub sedare cu medetomidină. EEG a fost efectuat cu electrozi de tip ac din oțel inoxidabil în montaj bipolar cu 8 canale, conform modelului lui Redding și Knecht (1984). Analiza vizuală și cantitativă a EEG în epilepsia idiopatică a relevat o activitate de fond cu o instabilitate și diversitate a grafoelementelor specifice. În timpul perioadei interictale, în cazuri incipiente ale epilepsiei, modificările EEG au fost discrete, limitându-se la câteva vârfuri și unde teta ample pe o activitate de fond normală. Când epilepsia a avut o evoluție mai lungă, activitatea de fundal a arătat o gamă mai largă de grafoelemente, cum ar fi: vârfuri, polivârfuri, unde rapide și complexe vârf-undă, care însă nu au fost cuantificate cantitativ. Perioada intra-ictală a fost caracterizată de criza electrică, apărută brusc pe toate derivațiile, intensificându-se prin fenomenul de recrutare neuronală și în 2-3 secunde anomaliile s-au răspândit pe toate canalele. De asemenea, EEG oferă informații valoroase despre parametrii și severitatea schimbărilor induse de epilepsie, deoarece înregistrarea post-ictală a fost caracterizată de un aspect mult mai aplatizat al traseelor, aproape izoelectric (Stanciu G., 2015).

În ceea ce privește evaluarea electrofiziologică a câinilor în epilepsia primară (EP) și în epilepsia secundară (ES) prin înregistrarea electroencefalografică, în paralel cu datele obținute în urma examenului clinic și neurologic, Stanciu G. și col. au analizat în 2015 parametrii interictali, intraictali și postictali care ar putea ajuta la diferențierea dintre cele două tipuri de epilepsie, realizând astfel o descriere a grafoelementelor rezultate pe EEG pentru o mai bună înțelegere a epilepsiei canine. În studiu au fost incluși câini cu istoric de atacuri convulsive, cu și fără deficite neurologice. La examinarea electroencefalografică 88.88% din pacienții fără deficite neurologice, respectiv 100% din pacienții grupului ES, au înregistrat anomalii tipice descărcărilor epileptice: vârfuri, polivârfuri, unde ascuțite și complexe vârf-undă. Așadar, examenul clinic și cel neurologic aduc informații importante, însă nu suficiente pentru diferențierea EP de ES, electroencefalograma oferind o mai mare acuratețe (Stanciu G., 2015).

În ultimii 20 de ani studiile privind encefalopatiile carnivorelor de companie au luat avânt, în special utilizarea EEG în diagnosticul epilepsiei (Jeserevics J 2007), Hulsmeier V.I., 2010, Brauer C., 2012), chiar dacă există încă limitări legate de numărul și poziționarea electrozilor, tipul montajului (Pellegrino, 2004; Redding și Knecht, 1984) sau chiar a tipului de electrod (Podell M., 1996; James, F.M., 2011). Mai mult sau mai puțin, anumite forme de epilepsie au putut fi caracterizate și individualizate prin EEG (Seppälä E.H., 2012; Wrzosek M., 2017) sau, din contră, manifestări considerate epileptice au fost infirmate (Kojovic M., 2011; Packer RA., 2015).

În 2004 Pellegrino și Sica au descris o tehnică prin care EEG poate fi efectuată în scopul cercetării sau în practică, punctele esențiale constând în: numărul de electrozi care deserveșc toate ariile cerebrale, punctele anatomice în care se plasează electrozii atât la câinii mezocefalici, cât și la cei brahi- sau dolicocefalici și metoda cea mai potrivită pentru limitarea mișcărilor, respectiv a artefactelor la înregistrare (de obicei chimică: relaxante musculare, sedare sau anestezie). Astfel, 50 de câini sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 8 ani, de ambele sexe și din rase diferite au fost luați în studiu. Animalele au fost sedate cu xilazină în doză de 1mg/kg (la doze mai mici apar artefacte de mișcare, iar la doze mai mari animalele pot adormi, pe EEG înregistrându-se doar activitate cerebrală lentă, ritmul delta cu frecvența de 0,5-3,5 Hz), aceasta neavând niciun efect direct asupra neuronilor piramidali din cortex (Tourai, 1985). S-au utilizat electrozi subcutanați de tip ac, iar înregistrările EEG au fost efectuate în montaj bipolar pe 12 canale. În urma tehnicii astfel implementate, la câinii adulți sănătoși s-a înregistrat o activitate cerebrală normală, unde înregistrate având o frecvență de 6-12 Hz, încadrate în ritmul theta, predominant alfa. La câinii epileptici (n=9) s-au putut observa grafoelementele tipice descărcărilor interictale: vârfuri, unde ascuțite, unde lente (Pellegrino, 2004).

2.3. Analiza cantitativă a electroencefalogramelor

2.3. Quantitative Analysis of the Electroencephalogram

Electroencefalograma poate fi evaluată cantitativ, prin analiza spectrală (EEG cantitativ, q-EEG). Analiza spectrală este folosită pentru a evalua valorile relative și directe. Aceste valori obiective sunt prezentarea matematică a electroencefalografiei, în conformitate cu doctrina transformării Fourier. Conform nomenclaturii electroencefalografiilor umane, pot fi distinse patru ritmuri EEG diferite, și anume: beta, alfa, teta și delta. Activitatea beta este reprezentată prin unde de frecvență mai mare de 12,1 Hz, iar prezența sa depinde în mare măsură de funcția corticală normală. Este observată în EEG-ul persoanelor normale care sunt treze, cu ochii deschiși. Activitatea alfa este o undă de frecvență între 8,1 și 12 Hz și amplitudinea de 20–60 μ V, care este evidentă la persoanele treze, dar cu ochii închiși, și care dispare în starea de somnolență și somn. Acest ritm este observat de obicei în zona posterioară, cu precădere pe occipitali. Ritmul teta este o undă de frecvență între 4,1 și 8,0 Hz care apare în etapele a doua, a treia și a patra ale somnului, dar poate fi observat și în diferite stări patologice. Undele delta sunt caracterizate printr-o frecvență de 0,5-4,0 Hz și se observă în EEG în etapele a treia și a patra ale somnului fără mișcări rapide ale ochilor. Activitățile teta și delta au fost definite ca fiind "de înaltă tensiune și frecvență scăzută" vizibile în modelul EEG pentru starea de somnolență și somn. Analiza înregistrării este de obicei efectuată pe un montaj monopolar și/sau bipolar. Evenimentele tranzitorii fiziologice și patologice sunt marcate și înregistrate într-o listă de evenimente. Se pune un accent special pe detectarea artefactelor, inclusiv: mișcările oculare, activitatea cardiovasculară și musculară, mișcările ritmice fiziologice sau artefactele de mediu înregistrate. Toate acestea ar trebui identificate și diferențiate de grafoelementele patologice (de exemplu, artefactul muscular poate fi confundat cu o descărcare epileptică de tip vârf) de către persoana care examinează și interpretează înregistrările. Benzile spectrale în q-EEG sunt definite ca delta pentru valorile de frecvență între 0.5 și 4,0 Hz, teta pentru 4,1 și 8,0 Hz, alfa pentru 8,1 și 12,0 Hz și beta pentru valorile între 12,1 și 30,0 Hz (Stanciu, 2016).

În 2011 Brauer C. a dezvoltat un alt protocol pentru înregistrarea EEG la câinii sănătoși, incluzând și două tehnici de activare utilizate în medicina umană, și anume fotostimularea și hiperventilația. Astfel, a selectat zece câini din rasa Beagle normali din punct de vedere clinic și neurologic, iar în urma anesteziei cu propofol în doză de 7,5 mg/kg și administrării bromurii de rocuroniu - un relaxant muscular pentru prevenirea artefactelor, în doză de 0,4 mg/kg, a efectuat înregistrări EEG cu 5 electrozi subcutanați de tip ac în montaj mono- și bipolar. În urma analizei calitative a rezultat faptul că fotostimularea și hiperventilația nu provoacă descărcări paroxistice în activitatea de fond, pentru ca în 2012 să aplice același protocol asupra câinilor cu epilepsie idiopatică (n=61) și simptomatică (n=28). Analiza cantitativă (qEEG) a fost efectuată în montaj monopolar, înainte, în timpul și după fotostimulare și

hiperventilație, selectând epoci de 2 secunde fără artefacte pentru care s-a calculat prin Fast Fourier Transformation (FFT) puterea relativă a benzilor de frecvență: delta (0.5-4 Hz), teta (4 – 8 Hz), alfa (8 – 13 Hz) și beta (13 – 30 Hz). Rezultatul analizei cantitative nu a indicat diferențe semnificative față de cea vizuală în ceea ce privește benzile de frecvență, totodată acest studiu demonstrând că, spre deosebire de medicina umană, unde fotostimularea și hiperventilația pot crește incidența evenimentelor paroxistice, în epilepsia canină cele două tehnici de activare nu au niciun efect asupra activității cerebrale (Brauer C., 2011).

Pe lângă aspectele legate de diagnostic, EEG poate fi folosită în aprecierea eficacității medicației antiepileptice (Patterson E., 2015, Bochenska A., 2014) sau a altor substanțe cu acțiune asupra sistemului nervos central (Wrzosek M., 2015, Podell M., 2016), dar și în stabilirea coerenței interemisferice la câinii normali (Musteata M., 2018) care, odată modificată, poate indica prezența unor patologii cerebrale, cum ar fi disfuncția cognitivă canină la pacienții geriatrici (Holmes, 2013) sau epilepsia de lob temporal, descrisă până acum doar la om.

PARTEA A II-A – CONTRIBUȚII PERSONALE

PART II – PERSONAL CONTRIBUTIONS

CAPITOLUL 3: LOCUL DESFĂȘURĂRII EXPERIMENTELOR, SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRIILOR

CHAPTER 3: PLACE OF EXPERIMENTS, AIM AND OBJECTIVES OF THE RESEARCH

Cercetările tezei de doctorat au fost realizate în perioada octombrie 2017 – octombrie 2021 în cadrul Clinicii Medicale și a serviciului de Neurologie, Facultatea de Medicină Veterinară, Universitatea pentru Științele Vieții "Ion Ionescu de la Brad" din Iași. Metodele paraclinice de evaluare a stării de sănătate și diagnosticele pacienților luați în studii au avut loc în cadrul Laboratorului Clinici Medicale, cu ajutorul analizoarelor de hematologie – Abaxis VetScan HM5, de biochimie serică Abaxis VetScan VS2, pentru biochimie urinară Abaxis VetScan UA14. Din dotarea laboratorului mai fac parte microscopul biologic Nikon BIM-105B (40x-1000x), analizorul imunologic Bionote VCheck V200 pentru determinarea proteinelor specifice, hormonilor, bolilor infecțioase, analizorul pentru testele de coagulare, fibrinogen și grupe de sânge QuickVET, analizorul pentru electroliți Diestro V4.

De asemenea, pacienții luați în studii au fost evaluați și în cadrul Serviciului de Radiologie al FMV Iași pentru examenele radiologice, ecografice și cardiologice.

Scopul lucrării de doctorat "Cercetări electroencefalografice în epilepsia carnivorelor de companie" este de a descrie comportamentul electric al creierului la câinele clinic sănătos și la câinele epileptic (idiopatic, structural sau reactiv) prin analiza vizuală a electroencefalogramelor și prin aplicarea analizei cantitative a EEG, prin măsurarea coerenței cerebrale.

Electroencefalografiile au fost efectuate la câini și pisici, cu simptomatologie neurologică, în special la pacienții cu atacuri convulsive sau semne cu localizare intracraniană, dar și la animale cu status clinic sănătos.

Această lucrare se dorește a constitui într-o oarecare măsură un ghid de aplicații practice a tehnicii electroencefalografice prin descrierea principalelor modalități de achiziție, eliminare a artefactelor și interpretare a înregistrărilor EEG la câine.

CAPITOLUL 4: ANALIZA VIZUALĂ ȘI CANTITATIVĂ A EEG LA CÂINII CLINIC SĂNĂTOȘI

CHAPTER 4: VISUAL AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF EEG IN CLINICALLY HEALTHY DOGS

4.1. Analiza vizuală a EEG la câini clinic sănătoși sub anestezie generală

4.1. Visual Analysis of EEG in Clinically Healthy Dogs Under General Anesthesia

Deși electroencefalografia a fost utilizată la câini de mai bine de 50 de ani și a căpătat o atenție deosebită în cercetare și în neurologia clinică veterinară – câinii fiind modele naturale pentru bolile cerebrale de la om, în ciuda unor revizui și propuneri anterioare, nu există un standard universal acceptat pentru tehnica de înregistrare EEG sau modele unanim stabilite de interpretare, spre deosebire de EEG-ul uman, unde sistemul 10-20 este universal utilizat. Scopul lucrării este de a dezvolta o tehnică de înregistrare EEG la câini, care să poată fi utilizată pentru diferite rase, în condiții normale, descrierea celor mai întâlnite artefacte EEG și analiza vizuală a traseelor și grafoelementelor fiziologice din timpul somnului la câinii sănătoși.

Dezvoltarea unei tehnici universale de înregistrare EEG la câini trebuie să țină cont de: tipul de electrozi utilizați pentru achiziție (cupe, discuri sau ace subcutanate), numărul de electrozi care să acopere toate zonele de interes, incluzând rinencefalul și cortexul prefrontal, regiunile anatomice de plasare a electrozilor și metoda de restricționare sau sedare, care nu ar trebui să inducă modificări majore asupra traseelor înregistrate (Pellegrino, 2004).

4.1.1. Material și metodă

4.1.1. Materials and Method

Studiul s-a desfășurat în cadrul Serviciului de Neurologie din Clinica Medicală a Facultății de Medicină Veterinară din Iași, pe baza cazuisticii din perioada ianuarie 2018 - martie 2018. Criteriul principal pentru care subiecții au fost incluși a constat în lipsa simptomelor neurologice: fără deficite de propriocepție, nervi cranieni sau tulburări de comportament. Înregistrarea EEG pentru fiecare câine s-a efectuat sub anestezie generală cu xilazină (60 $\mu\text{g/kg}$ i.m.) și ketamină (80 $\mu\text{g/kg}$ i.m.). După instalarea anesteziei, pacientul a fost așezat în decubit sterno-abdominal, iar potențialele electrice au fost înregistrate cu electroencefalograful Neurofax (Nihon Kohden) timp de 30 de minute cu ajutorul electrozilor tip ac introduși subcutanat (Figura 4.1).

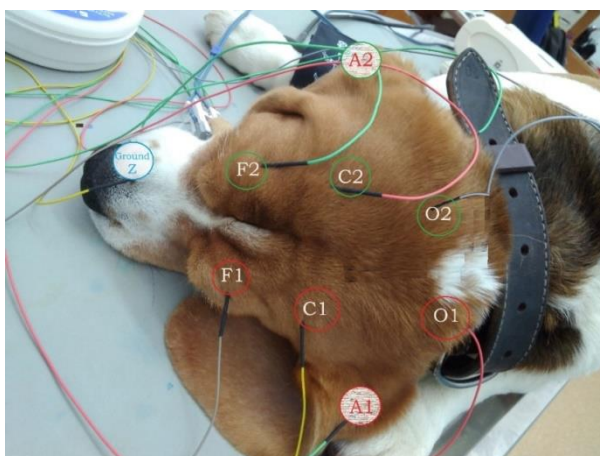


Figura 4.1 – Câine Beagle în timpul înregistrării EEG. 9 electrozi de tip ac, montați subcutanat: F3 (frontal stânga), F4 (frontal dreapta), C3 (central stânga), C4 (central dreapta), O1 (occipital stânga), O2 (occipital dreapta), A1 (auricular stânga), A2 (auricular dreapta) și electrodul ground Z (împământarea). (Original)

Figure 4.1 – Beagle Dog Under Xylazine Anesthesia During EEG Recording. 9 Subcutaneous Needle Electrodes: F3 (left frontal), F4 (right frontal), C3 (left central), C4 (right central), O1 (left occipital), O2 (right occipital), A1 (left auricular), A2 (right auricular), and Ground Electrode Z (grounding).

S-au folosit 9 electrozi de tip ac, montați sub piele: F3 (frontal stânga), F4 (frontal dreapta), C3 (central stânga), C4 (central dreapta), O1 (occipital stânga), O2 (occipital dreapta), A1 (auricular stânga), A2 (auricular dreapta) și electrodul ground Z, poziționat pe bot deasupra truței, efectuând un montaj referențial pe urechi (F3-A1, C3-A1, O1-A1, F4-A2, C4-A2, O2-A2) și un montaj bipolar (F3-C3, C3-O1, F4-C4, C4-O2, F3-F4, C3-C4, O1-O2) (Figura 4.2). Parametrii utilizați pentru fiecare înregistrare electroencefalografică au fost: sensibilitatea: 70 μ V, constanta de timp: 0,3 s și impedanța electrodului <10 Ω (Stanciu G., 2015). Înregistrările au fost începute după instalarea stării de somn și au avut o durată de 30 de minute pentru fiecare pacient.

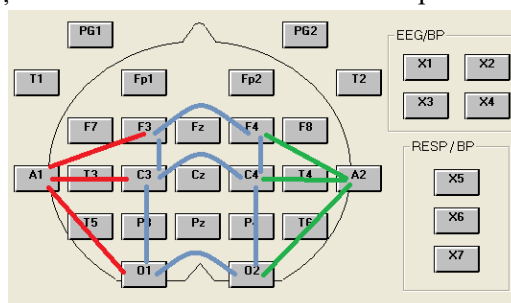


Figura 4.2. Montajul referențial pe urechi – cele cu roșu redau activitatea cerebrală a emisferei stângi, cele cu verde redau activitatea emisferei drepte. Canalele marcate cu albastru reprezintă montajul bipolar. (Original)

Figure 4.2. Referential Ear Montage – Red indicates the left hemisphere brain activity, green indicates the brain activity on the right hemisphere. The blue channels represent the bipolar montage, which can confirm the presence or absence of artifacts from the referential montage.

4.1.2. Rezultate și discuții

4.1.2. Results and Discussion

În studiu au fost incluși 8 câini din rasă comună, beagle și bichon, clinic sănătoși, cu vârste cuprinse între 1 și 8 ani, 4 femele și 4 masculi, cu masa corporală cuprinsă între 6 și 30 kg. Anestezia a decurs fără evenimente. Xilazina este un agonist al receptorilor adrenergici α_2 (Greene și Thurmon, 1988; Jarvis și England, 1991) care nu are efect direct asupra neuronilor corticali piramidali (Tourai, 1985), nemodificând aspectele EEG. Analiza vizuală în ambele montaje oferă avantajul de a exclude mai facil artefactele, de exemplu mișcarea urechii determină modificări ale traseului în montaj referențial, nu și în bipolar. Nomenclatorul electrozilor este similar celui descris de sistemul 10-20 în medicina umană (Aminoff, 2012; Nordli și col. 2010), fiind etichetați conform convenției internaționale acceptate în medicina umană cu o literă și un număr.

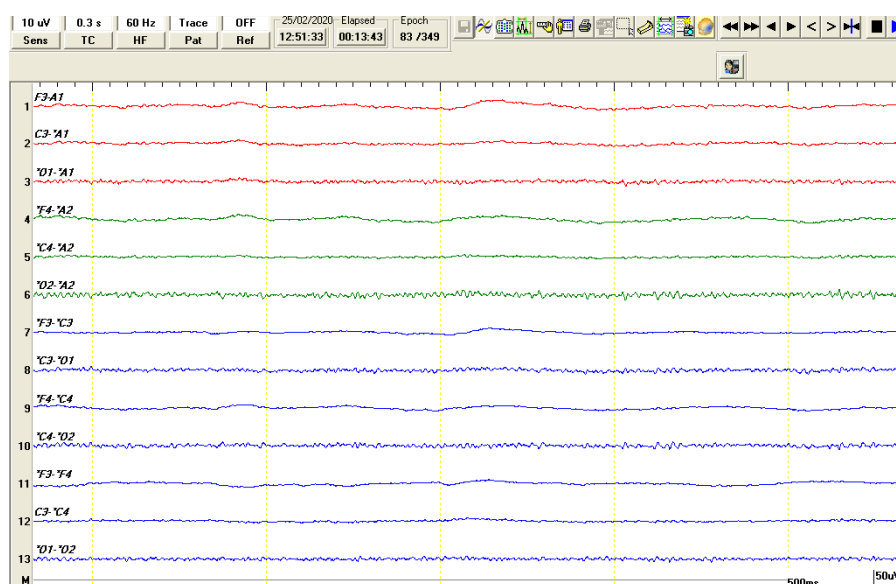


Figura 4.3 – Traseu normal pe 5 secunde (demarcat cu galben) la un câine clinic sănătos sub anestezie cu xilazină-ketamină. Primele 6 canale reprezintă montajul referențial pe urechi – cele cu roșu redau activitatea cerebrală a emisferei stângi, cele cu verde redau activitatea emisferei drepte. Canalele marcate cu albastru reprezintă montajul bipolar, unde se poate confirma prezența sau absența artefactelor din montajul referențial. (Original)

Figure 4.3 – Normal 5 Seconds Trace (highlighted in yellow) in a clinically healthy dog under xylazine-ketamine anesthesia. The first 6 channels represent the referential ear montage – red = the left hemisphere, green = the right hemisphere. Channels marked in blue represent the bipolar montage, which can confirm the presence or absence of artifacts from the referential montage.

Potențialele musculare sunt cele mai întâlnite și deseori cele mai problematice artefacte. Acestea sunt generate de mușchii faciali sau masticatori și pot produce o activitate intermitentă sau continuă, cu o frecvență relativ ridicată, care poate acoperi parțial sau complet activitatea de fundal. Potențialele musculare dispar în primele 3-5

minute ale perioadei de înregistrare atunci când sunt administrate medicamente sedative (Holliday T. A., 1999).

Eliminarea artefactelor induse de activitatea musculară este crucială pentru analiza electroencefalogramelor (EEG) și reprezintă o provocare în experimentele pe animale, însă prin sedare sau anestezie, acestea pot fi mai ușor de evitat. Este bine cunoscut faptul că spectrul de putere al mușchilor striati contractați, măsurat cu electromiografia de suprafață, prezintă o lățime de bandă de 20–300 Hz și că cea mai mare parte a puterii se află în partea inferioară a acestui interval de frecvență (Criswell, 2010). În figura 4.4 este reprezentat un exemplu de artefact muscular pe un traseu EEG.

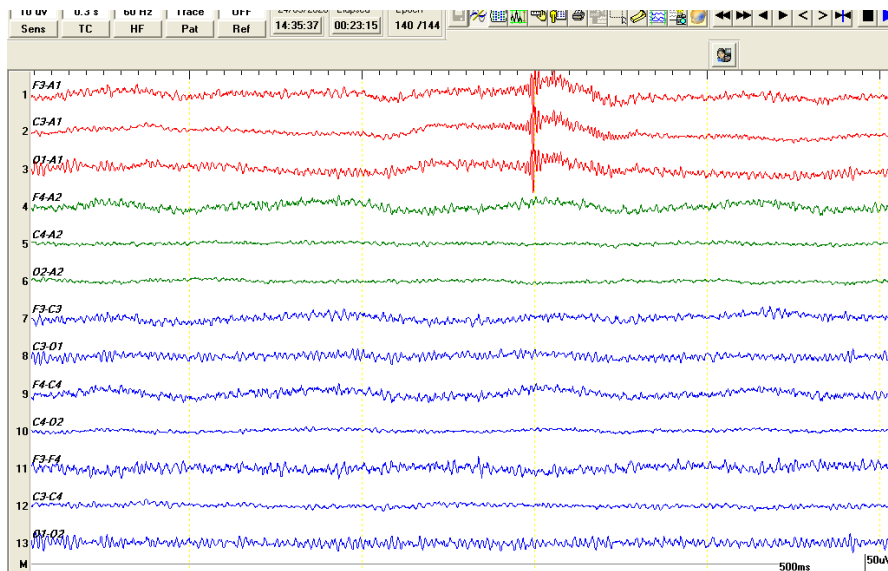


Figura 4.4 Artefact muscular – mișcarea urechii stângi. 5 secunde de înregistrare EEG la un câine sănătos în curs de trezirea din anestezia cu xilazină-ketamină, în montaj referențial și bipolar. Se diferențiază de activitatea de fond un grafoelement hipervoltat pe toate canalele care implică electrodul auricular de pe partea stângă (marcate cu roșu). (Original)

Figure 4.4 Muscle Artifact – Movement of the Left Ear. 5 seconds of EEG recording in a healthy dog during awakening from xylazine-ketamine anesthesia, in both referential and bipolar montage. A hypervolted graphoelement is differentiated from the background activity on all channels involving the auricular electrode on the left side (marked in red).

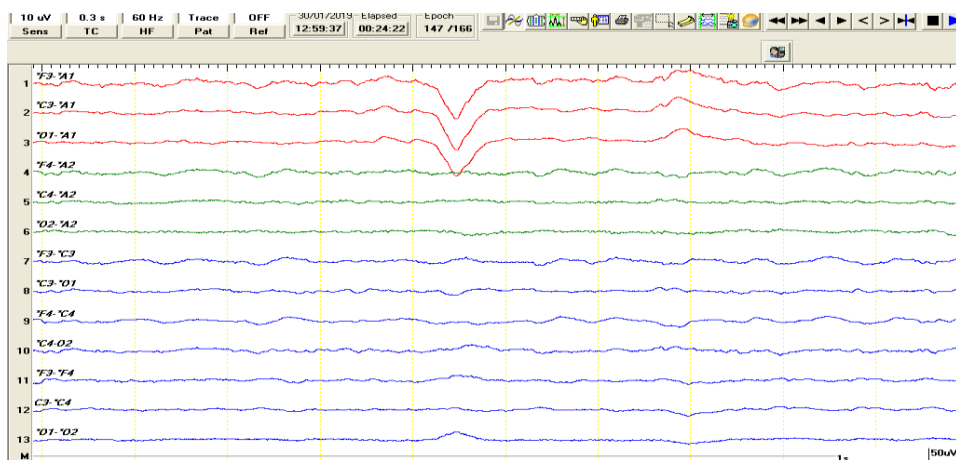


Figura 4.5. Artefact de mișcare a urechii stângi. 10 secunde de înregistrare EEG la un câine sănătos sub anestezie cu xilazină-ketamină, în montaj referențial și bipolar. Se diferențiază de activitatea de fond tipică pentru somnul profund, cu predominanța ritmului delta, o pierdere temporară de voltaj pe auricularul stâng (marcate cu roșu). (Original)

Figure 4.5. Left Ear Movement Artifact. 10 seconds of EEG recording in a healthy dog under xylazine-ketamine anesthesia, in both referential and bipolar montage. A temporary loss of voltage on the left auricular electrode (marked in red) is differentiated from the background activity typical of deep sleep, which is characterized by a predominance of delta rhythm.

Artefactele de electrod pot rezulta din interferențele electrice cu alte aparate sau obiecte confecționate din metal, când electrozii EEG sunt expuși câmpurilor electromagnetice sau undelor GSM de la telefoanele mobile, și alți factori legați de electrozi. Semnalul artefactual indus de undele GSM-EMF constă în multiple spike-uri de pornire și oprire produse de impulsurile de radiofrecvență de la antenă și de câmpurile magnetice de frecvență joasă produse de curentul bateriei - 217 Hz, de la fiecare sursă (Marino A., 2009). Exemple de artefacte de electrod sunt prezentate în figura 4.6.

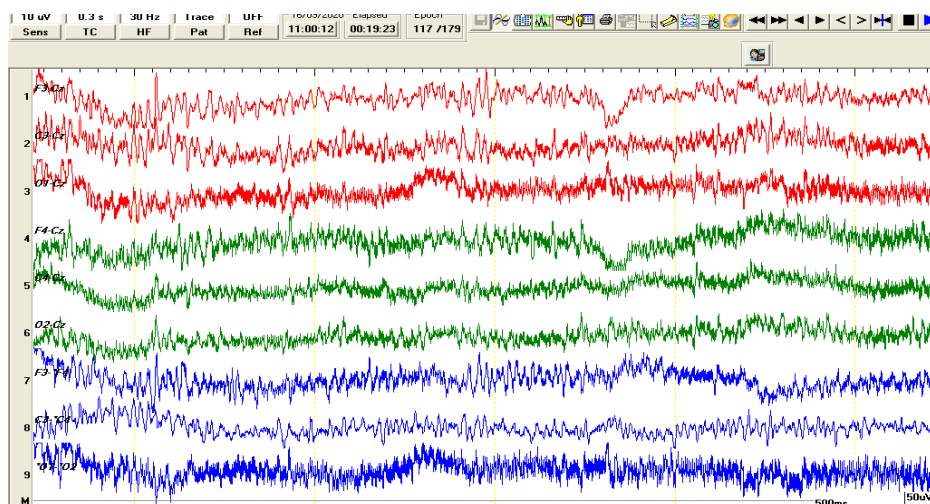


Figura 4.6. Semnalul artefactual indus de undele GSM-EMF – artefacte “de telefon”, produs de impulsuri de radiofrecvență de la antenă și de câmpuri magnetice de joasă frecvență produse de bateria telefonului - Traseul de 5 secunde este net modificat – hipervoltat, cu un aspect grosier, ce mimează activitatea epileptiformă de tipul polivârfurilor (Original)

Figure 4.6. Artifactual Signal Induced by GSM-EMF Waves – “Phone” Artifacts, Produced by Radiofrequency Pulses from the Antenna and Low-Frequency Magnetic Fields from the Phone Battery. The 5-second trace is markedly altered – hypervolted, with a coarse appearance, mimicking polyspike-like epileptiform activity.

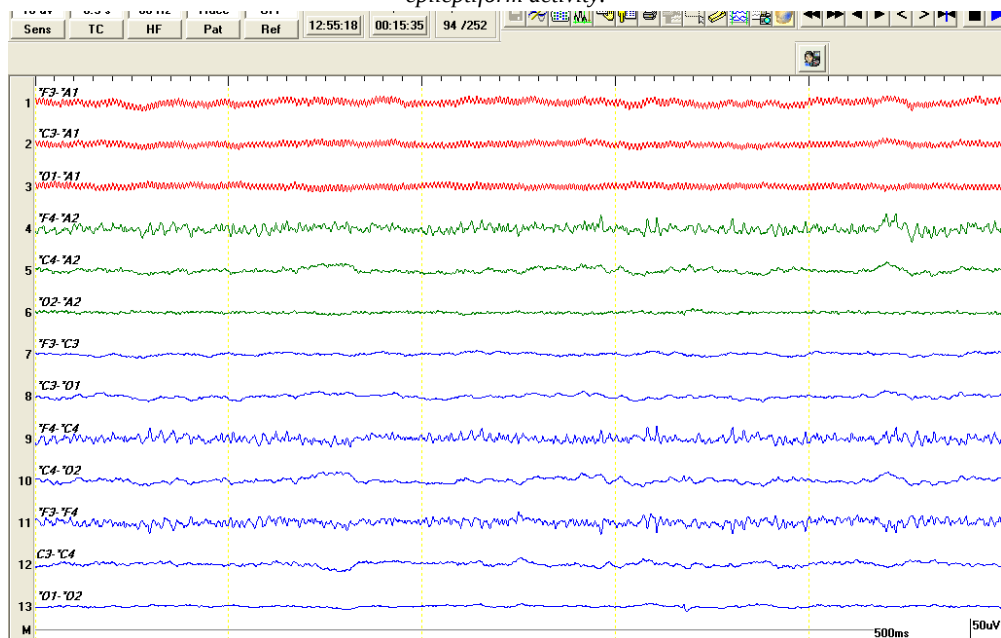


Figura 4.7. Artefact de electrod A1. Se pot observa ritmicitatea și voltajul, aspectul în general identic al tuturor undelor de pe electrodul plasat pe urechea stângă – marcate cu roșu. (Original)

Figure 4.7. A1 Electrode Artifact. The rhythmicity and voltage can be observed, as well as the generally identical appearance of all waves from the electrode placed on the left ear – marked in red.

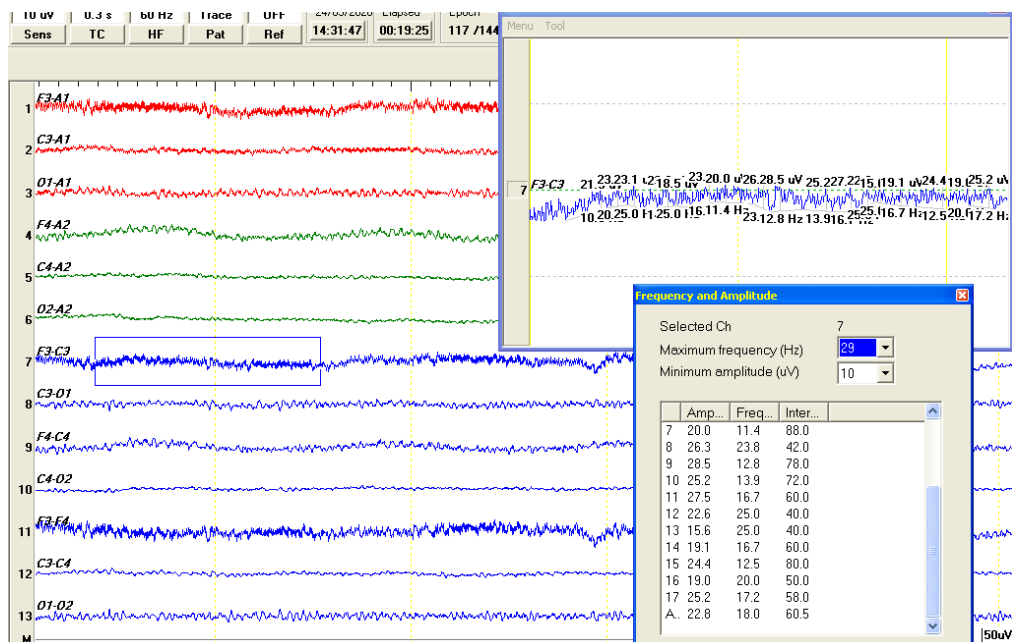


Figura 4.8. Artefact de electrod F3, cu detaliu asupra aspectului, amplitudinii și frecvenței. (Original)

Figure 4.8. F3 Electrode Artifact, with Detail on Appearance, Amplitude, and Frequency.

