

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. Univ. Dr. Gheorghe SOLCAN

Doctorand,

Andreea Daniela DESPA

2024

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

PHD THESIS

PhD Coordinator,

Prof. Univ. Dr. Gheorghe SOLCAN

PhD student,

Andreea Daniela DESPA

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

CERCETĂRI PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL EPILEPSIEI LA CÂINE

Conducător de doctorat,

Prof. Univ. Dr. Gheorghe SOLCAN

Doctorand,

Andreea Daniela DESPA

2024

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

RESEARCH ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CANINE EPILEPSY

PhD coordinator,

Prof. Univ. Dr. Gheorghe SOLCAN

PhD student,

Andreea Daniela DESPA

2024

CUPRINS

TABLE OF CONTENTS

CUPRINS	iii
TABLE OF CONTENTS	iii
INTRODUCERE	vii
INTRODUCTION	ix
REZUMAT	xi
SUMMARY	xv
PARTEA I – STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL EPILEPSIEI LA CÂINE	1
PART I – CURRENT STATE OF KNOWLEDGE REGARDING THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CANINE EPILEPSY	1
CAPITOLUL I STADIUL ACTUAL CU PRIVIRE LA ETIOPATOGENEZA ȘI DIAGNOSTICUL EPILEPSIEI LA CÂINE	2
CHAPTER I. CURRENT STATE REGARDING THE ETHIOPATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF CANINE EPILEPSY	2
1.1.Diagnosticul etiologic al epilepsiei canine	2
1.2.Algoritmul de diagnostic al epilepsiei canine	7
1.3.Diagnosticul clinic și paraclinic al epilepsiei canine	9
1.3.1.Examenul clinic	9
1.3.2.Examenele de sânge	13
1.3.3.Examenul lichidului cefalorahidian	13
1.4.Diagnosticul imagistic al epilepsiei canine	16
1.5.Diagnosticul electrofiziologic al epilepsiei canine	20
CAPITOLUL II . STADIUL ACTUAL CU PRIVIRE LA TRATAMENTUL EPILEPSIEI CANINE	26
CHAPTER II. CURRENT STATE REGARDING THE TREATMENT OF CANINE EPILEPSY	26
2.1. Tratamentul urgențelor epileptice: atacuri în cuib, status epileptic	26
2.2. Tratamentul cronic al epilepsiei canine idiopatice	29
PARTEA II - CERCETĂRI PERSONALE	35
PART II – PERSONAL RESEARCH	35
CAPITOLUL III . CADRUL INSTITUȚIONAL, SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRILOR	36

CHAPTER III. AIM, OBJECTIVES AND PLACE OF THE RESEARCH	36
CAPITOLUL IV . STUDIU RETROSPECTIV PRIVIND PREVALENȚA RĂSPUNSULUI LA AMENINȚARE LA PACIENȚII CANINI CU SINDROM EPILEPTIFORM	37
CHAPTER IV. RETROSPECTIVE STUDY ON THE PREVALENCE OF MENACE RESPONSE IN CANINE PATIENTS WITH EPILEPTIFORM SYNDROME	37
4.1. Introducere	37
4.2. Material și metodă	39
4.3. Rezultate și discuții	41
4.4. Concluzii parțiale	54
CAPITOLUL V . STUDIU PRIVIND VALOAREA DE DIAGNOSTIC A PROTEINEI C REACTIVE (CRP) ȘI A RAPORTULUI NEUTROFILE-LIMFOCITE (NLR) ÎN CADRUL EPILEPSIEI CANINE	55
CHAPTER V. STUDIES ON THE DIAGNOSTIC VALUE OF C-REACTIVE PROTEIN AND NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO IN CANINE EPILEPSY	55
5.1.Studiu retrospectiv privind utilitatea dozării proteinei C reactive în cadrul diagnosticului diferențial al epilepsiei canine	55
5.1.1. Introducere	55
5.1.2. Material și metodă	56
5.1.3. Rezultate și discuții	57
5.1.4. Concluzii parțiale	68
5.2. Studiu privind utilizarea biomarkerilor CRP și NLR în cadrul algoritmului de diagnostic al epilepsiei canine	69
5.2.1. Introducere	69
5.2.2. Material și metodă	70
5.2.3. Rezultate și discuții	72
5.2.4. Concluzii parțiale	81
CAPITOLUL VI . STUDII PRIVIND EFICIENȚA ȘI IMPACTUL FENOBARBITALULUI ASUPRA PACIENȚILOR CANINI EPILEPTICI SUB TRATAMENT CRONIC	82
CHAPTER VI.STUDIES ON THE EFFICACY AND IMPACT OF PHENOBARBITAL ON EPILEPTIC CANINE PATIENTS UNDER CHRONIC TREATMENT	82

6.1. Impactul fenobarbitalului asupra comportamentului bioelectric al creierului	82
6.1.1. Introducere	82
6.1.2. Material și metodă	82
6.1.3. Rezultate și discuții	84
6.1.4. Concluzii parțiale	92
6.2. Impactul fenobarbitalului asupra factorilor care influențează calitatea vieții	93
6.2.1. Introducere	93
6.2.2. Material și metodă	96
6.2.3. Rezultate și discuții	98
6.2.4. Concluzii parțiale	112
CONCLUZII GENERALE	113
GENERAL CONCLUSIONS	115
BIBLIOGRAFIE	117
REFERENCES	117
ANEXA 1- LISTĂ ABREVIERI	146
APPENDIX 1- ABBREVIATIONS LIST	146
ANEXA 2- LISTĂ FIGURI	148
APPENDIX 2- FIGURES LIST	148
ANEXA 3- LISTĂ TABELE	151
APPENDIX 2- TABLES LIST	151
ANEXA 4- LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	152
APPENDIX 4- PUBLISHED RESEARCH PAPERS LIST	152

INTRODUCERE

Atât în medicina umană, cât și în medicina veterinară, epilepsia reprezintă o manifestare unică a excitabilității anormale a țesutului cerebral, care predispune la apariția atacurilor convulsive. Întrucât este considerat că epilepsia este prea puțin înțeleasă și multiple dificultăți sunt întâmpinate în managementul terapeutic al pacienților umani și canini epileptici, studiile din ultimele două decenii s-au concentrat asupra transferului reciproc de informații cu scopul de a îmbunătăți atât înțelegerea, cât și gestionarea acestei afecțiuni multifactoriale (Charalambous et al., 2023; Löscher, 2022). Necesitatea utilizării câinilor drept model animal natural pentru epilepsia umană, în mod special pentru pacienții cu sindrom epileptiform refractar la medicație, reprezintă un subiect de interes major care presupune translatarea cunoștințelor dobândite de la oameni și rozătoare către câini și invers.

La momentul actual este cunoscut faptul că inflamația joacă un rol important în inițierea și susținerea activității epileptice întâlnite la oameni, însă studiile privind identificarea biomarkerilor care oglindesc acest proces sunt încă în stadiile incipiente (Ezer et al., 2020; Vezzani, 2020; Vezzani et al., 2011). Pornind de la această premisă, înțelegerea epileptogenezei, și implicit a impactului procesului inflamator asupra generării crizelor epileptice la pacienții canini poate fi utilă în dezvoltarea unor strategii terapeutice. Suplimentar, cercetări anterioare au evidențiat că anumite procese precum infiltrația hipocampului cu celule inflamatorii, disrupția barierei hemato-encefalice și creșterea nivelului leucocitar predispon la instalarea neurodegenerării (Charalambous et al., 2022; Vega et al., 2022; Zattoni et al., 2011). Având în vedere aceste considerente, în prezent este investigat potențialul medicației antiinflamatorii de a modula permeabilitatea barierei hemato-encefalice (Fischer et al., 2022; von Rüden et al., 2023).

Algoritmul de diagnostic al epilepsiei umane și canine cuprinde realizarea evaluărilor fizice generale și neurologice, a examenelor paraclinice reprezentate de analize de sânge, urină și lichid cefalorahidian, examene imagistice precum computer tomografia (CT) și rezonanța magnetică (RMN), dar și investigarea activității bioelectrice a țesutului cerebral prin intermediul electroencefalogrammei (EEG). Acest cumul de investigații are drept scop final identificarea etiologiei sindromului epileptiform și inițierea unei terapii medicamentoase adaptate nevoilor pacientului, fără a determina un impact negativ semnificativ asupra calității vieții acestuia.

În medicina veterinară, fenobarbitalul este cel mai frecvent studiat și utilizat medicament anticonvulsivant, cu o eficacitate crescută în utilizarea ca monomediție de lungă durată a epilepsiei cronice (Bhatti et al., 2015; Podell et al., 2016). Eficiența terapeutică poate fi apreciată pe de o parte prin reducerea cu mai mult de 50% a frecvenței sau intensității atacurilor convulsive, și pe de altă parte, prin identificarea în cadrul electroencefalogrammei a scăderii frecvenței și complexității descărcărilor periodice interictale, concomitent cu o frecvență fiziologică a activității de fundal (Bochenska et al., 2014; Knipe et al., 2023).

Cu toate acestea, inițierea terapiei cu fenobarbital prezintă o serie de dezavantaje exprimate din punct de vedere clinic prin efecte secundare tranzitorii și fenomene adverse cronice. În medicina umană, dar și în medicina veterinară, dezvoltarea obezității reprezintă unul dintre cele mai importante efecte adverse ce contribuie semnificativ la deprecierea calității vieții pacientului. Deoarece atât administrarea valproatului la pacienții umani, cât și utilizarea fenobarbitalului pentru câinii epileptici sunt asociate cu apariția polifagiei, polidipsiei, sedentarismului și creșterii în greutate (Bhatti et al., 2015; Boothe et al., 2012; Charalambous et al., 2016), cercetările din ultimii ani au urmărit identificarea unei corelații între modificarea ratei metabolice secundară dezechilibrului hormonilor apetitului și apariția efectelor adverse cronice ale medicației antiepileptice. În acest sens, în medicina umană a fost descoperit rolul anticonvulsivant al grelinei și leptinei, iar la momentul actual noi strategii terapeutice bazate pe administrarea de neuropeptide sunt în curs de dezvoltare (Buckinx et al., 2021; Ge et al., 2017; Zarouna et al., 2015).

Pe această cale doresc să adresez sincere mulțumiri membrilor comisiei de îndrumare: Prof. univ. d.r. Gheorghe Solcan, Prof. univ. dr. Vasile Vulpe, Prof. univ. dr. Sorin Aurelian Pașca, Prof. univ. dr. Mihai Musteață pentru sprijinul și îndrumarea oferită pe durata studiilor doctorale.

De asemenea, mulțumesc referenților oficiali pentru efortul depus în analizarea și evaluarea tezei de doctorat.

Mulțumesc întregului colectiv din cadrul Facultății de Medicină Veterinară lași cu care am avut ocazia de a colabora, precum și colegilor doctoranzi pentru bunăvoința exprimată.

Nu în ultimul rând, doresc să mulțumesc familiei și prietenilor pentru tot sprijinul și susținerea morală oferite necondiționat.

INTRODUCTION

In both human and veterinary medicine, epilepsy represents an unique manifestation of the abnormal excitability of brain tissue, which predisposes to the development of seizures. Due to the consideration that epilepsy is poorly understood and multiple challenges are encountered in the therapeutic management of human patients and epileptic canines, studies over the past two decades have focused on the mutual transfer of information in order to improve both understanding and management of this multifactorial disorder (Charalambous et al., 2023; Löscher, 2022). The emergent need to use dogs as a natural animal model for human epilepsy, particularly for patients with seizures refractory to medication, is a topic of major interest that involves translating the knowledge acquired from human and rodent to dog and vice versa.

It is now known that inflammation plays an important role in initiating and supporting epileptic activity in humans, but the studies on the identification of biomarkers that mirror this process are still in the early stages (Ezer et al., 2020; Vezzani, 2020; Vezzani et al., 2011). Starting from this premise, understanding epileptogenesis, and implicitly the impact of the inflammatory process in the development of epileptic seizures in canine patients could be useful in developing therapeutic strategies. In addition, previous research has shown that certain processes such as infiltration of the hippocampus with inflammatory cells, disruption of the blood-brain barrier and increased leukocyte levels predispose to the onset of neurodegeneration (Charalambous et al., 2022; Vega et al., 2022; Zattoni et al., 2011). In this view, the potential of anti-inflammatory medication used to modulate the permeability of the blood-brain barrier is currently being investigated (Fischer et al., 2022; von Rüden et al., 2023).

The diagnostic algorithm for both human and canine epilepsy includes general and neurological physical assessments, paraclinical examinations represented by blood, urine and cerebrospinal fluid analysis, advanced imaging techniques such as computer tomography (CT) and magnetic resonance (MRI), as well as the investigation of the bioelectric activity of brain tissue using electroencefalography (EEG). The final purpose of this cumulation of investigations is to identify the etiology of the epileptiform syndrome and to initialize a drug therapy that is adapted to the need of the patient, without creating a significant negative impact on his quality of life.

In veterinary medicine, phenobarbital is the most commonly studied and used antiepileptic drug, with an increased efficacy in use as a long-term monomedication of chronic epilepsy (Bhatti et al., 2015; Podell et al., 2016). Therapeutic efficiency can be assessed on the one hand by reducing the frequency or intensity of seizures more than 50% and on the other hand, by identifying within the electroencephalogram the decrease in the frequency and complexity of interictal periodic discharges, concomitantly with a physiological frequency of background activity (Bochenska et al., 2014; Knipe et al., 2023).

However, the initiation of phenobarbital therapy has a number of disadvantages clinically expressed through transient side effects and chronic adverse events. In human and veterinary medicine, the development of obesity is one of the most important adverse effects that significantly contributes to the impairment of the patient's quality of life. Since both the administration of valproate to human patients and the use of phenobarbital for epileptic dogs are associated with the occurrence of polyphagia, polydipsia, sedentariness and weight gain (Bhatti et al., 2015; Boothe et al., 2012; Charalambous et al., 2016), research in recent years has aimed to identify a correlation between the change in metabolic rate secondary to appetite hormones imbalance and the occurrence of chronic adverse effects of antiepileptic medication. In this light, in human medicine, the anticonvulsant role of ghrelin and leptin was discovered, and at the moment new therapeutic strategies based on the administration of these neuropeptides are being developed (Buckinx et al., 2021; Ge et al., 2017; Zarouna et al., 2015).

In this way, I would like to express my sincere thanks to the members of the guidance committee: Prof. univ. dr. Gheorghe Solcan, Prof. univ. Vasile Vulpe, Prof. univ. Sorin Aurelian Pașca, Prof. univ. Mihai Musteață for the support and guidance provided during doctoral studies.

I also thank the official reviewers for their efforts in analyzing and evaluating the doctoral thesis.

I thank the entire team of the Faculty of Veterinary Medicine Iasi with whom I had the opportunity to collaborate, as well as my doctoral colleagues for their expressed goodwill.

Last but not least, I would like to thank my family and friends for all their moral support unconditionally offered.

REZUMAT

Teza de doctorat intitulată „Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine” este structurată conform normelor în vigoare și cuprinde două părți: prima parte este intitulată „Stadiul actual al cunoașterii” și cuprinde 34 de pagini, iar partea a doua intitulată „Contribuții personale” detaliază rezultatele cercetărilor din perioada doctoratului și conține 82 de pagini. Pe lângă aceste două părți, teza conține cuprins, introducere, rezumat, lista surselor bibliografice, lista abrevierilor, lista de figuri și lista tabelelor. Lucrarea de față cuprinde 82 de figuri și 23 de tabele, fiind utilizate 272 de surse bibliografice.

Prima parte, „Stadiul actual al cunoașterii”, este structurată în două capitole și oferă informații cu privire la protocolul de diagnostic și managementul terapeutic al epilepsiei canine.

Primul capitol al tezei descrie succint, sistematic, etiopatogeneza și principalele forme ale epilepsiei, utile în diagnosticul etiologic al bolii, precum și examenele clinice și paraclinice incluse în algoritmul de diagnostic al epilepsiei canine, conform literaturii de specialitate.

Cel de-al doilea capitol urmărește strategiile terapeutice abordate în cazul diagnosticului de epilepsie canină. Pe de o parte, urgențele neurologice reprezentate de atacuri în cuib și status epileptic pot surveni atât la domiciliu, cât și în cadrul unei unități spitalicești. Locul de debut al urgențelor neurologice influențează rapiditatea intervenției terapeutice și calea de administrare a medicației de primă intenție, determinând astfel rata de succes în stoparea activității convulsive. Pe de altă parte, în majoritatea cazurilor, este necesară inițierea tratamentului bolii cronice în funcție de caracteristicile individuale ale pacienților. Scopul final este acela de a oferi atât pacientului, cât și proprietarului un nivel satisfăcător al calității vieții.

În capitolul trei este prezentat locul desfășurării cercetărilor, respectiv Clinica de Medicală și Serviciul de Neurologie din cadrul Facultății de Medicină Veterinară, Universitatea pentru Științele Vieții „Ion Ionescu de la Brad” din Iași. Scopul lucrării de doctorat intitulată „Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine” este de a investiga gradul de neuroinflamație regăsit în epilepsia canină și ulterior de a identifica corelația dintre eficiența clinică și cea paraclinică a fenobarbitalului la câinii epileptici responsivi la tratamentul de lungă durată.

Primul obiectiv al lucrării vizează determinarea ratei de incidență a răspunsului la amenințare în corelație cu etiologia sindromului epileptiform ca parte componentă a diagnosticului clinic.

Al doilea obiectiv al cercetărilor face referire la identificarea concentrației de proteină C reactivă (CRP) și stabilirea raportului neutrofile-limfocite (NLR) în rândul pacienților epileptici drept metodă complementară de diagnostic diferențial al epilepsiei canine.

Al treilea obiectiv constă în determinarea impactului fenobarbitului inițial din punct de vedere clinic prin intermediul controlului activității convulsive în raport cu incidența efectelor adverse, și ulterior din punct de vedere paraclinic reflectat prin activitatea bioelectrică cerebrală și echilibrul hormonilor apetitului.

Originalitatea tezei de doctorat este dată de:

- Primele date referitoare la dinamica valorii NLR în cadrul pacienților epileptici în concordanță cu etiologia sindromului epileptiform și frecvența atacurilor convulsive;
- Prima raportare a dozărilor hormonilor apetitului, respectiv grelină și leptină, în contextul polifagiei și creșterii în greutate a pacienților epileptici sub monoterapie de lungă durată cu fenobarbital.

Capitolul 4 subliniază importanța neuroexaminării pacientului cu activitate convulsivă, ca prim pas în diferențierea simptomelor postictale de o posibilă urgență neurologică sau debutul unui proces inflamator intracranian. Absența răspunsului la amenințare implică alterarea căilor de conducere sau a integrității cognitive. Astfel, au fost incluse examinările neurologice de la 57 de câini de diferite rase și vârste, cu atacuri epileptiforme focale și generalizate, diagnosticați conform criteriilor IVETF cu epilepsie idiopatică, structurală sau reactivă. Grupul de pacienți cu epilepsie structurală a fost cel mai bine reprezentat (n=26), urmat de câinii epileptici idiopatici (n=19) și reactivi (n=12). În urma neuroexaminării, răspunsul la amenințare a reprezentat cel mai frecvent deficit neurologic identificat în cadrul pacienților cu epilepsie structurală, prin comparație cu alte deficite neurologice sau cauze etiologice. Rezultatele cercetării pot facilita interpretarea în context clinic al răspunsului la amenințare. Astfel, depistarea acestui deficit favorizează stabilirea diagnosticului de epilepsie structurală și reprezintă un instrument de monitorizare al recuperării activității fiziologice corticale la pacienții cu atacuri convulsive reactive.

Capitolul 5 este alcătuit din două subcapitole, inițial fiind analizată concentrația CRP-ului la pacienții epileptici în comparație cu alte patologii de ordin neurologic, respectiv cele de joncțiune neuromusculară, spinale sau cu localizare intracraniană în absența atacurilor convulsive. În total, studiul a inclus 184 de pacienți cu tulburări neurologice pentru care au fost efectuate 237 de dozări ale CRP-ului. În urma analizei comparative, cele mai mari rate de incidență a valorilor anormale ale CRP au fost identificate la câinii

epileptici idiopatici cu atacuri în cuib (33%) și pacienții cu afecțiuni intracraniene fără atacuri convulsive (26%) sau cu activitate epileptică (20%). O incidență scăzută a fost detectată pentru câinii cu patologii neuromusculare (18%), afecțiuni spinale (17%) și atacuri convulsive reactive (14%). Pacienții cu epilepsie idiopatică și atacuri izolate nu au înregistrat valori anormale ale CRP. Drept urmare, creșterea CRP-ului a fost asociată cu identificarea unei modificări structurale la nivel intracranian, independent de tabloul clinic, și cu activitatea epileptică de tip cluster epileptic. Ulterior, un rezultat asemănător a fost identificat și în cazul valorii NLR, astfel că pacienții diagnosticați cu epilepsie idiopatică (medie $\pm$ eroare standard: 6,49 $\pm$ 0,69) și structurală (medie $\pm$ eroare standard: 8,19 $\pm$ 0,86) au obținut valorile cele mai înalte ale NLR-ului ($p = 0,001$; $p = 0,012$). Interesant, în cazul tuturor pacienților epileptici a fost identificat un NLR superior lotului martor (medie $\pm$ eroare standard: 3,84 $\pm$ 0,36; $p = 0,005$). Această cercetare consolidează ipotezele emise în literatura de specialitate actuală, conform căroră neuroinflamația este un proces constant întâlnit în epilepsia canină, indiferent de etiologia acesteia, și este exprimată din punct de vedere paraclinic prin detectarea valorilor anormale ale CRP-ului și NLR-ului. Studiul neuroinflamației în contextul epilepsiei canine idiopatice reprezintă un subiect de interes major, întrucât confirmarea existenței acestui proces în cadrul epileptogenezei ar putea oferi noi direcții de management terapeutic multimodal.

Al șaselea capitol descrie o serie de provocări clinice și paraclinice întâlnite la pacienții epileptici sub tratament de lungă durată cu fenobarbital. Fenobarbitalul reprezintă cel mai frecvent anticonvulsivant utilizat în medicina veterinară, cu o eficacitate crescută ca monoterapie, însă administrarea sa este asociată cu un set de efecte secundare. Polifagia și creșterea în greutate sunt printre cele mai frecvente efecte adverse secundare administrării cronice a acestui anticonvulsivant, pe lângă apariția sedentarismului, polidipisiei și poliuriei. Cauza apariției acestor tulburări nu este elucidată până la momentul actual, ipotezele luate în considerare fiind existența comportamentului obsesiv-compulsiv sau modificarea ratei metabolice și implicit ruperea echilibrului hormonilor regulatori ai apetitului reprezentați de grelină și leptină. Modificările care stau la baza apariției senzației de foame sunt reprezentate de creșterea grelinei concomitent cu scăderea nivelului de leptină. Suplimentar, conform literaturii din medicina umană, identificarea unui nivel scăzut al grelinei simultan cu o valoare crescută a leptinei este asociată cu un control nesatisfăcător al activității convulsive. În urma anamnezei și a examinării clinice a fost descoperită eficiența terapeutică a medicației, respectiv scăderea cu minim 50% a

frecvenței și/sau intensității atacurilor convulsive. De asemenea, au fost cuantificate efectele adverse ale terapiei antiepileptice asociate cu creșterea scorului de masă corporală. Ulterior, prin intermediul electroencefalografiei au fost investigate descărcările periodice interictale (DPI) și calculate principalele benzi de frecvență. Astfel, în cazul tuturor pacienților epileptici, pe parcursul înregistrărilor activității bioelectrice cerebrale, a fost identificat un număr redus de DPI de tip undă ascutită, vârf sau complex vârf-undă. Banda de frecvență beta a prezentat cea mai mare putere relativă (50,43%), urmată de ritmul alfa (37,09%) și teta (11,58%), valoarea cea mai redusă fiind atribuită benzilor cu frecvență delta (0,90%). Morfologia simplă a acestor grafoelemente corelată cu o activitate de fundal fiziologică a fost asociată cu un grad redus de hiperexcitare corticală. În cele din urmă au fost determinate nivelurile serice ale grelinei și leptinei pacienților epileptici comparativ cu cele obținute în cadrul unui lot martor și unui lot de pacienți geriatrici. Motivația dozării acestor parametrii biochimici în cadrul câinilor sănătoși sau cu o vârstă înaintată este dată de absența informațiilor cu privire la nivelurile serice fiziologice ale acestor două neuropeptide la carnivorele de companie. Astfel, nivelul seric al grelinei la pacienții epileptici a fost superior valorii obținute în cadrul lotului martor, dar fără semnificație statistică ($p=0,263$). În privința nivelului seric al leptinei, prin analiza comparativă a aceluiași grupuri, pacienții epileptici au înregistrat valori inferioare celor obținute la câinii sănătoși, confirmate din punct de vedere statistic ($p=0,006$; $p=0,005$). Datele obținute subliniază efectul antiepileptic al fenobarbitalului și infirmă ipoteza conform căreia dezechilibrul hormonilor apetitului stă la originea creșterii scorului de masă corporală observat la pacienții epileptici sub monoterapie cronică cu fenobarbital.

Ultimul capitol însumează concluziile cercetărilor efectuate, reflectând cele mai importante rezultate în contextul diagnosticului și managementului terapeutic al epilepsiei canine.

SUMMARY

The doctoral thesis entitled „Research on the diagnosis and treatment of epilepsy in dog” is structured according to the rules in force and comprises two parts: the first part is entitled „The current state of knowledge” and comprises 34 pages and the second part entitled „Personal contributions” details the results of the doctoral research and contains 82 pages. In addition to these two parts, the thesis also includes introduction, summary, list of bibliographic sources, list of abbreviations, list of figures and list of tables.

The present paper includes 82 figures and 23 tables, 272 bibliographic sources being used.

The first part, „ The current state of knowledge”, is structured in two chapters and provides information on the diagnostic protocol and therapeutic management of canine epilepsy. The first chapter of the thesis describes succinctly, systematically, the etiopathogenesis and the main forms of epilepsy, useful in the etiological diagnosis of the disease, as well as clinical and paraclinical examinations included in the diagnostic algorithm of canine epilepsy according to the literature.

The second chapter approaches the therapeutic strategies addressed in case of diagnosing canine epilepsy. On the one hand, the neurological emergencies represented by cluster epilepticus and status epilepticus can occur both at home and in a hospital unit. The onset site of neurological emergencies influences the speed of therapeutic intervention and the route of administration of first-line medication, thus determining the rate of success in stopping convulsive activity. On the other hand, in most cases, it is necessary to initiate the treatment of chronic disease according to the individual characteristics of patients. The ultimate goal is to give both the patient and the owner a satisfying level of quality of life.

In chapter three is detailed the place of the research, namely the Internal Medicine Clinic and the Neurology Service of the Faculty of Veterinary Medicine, University for Life Sciences „Ion Ionescu from Brad” in Iași. The goal of the doctoral paper entitled „Research on the diagnosis and treatment of epilepsy in dog” is to investigate the degree of neuroinflammation found in canine epilepsy and subsequently to identify the correlation between clinical and paraclinical efficiency of phenobarbital in epileptic dogs, responsive to long-term treatment.

The first goal of the paper was to determine the incidence rate of the menace response in correlation with the etiology of the epileptiform syndrome as part of the clinical diagnosis.

The second objective of the research refers to identifying the concentration of C-reactive protein (CRP) and establishing the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) among epileptic patients as a complementary method of differential diagnosis of canine epilepsy.

The third objective was to determine the impact of phenobarbital, initially from a clinical point of view by investigating the control of the convulsive activity in relation to the incidence of adverse effects, and then from a paraclinical point of view reflected by the brain bioelectric activity and the balance of appetite hormones.

The originality of the doctoral thesis is given by:

- First data on the dynamics of the NLR in epileptic patients in accordance with the etiology of the epileptiform syndrome and the frequency of seizures;
- First reporting on the determination of serum levels of appetite hormones, namely ghrelin and leptin, in the context of polyphagia and weight gain of epileptic patients under long-term phenobarbital monotherapy.

Chapter 4 emphasizes the importance of neuroexamination of the patient with convulsive activity, as the first step in distinguishing post-ictal symptoms from a possible neurological emergency or the onset of an intracranial inflammatory process. The absence of the menace response involves altered pathways or cognitive integrity. Thus, neurological examinations were performed in 57 dogs of different breeds and ages, with focal and generalized seizures, diagnosed according to IVETF criteria with idiopathic, structural or reactive epilepsy. The group of patients with structural epilepsy was best represented (n=26), followed by idiopathic epileptic dogs (n=19) and reactive seizures (n=12). Following neuroexamination, the menace response was the most commonly identified neurological deficit in patients with structural epilepsy, compared to other neurological deficits or etiological causes. The results of the research can facilitate the interpretation of the menace response in clinical context. Thus, the detection of this deficiency favors the diagnosis of structural epilepsy and can be a tool to monitor the recovery of cortical physiological activity in patients with reactive seizures.