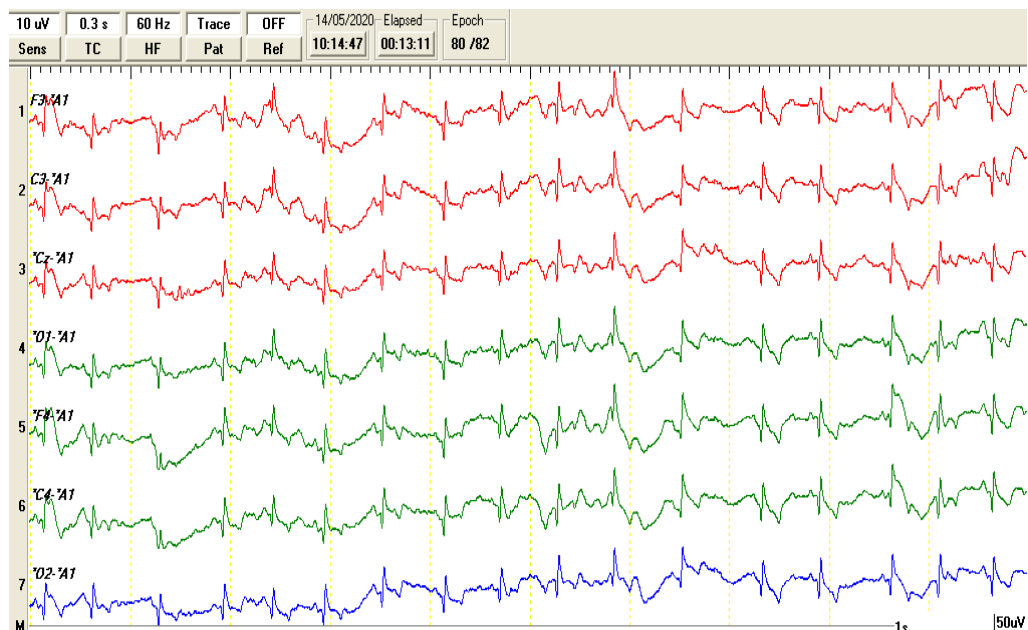


Figura 4.9. Artefacte de origine cardiacă datorate unui electrod de referință dispus la nivelul regiunii cervicale. Se distinge clar ritmul cardiac pe toate canalele în această epocă de zece secunde (Original)

Figure 4.9. Cardiac Artifacts Due to a Reference Electrode Placed at the Cervical Level. The cardiac rhythm is clearly distinguished on all channels in this ten-second epoch.

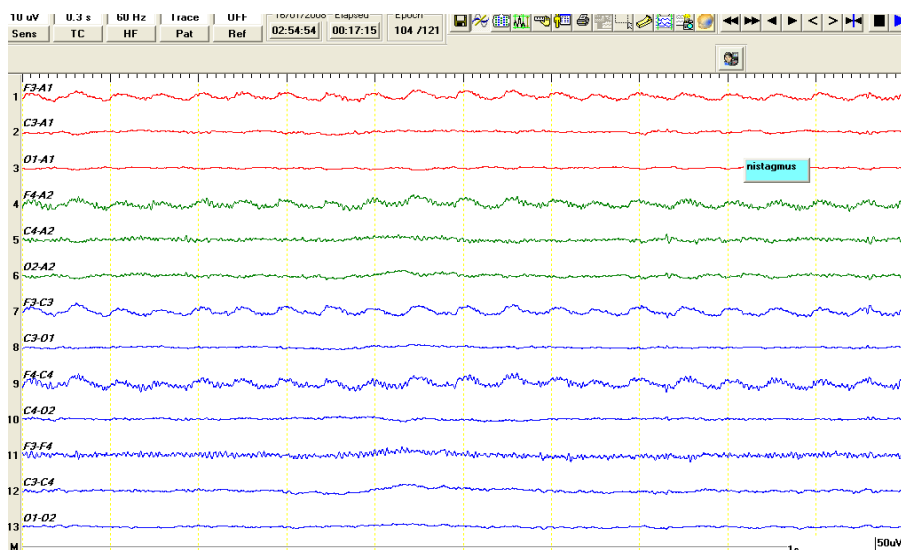


Figura 4.10. Artefacte de mișcare a ochilor – nistagmus. Se observa ritmicitatea undelor doar pe canalele cu electrozii frontali, atât pe partea stângă, cât și pe cea dreaptă. (Original)

Figure 4.10. Eye Movement Artifacts – Nystagmus. Rhythmicity of the waves is observed only on channels with frontal electrodes, both on the left and right side.

Activitatea de fundal a fost definită prin analiza vizuală și măsurarea frecvențelor. Astfel, activitatea de fond a fost clasificată ca hipovoltată, cu frecvență crescută (Low-Voltage, High Frequency – LVHF) dacă frecvența a depășit 8 Hz și amplitudinea a fost cuprinsă între 10 – 40 μ V sau hipervoltată, cu frecvență scăzută (High-Voltage, Low Frequency – HVLF) când frecvența a fost cuprinsă între 4 -7 Hz, iar amplitudinea a fost între 40 – 140 μ V.

Conform nomenclurii electroencefalografiilor umane, există patru ritmuri EEG distincte: beta, alfa, teta și delta. Activitatea beta constă într-o frecvență mai mare de 12,1 Hz și apare în principal în EEG-ul persoanelor treze, cu ochii deschiși, fiind dependentă de funcția corticală normală. Activitatea alfa constă în unde cu frecvența între 8,1 și 12 Hz și are o amplitudine între 20 și 60 μ V. Este prezentă în mod obișnuit în EEG-ul persoanelor treze cu ochii închiși, însă dispare în starea de somnolență și somn.

Somnul reprezintă starea fiziologică temporară, reversibilă și relativ imobilă, caracterizată printr-o vigilență suprimată și încetinirea metabolismului, fiind reglat de procese circadiene și homeostatice (Siegel, 2008). Este o combinație complexă de procese fiziologice cu efect asupra funcționării normale a organismului, dar și asupra dezvoltării cognitive (Kurth, 2015). Somnul este caracterizat prin două forme distincte de activitate electroencefalografică: somnul non-REM este reprezentat prin unde lente, sincronizate, cu amplitudine mare, apoi somnul REM, mai profund, este contuit din unde rapide, desincronizate, cu amplitudine mică (Colrain, 2011). La oameni, prima etapă a somnului după starea de veghe este non-REM 1, în timpul căreia undele alfa (8–12 Hz) caracteristice stării de veghe cu ochii închiși dispar și apare activitatea theta de joasă tensiune (4–8 Hz). A doua etapă, non-REM 2, este caracterizată de activitatea

theta și delta (1–4 Hz) și/sau fusuri de somn (rafale de activitate sigma, 12–16 Hz), ce pot fi confundate cu activitatea cerebrală patologică (Asadi-Pooya, 2019). A treia etapă, cunoscută și sub numele de somn cu unde lente (SWS – slow wave sleep), este dominată de unde de frecvență delta de înaltă tensiune. Somnul non-REM este urmat de somnul REM, caracterizat prin activitate mixtă theta și beta, mișcări rapide sacadate ale ochilor și atonie musculară (Reicher, 2021). Ritmul theta este caracterizat de o frecvență între 4,1 și 8,0 Hz și apare în somnul fiziologic non-REM, în special în etapa a doua, a treia și a patra. De asemenea, poate fi observat în diferite stări patologice. Ritmul delta are o frecvență cuprinsă între 0,5 și 4,0 Hz și este caracteristic stadiilor III și IV ale somnului non-REM. Activitățile teta și delta sunt definite ca fiind "de înaltă tensiune și frecvență scăzută" și sunt observate în modelul EEG asociat cu somnolență și somn (Fisch B.J., 2003).

La câinii luați în studiu starea de somnolență a fost identificată prin instalarea unei activități de fundal rapidă, cu voltaj redus (LVHF), cu ritmuri alfa (8–12 Hz) și apariția undelor Vertex – Fig. 4.11 sau theta (4–7 Hz) – Fig. 4.12, mai puține artefacte de mișcare a ochilor și a corpului, tonus muscular mai redus și respirație mai regulată.

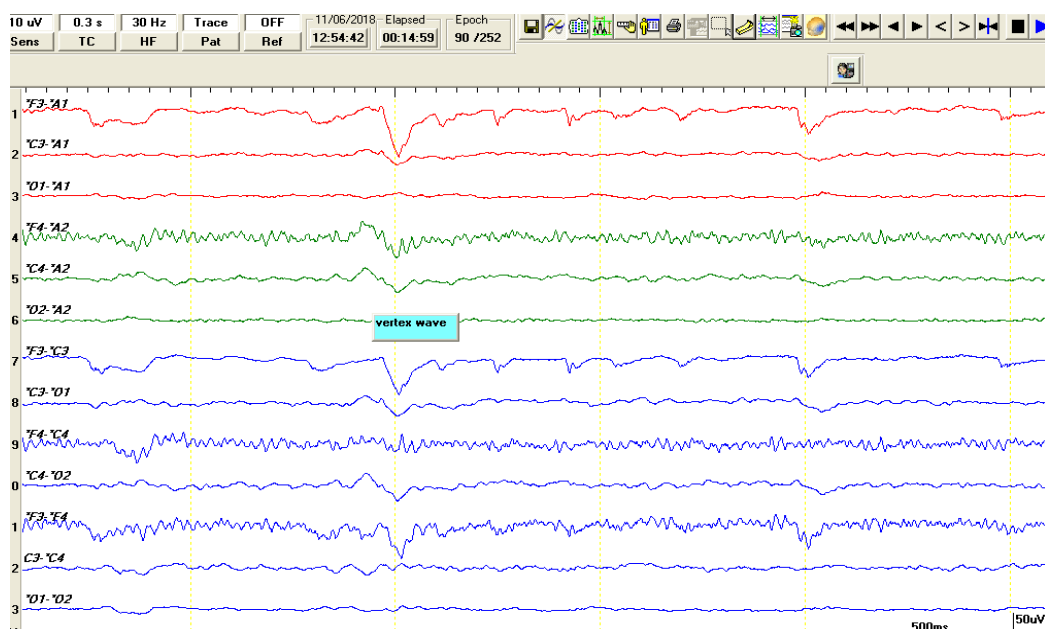


Figura 4.11. Traseu EEG tipic pentru instalarea stării de somnolență – activitate de fundal LVHF, cu amplitudini joase și frecvență crescută, apariția undelor Vertex la un câine Beagle de 5 ani sub sedare cu xilazină-ketamină. (Original)

Figure 4.11. Typical EEG Trace for the Onset of Drowsiness – LVHF Background Activity, with Low Amplitudes and Increased Frequency, presence of Vertex Waves in a 5-year-old Beagle Dog under Xylazine-Ketamine Sedation.

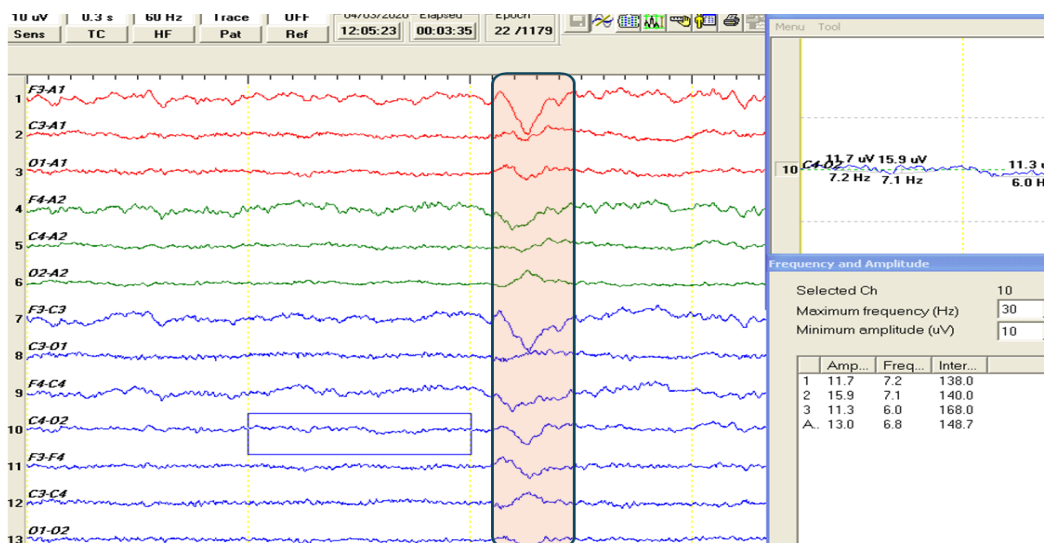


Figura 4.12 Undele Vertex –marcajul bej, pot fi diferențiate de descărcările paroxistice prin faptul că nu au componente de vârf, apar doar în timpul somnolenței și sunt întotdeauna cu cea mai mare amplitudine pe linia mediană și distribuite simetric. Detaliul de frecvență și amplitudine relevă Theta ca ritm de fundal
 Figure 4.12 Vertex Waves – marked in beige, can be differentiated from paroxysmal discharges by the fact that they do not have peak components, appear only during drowsiness, and are always with the highest amplitude on the midline and symmetrically distributed. Frequency and amplitude detail reveal Theta as the background rhythm.(Original)

Somnul non-REM a fost identificat prin apariția activității delta (1–4 Hz), a complexelor K și a fusurilor de somn – Fig. 4.13 - 4.14. Fusurile de somn (sleep spindles) sunt unde sinusoidale repetitive, cu o frecvență de 12–16 Hz, încep de la o amplitudine relativ mică, cresc și apoi scad, dând conturul evenimentului o formă de ax; sunt bilaterale, simetrice și cu cea mai mare amplitudine în derivațiile liniei mediane, dar sunt vizibile și în derivațiile laterale. Absența artefactelor de mișcare a ochilor și a corpului, respirația regulată și scăderea tonusului muscular sunt alte caracteristici ale somnului non-REM (Stanciu, 2016).

Somnul REM a fost identificat prin vizualizarea unei activități rapide cu voltaj redus (LVHF), respirație neregulată și bătăi neregulate ale inimii.

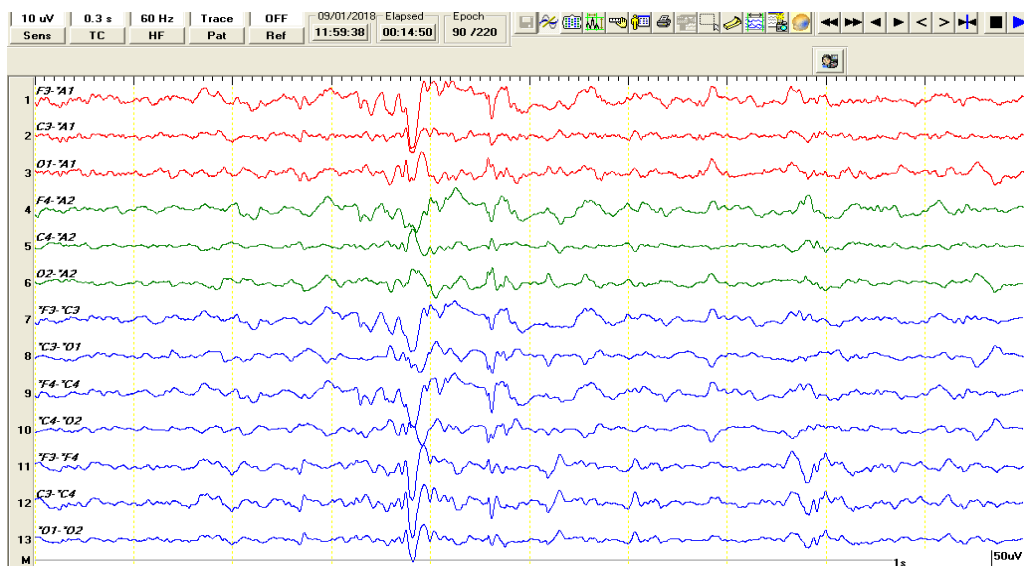


Figura 4.13. Complexul K (secunda 4) constă într-un fus asociat cu o undă lentă; fusul poate să apară înainte, în timpul sau după undă lentă. Complexele K apar în timpul somnului non-REM. (Original)
 Figure 4.13. K Complex (the 4th second) consists of a sleep spindle associated with a slow wave; the spindle can occur before, during, or after the slow wave. K Complexes occur during non-REM sleep.

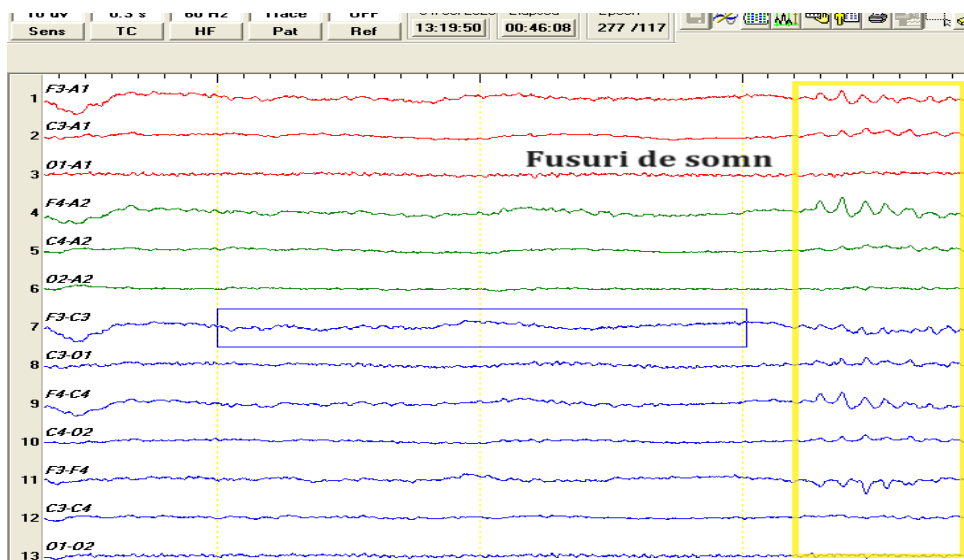


Figura 4.14 – Traseu EEG Normal la un câine sănătos sub anestezie cu xilazină-ketamină, în timpul somnului Non-REM. Activitatea de fundal se caracterizează printr-un ritm lent, cu frecvențe joase delta (chenarul albastru) și apariția fusurilor de somn (chenarul galben). (Original)
 Figure 4.14 – Normal EEG Trace in a Healthy Dog under Xylazine-Ketamine Anesthesia, During Non-REM Sleep. Background activity is characterized by a slow rhythm, with low delta frequencies (blue border) and the appearance of sleep spindles (yellow).

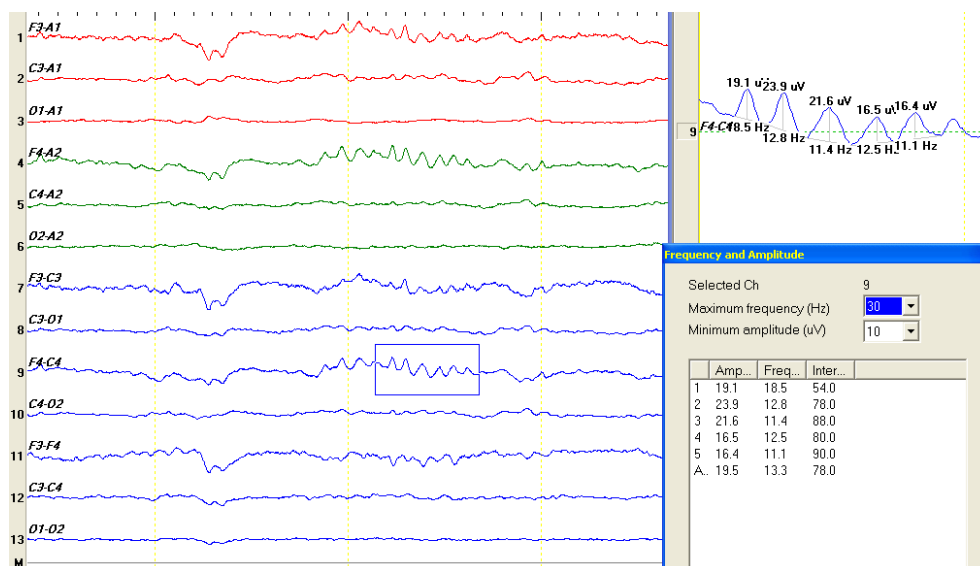


Figura 4.15 – Fusurile de somn care se disting clar față de activitatea de fond, în special pe canalele frontale, cu detaliu asupra amplitudinii și frecvenței undelor: rafale de activitate sigma, de 12–16 Hz. (Original)

Figure 4.15 – Sleep Spindles clearly distinguished from background activity, especially on frontal channels, with detail on the amplitude and frequency of the waves: bursts of sigma activity, ranging from 12–16 Hz.

4.1.3. Concluzii

4.1.3. Conclusions

Lucrarea prezintă principiile analizei vizuale a activității cerebrale de fond la câinii sănătoși anesteziați și are ca scop facilitarea recunoașterii și excluderii artefactelor de înregistrare EEG, apoi detectarea și interpretarea evenimentelor tranzitorii suprapuse care apar în timpul anesteziei și somnului.

Evenimentele tranzitorii fiziologice apar în timpul somnului, se suprapun activității de fond și sunt reprezentate de: fusurile de somn, complexe K și undele Vertex. Modificările în frecvența și amplitudinea traseelor EEG sunt observate, de regulă, numai în procese patologice.

Eliminarea artefactelor este crucială pentru analiza electroencefalogramelor. Acestea pot fi induse de activitatea musculară (mișcarea musculaturii faciale, a ochilor, urechilor etc.) sau de câmpurile electromagnetice sau undele GSM de la telefoanele mobile și alți factori legați de electrozi.

4.2. Analiza cantitativă a EEG la câini clinic sănătoși vigili – Determinarea coerenței interemisferice și influența tipului de electrod folosit în achiziția EEG

4.2. Quantitative Analysis of EEG in Clinically Healthy, Alert Dogs – Determination of Interhemispheric Coherence and the Influence of Electrode Type Used in EEG Acquisition

Coerența cerebrală este o metodă matematică folosită pentru a determina dacă regiunile cerebrale prezintă activitate neuronală oscilatorie similară și face parte din metodele de electroencefalografie cantitativă, măsurând conectivitatea între regiunile cerebrale și modul de sincronizare și propagare a activității neuronale (Decker, 2017).

4.2.1. Scopul lucrării

4.2.1. Purpose of the Study

Pentru înregistrarea traseelor EEG sunt utilizate mai multe tipuri de electrozi, în corelație cu tipul investigației (Fiedler, 2015, Kappel, 2018, Pasion, 2016). La om se utilizează preponderent electrozii-cupă sau disc, orificiul central cu care sunt prevăzuți permite aplicarea periodică de gel conductor (Caricato A., 2018). Electrozii de tip ac se introduc sub piele, paralel cu scalpul și se fixează cu pastă adezivă, nefiind recomandați pacienților vigili sau înregistrărilor pe o perioadă mai lungă de timp; principalul avantaj îl reprezintă ușurința cu care pot fi plasați și sunt recomandați în înregistrarea activității cerebrale pe termen scurt la pacienții comatoși. În medicina veterinară cei mai utilizați electrozi sunt cei subcutanați, de tip ac și cei de suprafață, de tip disc. Electrozii de tip ac sunt minim invazivi, ușor de plasat și mai potriviți pentru înregistrările EEG de scurtă durată (sub 30-40 de minute). Dezavantajele lor sunt reprezentate de artefactele musculare pe care le pot reda și dificultatea de a le menține poziția, mai ales în cazul pacienților nesdați. Electrozii de tip disc sunt confecționați din staniu, argint pur, argint placat cu aur sau aur, nu sunt invazivi și se fixează pe scalp cu ajutorul unei paste electroconductoare (Kubota, 2018). Sunt mai eficienți în înregistrările de lungă durată, în funcție de proprietățile pastei conductoare. La câinii sedați traseele EEG conțin mai puține artefacte, însă diferența dintre electrozi nu este relevantă din punct de vedere clinic, în ceea ce privește analiza vizuală.

În acest studiu ne-am axat pe impactul tipului de electrozi asupra analizei vizuale a activității de fond și prezența artefactelor, apoi impactul asupra analizei cantitative (qEEG). Datorită faptului că electrozii de tip disc captează biopotențiale de pe o arie corticală mai mare decât cei de tip ac, este posibil să existe o distribuție diferită a undelor încadrate pe benzile de frecvență și valori diferite ale coerenței cerebrale. Până la momentul actual în literatură nu a fost descrisă variația coerenței cerebrale la câine în funcție de tipul de electrod folosit pentru achiziție. Scopul acestui studiu a fost reprezentat de analiza valorilor coerenței cerebrale la câini vigili, utilizând două tipuri de electrozi: subcutanați și de suprafață.

4.2.2. Material și metodă

4.1.2. Materials and Method

Studiul s-a desfășurat în cadrul Serviciului de Neurologie al Facultății de Medicină Veterinară din Iași, cu aprobarea Comisiei de Etică a facultății (Nr. 424/5.05.2018).

În studiu au fost incluși zece câini metis mezocefalici (6 femele și 4 masculi), pacienți ai Clinicii Medicale din Facultatea de Medicină Veterinară Iași (Figura 7). Pacienții cu vârste cuprinse între șase luni și patru ani au fost examinați clinic, apoi neurologic, condiția de includere fiind lipsa:

- patologiilor cerebrale;
- deficitelor de nervi cranieni;
- modificărilor de cogniție sau comportament.

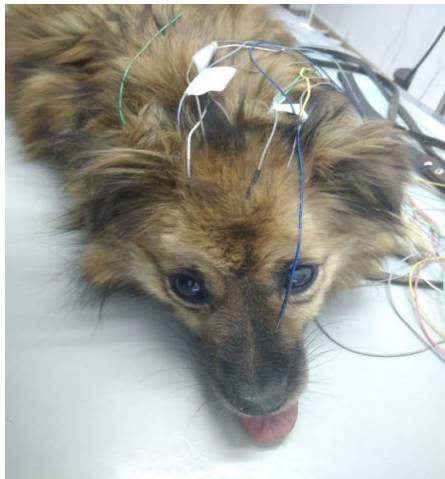


Figura 4.16 - Câine metis vigil în vârstă de 3 ani, sănătos, în timpul înregistrării EEG. (Original)

Figure 4.16 - 3-year-old vigil Healthy Mixed-Breed Dog During EEG Recording.

Examinările electroencefalografice au fost efectuate cu ajutorul sistemului cu 8 canale Neuron-spectrum-1 (Fig. 4.17, Neuron-Spectrum.net, Neurosoft Ltd., Ivanovo, Russia) și traseele înregistrate (cu o durată de 10 minute) au fost interpretate cu ajutorul softului corespondent.

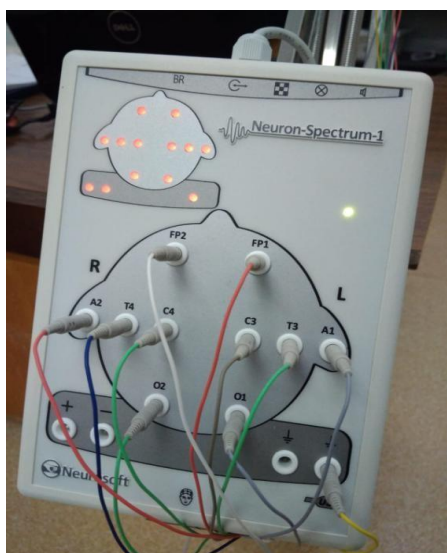


Figura 4.17. Sistemul EEG cu 8 canale Neuron-spectrum-1(Original)

Figure 4.17. 8 Channels EEG System Neuron-spectrum-1 (Original)

Pentru înregistrările EEG s-au folosit două tipuri de electrozi (disc și ac): electrozi de suprafață din argint, cu diametrul de 10 mm și conector rezistent la atingere (NE134A, Nihon Kohden, Tokio, Japonia) și electrozi subcutanați de tip ac cu conector rezistent la atingere (Figura 4.18) cu dimensiuni de 0.22×22.5 mm, din oțel inoxidabil (NE-224S EEG, Nihon Kohden, Tokio, Japonia).

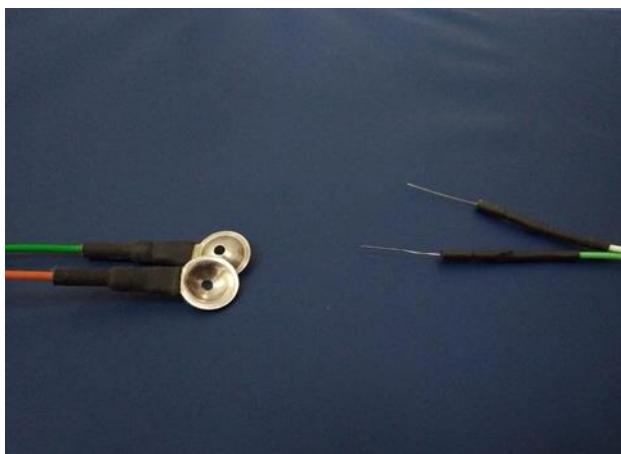


Figura 4.18. Electrozi de suprafață din argint și electrozi subcutanați de tip ac (Original)

Figure 4.18. Surface Silver Electrodes and Subcutaneous Needle Electrodes

Parametrii de achiziție stabiliți pentru înregistrare au fost: sensibilitate 10 μ V, constanta de timp 0.3 s, filtre 35 – 0.5Hz și impedanța electrozilor sub 10 Ω , cu filtru notch activ.

Protocolul de lucru

Înainte de înregistrarea EEG, fiecare câine a fost lăsat în laborator timp de 30 de minute pentru a se acomoda cu mediul și operatorii. Înregistrările s-au efectuat într-o cameră ferită de zgomot, în lipsa persoanelor străine, pentru a nu agita sau distrage atenția animalelor. Pentru fiecare pacient s-au înregistrat câte 10 minute de activitate cerebrală pe opt canale, cu ambele tipuri de electrozi, plasați conform protocoalelor utilizate în literatură (Wrzosek M., 2017): FP1, FP2, C3, C4, T3, T4, O1 și O2 în montaj monopolar, cu electrozii de referință (A1, A2) pe urechi (Figura 4.19).

Electrozii de tip ac au fost introduși subcutanat, în timp ce discurile au fost fixate de scalp cu o pastă electroconductoare (Elefix - pastă pentru EEG) în exact aceeași poziție. Toate înregistrările au fost efectuate pe câini vigili, fără sedare sau medicație miorelaxantă. Pentru a exclude influența poziției electrozilor asupra traseelor EEG, ordinea examinărilor (prima dată electrozi-ac, apoi disc / primii electrozii-disc, apoi ac) a fost aleatorie. Poziționarea electrozilor a fost efectuată întotdeauna de același operator și verificată de către al doilea operator.

După analiza vizuală a activității de fond, pentru fiecare câine au fost selectate câte 3 epoci cu durată de 20 secunde lipsite de artefacte, atât cu electrozi-ac, cât și cu electrozi-disc. În total s-au analizat 60 de secvențe EEG. Coerența interemisferică și corelațiile au fost calculate pentru fiecare epocă prin aplicarea schemei cross 8 (Fp1-Fp2, C3-C4, T3-T4, O1-O2). Frecvența dominantă (DF - Figura 4.20) și media coerenței interemisferice (MIC - Figura 4.19) au fost calculate automat pe benzi de frecvență (delta: 0–4 Hz, teta: 4–7 Hz, alfa: 7–13 Hz, beta low: 13–20 Hz și beta high: >20 Hz) cu ajutorul Neurosoft. Pragul de referință al coerenței a fost stabilit la 0.4 (valoarea minimă a coerenței fiind 0, până la maxim 1).

Datele au fost exprimate prin valori medii și deviații standard cu valori minime și maxime. După testele de normalitate Kurtosis și Skewness, au fost efectuate metodele Mann-Whitney U și Kruskal Wallis, pentru a compara variabilele din cadrul grupurilor. Valorile p mai mici decât 0.05 au fost considerate semnificative statistic. Analiza statistică s-a realizat prin programul SPSS IBM 17.

4.2.3. Rezultate și discuții

Au fost înregistrate și analizate douăzeci de trasee EEG, zece cu electrozi subcutanați, zece cu electrozi de suprafață, pentru fiecare câine luat în studiu.

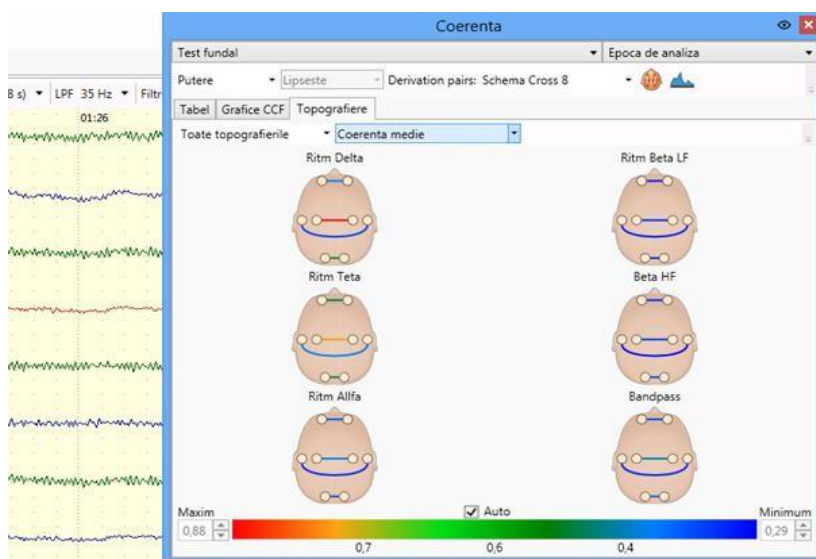


Figura 4.19 Reprezentarea grafică a coerenței medii în funcție de fiecare ritm, realizată cu ajutorul Neurosoft; valorile mici ale coerenței (cu albastru) se pot datora stării de veghe a pacientului în timpul achiziției EEG, fiind descrisă în literatură variația simultană a coerenței cerebrale pe diferite benzi de frecvență la pacienții nesupuși anesteziei. (Original)

Figure 4.19 Graphic representation of average coherence according to each rhythm, through Neurosoft; the low coherence values (in blue) may be due to the patient's vigil state during the EEG acquisition, as the simultaneous variation of brain coherence on different frequency bands in non-anesthetized patients has been described in the literature.

Când mediile frecvenței dominante (DF) pe fiecare bandă de frecvență au fost comparate în funcție de tipul de electrod, s-au observat diferențe statistice pentru canalul FP în ritmul alfa ($p = 0.001$) și beta HF ($p = 0.011$) și pentru canalul T în ritmul delta ($p = 0.046$). Valorile medii ale frecvenței dominante sunt prezentate în Tabelul 4.1.

Tabelul 4.1. Media frecvenței dominante pe benzi de frecvență, în funcție de electrodul folosit.
Table 4.1. Mean of dominant frequency in all frequency bands relative to the electrode.

Banda de frecvență	Canal	Disc (medie $\pm$ DevS)	Ac (medie $\pm$ DevS)	Valoarea <i>P</i>
Delta	FP1FP2	2,207 $\pm$ 0,997	2,185 $\pm$ 1,250	0,941
	C3C4	2,423 $\pm$ 0,940	2,493 $\pm$ 1,188	0,569
	O1O2	2,331 $\pm$ 1,170	1,973 $\pm$ 1,149	0,222
	T3T4	2,940 $\pm$ 1,061	2,724 $\pm$ 1,157	0,046
Teta	FP1FP2	5,384 $\pm$ 1,192	5,895 $\pm$ 1,268	0,113
	C3C4	5,727 $\pm$ 1,512	5,824 $\pm$ 1,409	0,695
	O1O2	5,598 $\pm$ 1,532	5,488 $\pm$ 1,317	0,491
	T3T4	5,813 $\pm$ 1,689	5,450 $\pm$ 1,220	0,214
Alfa	FP1FP2	10,992 $\pm$ 1,458	9,672 $\pm$ 1,444	0,001
	C3C4	11,111 $\pm$ 1,945	10,507 $\pm$ 1,834	0,234
	O1O2	11,201 $\pm$ 1,764	11,232 $\pm$ 1,671	0,801
	T3T4	11,489 $\pm$ 1,716	10,781 $\pm$ 2,080	0,158
Beta LF	FP1FP2	17,332 $\pm$ 1,798	16,918 $\pm$ 1,771	0,280
	C3C4	16,436 $\pm$ 1,913	16,636 $\pm$ 1,683	0,604
	O1O2	16,808 $\pm$ 1,700	17,037 $\pm$ 1,471	0,717
	T3T4	17,211 $\pm$ 1,617	16,273 $\pm$ 2,265	0,099
Beta HF	FP1FP2	24,360 $\pm$ 3,649	27,305 $\pm$ 4,674	0,011
	C3C4	26,701 $\pm$ 3,842	26,818 $\pm$ 3,880	0,836
	O1O2	27,432 $\pm$ 4,495	26,515 $\pm$ 3,874	0,548
	T3T4	27,854 $\pm$ 4,355	28,962 $\pm$ 3,400	0,428

Nu au existat diferențe statistice între subiecți când s-a analizat DF pe fiecare bandă de frecvență ($p > 0.05$). Totodată, nici în relație cu protocolul de înregistrare al fiecărui câine frecvența dominantă nu a prezentat diferențe (Figura 4.20).

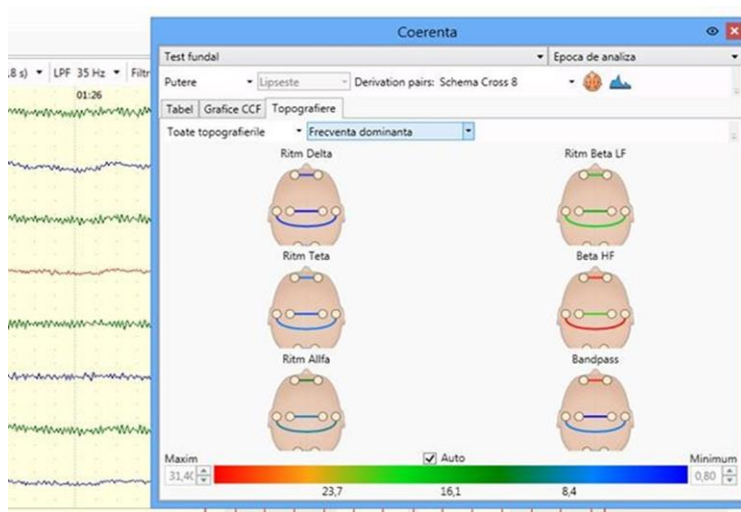


Figura 4.20 Reprezentarea grafică a valorilor frecvenței dominante, în funcție de fiecare ritm, cu ajutorul Neurosoft. Se poate observa cum în cazul pacientului în stare de veghe frecvența dominantă este Beta High de peste 20Hz, cu valori mai ridicate îndeosebi pe canalele frontale și temporale.
 Figure 4.20 Graphical representation of dominant frequency values, according to each rhythm, using Neurosoft. In the awake patient the dominant frequency is Beta High, above 20Hz, with higher values especially in the frontal and temporal channels. (Original)

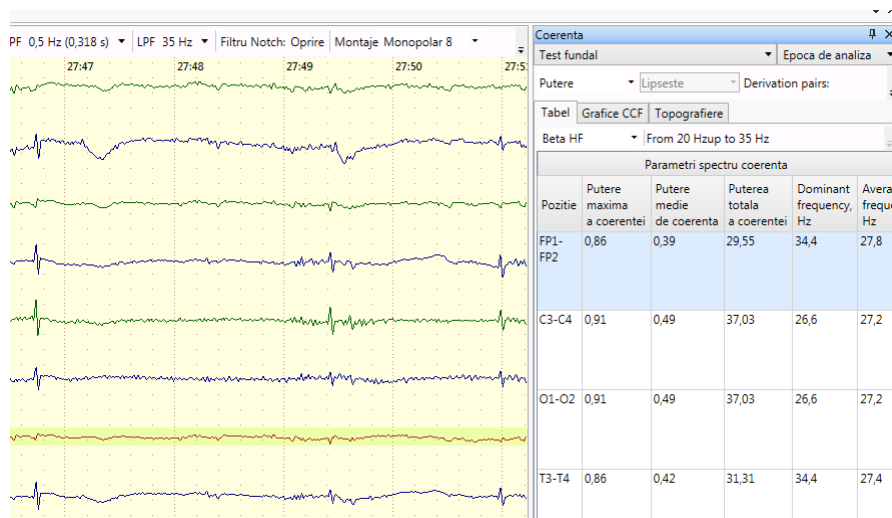


Figura 4.21. Determinarea coerenței cerebrale prin programul Neurosoft 1. (Original)
 Figure 4.21. Determining cerebral coherence using the Neurosoft 1 program.

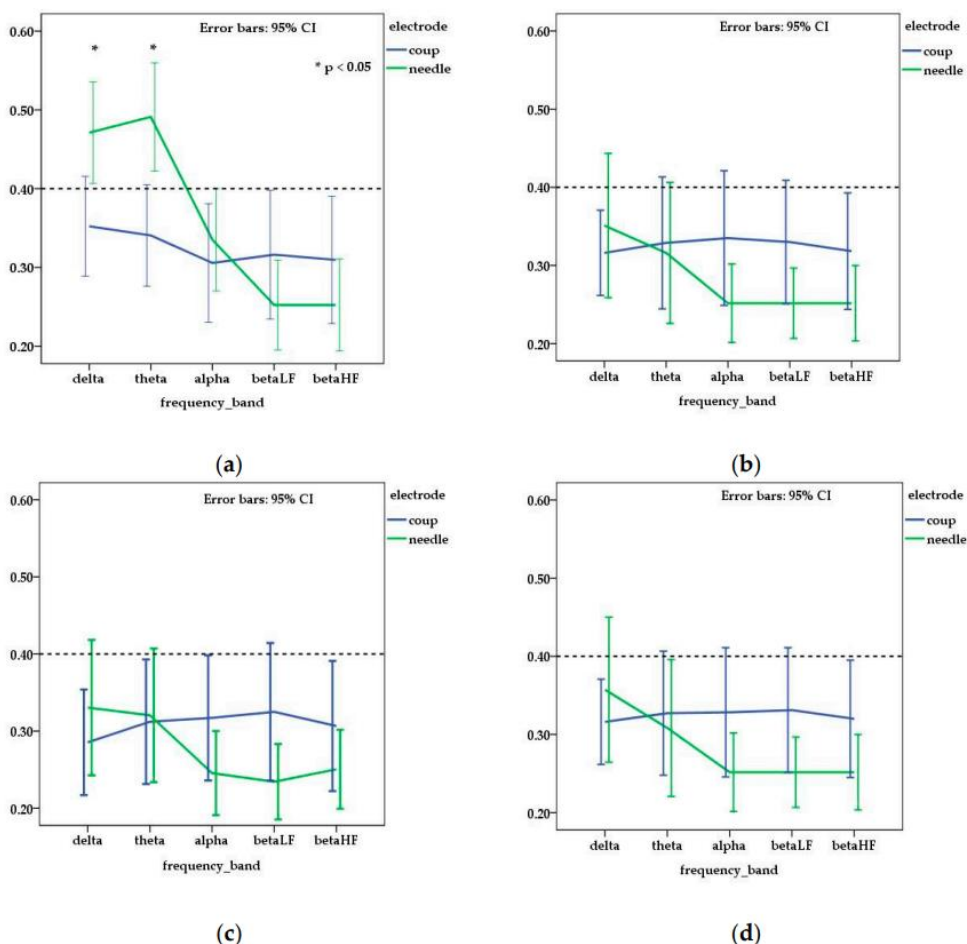


Figura 4.22. Valorile frecvenței dominante pe fiecare canal ((a) frontal—FP; (b) central—C, (c) temporal—T; (d) occipital—O)) și benzile de frecvență în relație cu tipul de electrod utilizat în achiziția electroencefalogramei (EEG).

Figure 4.22. Dominant frequency values on each channel ((a) frontal—FP; (b) central—C, (c) temporal—T; (d) occipital—O)) and frequency bands in relation to the type of electrode used in the electroencephalogram acquisition (EEG).

În ceea ce privește coerența interemisferică medie (MIC), cea mai mare valoare obținută a fost de 0,78, celelalte valori fiind cuprinse între 0,4 și 0,6. Valorile medii și deviația standard a MIC obținute de la toți pacienții sunt prezentate în Tabelul 4.2.

Tabelul 4.2. Coerența interemisferică medie pe benzi de frecvență, în funcție de tipul de electrod folosit
 Table 4.2. Mean interhemispheric coherence in all frequency bands relative to the electrode

Banda de frecvență	Canal	Coerența disc (medie $\pm$ DevS)	Coerența ac (medie $\pm$ DevS)	Valoarea <i>P</i>
Delta	FP1FP2	0,372 $\pm$ 0,134	0,504 $\pm$ 0,197	0,006*
	C3C4	0,332 $\pm$ 0,136	0,349 $\pm$ 0,199	0,631
	O1O2	0,309 $\pm$ 0,119	0,336 $\pm$ 0,179	0,700
	T3T4	0,297 $\pm$ 0,150	0,323 $\pm$ 0,172	0,620
Teta	FP1FP2	0,371 $\pm$ 0,128	0,527 $\pm$ 0,169	0,001*
	C3C4	0,361 $\pm$ 0,169	0,335 $\pm$ 0,213	0,610
	O1O2	0,321 $\pm$ 0,144	0,302 $\pm$ 0,167	0,530
	T3T4	0,307 $\pm$ 0,140	0,354 $\pm$ 0,180	0,183
Alfa	FP1FP2	0,311 $\pm$ 0,133	0,347 $\pm$ 0,133	0,249
	C3C4	0,331 $\pm$ 0,148	0,253 $\pm$ 0,118	0,039
	O1O2	0,326 $\pm$ 0,149	0,263 $\pm$ 0,110	0,113
	T3T4	0,309 $\pm$ 0,141	0,278 $\pm$ 0,155	0,307
Beta LF	FP1FP2	0,299 $\pm$ 0,144	0,254 $\pm$ 0,104	0,264
	C3C4	0,320 $\pm$ 0,143	0,237 $\pm$ 0,096	0,020
	O1O2	0,317 $\pm$ 0,141	0,248 $\pm$ 0,095	0,082
	T3T4	0,301 $\pm$ 0,150	0,253 $\pm$ 0,111	0,329
Beta HF	FP1FP2	0,277 $\pm$ 0,139	0,256 $\pm$ 0,100	0,716
	C3C4	0,299 $\pm$ 0,134	0,240 $\pm$ 0,091	0,058
	O1O2	0,292 $\pm$ 0,134	0,256 $\pm$ 0,095	0,299
	T3T4	0,279 $\pm$ 0,145	0,257 $\pm$ 0,097	0,733

Tabelul 4.2 relevă că valoarea cea mai ridicată a coerenței, de 0,372 $\pm$ 0,134 s-a înregistrat pe canalele frontopolare pentru ritmul delta când s-au utilizat electrozii de suprafață, în timp ce pentru electrozii subcutanați valoarea coerenței este mai mare, de 0,527 $\pm$ 0,169, tot pe canalele frontopolare, însă în ritmul teta.

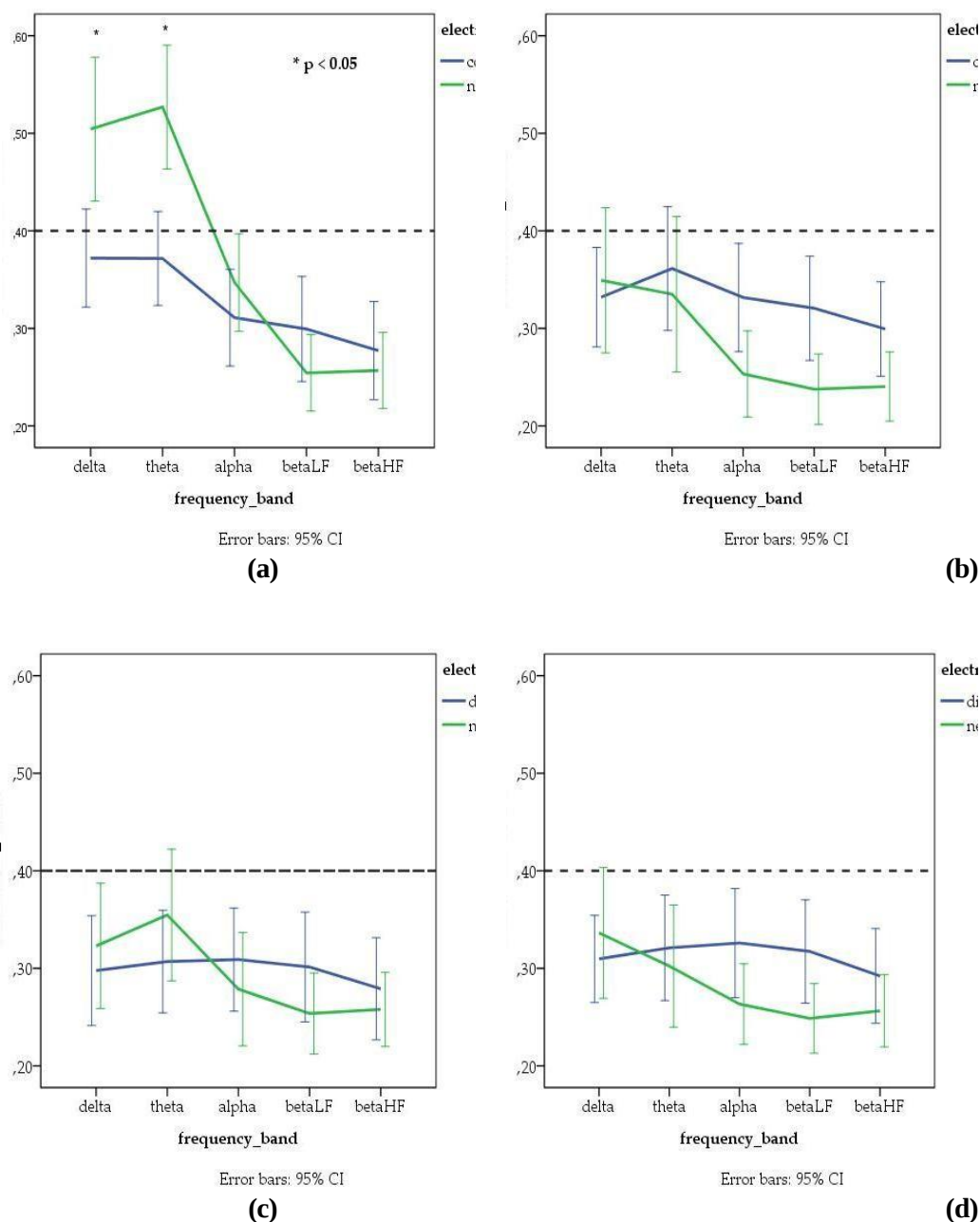


Figura 4.23 - Valorile coerenței interemisferice obținute în urma utilizării electrozilor ac și disc în fiecare canal ((a) FP;(b) – C, (c) –T; (d) – O) pe benzile de frecvență. Linia punctată (pragul pentru coerența medie) este stabilită la 0.4, coerența medie. Valoarea înregistrată pentru coerență a depășit pragul de referință în canalele frontale pe benzile de frecvență teta și delta doar când s-au folosit electrozi de tip ac.

Figure 4.23 - Interhemispheric coherence values obtained using needle and disk electrodes in each channel ((a) FP;(b) – C, (c) –T; (d) – O) on frequency bands. The dotted line (threshold for average coherence) is set to 0.4, the average coherence. The recorded value for coherence exceeded the reference threshold in the frontal channels in the theta and delta frequency bands only when needle electrodes were used.

(Original)

Când valorile medii ale coerenței interemisferice (MIC, Figura 4.23) au fost comparate în funcție de electrodul folosit, s-au înregistrat valori mai ridicate ale coerenței pe electrozii de tip ac în canalul FP pentru benzile delta ($p = 0.006$) și teta ($p = 0.001$). În alfa și beta, valorile coerenței au fost mai mari pe electrozii de tip disc, obținându-se diferențe semnificative la compararea cu electrozii ac în canalul C, pe alfa și beta LF ($p = 0.039$, respectiv $p = 0.020$).

Studiul a urmărit caracterizarea coerenței interemisferice la câinii sănătoși, vigili în funcție de tipul electrozilor utilizați în timpul înregistrării activității cerebrale. Până la momentul actual în literatura de specialitate nu există date privind analiza coerenței cerebrale la câini vigili folosind atât electrozi ac, cât și electrozi disc în achiziția EEG. Studiul nostru relevă faptul că tipul de electrod poate influența valoarea înregistrată a coerenței interemisferice.

Cercetările anterioare au prelucrat date obținute în urma EEG pe câini vigili (James, 2011) și pe câini sedați (Wrzosek, M., 2017, Pellegrino F.C., 2004). Ritmurile și coerența au fost studiate pe câinii aflați sub anestezie, atât sănătoși, cât și cu boli neurologice (Bochenska, A., 2014). În studiul nostru nu am găsit diferențe în activitatea de fond, respectiv frecvența dominantă între electroencefalogramele efectuate, indiferent de tipul electrozilor. Aceste rezultate sunt similare celor obținute de către James F.M. (2011).

În ceea ce privește coerența cerebrală pe câinii aneșteziați, s-a observat o creștere a valorii (>0.6) pe canalele dorsale (FP, P, O) pentru benzile de frecvență teta și alfa (Figueredo V., 2014). Rezultatele noastre indică o medie a coerenței interemisferice mai mică decât 0.6 pe toate canalele, fapt ce se poate datora stării de veghe a pacienților în timpul achiziției EEG. În starea de veghe, coerența cerebrală nu este predominantă pe o anumită bandă de frecvență, ci variază simultan pe benzi multiple (Preobrazhenskaya, L.A., 2007). În cazul pacienților luați în studiu, valori mai mari de 0.4 ale coerenței s-au înregistrat doar pe canalul FP, cu precădere în benzile de frecvență delta și teta atunci când s-au folosit electrozi ac pentru achiziție. O valoare diferită statistic s-a obținut și pe canalul C, în benzile alfa și beta LF, însă în acest caz coerența medie a fost sub pragul de referință de 0.4. Acest aspect este surprinzător și arată că pentru benzile de frecvență mai joase, pe canalul FP, valorile coerenței înregistrate ar putea fi dependente de tipul electrodului folosit în procesul de achiziție.

Rezultatele noastre ar putea avea consecințe importante în domeniul neurologiei canine și în neuroștiința aplicată, cunoscut fiind faptul că în studiile privind îmbătrânirea și comportamentul, canalele frontale sunt analizate cu precădere. În medicina umană se consideră că oscilațiile ritmului delta sunt implicate în numeroase procese cognitive (Basar E., 2001), iar undele teta din lobii frontali sunt indicatori ai atenției. În consecință, disfuncțiile cognitive vor schimba valorile coerenței cerebrale înregistrate pe EEG (Murias, M., 2007). La câinii bătrâni (cu vârsta de peste 12 ani) este descrisă scăderea volumului total al creierului, dar atrofia de lob frontal debutează cu 2-4 ani înainte, la vârsta de 8-11 ani. Drept urmare, funcțiile deservite de această regiune se alterează și sunt compromise mai devreme. Sindromul disfuncției

cognitive canine este diagnosticat cel mai adesea pe baza mijloacelor de imagistică avansată, tabloului clinic și în urma detecției unor metaboliți în lichidul cefalorahidian. Semnele clinice se traduc prin dezorientare, o scădere în interacțiunile sociale, dereglări ale ciclului de somn-veghe, pierderea abilităților căpătate în urma dresajului, anxietate crescută și schimbări ale nivelului de activitate Winter J., 2018). Similar cazurilor din medicina umană, analiza cantitativă a EEG ar putea fi utilizată ca o modalitate neinvazivă de a determina într-o manieră obiectivă, pe câinii vigili, debutul și evoluția acestei afecțiuni prin aprecierea coerenței cerebrale (în special în lobii frontali). Așadar, prin prisma acestui studiu, electrozii de tip ac pot fi considerați mai pretabili decât electrozii de tip disc pentru evaluarea coerenței interemisferice a lobilor frontali.

Chiar dacă în cadrul acestui studiu am observat o segregare netă a valorilor coerenței pe benzi de frecvență în canalele FP în funcție de tipul de electrod utilizat la înregistrare, există câteva limitări. Studiul s-a efectuat pe un număr limitat de subiecți și este posibil ca, prin creșterea numărului de câini, să se obțină un nivel mai ridicat al coerenței pe unele benzi de frecvență, în mod diferit față de rezultatele prezentate în acest studiu. De asemenea, nu sunt raportate valori de referință pentru coerența câinilor vigili, ceea ce înseamnă că o variație în cadrul rasei și între rase pentru coerența activității cerebrale trebuie luată în considerare. În final, studiul nostru a implicat doar câini mezocefalici, drept urmare valorile obținute ar putea să nu se aplice și câinilor brahicefalici sau dolicocefalici.

Rezultatele acestui studiu relevă faptul că tipul de electrozi folosiți în timpul electroencefalografiei poate influența valorile înregistrate pentru coerența cerebrală a câinilor mezocefalici vigili. Astfel, pe canalul frontopolar, în benzile de frecvență delta și teta, valorile pe care le-am obținut pentru coerența interemisferică sunt semnificativ mai ridicate în cazul utilizării electrozilor subcutanați de tip ac.

Aceste rezultate ar putea avea o influență în neuroștiința aplicată și în neurologia canină, datorită faptului că de elecție sunt canalele frontale pentru analiză în studiile privind îmbătrânirea și comportamentul (Kanda, 2009, Klimesch, 1999).

În medicina umană, disfuncțiile cognitive și comportamentale în epilepsie sunt foarte frecvente. Acestea pot avea mai multe cauze, dintre care cele mai importante sunt leziunile cerebrale, convulsiile, disfuncțiile epileptice și efectele secundare ale tratamentului. Întrucât afecțiunile generate de leziuni sunt în cea mai mare parte statice și ireversibile, problemele asociate cu convulsiile și tratamentul sunt mai dinamice și, în general, reversibile. În anumite condiții, dictate de evoluția cronică și severă a bolii epileptice, persoanele epileptice ajung la declinul mental

Studiile conduse în ultimii ani relevă faptul că declinul cognitiv apare încă de la debutul bolii. Astfel, declinul mental ar putea fi rezultatul efectelor sinergice dintre leziunile inițiale și cele ulterioare declanșării epilepsiei, adăugându-se și fenomenul de îmbătrânire mentală (Helmstaedter C., 2013). Aceste aspecte pot fi aplicabile și în cazul câinilor epileptici.

Analiza cantitativă a EEG se află abia la început, iar aprofundarea cercetărilor în această direcție poate îmbunătăți managementul epilepsiei atât la om, cât și la animalele de companie. Studii recente arată faptul că epilepsia influențează calitatea vieții câinelui bolnav (Winter J , 2018, Packer R., 2018), poate din cauza modificărilor morfologice induse în hipocamp și în alte zone cerebrale de-a lungul timpului. În medicina umană epilepsia de lob temporal determină cel mai adesea crize focale și evoluează deseori simultan cu scleroza/necroza/atrofia hipocampului (Blair RDG, 2012). Czerwik și col. au efectuat EEG și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) la 57 de câini, dintre care 41 epileptici, indicând o corelație între asimetria volumetrică a hipocampului (scăderea în volum) și apariția descărcărilor interictale în lobi temporali, similar epilepsiei temporale la om (Czerwik A., 2018).

4.2.4. Concluzii

4.2.4. Conclusions

Electrozii de tip ac pot fi considerați mai pretabili decât electrozii de tip disc pentru evaluarea coerenței interemisferice a lobilor frontali.

Rezultatele acestui studiu relevă faptul că tipul de electrozi folosiți în timpul electroencefalografiei poate influența valorile înregistrate pentru coerența cerebrală a câinilor mezocefalici vigili și ar putea avea o influență în neuroștiința aplicată și în neurologia canină, datorită faptului că de elecție sunt canalele frontale pentru analiză în studiile privind bolile neurodegenerative și tulburările de comportament.

În literatură nu a fost încă descrisă coerența cerebrală a câinilor epileptici, însă rezultatele studiului nostru, efectuat pe câinii sănătoși, deschid noi căi de cercetare pentru epilepsia canină, atât asupra aspectelor legate de alterarea funcției cognitive odată cu înaintarea în vârstă, cât și a celor legate de efectul medicației anticonvulsivante specifice.

CAPITOLUL 5: ANALIZA VIZUALĂ ȘI SEMICANTITATIVĂ A EEG LA CÂINII CU EPILEPSIE

CHAPTER 5: VISUAL AND SEMIQUANTITATIVE ANALYSIS OF EEG IN EPILEPTIC DOGS

5.1. Scopul studiului

5.1. Purpose of the Study

Scopul acestui studiu a fost cel de a evalua electrofiziologic câinii cu epilepsie idiopatică, structurală sau cu crize reactive prin înregistrarea electroencefalografică, în paralel cu datele obținute în urma examenului clinic, paraclinic și neurologic. Am analizat parametrii interictali, intraictali și postictali care ar putea ajuta la diferențierea epilepsiei, realizând astfel o descriere și o analiză semicantitativă a grafoelementelor epileptice rezultate pe EEG, pentru o mai bună înțelegere a epilepsiei canine, în funcție de etiopatogeneza.

5.2. Material și metodă

5.2. Materials and Method

Studiul s-a desfășurat în cadrul Serviciului de Neurologie din Clinica Medicală a Facultății de Medicină Veterinară din Iași, pe baza cazuisticii din perioada ianuarie 2018 - martie 2022. Criteriile de includere l-au constituit istoricul de atacuri convulsive, apoi prezentarea clinică cu și fără deficite neurologice, cu sau fără tratament cu anticonvulsivante și consimțământul pentru sedare și achiziția înregistrării EEG semnat de către proprietar.

Diagnosticul epilepsiei și criteriile de includere s-au bazat pe recomandările formulate de Grupul de Studiu Internațional de Epilepsie Veterinară (IVETF) pentru abordarea diagnostică a epilepsiei la câini (De Risio și col., 2015). Toți câinii epileptici au îndeplinit gradele de încredere I, II, sau I cu II îndeplinit parțial, toți îndeplinind în final gradul III de încredere (EEG). Diagnosticul de epilepsie idiopatică a fost stabilit în urma rezultatelor în limite normale ale examenelor clinice, neurologice, hematologice (utilizând analizorul hematologic Abaxis VetScan HM5), biochimice (utilizând analizorul biochimic Abaxis VetScan VS2), urinare (utilizând analizorul biochimic Abaxis VetScan UA14), de lichid cefalorahidian sau imagistice avansate (CT/RMN cerebral).

Pentru subiecții din grupul epilepsiei idiopatice criteriile de includere au constat în: istoricul de două sau mai multe atacuri la interval mai mare de 24 de ore, cu sau fără înregistrare video, examenul clinic general și neurologic fără modificări, analizele de sânge (biochimie serică și hemoleucogramă) în parametri fiziologici,

radiografia de torace pentru excluderea metastazelor pulmonare, examenul LCR fără modificări sau imagistică avansată (CT / RMN) de craniu normală.

În grupul epilepticilor structurali au fost incluși câinii cu deficite neurologice în perioada interictală: propriocepție conștientă diminuată combinată cu deficite de nervi cranieni, și eventuale tulburări de comportament, cu modificări ale lichidului cefalorahidian în ceea ce privește numărul total de celule nucleate (NTCN) sau proteinorahie și/sau modificări structurale ale creierului rezultate în urma mijloacelor de imagistică avansată.

Câinii cu epilepsie reactivă au fost încadrați astfel pe baza tabloului clinic și modificărilor biochimiei serice sugestive pentru encefalopatia hepatică sau uremică, cu sau fără anamneză pozitivă cu privire la ingestia de substanțe toxice exogene, sau pe baza imagisticii avansate (CT abdominal în șuntul portosistemic congenital).

Înregistrarea EEG pentru fiecare câine s-a efectuat sub anestezie generală cu xilazină (60 $\mu\text{g/kg}$ i.m.) și ketamină (80 $\mu\text{g/kg}$ i.m.). După instalarea anesteziei, pacientul a fost așezat în decubit sterno-abdominal (Figura 5.1), iar potențialele electrice au fost înregistrate cu electroencefalograful Neurofax (Nihon Kohden) timp de 30 de minute cu ajutorul electrozilor tip ac introduși subcutanat.



Figura 5.1. Labrador retriever, 4 ani, cu epilepsie idiopatică canină, sub anestezie cu xilazină-ketamină, în timpul înregistrării EEG (Original)

Figure 5.1. 4-year-old Labrador retriever with canine idiopathic epilepsy, under xylazine-ketamine anesthesia during EEG recording

S-au utilizat 9 electrozi de tip ac: F3 (frontal stânga), F4 (frontal dreapta), C3 (central stânga), C4 (central dreapta), O1 (occipital stânga), O2 (occipital dreapta), A1

(auricular stânga), A2 (auricular dreapta) și electrodul ground Z, poziționat pe bot deasupra trufei, efectuând un montaj referențial pe urechi (F3-A1, C3-A1, O1-A1, F4-A2, C4-A2, O2-A2) și un montaj bipolar (F3-C3, C3-O1, F4-C4, C4-O2, F3-F4, C3-C4, O1-O2). Parametrii utilizați pentru fiecare înregistrare electroencefalografică au fost: sensibilitatea: 70 μ V, constanta de timp: 0,3 s și impedanța electrodului < 10 Ω . Înregistrările au fost începute după instalarea stării de somn și au avut o durată de 30 de minute pentru fiecare pacient.

Pentru cuantificarea grafoelementelor de tipul descărcărilor epileptice interictale s-au selectat cel puțin 20 de minute de înregistrare EEG lipsită de artefacte, ele fiind împărțite pe morfologia tipică în: vârfuri, polivârfuri, complexe vârf-undă și atacuri (crize) epileptice.

Analiza statistică s-a realizat prin programul SPSS IBM 26. După testele de normalitate Kurtosis și Skewness, pentru compararea între grupuri s-a utilizat testul Kruskal Wallis, iar variabilele din același grup au fost comparate cu Mann-Whitney U. Pentru evaluarea corelațiilor între variabile s-a utilizat testul de corelație Spearman. Datele au fost exprimate prin medii și eroarea standard cu valori minime și maxime. Valorile p mai mici decât 0.05 au fost considerate semnificative statistic.

5.3. Rezultate și discuții

5.3. Results and Discussion

În studiu au fost incluși 62 câini din ambele sexe (18 femele și 44 masculi), de diferite rase, cu vârste cuprinse între 4 luni și 13 ani, cu masa corporală cuprinsă între 2 și 40 kg. Tipul epilepsiei se referă la etiologia atacurilor convulsive pe baza examenelor clinice și paraclinice efectuate înainte sau după evaluarea înregistrărilor EEG : epilepsie idiopatică, structurală sau metabolică/crize reactive.

În tabelul 5.1. sunt descrise semnalmentele pacienților luați în studiu, precum și tipul atacurilor epileptiforme manifestate: f – focale, g – generalizate, SE – status epilepticus până la sau în timpul prezentării în clinică, C – criză epileptică. Tipul epilepsiilor face referire la etiologia acestora, astfel: EI = epilepsie idiopatică, ES = epilepsie structurală, ER = epilepsie reactivă.