Chapter 5 consists of two subchapters, initially being analyzed the CRP concentration in epileptic patients compared to other neurological pathologies, respectively neuromuscular junction, spinal or intracranial localization in the absence of seizures. In total, the study included 184

patients with neurological disorders for whom 237 doses of CRP were performed. Following the comparative analysis, the highest incidence rates of CRP abnormalities were identified in idiopathic epileptic dogs with cluster epilepticus (33%) and patients with intracranial disorders without seizures (26%) or with epileptic activity (20%). A low incidence was detected for dogs with neuromuscular pathologies (18%), spinal disorders (17%) and reactive seizures (14%). Patients with idiopathic epilepsy and isolated attacks did not experience abnormal CRP. As a result, increased CRP was associated with the identification of a structural change at intracranial level, independent of the clinical features, and with cluster epileptic activity. Subsequently, a similar result was also identified in the NLR, so patients diagnosed with idiopathic (medium $\pm$ error standard: 6.49 ± 0.69) and structural (medium $\pm$ error standard: 8.19 ± 0.86) epilepsy obtained the highest NLR values ($p = 0,001$; $p = 0,012$). Interestingly, a NLR higher than the control group one was identified for all epileptic patients (mean $\pm$ standard error: 3.84 ± 0.36 ; $p = 0,005$). This research reinforces the hypothesis issued in the current literature, according to which neuroinflammation is a constant process in canine epilepsy, regardless of its etiology, and it is expressed paraclinically by detecting abnormal CRP and NLR values. The study of neuroinflammation in the context of canine idiopathic epilepsy is a topic of major interest, as confirmation of the existence of this process within epileptogenesis could provide new directions of multimodal therapeutic management.

The sixth chapter describes a number of clinical and paraclinical challenges encountered in epileptic patients on long-term phenobarbital therapy. Phenobarbital is the most widely used anticonvulsant in veterinary medicine, with increased efficacy as monotherapy, although its administration is associated with a set of side effects. Polyphagia and weight gain are among the most common side effects of chronic administration of this anticonvulsant, in addition to the occurrence of sedentary, polydipsia and polyuria. The cause of the occurrence of these disorders is not elucidated until now, the hypotheses taken into account are the occurrence of obsessive-compulsive behavior or the change in the metabolic rate and implicitly the imbalance of appetite-regulating hormones represented by ghrelin and leptin. The underlying changes in hunger are represented by the increase in ghrelin while lowering leptin levels. In addition, according to the literature from human medicine, the identification of a low level of ghrelin simultaneously with an increased leptin value is associated with an unsatisfactory control of convulsive activity. Through the anamnesis and clinical examination, the therapeutic efficiency of the medication was discovered, respectively the decrease by 50% of the frequency and/or

intensity of the convulsive attacks. Adverse effects of antiepileptic therapy associated with increased body mass score were also quantified. Subsequently, through electroencephalography, periodic interictal discharges (DPI) were investigated and the main frequency bands were calculated. Thus, for all epileptic patients, during the recordings of brain bioelectric activity, we identified a small number of sharp waves, spikes or spike-wave complex. The beta frequency band showed the highest relative power (50.43%), followed by alpha (37.09%) and theta (11.58%), while the lowest value was attributed to delta frequency bands (0.90%). The simple morphology of these graphoelements correlated with a physiological background activity was associated with a reduced degree of cortical hyperexcitation. Finally, serum levels of ghrelin and leptin in epileptic patients were detected and compared to those obtained in a control group and a geriatric patient group. The motivation for dosing these biochemical parameters in healthy or older dogs is given by the absence of information on the physiological serum levels of these two neuropeptides in pet carnivores. Thus, the serum level of ghrelin in epileptic patients was higher than the value obtained in the control group, but without statistical significance ($p=0,263$). Regarding serum leptin levels, by benchmarking the same groups, epileptic patients had lower values than those obtained in statistically confirmed healthy dogs ($p= 0,006$; $p=0,005$). The data obtained underlines the antiepileptic effect of phenobarbital and disproves the hypothesis that the appetite hormone imbalance is at the origin of the increase in body mass score observed in epileptic patients under chronic phenobarbital monotherapy.

The last chapter summarizes the conclusions of the research carried out, reflecting the most important results in the context of diagnosis and therapeutic management of canine epilepsy.

**PARTEA I – STADIUL ACTUAL AL
CUNOAȘTERII PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI
TRATAMENTUL EPILEPSIEI LA CÂINE**

**PART I – CURRENT STATE OF
KNOWLEDGE REGARDING THE
DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CANINE
EPILEPSY**

CAPITOLUL I STADIUL ACTUAL CU PRIVIRE LA ETIOPATOGENEZA ȘI DIAGNOSTICUL EPILEPSIEI LA CÂINE

CHAPTER I. CURRENT STATE REGARDING THE ETHIOPATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF CANINE EPILEPSY

1.1.Diagnosticul etiologic al epilepsiei canine

Epilepsia este definită drept o boală a parenchimului cerebral, caracterizată printr-o predispoziție crescută de a dezvolta atacuri convulsive epileptice, cu existența a cel puțin două atacuri convulsive neprovocate la o distanță mai mare de 24 de ore. Criza epileptică este definită drept manifestarea excesivă, sincronă, uzual autolimitantă a unei activități epileptice a neuronilor. Rezultatul este apariția tranzitorie a simptomatologiei, care poate fi caracterizată de episoade convulsive de scurtă durată, fie generalizate, fie focale, cu componentă motorie, autonomică sau comportamentală (Berendt ș.a., 2015).

Epileptogeneza reprezintă o succesiune de evenimente în urma căreia o rețea neuronală normală se transformă într-o rețea hiperexcitabilă și astfel generarea unei crize epileptiforme este asociată cu activitatea unui grup de neuroni numit focus epileptic (Bromfield, 2006). Modificări ale neurotransmițătorilor și ale receptorilor acestora pot conduce la apariția unui atac convulsiv. Acidul gama-amino-butaric (γ -GABA) și glutamatul reprezintă neurotransmițătorii excitatori și inhibitori principali în dezvoltarea atacurilor convulsive. Din punct de vedere mecanic, un dezechilibru la acest nivel în detrimentul mecanismelor inhibitorii produce o depolarizare paroxistică, bazată pe creșterea influxului de sodiu și calciu intracelular. Drept rezultat se produce activarea excesivă a receptorilor glutamatului însoțită de funcționarea defectuasă a receptorilor GABA (Lorenz ș.a., 2011).

La nivel neuronal, activitatea epileptică este manifestată prin două fenomene principale: hiperexcitabilitate și hipersincronizare. Starea de hiperexcitabilitate joacă un rol esențial în declanșarea atacurilor convulsive. Mecanismele fiziopatologice incluse sunt reprezentate de alterarea funcționării membranei neuronale, inclusiv creșterea permeabilității induse de hipoxie sau inflamație; perturbări în neurotransmisia inhibitorie sau creșteri în neurotransmisia excitatorie, modificări ale receptorilor neurotransmițătorilor, dar și fluctuații ale concentrației ionilor extracelulari de

potasiu și calciu (Aroniadou-Anderjaska ș.a., 2008; Charalambous, Gomes, ș.a., 2017).

Starea de hipersincronizare este marcată de o excitabilitate crescută a neuronilor adiacenți, care sunt stimulați de activarea electrică anormală prin interacțiuni nesinaptice și activarea fibrelor colaterale. Odată inițiate, declanșările epileptice se sincronizează cu neuronii învecinați și se propagă către regiunile cerebrale înconjurătoare. În general, răspândirea activității epileptice este mediată de un grup de neuroni inhibitori din apropiere (Bromfield, 2006). Cu toate acestea, mecanismul inhibitor este depășit atunci când există o activare suficientă pentru a implica neuronii învecinați. Mecanismele subiacente acestei stări implică descărcări repetitive urmate de evenimente precum: creșterea numărului ionilor de potasiu extracelular care determină depolarizarea neuronilor din apropiere; acumularea ionilor de calciu în terminalele presinaptice urmată de eliberarea crescută a neurotransmițătorilor, și activarea indusă de depolarizare a receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA), din care rezultă un influx mare de ioni de calciu, precum și activarea neuronală. În plus, celulele gliale joacă un rol crucial în captarea ionilor de potasiu și glutamat, așadar modificările acestor funcții contribuie la hiperexcitabilitate. O schimbare depolarizantă paroxistică (PDS) poate fi declanșată prin eliberarea neurotransmițătorilor excitatori din celulele gliale, chiar și în absența interacțiunilor sinaptice (Charalambous, Gomes, ș.a., 2017; Patterson, 2013).

La momentul actual, cu toate că atacurile convulsive prezintă o patogeneză comună, acestea se pot clasifica din două puncte de vedere: semiologic și etiologic.

Din punct de vedere al simptomatologiei, crizele epileptice pot fi de trei tipuri: focale, focale cu tendință spre generalizare și generalizate. De asemenea, un astfel de episod prezintă trei componente: faza prodromală (cu o durată variabilă, de la câteva minute până la câteva zile; cu valoare de "fereastră terapeutică"), faza ictală (convulsiile propriu-zise), urmată de faza postictală (de asemenea cu o durată variabilă, de la minute până la zile, cu prezența unor deficite neurologice și a modificărilor comportamentale) (Berendt ș.a., 2015; Musteață M., 2021).

Epilepsia focală este caracterizată de apariția simptomatologiei lateralizate și/sau regionale (motorie, autonomică, comportamentală, individuale sau în asociere). În atacurile focale, care pot implica emisfera contralaterală, activitatea electrică anormală este focalizată pe un anumit grup de neuroni din cadrul unei singure emisfere. În general, semnele clinice reflectă funcțiile ariei/ariilor implicate:

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

a. motorie: contracții ale musculaturii faciale, mișcări repetitive/spasme ale capului, clipit sau masticație ritmică, mișcări repetitive/pedalarie la nivelul extremităților;

b. autonomică/ vegetativă: sunt implicate componentele parasimpatică și epigastrică, manifestate prin dilatarea pupilelor, hipersalivație, emeză;

c. comportamentală: reprezentată în medicina umană de fenomene psihice sau senzoriale (Ighodaro ș.a., 2024); la câini au fost înregistrate episoade de scurtă durată de modificări comportamentale precum anxietate, agitație, frică nejustificată, căutarea atenției din partea proprietarilor în mod exagerat, “decuplare” de la mediul înconjurător.

Ca regulă generală, epilepsia generalizată este caracterizată de pierderea conștienței pe parcursul atacului (din această categorie sunt excluse crizele mioclonice) și apariția convulsiilor tonice, clonice sau tonico-clonice, însoțite de semne autonome. În categoria crizelor epileptice generalizate non-convulsive se regăsește episodul atonic, caracterizat de pierderea bruscă, generalizată a tonusului muscular. Un atac convulsiv generalizat survine uzual în timpul perioadei de odihnă sau a celei de somn, având o durată de exprimare sub 5 minute, succedat de semne postictale precum dezorientare, agitație, letargie, somn profund, foame sau sete pronunțată, ataxie, deficite de propriocepție, agresivitate și/sau orbire (Berendt ș.a., 2015; Musteață M., 2021).

În cazul epilepsiei focale cu tendință de generalizare, debutul este exprimat din punct de vedere clinic de o componentă motorie (contracturi musculare regionale ale musculaturii feței sau ale unei extremități), vegetativă (hipersalivație) sau comportamentală (anxietate, agitație, etc), urmată de instalarea rapidă a unui stadiu convulsiv generalizat (tonic, clonic sau tonico-clonic), însoțit de pierderea conștienței. Acesta este cel mai întâlnit tip de evoluție al sindromului epileptiform (Berendt ș.a., 2015; Musteață M., 2021).

Din punct de vedere etiologic, se disting (tabel I.1):

a. Atacurile convulsive reactive

Epilepsia reactivă apare ca un răspuns natural al țesutului cerebral la o perturbare tranzitorie (de natură internă sau externă) a organismului, proces reversibil concomitent cu înlăturarea cauzei sau remedierea tulburărilor inițiale. O criză epileptică provocată este considerată sinonimă cu un episod reactiv, întrucât cele mai întâlnite cauze metabolice epileptogene la câine sunt reprezentate de intoxicații (39%) și hipoglicemie (32%). Suplimentar, acești pacienți prezintă o probabilitate crescută de a se prezenta în status epileptic, precedat sau acompaniat de alte semne

sistemice precum cele gastro-intestinale, cardiovasculare sau respiratorii (Brauer, Jambroszyk, ș.a., 2011; De Risio ș.a., 2015).

b. Epilepsia structurală

Epilepsia structurală este denumită astfel deoarece apare drept urmare a diferitelor modificări de structură/morfologie de la nivel cerebral. Aceste modificări pot fi de ordin degenerativ, congenital, inflamator/ infecțios, traumatic, vascular sau neoplazic (De Risio ș.a., 2015).

În cadrul unui studiu al factorilor de risc pentru dezvoltarea atacurilor convulsive la câinii cu neoplasme intracraniene, o criză epileptică a reprezentat primul simptom notificat de către 76% dintre proprietari, fiind cel mai frecvent semn clinic în cazul formațiunilor situate la nivelul lobului frontal (Risio și Platt, 2014).

În cazul pacienților canini hidrocefalici, prevalența atacurilor convulsive este controversată, dar frecvența este scăzută (Farke ș.a., 2020). Printre modificările degenerative se regăsește boala Lafora. Aceasta este o patologie neurodegenerativă caracterizată din punct de vedere clinic de crize epileptice focale sau generalizate, dar și mioclonii la nivelul musculaturii feței, gâtului și extremităților (Demeny ș.a. 2020). Prevalența episoadelor convulsive generalizate este estimată la 82% (Flegel ș.a., 2021).

În ceea ce privește patologiile inflamatorii, atacurile convulsive sunt printre cele mai frecvent întâlnite simptome în meningoencefalomielita de origine necunoscută sau infecțioasă (aproximativ 30%) (Bach ș.a., 2023), fiind asociate cu un prognostic defavorabil (Cornelis ș.a., 2019).

Un alt studiu realizat asupra evenimentelor vasculare cerebrale a evidențiat că 47,1% dintre pacienții cu fenomene ischemice au dezvoltat activitate convulsivă (Ozawa ș.a., 2022). Suplimentar, o cercetare efectuată pe un lot de 1000 de pacienți canini a relevat asocierea dintre traumatismul cranio-cerebral și riscul crescut de a dezvolta sindrom epileptiform post-traumatic imediat sau tardiv (Steinmetz ș.a., 2013).

c. Epilepsia idiopatică

Epilepsia idiopatică, considerată un termen umbrelă, este clasificată la rândul său, în funcție de etiologie, astfel: genetică, cu suspiciune genetică și de origine necunoscută (idiopatică „adevărată”). Prevalența acesteia este estimată la 0,75%, dar poate varia în funcție de lotul de pacienți examinați, întrucât această valoare se dublează în cazul unităților medicale veterinare de referință (Hülsmeier ș.a., 2015).

Astfel, în primul caz este posibilă confirmarea prezenței unei cauzalități genetice, cum este cazul genei *NHLRC1* responsabile de apariția epilepsiei mioclonice progresive, numită și boala Lafora, *LG12* în epilepsia benignă familială juvenilă pentru rasa Lagotto Romagnolo, sau gena *DIRAS1*

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

implicată în epilepsia mioclonică juvenilă asociată cu fotosensibilitate la rasa Rhodesian Ridgeback (Beckers ș.a., 2023).

Epilepsia idiopatică cu suspiciune genetică își are fundamentul în predispoziția crescută a anumitor rase de a dezvolta sindrom epileptiform, echivalent cu o prevalență mai mare de 2% (prin urmare o componentă genetică este foarte probabil a fi la originea crizelor dar fără a fi identificată până în prezent o genă responsabilă). Deși în acest caz este necesar studiul arborelui genealogic pentru fiecare pacient canin, la momentul actual, pe baza analizei pedigree a fost evidențiată predispoziția genetică a anumitor rase pentru dezvoltarea epilepsiei idiopatice: Ciobănesc Australian, Ciobănesc Belgian, Ciobănesc German, Ciobănesc de Berna, Cavalier King Charles Spaniel, English Springer Spaniel, Border Collie, Border Terrier, Dalmățian, Ogar irlandez, Labrador Retriever, Visla Maghiară, Petit Basset Griffon Vendeen, Poodle, Spitz Finlandez și Spinone Italian (Hülsmeier ș.a., 2015).

Epilepsia idiopatică de origine necunoscută reprezintă un diagnostic de excludere. Astfel, este necesară înfirmarea unei cauze genetice individuale sau de rasă, precum și excluderea oricărei patologii cerebrale (Berendt ș.a., 2015), luând în considerare că anumite leziuni epileptogenice precum displazia corticală, lisencefalia sau polimicroglia au etiologie genetică (Charalambous ș.a., 2023).

Tabel I.1 Clasificarea etiologică a epilepsiei (după Berendt et. al 2015, Lorenz et. al 2011)
Table I.1 Etiological classification of epilepsy (after Berendt et. al 2015, Lorenz et. al 2011)

Clasificarea etiologică a epilepsiei			
Epilepsie idiopatică	Epilepsie idiopatică genetică Epilepsie idiopatică cu suspiciune genetică Epilepsie idiopatică de origine necunoscută		
Epilepsie structurală	Patologii intracraniene	Anomalie	Degenerativ
		Inflamator/Infecțios	Neoplazic
		Vascular	Traumatic
Epilepsie metabolică	Toxine	Externe (ex: carbamați, plumb, etilenglicol, metaldehidă, permetrine, micotoxine, ciocolată, metronidazol, organofosforice) Interne- asociate cu o patologie metabolică sau disfuncție de organ	

		(ex: encefalopatie hepatică cauzată de șunt portosistemic, uremie)
	Disfuncții metabolice	Hipoglicemie, hiperglicemie, dezechilibre electrolitice, hipoxie, deficit de tiamină, deficit de cobalamină

1.2.Algoritmul de diagnostic al epilepsiei canine

Stabilirea unui diagnostic de certitudine în cazul unui pacient canin cu sindrom epileptiform poate reprezenta o provocare pentru medicul veterinar, așadar există două obiective fundamentale pentru a crește acuratețea procesului: primul obiectiv este de a clarifica dacă evenimentul petrecut a fost cu adevărat o criză epileptică sau un alt eveniment paroxistic tranzitoriu (tabel 1.2); al doilea scop este identificarea etiologiei episodului.

Tabel 1.2 Diagnosticul diferențial al atacului epileptic
Table 1.2 Differential diagnosis of the epileptic seizure

Diagnostic diferențial	Sincopă	Narcolepsie/ Cataplexie	Slăbiciune neuro-musculară	Modificări comportamentale (obsesiv-compulsive)	Episod vestibular	Diskinezie paroxistică	Tremur idiopatic al capului	Atac epileptic
Status clinic inter-ictal	Normal sau aritmii, cianoză, zgomete pulmonare anormale	Ciclul somn/veghe modificat	Normal sau slăbiciune generalizată, atrofie, durere, hiporeflexivitate	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal sau cu deficit de nervi cranieni
Factori predispozanți	Activitate fizică, entuziasm	Hrănire, entuziasm	Activitate fizică	Mecanisme comportamentale de declanșare (ex: frică)	-	- sau activitate fizică, entuziasm, stres	- sau stimulare excesivă, stres	- sau anxietate, stres, lumină pulsatorie
Modificări pre-ictale	-	-	-	-	-	-	-	+/- : Anxietate, afecțiune crescută, căutare atenție, ascundere, agresivitate, vocalizare
Descriere eveniment	Brusc, durată scurtă, colaps și remisie rapidă	Colaps subit	Postură rigidă înainte de colaps, înțepenire	Gâfâit, lătrat, lins excesiv, urmărirea unor obiecte imaginare/ coadă, ros excesiv	Înclinarea capului, tendință de cădere în decubit lateral, nistagmus,	Distonie, coree, balism, atetoză, tremur, ataxie/astazie	Mișcări verticale sau orizontale, ritmice ale capului (da-da, nu-nu)	Focal/ Generalizat, cu mișcări tonice/clonice/toni co-clonice

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

					ataxie vestibulară			
Durată	Secunde	Secunde-minute	Minute- ore	Minute- ore	Secunde- ore	Secunde- ore	Secunde- ore	Secunde- maxim 5 minute (cu excepția statusului epileptic)
Conștiență	Reducă/absentă	Normală (cataplexie) Absentă (narcolepsie)	Normală	Normală	Normală +/- dezorientare	Normală	Normală	Adeese modificată în sensul diminuată/ absentă
Semne vegetative	+/- Modificări frecvență și ritm cardiac	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu	Nu	+/-: Hipersalivație, emisie involuntară de urină/ fecale
Tonus muscular	↓ (generalizat)	↓ (generalizat)	↓ (generalizat)	~	↓ (unilateralizat- m. extensori)	↑ (localizat/ generalizat)	~	Tipic crescut, hipertonus (atacuri tonice) sau alternanță (atacuri tonico-clonice)
Lateralizare semne	Nu	Nu	Nu	Nu	Da	Posibil	Nu	Posibil
Modificări post-ictale	-	-	-	-	-	- sau oboseală	- sau oboseală, agitație	Dezorientare, agresivitate, agitație, letargie, somn profund, foame/sete excesivă, ataxie, deficite neurologice
Altele	+/-: Tuse, zgomote respiratorii	Frecvență crescută la tineretul canin din rasă pură	+/-: Disfagie, disfonie, dispnee, regurgitare	Istoric de anxietate	Sechele ale sindromului vestibular	Episodul poate fi întrerupt de către proprietar	Episodul poate fi întrerupt de către proprietar	Cel mai frecvent afectată în timpul ictusului este musculatura facială

Până la momentul actual, multiple studii au vizat elaborarea unui protocol de diagnostic al epilepsiei canine pentru a orienta facil și într-un termen relativ scurt diagnosticul etiologic. Drept rezultat al interesului susținut în această direcție, în anul 2015 a fost publicat un consens internațional privind terminologia, clasificarea, recomandările pașilor de diagnostic, precum și managementul terapeutic al epilepsiei canine. Gradele de încredere ale diagnosticului de epilepsie sunt redată în figura I.1.

Astfel, rezultatele obținute în cadrul primului grad de încredere evidențiază statusul general al pacientului și facilitează excluderea atacurilor convulsive reactive. Al doilea pas de diagnostic își regăsește utilitatea în excluderea crizelor epileptice secundare unei patologii structurale intracraniene. Prin contrast cu primele două etape, ultimul grad are rolul de a confirma diagnosticul de epilepsie idiopatică canină. Acest cumul de date asociat unei anamneze detaliate, ideal suplimentată și de înregistrări video ale episoadelor posibil convulsive, orientează clinicianul spre stabilirea unui diagnostic de certitudine. În plus, se recomandă parcurgerea unui chestionar standardizat de către proprietar, în vederea obținerii unui istoric concis, relevant din punct de vedere medical.

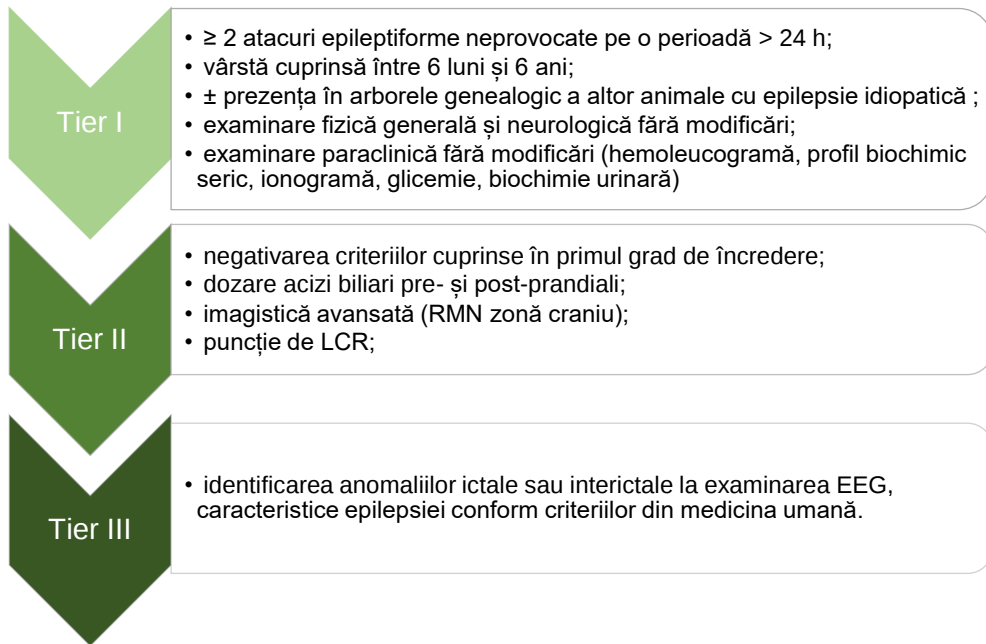


Figura I.1 Algoritmul de diagnostic al epilepsiei canine idiopatice conform IVETF 2015
Figure I.1 Diagnostic algorithm of idiopathic canine epilepsy according to IVETF 2015

1.3.Diagnosticul clinic și paraclinic al epilepsiei canine

1.3.1.Examenul clinic

Anamneza reprezintă un prim pas esențial pentru medicul veterinar, realizat împreună cu proprietarul, cu scopul de a înțelege evoluția și succesiunea manifestărilor, precum și tabloul semiologic al evenimentului petrecut la domiciliu, corelat cu date privind durata, intensitatea, frecvența, dar și factori declanșatori sau favorizanți. Modul de evoluție al bolii (tabel I.3), corelat cu semnalmentele pacientului facilitează stabilirea unui diagnostic etiologic prezumtiv, în mod special la debutul patologiei, atunci când există posibilitatea ca pacientul să nu prezinte simptome interictale.

Tabel I.3 Clasificarea principalelor cauze ale proceselor patologice neurologice (după Lorenz și Kornegay, 2004, cit.de Papuc, 2011)

Table I.3 Classification of the main causes of the neurological disorders (after Lorenz and Kornegay, 2004, quoted by Papuc 2011)

ACUT	Progresiv	Tânăr (< 1 an)	Focal	Congenital Neoplazic Inflamator
			Difuz	Inflamator Degerativ Toxic Nutrițional
		Adult	Focal	Neoplazic

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

	Nonprogresiv	(> 1 an)	Difuz	Inflamator Toxic Degenerativ
		Tânăr (< 1 an)	Focal	Congenital Traumatic Vascular
			Difuz	Rar întâlnit
		Adult (> 1 an)	Focal	Traumatic Vascular
			Difuz	Rar întâlnit
	Progresiv	Tânăr (< 1 an)	Focal	Inflamator
			Difuz	Dgenerativ Metabolic Nutrițional Toxic Imunologic
		Adult (> 1 an)	Focal	Degenerativ Neoplazic Inflamator
			Difuz	Degenerativ Metabolic Inflamator Nutrițional
CRONIC				

După cum a fost descris anterior, epilepsia idiopatică se regăsește cu o frecvență crescută la anumite rase de câini, uzual cu o vârstă cuprinsă între 6 luni și 6 ani, atât la masculi, cât și la femele (Hülsmeier ș.a. 2015; Van Meervenne ș.a., 2015). De-a lungul anilor a existat o controversă în ceea ce privește influența statusului reproductiv în evoluția sindromului epileptiform.

Astfel, similar epilepsiei catameniale recunoscută drept patologie de sine stătătoare în medicina umană, în cea veterinară, este luată în considerare o evoluție bazată pe influența pro-convulsivă a estrogenului, dar și cea protectivă față de activitatea epileptică a progesteronului (Van Meervenne ș.a., 2015). În cazul masculilor, studiile oferă rezultate în contradictoriu: astfel, inițial a fost considerat faptul că pacienții canini intacti din punct de vedere reproductiv prezintă un risc crescut de a dezvolta cluster epileptic (Monteiro ș.a., 2012). Ulterior, un alt studiu a contrazis aceste rezultate și a demonstrat că frecvența apariției atacurilor în cuib a fost crescută predominant la pacienții castrați, fiind asociată cu scurtarea timpului mediu de supraviețuire (Fredso ș.a., 2014). Un alt grup de cercetători a evidențiat o corelație pozitivă între castrare și creșterea riscului de a dezvolta epilepsie idiopatică (Belanger ș.a., 2017), dar concluzionând într-o lucrare ulterioară faptul că la momentul actual nu se cunoaște cu exactitate rolul hormonilor sexuali în etiologia sindromului epileptiform (Oberbauer ș.a., 2019). În același an a fost publicat un articol conform căruia câinii epileptici

intacți beneficiază de un timp mediu de supraviețuire mai lung în comparație cu cei castrați (Van Meervenne ș.a., 2019).

Atacurile convulsive se pot regăsi drept manifestare clinică individuală sau ca parte a unui cumul de simptome în cazul sindromului epileptiform secundar, cu etiologie structurală sau metabolică, indiferent de patologia primară. Astfel, bolile congenitale însoțite de activitate epileptică apar uzual la o vârstă tânără, indiferent de sexul pacientului și pot avea predispoziție de rasă, aspect redat în tabelul I.4 (Passantino și Masucci, 2016).

Tabel I.4 Patologii congenitale epileptogene în funcție de predispoziția de rasă (modificat după Passantino și Masucci, 2016)

Table I.4 Epileptogenic congenital disorders in corelation with breed predisposition (after Passantino and Masucci, 2016)

Boală congenitală	Rasă de câine
Fucocidoză	Springer Spaniel
Gangliozidoză	Basset Hound, Beagle, Bluetick coonhound, Cairn Terrier, Pomeranian, Poodle, West Highland White Terrier
Hidrocefalie	Rase toy: Chihuahua, Maltese, Pomeranian, Yorkshire Terrier, Poodle toy Rase brhicefalice: Boston Terrier, Bulldog Englez, Lhasa Apso, Pechinez, Pug
Leucodistrofie	Ogar afgan, Dalmatian, Kooiker, Labrador Retriever, Poodle, Rottweiler, Terrier Scoțian
Lisencefalie	Fox Terrier, Setter Irlandez, Lhasa Apso
Lipofuscinoză ceroidă	Câine de cireadă australian, Border Collie, Chihuahua, Cocker Spaniol, Dachshund, Setter englez, Saluki, Terrier Tibetan, Sarplaninac

Bolile inflamatorii intracraniene pot avea etiologie infecțioasă virală (virusul *Distemper* canin), parazitară (*Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*), fungică (*Cryptococcus neoformans*) sau bacteriană, fiind mai frecvent întâlnite la tineret (Lavelly, 2014; Lorenz ș.a., 2011), dar fără a prezenta o predispoziție legată de rasa sau sexul indivizilor.