CERCETĂRI ELECTROENCEFALOGRAFICE ÎN EPILEPSIA CARNIVORELOR DE COMPANIE

Tabel 5.1. Distribuția pacienților în funcție de semnalmente, tipul atacurilor și al epilepsiei, numărului DEI
Table 5.1. Patients' distribution according to their signalments, type of seizures and type of epilepsy

Nr. crt	Rasa	Vârsta (ani)	Sex	Tip atacuri	Tip epilepsie	Vârf	Poli vârf	Vârf-undă	C
1	Labrador	2	m	g	EI	2	0	0	0
2	Shar pei	4	f	g	ES	5	0	0	0
3	Husky	1	m	g	EI	6	1	0	0
4	Bichon	4	m	f, g	EI	6	3	0	0
5	G.Shepherd	2	m	g	EI	4	0	0	0
6	Beagle	4	m	g	EI	5	0	0	0
7	Bichon	2	m	f	EI	5	0	3	1
8	Amstaff	4	f	g	ES	24	4	47	0
9	Cane Corso	2	m	SE	EI	9	6	0	1
10	Vizsla	4	m	g	EI	4	2	0	0
11	German shepherd	8	m	g	ER	4	0	0	0
12	Yorkie	6	m	g	ES	71	114	46	0
13	Cane corso	3	m	g	EI	3	0	0	0
14	Boxer	4	m	f	ES	10	0	0	1
15	Crossbreed	13	f	g	ER	3	7	19	0
16	Crossbreed	12	m	SE	ER	5	8	0	1
17	Bichon	4	m	g	ER	73	0	14	0
18	Yorkie	1	f	g	ER	9	16	7	0
19	German Shepherd	2	m	g	EI	19	12	0	0
20	Labrador	4	m	g	EI	9	0	0	0
21	Crossbreed	5	f	g	EI	11	0	9	0
22	Crossbreed	3	m	f, g	EI	6	3	11	0
23	Bichon	0,3	m	f, g, SE	ES	9	4	56	1
24	Bichon	3	m	f	EI	11	7	0	0
25	Bichon	2	m	f, g	EI	12	2	0	0
26	Fr. Bulldog	7	m	g	ES	13	32	5	0
27	Cocker	6	m	f	EI	0	0	0	0
28	Bichon	12	m	g, SE	ES	15	0	77	1
29	Crossbreed	9	m	g, SE	EI	4	0	0	0
30	Beagle	5	m	g	EI	3	0	0	0
31	Crossbreed	11	f	g, SE	ER	58	63	0	1
32	Crossbreed	7	f	g	ES	17	28	0	0
33	Fr. Bulldog	11	f	f, g, SE	ES	73	4	29	0
34	Bichon	2	m	f	EI	7	9	67	0
35	Bichon	7	m	g	ES	9	2	0	0
36	Yorkie	2	f	f, g	EI	15	9	0	0

Nr. crt	Rasa	Vârsta (ani)	S	Tip atacuri	Tip epilepsie	Vârf	Poli vârf	Vârf-undă	C
37	Beagle	7	m	f	EI	13	11	0	0
38	Cane Corso	2	m	g	EI	3	2	0	0
39	Pekingese	1	f	f	ES	7	0	0	0
40	Bichon	0,5	m	g, SE	ER	2	0	14	0
41	Boxer	8	f	g, SE	ES	3	7	32	0
42	Akita Inu	6	m	g	EI	1	0	0	0
43	Crossbreed	7	f	f	ES	7	2	0	0
44	Crossbreed	12	f	f, g, SE	ES	6	0	0	1
45	Husky	0,8	f	g	EI	3	1	0	0
46	Yorkie	13	m	g	ES	16	3	13	0
47	Bucovina shepherd	5	m	f	ER	10	0	0	0
48	German Shepherd	12	f	g	ES	4	0	0	0
49	Crossbreed	13	m	g, SE	ER	6	14	12	0
50	Bichon	2	m	g	EI	3	0	0	0
51	Pekingese	2	m	f	EI	6	1	0	0
52	Hungarian Hound	2	m	g	EI	9	2	6	0
53	Poodle	2	m	f	EI	5	0	0	0
54	German Shepherd	12	m	f	ES	0	0	0	0
55	Crossbreed	12	m	f, g	ES	12	47	0	0
56	German Shepherd	3	m	g, SE	EI	3	12	0	0
57	French Bulldog	2	f	f, g	ES	5	3	0	0
58	Bichon	2	m	f,g, SE	EI	16	34	0	0
59	Pug	3	f	g	ES	3	0	0	0
60	Crossbreed	4	f	g	EI	4	0	0	0
61	Crossbreed	1	m	g	EI	12	0	0	0
62	Labrador	10	m	g	ER	9	0	0	0

S = sex;

EI = epilepsie idiopatică

ES = epilepsie structural

ER = epilepsie reactivă

C = criză epileptică;

f = focală

g = generalizată

SE = status epileptic

Descărcările epileptice interictale (DEI) de tipul vârfurilor, polivârfurilor, complexelor vârf-undă și criza epileptică sunt descrise și exemplificate grafic în Fig. 5.2 – 5.7.

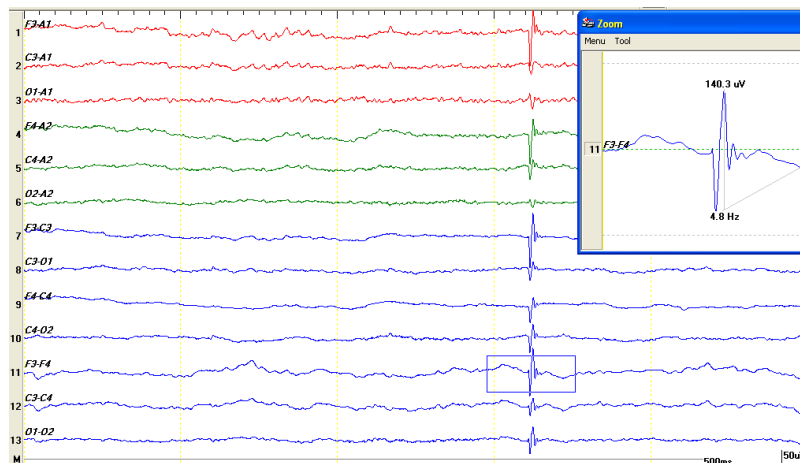


Figura 5.2. Descărcare epileptică interictală de tip vârf la un Bulldog francez de 5 ani cu atacuri convulsive generalizate, diagnosticat cu patologie structurală intracraniană. Pe baza RMN cerebral, diagnosticul final a fost de epilepsie structurală provocată de un carcinom de plex coroid (Original)

Figure 5.2. Interictal epileptic discharge (spike) in a 5-year-old French Bulldog with generalized seizures, diagnosed with intracranial structural pathology. Based on brain MRI, the final diagnosis was structural epilepsy caused by choroid plexus carcinoma.

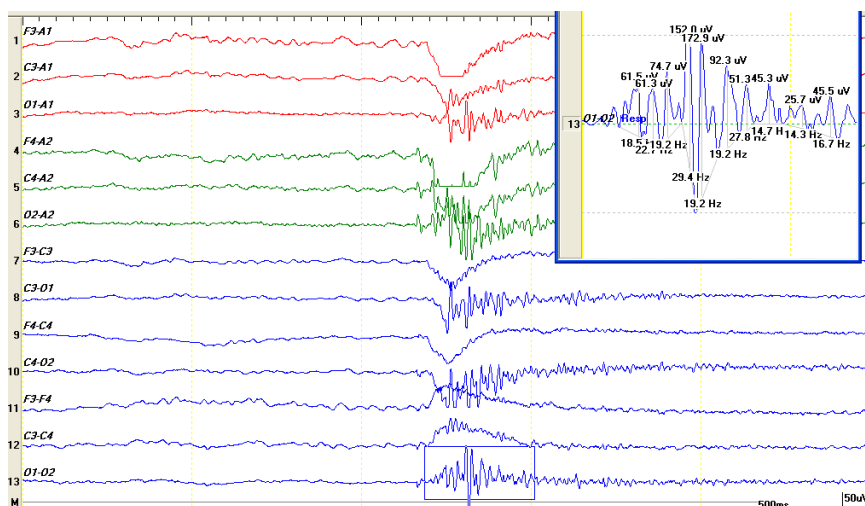


Figura 5.3. Descărcare epileptică interictală de tip polivârf la același pacient Bulldog francez de 5 ani, cu epilepsie structurală, sub anestezie cu xilazină și ketamină. Polivârful constă într-o succesiune rapidă de vârfuri care se distinge clar de activitatea de fundal normală pentru starea de somn. Chiar dacă pe durata descărcării epileptice sunt modificări pe toate canalele, amplitudinea cea mai mare se observă pe canalele occipitale. (Original)

Figure 5.3. Polyspike interictal epileptic discharge in the same 5-year-old French Bulldog patient with structural epilepsy, under xylazine and ketamine anesthesia. The polyspike consists of a rapid sequence of spikes that is clearly distinguishable from the normal background activity for the sleep state. Even if during the epileptic discharge there are changes in all channels, the highest amplitude is observed in the occipital channels.

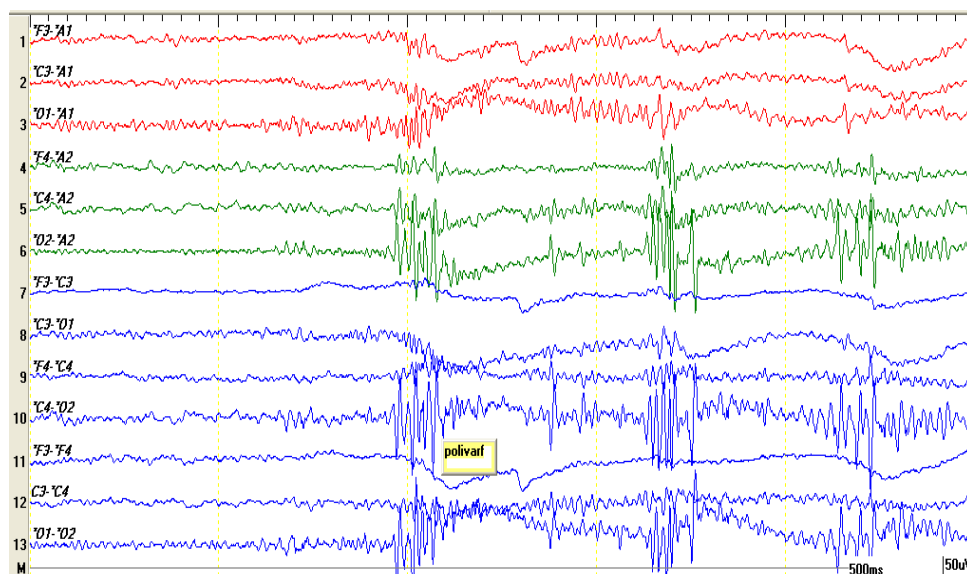


Figura 5.4. Salve de polivârfuluri la un câine Boxer, în vârstă de 8 ani, cu epilepsie structurală, sub anestezie cu xilazină și ketamină. (Original)

Figure 5.4. Polyspike volleys in an 8-year-old Boxer dog with structural epilepsy under xylazine and ketamine anesthesia. (Original)

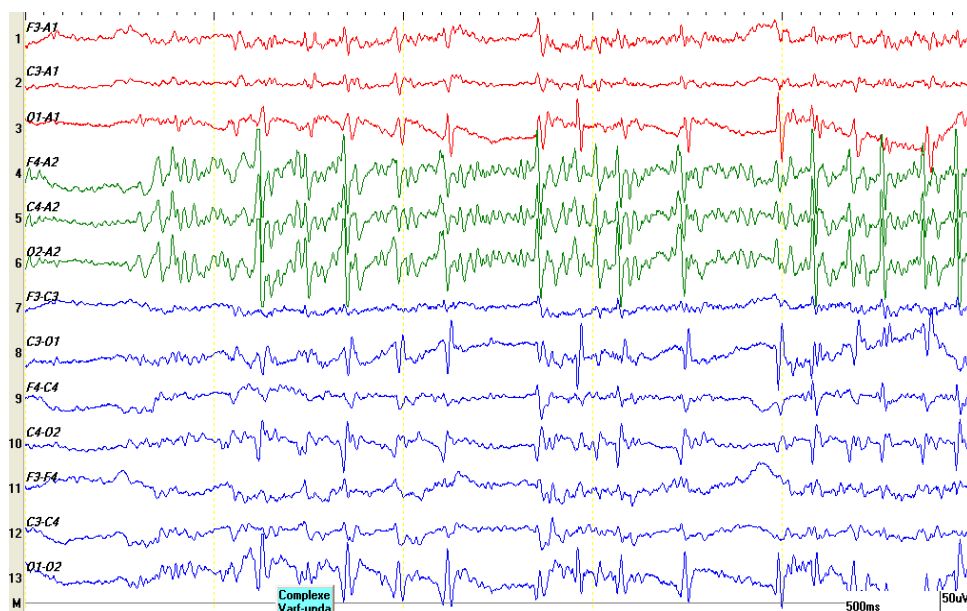


Figura 5.5. Complexele vârf-undă, compuse dintr-un vârf urmat de o undă lentă - se întâlnesc în epilepsie și denotă un focar cortical iritativ, de obicei au tendință repetitivă, evoluând în salve. (Original)

Figure 5.5. Spike-wave complexes, composed of a spike followed by a slow wave - are found in epilepsy and denote an irritative cortical focus.

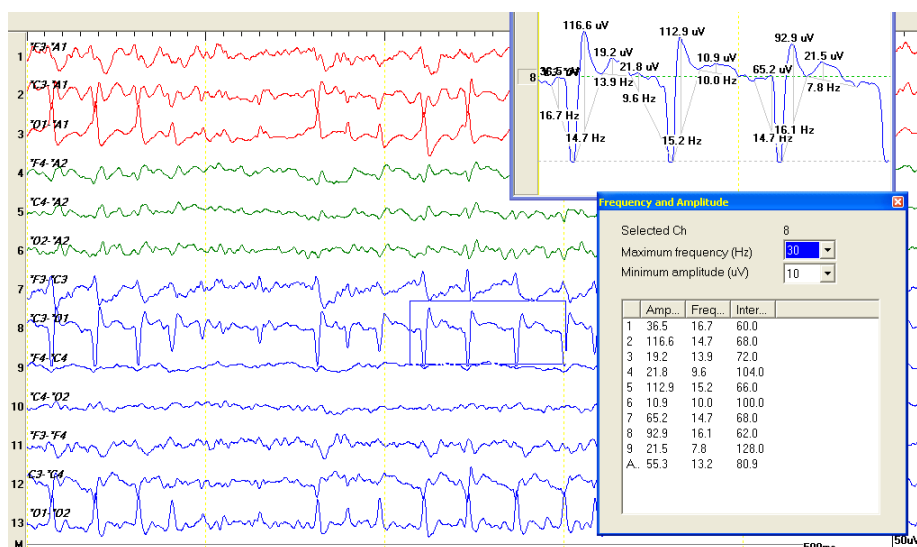


Figura 5.6. Complexe vârf-undă în epilepsia structurală, la un pacient din rasa Bichon, în vârstă de 12 ani, diagnosticat prin imagistică avansată (CT cerebral) cu formațiune intraaxială de mari dimensiuni în regiunea occipitală pe partea stângă. Se poate observa cum valorile cele mai ridicate de amplitudine se regasesc pe canalele occipitale, mai ales pe emisfera stângă. (Original)

Figure 5.6. Spike-wave complexes in structural epilepsy in a 12-year-old Bichon diagnosed by advanced imaging (cerebral CT) with a large intraaxial formation in the occipital region on the left side. The highest amplitude values are on the occipital channels, especially on the left hemisphere.

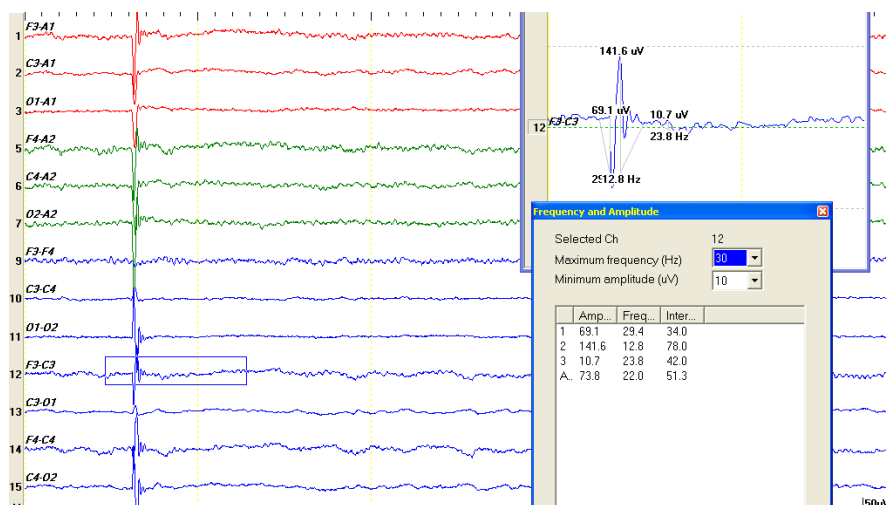


Figura 5.7. Descărcare epileptică interictală de tip vârf la un câine diabetic, în urma unei administrări în doză dublă de insulină. La momentul înregistrării glicemia a fost de 44 mg/dL. Modificările EEG datorate hipoglicemiei apar mai rapid decât crizele convulsive. Hipoglicemia poate duce la crize tonico-clonice generalizate atunci când nivelul glucozei din sânge scade sub 36 mg/dL (Imad, 2015) (Original)

Figure 5.7. Interictal spike epileptic discharge in a diabetic dog following a double dose of insulin. At the time of registration, blood sugar was 44 mg/dL. EEG changes due to hypoglycemia occur more rapidly than seizures. Hypoglycemia can lead to generalized tonic-clonic seizures when blood glucose drops below 36 mg/dL (Imad, 2015)

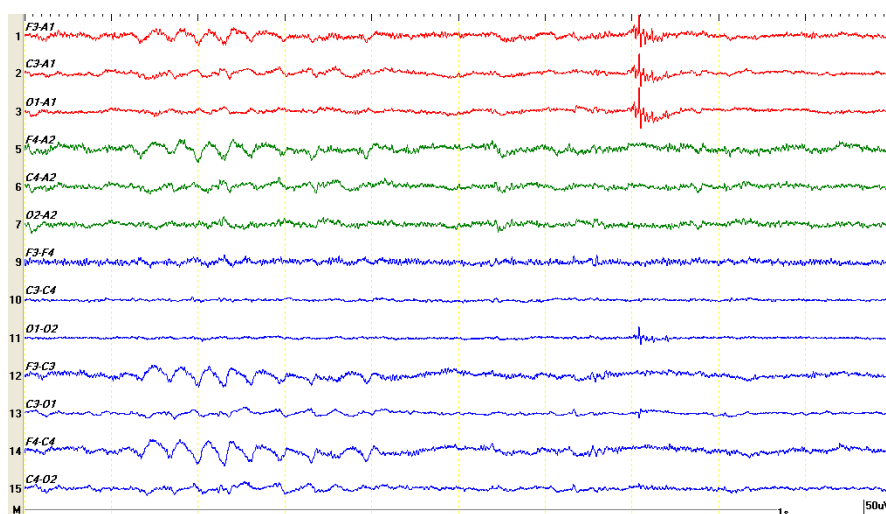


Figura 5.8. Traseu EEG cu durată de 10 secunde, la același pacient hipoglicemic. În primele 4 secunde se pot observa unde lente ascuțite, cu câte trei cicluri/secundă; aceste descărcări bilaterale sunt sincronizate în timp și simetrice în amplitudine între emisfere – aspect compatibil cu “absențele” din epilepsia umană.

La limita secundelor 7-8 se distinge un artefact de mișcare pe urechea stângă. (Original)

Figure 5.8. EEG trace lasting 10 seconds, in the same hypoglycemic patient. In the first 4 seconds, sharp slow waves can be observed, with three cycles/second each; these bilateral discharges are synchronized in time and symmetrical in amplitude between the hemispheres – an aspect compatible with the “absences” in human epilepsy. At the 7-8 second mark, a motion artifact is discernible on the left ear.

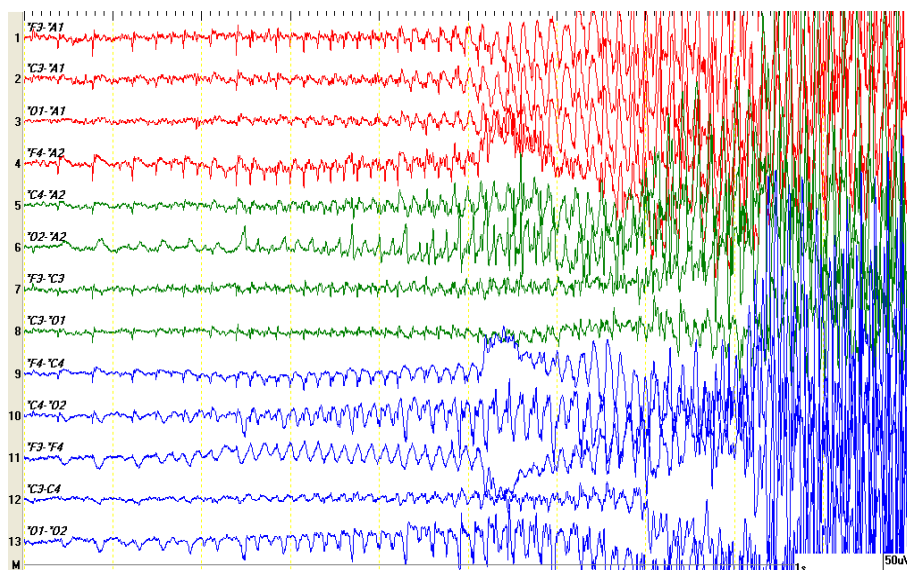


Figura 5.9. Debutul unui atac epileptic generalizat înregistrat la un Boxer de 4 ani, prezentat la clinică cu simptomatologie de tremor idiopatic al capului (Head-bobber). Sub anestezia cu xilazină-ketamină pacientul a manifestat o criză eplieptică – la început se observă instalarea unei activități ritmice traduse prin unde rapide pe aproape toate canalele, apoi de la secunda 5 voltajul crește, determinând furtuna electrică pe toate derivațiile. (Original)

Figure 5.9. The onset of a generalized epileptic attack recorded in a 4-year-old Boxer, presented to the clinic with symptoms of idiopathic head tremor (Head-bobber). Under had an epileptic seizure - in the beginning, a rhythmic activity translated by fast waves is observed on almost all channels, then from the 5th second the voltage increases, causing the electrical storm on all derivations.

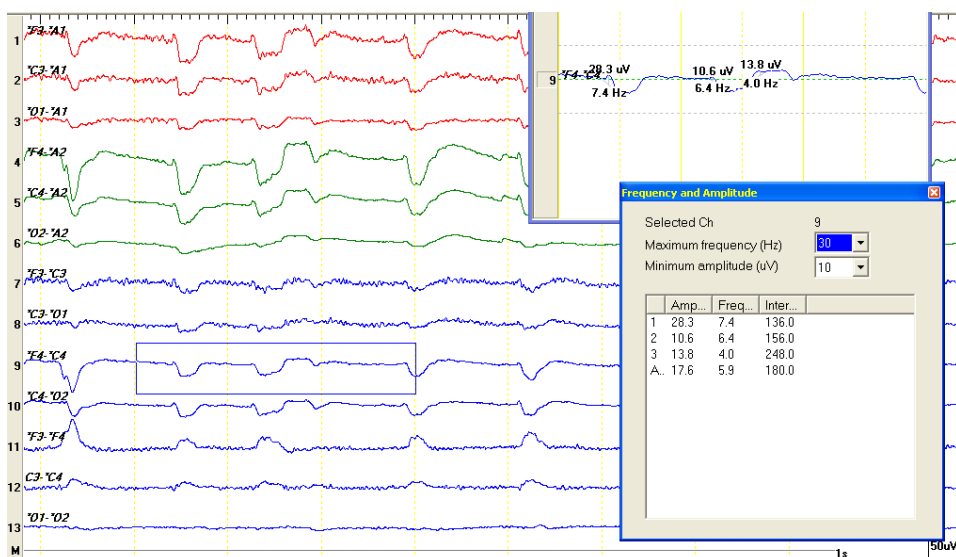


Figura 5.10. Aspectul electroencefalografic al mioconiilor din maladia Carré sau Distemper canin. Amstaff, 5 ani, sub anestezie cu xilazină. În ciuda medicației, contracturile musculaturii faciale s-au păstrat, oferind o imagine EEG compatibilă cu clipirile sacadate – cele mai mari amplitudini pe canalele frontale. Frecvența undelor pe cele trei secunde selectate relevă ritmul de fundal Theta. (Original)

Figure 5.10. The electroencephalographic aspect of myoclonus in Carré disease or canine distemper. Amstaff, 5, under xylazine anesthesia. Despite the medication, facial muscle contractions were preserved, providing an EEG picture consistent with saccadic blinks – the largest amplitudes in the frontal channels. The frequency of the waves over the selected three seconds reveals the background Theta rhythm.

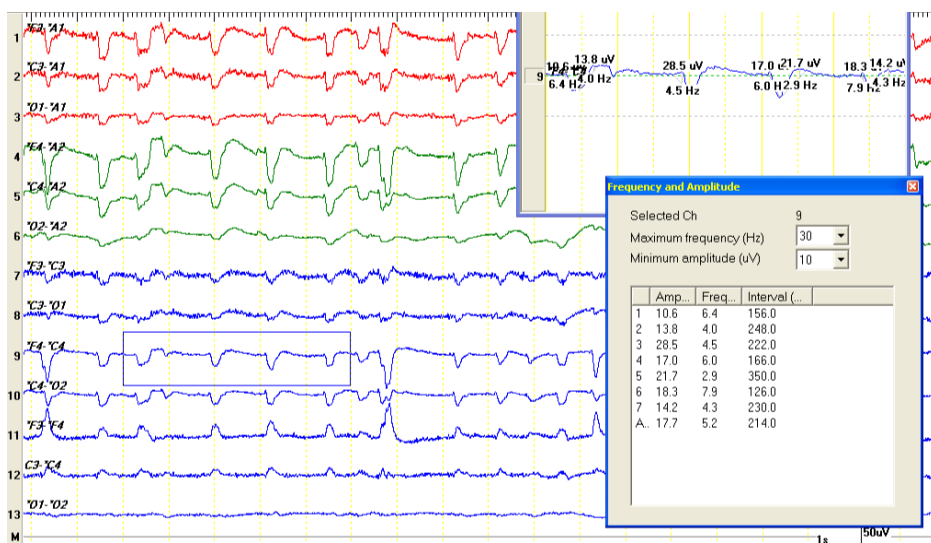


Figura 5.11. Amstaff de 5 ani cu Distemper canin, forma neurologică. Traseul comprimat 20 de secunde din înregistrare, din care am selectat 5 secunde pentru verificarea frecvenței și amplitudinii. Activitatea cerebrală se încadrează în ritmul Theta, iar grafoelementele corespunzătoare mioconiilor ar putea fi confundate cu o activitate epileptică de tip vârf-unde lente. (Original)

Figure 5.11. 5 year old Amstaff with Canine Distemper, neurological form. The image compresses 20 seconds of the recording, a 5 seconds-selection for frequency and amplitude analysis. Brain activity falls within the Theta rhythm, and the graphoelements corresponding to myoclonus could be confused with an epileptic activity, like spike and slow waves.

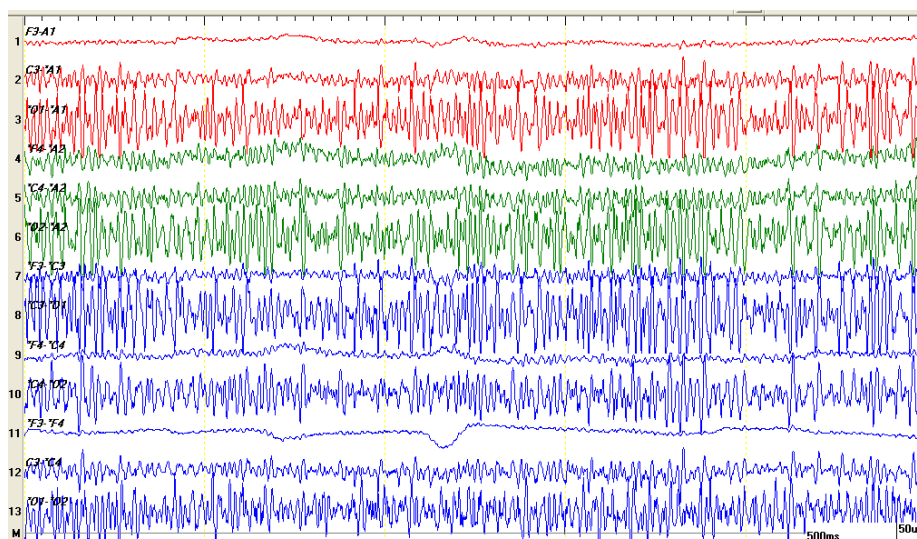


Figura 5.12. Traseu EEG la un câine Ciobănesc de Bucovina, 5 ani, vigیل, cu encefalopatie uremică pe fondul intoxicației cu etilen-glicol, înainte de administrarea medicației anticonvulsivante. Activitate excesivă, rapidă, cu aspect hipervoltat, îndeosebi pe canalele occipitale. Prezentarea clinică la momentul înregistrării era constituită din fenomene vegetative și motorii – midriază, hipersalivație și masticăție în gol. (Original)

Figure 5.12. EEG trace in a Bucovina Shepherd dog, 5 years old, awake, with uremic encephalopathy due to ethylene glycol poisoning, before administration of anticonvulsant medication. Excessive, rapid activity with a hypervolting appearance, especially in the occipital channels. The clinical presentation at the time of registration consisted of vegetative and motor phenomena – mydriasis, hypersalivation and chewing.

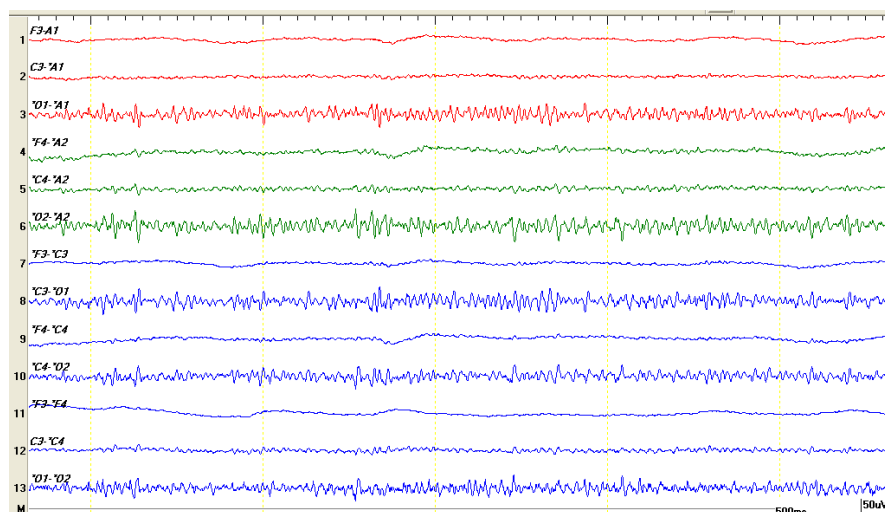


Figura 5.13. Răspunsul la medicația anticonvulsivantă. Același pacient cu intoxicație uremică, la 5 minute după administrarea de Diazepam intravenos. Se observă tendința de revenire la o activitate cerebrală normală pentru starea de somnolență, atacul convulsiv pierde din putere și voltaj, însă pe canalele occipitale rămâne o spină iritativă. (Original)

Figure 5.13. Response to anticonvulsant medication. The same patient with uremic intoxication, 5 minutes after intravenous Diazepam. There is a tendency to return to normal brain activity for the state of drowsiness, the convulsive attack loses power and voltage, but an irritating spine remains on the occipital canals.

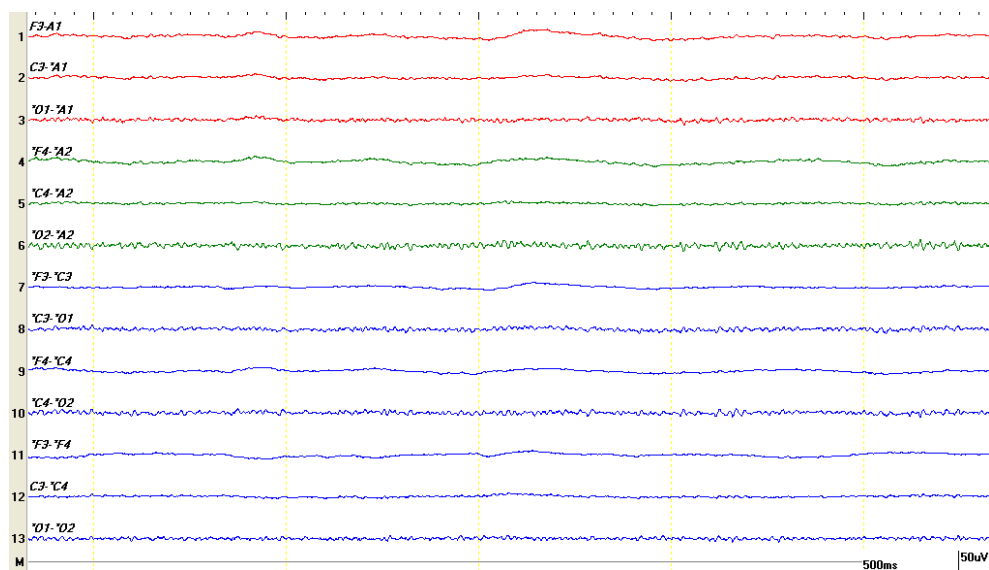


Figura 5.14. Activitate bioelectrică normală la 9 minute după administrarea Diazepam intravenos. Traseul de 5 secunde arată o activitate de fundal normală, poate chiar hipovoltată, asemănătoare cu aspectele înregistrate la câinii clinic sănătoși sub anestezia cu xilazină-ketamină. (Original)

Figure 5.14. Normal bioelectrical activity 9 minutes after intravenous diazepam administration. The 5-s trace shows normal, hypovoltaged, background activity similar to that recorded in clinically healthy dogs under xylazine-ketamine anesthesia.

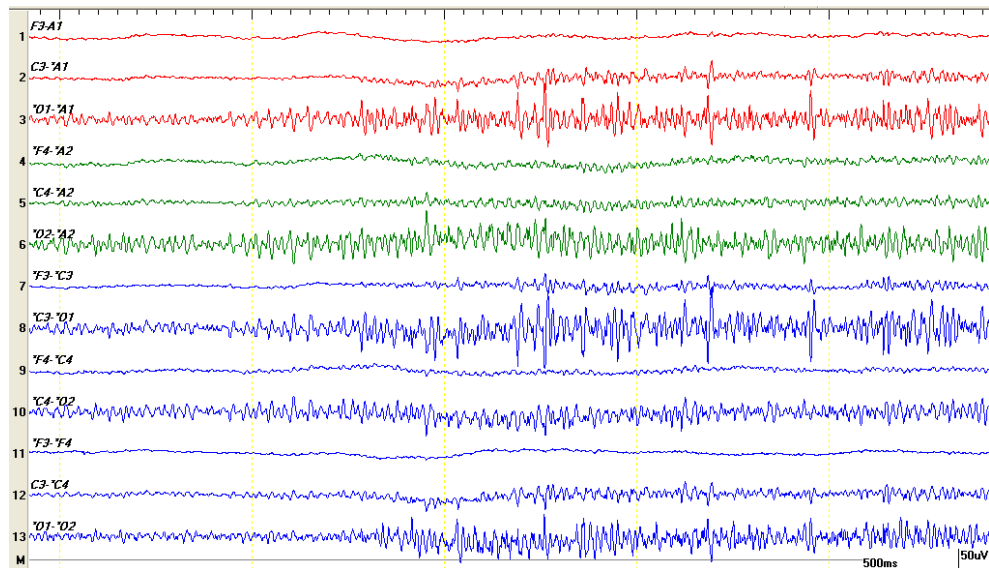


Figura 5.15. 12 minute post-Diazepam intravenos: activitatea epileptică se reia, în contextul encefalopatiei uremice. Eficiența medicației anticonvulsivante este limitată în epilepsia reactivă, în condițiile în care principalul factor perturbator nu poate fi îndepărtat/remediat. (Original)

Figure 5.15. 12 minutes post-intravenous diazepam: epileptic activity resumes, in the context of uremic encephalopathy. The effectiveness of anticonvulsant medication is limited in reactive epilepsy, where the main disturbing factor cannot be removed.



Figura 5.16. Bichon pediatric cu encefalopatie hepatică în timpul înregistrării EEG. Pacientul în vârstă de 6 luni s-a prezentat cu atacuri convulsive focale și generalizate, cu frecvența mai mare post-prandial. În urma dozării acizilor biliari înainte și după masă, s-a suspionat un șunt portosistemic, pentru care i-a fost recomandat un studiu CT (Original).

Figure 5.16. Pediatric Bichon with hepatic encephalopathy during EEG recording. The 6-month-old patient presented with focal and generalized seizures, with greater frequency postprandial. Following pre- and post-meal bile acid dosing, a portosystemic shunt was suspected and a CT scan was recommended.

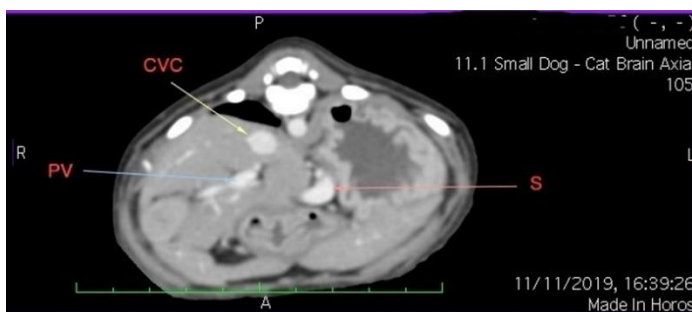


Figura 5.17. Examenul CT în șuntul portosistemic, bichon, 6 luni.

(CT scan in portosystemic shunt, bichon, 6 months. CVC – vena cavă caudală, PV – vena portă, S – Șunt)
(Centrul de Imagistică Veterinară Iași, Dr. Cristina Șerban DVM, PhD)

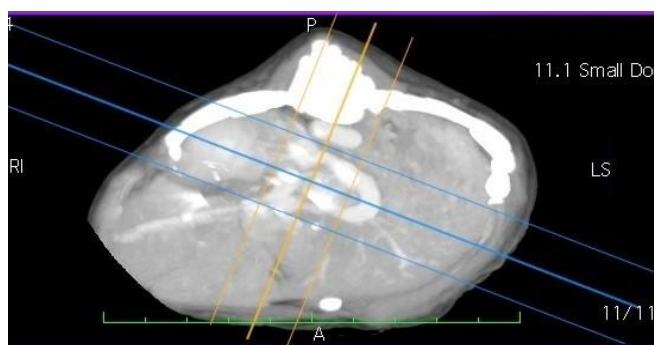


Figura 5.18. Șunt porto-caval extrahepatic de mari dimensiuni

Figurea 5.18. Large Extrahepatic Porto-Caval Shunt

Urmărind Vena Cavă Caudală (CVC) din sens caudo-cranial se observă că merge în paralel cu vena portă până la nivel prerenal (cranial de rinichi), unde dă o ramură ventrală care coboară ventro-lateral stânga, urmărește curbura mică a stomacului, apoi virează spre dreapta și se unește cu vena portă (VP) la nivelul hilului hepatic. (Centrul de Imagistică Veterinară Iași, Dr. Cristina Șerban DMV, PhD)

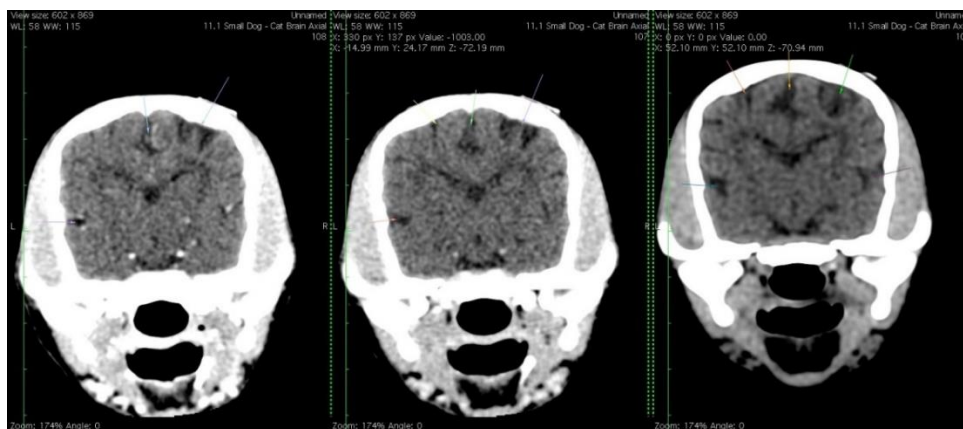


Figura 5.19. Aspecte CT în encefalopatia hepatică datorată șuntului portosistemic. Bichon, 6 luni, status epileptic. Leziuni multiple hipoatenuate care nu captează contrast sau captează foarte puțin, unele la nivelul scoarței, de formă conică, altele mai extinse, biconvexe, iar altele de-a lungul șanturilor cerebrale.

Compatibil cu hemoragii (subdurale, subarahnoidiene și intraparenchimale), encefalită, necroză
 Figure 5.19. CT features in hepatic encephalopathy due to portosystemic shunt. Bichon, 6 months, status epilepticus. Multiple hypoattenuated lesions that do not capture contrast or capture very little, some at the level of the cortex, conical in shape, others more extensive, biconvex, and others along the cerebral sulci.
 Compatible with hemorrhages (subdural, subarachnoid and intraparenchymal), encephalitis, necrosis..

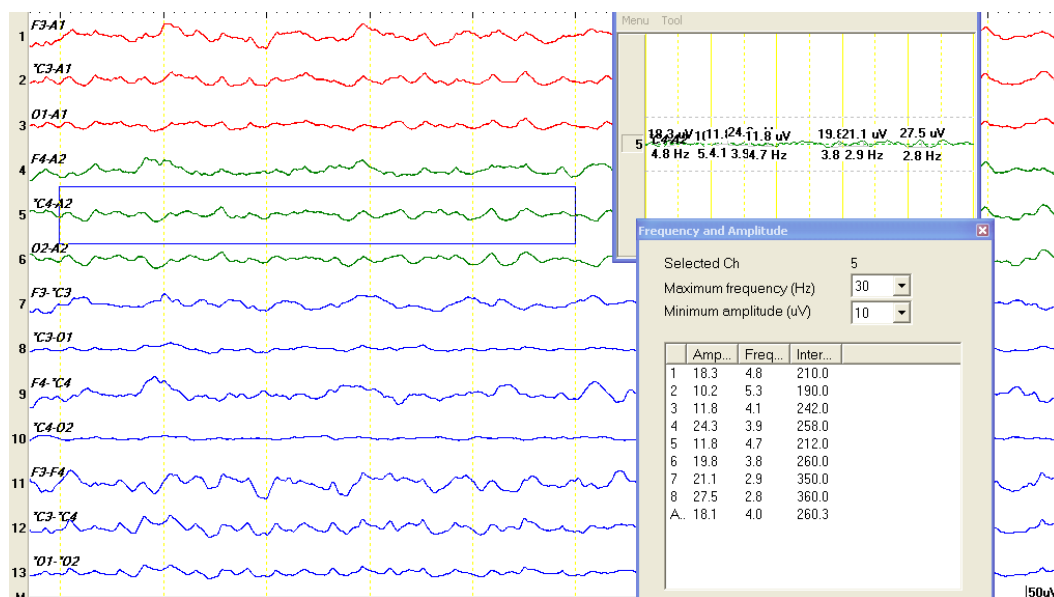


Figura 5.20. Traseu EEG de 10 secunde în șuntul porto-caval. Activitatea cerebrală aproape normală a aceluiași pacient, imediat după studiul CT, încă sub anestezie cu medetomidină-ketamină. Activitate de fundal lentă, simetrică, caracterizată prin unde delta. (Original)

Figure 5.20. 10-second EEG trace in the porto-caval shunt. Pseudo-normal brain activity in the same patient immediately after the CT scan, still under medetomidine-ketamine anesthesia. Slow, symmetrical background activity characterized by delta waves.

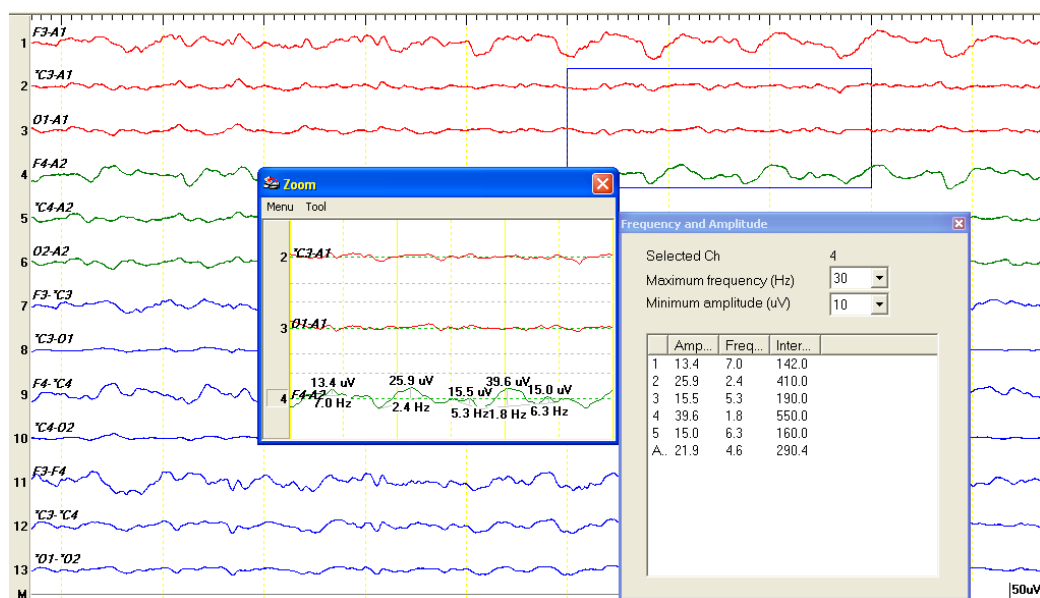


Figura 5.21. Ritmul de fundal lent, Theta – Apare pe măsură ce trece efectul anesteziei pentru studiul CT. Față de imaginea precedentă, se observă creșterea graduală a frecvenței și amplitudinii. (Original)

Figure 5.21. Slow background rhythm, Theta – Occurs as the CT scan anesthesia wears off. Compared to the previous image, the gradual increase in frequency and amplitude is observed.

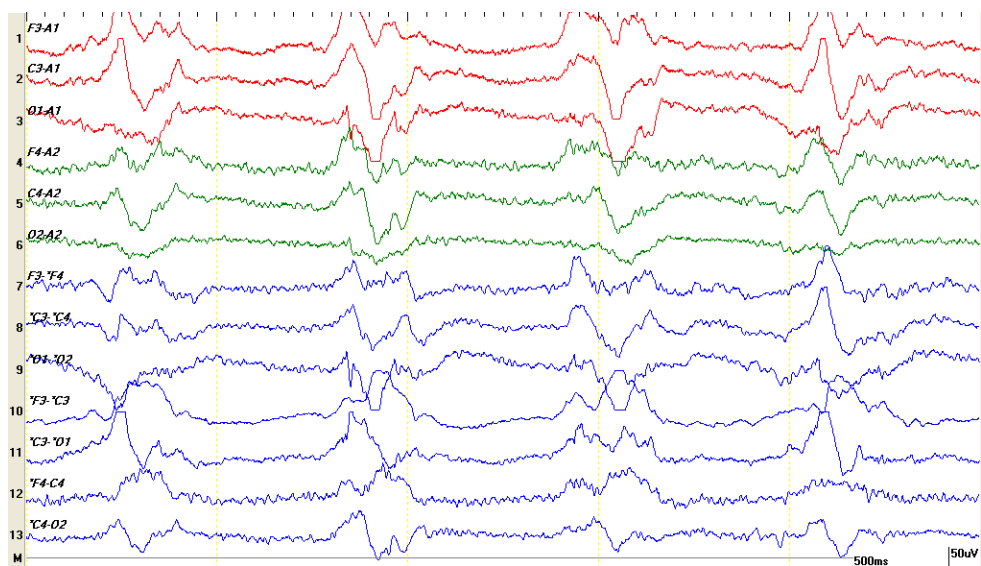


Figura 5.22. EEG bichon cu șunt portocaval congenital. Pe traseul de 5 secunde se observă descărcări periodice, cu frecvență mică, dar amplitudinea undelor mari atinge și depășește 150 microvolți. Clinic pacientul a manifestat mișcări de pedalare și vocalizări ritmice, sincronizate cu undele prezentate în această figură. (Original)

Figure 5.22. Bichon with congenital portocaval shunt. On the 5-second printscreen, periodic low-frequency discharges are observed, but the amplitude of large waves reaches and exceeds 150 microvolts. Clinically, the patient exhibited pedaling movements and rhythmic vocalizations, synchronized with the waves shown in this figure.

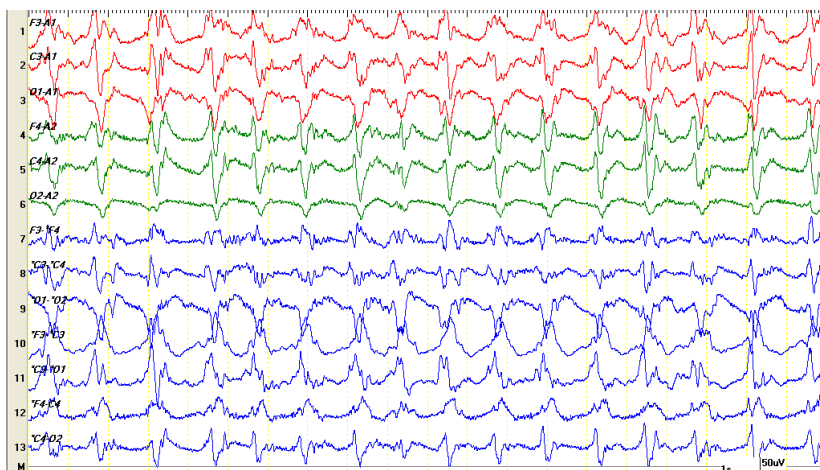


Figura 5.23. EEG în statusul epileptic non-convulsiv. Bichon, 6 luni, encefalopatie hepatică datorată șuntului posrtosistemic. Compresând traseul prezentat anterior, în această figură sunt redată 20 de secunde, astfel încât se poate observa hipersincronizarea activității electrice cerebrale. Grafoelementele principale, care ar putea fi confundate cu vârfurile, sunt complexe de unde ascuțite și lente au de obicei 3 faze și sunt numite "unde trifazice"; sunt cel mai adesea întâlnite în diverse encefalopatii metabolice, în special disfuncții hepatice sau renale. (Original)

Figure 5.23. EEG in non-convulsive epilepticus. Compressing the previously presented track, 20 seconds are shown in this figure, so that the hypersynchronization of brain electrical activity can be observed. The main graphoelements, which could be confused with spikes, are complex sharp and slow waves called "triphase waves"; they are most often found in various metabolic encephalopathies, especially liver or kidney dysfunctions.

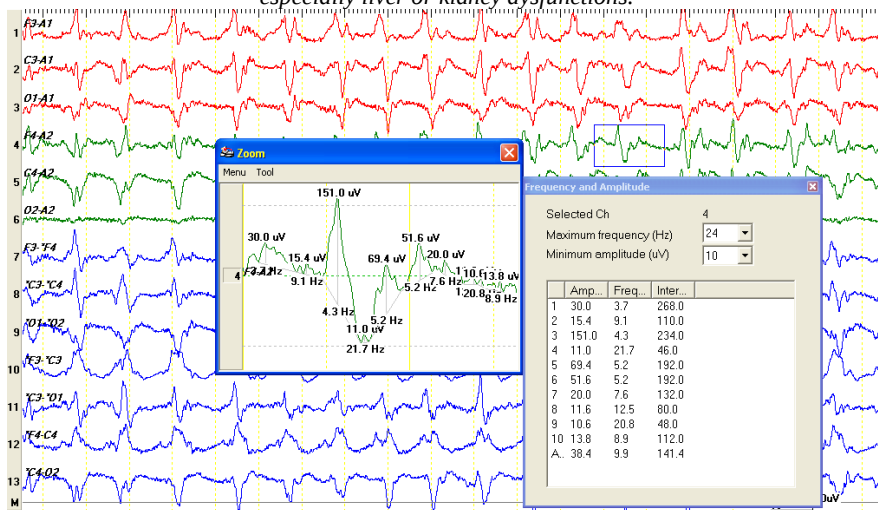


Figura 5.24. Detaliu unde trifazice bilaterale simetrice. Au amplitudine moderată până la înaltă (100–300 uV), de obicei cu o frecvență de 1.5 până la 5 Hz, și adesea apar în salve. Deși sunt frecvent predominante în regiunile frontale, pot fi prezente și pe occipitale. Componenta negativă inițială este cea mai ascuțită, în timp ce partea pozitivă următoare a complexului este cea mai mare și este ulterior urmată de o altă undă negativă. O asimetrie persistentă (care nu este legată de factori tehnici sau un defect cranian) ar sugera o leziune structurală subiacentă pe partea cu amplitudinea mai mică. (Original)

Figure 5.24. Detail of bilateral symmetrical triphasic waves. They are moderate to high in amplitude (100–300 uV), typically with a frequency of 1.5 to 5 Hz, and often occur in bursts. Although they are frequently predominant in the frontal regions, they can also be present on the occipital areas. A persistent asymmetry would suggest an underlying structural lesion on the side with the lower amplitude.

Crizele convulsive apar mai des la câini decât la oameni și afectează aproximativ 0.5-5.7% din populația canină (Falco, 2020, Vera-González, 2022, Kobau, 2023, Uriarte, 2016). Așadar, examinarea electroencefalografică a câinilor cu epilepsie poate fi de mare valoare. În medicina umană EEG reprezintă metoda standard de diagnostic și monitorizare a atacurilor convulsive (Nordli, 1997, Smith, 2005, Mesraoua B., 2019). Prin electroencefalogramă se înregistrează activitatea electrică foarte fină cu frecvență specifică (0.5 – 50 Hz) și amplitudine specifică (1 – 100mV), care corespund activității corticale cerebrale (Wrzosek M., 2016; Flink R., 2002) și prezintă o sensibilitate crescută la celelalte activități electrice care pot cauza artefacte: mișcări ale ochilor, activitate musculară, mișcări ale corpului, activitatea cardiacă sau a altor dispozitive electrice (Brauer C., 2011; Tatum W., 2011). Înregistrarea EEG la animale prezintă mai multe provocări din cauza limitării mișcărilor, pentru care de-a lungul timpului s-au utilizat mai multe protocoale de sedare și administrarea de miorelaxante (Pellegrino, 2004, Brauer C., 2011; Pákozdy A., 2012; Wrzosek M., 2009), care au ajutat la reducerea artefactelor și interpretarea corectă a activității epileptiforme.

Analiza vizuală este cea mai întâlnită metodă de interpretare a înregistrărilor EEG în medicina veterinară; aceasta constă în observarea activității de fundal și prezenței sau absenței elementelor tranzitorii suprapuse (fie ele fiziologice sau patologice). Influența sedativelor asupra EEG include încetinirea activității de fundal prin scăderea ritmurilor și apariția grafoelementelor tranzitorii fiziologice specifice stării de somnolență și somn, cum ar fi undele vertex, fusurile de somn și complexe K (Jeserevics, 2007). Cel care este responsabil de interpretarea înregistrărilor necesită un anumit nivel de experiență pentru a deosebi grafoelementele normale de cele patologice (Koutroumanidis, 2005, Brauer, 2012).

Dacă se utilizează miorelaxante, pacientul necesită anestezie inhalatorie (Brauer, 2011), a cărei inducție se face cu propofol, agent medicamentos care duce la scăderea detecției DEI în timpul sedării profunde (Pákozdy, 2012, Bergamasco, 2003). Mai mult decât atât, există posibilitatea ca propofolul să inducă apariția grafoelementelor epileptice sau asemănătoare celor din epilepsie (Leijten, 2001).

Xilazina este un agonist al receptorilor adrenergici α_2 (Greene și Thurmon, 1988, Jarvis și England, 1991) care nu are efect direct asupra neuronilor corticali piramidali, nu are efect asupra funcției cognitive și induce o stare similară cu somnul non-REM, nemodificând aspectele EEG (Tourai, 1985). Sedarea cu xilazină permite înregistrarea a 30 de minute de activitate cerebrală, iar conform ghidului Societății Americane de Electroencefalografie, perioada minimă necesară pentru o înregistrare EEG satisfăcătoare este de 20 de minute (Sinha, 2016). Ketamina este un derivat neuroactiv al fenciclidinei, foarte apreciat pentru proprietățile sale anestezice și analgezice. Folosită atât în medicina umană, cât și în medicina veterinară, ketamina are un debut rapid al acțiunii, nu cauzează depresie respiratorie și nu are proprietăți epileptogene (Celesia și Chen, 1974), dimpotrivă: face parte din protocolul terapeutic în statusul epileptic (Charalambous, 2023).

Electrozii de suprafață de tip cupă sau disc au o aplicabilitate mai scăzută în medicina veterinară, din cauza artefactelor de mișcare pe care le pot da (James, 2011,

James, 2017), așadar în acest studiu am utilizat electrozi de tip ac subcutanat, conform recomandărilor anterioare (Musteata, 2018). Plasarea electrozilor necesită de obicei sedarea pacientului; prin urmare, au fost descrise diferite protocoale anestezice pentru înregistrările EEG, iar rata de detecție variază în funcție de anestezice și montaje: 12,5% (Pakozdy, 2012) la 20%-29% (Brauer, 2011, Jeserevics, 2007), 55%-65% (Pellegrino, 2004, Berendt, 1999, până la 86%-100% (Morita, 2002).

Totodată somnul poate facilita activitatea epileptică, iar crizele tind să apară în anumite stadii ale somnului (Vendrame, 2011). Acest lucru ar putea fi interpretat atât ca un agent facilitant, cât și ca un agent inhibitor pentru detectarea descărcărilor interictale epileptice.

În acest studiu am inclus toți pacienții canini epileptici, indiferent de tratamentul sub care aceștia se aflau, pentru că s-a observat că sedarea sau medicația anticonvulsivantă nu scade rata de detecție a DEI pe înregistrarea electroencefalografică (Parmentier, 2020).

În funcție de etiologie, la pacienții diagnosticați cu epilepsie idiopatică ($n=32$) s-au putut cuantifica pe parcursul celor 30 de minute de înregistrare electroencefalografică câte 6.8 ± 0.825 (medie $\pm$ eroare standard) DEI de tip vârf. Polivârfurile și complexe vârf-undă au fost mai puțin reprezentate, cu o medie de $3.656 \pm 1,196$, respectiv $3 \pm 2,117$ DEI.

Analizând datele obținute, se poate constata faptul că în grupul de epileptici idiopatici frecvența grafoelementelor vârf sunt predominante, valorile înregistrate pentru aceste DEI fiind înalt semnificativ statistic diferite față de cele de tip vârf-undă ($p < 0.001$) și polivârf ($p < 0.001$). Interesant, în final, la compararea valorilor DEI polivârf și vârf undă, chiar dacă aparent polivârfurile predomină, nu a putut fi identificată o diferență statistică între ele ($p = 0.171$).

În cazul pacienților cu epilepsie structurală incidența descărcărilor epileptice interictale a fost mai mare, astfel s-au observat în medie câte $15.45 \pm 4,511$ vârfuri, $12.5 \pm 6,072$ polivârfuri și $15.25 \pm 5,330$ complexe vârf-undă.

După cum se poate observa, limitele erorii standard sunt foarte largi, ceea ce reflectă dificultatea de a identifica un șablon caracteristic epilepsiei structurale (cauzele posibile pot fi reprezentate de tipul lezional, dimensiunea leziunii, modul de organizare a patologiei – focal/difuz/multifocal etc.) Acest lucru este demonstrat și de faptul că între valorile obținute pentru fiecare DEI nu au existat diferențe semnificative statistic (vârf/polivârf – $p = 0.235$; vârf/vârf-undă – $p = 0.260$ respectiv polivârf/vârf undă – $p = 0.861$). Privind limita mare de variație a erorii standard nu putem exclude atingerea pragului de semnificație statistică la grupuri cu un număr mai mare de câini cu epilepsie structurală sau la grupuri formate dintr-o populație canină omogenă din punct de vedere lezional (de exemplu epilepsie structurală cu substrat exclusiv tumoral sau exclusiv inflamator noninfecțios).

Analiza traseelor EEG la cei 10 câini cu epilepsie reactivă a pus în evidență prezența DEI astfel: $17.9 \pm 8,055$ vârfuri, $10.8 \pm 6,117$ polivârfuri și $6.6 \pm 2,381$ complexe vârf-undă, cu înregistrarea celor mai mari standarde de eroare. Asemănător epilepsiei structurale, pentru acest grup de pacienți valorile erorii standard au variat în limite

foarte largi. Fiind expresia unei alterări funcționale neuronale și nu a prezenței unei leziuni în parenchim, este posibil ca această variație să fie în legătură cu tipul și stadiul bolii primare, medicația folosită, etc. Chiar dacă la grupul analizat diferențele între DEI observate nu au fost statistic semnificative (vârf/polivârf, $p = 0.683$; polivârf/vârf undă, $p = 0.866$ respectiv vârf/vârf undă, $p = 0.386$), la fel ca și pentru grupul epilepticilor structural, nu poate fi exclusă predominanța unei DEI sau existența unui șablon în populații mai mari, sau mai puțin heterogene sub aspectul bolii primare sau în grupuri cu aceeași stadializare a bolii primare.

Semnificația statistică a datelor a fost obținută doar în cazul epilepticilor idiopatici, în ceea ce privește apariția vârfurilor clar mai bine reprezentate cu polivârfuri și a vârfurilor cu complexe vârf-undă ($p < 0.001$).

Când datele au fost comparate în funcție de tipul de manifestare a atacurilor epileptice, în grupul câinilor cu epilepsie focală ($n=12$) s-au detectat în medie 6.75 ± 1.155 descărcări de tip vârf, 2.5 ± 1.170 polivârfuri și 5.833 ± 1.170 complexe vârf-undă. Astfel, la câinii care dezvoltă cele mai ușoare forme de epilepsie s-ar putea regăsi, după îndeplinirea primelor două praguri de încredere, un număr suficient de vârfuri pe EEG pentru a stabili diagnosticul final.

În cadrul grupului de câini cu crize epileptice generalizate ($n=31$), am detectat în medie 11.645 ± 3.062 vârfuri, 7.290 ± 3.830 polivârfuri și 5.354 ± 2.163 complexe vârf-undă, valori net mai mari decât la cei cu atacuri focale. La câinii cu crize focale și generalizate, sau cu tendință de generalizare ($n=6$), s-au înregistrat 9.333 ± 1.706 vârfuri, 11.166 ± 7.240 polivârfuri, 1.833 ± 1.833 complexe vârf-undă.

Cele mai ridicate valori ale DEI au fost obținute la pacienții cu istoric de status epileptic ($n=13$): 16.076 ± 6.258 vârfuri, 11.692 ± 4.979 polivârfuri și 16.923 ± 6.955 complexe vârf-undă. Deloc surprinzătoare, această constatare reflectă faptul că chiar dacă pacientul a ieșit din activitatea convulsivă vizibilă clinic, dacă atacul epileptic este unul prelungit (în acest caz status epileptic), activitatea bioelectrică cerebrală păstrează un caracter modificat pentru o perioadă lungă de timp (DeLorenzo, 1998, Shah, 2009).

Până în prezent, niciun studiu nu a cuantificat activitatea epileptică subclinică la câini după oprirea statusului epileptic, dar este acceptat faptul că în crizele de o intensitate ridicată pot exista deficite neurologice clinice tranzitorii care dispar după câteva zile. Este posibil ca aceste deficite să fie explicate fie prin efortul neuronal desfășurat în timpul atacului epileptic, dar la fel de bine el ar putea fi expresia unui moment epileptic subclinic nonconvulsiv (identificabil pe EEG prin prezența în număr mare a DEI) (Granum, 2019). Literatura este parcimonioasă în explicarea acestei paradigme: atacurile nonconvulsive au fost urmărite doar în proximitatea imediată a statusului epileptic (din perspectivă preponderent terapeutică) și nu s-a urmărit cantitativ evoluția DEI la o perioadă care este clinic separată de statusul epileptic, dar totuși în proximitatea lui. O astfel de urmărire poate oferi răspuns atât pentru medicul clinician în diagnosticarea ori a unui status epileptic nonconvulsiv, ori în diagnosticarea unui atac parțial subclinic - ca sechelă a statusului epileptic, ori ca o restabilire graduală a activității normale neuronale în lipsa deficitelor neurologice descrise de literatură (în acest caz așteptându-ne la o scădere progresivă a DEI odată cu trecerea timpului).

La compararea între grupuri în funcție de semiologie, frecvența DEI nu prezintă semnificație statistică, cu excepția a două cazuri: la câinii cu atacuri epileptice focale vârfulurile sunt mai frecvente decât polivârfulurile ($p < 0.05$), iar la câinii cu atacuri generalizate există semnificație statistică privind frecvența vârfulurilor comparată cu cea a polivârfulurilor ($p < 0.05$), respectiv frecvența complexelor vârf-undă, cu vârfulurile ($p < 0.001$).

Când datele au fost comparate în funcție de etiologia și semiologia crizelor epileptice, grupurile s-au divizat, așa încât singura categorie la care am obținut semnificație statistică a fost pe un număr de 17 câini cu epilepsie idiopatică, forma generalizată $p < 0.05$, respectiv $p < 0.001$ vârfulurile având o frecvență mai mare decât polivârfulurile și decât complexele vârf-undă.

După dovedirea coexistenței DEI pe același traseu EEG, un scop important al cercetării noastre a fost reprezentat de identificarea unei relații de corelație între DEI. Analiza datelor obținute a pus în evidență o corelație pozitivă medie între prezența vârfulurilor și a polivârfulurilor, corelație cu semnificație statistică înaltă ($r = 0.545$, $p = 0.001$). Privind din acest unghi, este posibil ca prezența polivârfulurilor să fie condiționată de existența vârfulurilor mai mult decât ca polivârfulurile să se producă independent de vârfuluri. În acest raționament, credem că polivârfulurile sunt mai degrabă rezultatul unei succesiuni de vârfuluri (privite ca evenimente singulare), dar care sunt apropiate temporal suficient de mult încât să se identifice drept DEI de sine stătător pe înregistrarea EEG. Lipsa unei corelații între existența vârfulurilor și a vârf-unde, precum și numărul scăzut de complexe vârf-undă identificate în traseul câinilor cu epilepsie idiopatică sugerează faptul că DEI vârf undă trebuie mai degrabă privită ca un grafoelement cu origine spontană și independentă de celelalte grafoelemente.

În acest studiu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește numărul de descărcări epileptice interictale de tipul vârfulurilor, polivârfulurilor și complexelor vârf-undă, între grupuri. Analiza înregistrărilor EEG în funcție de etiologia și semiologia epilepsiei a arătat variabilitatea grafoelementelor la câinii cu epilepsie focală sau generalizată, idiopatică, structurală sau reactivă.

Totuși, absența DEI pe parcursul unei înregistrări EEG de 30 de minute nu exclude epilepsia (Mesraoua B., 2019).

5.4. Concluzii

5.4. Conclusions

O definiție exactă a fenotipului unei tulburări epileptice trebuie să includă date EEG obținute și interpretate de un neurolog specializat în epilepsie, mai ales în cazul etiologiei genetice (Hülsmeier, 2015). Sunt necesare studii suplimentare pe un eșantion mai mare de animale cu diverse tulburări neurologice pentru a evalua utilitatea acestui protocol în diagnosticul crizelor de diverse origini. Epilepsia joacă un rol important în medicina translațională. Totuși, până când EEG nu va deveni o procedură complet standardizată în medicina veterinară, rezultatele nu vor fi transferate în domeniul epileptologiei umane și veterinare.

O altă concluzie ce poate fi importantă și utilă diagnosticului pacienților cu epilepsie idiopatică este faptul că prin această corelație (chiar în lipsa demonstrării cauzalității directe) prezența doar a vârfurilor la un pacient cu simptomatologie epileptică și negativ la celelalte teste de diagnostic este suficientă pentru diagnosticarea epilepsiei idiopatice

CAPITOLUL 6: Particularități electroencefalografice în epilepsia idiopatică canină: Criza focală motorie care imită sindromul de tremor idiopatic al capului la câine

CHAPTER 6: Electroencephalographic features of idiopathic epilepsy in dogs: Complex Partial Motor Seizure Mimicking Canine Idiopathic Head Tremor Syndrome in a Dog

Sindromul de tremor idiopatic al capului la câine reprezintă o afecțiune caracterizată printr-o mișcare episodică, necontrolată, orizontală ("nu-nu"), verticală ("da-da") sau de rotație a capului la câini; afectează adulții tineri, se manifestă atunci când un câine este mai puțin activ sau în repaus și se oprește după aplicarea unui stimul. Această afecțiune poate fi expresia unei epilepsii parțiale. Până în prezent, există un număr limitat de cazuri de tremor idiopatic al capului în care a fost realizată o înregistrare electroencefalografică. În această lucrare descriem un câine cu simptome clinice de tremor idiopatic al capului, la care a fost identificat un nou model de descărcări epileptice interictale.

Sindromul tremorului capului idiopatic canin reprezintă o afecțiune benignă caracterizată printr-o mișcare episodică, necontrolată a capului. În ciuda faptului că starea ar putea fi o expresie a unei epilepsii motorii parțiale, până în prezent, există un număr limitat de rapoarte care descriu caracteristicile electroencefalografice. În acest raport, descriem cazul unui câine diagnosticat cu epilepsie motorie parțială asemănătoare simptomatologiei CIHTS, cu un nou grafoelement electroencefalografic: complex vârf-undă lentă, similar cu cel al sindromului Lennox-Gastaut la oameni. Totodată este descrisă și eficacitatea terapiei cu fenobarbital pe o perioadă de doi ani.

Sindromul de tremor idiopatic al capului canin (CIHTS) reprezintă o afecțiune benignă caracterizată printr-o mișcare episodică, necontrolată orizontală („nu”) sau verticală („da”) sau rotativă a capului (Shell et al., 2015). Alți termeni pentru această afecțiune includ: „head-bobber” și mioclonia posturală repetitivă. Afecțiunea nu are o etiologie cunoscută, dar unele leziuni talamice ar putea fi asociate cu o simptomatologie similară.

Episoadele debutează în momentele în care un câine este mai puțin activ sau în repaus, sugerând că acestea pot fi o manifestare a tremorului postural (Cerde-Gonzalez, 2021). Ipoteza tremorului postural a fost privilegiată și datorită faptului că în timpul fenomenologiei animalele par a fi alerte/conștiente, activitatea motorie poate fi încetată în urma aplicării unor stimuli, precum și a faptului că animalul poate merge și răspunde la comenzi (Cerde-Gonzalez, 2021). Afecțiunea a fost descrisă la Doberman Pincher, Bulldog englez (Lowrie și Garosi, 2016; Shell, 2015, Wolf, 2011) dar și alte rase pot fi

afectate, cu o vârstă medie de debut de 3 ani și 3 luni (interval 3 luni până la 12 ani) (Cerde-Gonzalez, 2021). La jumătate dintre pacienți simptomele dispar pe parcursul vieții (Wolf et al., 2011). Durata unui episod CIHTS durează de la câteva secunde la câteva ore (de obicei mai puțin de 5 minute) și frecvența lor în timp este variabilă.