Prin comparație, afecțiunile cerebrale inflamatorii non-infecțioase, cu componentă autoimună, grupate sub denumirea de meningoencefalite de origine necunoscută (prescurtări: MUO, MUE, ME) au tendința de a fi regăsite predominant la anumite rase și vârste. Astfel, meningoencefalita granulomatoasă (GME) este întâlnită la rasele toy și Terrier de vârstă mijlocie, cu o prevalență aproximată între 5 și 25% din totalul tulburărilor de ordin central întâlnite la câine (Cornelis ș.a., 2019). Encefalita necrozantă apare cu o frecvență crescută la câinii tineri, din rase toy, și se împarte în: leucoencefalită necrozantă (LME) cu prevalență crescută la Yorkshire Terrier și Bulldog Francez și meningoencefalită necrozantă (NME) întâlnită la Pug, Maltez, Chihuahua, West Highland White Terrier, Pechinez, Papillon, Shih-Tzu, Coton de Tulears și Brussels Griffons (Cornelis ș.a. 2019; Flegel, 2017; Jeffery și Granger, 2023; Nessler ș.a., 2021).

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Prevalența tumorilor cerebrale este aproximată la 2,8-4,5% din totalul patologiilor neoplazice identificate în cadrul populației canine adulte (José-López ș.a., 2021). Acestea se împart în neoplasme primare și secundare. Cele mai frecvent întâlnite neoplasme primare sunt reprezentate de tumorile gliale (între 35% și 70%), meningioame (50%) și tumori ale plexului coroid (7%) (José-López ș.a., 2021; Kishimoto ș.a., 2020; Miller ș.a., 2019), în timp ce patologiile neoplazice cu cea mai crescută rată de metastazare la nivel intracranian sunt: hemangiosarcomul (aproximativ 30%), limfomul și carcinomul (între 10% și 20%) (Miller ș.a., 2019). Deși pot fi regăsite la orice pacient canin, multiple studii au vizat identificarea unor corelații între tipul de proces neoplazic și predispoziția de rasă, vârstă și sex. Astfel, gliomele au fost identificate predominant la pacienții de vârstă mijlocie-avansată (cu o medie situată în jurul vârstei de 8 ani), cu un raport de 1.53 masculi/femele, rasele brahicefalice (în mod special Boxer, Bulldog francez, Bulldog englez, dar și Boston terrier, Bullmastiff) constituind peste 50% din această categorie (Dobson, 2013; José-López ș.a., 2021; Pons-Sorolla ș.a., 2022). Suplimentar, meningioamele, dar și tumorile de plex coroid sunt frecvent diagnosticate în cazul pacienților geriatrici de talie mare (Miller ș.a., 2019).

Până la momentul actual nu a fost stabilită o legătură clară între apariția evenimentelor vasculare (ischemice și/sau hemoragice) cerebrale și factorii predispozanți precum rasă, vârstă sau sex, însă se cunoaște faptul că rasele de talie mică au o frecvență ridicată în a dezvolta infarcte teritoriale cerebelare, în comparație cu câinii de talie mare în cadrul cărora se întâlnesc predominant infarcte lacunare talamice (Wessmann ș.a., 2009).

Encefalopatia hepatică secundară șuntului porto-sistemic congenital extrahepatic este des asociată cu rase de talie mică precum Yorkshire Terrier, Bichon Maltez și Poodle, în timp ce șuntul porto-sistemic congenital intrahepatic are o frecvență crescută în cadrul raselor de talie mare precum Labrador Retriever și Ogar irlandez (Konstantinidis ș.a., 2023). Prin contrast, encefalopatia uremică nu prezintă factori predispozanți, singura asociere documentată până în prezent fiind reprezentată de apariția atacurilor convulsive secundare glomerulonefropatiei progresive juvenile și apartenența la rasa Dog de Bordeaux (Lavoué ș.a., 2010). De asemenea, uronefropatiile cronice favorizează apariția hipertensiunii arteriale sistemice, respectiv a encefalopatiei hipertensive, în mod special în rândul pacienților geriatrici (Bowman ș.a., 2015). Suplimentar, adulți din rasa Staffordshire Bull Terrier pot experimenta atacuri convulsive secundar unei disfuncții metabolice dobândite, aciduria L-2-hydroxyglutarică (Shea ș.a., 2016).

1.3.2.Examenenele de sânge

Un pas esențial, necesar pentru obținerea unui minim de informații despre statusul metabolic al pacientului epileptic este realizarea examenelor de sânge: hemoleucogramă și profil biochimic seric (Tabel I.5). Astfel, hemoleucograma poate facilita identificarea unui proces inflamator mediat imun sau infecțios, vascular sau neoplazic, în timp ce atacurile convulsive reactive pot fi atribuite acumulării de metaboliți toxici, secundar disfuncțiilor organice. Suplimentar, în cazul suspiciunii unei patologii inflamatorii situată la nivelul sistemului nervos central se poate determina concentrația proteinei C reactive (Mahon ș.a., 2023).

Tabel I.5 Factori paraclinici identificați în cadrul analizelor de sânge

Table I.5 Paraclinical features identified in blood tests

Hemoleucogramă	Leucocitoză (+/- neutrofilie, monocitoză, limfocitoză)
	Leucopenie (+/- neutropenie, monopenie, limfopenie)
	Trombocitoză
	Eritrocitoză
	Policitemie
	Anemii
Biochimie serică	Parametrii renali (creatinină, uree)
	Parametrii hepatici (transaminaze, acizi biliari)
	Electroliti (calciu, magneziu, potasiu, sodiu)
	Glicemie

1.3.3.Examenul lichidului cefalorahidian

Diagnosticul epilepsiei canine idiopatice este unul bazat pe excluderea altor patologii manifestate din punct de vedere clinic prin crize epileptice. Astfel, o examinare inter-ictală fără modificări clinice și paraclinice susține efectuarea investigațiilor specifice, respectiv punția de lichid cefalorahidian, ideal concomitent cu imagistica avansată.

În general, în cazul patologiilor intracraniene, se recomanda colectarea lichidului cefalorahidian de la nivelul cisternei magna (Di Terlizzi și Platt, 2006), însă date din literatura actuală evidențiază un grad ridicat de acuratețe al diagnosticului în cazul recoltării duble, respectiv și de la nivelul spațiului subarahnoidian lombar (Early ș.a., 2019; Lampe ș.a., 2020). Analiza LCR-ului cuprinde examenul fizic, examenul citologic și biochimic, esențiale fiind: determinarea numărului total de celule nucleate (TNCC), numărul celulelor roșii (RBC) și concentrația proteinelor totale (TP). Este recomandat ca această investigație să fie efectuată cât mai rapid după prelevare (ideal în prima oră), însă probele se pot stoca până la 48 de ore la o temperatură de 4° C (Di Terlizzi și Platt, 2006).

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

În cadrul examenului fizic sunt notate aspecte precum culoare, claritate și vâscozitate. Modificarea culorii LCR-ului indică prezența produșilor secundari distrucției hematiilor, uzual asociată existenței unui eveniment vascular primar sau iatrogenic. Apariția turbidității, precum și a hipervâscozității, este datorată prezenței microorganismelor sau a pleiocitozei.

Lichidul cefalorahidian normal este un lichid clar, transparent, lipsit de celule roșii, cu un TNCC sub 5 cel/μl și o proteinorahie care nu depășește valoarea de 25-30 mg/dL în cazul cisternei magna, respectiv 45 mg/dL pentru spațiul subarahnoidian lombar. Deoarece proteinele din LCR își au originea în serul sanguin și într-o proporție mai redusă în plexurile coroide, depășirea pragului menționat anterior reprezintă fie modificarea permeabilității barierei hemato-encefalice, fie întreruperea parțială a drenării lichidului cefalorahidian (Suñol ș.a., 2021).

Pleiocitoza reprezintă creșterea numărului de celule nucleate și se clasifică astfel: scăzută (< 25 celule/μl), moderată (25-100 celule/μl) și severă (>100 celule/μl) (Di Terlizzi și Platt, 2006).

Coexistența proteinorahiei și a pleiocitozei este identificată în patologii inflamatorii (non-/infecțioase), traumatice sau vasculare, precum și în compresii secundare unui neoplasm intracranian. Prin contrast, disociația citoalbuminică reprezintă o concentrație crescută a proteinelor totale asociată cu un TNCC în limite normale (Di Terlizzi și Platt, 2006; Suñol ș.a., 2021), fiind frecvent întâlnită în cadrul epilepsiei structurale cu origine neoplazică sau vasculară intracraniană, și mai rar regăsită la pacienții diagnosticați cu epilepsie canină idiopatică (Gonçalves ș.a., 2010; Suñol ș.a., 2021).

În cazul pacienților cu suspiciune de epilepsie structurală secundară unui proces inflamator, se recomandă, suplimentar examenului citologic, ca analiza LCR-ului să cuprindă screeningul patologiilor infecțioase epileptogene (de exemplu: *Distemper* virus canin) regăsite pe aria geografică specifică (Granger ș.a., 2010). Mai mult, date din literatura actuală sugerează că anumiți markeri precum proteina C reactivă (Cavalerie ș.a., 2024; Mahon ș.a., 2023), factorul de degradare al fibrinei (de la Fuente ș.a., 2012) și lactatul (Mariani ș.a., 2019, 2020) pot oferi indicii suplimentare în cazul unei patologii inflamatorii.

Două studii de tip analiză au fost orientate către identificarea unor tipare paraclinice ale meningoencefalitelor de origine necunoscută (MUO), însă până la momentul actual rezultatele au predominant caracter orientativ. Conform Granger și colab. (2010), dar și Cornelis și colab.(2010) privind criteriile de diagnostic propuse pentru pacienții canini cu suspiciune de MUO,

suplimentar aspectului imagistic al sistemului nervos central, este recomandată identificarea în lichidul cefalorahidian a unei pleiocitoze mononucleare, cu peste 50% monocite sau limfocite. Astfel, meningoencefalita granulomatoasă este mai frecvent asociată cu pleiocitoza limfocitară, în timp ce în encefalitele necrozante se regăsesc limfocite și monocite. Aceste aspecte sunt evidențiate în tabelul I.6 (Cornelis ș.a., 2019; Granger ș.a., 2010).

Tabel I.6 Caracteristicile principalelor tipuri de meningoencefalite (după Musteață, 2021)
Table I.6 Characteristics of the main types of meningoencephalitis (after Musteață, 2021)

<i>Patologie</i>	<i>NTCC</i>	<i>Proteinorahie</i>
Meningoencefalite virale (ex: Carre)	Fără/ Ușoară- Moderată; Mononucleară;	Normală până la sever crescută;
Meningoencefalite rickettsiene	Ușoară spre severă; Mononucleară/ Mixtă;	Foarte crescută;
Meningoencefalite bacteriene	Moderată spre crescută și neutrofilică în infecții acute și subacute; Mixtă în infecții cronice; Mononucleară post-tratament cu antibiotice (frecvență redusă);	Ușoară spre foarte crescută;
Meningoencefalite protozoarice	Moderată mixtă; Mai rar eozinofilică, mononucleară;	Ușoară spre foarte crescută;
Meningoencefalite fungice	Moderată spre severă; Mixtă, ocazional eozinofilică;	Foarte crescută;
Meningoencefalite parazitare	Moderată spre severă; Mixtă, ocazional eozinofilică;	Moderat spre foarte crescută;
Meningoencefalită necrozantă	Moderată; Mononucleară sau mixtă;	Moderat spre foarte crescută;
Meningoencefalită granulomatoasă	Medie până la crescută; Mononucleară;	Moderat spre foarte crescută;

În cazul pacienților cu suspiciune de epilepsie canină idiopatică, respectiv cu examinare interictală normală și fără modificări în cadrul examinării RMN a țesutului cerebral, analiza lichidului cefalorahidian prezintă o valoare de diagnostic redusă. Conform Coelho și colab. (2019) în aproximativ 10-15% dintre cazurile cu diagnostic de epilepsie idiopatică au fost identificate modificări ale LCR-ului precum pleiocitoză, proteinorahie crescută sau disociație citoalbuminică (Coelho ș.a., 2019). Acest rezultat a fost confirmat într-un alt studiu elaborat de Gilbert și colab. (2021).

Momentul colectării lichidului cefalorahidian reprezintă, de asemenea, un factor important în contextul unui fenomen de disrupție tranzitorie a barierei hemato-encefalice. Anumite cercetări au evidențiat că există posibilitatea identificării unui număr total de celule nucleate crescut în condițiile prelevării probei la un interval de timp scurt de la ultimul episod convulsiv, inclusiv în cazul pacienților cu epilepsie canină idiopatică. Această tendință nu este regăsită și în cazul proteinorahiei (Gonçalves ș.a., 2010).

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Prin contrast, o altă cercetare a evidențiat că nu există o corelație între TNCC și intervalul de timp de la ultimul episod convulsiv, precum nici cu intensitatea, frecvența sau durata episoadelor, indiferent de prezența sau absența atacurilor în cuiburi sau a statusului epileptic (Coelho ș.a., 2019).

Așadar, deși în cazul epilepsiei idiopatice analiza LCR-ului nu îmbunătățește sensibilitatea diagnosticului, în cadrul suspiciunii de epilepsie structurală secundară unui proces inflamator această investigație este considerată cel mai util test de diagnostic, în detrimentul RMN-ului (Bohn ș.a., 2006).

1.4. Diagnosticul imagistic al epilepsiei canine

Imagistica avansată, în mod special rezonanța magnetică (RMN), este privită drept un mijloc de diagnostic fundamental al epilepsiei canine idiopatice, în acest sens fiind elaborat un protocol de examinare RMN aplicabil pacienților canini epileptici (tabel I.7). Pentru aceștia, scopul examinării este acela de a identifica leziunile subtile, modificările post-ictale și în final etiologia bolii, necunoscută până la momentul actual în medicina veterinară (Rusbridge ș.a., 2015).

Tabel I.7 Protocolul de examinare RMN al pacienților epileptici
Table I.7 MRI examination protocol for epileptic patients

Low field (0.2 T RMN)	High field (> 1.5 T RMN)
Grosime secțiune 4 mm sau mai puțin	Grosime secțiune 3 mm sau mai puțin
T1W- 3 orientări secvențiale	T2W- 3 orientări secvențiale
-identificare sagitală ax lung al hipocampului	-identificare sagitală ax lung al hipocampului
-dorsal, perpendicular pe axul lung al hipocampului	-dorsal, perpendicular pe axul lung al hipocampului
-transvers, paralel cu axul lung al hipocampului	-transvers, paralel pe axul lung al hipocampului
T2W- 2 orientări secvențiale pentru angulația hipocampală	FLAIR 1-2- orientare secvențială pentru angulația hipocampală
-dorsal, perpendicular pe axul lung al hipocampului	-dorsal, perpendicular pe axul lung al hipocampului
-transvers, paralel cu axul lung al hipocampului	-transvers, paralel pe axul lung al hipocampului (opțional)
FLAIR 1-2- orientare secvențială pentru angulația hipocampală	T1W
-dorsal, perpendicular pe axul lung al hipocampului	-tehnica 3D la mărime voxel isotropic de 1 mm sau protocol de rutină T1W dorsal, perpendicular pe axul lung al hipocampului
-transvers, paralel pe axul lung al hipocampului (opțional)	T1W post-contrast la solicitarea clinicianului
T1W post-contrast la solicitarea clinicianului	Secvențe precum "Gradient Echo" pentru calcificări/ hemosiderină
	-transvers, paralel cu axul lung al hipocampului

Computer-tomografia (CT) reprezintă tehnica de primă intenție, utilă în diagnosticul unui număr vast de patologii structurale intracraniene: tulburări congenitale, inflamatorii non-/infecțioase, neoplasme primare sau secundare, patologii degenerative sau vasculare, precum și traumatisme cranio-cerebrale (Greco ș.a., 2023). Cu toate acestea, utilizarea RMN-ului prezintă o sensibilitate de două ori mai mare în comparație cu examenul CT, în vederea identificării afecțiunilor intracraniene inflamatorii (Bach ș.a., 2023).

Examinarea RMN a pacienților cu encefalopatie hipertensivă a identificat multiple microsângeri însoțite de edem subcortical predominant în lobii temporali și parietali (Bowman ș.a., 2015), în timp ce leziunile corticale difuze hiperintense, bilaterale, însoțite de sulci crescuți în volum au fost regăsite în cadrul encefalopatiei hepatice (Moon ș.a., 2012).

Un studiu focusat pe diferențierea leziunilor intracraniene prin intermediul RMN a evidențiat că această tehnică imagistică prezintă o sensibilitate de 94.4.% și o specificitate de 95 % în stabilirea diagnosticului, dar aceste date necesită corelate cu anamneza și examinarea neurologică a pacientului (Wolff ș.a., 2012). RMN-ul a revoluționat diagnosticul patologiilor congenitale. În cazul hidrocefaliei, aspectul imagistic variază în funcție de momentul apariției. Astfel, hidrocefalia dezvoltată înaintea închiderii suturilor craniene este caracterizată prin lărgirea calvariei, persistența fontanelor deschise, creșterea progresivă a ventriculilor laterali cu subțierea cortexului cerebral, precum și atrofia adeziunii intertalamice în secțiunea T2W. În cazul absenței parenchimului rezidual este folosită terminologia de porencefalie sau hidranencefalie (De Lahunta Alexander ș.a., 2021; Mackillop, 2011).

Diferențierea subtipurilor de meningoencefalită de origine necunoscută este un proces dificil de realizat prin intermediul examenului imagistic, deoarece există o sensibilitate moderată (76%) a detecției proceselor inflamatorii intracraniene, în lipsa analizei LCR-ului (Flegel, 2017), sau a confirmării histopatologice. Modificările identificabile în cazul diagnosticului de MUO diferă în funcție de rasa pacientului și subtipul afecțiunii. Astfel, câinii din rasa Yorkshire Terrier cu suspiciune de NLE prezintă leziuni multifocale, asimetrice uni- sau bilaterale la nivelul proencefalului, posibil însoțite deiringomieli, ventriculomegalie, deplasarea liniei mediane, cu absența hernierii cerebrale. Procesele telencefalice afectează substanța albă subcorticală și periventriculară, sub formă de "contur de degete", în timp ce leziunile talamice sunt rotunde și clar demarcate. Leziunile sunt hiperintense în secțiunile T2W și FLAIR și hipo- sau iso- intense pe secțiunea T1W, cu o captare de contrast moderată, uneori sub formă de inel la periferia leziunilor necrotice. În cazul rasei Bulldog

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Francez, afectarea este extinsă și la nivelul trunchiului cerebral, dar cu o intensitate generală scăzută. Câinii din rasa Pug sunt frecvent afectați de NME, iar leziunile identificabile sunt difuze sau multifocale, asimetrice, situate la nivelul substanței albe din lobii occipital și parietal, hipocampusului și lobului piriform, cu aspect hiperintens pe secțiunile T2W și FLAIR și moderat hipointens pe secțiunea T1, și captare moderată de contrast, în mod special la nivel meningeal, cu posibila apariție a devierii liniei mediane și a hernierii cerebrale. Pentru rasa Chihuahua, aspectul distinctiv este reprezentat de apariția unei margini suprapusă substanței cenușii, cu posibila implicare și a substanței albe, capsulei interne și diencefalului (Flegel, 2017). Suplimentar, imagistica avansată este utilizată și ca factor de prognostic în cazul pacienților diagnosticați cu MUO; astfel că o reexaminare fără modificări la interval de 3 luni de la stabilirea diagnosticului în asociere cu un lichid cefalorahidian fiziologic au fost corelate pozitiv cu un prognostic favorabil (Lowrie ș.a., 2013). Captarea redusă de contrast în secvența T2 este asociată cu supraviețuire de minim 12 luni de la diagnosticare, în timp ce captarea crescută de contrast în secvența T1 post-contrast la nivelul corona radiata și a capsulei interne este corelată cu recidiva (Gonçalves ș.a., 2024).

RMN-ul este considerat o metodă utilă de diagnostic în diferențierea tumorilor intracraniene primare canine, facilitând evidențierea anumitor caracteristici regăsite în tabelul I.8. (Amphimaque ș.a., 2022; Miller ș.a., 2019). Gliomele de la nivelul lobului piriform sunt asociate cu un risc crescut de a dezvolta sindrom epileptiform, respectiv status epileptic (Pons-Sorolla ș.a., 2022).

Tabel I.8 Caracteristici RMN ale principalelor tipuri de neoplasme intracraniene (după Miller, 2019)

Table I.8 MRI features of the main types of intracranial neoplasms (after Miller, 2019)

	Meningiom	Gliom	Tumără de plex coroid
Origine	Extra-axial	Intra-axial	Intraventricular;apertură laterală a ventriculului IV
Margini			
Bine definite	85%	55%	85%
Slab definite	15%	45%	15%
Semnal T1W			
Isointens	70%	80%	35%
Hipointens	10%	50%	20%
Hiperintens	20%	-	45%
Semnal T2W			
Isointens	24%	90%	10%
Hipointens	1%	60%	90%
Hiperintens	75%	-	-
Captare contrast			

Fără captare	10%	25%	<5%
În el parțial/complet	55%-omogen 35%-heterogen	45%	95+%
Moderat/Sever	-	35%	-
Edem peritumoral			
Prezent	90%	60%	55%
Absent	10%	40%	45%
Alte modificări	“Coadă durală” Chist/Lichid intratumoral	Distensie ventriculară	Ventriculomegalie Metastaze

Aproximativ 47% dintre evenimentele vasculare ischemice sunt localizate la nivelul arterei cerebelare rostrale și sunt caracterizate de obstrucția vasculară secundară unui embolism originar din patul vascular, de la nivelul cordului sau din formarea locală de trombi. În această condiție, imagistica avansată evaluează parametrii specifici, respectiv debitul de sânge circulant de la nivel cerebral (CBF), volumul de sânge cerebral (CBV) și timpul mediu de tranzit (MTT) pentru a diferenția nucleul infarctizării de penumbră. Prin contrast, patologii vasculare hemoragice sunt caracterizate de formarea unui hematom intraparenchimal sau infiltrarea difuză a parenchimului cerebral, sau în cazul unei coagulopatii la nivelul ventriculilor, spațiului subdural sau subarahnoidian este observată apariția unui hematom extraparenchimal. În ambele cazuri, leziunea primară este însoțită de edem vasogenic cu infiltrație leucocitară, predecesori ai creșterii volumului total și herniere cerebrală, aspecte identificabile în secvența FLAIR (Arnold ș.a., 2020; Wessmann ș.a., 2009).

Aproximativ 10% dintre câini dezvoltă epilepsie post-traumatică, direct proporțională cu severitatea traumei cranio-cerebrale, respectiv cu numărul leziunilor intraparenchimale (Beltran ș.a., 2014). Ambele tipuri de investigație imagistică (CT, RMN) prezintă valoare de prognostic al traumelor cerebrale în corelație cu efectuarea scorului Modified Coma Glasgow Scale (MCGS) (Hecht ș.a., 2021; Noh ș.a., 2019). Astfel, severitatea anumitor leziuni precum creșterea gradului de deviere a liniei mediene și a procentului leziunilor intraparenchimale, prezența herniei cerebrale sau a fracturilor craniului sunt asociate cu un prognostic defavorabil (Beltran ș.a., 2014).

Examenul RMN al pacienților canini cu vârstă sub 6 ani și fără modificări neurologice interictale, cu suspiciune de epilepsie idiopatică, evidențiază absența leziunilor structurale în 97% dintre cazuri, în medicina umană fiind utilizată terminologia de “RMN negativ” (De Risio ș.a., 2015; Smith ș.a., 2008). Cu toate acestea, cercetările neuroimagistice din ultima perioadă corelează epilepsia idiopatică canină cu anumite caracteristici imagistice. Cele mai frecvent raportate modificări sunt situate la nivelul

sistemului limbic (Hartmann ș.a., 2017) și sunt reprezentate de atrofia și asimetria hipocampală fără modificări de contrast (posibil succedate de scleroza hipocampală observată în cazul pacienților epileptici umani diagnosticați cu epilepsie temporală) (Estey ș.a., 2017; Huaijantug ș.a., 2021), afectarea girusului cingulat (Beckmann ș.a., 2023), disrupția barierei hematoencefalice și infiltrarea leucocitară în mod special la nivelul lobului piriform (Hanael ș.a., 2019). Momentul examinării imagistice, precum și tipul de atacuri convulsive influențează aspectul leziunilor, astfel că efectuarea RMN-ului în primele 24-48 de ore de la ultimul atac convulsiv generalizat tonico-clonic este asociat cu prezența leziunilor simetrice bilaterale hiperintense pe secvențele T2 și T2 FLAIR, respectiv hipointense în secțiunea T1, captare moderată de contrast, cu tendința de a forma un efect de masă local moderat, în mod special la nivelul hipocampului, girusului cingulat și a lobului piriform (Nagendran ș.a., 2021).

Cercetările din literatura de actualitate au fost focusate pe utilizarea simultană a RMN-ului și a electroencefalografiei (EEG), concluzionând că oscilațiile cu frecvență înaltă (80-600 Hz) reprezintă schimbări tranzitorii cu potențial de indicator al zonei corticale epileptogene (Unger ș.a., 2021). Din acest motiv, este necesară stabilirea unui protocol de EEG în corelație cu aspectele regăsite prin examinarea RMN.

1.5. Diagnosticul electrofiziologic al epilepsiei canine

Electroencefalografia (EEG) reprezintă modalitatea de înregistrare a activității spontane a cortexului cerebral, fiind considerată drept tehnica de aur în vederea identificării și clasificării activității epileptice în mod direct (descărcări ictale) sau indirect (descărcări epileptogenice interictale). Interpretarea EEG-ului este bazată pe analiză vizuală, realizabilă inclusiv în timp real, precum și pe analiza cantitativă (qEEG) realizată cu ajutorul analizei spectrale (Folkard ș.a., 2023; Holliday și Williams, 1998). Suplimentar, prin intermediul cercetărilor din ultimul deceniu asupra tehnicii de video-electroencefalografie (vEEG) a fost posibilă identificarea ariilor intracerebrale epileptogene în cazul pacienților cu activitate epileptică non-convulsivă (James ș.a., 2017; Musteata ș.a., 2023; Poma ș.a., 2010; Tästensen ș.a., 2024). Printre alte aspecte identificabile cu ajutorul EEG se numără distingerea sindromului epileptiform de alte patologii paroxistice, diagnosticul encefalopatiilor, monitorizarea statusului epileptic, confirmarea morții cerebrale, dar și stabilirea prognosticului pacienților comatoși (Berendt ș.a., 1999).

Deși până la momentul actual nu există o standardizare privind protocolul de efectuare a EEG-ului, multiple studii au vizat aspectele esențiale ale înregistrării și interpretării acestei tehnici. Astfel, în ceea ce

privește înregistrarea potențialelor, sunt urmărite anumite caracteristici precum frecvența și amplitudinea. Fluctuațiile frecvenței sunt situate între 0,5 Hz și 50 Hz, însă majoritatea se află sub 30 Hz, în timp ce amplitudinea este, în general, sub 100 mV, având o variație de la câteva sute la câțiva microvolți (Holliday și Williams, 1998).

Dintre tipurile de electrozi care pot fi folosiți pentru înregistrarea EEG, cei mai utilizați electrozi în medicina veterinară sunt cei de tip ac subdermic și cei de tip disc. Dintre aceste două tipuri este recomandată folosirea electrozilor de tip ac deoarece plasarea acestora este facilă, prezintă invazivitate minimă, sunt adecvați înregistrării de scurtă durată și beneficiază de un grad crescut de fidelitate a înregistrării undelor delta și teta din aria frontală (Musteață ș.a., 2018). Un studiu retrospectiv recent a evidențiat faptul că la momentul actual majoritatea medicilor veterinari practicieni utilizează o medie de 12 electrozi subdermali (66%), poziționați într-un montaj bipolar modificat după cel elaborat de Holliday și Williams în detrimentul celui de Redding și Knecht (Luca ș.a., 2023; Pellegrino și Sica, 2004). Astfel, montajele utilizate în prezent reprezintă variații ale celor raportate de Pellegrino și Sica, adaptate condițiilor tehnice individuale, precum și caracteristicilor pacienților. În acest sens, cea mai importantă variație este dată de conformația craniului (dolico-, mezo-, brahi- cefalic) (figurile I.2, I.3).