Datorită apariției sale episodice și a statusului fizic general și neurologic normale între episoade, dar și datorită faptului că analiza lichidului cefalorahidian nu prezintă modificări, iar examenul imagistic avansat este normal, ar putea fi luată în considerare și o criză epileptică parțială, deși eficiența medicamentelor antiepileptice în tratarea afecțiunii este discutabilă (Shell et al., 2015). Identificarea unei activități epileptiforme echivoce în timpul EEG interictal la câinii cu sindromul tremorului capului nu a avut întotdeauna succes (Cerde-Gonzalez, 2021). Pe de altă parte, la unii câini cu tremor idiopatic al capului a fost identificat un nou model EEG sugerându-se reclasificarea acestei afecțiuni medicale ca sindrom epileptic (Richter et al., 2015). Până în prezent, rapoartele disponibile cu rezultate electroencefalografice pozitive la câinii cu această afecțiune sunt limitate; prin urmare, sunt necesare investigații EEG suplimentare în timpul și după episoadele de tremor al capului.

În această lucrare descriem un nou model electroencefalografic observat la un câine cu o simptomatologie clinică sugestivă pentru sindromul de tremor idiopatic al capului.

6.1. Descrierea cazului

6.1. Case description

Un mascul intact metis Bichon Frise, cu vârsta de 1.5 ani, 7.4 kg, a fost internat în Serviciul de Neurologie al Spitalului Clinic pentru Animale de Companie Iași, pentru evaluarea unor episoade recurente de tremor al capului. Câinele a avut un istoric de trei luni de mișcări involuntare, recurente, verticale și orizontale ale capului. Frecvența episoadelor a crescut de la două episoade pe săptămână, la mai multe episoade în câteva ore. Fiecare episod a avut o durată de la 3 minute la până la 5 ore. Proprietarul a descris că majoritatea episoadelor au avut loc atunci când câinele era culcat, dar treaz și s-au caracterizat în principal printr-o mișcare „da” a capului cu doar câteva episoade cu mișcări „nu” ale capului. Încetarea episoadelor de activitate motorie a fost indusă atunci când atenția câinelui a fost distrasă, dar în unele cazuri, un nou episod a început după câteva secunde.

Proprietarul a descris că în urmă cu o săptămână, câinele a manifestat un episod lung de tremor al capului (> 1 oră) și i-a fost administrat de către medicul veterinar Diazepam 0,5 mg/kg intrarectal. După administrarea diazepamului, tremorul capului a încetat, dar un nou episod a apărut în mai puțin de 30 de minute.

6.2. Material și metodă

6.2. Materials and Method

La internare, examenul fizic general și examenul neurologic au fost normale. Nu s-au observat anomalii la analizele de sânge – hemoleucogramă completă, biochimie serică, iar la radiografia toracică, ecografia abdominală (aparatură cu ultrasunete LogiqV5 echipat cu o sondă phased-array de 4–8 MHz, General Electric Medical Systems, Wuxi, China) examenul ECG cu șase derivații pe 5 minute (ECG; aparat ECG PolySpectrum 8 V, Neurosoft, Ivanovo, Rusia) rezultatele au fost normale. Tensiunea arterială a fost evaluată conform metodologiei descrise anterior (Musteata et al., 2020), iar pacientul a fost considerat normotensiv, cu o tensiune arterială sistolică (medie (m) $\pm$ abatere standard (SD)) de 123 ± 9 mmHg și tensiune arterială diastolică ($m \pm SD$) de 73 ± 2 mmHg. A fost propusă puncția și analiza lichidului cefalorahidian, un studiu de rezonanță magnetică cerebrală (RMN) și un examen EEG. Proprietarul a declinat examenul RMN. Proba LCR a fost prelevată prin puncție în spațiul atlantooccipital, sub anestezie generală cu xilazină (Xylazin Bio, Bioveta a.s., Komenského, Republica Cehă) 1 mg/kg și ketamină (Ketamine, Kepro, Deventer, Olanda) 0,1 mg/kg inj. IV. LCR a fost considerat normal din punct de vedere al numărului de celule (2 celule/mL, valoare de referință <5 celule/mL și al nivelului de proteine (10 mg/L, valoare de referință <300 mg/L (Di Terlizzi, 2009).

Testele electrofiziologice au fost efectuate după două zile, sub sedare cu xilazină (Xylazin Bio, Bioveta a.s., Komenského, Republica Cehă) 1 mg/kg folosind electroencefalograficul Neurofax (Nihon Kohden, Tokyo, Japonia). După sedare, biopotențialele au fost achiziționate timp de minim 30 de minute cu electrozi subdermici de $0,22 \times 22,5$ mm și 1,5 mm (oțel inoxidabil) (NE-224S EEG, Nihon Kohden, Tokyo, Japonia). În final a fost înregistrat un EEG de 30 de minute cu o examinare pe 9 canale. Electrozii au fost plasați conform protocoalelor descrise anterior (Wrzosek, M., 2017, Pellegrino F.C., 2004). astfel: F3, F4 C3, C4, Cz, O1 și O2 în montaj monopolar cu electrozi de referință (A1, A2) plasați pe urechea corespunzătoare. Pentru montajul bipolar electrodul de referință a fost plasat pe osul nazal. Parametrii utilizați pentru fiecare înregistrare electroencefalografică au fost: sensibilitate 75 mV, constantă de timp 0,3 s, trecerea filtrului sus 70 Hz, trecerea filtrului jos 30 Hz și impedanța electrodului $<10 \Omega$.

6.3. Rezultate și discuții

6.3. Results and Discussion

În timpul sedării, înregistrarea EEG a fost caracterizată printr-o activitate de fundal normală, de amplitudine joasă și frecvență înaltă (frecvență >8 Hz, amplitudine $10\text{--}20\mu\text{V}$). De asemenea, am observat și două descărcări epileptice interictale de tip vârf pe parcursul a 15 minute de înregistrare (Figura 6.1).

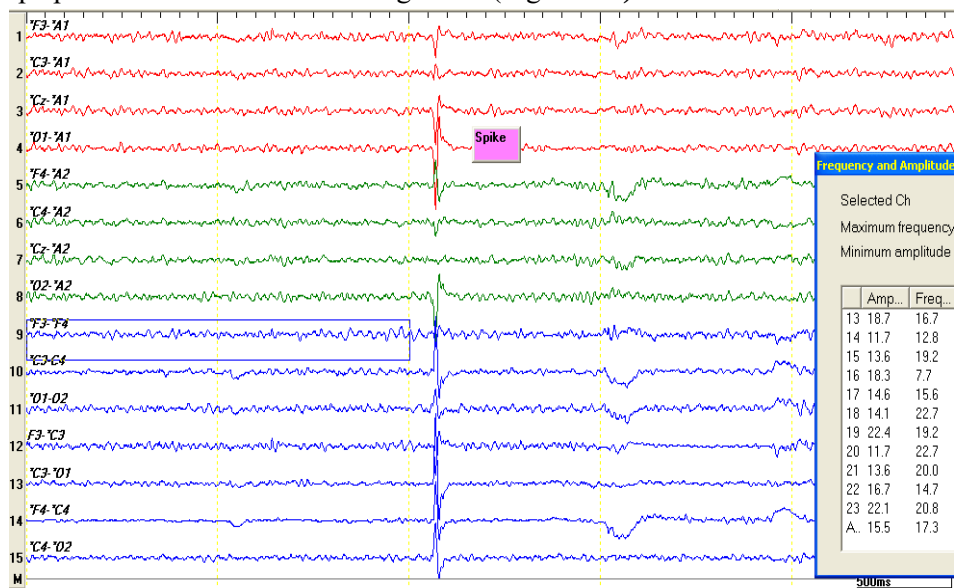


Figura 6.1. Activitate de fundal normală, cu o frecvență medie de 17.3 Hz și amplitudine sub 20 V (chenarul albastru) întreruptă brusc de o descărcare interictală de tip vârf, care se distinge clar de restul activității, în a treia secundă de înregistrare. (Original)

Figure 6.1. Normal background activity with a mean frequency of 17.3 Hz and amplitude below 20 V (blue border) abruptly interrupted by a spike-like interictal discharge, clearly distinguishable from the rest of the activity, in the third second of the recording.

În timpul trezirii, odată ce animalul a reușit să-și susțină capul și să fie vigilent și receptiv la stimuli din mediu (< 20 de secunde) s-a observat o activitate ritmică reprezentată de complexe spike-wave (SWC), cu frecvența de 1,5-2 Hz și amplitudinea de până la $400\mu\text{V}$, atât în montajele monopolare, cât și în cele bipolare (Figurile 6.2, 6.3, 6.4, 6.5).

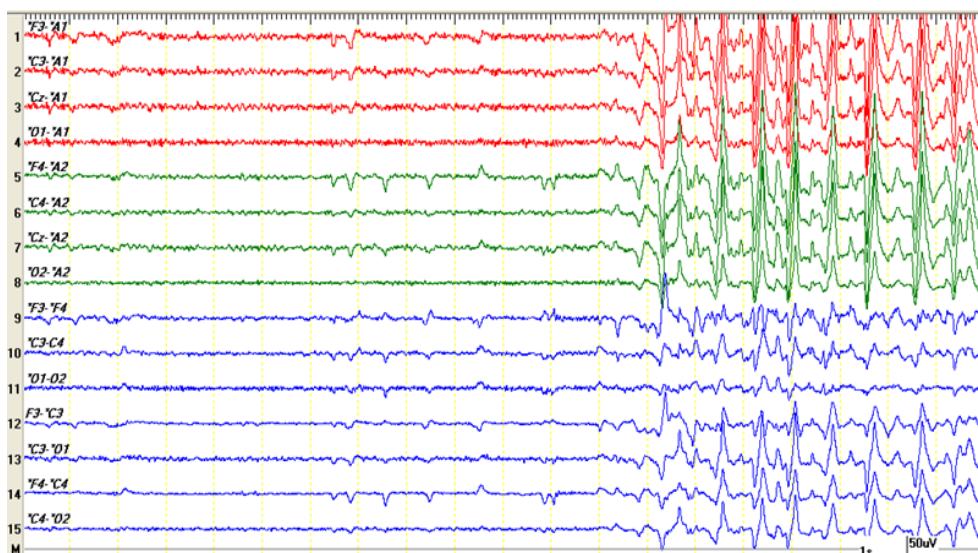


Figura 6.2. Traseul de 20 de secunde relevă trecerea dintr-o activitate de fond normală, hipovoltată, tipică trezirii din anestezie, într-o activitate cerebrală hipervoltată, de frecvență joasă, cu morfologia descărcărilor interictale de tip vârf-undă, atât în montaj referențial (roșu și verde), cât și bipolar (albastru). (Original)

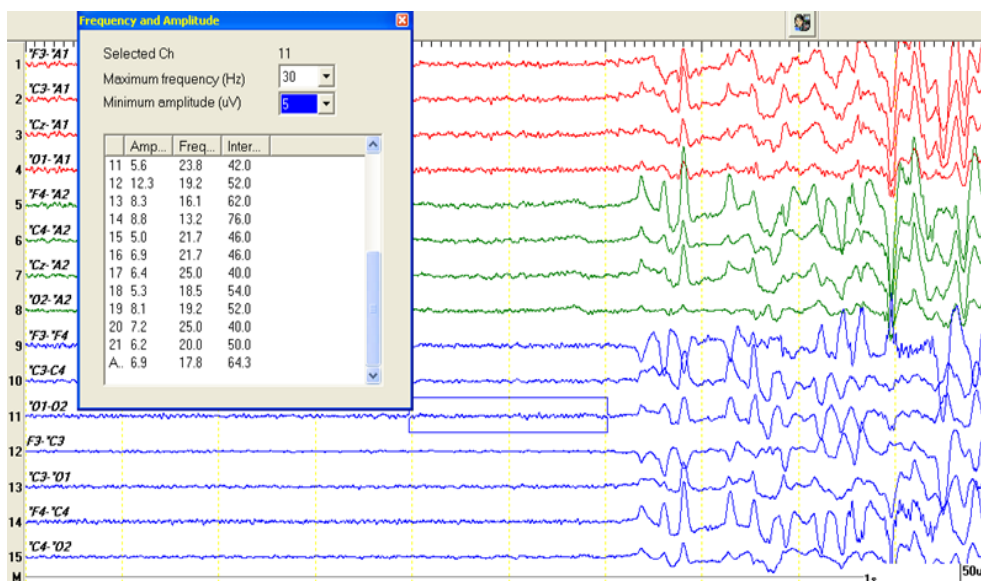


Figura 6.3. Detaliu de 10 secunde al traseului prezentat în figura precedentă. Activitatea normală în timpul trezirii din anestezie este tradusă prin ritm Beta, cu frecvență de peste 13 Hz, cu amplitudini joase, așa cum este prezentată în chenarul albastru. Se distinge clar modificarea ritmică a activității cerebrale în ultimele 4 secunde, prin creșterea bruscă a amplitudinii și scăderea frecvenței undelor. (Original)

Figure 6.2. The 20-second trace reveals the transition from a normal, hypovoltage background activity, typical of awakening from anesthesia, to a hypervoltage, low-frequency brain activity with the morphology of interictal spike-wave discharges, both in the referential montage (red and green), as well as bipolar (blue).

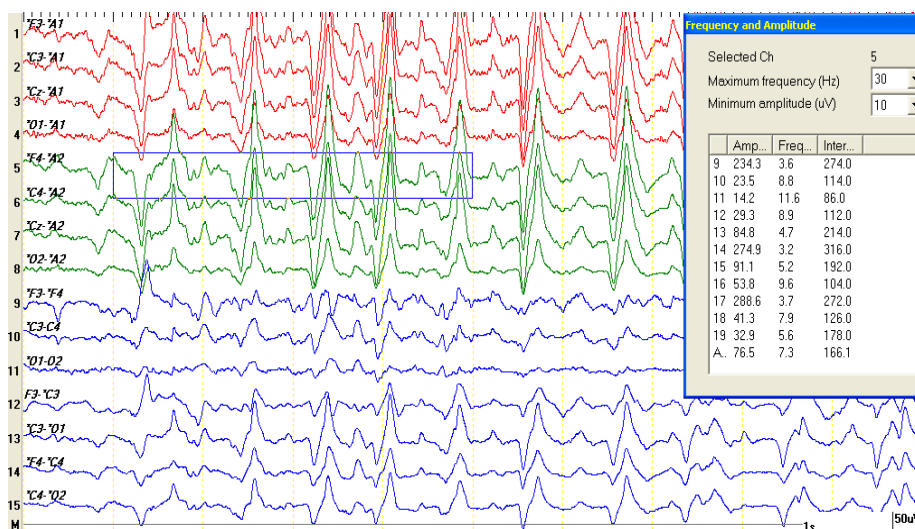


Figura 6.4. Detaliu privind morfologia undelor - Grafoelementele specifice activității epileptiforme, de tip vârf-undă, sub aspectul valorilor de amplitudine și frecvență. Componenta de vârf depășește 200 de μV și se observă cel mai ușor în montajul referențial cu precădere în regiunile frontale și centrale, în timp ce frecvența undelor se păstrează la niveluri joase, de sub 10 Herti, pe toate derivațiile. (Original)

Figure 6.4. Detail regarding the morphology of the waves - The graphoelements specific to the epileptiform activity, the spike and waves, in terms of amplitude and frequency values. The peak component exceeds 200 μV and is most easily seen in the referential montage mainly in the frontal and central regions, while the wave frequency is kept at low levels below 10 Hertz on all leads.

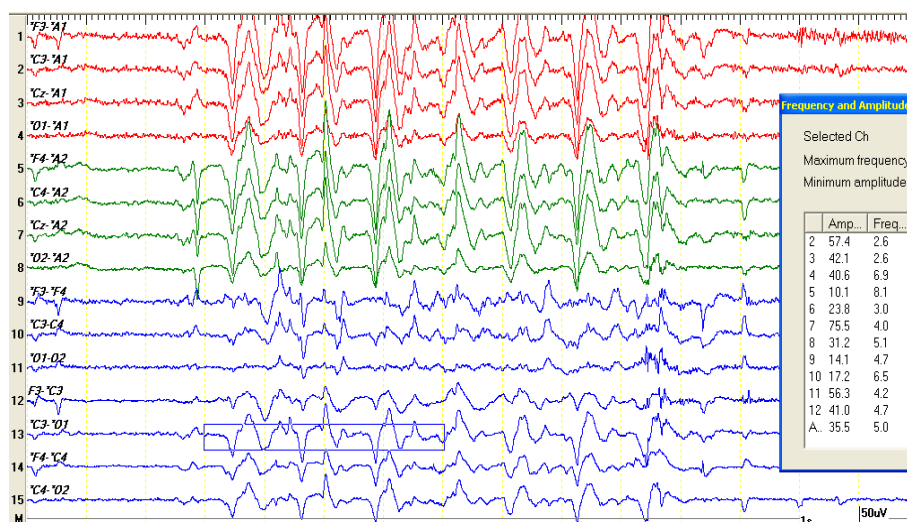


Figura 6.5.- Electroencefalograma la un câine cu simptome clinice asemănătoare cu tremorul idiopatic al capului, în timpul recuperării după sedarea cu xilazină. Montaj monopolar (urechi ca referință A1, A2) și bipolar. Momentele Vârf-undă vizibile pe EEG au coincis cu prezența mișcărilor „da-da” ale capului, similare cu cele descrise în anamneză.

Figure 6.5.- Electroencephalogram in a dog with clinical symptoms similar to idiopathic head tremor, during recovery from xylazine sedation. Monopolar (ears as reference - A1, A2) and bipolar montage. Spike and wave moments visible on the EEG coincided with the presence of "yes-yes" head movements, similar to those described in the anamnesis.

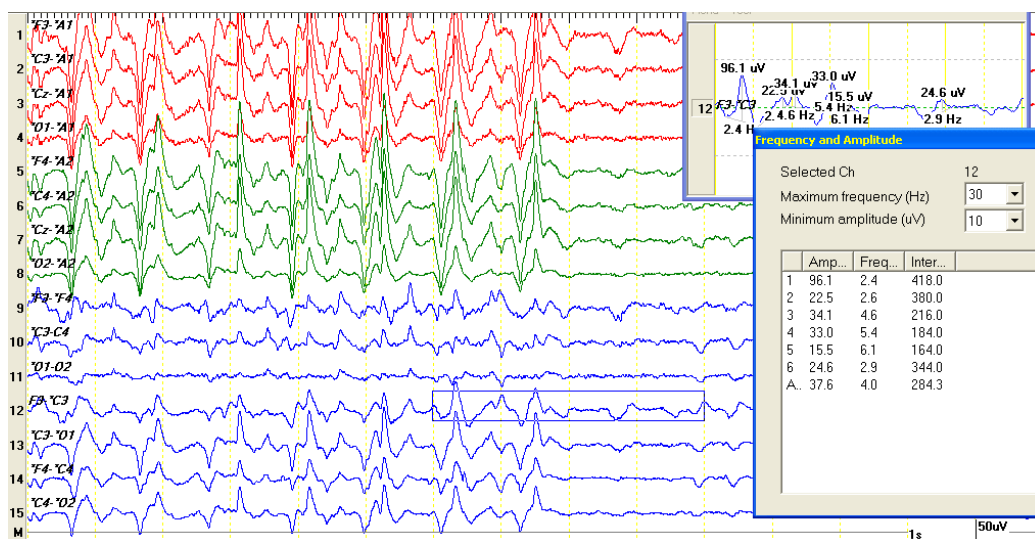


Figura 6.6. Complexe vârf-undă lente, în salve, corespundente clinic mișcării verticale a capului, urmate de o activitate cerebrală normală. (Original)

Figure 6.6. Slow spike-wave complexes, in bursts, clinically corresponding to the vertical head movement, followed by normal brain activity.

Pe baza datelor clinice, paraclinice și electrodagnostic, a fost stabilit un diagnostic prezumtiv de epilepsie motorie parțială și s-a instituit terapia cu fenobarbital cu o doză de 3 mg/kg/12 h PO. (Fenobarbital, Zentiva s.a., București. România). După două săptămâni a fost documentată o fenobarbitalemie normală (29,1 $\mu\text{g/mL}$; intervalul normal 20-35 $\mu\text{g/mL}$) și s-a menținut doza inițială. Pe parcursul anului următor, frecvența episoadelor de tremor capului a scăzut la un episod la fiecare 4 luni și durata acestora a fost mai mică de 3 minute. După un an, proprietarul a scăzut voluntar doza de fenobarbital (3 mg/kg/24 h) și au fost documentate trei episoade într-o singură săptămână. La reevaluarea pacientului s-a determinat fenobarbitalemia, care se afla în afara limitelor terapeutice ($< 5 \mu\text{g/mL}$). Proprietarul a fost instruit să mențină doza prescrisă, iar în următoarele 13 luni câinele a manifestat doar două episoade, cu durata de mai puțin de 2 minute fiecare.

În acest studiu descriem un câine cu o presupusă criză motorie parțială care imită clinic sindromul de tremor idiopatic al capului. Grafoelementele epileptice au fost reprezentate de complexe vârf-undă cu amplitudine mare și frecvență foarte joasă, de 1,5-2 Hz, corespunzând clinic unei mișcări „da-da” a capului.

Tremorul capului poate fi observat în diferite afecțiuni structurale ale sistemului nervos central (creier și porțiunea cervicală a măduvei spinării), atât la câini (Loughin, 2016, Wrzosek, 2015) cât și la pisici și la oameni (Omata, 2011). În toate aceste situații însă, există și alte deficite neurologice între episoadele de tremor capului. Mai mult, tremorul capului poate fi întâlnit în condiții excepționale, cum ar fi: stări de boală,

intervenții chirurgicale, unele medicamente, căldura, pseudosarcina sau gestația. Sindromul de tremor idiopatic al capului la câine este o tulburare neprogresivă; prin urmare, calitatea vieții câinilor afectați nu este afectată de obicei (Santafort, 2022), chiar dacă un episod lung poate fi perceput ca un stres atât pentru animal, cât și pentru proprietar. Prin apariția sa episodică, sindromul de tremor idiopatic al capului se poate asemana cu evenimentele epileptice și diskinetice; în consecință, au fost folosite multiple medicamente antiepileptice în încercarea de a scădea frecvența și intensitatea episoadelor. Din păcate, eficacitatea terapeutică raportată a anticonvulsivantelor pare a fi una nesatisfăcătoare.

Examinarea EEG este o recomandare a International Task Force in Veterinary Epilepsy în protocolul de diagnostic al unui pacient cu presupusă epilepsie idiopatică (De Risio et al., 2015). Cu toate acestea, lipsa standardizării sau disponibilitatea redusă a echipamentului fac ca tehnica să nu fie utilizată în mod obișnuit în diagnosticarea tulburărilor epileptice, diskinetice sau a altor tulburări cerebrale. Într-un studiu efectuat la zece câini cu sindromul tremorului idiopatic al capului, s-au observat descărcări predominante în partea dreaptă, cu frecvența de 6 Hz asociate cu tremorul capului în timpul ictusului în 3 cazuri și într-un alt caz s-a înregistrat un model de tip polivârf-undă de 12-14 Hz. Pe baza acestor constatări, autorii sugerează reclasificarea sindromului tremorului idiopatic al capului la unii câini ca un sindrom epileptic cu debut focal, reprezentat enlectroencefalografic de complexe vârf-undă de 6 Hz (Richter, 2015).

La câinele din acest studiu, descărcările epileptice EEG au fost caracterizate printr-un complex de descărcări de tip vârf-undă cu o amplitudine mare și frecvență foarte scăzută (< 2 Hz). Undele de frecvență foarte joasă au fost raportate anterior atât în medicina umană, cât și în medicina veterinară. Descărcări vârf-undă de 4 Hz, sugestive pentru epilepsia cu absențe mioclonice la om, au fost raportate în crizele de tipul absențelor la un câine Chihuahua (Poma et al., 2010), corelate cu episoade de contracții intermitente ale membrelor posterioare, mișcări spasmodice ale capului, cu afectare comportamentală – aspect de animal „absent”. Autorii afirmă că modelul vârf-undă de 4 Hz identificat se aseamănă cu complexe vârf-undă de 3-4.5 Hz observate în absențele epileptice tipice umane.

Pe de altă parte, crizele de absență atipice, cu o frecvență mai mică a complexelor vârf-undă ($< 2,5$ Hz) sunt observate la pacienții umani în epilepsii simptomatice și tulburări de cogniție (de exemplu, sindromul Lennox-Gastaut). Anomaliile EEG caracteristice în sindromul Lennox-Gastaut sunt reprezentate de: salve de vârf-unde lente difuze de 2–2,5 cicluri/s în EEG interictal, când pacientul este treaz, sau salve de unde ritmice rapide și polivârfuri lente și ritmuri rapide generalizate la aproximativ 10 cicluri/s în timpul somnului (Arzimanoglou et al., 2009). În cazul nostru nu a fost identificată nicio afectare cognitivă în timpul examinărilor și nici nu a fost raportată de către proprietar, nefiind observate alte componente motorii în timpul

episoadelor de tremor capului. Cu toate acestea, este discutabil dacă mișcările limbii (observate atât în videoclipurile furnizate de proprietar, cât și în timpul episoadelor de înregistrare EEG) sunt echivalente cu automatismele epileptice motorii.

La câinele din acest studiu, terapia cu fenobarbital a fost eficientă și a oferit un bun control al episoadelor cât timp aparținătorul a respectat doza recomandată. Interesant este că în al doilea an după prezentarea inițială, frecvența episoadelor a scăzut dramatic (fără episoade epileptice documentate pentru mai mult de șapte luni). Sindromul de tremor idiopatic al capului la câine este frecvent raportat la câinii tineri (în jur de 3 ani) și afecțiunea pare să dispară de la sine în timp. În această lumină, câinele nostru ar putea avea același curs clinic și nu va fi necesar niciun medicament antiepileptic în viitor. Într-un astfel de scenariu, un sindrom de tremor idiopatic al capului cu componentă epileptică (complex vârf- undă de joasă frecvență pe EEG) ar trebui luat în considerare pe diferențial pe un loc mai sus decât epilepsia motorie parțială care imită sindromul de tremor idiopatic al capului la câine.

Limitarea studiului nostru este reprezentată de absența studiului RMN pentru a exclude o potențială etiologie structurală a creierului/măduvei spinării cervicale (tumori, inflamații, anomalii etc.). Cu toate acestea, oricare dintre aceste ipoteze ar fi evoluat în timp, ar fi fost însoțite de alte deficite neurologice permanente suplimentare. La câinele prezentat, după mai bine de doi ani, nu au apărut deficite neurologice și nu a fost administrat niciun alt medicament capabil să mascheze/suprime simptomatologia în afara fenobarbitalului, acest fapt susținând diagnosticul inițial.

6.4. Concluzii

6.4. Conclusions

În acest studiu descriem un câine cu epilepsie motorie cu un model electroencefalografic cu frecvență foarte joasă, care mimează sindromul de tremor idiopatic al capului. Datele noastre contribuie la numărul limitat de rapoarte care documentează sindromul tremorului capului idiopatic la câini și descriu o nouă caracteristică EEG, similară cu cea a sindromului Lennox-Gastaut la om. Terapia cu fenobarbital a oferit un răspuns clinic eficient.

CAPITOLUL 7: CONCLUZII FINALE

1. EEG este metoda standard utilizată pentru investigarea funcțională a creierului și este deosebit de valoroasă pentru înțelegerea fiziopatologiei crizelor epileptice. Prin urmare, informațiile obținute din EEG joacă un rol crucial în confirmarea diagnosticului de epilepsie și în evaluarea eficacității tratamentului antiepileptic.

2. Lucrarea prezintă principiile analizei vizuale a activității cerebrale de fond la câinii sănătoși anesteziați și are ca scop facilitarea recunoașterii și excluderii artefactelor de înregistrare EEG, apoi detectarea și interpretarea evenimentelor tranzitorii suprapuse care apar în timpul anesteziei și somnului.

3. Evenimentele tranzitorii fiziologice apar în timpul somnului, se suprapun activității de fond și sunt reprezentate de: fusurile de somn, complexe K și undele Vertex. Modificările în frecvența și amplitudinea traseelor EEG sunt observate, de regulă, numai în procese patologice.

4. Eliminarea artefactelor este crucială pentru analiza electroencefalogramelor. Acestea pot fi induse de activitatea musculară (mișcarea musculaturii faciale, a ochilor, urechilor, etc.) sau de câmpurile electromagnetice sau undele GSM de la telefoanele mobile și alți factori legați de electrozi.

5. Coerența cerebrală poate fi determinată prin analiza cantitativă a EEG și deocamdată are importanță doar în materie de cercetare fundamentală în domeniul veterinar, însă poate fi translatată pentru cercetarea tulburărilor de comportament și disfuncției cognitive canine. Utilizând fie electrozii de tip ac subcutanat, fie electrozii-disc, am obținut o valoare superioară a coerenței doar pe canalele frontopolare în benzile de frecvență delta și theta la câinii sănătoși fără sedare. Aceste rezultate deschid noi porți către cercetarea coerenței cerebrale, domeniu care stă la baza studiilor de neurofiziologie și boli degenerative ale creierului.

6. Prin analiza semicantitativă a EEG am urmărit dacă descărcările epileptice interictale pot fi specifice în cele trei forme de epilepsie, în funcție de etiologie sau de semiologie. Astfel, semnificația statistică a datelor a fost obținută doar în cazul epilepticilor idiopatici, în ceea ce privește apariția vârfurilor, care au cea mai mare frecvență, spre deosebire de polivârfuri și de complexe vârf-undă ($p < 0.001$).

7. O altă concluzie ce poate fi importantă și utilă diagnosticului pacienților cu epilepsie idiopatică este faptul că prin corelația obținută (chiar în lipsa demonstrării cauzalității directe) prezența doar a vârfurilor la un pacient cu simptomatologie epileptică și negativ la celelalte teste de diagnostic

poate fi suficientă pentru diagnosticarea epilepsiei idiopatice.

8. Epilepsia poate mima simptomatologia altor afecțiuni; am descoperit un nou model de descărcări epileptice interictale, reprezentat de o activitate cerebrală ritmică, constuită din complexe vârf-undă hipervoltate (până la 400 μ V), cu o frecvență foarte scăzută (1.5-2 Herti) la un câine cu simptome de tremor idiopatic al capului. Aceste tipuri de descărcări se întâlnesc în epileptologia umană, ca fiind grafoelemente specifice crizelor de absență, precum sindromul Lennox-Gastaut.

CHAPTER 7: FINAL CONCLUSIONS

1. EEG is the standard method used for functional investigation of the brain and is particularly valuable for understanding the pathophysiology of epileptic seizures. Therefore, the information obtained from EEG plays a crucial role in confirming the diagnosis of epilepsy and in evaluating the effectiveness of antiepileptic treatment.

2. The paper presents the principles of visual analysis of baseline brain activity in healthy anesthetized dogs and aims to facilitate the recognition and exclusion of EEG recording artifacts, as well as the detection and interpretation of superimposed transient events that occur during anesthesia and sleep.

3. Physiological transient events occur during sleep, overlap with baseline activity, and are represented by: sleep spindles, K complexes, and Vertex waves. Changes in the frequency and amplitude of EEG traces are usually observed only in pathological processes.

4. Artifact elimination is crucial for the analysis of electroencephalograms. These can be induced by muscle activity (movement of facial muscles, eyes, ears, etc.) or by electromagnetic fields or GSM waves from mobile phones and other factors related to electrodes.

5. Brain coherence can be determined through quantitative EEG analysis and currently is of importance only in basic research in the veterinary field, but it can be translated for research into behavioral disorders and canine cognitive dysfunction. Using either subcutaneous needle electrodes or disc electrodes, we obtained a higher coherence value only on the frontopolar channels in the delta and theta frequency bands in healthy unsedated dogs. These results open new doors for brain coherence research, a field that underpins studies of neurophysiology and degenerative brain diseases.

6. Through semi-quantitative analysis of EEG, we investigated whether

interictal epileptic discharges could be specific in the three forms of epilepsy, depending on etiology or semiology. Thus, statistical significance of the data was obtained only in the case of idiopathic epileptics, regarding the occurrence of spikes, which have the highest frequency, as opposed to polyspikes and spike-wave complexes ($p < 0.001$).

7. Another conclusion that may be important and useful for the diagnosis of patients with idiopathic epilepsy is that through the correlation obtained (even in the absence of demonstrating direct causality), the presence of spikes alone in a patient with epileptic symptoms and negative on other diagnostic tests may be sufficient for diagnosing idiopathic epilepsy.

8. Epilepsy can mimic the symptoms of other conditions; we discovered a new model of interictal epileptic discharges, represented by a rhythmic brain activity, consisting of hypervoltage spike-wave complexes (up to 400 μV), with a very low frequency (1.5-2 Hertz) in a dog with symptoms of idiopathic head tremor. These types of discharges are encountered in human epileptology as specific graph elements of absence seizures, such as the Lennox-Gastaut syndrome.

BIBLIOGRAFIE REFERENCES

1. Acharya, Jayant N., și Vinita J. Acharya. „Overview of EEG Montages and Principles of Localization”. *Journal of Clinical Neurophysiology* 36, nr. 5 (septembrie 2019): 325–29. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000538>.
2. Akos, Pákozdy, Johann G. Thalhammer, Michael Leschnik, și Péter Halász. „Electroencephalographic Examination of Epileptic Dogs under Propofol Restraint”. *Acta Veterinaria Hungarica* 60, nr. 3 (septembrie 2012): 309–24. <https://doi.org/10.1556/AVet.2012.026>.
3. *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. Elsevier, 2012. <https://doi.org/10.1016/C2010-0-65599-4>.
4. Arai, Miyako, Yuta Kudo, și Norihisa Miki. „Polymer-based candle-shaped microneedle electrodes for electroencephalography on hairy skin”. *Japanese Journal of Applied Physics* 55, nr. 6S1 (1 iunie 2016): 06GP16. <https://doi.org/10.7567/JJAP.55.06GP16>.
5. Armasu, Mihaela, Gabriela Dumitrita Stanciu, Mihai Musteata, Gheorghe Solcan, și Diana Mocanu. „Electroencephalographic Aspects in Dogs with Congenital Hydrocephalus”. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine* 71, nr. 2 (28 noiembrie 2014): 305–12. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:10289>.
6. Armașu, M., R.M.A. Packer, S. Cook, G. Solcan, și H.A. Volk. „An Exploratory Study Using a Statistical Approach as a Platform for Clinical Reasoning in Canine Epilepsy”. *The Veterinary Journal* 202, nr. 2 (noiembrie 2014): 292–96. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.08.008>.
7. Arzimanoglou, Alexis, Jacqueline French, Warren T Blume, J Helen Cross, Jan-Peter Ernst, Martha Feucht, Pierre Genton, et al. „Lennox-Gastaut Syndrome: A Consensus Approach on Diagnosis, Assessment, Management, and Trial Methodology”. *The Lancet Neurology* 8, nr. 1 (ianuarie 2009): 82–93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70292-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70292-8).
8. Asadi-Pooya, Ali A., și Michael R. Sperling. „Normal Awake, Drowsy, and Sleep EEG Patterns That Might Be Overinterpreted as Abnormal”. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 36, nr. 4 (iulie 2019): 250–56. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000585>.
9. Başar, E., C. Başar-Eroglu, S. Karakaş, și M. Schürmann. „Gamma, Alpha, Delta, and Theta Oscillations Govern Cognitive Processes”. *International Journal of*

- Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology* 39, nr. 2–3 (ianuarie 2001): 241–48. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(00\)00145-8](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(00)00145-8).
10. Belanger, Janelle M., Tiina Heinonen, Thomas R. Famula, Paul J. J. Mandigers, Peter A. Leegwater, Marjo K. Hytönen, Hannes Lohi, și Anita M. Oberbauer. „Validation of a Chromosome 14 Risk Haplotype for Idiopathic Epilepsy in the Belgian Shepherd Dog Found to Be Associated with an Insertion in the RAPGEF5 Gene”. *Genes* 13, nr. 7 (23 iunie 2022): 1124. <https://doi.org/10.3390/genes13071124>.
 11. Berendt, M., C. H. Gulløv, și M. Fredholm. „Focal Epilepsy in the Belgian Shepherd: Evidence for Simple Mendelian Inheritance”. *Journal of Small Animal Practice* 50, nr. 12 (decembrie 2009): 655–61. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00849.x>.
 12. Berendt, M., H. Høgenhaven, A. Flagstad, și M. Dam. „Electroencephalography in Dogs with Epilepsy: Similarities between Human and Canine Findings”. *Acta Neurologica Scandinavica* 99, nr. 5 (mai 1999): 276–83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb00676.x>.
 13. Berendt, Mette, Robyn G. Farquhar, Paul J. J. Mandigers, Akos Pakozdy, Sofie F. M. Bhatti, Luisa De Risio, Andrea Fischer, et al. „International Veterinary Epilepsy Task Force Consensus Report on Epilepsy Definition, Classification and Terminology in Companion Animals”. *BMC Veterinary Research* 11 (28 august 2015): 182. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0461-2>.
 14. Bergamasco, L., A. Accatino, L. Priano, G. Neiger-Aeschbacher, S. Cizinauskas, și A. Jaggy. „Quantitative Electroencephalographic Findings in Beagles Anaesthetized with Propofol”. *The Veterinary Journal* 166, nr. 1 (iulie 2003): 58–66. [https://doi.org/10.1016/S1090-0233\(02\)00254-X](https://doi.org/10.1016/S1090-0233(02)00254-X).
 15. Bhatti, Sofie F.M., Luisa De Risio, Karen Muñana, Jacques Penderis, Veronika M. Stein, Andrea Tipold, Mette Berendt, et al. „International Veterinary Epilepsy Task Force Consensus Proposal: Medical Treatment of Canine Epilepsy in Europe”. *BMC Veterinary Research* 11, nr. 1 (decembrie 2015): 176. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0464-z>.
 16. Blaabjerg, Lykke, și Claus B. Juhl. „Hypoglycemia-Induced Changes in the Electroencephalogram”. *Journal of Diabetes Science and Technology* 10, nr. 6 (26 iulie 2016): 1259–67. <https://doi.org/10.1177/1932296816659744>.
 17. Blades Golubovic, Susan, și John H. Rossmeisl. „Status Epilepticus in Dogs and Cats, Part 1: Etiopathogenesis, Epidemiology, and Diagnosis”. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)* 27, nr. 3 (mai 2017): 278–87. <https://doi.org/10.1111/vec.12605>.

18. Blair, Robert D. G. „Temporal Lobe Epilepsy Semiology”. *Epilepsy Research and Treatment* 2012 (7 martie 2012): 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/751510>.
19. Bocheńska, A., M. Kwiatkowska, A. Pomianowski, T. Monowid, și Z. Adamiak. „Electroencephalography Recording Analysis in Monitoring of Canine Idiopathic Epilepsy Treated with Phenobarbital. Pilot Study”. *Polish Journal of Veterinary Sciences* 17, nr. 4 (2014): 717–19. <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0104>.
20. Bongers, Jos, Rodrigo Gutierrez-Quintana, și Catherine Elizabeth Stalín. „Owner’s Perception of Seizure Detection Devices in Idiopathic Epileptic Dogs”. *Frontiers in Veterinary Science* 8 (2021): 792647. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.792647>.
21. Brauer, Christina, Melanie Jambroszyk, și Andrea Tipold. „Metabolic and Toxic Causes of Canine Seizure Disorders: A Retrospective Study of 96 Cases”. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* 187, nr. 2 (februarie 2011): 272–75. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.10.023>.
22. Brauer, Christina, Sabine B.R. Kästner, Karl Rohn, Henning C. Schenk, Julia Tünsmeier, și Andrea Tipold. „Electroencephalographic Recordings in Dogs Suffering from Idiopathic and Symptomatic Epilepsy: Diagnostic Value of Interictal Short Time EEG Protocols Supplemented by Two Activation Techniques”. *The Veterinary Journal* 193, nr. 1 (iulie 2012): 185–92. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.10.006>.
23. Brauer, Christina, Sabine B.R. Kästner, Henning C. Schenk, Julia Tünsmeier, și Andrea Tipold. „Electroencephalographic Recordings in Dogs: Prevention of Muscle Artifacts and Evaluation of Two Activation Techniques in Healthy Individuals”. *Research in Veterinary Science* 90, nr. 2 (aprilie 2011): 306–11. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.06.004>.
24. Brinkmann, Benjamin H., Edward E. Patterson, Charles Vite, Vincent M. Vasoli, Daniel Crepeau, Matt Stead, J. Jeffry Howbert, et al. „Forecasting Seizures Using Intracranial EEG Measures and SVM in Naturally Occurring Canine Epilepsy”. Ediție de Gilles Van Luijckelaar. *PLOS ONE* 10, nr. 8 (4 august 2015): e0133900. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133900>.
25. Bunford, Nóra, Attila Andics, Anna Kis, Ádám Miklósi, și Márta Gácsi. „Canis Familiaris As a Model for Non-Invasive Comparative Neuroscience”. *Trends in Neurosciences* 40, nr. 7 (iulie 2017): 438–52. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.05.003>.
26. Bush, William W., Christina S. Barr, Edwin W. Darrin, Frances S. Shofer, Charles H. Vite, și Sheldon A. Steinberg. „Results of Cerebrospinal Fluid Analysis, Neurologic Examination Findings, and Age at the Onset of Seizures as Predictors for Results of Magnetic Resonance Imaging of the Brain in Dogs Examined Because of Seizures: 115 Cases (1992-2000)”. *Journal of the American Veterinary Medical*

- Association 220, nr. 6 (15 martie 2002): 781–84.
<https://doi.org/10.2460/javma.2002.220.781>.
27. Caricato, Anselmo, Isabella Melchionda, și Massimo Antonelli. „Continuous Electroencephalography Monitoring in Adults in the Intensive Care Unit”. *Critical Care (London, England)* 22, nr. 1 (20 martie 2018): 75.
<https://doi.org/10.1186/s13054-018-1997-x>.
28. Celesia, G. G. and Rong-Chi Chen. “Effects of ketamine on EEG activity in cats and monkeys.” *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 37 4 (1974): 354–53
29. Cerda-Gonzalez, Sofia, Rebecca A. Packer, Laurent Garosi, Mark Lowrie, Paul J. J. Mandigers, Dennis P. O’Brien, și Holger A. Volk. „International Veterinary Canine Dyskinesia Task Force ECVN Consensus Statement: Terminology and Classification”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35, nr. 3 (mai 2021): 1218–30. <https://doi.org/10.1111/jvim.16108>.
30. Chandler, Kate. „Canine Epilepsy: What Can We Learn from Human Seizure Disorders?” *The Veterinary Journal* 172, nr. 2 (septembrie 2006): 207–17.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.07.001>.
31. Charalambous, Marios, Andrea Fischer, Heidrun Potschka, Matthew C. Walker, Robrecht Raedt, Kristl Vonck, Paul Boon, et al. „Translational Veterinary Epilepsy: A Win-Win Situation for Human and Veterinary Neurology”. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* 293 (martie 2023): 105956.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2023.105956>.
32. Charalambous, Marios, Luc Van Ham, Bart J. G. Broeckx, Tom Roggeman, Sofie Carrette, Kristi Vonck, Roelof R. Kervel, Ine Cornelis, și Sofie F. M. Bhatti. „Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Drug-Resistant Idiopathic Epilepsy of Dogs: A Noninvasive Neurostimulation Technique”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34, nr. 6 (noiembrie 2020): 2555–61.
<https://doi.org/10.1111/jvim.15919>.
33. Chen, Chaoyang, Chengpeng Zhou, John M. Cavanaugh, Srinivasu Kallakuri, Alok Desai, Liying Zhang, și Albert I. King. „Quantitative Electroencephalography in a Swine Model of Blast-Induced Brain Injury”. *Brain Injury* 31, nr. 1 (2 ianuarie 2017): 120–26. <https://doi.org/10.1080/02699052.2016.1216603>.
34. Codreanu Mario Darius, Cristian Dana, Ion Alin Bîrțoiu, Iuliana Ionașcu, Călin Șerdean, Alexandru Diaconescu, Radu Constantinescu - *Tratat de ultrasonografie clinică veterinară*, Editura Medicală, 2022. ISBN: 9789733909316

35. Colrain, Ian M. „Sleep and the Brain”. *Neuropsychology Review* 21, nr. 1 (martie 2011): 1–4. <https://doi.org/10.1007/s11065-011-9156-z>.
36. Criswell, E. „*Cram's Introduction to Surface Electromyography*”, 2010. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:106718230>.
37. Czerwik, Adriana, Marta Płonek, Przemysław Podgórski, și Marcin Wrzosek. „Comparison of Electroencephalographic Findings with Hippocampal Magnetic Resonance Imaging Volumetry in Dogs with Idiopathic Epilepsy”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, nr. 6 (noiembrie 2018): 2037–44. <https://doi.org/10.1111/jvim.15323>.
38. Davis, Kathryn A., Beverly K. Sturges, Charles H. Vite, Vanessa Ruedebusch, Gregory Worrell, Andrew B. Gardner, Kent Leyde, W. Douglas Sheffield, și Brian Litt. „A Novel Implanted Device to Wirelessly Record and Analyze Continuous Intracranial Canine EEG”. *Epilepsy Research* 96, nr. 1–2 (septembrie 2011): 116–22. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.05.011>.
39. De Risio, Luisa, Sofie Bhatti, Karen Muñana, Jacques Penderis, Veronika Stein, Andrea Tipold, Mette Berendt, et al. „International Veterinary Epilepsy Task Force Consensus Proposal: Diagnostic Approach to Epilepsy in Dogs”. *BMC Veterinary Research* 11, nr. 1 (decembrie 2015): 148. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0462-1>.
40. Decker, S. L., Fillmore, P. T., & Roberts, A. M. (2017). Coherence: The measurement and application of brain connectivity. *NeuroRegulation*, 4(1), 3–13. <http://dx.doi.org/10.15540/nr.4.1.3>
41. DeLorenzo, R. J., E. J. Waterhouse, A. R. Towne, J. G. Boggs, D. Ko, G. A. DeLorenzo, A. Brown, și L. Garnett. „Persistent Nonconvulsive Status Epilepticus after the Control of Convulsive Status Epilepticus”. *Epilepsia* 39, nr. 8 (august 1998): 833–40. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01177.x>.
42. Deschain, T., J. Fabricius, M. Berendt, M. Fredholm, și P. Karlshov-Mortensen. „The First Genome-wide Association Study Concerning Idiopathic Epilepsy in Petit Basset Griffon Vendeen”. *Animal Genetics* 52, nr. 5 (octombrie 2021): 762–66. <https://doi.org/10.1111/age.13128>.
43. Di Terlizzi, Roberta, și Simon R. Platt. „The Function, Composition and Analysis of Cerebrospinal Fluid in Companion Animals: Part II – Analysis”. *The Veterinary Journal* 180, nr. 1 (aprilie 2009): 15–32. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.11.024>.
44. Driver, C. J., K. Chandler, G. Walmsley, N. Shihab, și H. A. Volk. „The Association between Chiari-like Malformation, Ventriculomegaly and Seizures in Cavalier King Charles Spaniels”. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* 195, nr. 2 (februarie 2013): 235–37. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.05.014>.

- 45.Ebus, S., J. Arends, J. Hendriksen, E. Van Der Horst, N. De La Parra, R. Hendriksen, E. Santegoeds, P. Boon, și B. Aldenkamp. „Cognitive Effects of Interictal Epileptiform Discharges in Children”. *European Journal of Paediatric Neurology* 16, nr. 6 (noiembrie 2012): 697–706. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.05.010>.
- 46.Edwards, R., J. W. Schmidley, și R. P. Simon. „How Often Does a CSF Pleocytosis Follow Generalized Convulsions?” *Annals of Neurology* 13, nr. 4 (aprilie 1983): 460–62. <https://doi.org/10.1002/ana.410130417>.
- 47.Ekenstedt, Kari J., și Anita M. Oberbauer. „Inherited Epilepsy in Dogs”. *Topics in Companion Animal Medicine* 28, nr. 2 (mai 2013): 51–58. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.07.001>.
- 48.Ekenstedt, Kari J., Edward E. Patterson, și James R. Mickelson. „Canine Epilepsy Genetics”. *Mammalian Genome: Official Journal of the International Mammalian Genome Society* 23, nr. 1–2 (februarie 2012): 28–39. <https://doi.org/10.1007/s00335-011-9362-2>.
- 49.Erlen, Alexander, Heidrun Potschka, Holger A. Volk, Carola Sauter-Louis, și Dan G. O’Neill. „Seizure Occurrence in Dogs under Primary Veterinary Care in the UK: Prevalence and Risk Factors”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, nr. 5 (septembrie 2018): 1665–76. <https://doi.org/10.1111/jvim.15290>.
- 50.Estey, Chelsie M., Curtis W. Dewey, Mark Rishniw, David M. Lin, Jennifer Bouma, Joseph Sackman, și Erica Burkland. „A Subset of Dogs with Presumptive Idiopathic Epilepsy Show Hippocampal Asymmetry: A Volumetric Comparison with Non-Epileptic Dogs Using MRI”. *Frontiers in Veterinary Science* 4 (2017). <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00183>.
- 51.Falco-Walter, Jessica. „Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology”. *Seminars in Neurology* 40, nr. 6 (decembrie 2020): 617–23. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718719>.
- 52.Fiedler, P., S. Griebel, P. Pedrosa, C. Fonseca, F. Vaz, L. Zentner, F. Zanow, și J. Haueisen. „Multichannel EEG with Novel Ti/TiN Dry Electrodes”. *Sensors and Actuators A: Physical* 221 (ianuarie 2015): 139–47. <https://doi.org/10.1016/j.sna.2014.10.010>.
- 53.Figueroa, Vidal. „Ritmos cerebrales: componente frecuencial theta dominante asociado a perros con epilepsia idiopática”, 2014.
- 54.Fisch, Bruce J., și Rainer Spehlmann. *Fisch and Spehlmann’s EEG Primer: Basic Principles of Digital and Analog EEG*. 3. rev. and Enlarged ed., 4. printing. Amsterdam: Elsevier, 2003.

55. Fisher, Robert S., Walter van Emde Boas, Warren Blume, Christian Elger, Pierre Genton, Phillip Lee, și Jerome Engel. „Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)”. *Epilepsia* 46, nr. 4 (aprilie 2005): 470–72. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>.
56. Fisher, Robert S., și Jerome J. Engel. „Definition of the Postictal State: When Does It Start and End?” *Epilepsy & Behavior: E&B* 19, nr. 2 (octombrie 2010): 100–104. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.038>.
57. Flink, R., B. Pedersen, A. B. Guekht, K. Malmgren, R. Michelucci, B. Neville, F. Pinto, U. Stephani, C. Ozkara, și Commission of European Affairs of the International League Against Epilepsy: Subcommission on European Guidelines. „Guidelines for the Use of EEG Methodology in the Diagnosis of Epilepsy. International League Against Epilepsy: Commission Report. Commission on European Affairs: Subcommission on European Guidelines”. *Acta Neurologica Scandinavica* 106, nr. 1 (iulie 2002): 1–7. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.01361.x>.
58. Fox, M. W. „Postnatal Development of the EEG in the Dog—I: Introduction and EEG Techniques”. *Journal of Small Animal Practice* 8, nr. 2 (februarie 1967): 71–76. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1967.tb04528.x>.
59. Gilbert, Se, Tj Cardy, S Bertram, și F Taylor-Brown. „Diagnostic Utility of Cerebrospinal Fluid Analysis in Dogs with Suspected Idiopathic Epilepsy”. *Australian Veterinary Journal* 99, nr. 1–2 (ianuarie 2021): 1–5. <https://doi.org/10.1111/avj.13018>.
60. Gonçalves, R., T. J. Anderson, G. Innocent, și J. Penderis. „Effect of Seizures on Cerebrospinal Fluid Analysis in Dogs with Idiopathic Epilepsy”. *The Veterinary Record* 166, nr. 16 (17 aprilie 2010): 497–98. <https://doi.org/10.1136/vr.b4812>.
61. Granum, Liana K., William W. Bush, D. Colette Williams, Mark M. Stecker, Christine E. Weaver, și Stephen R. Werre. „Prevalence of Electrographic Seizure in Dogs and Cats Undergoing Electroencephalography and Clinical Characteristics and Outcome for Dogs and Cats with and without Electrographic Seizure: 104 Cases (2009-2015)”. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 254, nr. 8 (15 aprilie 2019): 967–73. <https://doi.org/10.2460/javma.254.8.967>.
62. Greene, S. A., și J. C. Thurmon. „Xylazine--a Review of Its Pharmacology and Use in Veterinary Medicine”. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 11, nr. 4 (decembrie 1988): 295–313. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1988.tb00189.x>.
63. Hall, Rachel, Julien Labruyere, Holger Volk, și Thomas James Cardy. „Estimation of the Prevalence of Idiopathic Epilepsy and Structural Epilepsy in a General

- Population of 900 Dogs Undergoing MRI for Epileptic Seizures”. *Veterinary Record* 187, nr. 10 (noiembrie 2020). <https://doi.org/10.1136/vr.105647>.
- 64.Han, Felicity Y., Lisa Conboy-Schmidt, Galena Rybachuk, Holger A. Volk, Brian Zanghi, Yuanlong Pan, și Karin Borges. „Dietary Medium Chain Triglycerides for Management of Epilepsy: New Data from Human, Dog, and Rodent Studies”. *Epilepsia* 62, nr. 8 (august 2021): 1790–1806. <https://doi.org/10.1111/epi.16972>.
- 65.Hasegawa, Daisuke. „Diagnostic Techniques to Detect the Epileptogenic Zone: Pathophysiological and Presurgical Analysis of Epilepsy in Dogs and Cats”. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* 215 (septembrie 2016): 64–75. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.03.005>.
- 66.Hasegawa, Daisuke, Shunta Mizoguchi, Takayuki Kuwabara, Yuji Hamamoto, Fukie Ogawa, Naoaki Matsuki, Kazuyuki Uchida, și Michio Fujita. „Electroencephalographic Features of Familial Spontaneous Epileptic Cats”. *Epilepsy Research* 108, nr. 6 (august 2014): 1018–25. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.05.007>.
- 67.Helmstaedter, Christoph. „Cognitive Outcomes of Different Surgical Approaches in Temporal Lobe Epilepsy”. *Epileptic Disorders* 15, nr. 3 (septembrie 2013): 221–39. <https://doi.org/10.1684/epd.2013.0587>.
- 68.Heske, L., A. Nødtvedt, K. Hultin Jäderlund, M. Berendt, și A. Egenvall. „A Cohort Study of Epilepsy among 665,000 Insured Dogs: Incidence, Mortality and Survival after Diagnosis”. *Veterinary Journal (London, England: 1997)* 202, nr. 3 (decembrie 2014): 471–76. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.09.023>.
- 69.Hobbs, Sarah L., Tsz Hong Law, Holger A. Volk, Chantal Younis, Rachel A. Casey, și Rowena M. A. Packer. „Impact of Canine Epilepsy on Judgement and Attention Biases”. *Scientific Reports* 10, nr. 1 (20 octombrie 2020): 17719. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74777-4>.
- 70.Høgåsen, Helga R., Robin Ørnsrud, Helle K. Knutsen, și Aksel Bernhoft. „Lead Intoxication in Dogs: Risk Assessment of Feeding Dogs Trimmings of Lead-Shot Game”. *BMC Veterinary Research* 12, nr. 1 (decembrie 2016): 152. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0771-z>.
- 71.Holliday, T. A., J. G. Cunningham, și M. J. Gutnick. „Comparative Clinical and Electroencephalographic Studies of Canine Epilepsy”. *Epilepsia* 11, nr. 3 (septembrie 1970): 281–92. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1970.tb03892.x>.
- 72.Holliday, TA. „Clinical electroencephalography in dogs”. *Vet Neurol Neurosurg J* 1 (1999). <https://cir.nii.ac.jp/crid/1370287380070500737>.

73. Holmes, Gregory L. „EEG Abnormalities as a Biomarker for Cognitive Comorbidities in Pharmacoresistant Epilepsy”. *Epilepsia* 54, nr. s2 (2013): 60–62. <https://doi.org/10.1111/epi.12186>.
74. Hülsmeier, V., R. Zimmermann, C. Brauer, C. Sauter-Louis, și A. Fischer. „Epilepsy in Border Collies: Clinical Manifestation, Outcome, and Mode of Inheritance”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, nr. 1 (2010): 171–78. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0438.x>.
75. Hülsmeier, Velia-Isabel, Andrea Fischer, Paul J. J. Mandigers, Luisa DeRisio, Mette Berendt, Clare Rusbridge, Sofie F. M. Bhatti, et al. „International Veterinary Epilepsy Task Force’s Current Understanding of Idiopathic Epilepsy of Genetic or Suspected Genetic Origin in Purebred Dogs”. *BMC Veterinary Research* 11 (28 august 2015): 175. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0463-0>.
76. Imad, Halawa, Johan Zelano, și Eva Kumlien. „Hypoglycemia and Risk of Seizures: A Retrospective Cross-Sectional Study”. *Seizure* 25 (februarie 2015): 147–49. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.10.005>.
77. Jaggy, A., și M. Bernardini. „Idiopathic Epilepsy in 125 Dogs: A Long-Term Study. Clinical and Electroencephalographic Findings”. *The Journal of Small Animal Practice* 39, nr. 1 (ianuarie 1998): 23–29. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03665.x>.
78. Jambroszyk, Melanie, Andrea Tipold, și Heidrun Potschka. „Add-on Treatment with Verapamil in Pharmacoresistant Canine Epilepsy”. *Epilepsia* 52, nr. 2 (februarie 2011): 284–91. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02886.x>.
79. James, Fiona M. K., Dana G. Allen, Alexa M. E. Bersenas, W. Larry Grovum, Carolyn L. Kerr, Gabrielle Monteith, Joane M. Parent, și Roberto Poma. „Investigation of the use of three electroencephalographic electrodes for long-term electroencephalographic recording in awake and sedated dogs”. *American Journal of Veterinary Research* 72, nr. 3 (martie 2011): 384–90. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.3.384>.
80. James, F.M.K., M.A. Cortez, G. Monteith, T.S. Jokinen, S. Sanders, F. Wielaender, A. Fischer, și H. Lohi. „Diagnostic Utility of Wireless Video-Electroencephalography in Unsedated Dogs”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 31, nr. 5 (septembrie 2017): 1469–76. <https://doi.org/10.1111/jvim.14789>.
81. Jarvis, N., și G. C. England. „Reversal of Xylazine Sedation in Dogs”. *The Veterinary Record* 128, nr. 14 (6 aprilie 1991): 323–25. <https://doi.org/10.1136/vr.128.14.323>.
82. Jeha, Lara E., Harold H. Morris, și Richard C. Burgess. „Coexistence of Focal and Idiopathic Generalized Epilepsy in the Same Patient Population”. *Seizure* 15, nr. 1 (ianuarie 2006): 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.10.004>.

83. Jeserevics, Janis, Ranno Viitmaa, Sigita Cizinauskas, Kimmo Sainio, Tarja S. Jokinen, Marjatta Snellman, Claudio Bellino, și Luciana Bergamasco. „Electroencephalography Findings in Healthy and Finnish Spitz Dogs with Epilepsy: Visual and Background Quantitative Analysis”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, nr. 6 (2007): 1299–1306. <https://doi.org/10.1892/06-285.1>.
84. Kaczmarek, Adriana, Roberto José-López, Michał Czopowicz, Kali Lazzerini, Guillaume Leblond, Catherine Stalin, și Rodrigo Gutierrez-Quintana. „Postencephalitic Epilepsy in Dogs with Meningoencephalitis of Unknown Origin: Clinical Features, Risk Factors, and Long-Term Outcome”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34, nr. 2 (martie 2020): 808–20. <https://doi.org/10.1111/jvim.15687>.
85. Kanda, Paulo Afonso de Medeiros, Renato Anghinah, Magali Taino Smidth, și Jorge Mario Silva. „The clinical use of quantitative EEG in cognitive disorders”. *Dementia & Neuropsychologia* 3, nr. 3 (2009): 195–203. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30300004>.
86. Kearsley-Fleet, L., D. G. O'Neill, H. A. Volk, D. B. Church, și D. C. Brodbelt. „Prevalence and Risk Factors for Canine Epilepsy of Unknown Origin in the UK”. *The Veterinary Record* 172, nr. 13 (30 martie 2013): 338. <https://doi.org/10.1136/vr.101133>.
87. Klang, A., M. Leschnik, P. Schmidt, și A. Pakozdy. „Bilateral Hippocampal Malformation and Concurrent Granulomatous Meningoencephalitis in a Dog with Refractory Epilepsy”. *Journal of Comparative Pathology* 150, nr. 4 (mai 2014): 424–28. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2013.11.212>.
88. Klemm, W. R., și C. L. Hall. „Electroencephalographic «Seizures» in Anesthetized Dogs with Neurologic Diseases”. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 157, nr. 11 (1 decembrie 1970): 1640–55.
89. Klimesch, W. „EEG Alpha and Theta Oscillations Reflect Cognitive and Memory Performance: A Review and Analysis”. *Brain Research. Brain Research Reviews* 29, nr. 2–3 (aprilie 1999): 169–95. [https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(98\)00056-3](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(98)00056-3).
90. Kobau, Rosemarie, Cecily Luncheon, și Kurt Greenlund. „Active Epilepsy Prevalence among U.S. Adults Is 1.1% and Differs by Educational Level—National Health Interview Survey, United States, 2021”. *Epilepsy & Behavior* 142 (mai 2023): 109180. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109180>.
91. Kojovic, Maja, Carla Cordivari, și Kailash Bhatia. „Myoclonic Disorders: A Practical Approach for Diagnosis and Treatment”. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 4, nr. 1 (ianuarie 2011): 47–62. <https://doi.org/10.1177/1756285610395653>.

92. Koskinen, Lotta L. E., Eija H. Seppälä, Janelle M. Belanger, Meharji Arumilli, Osmo Hakosalo, Päivi Jokinen, Elisa M. Nevalainen, et al. „Identification of a Common Risk Haplotype for Canine Idiopathic Epilepsy in the ADAM23 Gene”. *BMC Genomics* 16, nr. 1 (18 iunie 2015): 465. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1651-9>.
93. Koutroumanidis, Michael, și Shelagh Smith. „Use and Abuse of EEG in the Diagnosis of Idiopathic Generalized Epilepsies”. *Epilepsia* 46 Suppl 9 (2005): 96–107. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00320.x>.
94. Kubota, Yuichi, Hidetoshi Nakamoto, Satoshi Egawa, și Takakazu Kawamata. „Continuous EEG Monitoring in ICU”. *Journal of Intensive Care* 6 (2018): 39. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0310-z>.
95. Kurth, Salome, Nadja Olini, Reto Huber, și Monique LeBourgeois. „Sleep and Early Cortical Development”. *Current Sleep Medicine Reports* 1, nr. 1 (martie 2015): 64–73. <https://doi.org/10.1007/s40675-014-0002-8>.
96. Kuwabara, Takayuki, Daisuke Hasegawa, Fukie Ogawa, Masanori Kobayashi, Michio Fujita, Hiroetsu Suzuki, Naoaki Matsuki, și Hiromitsu Orima. „A Familial Spontaneous Epileptic Feline Strain: A Novel Model of Idiopathic/Genetic Epilepsy”. *Epilepsy Research* 92, nr. 1 (noiembrie 2010): 85–88. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.08.010>
97. Lăcătuș, Radu, Cristian Paul, Popovici, Gavrilăș, Elena & Codea, Razvan, Condor, Laura, Tataru, Mariana, Papuc, Ionel, Lazar, Adela, Popa, Malina, Cristian, Purdoi, Musteata, Mihai. (2019). Correlation of Intravenous Administration of Iodinated Nonionic Contrast Agents with Contrast-Induced Nephrotoxicity in Sedated Dogs. *Revista de Chimie -Bucharest- Original Edition-*. 70. 4229-4232
98. Leijten, F. S., N. W. Teunissen, G. H. Wienieke, J. T. Knape, A. F. Schobben, și A. C. van Huffelen. „Activation of Interictal Spiking in Mesiotemporal Lobe Epilepsy by Propofol-Induced Sleep”. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 18, nr. 3 (mai 2001): 291–98. <https://doi.org/10.1097/00004691-200105000-00009>.
99. Leppik, Ilo E., Edward N. Patterson, Lisa D. Coles, Elise M. Craft, și James C. Cloyd. „Canine Status Epilepticus: A Translational Platform for Human Therapeutic Trials”. *Epilepsia* 52 Suppl 8, nr. Suppl 8 (octombrie 2011): 31–34. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03231.x>.
100. Liatis, Theophanes, Paola Monti, Ariadna Ribas Latre, Panagiotis Mantis, și Giunio Bruto Cherubini. „Lead Intoxication Mimicking Idiopathic Epilepsy in a Young Dog”. *Veterinary Record Case Reports* 7, nr. 1 (martie 2019): e000703. <https://doi.org/10.1136/vetreccr-2018-000703>.

101. Loncarica, Tina, Federica Balducci, și Marco Bernardini. „Prevalence of Idiopathic Epilepsy and Structural Epilepsy in 74 Boxer Dogs in a Referral Hospital”. *Frontiers in Veterinary Science* 9 (2022): 956648. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.956648>.
102. Long, S., S. Frey, D.R. Freestone, M. LeChevoir, P. Stypulkowski, J. Giftakis, și M. Cook. „Placement of Deep Brain Electrodes in the Dog Using the Brainsight Frameless Stereotactic System: A Pilot Feasibility Study”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, nr. 1 (ianuarie 2014): 189–97. <https://doi.org/10.1111/jvim.12235>.
103. Löscher, Wolfgang. „Dogs as a Natural Animal Model of Epilepsy”. *Frontiers in Veterinary Science* 9 (2022): 928009. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.928009>.
104. Loughin, Catherine A. „Chiari-like Malformation”. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 46, nr. 2 (martie 2016): 231–42. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.10.002>.
105. Lowrie, Mark, și Laurent Garosi. „Classification of Involuntary Movements in Dogs: Tremors and Twitches”. *The Veterinary Journal* 214 (august 2016): 109–16. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.05.011>.
106. Luca J, McCarthy S, Parmentier T, Hazenfratz M, Linden AZ, Gaitero L, James FMK. Survey of electroencephalography usage and techniques for dogs. *Front Vet Sci*. 2023 Jul 13;10:1198134. doi: 10.3389/fvets.2023.1198134. PMID: 37520003; PMCID: PMC10374286.
107. Machado, Gisele Fabrino, Maria-Gisela Laranjeira, Augusto Schweigert, și Guilherme Dias de Melo. „Porencephaly and Cortical Dysplasia as Cause of Seizures in a Dog”. *BMC Veterinary Research* 8 (27 decembrie 2012): 246. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-246>.
108. March, Philip A. „Seizures: Classification, Etiologies, and Pathophysiology”. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, nr. 3 (august 1998): 119–31. [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(98\)80033-9](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(98)80033-9).
109. Mariani, Christopher L. „Terminology and Classification of Seizures and Epilepsy in Veterinary Patients”. *Topics in Companion Animal Medicine* 28, nr. 2 (mai 2013): 34–41. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.06.008>.
110. Marino, Andrew A., și Simona Carrubba. „The Effects of Mobile-Phone Electromagnetic Fields on Brain Electrical Activity: A Critical Analysis of the Literature”. *Electromagnetic Biology and Medicine* 28, nr. 3 (2009): 250–74. <https://doi.org/10.3109/15368370902918912>.
111. Matiassek, Kaspar, Martí Pumarola I Batlle, Marco Rosati, Francisco Fernández-Flores, Andrea Fischer, Eva Wagner, Mette Berendt, et al. „International Veterinary

- Epilepsy Task Force Recommendations for Systematic Sampling and Processing of Brains from Epileptic Dogs and Cats”. *BMC Veterinary Research* 11 (28 august 2015): 216. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0467-9>.
112. Mellema, L. M., P. D. Koblik, G. D. Kortz, R. A. LeCouteur, M. A. Chechowitz, și P. J. Dickinson. „Reversible Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Dogs Following Seizures”. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association* 40, nr. 6 (1999): 588–95. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1999.tb00884.x>.
 113. Mesraoua, Boulenouar, Dirk Deleu, Hassan Al Hail, Gayane Melikyan, Paul Boon, Hiba A. Haider, și Ali A. Asadi-Pooya. „Electroencephalography in Epilepsy: Look for What Could Be beyond the Visual Inspection”. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 40, nr. 11 (noiembrie 2019): 2287–91. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04026-8>.
 114. Morita, T., A. Shimada, T. Takeuchi, Y. Hikasa, M. Sawada, S. Ohiwa, M. Takahashi, et al. „Cliniconeuropathologic Findings of Familial Frontal Lobe Epilepsy in Shetland Sheepdogs”. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne De Recherche Veterinaire* 66, nr. 1 (ianuarie 2002): 35–41.
 115. Murias, Michael, James M. Swanson, și Ramesh Srinivasan. „Functional Connectivity of Frontal Cortex in Healthy and ADHD Children Reflected in EEG Coherence”. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 17, nr. 8 (august 2007): 1788–99. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl089>.
 116. Musteata, Mihai, Denis Borcea, Raluca Ștefănescu, Gheorghe Solcan, și Radu Lăcătuș. „Influence of Stainless Needle Electrodes and Silver Disk Electrodes over the Interhemispheric Cerebral Coherence Value in Vigil Dogs”. *Sensors* 18, nr. 11 (16 noiembrie 2018): 3990. <https://doi.org/10.3390/s18113990>.
 117. Musteata, Mihai, Raluca Ștefănescu, Andrei Radu Baisan, Diana Mocanu, Sorin Aurelian Pașca, Luminița Diana Hrițcu, Mădălina Henea, și Gheorghe Solcan. „Acute Idiopathic Polyradiculoneuritis with Secondary Arterial Hypertension in a 5-Year-Old Male Siberian Husky”. *Veterinary Quarterly* 40, nr. 1 (1 ianuarie 2020): 223–28. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1820099>.
 118. Nagendran, Aran, James Fraser McConnell, Luisa De Risio, Roberto José-López, Rodrigo Gutierrez Quintana, Kelsey Robinson, Simon R. Platt, Daniel Sanchez Masian, Thomas Maddox, și Rita Gonçalves. „Peri-ictal Magnetic Resonance Imaging Characteristics in Dogs with Suspected Idiopathic Epilepsy”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35, nr. 2 (martie 2021): 1008–17. <https://doi.org/10.1111/jvim.16058>.