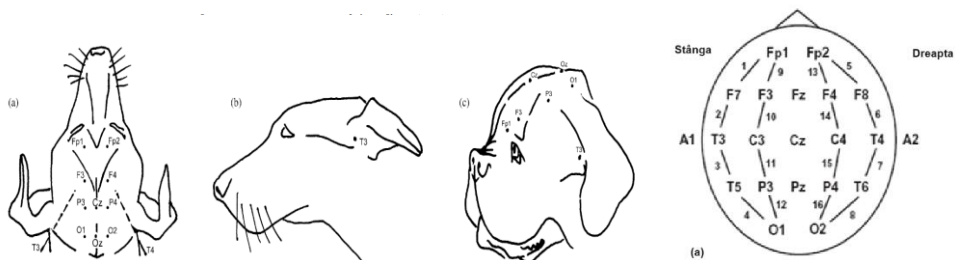


Figura I.2 Reprezentarea grafică a plasării electrozilor dependent de tipul de craniu : (a) vedere dorsală- câine mezocefalic; (b) vedere laterală-câine mezocefalic; (c) vedere laterală-câine brahicefalic: Fp-frontoparietal, F-frontal, P-parietal, O-occipital, T-temporal, Cz- central (vertex), Oz- occipital central (după Pellegrino și Sica 2004)

Figure I.2 Graphic representation of electrodes placement in correlation with skull type: (a) dorsal view-mesocephalic dog; (b) lateral view-mesocephalic dog; (c) lateral view-brachycephalic dog: Fp-frontoparietal, F-frontal, P-parietal, O-occipital, T-temporal, Cz- central (vertex), Oz- central occipital (after Pellegrino and Sica 2004)

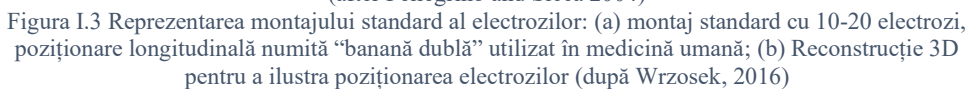


Figura I.3 Reprezentarea montajului standard al electrozilor: (a) montaj standard cu 10-20 electrozi, poziționare longitudinală numită “banană dublă” utilizat în medicină umană; (b) Reconstrucție 3D pentru a ilustra poziționarea electrozilor (după Wrzosek, 2016)

Figure I.3 Representation of standard electrodes montage: (a) standard montage with 10-20 electrodes, longitudinal position named “double banana” used in human medicine; (b) 3D reconstruction for illustration of electrodes positioning (after Wrzosek, 2016)

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Analiza activității de fond presupune identificarea și caracterizarea principalelor benzi de frecvență (tabel I.9), precum și a artefactelor în vederea diminuării influenței acestora asupra examinării traseului electroencefalografic. Conform nomenclatorului din medicina umană, sunt identificate patru tipuri principale de ritmuri EEG, respectiv delta, teta, alfa și beta, suplimentar fiind descrise și gamma și mu (Wrzosek, 2016).

Tabel I.9 Tipurile și caracteristicile undelor de frecvență (după Abhang ș.a., 2016)
Table I.9 Types and characteristics of frequency bands (after Abhang ș.a., 2016)

Tip undă	Morfologie undă	Frecvență (Hz)	Context fiziologic	Context patologic
Delta		< 4	Stadiile 3,4 ale somnului NREM;	Leziuni subcorticale sau difuze; Encefalopatie hepatică; Hidrocefalie;
Teta		4-8	Stadiile 2,3,4 ale somnului NREM;	Encefalopatie hepatică; În unele cazuri de hidrocefalie;
Alfa		8-13	Vigilență +/- ochi închiși;	Comă;
Beta		13-30	Vigilență, cu ochii deschiși, în timpul perioadelor de activitate;	Benzodiazepine;
Gamma		30-100+	Activitate de învățare și asociere intensă, senzații tactile;	Scăderea acestui ritm este asociată cu declinul cognitiv, în mod special prin asociere cu undele teta;

În general, analiza electroencefalografică este dependentă de nivelul de excitare al pacientului, dar activitatea fiziologică este caracterizată de o frecvență de 6-12 Hz uzual ritm alfa, predominant la nivelul lobilor parietali și occipitali în cazul pacienților mezocefalici și dolicocefalici, respectiv parietali și frontali pentru pacienții brahicefalici (Pellegrino și Gómez Álvarez, 2023).

Cele mai frecvent întâlnite artefacte sunt consecința mișcărilor musculare (inclusiv deglutiție sau masticăție), respirație, realizarea simultană a electrocardiografiei sau a factorilor externi precum vorbitul sau mișcări realizate în camera de înregistrare. De asemenea, în cadrul analizei activității de fond sunt identificate și evenimentele tranzitorii suprapuse fiziologice sau patologice. În această categorie sunt incluse fusurile de somn, complexe K și undele V, fiind necesară diferențierea acestora de evenimente patologice precum descărcările periodice interictale (Wrzosek, 2016).

Evenimentele tranzitorii patologice sunt reprezentate de:

- a. vârf: cu o componentă majoră uzual negativă, cu o durată de 70-200 milisecunde, fiind înregistrate la nivelul focarului cu o amplitudine variabilă; în cazul focarelor corticale superficiale sunt înregistrate unilateral, în timp ce în procese cu localizare profundă apar bilateral, simetric;
- b. undele lente ascuțite: unde tranzitorii, cu prezența unui vârf negativ și a unuia pozitiv, cu o durată de 70-200 milisecunde, întâlnite în procesele cu localizare subcorticală;
- c. complex vârf-undă: vârf succedat de o undă lentă, întâlnite în cazul focarelor corticale iritative;
- d. hirsaritmia: prezența unor descărcări continue de unde lente și ample, intercalate cu numeroase vârfuri sincrone și asincrone, astfel că traseul obținut prezintă un aspect dezorganizat difuz (Holliday și Williams, 1998; Stanciu ș.a., 2015.; Wrzosek, 2016).

Tehnicile de activare precum hiperventilația și stimularea luminoasă intermitentă sunt frecvent utilizate în medicina umană în scopul augmentării posibilelor descărcări paroxistice. Cu toate acestea, în cadrul diagnosticării epilepsiei canine, acestea prezintă o valoare redusă de diagnostic (Brauer ș.a., 2012; Brauer, Kästner, ș.a., 2011). Mai mult, în cazul patologiei Lafora, stabilirea diagnosticului este facilitată de utilizarea stimulării luminoase intermitente și apariția unei activități de fundal hipovoltată întreruptă de complexe tip polivârfuri-unde lente (Demeny ș.a., 2020).

Berendt și colab.(1999) au demonstrat o corelație între manifestarea clinică a atacurilor convulsive și tipurile de modificări regăsite în cadrul EEG, indicând faptul că această investigație prezintă o valoare crescută de diagnostic în cadrul epilepsiei canine. Astfel, studiile ulterioare au vizat identificarea anomaliilor bioelectrice în corelație cu etiologia atacurilor convulsive (Berendt ș.a., 1999). Suplimentar, se pot identifica descărcări periodice, însă acestea nu sunt întotdeauna corelate cu activitatea convulsivă, ci mai degrabă sunt considerate o dovadă a lezării țesutului cerebral, consecința epuizării interneuronale secundar depolarizărilor repetitive. Prezența descărcărilor supraimpuse unui ritm rapid este corelată cu un risc crescut de a dezvolta atacuri epileptice, în timp ce simplificarea morfologiei acestor modificări reprezintă un marker de prognostic pozitiv în ceea ce privește rezoluția simptomatologiei (Knipe ș.a., 2023). Evenimentele paroxistice sunt reprezentate de vârfuri, polivârfuri, complexe vârf-undă inclusiv complexe vârf-undă lentă, poliunde ascuțite, focale sau generalizate (Holliday și Williams, 1998). Conform cercetărilor conduse de Berendt și colab. (1999), cele mai frecvent întâlnite modificări sunt reprezentate de arii cu benzi de frecvență redusă (indicator al unei deteriorări cerebrale structurale), ulterior de activitate epileptiformă focală și generalizată (Berendt

ș.a., 1999). Activitatea cu o frecvență de peste 2,5 Hz este uzual asociată șablonului ictal, prin contrast cu descărcările interictale de sub 1 Hz; modificările cu o frecvență între aceste valori sunt considerate indici de predispoziție către activitatea convulsivă (Wrzosek ș.a., 2017).

Studiile de la momentul actual referitoare la apariția descărcărilor periodice cu aspect de unde trifazice contrazic datele publicate anterior conform cărora aceste modificări sunt patognomonice pentru encefalopatia hepatică (Wrzosek ș.a., 2017). Astfel, în prezent se recomandă folosirea terminologiei de “descărcări periodice cu morfologie trifazică” și pot fi regăsite în multiple patologii, printre care se numără și encefalitele imun mediate sau neoplasmele intracraniene (Knipe ș.a., 2023). Activitatea electroencefalografică a pacienților cu intoxicație cu etilenglicol, respectiv insuficiență renală acută, este caracterizată de apariția graduală a undelor lente cu amplitudine crescută, predominanța ritmului delta, urmat de descărcări sincrone bilaterale de tip epileptic (Saftencu ș.a., 2015).

Multiple cercetări au avut drept obiectiv identificarea și distingerea grafoelementelor apărute în cadrul epilepsiei structurale și a celei idiopatice. Anumite patologii congenitale precum hidrocefalia sau polimicrogiria au fost investigate din punct de vedere electroencefalografic, concluzionându-se că acestea boli sunt însoțite mai frecvent de existența descărcărilor de tip vârf-undă (Jurney ș.a., 2009; Wrzosek, 2016), rafale de unde lente, sau complex vârf-unde ascuțite, în comparație cu simptomatologia clinică (66 % vs 33%) (Armasu ș.a., 2014). Studiile EEG comparative asupra epilepsiei idiopatice și structurale au evidențiat prezența unei activități de fundal cu voltaj crescut și frecvență scăzută, precum și a unui număr crescut de descărcări interictale în cazul pacienților cu patologie intracraniană (Wrzosek ș.a., 2017). În privința grafoelementelor, complexe vârf-undă au fost frecvent asociate cu epilepsia idiopatică, precum și cu meningoencefalita de origine necunoscută (Reddy ș.a., 2022.; Stanciu ș.a., 2015.; Wrzosek ș.a., 2017). O cercetare focalizată pe aspectele electroencefalografice în corelație cu momentul examinării a evidențiat o activitate de fond cu multiple grafoelemente specifice: la debutul epilepsiei, în perioadele interictale, modificările au fost discrete, identificându-se un număr redus de vârfuri și unde teta ample; prin contrast, în cadrul pacienților cu o evoluție de lungă durată a bolii au fost înregistrate o multitudine de modificări precum vârfuri, polivârfuri, unde rapide și complexe vârf-undă. În timpul perioadelor intraictale a fost suprinsă criza electrică, cu debut brusc pe toate derivațiile, intensificându-se fenomenul de recrutare neuronală. În cele din urmă, înregistrarea electroencefalografică postictală a fost marcată de un aspect mult aplatizat, aproape izoelectric al benzilor (Stanciu ș.a., 2015).

La momentul actual există un interes major în standardizarea protocolului anestezic utilizat, deoarece acesta influențează acuratețea înregistrării activității electrice. Deși medetomidina reprezintă substanța cel mai frecvent utilizată (James ș.a., 2017; Soison ș.a., 2015; Wrzosek, 2016), impactul său asupra analizei EEG nu este complet elucidat. Din acest motiv, este recomandată realizarea investigațiilor fără utilizarea substanțelor sedative sau anestezice. În acest sens, cercetările actuale sugerează efectuarea acestei investigații pe pacienți nesedați, aspect preponderent realizabil prin intermediul utilizării tehnicii wireless, suplimentată cu înregistrarea video. Conform unui colectiv de cercetători, folosirea tehnicii menționate anterior a prezentat o rată de succes de 72%, în comparație cu utilizarea tehnicii clasice, cu rată de succes între 20-86% pentru pacienți sedați sau anesteziați; perioada de înregistrare nu a fost asociată cu o creștere a ratei de stabilire a diagnosticului (James ș.a., 2017). Acest mod de înregistrare permite folosirea EEG-ului drept o procedură non-invazivă, cu posibilitatea de a fi efectuată înaintea imagisticii avansate sau a puncției de lichid cefalorahidian, conform protocolului actual de diagnosticare al epilepsiei canine.

Un aspect important al înregistrării vEEG este reprezentat de evidențierea atacurilor epileptice sau a statusului epileptic non-convulsiv. Acestea sunt caracterizate de activitate epileptică encefalografică, manifestată clinic prin mentație alterată, posibil "twitching" la nivelul facial sau limbic, semne autonome, în absența evenimentelor motorii. Prezența acestor episoade epileptice non-convulsive fundamentează necesitatea analizei vizuale și cantitative a electroencefalogramelor, în mod special în cazul pacienților canini prezentați cu atacuri în cuib sau status epileptic (Musteață ș.a., 2023; Tästensen ș.a., 2024).

Cu toate acestea, utilizarea EEG în cazul pacienților cu adevărat epileptici poate oferi date fals negative din cauza voltajului scăzut al sursei corticale, ariei corticale epileptogene redusă, profunzimea sursei în cortex sau reducerea sincronizării neuronilor implicați (James ș.a., 2017). În acest sens, un număr restrâns de cercetări actuale investighează utilitatea tehnicii de EEG intracranian. Deși iEEG reprezintă o metodă invazivă deoarece necesită implantarea chirurgicală a electrozilor în spațiul subdural, aceasta prezintă o serie de avantaje precum prezicerea crizelor epileptice, dezvoltarea tehnicilor chirurgicale ca parte a tratamentului anti-epileptic, dar și evaluarea eficacității terapeutice în mod special în cazul câinilor cu epilepsie refractară la medicație (Brinkmann ș.a., 2015; Davis ș.a., 2011; Fasil ș.a., 2020).

CAPITOLUL II . STADIUL ACTUAL CU PRIVIRE LA TRATAMENTUL EPILEPSIEI CANINE CHAPTER II. CURRENT STATE REGARDING THE TREATMENT OF CANINE EPILEPSY

2.1. Tratamentul urgențelor epileptice: atacuri în cuib, status epileptic

Gestionarea urgențelor neurologice reprezintă una dintre cele mai mari provocări din managementul epilepsiei canine (Charalambous ș.a., 2024; Griffin ș.a., 2022). Câinii prezentați și internați cu diagnosticul de status epileptic reprezintă aproximativ 0,5-2,6 % din totalul populației canine (Charalambous ș.a., 2022). Mai mult, 28% dintre câinii cu epilepsie idiopatică au prezentat drept prim eveniment convulsiv status epileptic (SE) sau atacuri în cuiburi (CE) (Hülsmeier ș.a., 2015), Packer și colab. (2016) evidențind faptul că între 38% și 77% dintre pacienții cu acest diagnostic au prezentat cel puțin o dată un atac epileptic cu durată mai mare de 5-10 minute sau mai mult de 2 episoade într-un interval mai scurt de 24 de ore (Berendt ș.a., 2015; Kähn ș.a., 2023; Packer, Shihab, ș.a., 2016). Inițierea tratamentului de primă intenție este necesară pentru a limita instalarea modificărilor sistemice ireversibile, deoarece intensitatea acestor evenimente este corelată cu incapacitatea obținerii statusului de liber de atacuri convulsive, scăderea speranței de viață și optarea pentru eutanasiu (Charalambous ș.a., 2024; Packer, Shihab, ș.a., 2016).

Indiferent de etiologie, orice pacient canin se poate prezenta în SE/CE. Deoarece aceste două urgențe au o rată de mortalitate de 25-38%, un număr crescut de cercetări a urmărit standardizarea etapelor de intervenție medicamentoasă, culminând în anul 2024 cu un consens elaborat de American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) (Charalambous ș.a., 2024). Un factor important care influențează eficiența medicației antiepileptice (MAE) este cronologia evenimentului (figura II.1), întrucât administrarea benzodiazepinelor poate fi eficientă în primele 30 de minute de la inițierea activității convulsivante, ulterior instalându-se rezistența la benzodiazepine, fără a fi raportată și apariția inhibiției acțiunii agoniștilor NMDA (Charalambous ș.a., 2022).

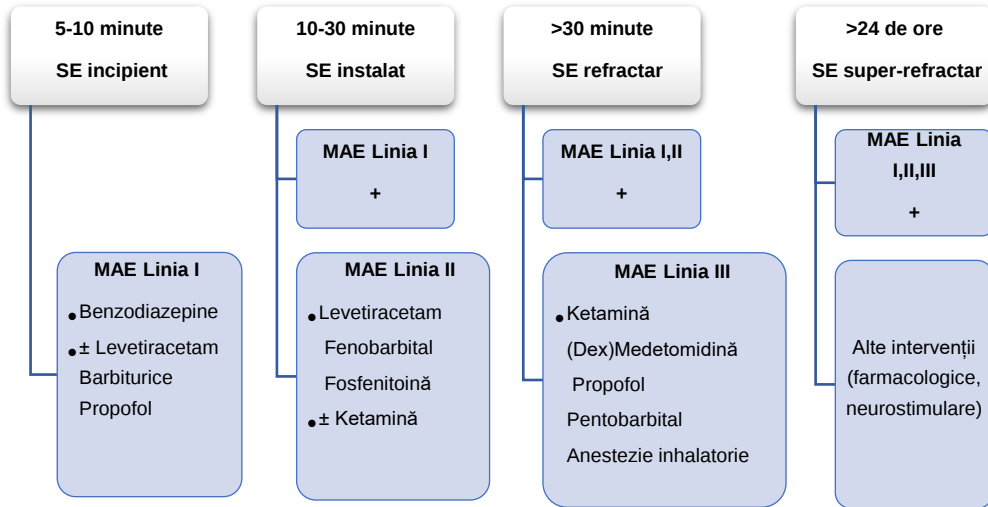


Figura II.1 Tipul de medicație anticonvulsivantă recomandată în funcție de cronologia evenimentului
Figure II.1 Types of anticonvulsant medication recommended depending on the event cronology

În funcție de nivelul de eficiență, se recomandă administrarea medicației din linia I astfel (figura II.2):

Midazolam i.v. bolus (0.2-0.5 mg/kg) și CRI (0.2-0.5 mg/kg/h) ; i.n. (0.2- 0.5 mg/kg)
↓
Diazepam i.v. bolus (1-2 mg/kg) și CRI (0.1-0.5 mg/kg/h); i.n./i.r. (1-2 mg/kg)
↓
Propofol i.v. bolus (1-6 mg/kg) și CRI (0.1-0.6 mg/kg/min)
↓
Ketamină i.v. bolus (3-5 mg/kg) și CRI (0.1-0.5 mg/kg/h)
↓
Fenobarbital i.v. (3-5 mg/kg, cu repetare până la atingerea dozei de încărcare: 15-24 mg/kg) Sau Levetiracetam i.v. 40-60 mg/kg, cu repetare 20-40 mg/kg la 6-8h

Figura II.2 Ordinea administrării medicației de primă linie
Figure II.2 The order of administration of first-line medication

Factorii care influențează administrarea anticonvulsivantelor de urgență sunt predominant reprezentați de calea de administrare și de medicația folosită, astfel că se pot administra și: midazolam pe cale intramusculară sau bucală, lorazepam intravenos, levetiracetam intramuscular, rectal sau oral, pentobarbital intravenos, dexmedetomidină

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

intravenos, fosfenitoină sau topiramat intravenos, anestezice inhalatorii (Charalambous ș.a., 2024).

În medicina veterinară, similar datelor raportate în medicina umană, midazolamul prezintă o eficiență superioară prin comparație cu diazepamul (Bührer ș.a., 1990; Charalambous, Bhatti, ș.a., 2017; Charalambous ș.a., 2019; Doshi, 2010; McMullan ș.a., 2010) însă timpul de eliminare a primei benzodiazepine este mai scurt, motiv pentru care este recomandată administrarea anticonvulsivantului în rată continuă (CRI) menținută o perioadă de timp variabilă, dependentă de rezoluția simptomatologiei clinice și supresia activității electrice anormale, confirmată prin analiza EEG (Charalambous ș.a., 2024). Uzual, acest interval de timp nu depășește 24-48 de ore, o perioadă de 12 ore liberă de atacuri epileptice fiind asociată cu o rată crescută de succes (Cagnotti ș.a., 2022). În cazul utilizării polimedicației, este recomandată scăderea graduală atât a dozelor, cât și a numărului de MAE în ordinea introducerii lor, cu 25-50%/4-6 ore (Charalambous ș.a., 2021). Un studiu realizat asupra unui lot de câini epileptici a relevat că alegerea MAE nu este influențată de caracteristicile pacientului, administrarea cronică de MAE sau de etiologia sindromului epileptiform. Aceeași cercetare a raportat o eficiență crescută în stoparea statusului epileptic prin utilizarea diazepamului în rată continuă, prin comparație cu administrarea CRI de ketamină (Cagnotti ș.a., 2022). Administrarea CRI a midazolamului este asociată cu o rată de succes de 77% (85% în cazul epilepsiei idiopatice) în stoparea activității convulsive (Bray ș.a., 2021). Suplimentar, conform studiului elaborat de Roynard și colab. (2021), 100% din câinii epileptici au prezentat inițial un răspuns favorabil la administrarea CRI de ketamină, însă pentru o treime dintre pacienți a fost observată reapariția episoadelor convulsive la un interval mai scurt de 6 ore (Roynard ș.a., 2021).

Inițierea următoarelor două linii de terapie simultan cu administrarea medicației din prima linie vizează acțiunea simultană: de tip agonist la nivelul receptorilor GABA și tip antagonist pe receptorii NMDA, cu scopul de a stopa activitatea convulsivă într-o perioadă de timp cât mai scurtă. Cu toate acestea, MAE de linia a treia implică adesea intubaj endotraheal și monitorizarea atentă a funcțiilor vitale. O cercetare care a investigat tratamentul cu izofluran în concentrație de 0.5-4%, pe o durată medie de 12 ore, a evidențiat că 100% dintre pacienți au răspuns pozitiv la primul ciclu de medicație, însă 32% dintre câini au prezentat recurența episoadelor (Sarpekidou ș.a., 2024).

Cea mai severă urgență neurologică, statusul epileptic super-refractor, este caracterizată de incapacitatea stopării activității epileptice

după administrarea terapiei medicamentoase expuse anterior și necesită abordarea unor modalități terapeutice suplimentare precum utilizarea magneziului, aloprenanolonei sau inducerea hipotermiei, deși acestea beneficiază de un număr limitat de date din literatura de specialitate (Gioeni ș.a., 2020; Silverman, 1982; Vuu ș.a., 2022; Zeiler ș.a., 2015).

Administrarea benzodiazepinelor este recomandată și în cazul CE. Suplimentar, sunt utilizate și terapia pulsatilă cu levetiracetam sau suplimentarea dozei de fenobarbital după fiecare atac convulsiv. Alegerea căii de administrare este strict dependentă de locul în care această urgență neurologică apare, respectiv de posibilitatea obținerii accesului venos. Administrarea cât mai rapidă a benzodiazepinelor este considerată esențială pentru a preveni instalarea unui stadiu refractar asociat cu o rată mare a complicațiilor și implicit a decesului (Charalambous ș.a., 2024). Un studiu retrospectiv realizat prin chestionarea proprietarilor referitor la medicația utilizată la domiciliu în cazul unei urgențe neurologice a evidențiat că 77% dintre proprietari au optat pentru diazepam intrarectal și doar 19% dintre proprietari au utilizat midazolam intranazal. Cu toate acestea, rata de succes din perspectiva proprietarilor a fost de 97% în cazul midazolamului intranazal, respectiv de 63% pentru administrarea intrarectală a diazepamului (Kähn ș.a., 2023). De asemenea, conform Charalambous și colab. (2017), un raport de 70% versus 20% rată de succes a fost regăsit în cazul administrării midazolamului intranazal versus diazepamului intrarectal (Charalambous, Bhatti, ș.a., 2017). Un alt obiectiv important al terapiei urgențelor neurologice este reprezentat de managementul cauzei primare, dar și a complicațiilor. Deoarece severitatea acestora este direct proporțională cu durata activității convulsive (Charalambous, Bhatti, ș.a., 2017; Charalambous ș.a., 2024; Kähn ș.a., 2023), deseori este necesară suplimentarea de oxigen, fluidoterapie, la care se poate adăuga utilizarea manitolului și a corticosteroizilor, medicamente cu un rol controversat până la momentul actual, din punct de vedere al interacțiunilor și eficacității (Charalambous ș.a., 2022).

2.2. Tratamentul cronic al epilepsiei canine idiopatice

În cazul anumitor pacienți cu activitate convulsivă, inițierea tratamentului cronic cu MAE este justificată de intensificarea frecvenței episoadelor, cu posibila apariție a urgențelor neurologice, precum și instalarea modificărilor sistemice (Bhatti ș.a., 2015; Löscher ș.a., 2004). În scopul administrării terapiei de lungă durată este necesară îndeplinirea a minim un criteriu: perioadă interictală < 6 luni; dezvoltarea de SE/CE; creșterea marcantă a intensității sau duratei semnelor postictale; agravarea

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

atacurilor convulsive pe parcursul ultimelor 3 perioade postictale (Bhatti ș.a., 2015). Suplimentar, confirmarea unei patologii structurale beneficiază de instaurarea MAE (Podell ș.a., 2016).

Alegerea anticonvulsivantului optim (tabel II.1) este în corelație cu aspectele individuale ale pacientului, dar și stilul de viață și posibilitatea financiară a proprietarului. Ca regulă generală, în cazul unui status metabolic intact se recomandă inițierea monoterapiei cu fenobarbital sau imepitoină, în timp ce pentru pacienții cu afectare hepatică este propusă administrarea de levetiracetam (Podell ș.a., 2016).

Tabel II.1 Tipurile și caracteristicile principalelor anticonvulsivante utilizate în medicina veterinară
Table II.1 Types and characteristics of the main anticonvulsants used in veterinary medicine

MAE	Doză per os	Concentrație serică (mg/l)	Mecanism de acțiune	Cost
Fb	2,5-3 mg/kg/12h	20-30	GABA agonist Deschide receptorii GABA _A ;	+
KBr	10-15 mg/kg/12h 15-20 mg/kg/12h	1000-2000 2000-3000	GABA agonist; Deschide receptorii GABA _A ;	++
Lev	10-20 mg/kg/8-12h	5-45 μg	SAV2A;	++
Gab	10-20 mg/kg/6-8h	-	Legare de proteina modulatorie a canalelor de Ca ⁺ ;	++
Zns	3-5 mg/kg/12h 5-10 mg/kg/12h	10-40 μg	Blocare canale Ca ⁺ ; Crește eliberarea de GABA; Inhibă eliberarea de glutamat; Inhibă canalele Na ⁺ ;	+++
Imp	10-30 mg/kg/12h	-	Potențează inhibiția GABA;	+++
Legendă: MAE= medicație antiepileptică Fb= Fenobarbital Lev= Levetiracetam Zns= Zonisamidă Kbr= Bromură de potasiu Gab= Gabapentină Imp= Imepitoină				

Administrarea fenobarbitalului în cazul pacienților epileptici prezintă o eficacitate de 60-80% (Boothe ș.a., 2012; Charalambous ș.a., 2018). Eficacitatea bromurii de potasiu ca monoterapie a fost raportată la 50-70% (Boothe ș.a., 2012; Podell ș.a., 2016), în timp ce câinii sub tratament cu imepitoină și zonisamidă au prezentat un răspuns favorabil într-un procent de 50-60% (Charalambous ș.a., 2014, 2016; Chung ș.a., 2012; Gallucci ș.a., 2017; Podell ș.a., 2016; Stabile ș.a., 2019; Tipold ș.a., 2015). Un număr limitat de studii a raportat un răspuns terapeutic favorabil în urma administrării levetiracetamului drept monomedicație pentru pacienții cu epilepsie idiopatică și structurală, dar și în cazul unor tipuri particulare ale epilepsie întâlnite la rasele Rhodesian Ridgeback (epilepsie mioclonică juvenilă), Beagle (boala Lafora), Cavalier King Charles Spaniels (Bhatti ș.a., 2015; Fredsø ș.a., 2016; Hamers ș.a., 2023; Hülsmeier ș.a., 2015; Linder

ș.a., 2024). Cu toate acestea, până la momentul actual nu a putut fi stabilită cu exactitate o rată de succes a levetiracetamului (Fredso ș.a., 2016). Suplimentar, un avantaj al utilizării levetiracetamului este reprezentat de numărul limitat de efecte secundare tranzitorii, evidențiate în tabelul II.2 (Bhatti ș.a., 2015; Podell ș.a., 2016).

Tabel II.2 Principalele efecte adverse ale medicației anticonvulsivante
Tabel II.2 The main adverse effects of anticonvulsant medication

	Fenobarbital	Bromură de potasiu	Levetiracetam
Efecte tranzitorii (1-14 zile)	Sedare Ataxie Polifagie Polidipsie Poliurie	Sedare Ataxie și slăbiciune membre posterioare Polifagie Polidipsie Poliurie	Sedare Ataxie Scăderea apetitului/ Anorexie Sindrom emetic
Efecte idiosincratice	Hepatotoxicitate Anemie ±trombocitopenie, neutropenie Dermatită necrotică superficială Pancreatită Diskinezie Hipoalbuminemie Anxietate	Bromism Paniculită Tulburări comportamentale: comportament agresiv, iritabilitate, hiperactivitate Tuse persistentă Pancreatită Megaeosofag	-

În cazul câinilor care nu prezintă o ameliorare a simptomatologiei, precum pacienții refractari la medicație, este necesară inițierea unui al doilea anticonvulsivant. Cu toate acestea, există două aspecte esențiale de luat în considerare anterior suplimentării terapiei:

- obiectivele tratamentului cu MAE sunt de a reduce intensitatea și/sau frecvența atacurilor convulsive cu minim 50%, așadar în cazul unui control bun al crizelor epileptice, nu este justificată administrarea unei alt medicament;
- în cazul anumitor anticonvulsivante precum fenobarbital, levetiracetam, bromură de potasiu sau zonidamidă este necesară monitorizarea concentrației terapeutice, în mod special dacă nu există un control satisfăcător al atacurilor; la momentul actual, este disponibilă o metodă de calcul în vederea reajustării dozei terapeutice (Bhatti ș.a., 2015; Podell ș.a., 2016):

$$\text{Noua doză de MAE} = (\text{conc. serică dorită} / \text{conc. serică actuală}) \times \text{doza actuală de Fb (mg)}$$

O altă particularitate este regăsită în cadrul rasei Border Collie, pentru care polimorfismul genei ABCB1 poate influența rezistența la fenobarbital, aspect care determină schimbarea monoterapiei acestor câini (Alves ș.a., 2011).

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Conform studiilor efectuate până la momentul actual, pentru terapia add-on sunt recomandate inițial levetiracetam, bromură de postasiu, zonisamida, fenobarbitalul, și ulterior imepitoina. Alte medicamente potențial eficiente, dar pentru care nu există suficiente cercetări asupra raportului eficacitate-efecte adverse sunt reprezentate de topiramat, felbamat, pregabalină, gabapentină și primidonă (Dewey ș.a., 2009, 2022; Platt ș.a., 2006; Rieck ș.a., 2006).

În funcție de etiologia sindromului epileptiform, terapia medicamentoasă poate fi rezumată la administrarea cronică de MAE sau poate fi suplimentată cu tratamentul cauzei primare. Acesta poate fi reprezentat de medicamente antihipertensive, protectoare hepatice, suplimente pentru reducerea nivelului uremic, administrarea de corticosteroizi sau imunomodulatoare, antibiotice, dar și tratament preventiv (Arnold ș.a., 2020; Bhatti ș.a., 2015; Charalambous ș.a., 2014; Jeffery și Granger, 2023).

Suplimentar, rolul anticonvulsivant al canabinoizilor (CBD) a fost investigat în medicina umană (Devinsky ș.a., 2017; Mortati ș.a., 2007; Puccia, 2017; Silvestro ș.a., 2019), asupra animalelor experimentale (Consroe ș.a., 1982) și recent în cazul pacienților epileptici canini (Garcia ș.a., 2022; McGrath ș.a., 2019; Potschka ș.a., 2022). Astfel, administrarea per os a uleiului de CBD în doză de 2,5 mg/kg/12h a fost eficientă în 33% dintre cazuri (Garcia ș.a., 2022; McGrath ș.a., 2019). Ulterior, un alt studiu a demonstrat că administrarea a 9 mg/kg a dus la scăderea numărului de atacuri convulsive, precum și a numărului de zile în care acestea se manifestă (Rozental ș.a., 2023). De asemenea, este investigată și eficacitatea superioară a administrării intranazale prin comparație cu cea bucală (Polidoro ș.a., 2022).

Calitatea vieții pacientului reprezintă unul dintre cei mai importanți indicatori de prognostic ai unei patologii cronice precum epilepsia (Podell ș.a., 2016). Optimizarea acesteia constă în stabilirea unui echilibru între controlul atacurilor convulsive și severitatea efectelor adverse, respectiv a comorbidităților (figura II.4). Evaluarea obiectivă a statusului mental canin este realizată prin observațiile comportamentale (Packer și Volk, 2015a). Pacienții canini cu epilepsie idiopatică au un risc crescut de a dezvolta tulburări comportamentale precum: sindromul deficit de atenție-hiperactivitate (ADHD), anxietate, deficite cognitive, dar și comorbidități precum reducerea calității vieții secundar administrării cronice de anticonvulsivante sau sindromul morții subite a pacientului epileptic (SUDEP) (Berendt ș.a., 2007; Packer, McGreevy, Pergande, ș.a., 2018;

Packer, McGreevy, Salvin, ș.a., 2018; Shihab ș.a., 2011; Wessmann ș.a., 2016).

Un studiu realizat de către Chang și colab. (2006) a evidențiat că efectele adverse ale MAE au cel mai mare impact atât asupra calității vieții pacientului, dar în mod special cea a proprietarului, prin comparație cu severitatea crizelor sau incidența atacurilor în cuib (Chang ș.a., 2006; Wessmann ș.a., 2016). Cercetări ulterioare au investigat această ipoteză, cu scopul de a realiza o conexiune între apariția tulburărilor comportamentale și administrarea cronică a anticonvulsivantelor, similar datelor din medicina umană (Johnson ș.a., 2004; Yasiry și Shorvon, 2012). Astfel, contrar așteptărilor, conform Watanangura și colab. (2022) administrarea de lungă durată a fenobarbitalului are drept rezultat scăderea gradului de frică și anxietate, prin comparație cu levetiracetamul, pentru care au fost raportate multiple modificări precum anxietate, depresie, hiperactivitate și apariția agresivității față de alți câini (Erath ș.a., 2020; Watanangura ș.a., 2022), similar celor raportate și în cazul imepitoinei (Charalambous ș.a., 2016). Referitor la administrarea de gabapentină, pregabalină și zonisamidă, cercetările din medicina umană scot în evidență efectul lor anxiolitic (Eun ș.a., 2011; Kwon și Park, 2014; Mula, 2013; Watson ș.a., 2018), însă aceste aspecte nu sunt confirmate până la momentul actual și în medicina veterinară (Bhatti ș.a., 2015; Charalambous ș.a., 2016).

Așadar, câinii epileptici refractari la medicație, sub pluriterapie sau cu o intensitate ascendentă a atacurilor convulsive, similar pacienților umani, prezintă multiple comorbidități neurocomportamentale, reprezentate de anxietate, agresivitate și apariția demenței (Beyenburg ș.a., 2005; H. Levitin ș.a., 2019; Shihab ș.a., 2011). Apariția timpurie a sindromului de disfuncție cognitivă canină ca parte componentă a progresiei epilepsiei idiopatice este corelată cu prezența tulburărilor de comportament. Deoarece la momentul actual dieta cu lanț mediu de trigliceride este considerată parte integrativă din managementul epilepsiei canine, un număr limitat de studii a cercetat și descoperit că acest abord nutrițional are drept efect ameliorarea fricii și a comportamentului de tip ADHD (Packer, Law, ș.a., 2016; Packer, McGreevy, Salvin, ș.a., 2018). Astfel, ipoteza principală privind declanșarea tulburărilor comportamentale este corelată cu evoluția sindromului epileptiform, independent de medicația utilizată. În sensul acesta, la momentul actual există un interes crescut privind dezvoltarea unor intervenții comportamentale în cadrul animalelor de companie cu activitate convulsivă (H. Levitin ș.a., 2019; Packer, Law, ș.a., 2016; Packer, McGreevy, Pergande, ș.a., 2018; Shihab ș.a., 2011; Watson ș.a., 2018).

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Un studiu realizat de Fredso și colab. (2014) a investigat speranța de viață a pacienților canini epileptici, concluzionând că doar diagnosticul de epilepsie structurală este corelat cu o reducere a duratei medii de viață (Fredso ș.a., 2014). Similar, epilepsia canină idiopatică este asociată cu un risc crescut de moarte prematură drept rezultat al optării pentru eutanasiere sau a apariției SUDEP (Berendt ș.a., 2007; Cagnotti ș.a., 2020; Huenerfauth ș.a., 2021). Conform literaturii de specialitate, SUDEP este definită ca o moarte bruscă, neașteptată, non-traumatică, în absența statusului epileptic, a unui pacient diagnosticat cu epilepsie, a cărui examinare post-mortem nu elucidează cauza decesului (Ficker, 2000; L ș.a., 2012; Li și Buchanan, 2019). Apariția acestui eveniment are o prevalență raportată la 5-10% și nu este corelată cu frecvența episoadelor convulsive sau cu numărul de MAE utilizate, dar incidența atacurilor în cuib reprezintă un factor favorizant, precum și apartenența la o rasă brahicefalică (Berendt ș.a., 2007; Huenerfauth ș.a., 2021; Scorza ș.a., 2013).

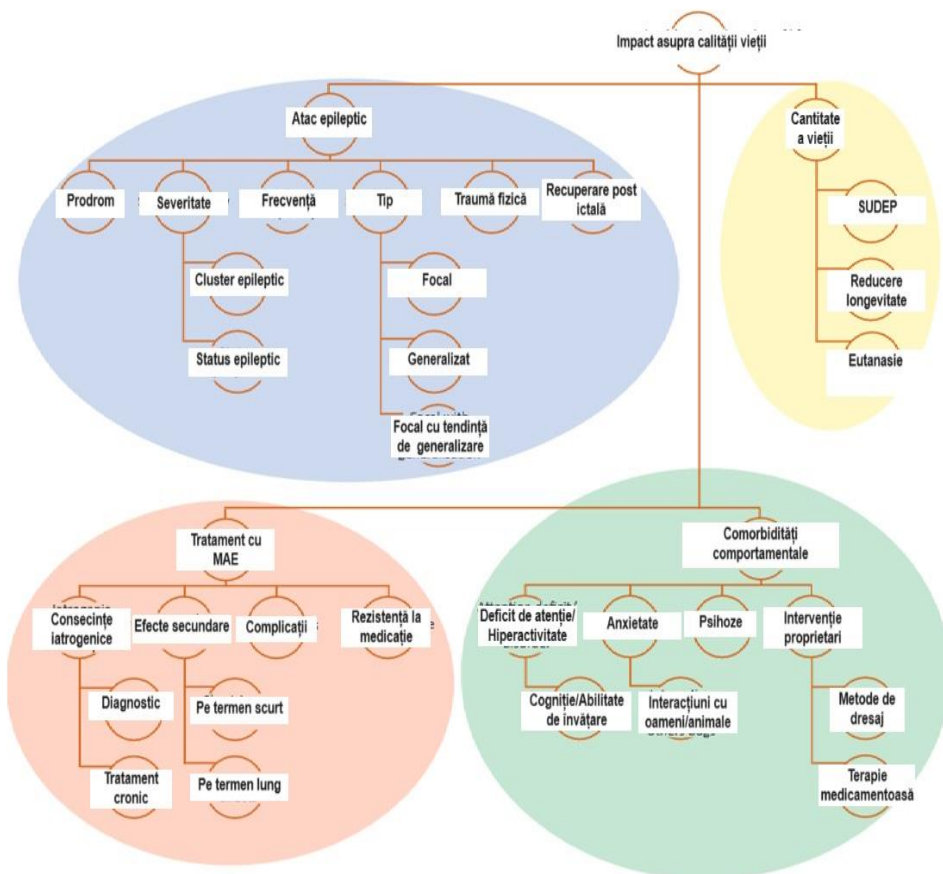


Figura II.3 Factorii care afectează calitatea vieții pacientului cu epilepsie canină

Figure II.4 Factors that affect the quality of life of a canine epileptic patient

PARTEA II - CERCETĂRI PERSONALE

PART II – PERSONAL RESEARCH

CAPITOLUL III . CADRUL INSTITUȚIONAL, SCOPUL ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRILOR

CHAPTER III. AIM, OBJECTIVES AND PLACE OF THE RESEARCH

Cercetările incluse în teza de doctorat s-au desfășurat în perioada octombrie 2020- iunie 2024 în cadrul Clinicii de Medicală și Serviciului de Neurologie din cadrul Facultății de Medicină Veterinară, Universitatea pentru Științele Vieții „Ion Ionescu de la Brad” (USV), Iași. În vederea realizării analizelor de sânge, urină și lichid cefalorahidian au fost utilizate dotările din Laboratorul Clinicii Medicale, respectiv aparatul de hematologie Abaxis VetScan HM5 (Zoetis, USA, China), analizatoarele de biochimie serică Abaxis VetScan VS2 (Zoetis, USA, China) și Biosystems BA200 SA (Spania), analizatorul pentru biochimie urinară Abaxis VetScan UA14 (Zoetis, USA, China), microscopul Nikon BIM-105B (Japonia). În cadrul Serviciului de Radiologie FMV Iași au fost realizate ecografia abdominală cu ajutorul ecografului Siemens Acuson NX3 Elite (USA) și examenul radiologic al toracelui prin intermediul Neologis Maxivet 400 HF (Italia). Pentru determinarea tensiunii arteriale a fost utilizat tensiometrul VET HDO monitor only for animal (Germania), iar traseul electrocardiografic a fost înregistrat cu electrocardiograful digital Poly-Spectrum-8/EX (Rusia). Examenul imagistic avansat a fost realizat în cadrul cabinetului privat „Centrul de Imagistică Veterinară”, cu ajutorul computer-tomografului General Electric Lightspeed 16, GE Medical Systems (Milwaukee Wisconsin), iar pentru înregistrarea activității electrice cerebrale a fost utilizat electroencefalograful Neurofax S, MEB 9400K (Nihon Kohden, Tokio, Japonia).

Scopul lucrării de doctorat intitulată „Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine” este de a investiga gradul de neuroinflamație regăsit în epilepsia canină și ulterior de a identifica corelația dintre eficiența clinică și cea paraclinică a fenobarbitalului la câinii epileptici sub tratament de lungă durată cu fenobarbital.

Obiectivele principale ale cercetărilor au fost de a identifica valoarea de diagnostic a unei testări clinice neurologice, respectiv răspunsul la amenințare, precum și a doi biomarkeri inflamatori, proteina C reactivă și raportul neutrofile-limfocite, în cadrul diferențierii din punct de vedere etiologic al sindromului epileptiform. Secundar, a fost investigat impactul din punct de vedere clinic, dar în mod special paraclinic, al celui mai utilizat anticonvulsivant asupra pacienților epileptici aflați sub tratament de lungă durată.

**CAPITOLUL IV . STUDIU RETROSPECTIV PRIVIND
PREVALENȚA RĂSPUNSULUI LA AMENINȚARE LA
PACIENȚII CANINI CU SINDROM EPILEPTIFORM
CHAPTER IV. RETROSPECTIVE STUDY ON THE
PREVALENCE OF MENACE RESPONSE IN CANINE
PATIENTS WITH EPILEPTIFORM SYNDROME**

4.1. Introducere

În medicina umană și veterinară, apariția atacurilor convulsive este întotdeauna asociată cu o activitate electrică anormală a prozencefalului. Aceste evenimente paroxistice tranzitorii pot fi însoțite și de alte deficite neurologice ce exprimă clinic afectarea corticală indusă de cauze extracraniene sau de evoluția unei patologii intracraniene (Berendt ș.a., 2015). Cauzele intracraniene sunt divizate în tulburări funcționale precum epilepsia canină idiopatică, asociată cu o examinare neurologică fără modificări, și patologii structurale, însoțite de deficite neurologice uzual asimetrice (Volk, 2014). Prezența, respectiv absența reflexelor și răspunsurilor (figura IV.1) la testarea nervilor cranieni poate fi de ajutor în stabilirea diagnosticului etiologic al sindromului epileptiform. În acest sens, stabilirea momentului examinării neurologice necesită o atenție deosebită deoarece anumite disfuncții neurologice tranzitorii precum dezorientarea, mersul compulsiv sau ataxia, modificarea apetitului alimentar și hidric, agresivitatea, letargia sau lovirea de obstacole secundară pierderii acuității vizuale pot mima din punct de vedere semiologic prezența unei urgențe neurologice sau a unui episod acut din cadrul tabloului clinic al unei patologii inflamatorii intracraniene (Kähn ș.a., 2024). Identificarea miozei unilaterale, a deficitelor posturale, manejului sau hiperalgiei cervicale orientează neurodiagnosticul către o modificare structurală (Moore, 2013; Volk, 2014). Orbirea centrală reprezintă o modificare frecvent întâlnită în primele 48-72 de ore de la ultimul atac convulsiv și este caracterizată de lipsa răspunsului la amenințare, dar cu menținerea reflexului pupilofotomotor (Kwiatkowska ș.a., 2018). Astfel, neuroexaminarea pacienților cu activitate convulsivă reprezintă un pas esențial în diferențierea unui simptom postictal de o posibilă urgență neurologică însoțită de creșterea presiunii intracraniene.

Absența răspunsului la amenințare presupune alterarea căilor de conducere sau a integrării cognitive a acestuia. În cadrul epilepsiei canine idiopatice, funcționalitatea nervilor cranieni nu ar trebui să fie modificată. Totuși, odată cu repetarea atacurilor convulsive și, eventual, inițierea proceselor neurodegenerative (de tipul deficienței cognitive a câinelui

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

epileptic) pot fi observate diverse grade de alterare a integrității funcționale a nervilor cranieni (Schütt ș.a., 2015) fără a fi pusă în evidență obligatoriu și o alterare structurală. Mai mult, Kwiatkowska (2018) descrie prezența a multiple deficite neurologice, inclusiv lipsa completă sau parțială, tranzitorie, a răspunsului la amenințare, la pacienții cu epilepsie canină idiopatică în perioada post-ictală, în special în primele 72 de ore. Prin comparație, prezența constantă a deficitului la testarea răspunsului la amenințare la pacienții cu suspiciune de epilepsie structurală poate indica neurolocalizarea patologiei primare. Astfel, Chan și colab. (2020) au observat o sensibilitate crescută a absenței răspunsului la amenințare în identificarea leziunilor de la nivelul prozencefalului. Aceasta a fost corelată pozitiv cu vârsta câinilor: 62,5% pentru pacienții sub 6 ani, respectiv 77% pentru câinii geriatrici. Un alt studiu (Levitin ș.a., 2020) a evidențiat prezența acestui deficit la pacienții epileptici diagnosticați cu meningoencefalită de origine necunoscută.

Din punct de vedere semiologic, atacurile convulsive reactive au tendința de a evolua simetric, difuz și sunt uzual acompaniate de deficite neurologice precum inhibiție corticală și „orbire centrală” (Moore, 2013). Astfel, lipsa răspunsului la amenințare este asociată tulburărilor statusului mental apărute secundar modificărilor biochimice existente (Volk, 2014). Într-un studiu efectuat pe o cohortă de 116 câini, pentru 18.8% (6/43 câini) dintre pacienții diagnosticați cu insulinom a fost constatată absența răspunsului la amenințare, atât unilaterală (2/6), dar și bilaterală (4/6), acesta fiind deficitul cel mai frecvent întâlnit în cadrul examinării nervilor cranieni (Ryan ș.a., 2021). Același deficit a fost raportat și în cadrul unor intoxicații exogene (rodenticide, plante ornamentale) și endogene (encefalopatie hepatică secundară șuntului portosistemic, encefalopatie uremică) (Beeston ș.a., 2022; Cullen ș.a., 2009; Maeso ș.a., 2020; Murthy ș.a., 2022; Spillane ș.a., 2021).

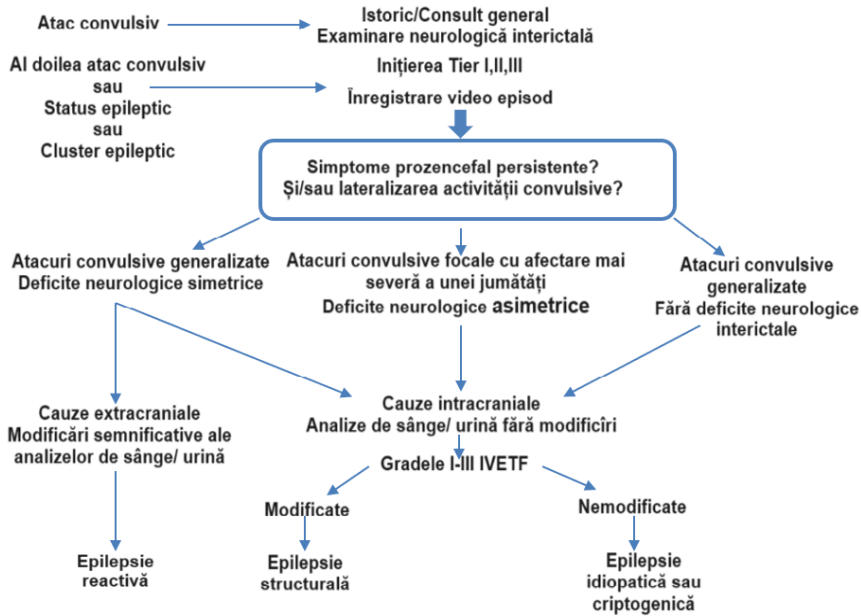


Figura IV.1 Algoritm clinice în cadrul epilepsiei canine (după Volk 2014)

Figura IV.1 Clinical reasoning in canine epilepsy (after Volk 2014)

Cu toate acestea, până la momentul actual, există un număr restrâns de studii privind frecvența acestui deficit în cazul pacienților canini epileptici indiferent de etiologia bolii. Astfel, scopul studiului de față a fost de a investiga prevalența răspunsului la amenințare în corelație cu etiologia patologiei în cazul câinilor cu activitate epileptică.

4.2. Material și metodă

În cadrul acestui studiu au fost incluși pacienții canini cu activitate epileptică prezentați în cadrul Serviciului de Neurologie FMV Iași, IULS, în perioada septembrie 2020-septembrie 2021. Toate datele pacienților au fost notate în fișa fizică de observație a fiecărui pacient, precum și în registrul digital. Au fost incluși câini de orice rasă, vârstă, sex, cu istoric de minim două episoade neprovocate de tip epileptiform, focale cu tendință de generalizare sau generalizate, survenite într-un interval mai mare de 24 de ore.

În cazul tuturor pacienților a fost îndeplinit primul grad de încredere al diagnosticului epilepsiei canine conform recomandărilor din consensul elaborat de International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) (De Risio ș.a., 2015). Următorii doi pași ai protocolului au fost recomandați, deși lipsa îndeplinirii acestora nu a reprezentat un criteriu de excludere.

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Inițial a fost efectuat un consult general pentru a obține datele anamnetice, prezența sau absența comorbidităților, precum și date despre statusul general actual al pacientului (temperatură, comportament, aspect al mucoaselor, al pielii și blânii, examinarea limfonodurilor superficiale, precum și determinarea frecvențelor cardiace și respiratorii). Ulterior, câinii au fost examinați din punct de vedere neurologic conform următorului protocol: status al conștienței, poziția capului și/sau corpului, evaluare în mers, caracteristicile tonusului muscular, reacții posturale, reflectivitate spinală și a nervilor cranieni, evaluarea sensibilității dureroase, alte posibile modificări. Examinarea nervilor cranieni a inclus următoarele teste: reflex palpebral cantus intern (figura IV.4) și extern (figura IV.5), reflex fotomotor direct și consensual (figura IV.2), răspuns la amenințare frontal și lateral (figura IV.3), răspuns la stimularea dureroasă a cantusului nazal (figura IV.7), reflex oculocefalogir/ examinarea nistagmusului fiziologic (figura IV.6), evaluarea posibilelor fenomene de nistagmus sau strabism patologice, reflex de deglutiție. În cazul pacienților cu suspiciune de epilepsie idiopatică, au fost luate în considerare examinările neurologice efectuate la un interval de timp mai mare de 48 de ore de la ultimul atac convulsiv pentru a evita interferența posibilelor manifestări tranzitorii regăsite în faza post-ictală. Ulterior, au fost efectuate investigațiile paraclinice, respectiv analizele de sânge (hemoleucogramă, profil biochimic sanguin), examen radiologic al toracelui, ecografie abdominală și examen cardiologic sumar (determinarea tensiunii arteriale și electrocardiografie) (Charalambous, Gomes, et al., 2017; Codreanu, 2022).



Figura IV.2 Verificarea reflexului fotomotor; răspuns normal: contracție pupilară (mioză) bilaterală simetrică (original)

Figure IV.2 Checking the pupillary light reflex; normal response: symmetrical bilateral pupillary contraction (miosis) (original)



Figura IV.3 Verificarea răspunsului la amenințare frontal și lateral; răspuns normal: clipire (original)

Figure IV.3 Checking the frontal and lateral menace response; normal response: blinking (original)



Figura IV.4 Verificarea reflexului palpebral la nivelul cantusului extern; răspuns normal: clipirea (original)
Figure IV.4 Checking the palpebral reflex at the level of external cantus; normal response: blinking (original)



Figura IV.5 Verificarea reflexului palpebral la nivelul cantusului intern; răspuns normal: clipirea, rețracția globului ocular (original)
Figure IV.5 Checking the palpebral reflex at the level of internal cantus; normal response: blinking, retraction of the eyeball (original)



Figura IV.6 Verificarea nistagmusului fiziologic și excluderea strabismului (original)
Figure IV.6 Checking the physiological nystagmus and excluding strabismus (original)



Figura IV.7 Stimularea dureroasă a cantusului nazal intern; răspuns normal: mișcarea nasului, rețracția capului (original)
Figure IV.7 Painful stimulation of the internal nasal cantus; normal response: movement of the nose, retraction of the head (original)

4.3. Rezultate și discuții

Un număr total de 57 de pacienți au îndeplinit criteriile de selecție și au fost incluși în studiu (tabel IV.1). Dintre aceștia, 34/57 din pacienți au fost reprezentați de masculi, respectiv 58%; femelele au reprezentat 25/57 pacienți, respectiv 42%. În ceea ce privește repartizarea în funcție de vârsta acestora, majoritatea a fost reprezentată de pacienții cu vârsta cuprinsă între

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

6 luni și 6 ani (36/57, 64%), în timp ce câinii geriatrici au reprezentat o minoritate (21/57, 36%) (figura IV.8).

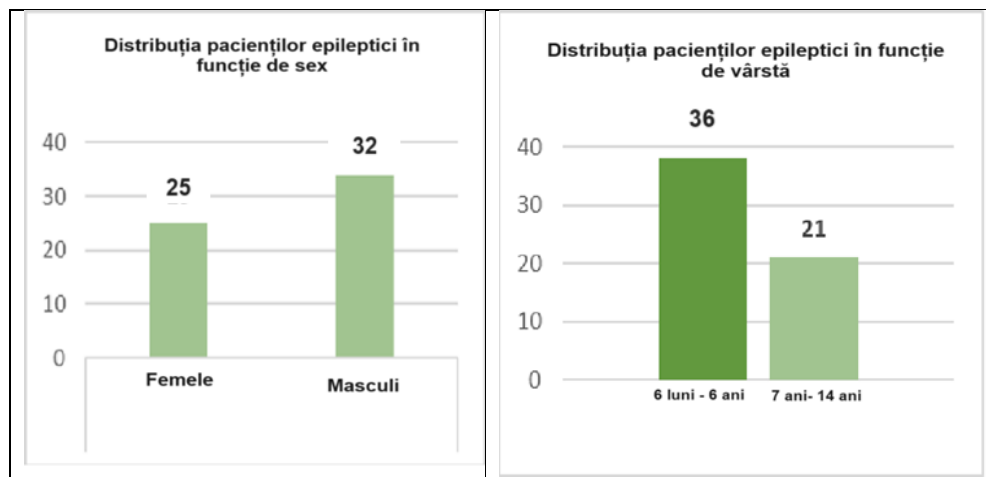


Figura IV.8 Distribuția pacienților epileptici în funcție de sex și rasă
Figure IV.8 Distribution of epileptic patients by gender and race

În interiorul grupului nu a fost identificată o predispoziție de rasă deoarece majoritatea a fost reprezentată de câini metiși. În privința raselor pure, 8% (5/57) dintre câini au făcut parte din rasa Ciobănesc German, cunoscută pentru predispoziția sa genetică de a dezvolta epilepsie idiopatică. Câinii din rasele Beagle, Husky Siberian și Yorkshire Terrier au prezentat un procent de 5% (3/57) în cadrul acestui studiu. În cazul rasei Beagle, sindromul epileptic a fost preponderent (2/3) diagnosticat de origine genetică, degenerativ (sindromul Lafora), în comparație cu rasa toy Yorkshire Terrier, în cadrul căreia atacurile convulsive au fost identificate drept simptom al unui proces inflamator mediat imun, respectiv al meningoencefalitei cu origine necunoscută.

În ordine descrescătoare, cu un procent de 3% (2/57) au fost regăsite rasele: Akita Inu, Bichon Bolognese, Boxer, Cane Corso și Pechinez. Pacienții din rasele American Bully, Amstaff, Bichon Maltese, Bulldog francez, Ciobănesc belgian, Ciobănesc de Berna, Ciobănesc român corb, Cocker Spaniol, Golden Retriever, Jack Russel Terrier, Ogar de Serbia, Pomeranian, Rotweiler, Shih-Tzu, West Highland White Terrier au reprezentat câte 2%, respectiv 1/57 pacienți. (figura IV.9).