119. Naim-Feil, Jodie, Mica Rubinson, Dominik Freche, Alexander Grinshpoon, Abraham Peled, Elisha Moses, și Nava Levit-Binnun. „Altered Brain Network Dynamics in Schizophrenia: A Cognitive Electroencephalography Study”. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 3, nr. 1 (ianuarie 2018): 88–98. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.03.017>.
120. Nordli, Douglas R., Carl W. Bazil, Mark L. Scheuer, și Timothy A. Pedley. „Recognition and Classification of Seizures in Infants”. *Epilepsia* 38, nr. 5 (mai 1997): 553–60. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01140.x>.
121. Nordli, D.R., S.L. Moshé, și S. Shinnar. „The Role of EEG in Febrile Status Epilepticus (FSE)”. *Brain and Development* 32, nr. 1 (ianuarie 2010): 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.015>.
122. O'Brien, D. „Toxic and Metabolic Causes of Seizures”. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, nr. 3 (august 1998): 159–66. [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(98\)80037-6](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(98)80037-6).
123. Omata, Kei, Naoki Suzuki, Rumiko Izumi, Mari Nagata, Shuhei Nishiyama, Ichiro Nakashima, și Yasuto Itoyama. „A case of multiple sclerosis with «yes-yes» type head tremor”. *Rinsho Shinkeigaku* 51, nr. 4 (2011): 282–85. <https://doi.org/10.5692/clinicalneurol.51.282>.
124. Packer, Rowena M. A., Paul D. McGreevy, Hannah E. Salvin, Michael J. Valenzuela, Chloe M. Chaplin, și Holger A. Volk. „Cognitive Dysfunction in Naturally Occurring Canine Idiopathic Epilepsy”. Ediție de Stephen D. Ginsberg. *PLOS ONE* 13, nr. 2 (8 februarie 2018): e0192182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192182>.
125. Packer, Rowena Ma, Mette Berendt, Sofie Bhatti, Marios Charalambous, Sigita Cizinauskas, Luisa De Risio, Robyn Farquhar, et al. „Inter-Observer Agreement of Canine and Feline Paroxysmal Event Semiology and Classification by Veterinary Neurology Specialists and Non-Specialists”. *BMC Veterinary Research* 11, nr. 1 (decembrie 2015): 39. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0356-2>.
126. Parmentier, Thomas, Gabrielle Monteith, Miguel A. Cortez, Franziska Wielaender, Andrea Fischer, Tarja S. Jokinen, Hannes Lohi, et al. „Effect of Prior General Anesthesia or Sedation and Antiseizure Drugs on the Diagnostic Utility of Wireless Video Electroencephalography in Dogs”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34, nr. 5 (septembrie 2020): 1967–74. <https://doi.org/10.1111/jvim.15856>.
127. Patterson, Edward E., Ilo E. Leppik, Lisa D. Coles, Michael Podell, Charles H. Vite, William Bush, și James C. Cloyd. „Canine Status Epilepticus Treated with Fosphenytoin: A Proof of Principle Study”. *Epilepsia* 56, nr. 6 (iunie 2015): 882–87. <https://doi.org/10.1111/epi.12994>.

128. Pellegrino, F. „Canine Electroencephalographic Recording Technique: Findings in Normal and Epileptic Dogs”. *Clinical Neurophysiology* 115, nr. 2 (februarie 2004): 477–87. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(03\)00347-X](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(03)00347-X).
129. Podell, M. „Seizures in Dogs”. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 26, nr. 4 (iulie 1996): 779–809.
130. Podell, M., H. A. Volk, M. Berendt, W. Löscher, K. Muñana, E. E. Patterson, și S. R. Platt. „2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, nr. 2 (2016): 477–90. <https://doi.org/10.1111/jvim.13841>.
131. Poma, Roberto, Ayako Ochi, și Miguel A. Cortez. „Absence Seizures with Myoclonic Features in a Juvenile Chihuahua Dog”. *Epileptic Disorders* 12, nr. 2 (iunie 2010): 138–41. <https://doi.org/10.1684/epd.2010.0312>.
132. Pottkämper JCM, Hofmeijer J, van Waarde JA, van Putten MJAM. The postictal state - What do we know? *Epilepsia*. 2020 Jun;61(6):1045-1061. doi: 10.1111/epi.16519. Epub 2020 May 12. PMID: 32396219; PMCID: PMC7317965.
133. Potschka, Heidrun, Andrea Fischer, Eva-Lotta von Rüden, Velia Hülsmeier, și Wolfgang Baumgärtner. „Canine Epilepsy as a Translational Model?” *Epilepsia* 54, nr. 4 (aprilie 2013): 571–79. <https://doi.org/10.1111/epi.12138>.
134. Preobrazhenskaya, L. A. „Functional Regional Asymmetry in Intrahemisphere Coherence in the EEG during Conditioning in Dogs”. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 37, nr. 3 (martie 2007): 229–36. <https://doi.org/10.1007/s11055-007-0006-7>.
135. Redding, Richard William, și Charles D. Knecht. „Atlas of Electroencephalography in the Dog and Cat”, 1984. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:70938880>.
136. Reicher, Vivien, Nóra Bunford, Anna Kis, Cecília Carreiro, Barbara Csibra, Lorraine Kratz, și Márta Gácsi. „Developmental Features of Sleep Electrophysiology in Family Dogs”. *Scientific Reports* 11, nr. 1 (23 noiembrie 2021): 22760. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02117-1>.
137. Richter, Angelika, Melanie Hamann, Jörg Wissel, și Holger A. Volk. „Dystonia and Paroxysmal Dyskinesias: Under-Recognized Movement Disorders in Domestic Animals? A Comparison with Human Dystonia/Paroxysmal Dyskinesias”. *Frontiers in Veterinary Science* 2 (30 noiembrie 2015). <https://doi.org/10.3389/fvets.2015.00065>.
138. Rodríguez-Sánchez, Diego Noé, Giovana Boff Araujo Pinto, Edval Fernando Thomé, Vânia Maria de Vasconcelos Machado, și Rogério Martins Amorim.

- „Lissencephaly in Shih Tzu Dogs”. *Acta Veterinaria Scandinavica* 62, nr. 1 (20 iunie 2020): 32. <https://doi.org/10.1186/s13028-020-00528-0>.
139. Rusbridge, Clare, Sam Long, Jelena Jovanovik, Marjorie Milne, Mette Berendt, Sofie F. M. Bhatti, Luisa De Risio, et al. „International Veterinary Epilepsy Task Force Recommendations for a Veterinary Epilepsy-Specific MRI Protocol”. *BMC Veterinary Research* 11 (28 august 2015): 194. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0466-x>.
 140. Santifort, Koen M., și Paul J. J. Mandigers. „Dystonia in Veterinary Neurology”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 36, nr. 6 (noiembrie 2022): 1872–81. <https://doi.org/10.1111/jvim.16532>.
 141. Schmidley, J. W., și R. P. Simon. „Postictal Pleocytosis”. *Annals of Neurology* 9, nr. 1 (ianuarie 1981): 81–84. <https://doi.org/10.1002/ana.410090116>.
 142. Schwartz, M., C. R. Lamb, D. C. Brodbelt, și H. A. Volk. „Canine Intracranial Neoplasia: Clinical Risk Factors for Development of Epileptic Seizures”. *The Journal of Small Animal Practice* 52, nr. 12 (decembrie 2011): 632–37. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01131.x>.
 143. Seppälä, Eija H., Lotta L. E. Koskinen, Christina Heddal Gulløv, Päivi Kristiina Jokinen, Peter Karlskov-Mortensen, Luciana Bergamasco, Izabella Baranowska Körberg, et al. „Identification of a Novel Idiopathic Epilepsy Locus in Belgian Shepherd Dogs”. *PLoS ONE* 7 (2012). <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:15432511>.
 144. Shah, Amish M., Anita Vashi, și Andy Jagoda. „Review Article: Convulsive and Non-Convulsive Status Epilepticus: An Emergency Medicine Perspective”. *Emergency Medicine Australasia: EMA* 21, nr. 5 (octombrie 2009): 352–66. <https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2009.01212.x>.
 145. Shell, Linda G., John Berezowski, Mark Rishniw, Belle M. Nibblett, și Patrick Kelly. „Clinical and Breed Characteristics of Idiopathic Head Tremor Syndrome in 291 Dogs: A Retrospective Study”. *Veterinary Medicine International* 2015 (2015): 1–6. <https://doi.org/10.1155/2015/165463>.
 146. Siegel, Jerome M. „Do All Animals Sleep?” *Trends in Neurosciences* 31, nr. 4 (aprilie 2008): 208–13. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.02.001>.
 147. Sinha, Saurabh R., Lucy Sullivan, Dragos Sabau, Daniel San-Juan, Keith E. Dombrowski, Jonathan J. Halford, Abeer J. Hani, Frank W. Drislane, și Mark M. Stecker. „American Clinical Neurophysiology Society Guideline 1: Minimum Technical Requirements for Performing Clinical Electroencephalography”. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American*

Electroencephalographic Society 33, nr. 4 (august 2016): 303–7. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000308>.

148. Siuly, Siuly, Yan Li, și Yanchun Zhang. *EEG Signal Analysis and Classification*. Health Information Science. Cham: Springer International Publishing, 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-47653-7>.
149. Smith, S. J. M. „EEG in the Diagnosis, Classification, and Management of Patients with Epilepsy”. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76 Suppl 2, nr. Suppl 2 (iunie 2005): ii2-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069245>.
150. Song, Yuedong, și Jiaxiang Zhang. „Discriminating Preictal and Interictal Brain States in Intracranial EEG by Sample Entropy and Extreme Learning Machine”. *Journal of Neuroscience Methods* 257 (15 ianuarie 2016): 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.08.026>.
151. Srenk, P., și A. Jaggy. „Interictal Electroencephalographic Findings in a Family of Golden Retrievers with Idiopathic Epilepsy”. *The Journal of Small Animal Practice* 37, nr. 7 (iulie 1996): 317–21. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1996.tb02398.x>.
152. Stanciu, Gabriela Dumitrita. *Explorarea Electrofiziologică a Sistemului Nervos în Medicina Veterinară*. Iași: Editura Ion Ionescu de la Brad, 2016.
153. Stanciu, Gabriela Dumitrita, Mihai Musteață, Mihaela Armașu, și Gheorghe Solcan. „Comparative Aspects in Interictal, Intraictal and Postictal Electroencephalogram in Dogs with Idiopathic Epilepsy”. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine* 72, nr. 2 (26 noiembrie 2015): 254–59. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:11358>.
154. Stanciu, Gabriela-Dumitrița, M. Musteață, și Gh. Solcan. „Aspecte electroencefalografice comparative în starea de somn și epilepsie la câine”, *Revista Romana de Medicina Veterinara*. (March 2014) 24. 82-94.
155. Stassen, Quirine E. M., Guy C. M. Grinwis, Nieke C. van Rhijn, Martjin Beukers, Nanda M. Verhoeven-Duif, și Peter A. J. Leegwater. „Focal Epilepsy with Fear-Related Behavior as Primary Presentation in Boerboel Dogs”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33, nr. 2 (martie 2019): 694–700. <https://doi.org/10.1111/jvim.15346>.
156. Steinmetz, Sonja, Andrea Tipold, și Wolfgang Löscher. „Epilepsy after Head Injury in Dogs: A Natural Model of Posttraumatic Epilepsy”. *Epilepsia* 54, nr. 4 (aprilie 2013): 580–88. <https://doi.org/10.1111/epi.12071>.

157. Stephenson, John B.P. „Syncope and Other Paroxysmal Events”. În *Handbook of Clinical Neurology*, 112:861–66. Elsevier, 2013. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00007-6>.
158. Sutter, Raoul, Peter W. Kaplan, Mackenzie C. Cervenka, Kiran T. Thakur, Anthony O. Asemota, Arun Venkatesan, și Romergryko G. Geocadin. „Electroencephalography for Diagnosis and Prognosis of Acute Encephalitis”. *Clinical Neurophysiology* 126, nr. 8 (august 2015): 1524–31. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.006>.
159. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Angel Moya, Richard Sutton, et al. „Guidelines for the Diagnosis and Management of Syncope (Version 2009)”. *European Heart Journal* 30, nr. 21 (noiembrie 2009): 2631–71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp298>.
160. Tatum, William O., Barbara A. Dworetzky, și Donald L. Schomer. „Artifact and Recording Concepts in EEG”. *Journal of Clinical Neurophysiology* 28, nr. 3 (iunie 2011): 252–63. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31821c3c93>.
161. Thomas, W. B. „Cerebrovascular Disease”. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 26, nr. 4 (iulie 1996): 925–43.
162. Thomas, William B. „Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats”. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 40, nr. 1 (ianuarie 2010): 161–79. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.09.004>.
163. Tipold, Andrea. „Diagnosis of Inflammatory and Infectious Diseases of the Central Nervous System in Dogs: A Retrospective Study”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9, nr. 5 (septembrie 1995): 304–14. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb01089.x>.
164. Tourai, K., H. Senba, N. Sasaki, M. Tokuriki, F. Ohashi, A. Takeuchi, și K. Usui. „Developmental EEG of the Beagle Dog under Xylazine Sedation”. *Nihon Juigaku Zasshi. The Japanese Journal of Veterinary Science* 47, nr. 3 (iunie 1985): 459–63. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.47.459>.
165. Trepanier, L. A., A. Van Schoick, W. S. Schwark, și J. Carrillo. „Therapeutic Serum Drug Concentrations in Epileptic Dogs Treated with Potassium Bromide Alone or in Combination with Other Anticonvulsants: 122 Cases (1992-1996)”. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 213, nr. 10 (15 noiembrie 1998): 1449–53.

166. Uriarte, A., și I. Maestro Saiz. „Canine versus Human Epilepsy: Are We up to Date?” *Journal of Small Animal Practice* 57, nr. 3 (martie 2016): 115–21. <https://doi.org/10.1111/jsap.12437>.
167. Varatharajah, Yogatheesan, Ravishankar K. Iyer, Brent M. Berry, Gregory A. Worrell, și Benjamin H. Brinkmann. „Seizure Forecasting and the Preictal State in Canine Epilepsy”. *International Journal of Neural Systems* 27, nr. 1 (februarie 2017): 1650046. <https://doi.org/10.1142/S0129065716500465>.
168. Vendrame, Martina, și Sanjeev V. Kothare. „Epileptic and Nonepileptic Paroxysmal Events out of Sleep in Children”. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 28, nr. 2 (aprilie 2011): 111–19. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182120fdc>.
169. Vera-González, Alejandro. „Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy”. În *Epilepsy*, ediție de Stanislaw J. Czuczwar. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580618/>.
170. Vulpe V., Meomartino L. și col: *Radiologie veterinară – Manual practic*. 2014, Editura Performantica, Iași
171. Vuu, Irene, Lisa D. Coles, Patricia Maglalang, Ilo E. Leppik, Greg Worrell, Daniel Crepeau, Usha Mishra, James C. Cloyd, și Edward E. Patterson. „Intravenous Topiramate: Pharmacokinetics in Dogs with Naturally Occurring Epilepsy”. *Frontiers in Veterinary Science* 3 (5 decembrie 2016). <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00107>.
172. Watson, F., C. Rusbridge, R.M.A. Packer, R.A. Casey, S. Heath, și H.A. Volk. „A Review of Treatment Options for Behavioural Manifestations of Clinical Anxiety as a Comorbidity in Dogs with Idiopathic Epilepsy”. *The Veterinary Journal* 238 (august 2018): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.06.001>.
173. Watson, Fraje, Rowena Mary Anne Packer, Clare Rusbridge, și Holger Andreas Volk. „Behavioural Changes in Dogs with Idiopathic Epilepsy”. *Veterinary Record* 186, nr. 3 (ianuarie 2020): 93–93. <https://doi.org/10.1136/vr.105222>.
174. Weissl, J., V. Hülsmeier, C. Brauer, A. Tipold, L.L. Koskinen, K. Kyöstiä, H. Lohi, C. Sauter-Louis, M. Wolf, și A. Fischer. „Disease Progression and Treatment Response of Idiopathic Epilepsy in A Ustralian S Hephherd Dogs”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26, nr. 1 (ianuarie 2012): 116–25. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00853.x>.
175. Wielaender, F., F.M.K. James, M.A. Cortez, G. Kluger, J.N. Neßler, A. Tipold, H. Lohi, și A. Fischer. „Absence Seizures as a Feature of Juvenile Myoclonic Epilepsy in Rhodesian Ridgeback Dogs”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 32, nr. 1 (ianuarie 2018): 428–32. <https://doi.org/10.1111/jvim.14892>.

176. Winter, Joshua, Rowena Mary Anne Packer, și Holger Andreas Volk. „Preliminary Assessment of Cognitive Impairments in Canine Idiopathic Epilepsy”. *The Veterinary Record* 182, nr. 22 (2 iunie 2018): 633. <https://doi.org/10.1136/vr.104603>.
177. Wolf, Martina, Andreas Bruehschwein, Carola Sauter-Louis, Adrian C. Sewell, și Andrea Fischer. „An Inherited Episodic Head Tremor Syndrome in Doberman Pinscher Dogs”. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 26, nr. 13 (noiembrie 2011): 2381–86. <https://doi.org/10.1002/mds.23936>.
178. Wrzosek, M., J.R. Ives, M. Karczewski, E. Dziadkowiak, și E. Gruszka. „The Relationship between Epileptiform Discharges and Background Activity in the Visual Analysis of Electroencephalographic Examinations in Dogs with Seizures of Different Etiologies”. *The Veterinary Journal* 222 (aprilie 2017): 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.03.003>.
179. Wrzosek, Marcin. „Electroencephalography as a Diagnostic Technique for Canine Neurological Diseases”. *Journal of Veterinary Research* 60, nr. 2 (1 iunie 2016): 181–87. <https://doi.org/10.1515/jvetres-2016-0027>.
180. Wrzosek, Marcin, Elżbieta Giza, Marta Płonek, Przemysław Podgórski, și Marc Vandeveld. „Alexander Disease in a Dog: Case Presentation of Electrodiagnostic, Magnetic Resonance Imaging and Histopathologic Findings with Review of Literature”. *BMC Veterinary Research* 11, nr. 1 (decembrie 2015): 115. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0393-x>.
181. Yu, Yoshihiko, Daisuke Hasegawa, Shinichi Kanazono, și Miyoko Saito. „Clinical Characterization of Epileptic Seizures in Pomeranians with Idiopathic Epilepsy or Epilepsy of Unknown Cause”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 36, nr. 6 (noiembrie 2022): 2113–22. <https://doi.org/10.1111/jvim.16578>.
182. Zimmermann, R., V.-I. Hülsmeier, C. Sauter-Louis, și A. Fischer. „Status Epilepticus and Epileptic Seizures in Dogs”. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, nr. 5 (septembrie 2009): 970–76. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0368.x>.

ANEXA 1 – LISTA ABREVIERILOR

APPENDIX 1 – ABBREVIATION LIST

ADN – acid dezoxiribonucleic
CIHTS - sindromul tremorului capului idiopatic canin
CT - computer tomografie
DEI – descărcare epileptică interictală
DF – frecvență dominantă
ECG - electrocardiografie
EEG – electroencefalografie
EP – epilepsie primară
ES – epilepsie secundară
FFT - Fast Fourier Transformation
GABA - acid gamma-aminobutiric
GSM - Global System Mobile Communications
HVLF – activitate cerebrală cu frecvență joasă și amplitudine ridicată
ILAE - Liga Internațională contra Epilepsiei
IVETF - Grupul de Lucru Internațional pentru Epilepsia Veterinară
LCR – lichid cefalorahidian
LVHF – activitate cerebrală cu frecvență ridicată și amplitudine joasă
MIC – coerența interemisferică medie
NTCN – număr total de celule nucleate
PCR – reacția de polimerizare în lanț (polymerase chain reaction)
PO – per os
qEEG – electroencefalografie cantitativă
REM – somn profund (Rapid Eye Movement)
RMN - imagistica prin rezonanță magnetică nucleară

ANEXA 2 – LISTA FIGURILOR

APPENDIX 2 - FIGURES LIST

Figura 4.1 Câine Beagle sub anestezie în timpul înregistrării EEG	42
Figure 4.1. Beagle Dog Under Anesthesia During EEG Recording	
Figura 4.2. Montajul referențial pe urechi	42
Figure 4.2. Referential Montage on Ears	
Figura 4.3 Traseu normal pe 5 secunde, câine clinic sănătos	43
Figure 4.3. Normal 5-Second EEG Trace, Clinically Healthy Dog	
Figura 4.4 Artefact muscular – mișcarea urechii stângi.	44
Figure 4.4. Muscle Artifact - Left Ear Movement	
Figura 4.5. Artefact de mișcare a urechii stângi.	45
Figure 4.4. Muscle Artifact - Left Ear Movement	
Figura 4.6. Semnalul artefactual indus de undele GSM	46
Figure 4.6. Artifact Signal Induced by GSM Waves	
Figura 4.7. Artefact de electrod A1	46
Figure 4.7. Electrode Artifact A1	
Figura 4.8.Artefact de electrod F3, cu detaliu amplitudine și frecvență	47
Figure 4.8. Electrode Artifact F3, with Detail of Amplitude and Frequency	
Figura 4.9. Artefacte de origine cardiacă	47
Figure 4.9. Artifacts of Cardiac Origin	
Figura 4.10. Artefacte de mișcare a ochilor – nistagmus	48
Figure 4.10. Eye Movement Artifacts - Nystagmus	
Figura 4.11. Traseu EEG tipic pentru somnolență	49
Figure 4.11. Typical EEG Trace for Drowsiness	
Figura 4.12 Undele Vertex –marcajul bej	50
Figure 4.12. Vertex Waves - Beige Marking	
Figura 4.13. Complexul K (secunda 4)	51
Figure 4.13. K-Complex (4 th second)	
Figura 4.14. Traseu EEG Normal	51
Figure 4.14. Normal EEG Trace	
Figura 4.15. Fusuri de somn	52
Figure 4.15. Sleep Spindles	
Figura 4.16. Câine metis vigil în vârstă de 3 ani, sănătos	54
Figure 4.16. 3-Year-Old, Clinically Healthy Mixed-Breed Dog, Alert	
Figura 4.17. Sistemul EEG cu 8 canale Neuron-spectrum-1(Original)	55
Figure 4.17. Neuron-Spectrum-1 EEG System with 8 Channels	

Figura 4.18. Electrozi de suprafață și de tip ac	55
Figure 4.18. Surface and Needle Electrodes	
Figure 4.19 Reprezentarea grafică a coerenței medii	57
Figure 4.19. Graphical Representation of Average Coherence	
Figura 4.20 Reprezentarea grafică a valorilor frecvenței dominante	59
Figure 4.20. Graphical Representation of Dominant Frequency Values	
Figura 4.21. Determinarea coerenței cerebrale prin programul Neurosoft 1	59
Figure 4.21. Determination of Brain Coherence Using Neurosoft Software	
Figura 4.22. Valorile FD pe canale	60
Figure 4.22. FD Values per Channel	55
Figura 4.23. Valorile coerenței interemisferice	62
Figure 4.23. Interhemispheric Coherence Values	9. Monopolar Montage
Figura 5.1. EEG Labrador retriever, 4 ani	67
Figure 5.1. EEG of a 4-Year-Old Labrador Retriever	
Figura 5.2. Descărcare epileptică interictală de tip vârf	71
Figure 5.2. Interictal Spike Discharge	
Figura 5.3. Descărcare epileptică interictală de tip polivârf	71
Figure 5.3. Polyspike Interictal Discharge	
Figura 5.4. Salve de polivârfuri	72
Figure 5.4. Polyspike Bursts	
Figura 5.5. Complexele vârf-undă	72
Figure 5.5. Spike-Wave Complexes	
Figura 5.6. Complexe vârf-undă în epilepsia structurală	73
Figure 5.6. Spike-Wave Complexes in Structural Epilepsy	
Figura 5.7. DEI de tip vârf la un câine diabetic, hipoglicemie	73
Figure 5.7. Spike IED in a Diabetic Dog, Hypoglycemia	
Figura 5.8. Traseu EEG cu durata de 10 secunde	74
Figure 5.8. 10-Second EEG Trace	
Figura 5.9. Debutul unui atac epileptic generalizat	74
Figure 5.9. Onset of a Generalized Epileptic Seizure	
Figura 5.10. EEG în maladia Carré sau Distemper canin	75
Figure 5.10. EEG in Canine Distemper	
Figura 5.11. Amstaff de 5 ani cu Distemper canin, forma neurologică	75
Figure 5.11. 5-Year-Old Amstaff with Canine Distemper, Neurologic signs	
Figura 5.12. Traseu EEG encefalopatie uremică	76
Figure 5.12. EEG in Uremic Encephalopathy	
Figura 5.13. EEG 5 minute după Diazepam intravenos	76
Figure 5.13. EEG 5 Minutes After Intravenous Diazepam	
Figura 5.14. Activitate bioelectrică normală post- Diazepam	77
Figure 5.14. Normal Bioelectric Activity Post-Diazepam	
Figura 5.15. 12 minute post-Diazepam	77

Figure 5.15. 12 Minutes Post-Diazepam	
Figura 5.16. Bichon pediatric cu encefalopatie hepatică	78
Figure 5.16. Pediatric Bichon with Hepatic Encephalopathy	
Figura 5.17. Examenul CT în șuntul portosistemic, bichon, 6 luni	78
Figure 5.17. CT Examination in Portosystemic Shunt, Bichon, 6 Months	
Figura 5.18. Șunt porto-caval extrahepatic de mari dimensiuni, aspect CT	78
Figure 5.18. Large Extrahepatic Porto-Caval Shunt, CT Appearance	
Figura 5.19. Aspecte CT în encefalopatia hepatică	79
Figure 5.19. CT Findings in Hepatic Encephalopathy	
Figura 5.20. Traseu EEG de 10 secunde în șuntul porto-caval	79
Figure 5.20. 10-Second EEG Trace in Porto-Caval Shunt	
Figs 5.21. Ritmul de fundal lent, Theta	80
Figure 5.21. Slow Background Rhythm, Theta	
Figura 5.22. EEG bichon cu șunt portocaval congenital	80
Figure 5.22. EEG in Bichon with Congenital Portocaval Shunt	
Figura 5.23. EEG în statusul epileptic non-convulsiv	81
Figure 5.23. EEG in Non-Convulsive Status Epilepticus	
Figura 5.24. Detaliu unde trifazice bilaterale simetrice	81
Figure 5.24. Detail of Bilateral Symmetric Triphasic Waves	
Figura 6.1. Activitate de fundal normală	90
Figure 6.1. Normal Background Activity	
Figura 6.2. Traseu de 20 de secunde de la hipo la hipervoltat	91
Figure 6.2. 20-Second Trace from Hypo to Hyper Voltage	
Figura 6.3. Detaliu de 10 secunde al traseului anterior	91
Figure 6.3. 10-Second Detail of Previous Trace	
Figura 6.4. Detaliu privind morfologia undelor	92
Figure 6.4. Detail Regarding Wave Morphology	
Figura 6.5. EEG la un câine cu simptome CIHTS	92
Figure 6.5. EEG in a Dog with CIHTS Symptoms	
Figura 6.6. Complexe vârf-undă lente, în salve	93
Figure 6.6. Slow Spike and wave complexes	

ANEXA 3 – LISTA TABELELOR

APPENDIX 3 – TABLES LIST

Tabelul 1.1. Termenii stabiliți pentru clasificarea crizelor epileptice	23
Table 1.1. Established Terms for the Classification of Epileptic Seizures	
Tabelul 2.1 Prevalența depistării DEI în epilepsia canină	28
Tabelul 2.1. Prevalence IED in canine epilepsy	
Tabelul 4.1. Media FD în funcție de tipul de electrod folosit	58
Table 4.1. Mean FD Based on the Type of Electrode Used	
Tabelul 4.2. Coerența interemisferică în funcție de electrod	61
Table 4.2. Interhemispheric Coherence Based on Electrode Type	
Tabelul 5.1. Distribuția pacienților luați în studiu	69
Table 5.1. Distribution of Patients Included in the Study	

ANEXA 4 – LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

APPENDIX 4 – LIST OF PUBLISHED PAPERS

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE ÎN REVISTE INTERNATIONALE COTATE ISI

1. Musteata, M., **Ștefănescu, R.**, Borcea, D. G., & Solcan, G. (2023). Very-Low-Frequency Spike-Wave Complex Partial Motor Seizure Mimicking Canine Idiopathic Head Tremor Syndrome in a Dog. *Veterinary sciences*, 10(7), 472. <https://doi.org/10.3390/vetsci10070472>
2. Musteata, M.; Borcea, D.-G.; Despa, A.; **Ștefănescu, R.**; Ivănescu, L.; Hrițcu, L.D.; Baisan, R.A.; Lăcătuș, R.; Solcan, G. Seronegative Myasthenia Gravis with Concomitant SARS-CoV-2 Infection in a Dog. *Vet. Sci.* 2022, 9, 318. <https://doi.org/10.3390/vetsci9070318>
3. **Ștefănescu R.**, Roman C, Miron LD, Solcan G, Vulpe V, Hrițcu LD, Musteata M. Brainstem Auditory Evoked Potentials in Raccoon Dogs (*Nyctereutes procynoides*). *Animals*. 2020 Feb;10(2):233. <https://www.mdpi.com/2076-2615/10/2/233>
4. Musteata, Mihai, **Raluca Ștefănescu**, Andrei Radu Baisan, Diana Mocanu, Sorin Aurelian Pașca, Luminița Diana Hrițcu, Mădălina Henea, and Gheorghe Solcan. "Acute idiopathic polyradiculoneuritis with secondary arterial hypertension in a 5-year-old male Siberian Husky." *Veterinary Quarterly* 40, no. 1 (2020): 223-228. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01652176.2020.182009>
5. Musteata M, Borcea DG, **Ștefănescu R.**, Solcan G, Lăcătuș R. Influence of Stainless Needle Electrodes and Silver Disk Electrodes over the Interhemispheric Cerebral Coherence Value in Vigil Dogs. *Sensors (Basel)*. 2018;18(11):3990. Published 2018 Nov 16. doi:10.3390/s18113990, ISSN 1424-8220 <https://www.mdpi.com/1424-8220/18/11/3990>
6. Gabriela-Victoria Martinescu, Larisa Ivănescu, **Raluca Ștefănescu**, Lavinia Andronic, Simona Mătiuț, Raluca Mîndru, Gheorghe Solcan and Liviu Miron Strategies for the Diagnosis of Granulocytic Anaplasmosis in Two Naturally Infected Dogs. *Animals*, 14, no. 1: 49, <https://doi.org/10.3390/ani14010049>

**LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE ÎN REVISTE COTATE ÎN
BAZE DE DATE INTERNATIONALE (BDI)**

1. **Raluca Ștefănescu**, Mihai Musteață, Gheorghe Solcan: Applications of brainstem auditory evoked responses (BAER) in veterinary medicine. Practica Veterinara ro 32 (3)(1):26-29. doi: 10.26416/PV.32.3.2018.1977
2. **Raluca-Adriana Ștefănescu**, Andreea Daniela Despa, Mihai Musteață, Gheorghe Solcan. Visual analysis of EEG in clinically healthy dogs under anesthesia, Romanian Journal of Veterinary Medicine & Pharmacology”, Vol. 9 Nr. 46 (2) 2024 (in print)
3. **Raluca Ștefănescu**, Iordana Stoica, Dorian-Nicolae Bercea-Cazacu, Andreea Daniela Despa, Cristina Șerban, Gheorghe Solcan. The value of electroencephalography in canine brain neoplasia - Case presentation, Romanian Journal of Veterinary Medicine & Pharmacology, Vol. 9 Nr. 46 (2) 2024 (in print)
4. Mihai Musteață, **Raluca Ștefănescu**, Gheorghe Solcan: Diagnosis and therapeutic management of the hydrocephalus patient. Practica Veterinara ro 32 (3)(1):20-22 doi: 10.26416/PV.32.3.2018.1975
5. Borcea, D. G.; Musteață, M.; **Ștefănescu, R.**; Solcan, G., Spinal cord injury in dogs: a retrospective study., Lucrari Științifice - Universitatea de Științe Agricole a Banatului Timișoara, Medicină Veterinară 2019 Vol.52 No.1 pp.32-37 ref.7
6. D.G. Borcea, M. Musteață, **R. Ștefănescu**, G. Solcan, A Diagnostic algorithm for thoracolumbar spinal cord pathologies in dogs: a systemic review, Lucrari Științifice -Universitatea de Științe Agricole a Banatului Timișoara, Medicină Veterinară 2019, vol. III
7. Andreea Despa, Denis George Borcea, **Raluca Ștefănescu**, Carla Pavlov Enescu, Prof. dr. Gheorghe Solcan, Mihai Musteață: Digestive disorders in canine polyradiculoneuritis Practica Veterinara ro 1(34):22. doi: 10.26416/PV.34.1.2021.560

COAUTOR CĂRȚI

1. Musteață Mihai, Borcea Denis, **Ștefănescu Raluca**, Despa Andreea, Abordarea clinică a pacientului neurologic, 2021, , Editura ”Ion Ionescu de la Brad” Iași, ISBN 978-973- 147-414-4