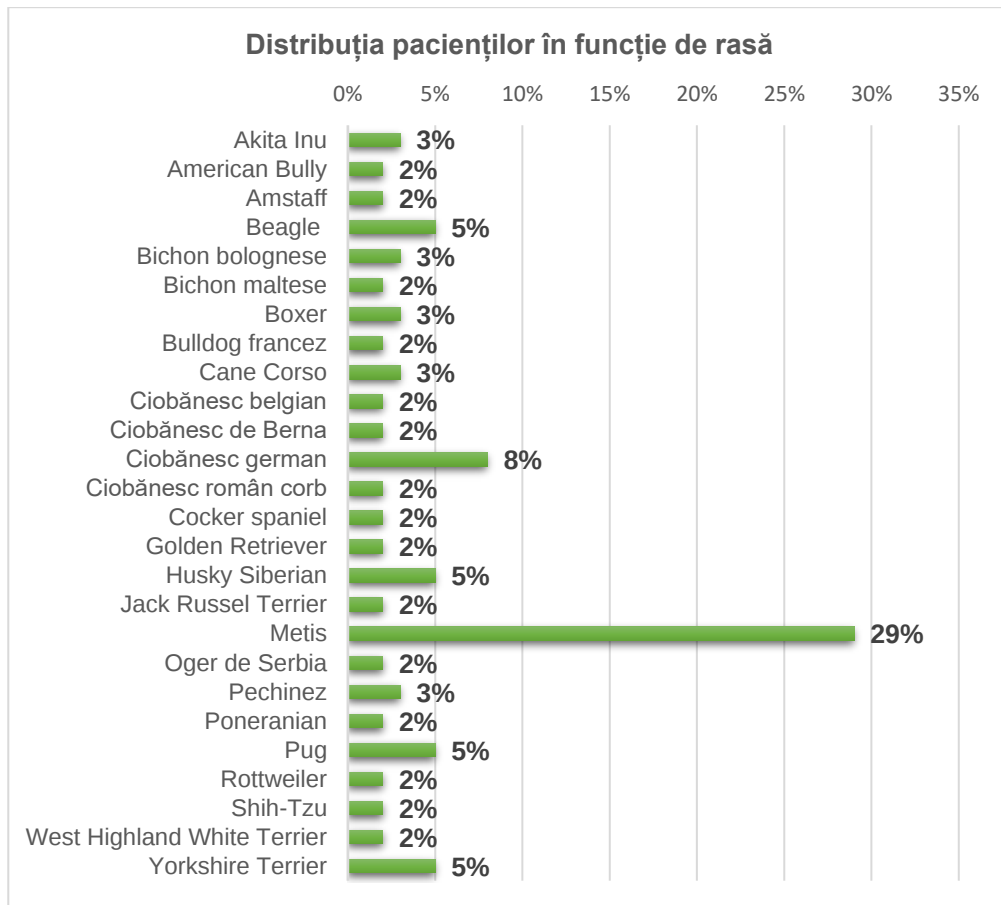


Figura IV.9 Distribuția pacienților cu sindrom epileptiform în funcție de rasă

Figure IV.9 Distribution of patients with epileptiform syndrome by race

Tabel IV.1 Evidența pacienților canini cu sindrom epileptiform incluși în studiu

Table IV.1 Evidence of canine patients with epileptiform syndrome included in the study

Pacient	Sex	Rasă	Vârstă	Patologii co-existente
Hiro	M	Cane Corso	1 an	-
Kiibo	M	Ciobănesc german	1 an	-
Black	M	Metis	6 ani	Hipertensiune arterială sistemică
Luna	F	Metis	1 an	Diabet insipid
Luna	F	Husky Siberian	6 luni	-
Lord	M	Amstaff	14 ani	Neoplasm pulmonar
Bela	F	Metis	13 ani	Insuficiență hepatică, neoplasm pulmonar

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Hachi	F	Akita Inu	5 ani	Hipotiroidism
Luna	F	Metis	4 ani	-
Atos	M	Metis	3 ani	-
Costel	M	Bichon Bolognese	1 an	-
Leia	F	Beagle	8 ani	-
Jessy	F	Jack Russel Terrier	6 luni	Suspiciune șunt porto-sistemic
Uzy	F	Metis	4 ani	-
Lord	M	Pug	3 ani	-
Keno	M	Shih-Tzu	1 an	-
Dona	F	Cocker Spaniel	6 ani	Litiază biliară
Kimi	M	Akita Inu	7 ani	-
Tasha	F	Metis	7 ani	Litiază biliară
Lord	M	Ciobănesc german	6 ani	--
Black	M	Metis	8 ani	Pancreatită
Max	M	Bichon Bolognese	6 ani	-
Dizzy	M	Yorkshire Terrier	9 ani	Gastrită, pancreatită, neoplasm hepatic, litiază biliară
Bobita	M	Ciobănesc german	4 ani	-
Ash	M	Metis	7 ani	Hidronefroză grad II
Sky	M	Husky Siberian	4 ani	-
Berna	F	Ciobănesc Belgian	3 ani	Infecție cu <i>Mycoplasma spp.</i>
Missy	F	Pug	3 ani	Meningoencefalită de origine necunoscută (MUO)
Akira	F	Beagle	3 ani	Otită unilaterală de origine levurică
Sara	F	Boxer	9 ani	Chiști renali
Black	M	Metis	6 ani	Hipertensiune arterială sistemică
Miki	M	Pechinez	10 ani	Bronșită
Eavy	M	Husky Siberian	6 ani	-
Nero	M	Ciobănesc german	8 ani	-

Rex	M	Metis	6 ani	Litiază biliară, hipertensiune arterială sistemică
Puc	M	Pechinez	13 ani	-
Minnie	F	Yorkshire Terrier	10 ani	Neoplasm hepatic, endocardioză valvulară mitrală B1
Eva	F	Yorkshire Terrier	1 an	-
Junior	M	Cane Corso	2 ani	Fractură membru posterior stâng
Tasha	F	American Bully	2 ani	-
Rafael	M	Ciobănesc de Berna	7 ani	Metastaze pulmonare, splenice, intracraniene
Molly	F	Metis	3 ani	-
Johnnie	M	Golden Retriever	4 ani	Colaps traheal
Focus	M	Boxer	1 an	Anomalie vasculară a venei jugulare
Puggy	M	Pug	3 ani	-
Bruno	M	Ciobănesc român corb	2 ani	-
Sunchi	M	Bulldog francez	3 ani	Meningoencefalită de origine necunoscută (MUO)
Mike	M	Bichon Maltese	9 ani	-
Bită	M	Metis	8 ani	Litiază biliară, chiști prostatice benigne
Bobita	M	Metis	14 ani	Neoplasm pulmonar, endocardioză valvulară B2
Leyla	F	Metis	5 ani	-
Sasha	F	Ciobănesc german	6 ani	-
Snowy	F	West Highland White Terrier	8 ani	-
Marta	F	Metis	1 an	Colecistită
Bebe	M	Pomeranian	4 ani	Meningoencefalită de origine necunoscută (MUO)
Margot	F	Ogar de Serbia	5 ani	-
Anna Donna	F	Rottweiler	3 ani	-

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Lola	F	Beagle	10 ani	Hipertensiune arterială sistemică, hipotiroidism, neoplasm intracranian
Rex	M	Metis	14 ani	-

În urma efectuării primului grad de încredere al diagnosticului epilepsiei canine, 51% dintre pacienți au prezentat cel puțin o patologie co-existentă (figura IV.10). Disfuncțiile hepato-biliare secundare anumitor patologii precum insuficiență hepatică, șunt porto-sistemic, colecistită, neoplasm hepatic au avut ponderea cea mai mare, respectiv de 33% (10/57 pacienți). Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor afecțiunile co-existente nu au reprezentat motivul principal al vizitei medicale și nu au determinat modificări hematologice, biochimice sau din punct de vedere clinic, așadar nu a putut fi realizată o corelație între incidența acestora și debutul atacurilor convulsive.

Sindromul paraneoplazic a fost identificat în 23% (7/57 pacienți) din cazuri. Patologiile cardio-vasculare (inclusiv hipertensiunea arterială sistemică) precum și nefropatiile au fost regăsite individual pentru 4/57 din pacienți, respectiv 13%. Meningoencefalita de origine necunoscută, precum și pancreatitele au prezentat un procentaj redus, sub 10%. Hipotiroidismul a fost întâlnit cu o frecvență redusă, respectiv 2% (1/57 pacienți).

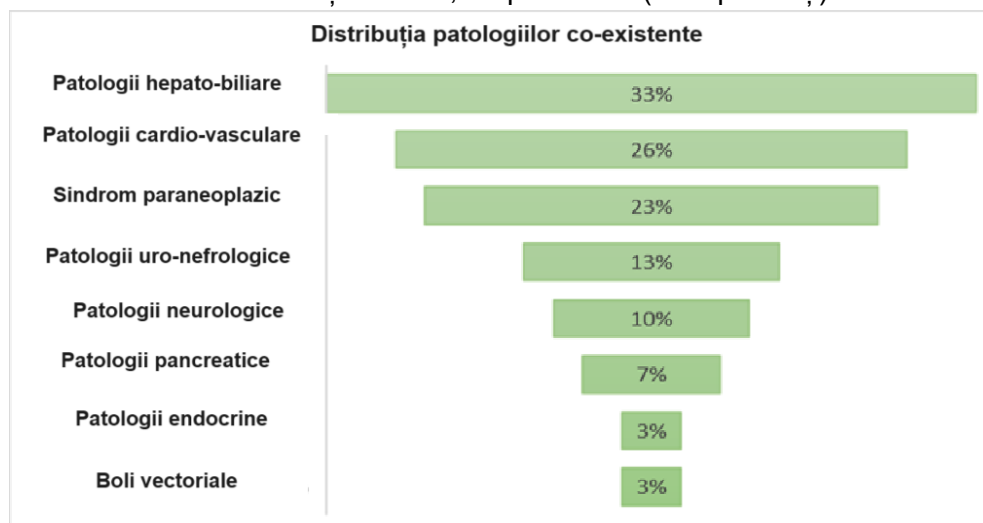


Figura IV.10 Distribuția patologiilor co-existente
Figure IV.10 Distribution of co-existing pathologies

Din punct de vedere etiologic, 44% dintre câini au fost diagnosticați cu epilepsie structurală (26/57), 32% cu epilepsie canină idiopatică (19/57), în timp ce pacienții canini cu atacuri convulsive reactive au avut procentul cel mai redus, respectiv 20% (12/57 pacienți) (figura IV.11). În urma îndeplinirii

integrale a protocolului de diagnosticare al epilepsiei canine, un singur pacient din rasa Ciobănesc german cu vârstă sub un an a fost diagnosticat cu epilepsie juvenilă. Acest tip de patologie prezintă un debut acut, apare la câinii cu vârsta mai mică de 1 an și beneficiază de o rezoluție spontană a simptomatologiei.

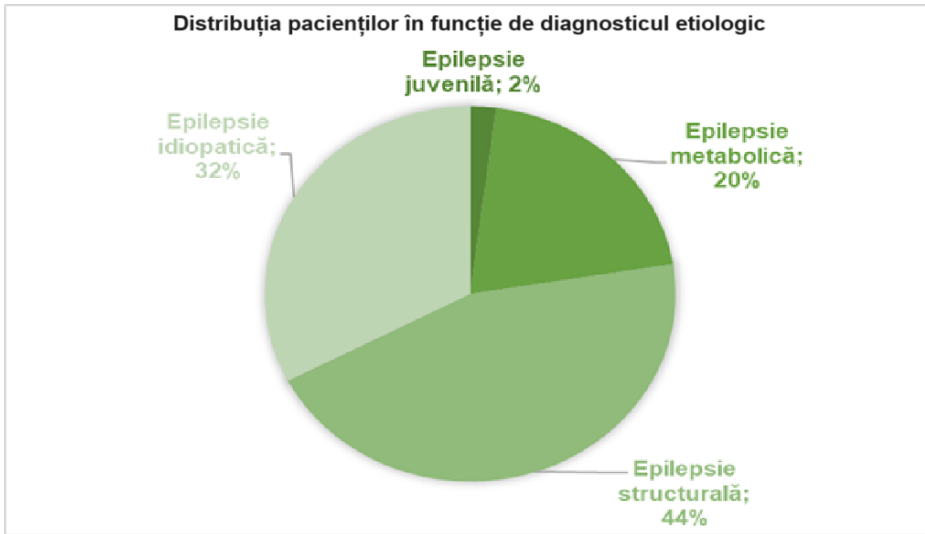


Figura IV.11 Distribuția pacienților în funcție de diagnosticul etiologic

Figure IV.11 Distribution of patients according to etiological diagnosis

Pentru 19% dintre pacienți examinarea fizică a relevat co-existența altor deficite neurologice (figura IV.12), suplimentar celor de la nivelul nervilor cranieni. Acestea au fost reprezentate de deficite proprioceptive (7/57 pacienți), ataxie de origine centrală (1/57 pacienți), torticolis (1/57 pacienți) și hiperestezie spinală (1/57 pacienți).

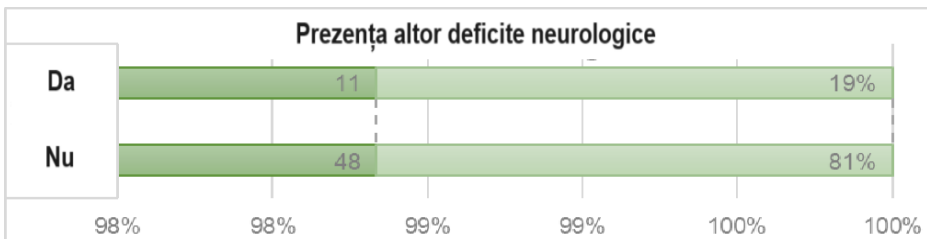


Figura IV.12 Prezența altor deficite neurologice

Figure IV.12 Presence of other neurological deficits

Majoritatea pacienților examinați din punct de vedere neurologic au înregistrat reflectivitate integră în cadrul examinării nervilor cranieni, deficitele de la acest nivel fiind regăsite într-un procent redus. Astfel, testarea reflexului palpebral (cale aferentă: NC V, cale eferentă: NC VII), la nivelul cantusului extern a fost prezentă și nemodificată în 73% dintre cazuri,

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

respectiv 95% la nivelul cantusului intern (figurile IV.13, IV.14). Pentru 17% dintre pacienți răspunsul examinării reflexului palpebral la nivelul cantusului extern a fost scăzut bilateral, însă niciunul dintre pacienți nu a prezentat această modificare în cadrul testării cantusului intern.

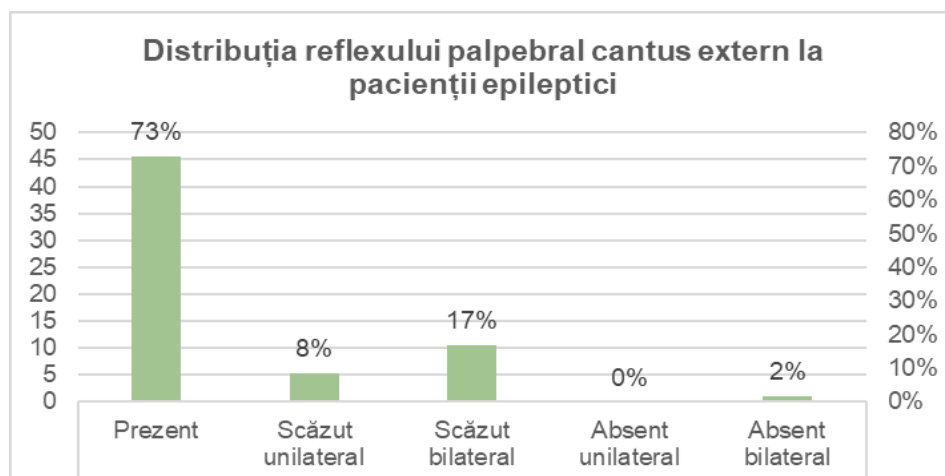


Figura IV.13 Distribuția reflexului palpebral extern în rândul pacienților epileptici
Figure IV.13 Distribution of external palpebral reflex in epileptic patients

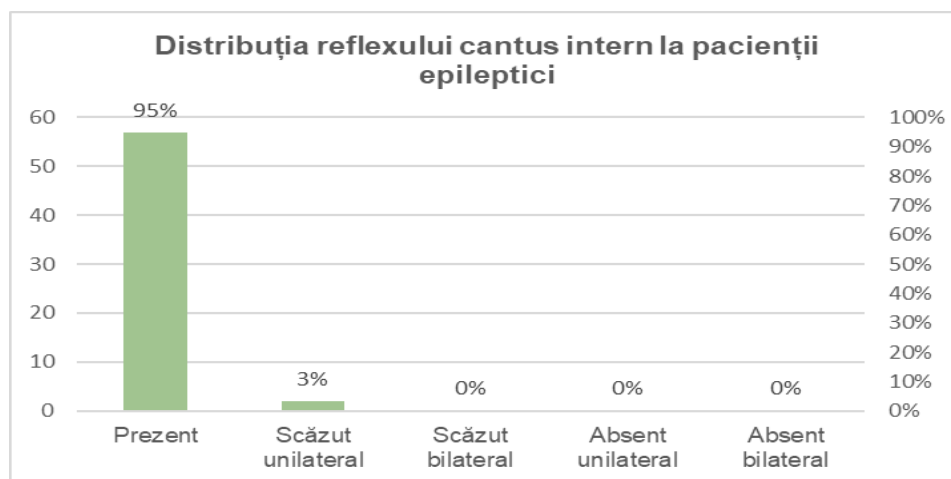


Figura IV.14 Distribuția reflexului palpebral intern în rândul pacienților epileptici
Figure IV.14 Distribution of internal palpebral reflex among epileptic patients

Reflexul fotomotor a fost prezent în 95% din cazuri (56/57 de pacienți) (figura IV.15), în timp ce restul pacienților au prezentat asimetrie pupilară la aplicarea unui stimul luminos la nivel ocular, inițial pentru un singur ochi și ulterior bilateral.

Stimularea dureroasă a cantusului nazal a avut un răspuns pozitiv în 98% dintre cazuri (figura IV.16), doar 2% dintre pacienți prezentând un răspuns scăzut unilateral, asociat cu deficite ipsilaterale de nervi cranieni.

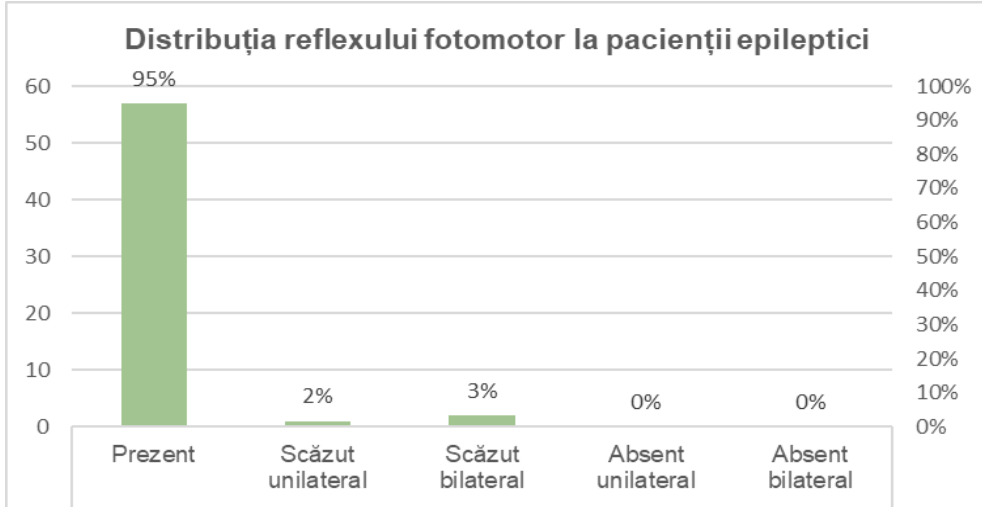


Figura IV.15 Distribuția reflexului fotomotor în rândul pacienților epileptici
Figure IV.15 Distribution of pupillary light reflex among epileptic patients

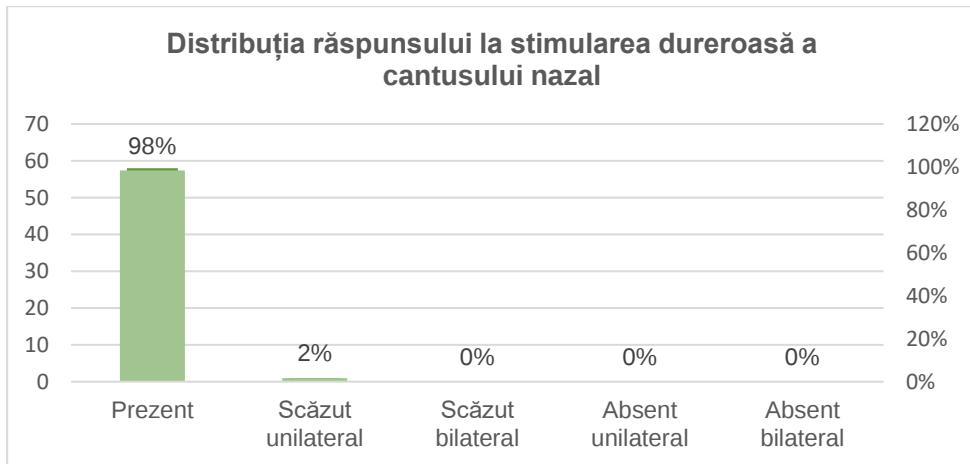


Figura IV.16 Distribuția răspunsului la stimularea dureroasă a cantusului nazal în rândul pacienților epileptici

Figure IV.16 Distribution of response to painful nasal cantus stimulation among epileptic patients

Inițial, a fost analizată incidența răspunsului la amenințare în cazul tuturor câinilor incluși în studiu. Astfel, 64% dintre aceștia au prezentat un răspuns complet, bilateral la amenințare. Pentru 22% dintre pacienți,

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

răspunsul a fost prezent, dar scăzut (incomplet sau inconstant) bilateral, iar pentru 10% răspunsul a fost absent bilateral (figura IV.17).

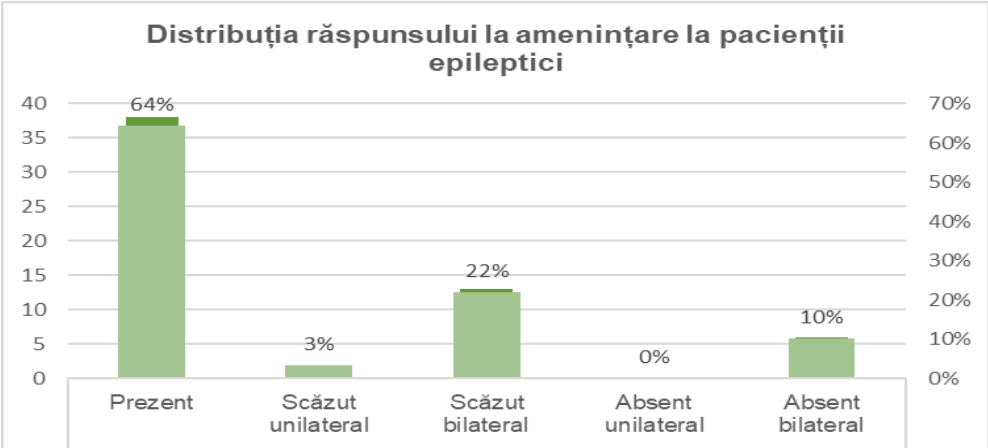


Figura IV.17 Distribuția procentuală a răspunsului la amenințare în rândul pacienților epileptici
Figure IV.17 Percentage distribution of menace response among epileptic patients

Ulterior, în ceea ce privește rata incidenței răspunsului la amenințare la pacienții epileptici în funcție de originea atacurilor convulsive, majoritatea pacienților au răspuns pozitiv, prezent bilateral la această examinare, indiferent de etiologia sindromului epileptiform (figura IV.18, IV.19).

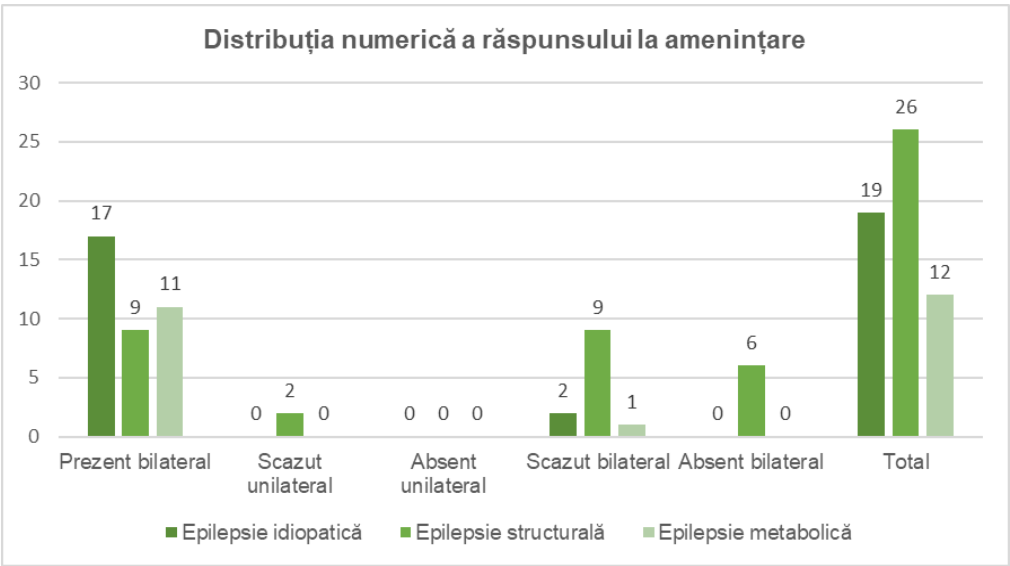


Figura IV.18 Distribuția numerică a răspunsului la amenințare în rândul pacienților epileptici
Figure IV.18 Numerical distribution of menace response among epileptic patients

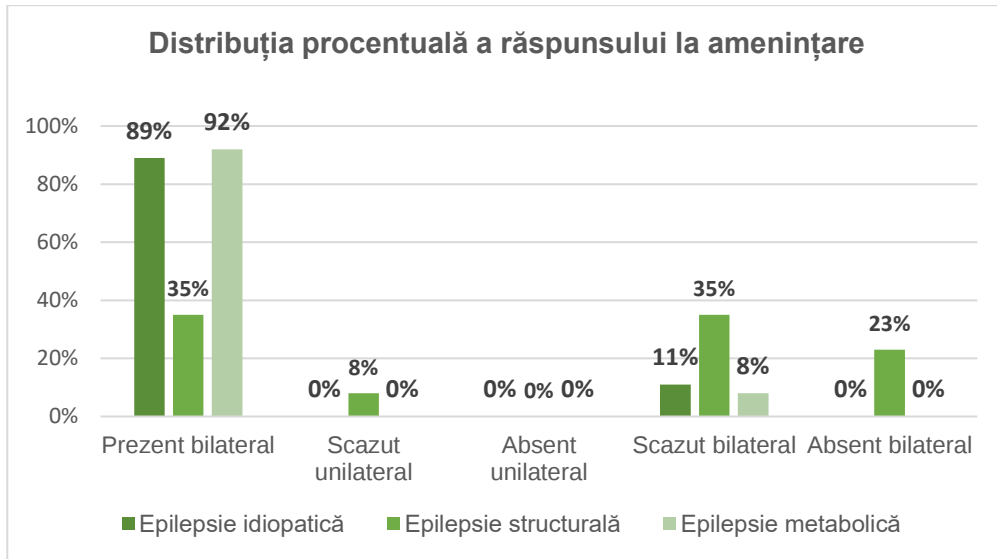


Figura IV.19 Distribuția procentuală a răspunsului la amenințare în funcție de etiologie
Figure IV.19 Percentage distribution of menace response by etiology

Astfel, 89% dintre pacienții cu epilepsie idiopatică (17/19) au prezentat bilateral un răspuns la amenințare complet și constant, 92% (11/12) dintre cei cu epilepsie reactivă au răspuns pozitiv bilateral, în timp ce doar 35% (9/26) dintre cei care au dezvoltat atacuri convulsive secundar unei modificări structurale de la nivel intracranian au răspuns favorabil în cadrul acestei examinări.

În cadrul acestui studiu a fost urmărită determinarea prevalenței modificărilor răspunsului la amenințare în rândul câinilor epileptici în corelație cu diagnosticul etiologic. Toți pacienții cu activitate epileptică au prezentat în proporție scăzută deficite ale nervilor cranieni, astfel încât peste 90% dintre aceștia, indiferent de etiologia sindromului epileptiform, au prezentat un răspuns pozitiv la testarea reflexului palpebral pe cantusul intern, reflexului fotomotor direct și consensual, precum și răspunsului la stimularea dureroasă a cantusului nazal. În ceea ce privește reflexul palpebral testat pe cantusul extern, 73% dintre câini au prezentat un răspuns pozitiv bilateral.

Răspunsul la amenințare se diferențiază de un reflex prin integrarea căilor vizuale și a percepției corticale a informației, având drept răspuns motor clipirea. Acest test evaluează un răspuns comportamental la amenințarea vizuală. Închiderea ochiului este mediată cortical secundar unui gest neașteptat sau unei acțiuni care este inițiată brusc în câmpul vizual (De Lahunta ș.a., 2021). Pentru testarea acestuia, capul animalului se menține nemișcat și se acoperă ochiul contralateral cu ajutorul palmei; mâna liberă mișcându-se rapid către ochiul deschis, fără a atinge firele de păr ale

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

animalului. Ulterior, testul se repetă și pentru ochiul congener și în cazul unui pacient cooperant, se pot evalua răspunsurile atât la nivel frontal, cât și lateral (Lorenz ș.a., 2011).

În cazul populației canine incluse în acest studiu, răspunsul la amenințare, a fost prezent în 64% dintre cazuri, independent de etiologia sindromului epileptiform. Pentru apariția unui răspuns pozitiv (clipire, retracție a globului ocular), căile vizuale centrale și periferice trebuie să fie integre. O funcție anormală este manifestată clinic prin reducerea sau absența clipirii sau a retracției globului ocular. Imaginea stimulului vizual (mâna examinatorului) este proiectată pe retină, unde se produce excitarea receptorilor electrochimici și sunt generate impulsuri către nervul optic (NC II) (De Lahunta ș.a., 2021).

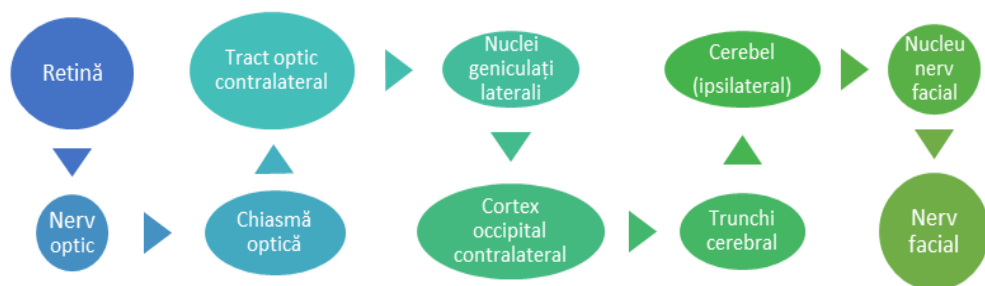


Figura IV.20 Căile de conducere implicate în apariția răspunsului la amenințare
Figure IV.20 Pathways involved in the menace response

Obiectele situate în fiecare câmp vizual temporal sunt proiectate la nivelul retinei nazale, în timp ce obiectele aflate în câmpul vizual nazal (frontal) sunt proiectate la nivelul retinei temporale. Ulterior, imaginea este proiectată de la retină, prin nervul optic, către chiasma optică, structură la nivelul căreia, în cazul câinilor, 75% dintre fibrele nervului optic traversează pentru a intra în tractul optic contralateral. Fibrele provenite din câmpul retinal nazal se încrucișează, în timp ce fibrele cu origine din câmpul temporal rămân majoritar ipsilateral. Imaginea este proiectată prin tractul optic în talamus, în nucleul geniculat lateral, iar ulterior în cortexul vizual, lobul occipital și în cortexul motor ipsilateral, precum și în puntea ipsilaterală. Prin intermediul fibrelor transverse ale punții, stimulul ajunge în pedunculul cerebelar contralateral și cortexul cerebelar. Un stimul părăsește cerebelul prin nucleul facial către bulbul rahidian. Nervul facial transmite informația

către mușchiul *orbicularis oculi*, rezultând clipirea (figura IV.20). Suplimentar, în vederea identificării nervului afectat este recomandată testarea reflexului fotomotor (cale aferentă: nerv optic; cale eferentă: nerv oculomotor) și a reflexului palpebral (cale aferentă: nerv trigemen, cale eferentă: nerv facial) (De Lahunta ș.a., 2021).

Atacurile convulsive reactive au determinat doar în 8% dintre cazuri modificări ale răspunsului la amenințare. Identificarea acestui deficit neurologic în contextul unei tulburări metabolice a fost justificată de inhibiția corticală apărută secundar acumulării de metaboliți toxici întâlnite în encefalopatia hepatică, uremică și în hipoglicemie (Volk, 2014). Mai mult, în cazul tuturor pacienților din această categorie a fost identificată orbirea centrală, respectiv asocierea dintre absența răspunsului la amenințare cu păstrarea reflexului fotomotor, cel mai probabil ca parte integrantă din răspunsul metabolic global.

Patologiile structurale intracraniene sunt frecvent însoțite de atacuri convulsive și deficite ale nervilor cranieni (Granger ș.a., 2010). Astfel, un colectiv de cercetători a investigat corelația dintre modificările structurale identificate prin tehnicile de imagistică avansată, respectiv examinarea RMN cranio-cerebrală și rezultatul anumitor teste neurologice care implică integrarea corticală, incluzând în această categorie și răspunsul la amenințare. Astfel, pentru 58% dintre subiecți a fost identificată o corelație pozitivă între prezența unui proces inflamator sau neoplazic intracranian și lipsa răspunsului la amenințare. Suplimentar, în cazul identificării absenței răspunsului la amenințare sau a deficitelor proprioceptive în rândul câinilor cu vârsta de peste 6 ani, există o probabilitate de 3 ori mai mare de a prezenta o modificare structurală la nivel prozencefalului. (Chan și Jull, 2020). Similar acestor date, în cadrul studiului de față 65% dintre pacienții diagnosticați cu epilepsie structurală au prezentat un răspuns la amenințare scăzut sau absent unilateral sau bilateral, prin comparație cu grupul cu epilepsie idiopatică precum și a celor cu epilepsie metabolică, cu un procentaj net inferior. Acest aspect își găsește justificarea în aria afectată în cazul unei patologii structurale. Date din literatura actuală evidențiază prezența traumatismelor, respectiv a fisurilor și a fracturilor cranio-cerebrale predominant la nivelul boltei craniene, cu afecțiuni secundară a cortexului parieto-occipital (Keosengthong et al., 2019; Morar et al., 2014). De asemenea, afecțiunile inflamatorii non-infecțioase de la nivel intracranian difuzează predominant în prozencefal, multifocal, iar cele mai frecvente tipuri de neoplasme cerebrale sunt regăsite la nivelul cortexului fronto-olfactiv, precum și a celui temporal (Granger ș.a., 2010; José-López ș.a., 2021), determinând frecvent efect de presiune intracraniană.

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Interesant, în ordine descrescătoare, ulterior câinilor diagnosticați cu sindrom epileptiform asociat unei patologii structurale, pacienții cu epilepsie canină idiopatică au prezentat în proporție de 89% răspunsul la amenințare nemodificat, în timp ce restul de 11% au avut un răspuns scăzut bilateral, dar nu absent. Deși poate fi influențat de mulți factori structurali sau metabolici, în cazul sindromului epileptic idiopatic nu este cunoscută originea modificărilor răspunsului la amenințare. Evaluarea precoce a pacientului după existența unui atac convulsiv poate determina confundarea deficitelor constante cu cele tranzitorii specifice perioadei postictale. Cu toate acestea, pentru a elimina un răspuns fals negativ, examinările pacienților cu suspiciune de epilepsie idiopatică canină efectuate în cadrul acestei cercetări au fost realizate la un interval de timp de minim 48 de ore de la ultimul atac epileptic documentat. O posibilă ipoteză este reprezentată de prezența anumitor modificări degenerative (acumularea compușilor citotoxici și procesul de citoliză), survenite la nivelul țesutului cerebral, în mod special a sistemului limbic, observate în cazul epilepsiei canine idiopatice (Estey ș.a., 2017; Hartmann ș.a., 2017). De asemenea, prelungirea activității electrice anormale este însoțită de un proces inflamator sistemic și perturbarea barierei hemato-encefalice, precum și de infiltrația și acumularea neutrofilelor la nivel cerebral, favorizând dezvoltarea tulburărilor neurodegenerative (Kanashiro ș.a., 2020; Lim ș.a., 2023; Nowaczewska-Kuchta ș.a., 2024). Această ipoteză ar putea justifica modificările răspunsului la amenințare în cazul pacienților cu epilepsie idiopatică canină care au experimentat atacuri în cuib sau status epileptic.

4.4. Concluzii parțiale

Evaluarea seriată a răspunsului la amenințare este utilă în diferențierea dintre evoluția clinică constantă a unei patologii structurale intracraniene de deficitelor tranzitorii asociate epilepsiei canine idiopatice. Drept urmare, rezultatul acestei testări este pozitiv, nemodificat în cazul câinilor cu epilepsie idiopatică, prin contrast cu pacienții cu epilepsie structurală, în cazul cărora există o probabilitate crescută de a depista deficite neurologice, în mod special lipsa răspunsului la amenințare. Excepția de la această regulă este consecința evaluării precoce, în faza post-ictală a câinilor cu activitate convulsivă.

Suplimentar, examinarea seriată este utilă în monitorizarea pacienților cu activitate epileptică secundară unor tulburări metabolice endogene și exogene. În concluzie, redobândirea răspunsului la amenințare poate fi asociată cu recuperarea funcției fiziologice corticale.

CAPITOLUL V . STUDIU PRIVIND VALOAREA DE DIAGNOSTIC A PROTEINEI C REACTIVE (CRP) ȘI A RAPORTULUI NEUTROFILE-LIMFOCITE (NLR) ÎN CADRUL EPILEPSIEI CANINE

CHAPTER V. STUDIES ON THE DIAGNOSTIC VALUE OF C- REACTIVE PROTEIN AND NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO IN CANINE EPILEPSY

5.1.Studiu retrospectiv privind utilitatea dozării proteinei C reactive în cadrul diagnosticului diferențial al epilepsiei canine

5.1.1. Introducere

Până la momentul actual, studiile din medicina umană din ultimii 20 de ani au demonstrat faptul că neuroinflamația joacă un rol important în patogeniza atacurilor convulsive întâlnite la oameni și la rozătoare. Astfel, epileptogeneza este corelată cu procese de distrugere neuronală, glioză și inflamație a țesutului neural, cu origine din sistemul nervos central și circulația sistemică, drept rezultat al disrupției barierei hemato-encefalice (Hanael ș.a., 2019; Rana și Musto, 2018).

Procesele inflamatorii și citotoxice rezultate contribuie la producția de citokine pro-inflamatorii (IL-1 β , IL-2, IL-6 și TNF- α), care ulterior duc la creșterea producției hepatice de proteină C reactivă (CRP), ca parte a unui răspuns imun non-specific timpuriu (Caspi ș.a., 1984; Hindenberg ș.a., 2020). Cu toate că CRP reprezintă un biomarker complet nespecific, acesta este unul dintre primii indicatori ai inflamației sistemice, creșterea concentrației fiind vizibilă înaintea apariției simptomatologiei clinice (Buser ș.a., 2019). Concentrația serică suferă schimbări dramatice în primele 4-6 ore de la apariția stimulului inflamator, atingând nivelul maxim după aproximativ 24-48 ore și în majoritatea cazurilor este corelat cu nivelul traumei tisulare (Malin și Witkowska-Piłaszewicz, 2022).

Un număr limitat de studii a vizat identificarea concentrației CRP-ului pentru pacienții canini cu activitate convulsivă, diagnosticați cu epilepsie structurală sau idiopatică, dar cu rezultate controversate (Mahon ș.a., 2023; Segers ș.a., 2017). Astfel, atunci când a fost analizată concentrația serică a CRP a câinilor cu activitate convulsivă, s-a observat că pacienții cu epilepsie structurală au prezentat valori crescute comparativ cu valorile câinilor cu epilepsie idiopatică, independent de frecvența atacurilor convulsive (Mahon ș.a., 2023). O altă cercetare a evaluat variația acestui biomarker seric în cazul pacienților cu epilepsie canină idiopatică, concluzionând că valorile înregistrate (7,8 mg/L) pentru acest grup țintă au fost apropiate de cele ale

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

grupului control (8,3 mg/L). De asemenea, pacienții cu sindrom epileptiform idiopatic prezentați în cluster epileptic au prezentat valori superioare (11,8 mg/L) celor cu atacuri convulsive izolate (5,7 mg/L), însă acest aspect nu a prezentat semnificație statistică (Segers ș.a., 2017). În plus, variații ale CRP-ului au fost notificate și în diferite afecțiuni metabolice însoțite de sindrom epileptiform, precum în encefalopatia hepatică asociată șuntului porto-sistemic. Conform acestui studiu, valoarea CRP poate ajuta la diferențierea etiologică a encefalopatiei hepatice, respectiv dintre șunt porto-sistemic și hipoplazia primară a venei porte (Konstantinidis ș.a., 2023).

Analizând considerentele expuse anterior, scopul studiului prezent a fost acela de a investiga variațiile CRP-ului la pacienții cu sindrom epileptiform, în comparație cu pacienții cu alte tulburări de ordin neurologic. În același context, cercetările prezente vizează comparația valorilor markerului seric CRP întâlnite la pacienții cu epilepsie idiopatică, structurală și reactivă. În cele din urmă, în funcție de rezultatele obținute, a fost investigată utilitatea dozării CRP-ului în cadrul diagnosticului diferențial la câinii diagnosticați cu sindrom epileptiform.

5.1.2. Material și metodă

Analiza curentă a fost efectuată pe o cohortă de 184 câini prezentați în cadrul Serviciului de Neurologie, Departamentul Medicină Internă, Facultatea de Medicină Veterinară din Iași, în perioada septembrie 2021-ianuarie 2023. Toate datele pacienților au fost înregistrate în fișa fizică de observație, precum și în registrul digital.

Criteriile de includere au fost reprezentate de: pacienți canini, de orice vârstă, sex, rasă, cu tulburări de ordin neurologic (compatibil cu o neurolocalizare intracraniană, spinală sau de joncțiune neuro-musculară). Câinii incluși în lotul de pacienți epileptici au prezentat un istoric de minim două episoade de tip epileptiform într-un interval mai mare de 24 de ore. În cazul tuturor pacienților a fost efectuat un consult general pentru a obține datele anamnetice și prezența comorbidităților, precum și un examen neurologic complet, conform fișei de examinare neurologică.

Câinii cu suspiciune de sindrom epileptiform au îndeplinit minim primul grad de încredere stabilit de către International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF). Pentru a confirma sau infirma suspiciunea prezumtivă, o parte din acești pacienți au efectuat și următorii doi pași de încredere reprezentați de dozarea acizilor biliari, examenul computer tomograf (CT), puncția de lichid cefalorahidian și analiza electroencefalografică realizată cu aparatul Neurofax S, MEB 9400K (Nihon Kohden, Tokio, Japonia) și electrozii de tip ac și cupă aferenți aparaturii NE-224S EEG, NE134A (Nihon

Kohden, Europa). Pentru completarea protocolului de diagnosticare al sindromului epileptiform, precum și al patologiilor spinale, au fost efectuate următoarele investigații paraclinice: hemoleucogramă, profil biochimic sanguin, examen radiologic al toracelui, examen ecografic abdominal și examen cardiologic sumar (tensiometrie, electrocardiografie).

Pentru determinarea concentrației proteinei C reactive au fost utilizate testele comerciale Vcheck Canine CRP (Bionote USA, China). Intervalele de referință recomandate de către producător sunt: sub 10 mg/L- valoare normală; 10-20 mg/L- valoare normală; 20-30 mg/L- valoare echivocă, peste 30 mg/L – valoare anormală. Deoarece o parte dintre câinii cu patologie intracraniană, inclusiv cu istoric de sindrom epileptiform, au necesitat evaluarea în dinamică a markerului seric în scopul realizării unui grafic corespunzător evoluției procesului inflamator, au fost realizate în total 237 dozări ale CRP.

5.1.3. Rezultate și discuții

Din cei 184 de pacienți, 67 au fost diagnosticați de sindrom epileptiform (total de 79 de dozări ale CRP), 60 cu localizare intracraniană însă fără a prezenta atacuri convulsive (total de 95 de dozări ale CRP), 48 câini au prezentat patologii spinale (total de 52 de dozări ale CRP) și 9 pacienți au fost diagnosticați cu afecțiuni ale joncțiunii neuro-musculare (total de 11 dozări ale CRP) (figurile V.1, V.2).

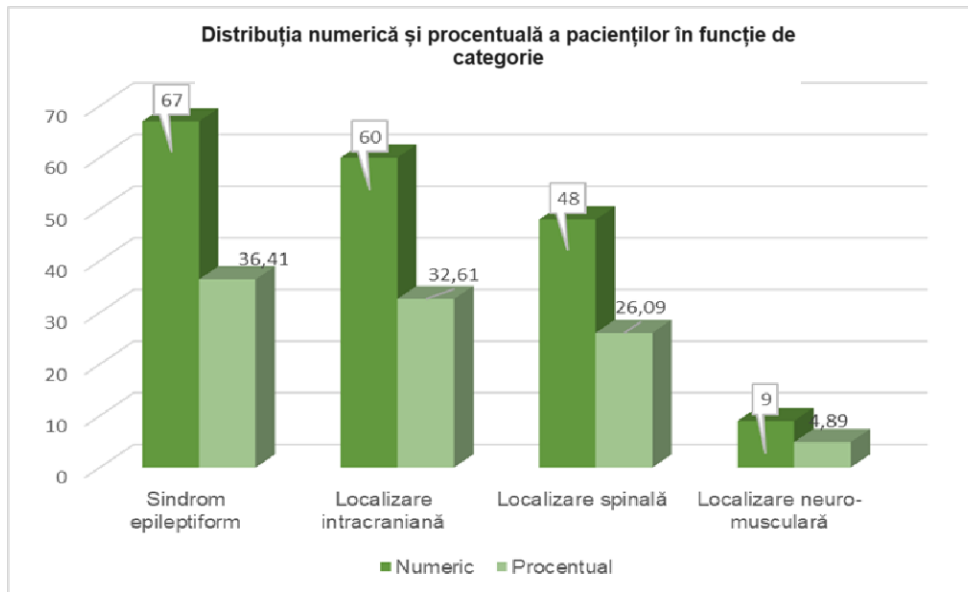


Figura V.1 Distribuția pacienților în funcție de neurolocalizare
Figure V.1 Distribution of patients according to the neurolocalization

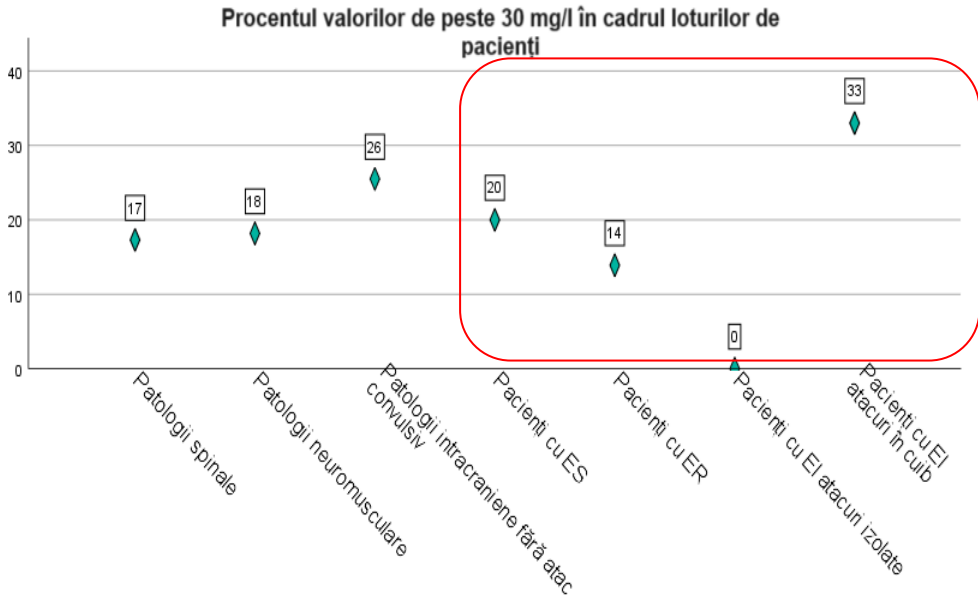


Figura V.2 Procentul valorilor anormale ale concentrației CRP în cadrul loturilor de pacienți
Figure V.2 Percentage of abnormal values of CRP concentration within patients groups

Pacienți cu afecțiuni neuromusculare

Un număr de 11 determinări au fost efectuate pentru pacienții diagnosticați cu patologii neuromusculare (figura V.3), cel mai frecvent reprezentate de poliradiculoneurită idiopatică canină și miastenia gravis. În majoritatea cazurilor valoarea CRP a fost în limite normale (72,7%), doar două determinări (18,18%) relevând o valoare crescută a CRP-ului, asociate cu fazele de re-acutizare ale unui pacient cu miastenia gravis.

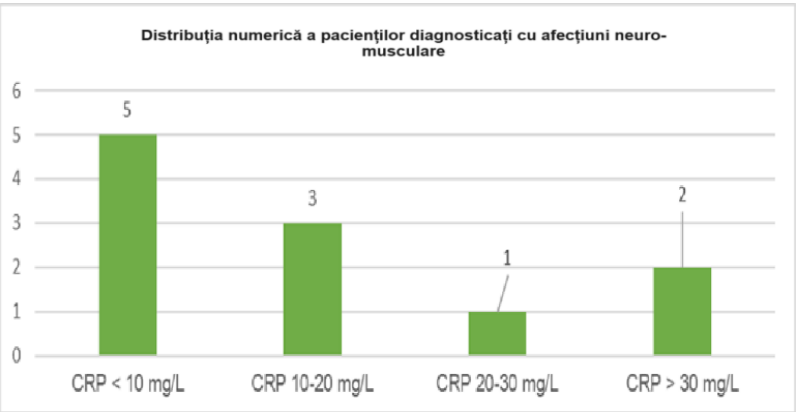


Figura V.3 Distribuția numerică a pacienților cu afecțiuni neuromusculare
Figure V.3 Numerical distribution of patients with neuromuscular disorders

Pacienți cu afecțiuni spinale

Pentru cei 48 de pacienți cu patologii spinale au fost efectuate 52 de determinări ale CRP, 39 dintre acestea fiind încadrate în limitele valorilor fiziologice (75%) (figura V.5). Patru pacienți (7,8%) au prezentat un rezultat echivoc (3 cu localizare lombo-sacrală, 1 cu localizare cervicală), în timp ce 9 câini (17,3%) au obținut valori de peste 30 mg/L, asociate unui proces inflamator în evoluție (3 cazuri cu meningită-arterită steroid-responsivă, 4 cazuri cu inflamație la nivel toraco-lombar, 1 caz cu neurolocalizare cervicală și 1 caz cu sindrom Chiari-like) (figura V.4).

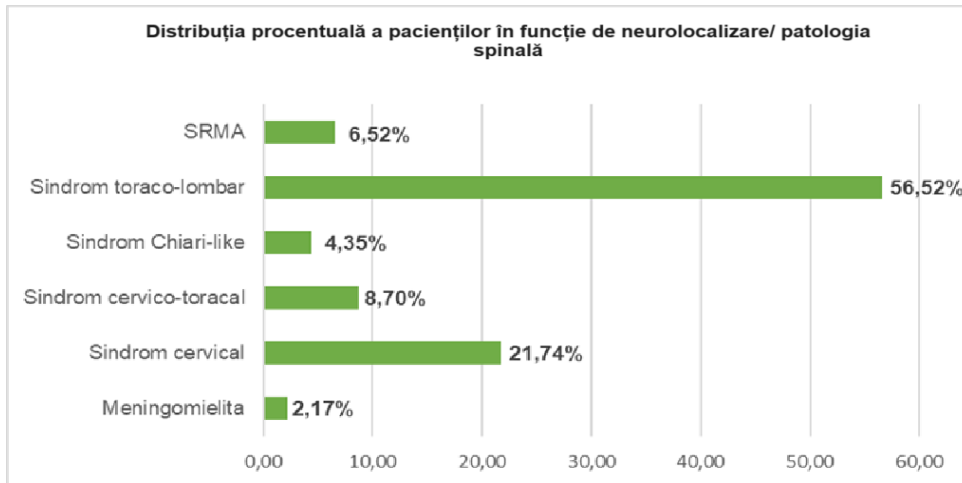


Figura V.4 Distribuția procentuală a pacienților cu afecțiuni spinale

Figure V.4 Percentage distribution of patients with spinal disorders

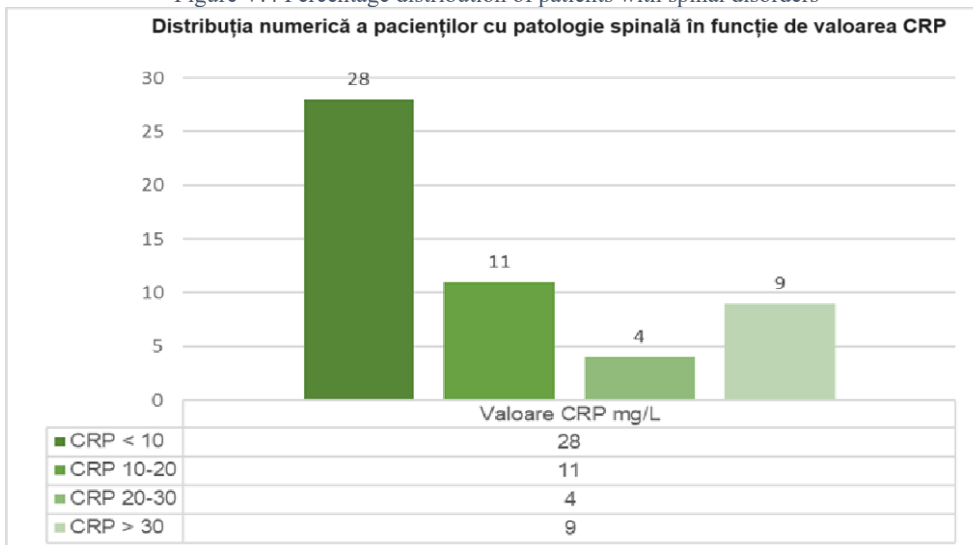


Figura V.5 Distribuția numerică a pacienților cu afecțiuni spinale

Figure V.5 Numerical distribution of patients with spinal disorders

Pacienți cu afecțiuni intracraniene fără sindrom epileptiform

În cadrul pacienților cu neurolocalizare intracraniană fără prezența atacurilor convulsive au fost efectuate 95 de determinări ale proteinei C reactive. Astfel, majoritatea câinilor a prezentat o valoare situată în limitele fiziologice pentru CRP (53,6 % sub 10 mg/L, respectiv 12,6% între 10 și 20 mg/L), 8,4% au avut un rezultat echivoc (între 20 și 30 mg/L), în timp ce pentru 25,2 % dintre cazuri a fost obținută o valoare crescută, peste 30 mg/L (figura V.6). Pacienții canini cu sindrom vestibular, encefalită și meningonecefalită (indiferent de etiologie) au reprezentat majoritatea pacienților cu valori ale CRP situate în limitele fiziologice (figura V.7).

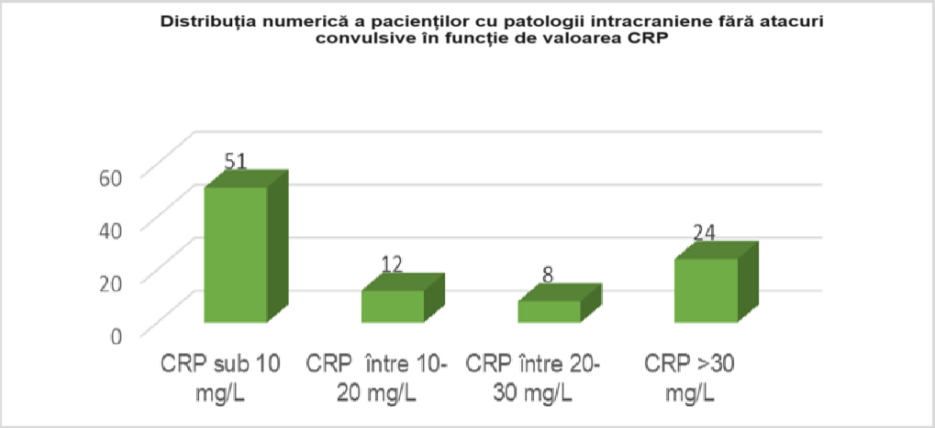


Figura V.6 Distribuția numerică a pacienților cu afecțiuni intracraniene fără atacuri convulsive
Figure V.6 Numerical distribution of patients with intracranial disorders, without seizures

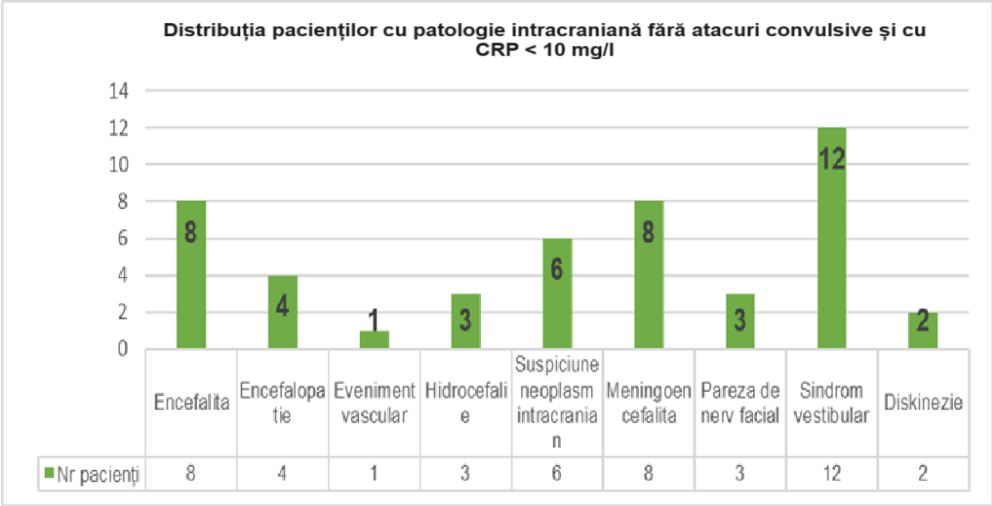


Figura V.7 Distribuția pacienților cu afecțiuni intracraniene fără atacuri convulsive și CRP sub 10 mg/l
Figure V.7 Distribution of patients with intracranial disorders, without seizures and with a CRP value under 10 mg/l

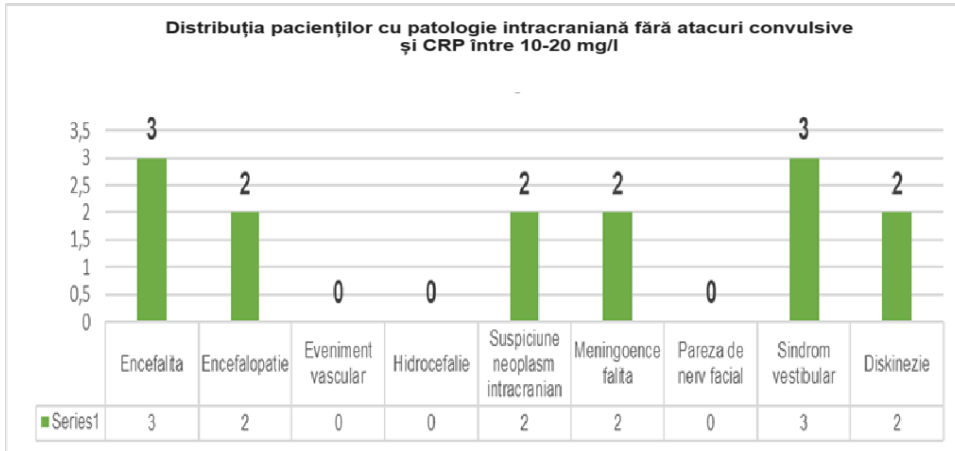


Figura V.8 Distribuția pacienților cu afecțiuni intracraniene fără atacuri convulsive și CRP între 10-20 mg/l

Figure V.8 Distribution of patients with intracranial disorders, without seizures and with a CRP value between 10-20 mg/l

În cazul determinărilor CRP cu rezultat între 10 și 20 mg/L, distribuția patologiilor a fost relativ uniformă (figura V.8). Pentru valorile cu rezultat echivoc, numărul de cazuri a fost unul redus: 4 cazuri cu sindrom vestibular, 3 cazuri cu meningoencefalită și 1 caz cu traumatism cranio-cerebral (figura V.9). Pacienții cu valori crescute CRP-ului, respectiv peste 30 mg/L, au fost cel mai frecvent diagnosticați cu neoplasm intracranian (28%), meningoencefalită (28%) și sindrom vestibular (24%) și cu o frecvență redusă cu encefalită (8%), encefalopatie (8%) sau traumatism cranio-cerebral (4%) (figura V.10).

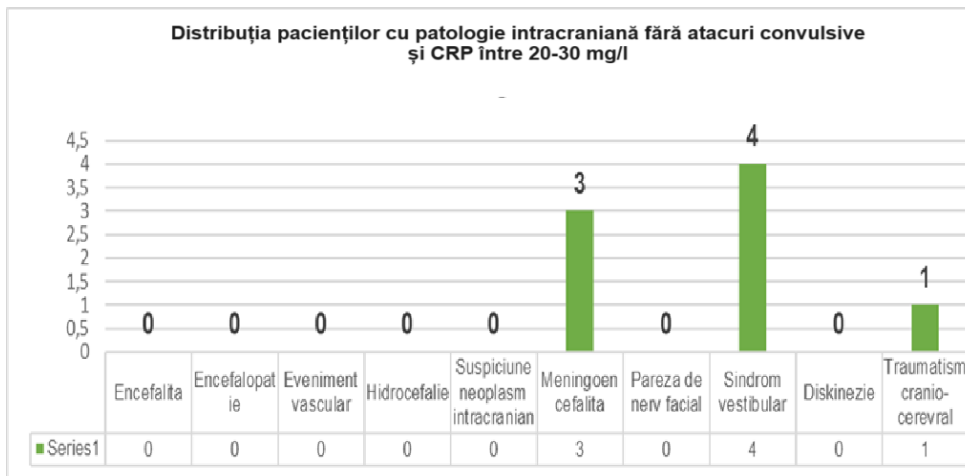


Figura V.9 Distribuția pacienților cu afecțiuni intracraniene fără atacuri convulsive și CRP între 20-30 mg/l

Figure V.9 Distribution of patients with intracranial disorders, without seizures and with a CRP value between 20-30 mg/l

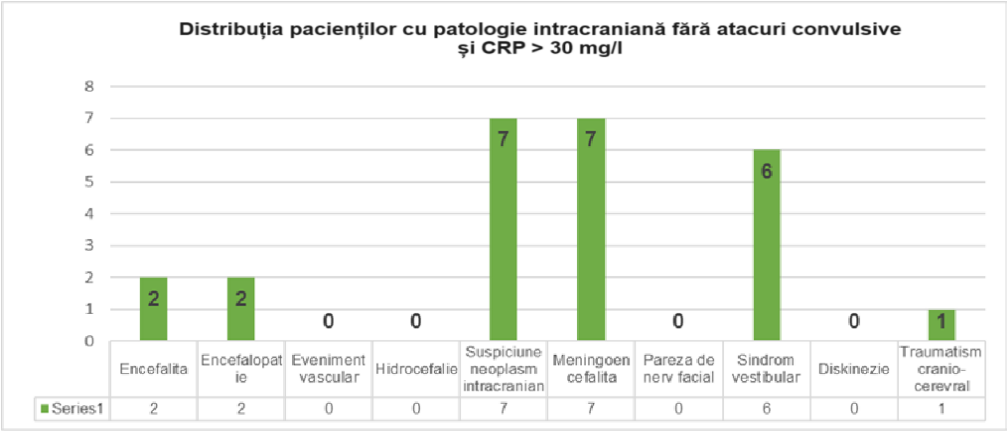


Figura V.10 Distribuția pacienților cu afecțiuni intracraniene fără atacuri convulsive și CRP peste 30 mg/l

Figure V.10 Distribution of patients with intracranial disorders, without seizures and a CRP value over 30 mg/l

Pacienți cu sindrom epileptiform

În categoria pacienților epileptici au fost incluși 79 de câini cu sindrom epileptiform asociat epilepsiei canine reactive, structurale și idiopatice (figura V.11). Astfel, din numărul total de pacienți, majoritatea a prezentat valori ale proteinei C reactive încadrate în limitele fiziologice, respectiv jumătate dintre cazuri cu rezultat sub 10 mg/L și un sfert din cazuri cu rezultat între 10 și 20 mg/L. Doar 10% dintre dozări au avut un rezultat echivoc (între 20 și 30 mg/L), în timp ce mai puțin de un sfert dintre dozări au fost peste 30 mg/L, relevând un proces inflamator în evoluție.

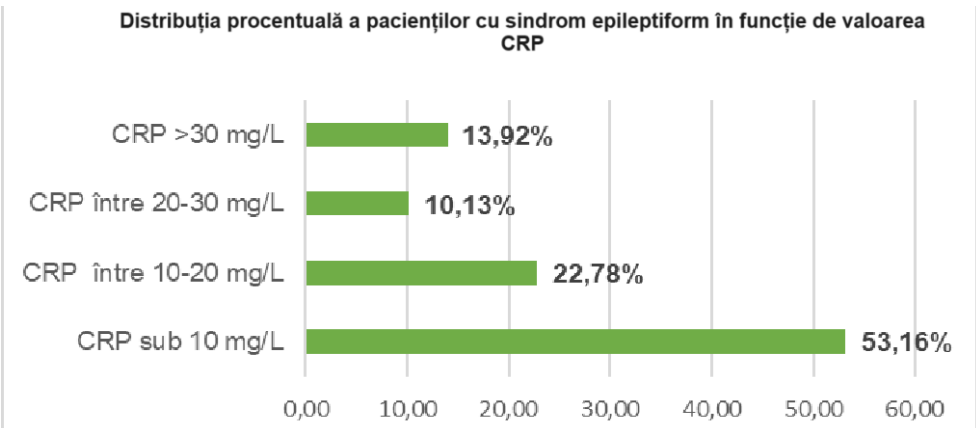


Figura V.11 Distribuția pacienților cu sindrom epileptiform în funcție de valoarea CRP

Figure V.11 Distribution of epileptic patients according to the CRP value

Distribuția pacienților în funcție de etiologia sindromului epileptiform, corelat cu valoarea obținută în urma dozării CRP este redată în figurile V.12-V.15. Majoritatea pacienților cu valoare a CRP-ului sub 10 mg/L au fost diagnosticați cu epilepsie idiopatică, indiferent de frecvența episoadelor. Câinii cu epilepsie structurală au fost predominanți în grupurile cu valori mai mari 10 mg/L (valoare echivocă sau crescută). Atacurile convulsive reactive au fost minoritare indiferent de valoarea CRP-ului.

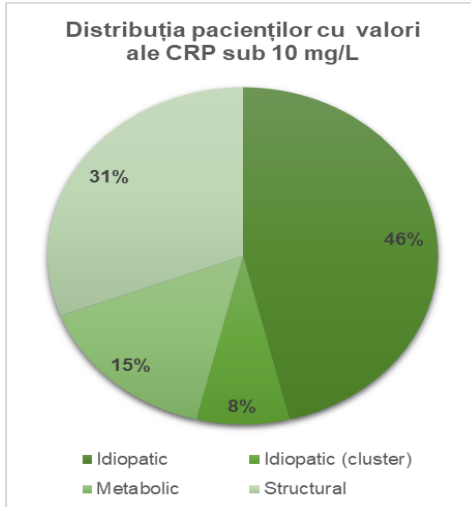


Figura V.12 Distribuția pacienților epileptici cu valoarea CRP sub 10 mg/l

Figure V.12 Distribution of epileptic patients with CRP value under 10 mg/l

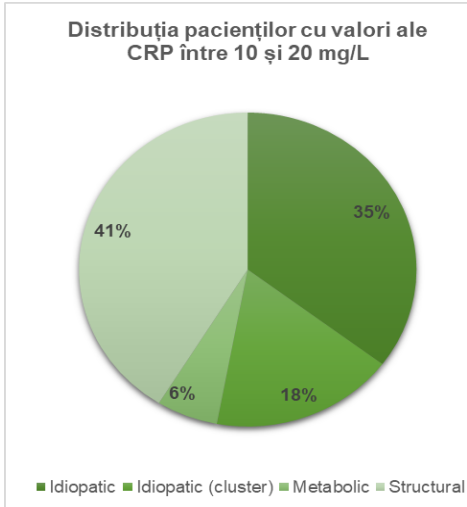


Figura V.13 Distribuția pacienților epileptici cu valoarea CRP între 10-20 mg/l

Figure V.13 Distribution of epileptic patients with CRP value between 10-20 mg/l

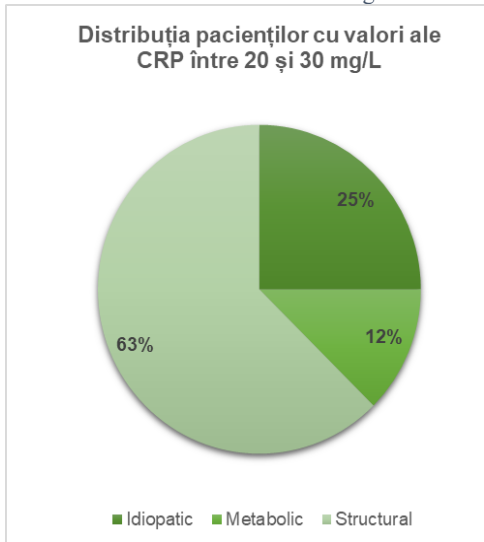


Figura V. 14 Distribuția pacienților epileptici cu valoarea CRP între 20-30 mg/l

Figure V.14 Distribution of epileptic patients with CRP value between 20-30 mg/l

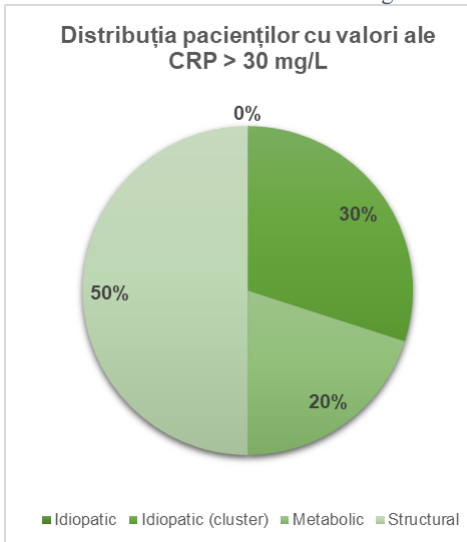


Figura V.15 Distribuția pacienților epileptici cu valoarea CRP peste 30 mg/l

Figure V.15 Distribution of epileptic patients with CRP value over 30 mg/l

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Pacienții cu atacuri convulsive reactive au prezentat preponderent valori sub 10 mg/L (60%) (figura V.16). Printre patologiiile regăsite la acești pacienți se numără hipotiroidismul, șuntul porto-sistemic, piometrul, precum și afecțiunile cardio-respiratorii.

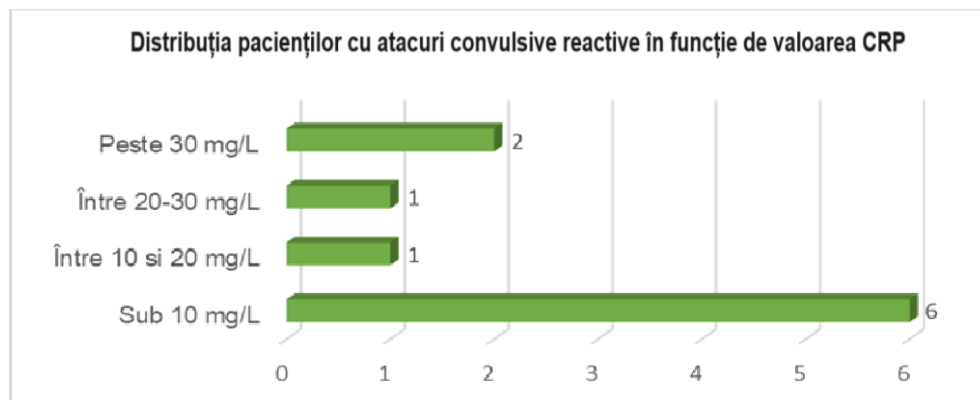


Figura V.16 Distribuția pacienților cu atacuri convulsive reactive

Figure V.16 Distribution of patients with reactive seizures

Un procent de 40% dintre câinii diagnosticați cu epilepsie structurală au obținut valori ale CRP sub 10 mg/L, iar 23,3% din dozări s-au încadrat între 10 și 20 mg/L, acestea reprezentând valori fiziologice. Un rezultat echivoc (între 20 și 30 mg/L) a fost regăsit în cazul a 16,6% dintre pacienți, în timp ce 20% au prezentat valori crescute ale proteinei C reactive (peste 30 mg/L) (figura V.17). Cele mai frecvent diagnosticate patologii au fost reprezentate de meningoencefalitele de origine necunoscută (necrozantă, granulomatoasă), precum și de neoplasmele intracraniene.

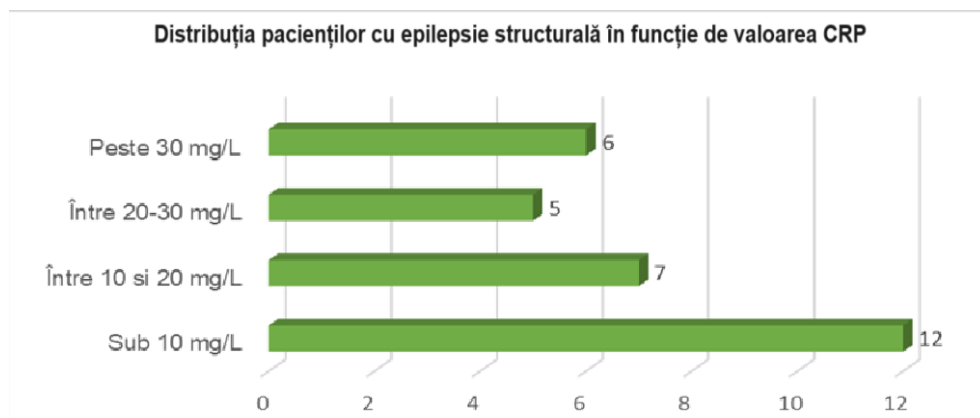


Figura V.17 Distribuția pacienților cu epilepsie structurală

Figure V.17 Distribution of patients with structural epilepsy

În cele din urmă, un număr de 32 de pacienți au fost diagnosticați cu epilepsie canină idiopatică (tabel V.1). Dintre aceștia, 6 câini au fost

prezențați în cluster epileptic, realizându-se un total de 9 determinări ale CRP.

Tabel V.1 Lista pacienților canini cu epilepsie idiopatică, inclusiv cei prezențați în cluster epileptic
Table V.1 List of canine patients with idiopathic epilepsy, including those presented in cluster epilepticus

ID pacient	Valoarea CRP	Sex	Vârsta	Rasă	Comorbidități	Tip atac	Tip epilepsie
19727/Kimi	18.9	M	7 ani	Akita Inu	Nu	EGTC	Idiopatic
15949/Kira	< 10	F	1 an	Amstaff	Nu	EP	Idiopatic
23947/Dexter	< 10	M	3 ani	Beagle	Nu	EGTC	Idiopatic
13265/Carla	13.6	F	7 ani	Beagle	Lafora	EP	Idiopatic
27403/Cyky	11.8	M	5 ani	Bichon havanez	Nu	EP	Idiopatic
19978/cookie	< 10	M	2 ani	Bichon maltese	Nu	EGTC	Idiopatic
25908/Tasha	< 10	F	5 ani	Bichon maltese	Nu	EP	Idiopatic
27788/Mike	< 10	M	3 ani	Bichon maltese	Nu	EGTC	Idiopatic
25414/Fygo	< 10	M	2 ani	Bulldog francez	Nu	EP	Idiopatic
22231 Artur	< 10	M	4 ani	Ciobănesc mioritic	Nu	EGTC	Idiopatic
28105/Oscar	< 10	M	3 ani	Cocker spaniol	Nu	EP	Idiopatic
27401/Billy	< 10	M	3 ani	Labrador Retriever	Nu	EP	Idiopatic
26904/Alffi	< 10	M	2 ani	Labrador Retriever	Nu	EP	Idiopatic
14056/Rex	< 10	M	7 ani	Metis	Nu	EGTC	Idiopatic
20985/Atos	< 10	M	4 ani	Metis	Nu	EGTC	Idiopatic
23178/Kiko	< 10	M	5 ani	Metis	Nu	EGTC	Idiopatic
28305/Loli	< 10	F	7 ani	Metis	Nu	EGTC	Idiopatic
20986/Luna	17.9	F	4 ani	Metis	Nu	EGTC	Idiopatic
20185/Margot	10.1	F	5 ani	Ogar	Nu	EGTC	Idiopatic
26467/Nero	13.4	M	14 ani	Pudel	Pancreatita	EGTC	Idiopatic
14420/Lord	< 10	M	3 ani	Pug	Nu	EGTC	Idiopatic
13978/Puggy	< 10	M	10 ani	Pug	Nu	EGTC	Idiopatic

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

14420/Lord	< 10	M	3 ani	Pug	Nu	EGTC	Idiopatic
25156/Pablo	< 10	M	3 ani	Pug	Nu	EGTC	Idiopatic
14220/Lord	28.5	M	3 ani	Pug	Nu	EGTC	Idiopatic
14287/Eva	21.5	F	2 ani	Yorkshire terrier	Nu	EP	Idiopatic
20741/Costel	< 10	M	2 ani	Bichon maltese	Nu	EGTC	Idiopatic (cluster)
20741/Costel	10.6	M	2 ani	Bichon maltese	Nu	EGTC	Idiopatic (cluster)
20741/Costel	73.2	M	2 ani	Bichon maltese	Nu	EGTC	Idiopatic (cluster)
20973/Hiro	15.3	M	1 an	Cane Corso	Nu	EGTC	Idiopatic (cluster)
21720/Junior	< 10	M	2 ani	Cane Corso	Nu	EGTC	Idiopatic (cluster)
22403/Alma	31.4	F	2 ani	Cane Corso	Nu	EGTC	Idiopatic (cluster)
27434/Puffi	57.9	M	3 ani	Ciobănesc caucazian	Nu	EGTC	Idiopatic (cluster)
20007/Max	< 10	M	3 ani	Metis	Nu	EGTC	Idiopatic (cluster)
20007/Max	16.3	M	3 ani	Metis	Nu	EGTC	Idiopatic (cluster)

Dintre cele 26 de determinări efectuate în cadrul pacienților cu epilepsie idiopatică cu prezența atacurilor convulsive izolate, 70% dintre acestea au prezentat valori ale CRP sub 10 mg/L. Suplimentar, 22% din cazuri au obținut valori între 10 și 20 mg/L, în timp ce doar 8% dintre pacienți au avut un rezultat echivoc și niciun pacient nu a înregistrat o valoare crescută a acestui marker seric (figura V.18).

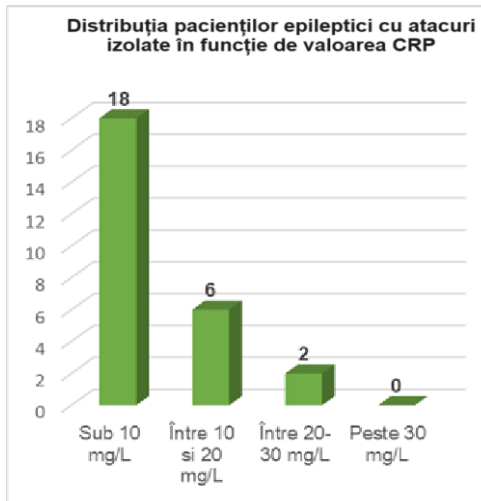


Figura V.18 Distribuția pacienților epileptici idiopatici cu atacuri izolate

Figure V.18 Distribution of idiopathic epileptic patients with isolated seizures

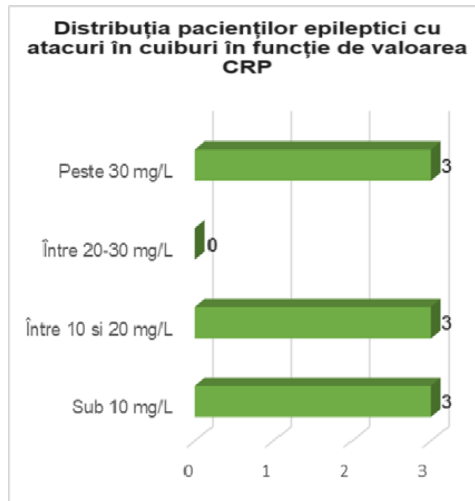


Figura V.19 Distribuția pacienților epileptici idiopatici cu atacuri în cuib

Figure V.19 Distribution of idiopathic epileptic patients with cluster seizures

Suplimentar, câinii cu epilepsie idiopatică prezentați în cluster epileptic au fost uniform distribuiți pe 3 din 4 categorii de valori, astfel încât 3 dozări au avut ca rezultat o valoare sub 10 mg/L, 3 dozări între 10 și 20 mg/L, iar alte 3 dozări peste 30 mg/L; niciun pacient cu această condiție nu a prezentat un rezultat echivoc (figura V.19).

Cercetarea de față a urmărit determinarea și compararea concentrației CRP-ului în rândul pacienților canini epileptici față de cei cu alte afecțiuni de ordin neurologic, precum și de a stabili acuratețea de diagnostic în funcție de etiologia sindromului epileptiform.

Cele două valori anormale obținute în cadrul grupului de pacienți cu afecțiuni neuromusculare au fost compatibile cu momentele reacutizării simptomatologiei clinice ale unui pacient diagnosticat cu miastenia gravis dobândită. Identificarea evoluției unui proces inflamator în acest context nu a fost surprinzătoare întrucât patologia în sine implică un mecanism autoimun de atac împotriva receptorilor acetilcolinei (Musteață ș.a., 2022). Aproximativ o treime dintre pacienții cu patologii spinale au prezentat o concentrație crescută a CRP-ului, aspect corelat cu identificarea meningomielitei prin tehnici de imagistică avansată. Cea mai crescută rată a incidenței valorilor anormale ale CRP-ului a fost identificată în cazul câinilor cu patologii intracraniene fără exprimarea atacurilor convulsive. Unul din trei pacienți a fost diagnosticat cu meningoencefalită sau evenimente vasculare însoțite de evoluția unui proces inflamator. Prin contrast, doar un sfert din totalul pacienților epileptici a prezentat o concentrație crescută a acestui

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

biomarker inflamator, predominant fiind reprezentați de câini diagnosticați cu meningoencefalită sau neoplasme intracraniene. Rezultatele obținute susțin și evidențiază apariția neuroinflamației, cel mai probabil secundară modificării parenchimului și homeostazei cerebrale, întâlnite în cazul neoplasmelor sistemului nervos central (Catalano, 2022).

În ultimele decenii, cercetările au urmărit atât gradul de implicare al neuroinflamației în contextul inițierii și susținerii activității epileptice, precum și determinarea biomarkerilor care însoțesc acest proces. Până în prezent, legătura dintre neuroinflamație și epileptogeneză a fost dovedită doar în medicina umană, iar proteina C reactivă este considerată un marker constant crescut în cazul pacienților umani epileptici. În medicina veterinară însă, doar un număr restrâns de studii a investigat valoarea de diagnostic a markerilor inflamatori în rândul câinilor cu activitate convulsivă. Conform Charalambous și colab. (2024), la momentul actual doar statusul epileptic, prin prisma caracterului prelungit, auto-întreținut al activității epileptice este corelat cu existența unui proces inflamator sistemic, reflectat inclusiv la nivelul țesutului cerebral. Cu toate acestea, un număr restrâns de cercetări a urmărit determinarea existenței unui grad de inflamație și în cazul atacurilor epileptice izolate sau în cuib (Hanael et al., 2019; Segers et al., 2017; von Rüden et al., 2023). Deși din punct de vedere semiologic există o asemănare între atacurile în cuib și cele izolate (crize de scurtă durată, auto-limitante), frecvența, respectiv recurența episoadelor, poate constitui un indiciu al implicării proceselor inflamatorii. Datele obținute în cadrul studiului de față evidențiază o legătură între apariția urgențelor neurologice, respectiv a clusterului epileptic și un grad variabil al neuroinflamației, reflectat prin creșterea nivelului plasmatic al CRP-ului.

5.1.4. Concluzii parțiale

Cercetările prezente confirmă faptul că pacienții canini cu epilepsie structurală prezintă în general valori mai crescute ale CRP-ului în comparație cu pacienții diagnosticați cu epilepsie idiopatică. Identificarea unei valori crescute a CRP-ului în cazul unui pacient diagnosticat anterior cu sindrom epileptiform consolidează recomandarea de a efectua examene paraclinice suplimentare cu scopul de a identifica etiologic procesul inflamator.

Creșterea CRP-ului poate fi asociată, pe de o parte, cu evoluția atacurilor în cuiburi, iar pe de altă parte, cu dezvoltarea unui proces inflamator în paralel cu sindromul epileptiform de sine stătător. În concluzie, rezultatele de față pun în evidență asocierea dintre apariția urgențelor neurologice și creșterea CRP-ului, ca imagine de ansamblu a tulburărilor homeostazice.

5.2. Studiu privind utilizarea biomarkerilor CRP și NLR în cadrul algoritmului de diagnostic al epilepsiei canine

5.2.1. Introducere

Având drept premisă rezultatele obținute în cadrul studiului anterior, noi problematici au fost luate în considerare, cu scopul de a aprofunda studiul markerilor inflamatori în cadrul pacienților cu epilepsie canină.

Adițional CRP-ului, raportul neutrofile-limfocite reprezintă un potențial marker de monitorizare al procesului inflamator regăsit în multiple patologii, inclusiv în epilepsia umană, conform multiplelor cercetări efectuate în acest domeniu. În medicina umană, valoarea NLR a pacienților epileptici, în mod special a celor aflați în perioada post-ictală, este considerată crescută prin comparație cu cea obținută de către lotul martor (Hosseini ș.a., 2022; Huang ș.a., 2023). Aceste rezultate sugerează existența unei conexiuni între hiperexcitabilitatea celulelor neuronale și inflamația sistemică mediată de neutrofile (Hosseini ș.a., 2022). Un alt studiu focusat asupra modificărilor parametrilor hematologici în cadrul pacienților umani care prezintă atacuri convulsive generalizate tonico-clonice a consolidat rezultatele anterioare, evidențiind o corelație între valoarea raportului plachete-limfocite și procesul inflamator mediat de către neutrofile și concluzionând faptul că o creștere a rației de neutrofile-limfocite cu 1 unitate corespunde cu o creștere de 1.95 ori a riscului de a dezvolta crize epileptice (Huang ș.a., 2023). Astfel, identificarea valorii NLR facilitează evaluarea răspunsului imun al organismului raportat la procesele inflamatorii sistemice (Mutz ș.a., 2015).

Prin contrast, în medicina veterinară un număr redus de cercetări au investigat valoarea de diagnostic și prognostic a CRP-ului în diferite patologii precum cele neoplazice (Macfarlane ș.a., 2016; Mutz ș.a., 2015), cardiologice (Jung și Kim, 2023), pulmonare (Conway ș.a., 2021), gastro-intestinale (Becher ș.a., 2021; Benvenuti ș.a., 2020), septice și inflamatorii (Hodgson ș.a., 2018; Pierini ș.a., 2019). Un singur studiu a evaluat valoarea de diagnostic a NLR-ului în rândul pacienților cu meningoencefalită de origine necunoscută (MUO) prin comparație cu alte patologii structurale ale sistemului nervos central. Cu toate acestea, scopul studiului respectiv a fost de a investiga valoarea NLR în corelație cu etiologia primară, dar nu și cu simptomatologia clinică, respectiv activitatea convulsivă (Park ș.a., 2022). De asemenea, până la momentul actual nu a fost publicată nici o cercetare referitoare la valoarea de diagnostic a NLR-ului în cazul pacienților canini epileptici.

Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua atât activitatea proteinei C reactive (CRP), precum și dinamica valorii NLR a câinilor epileptici, în

raport cu etiologia și tipul de atac epileptic, cu scopul de a aprecia utilitatea NLR-ului în cadrul diagnosticului etiologic al epilepsiei.

5.2.2. Material și metodă

a. Selecția cazurilor

Au fost revizuite rapoartele clinice ale pacienților canini prezentați în perioada septembrie 2021-ianuarie 2023 în cadrul Spitalului Universitar Veterinar IULS, Iași, România. Au fost incluși câini de orice rasă, vârstă și sex, cu un istoric de minim două atacuri convulsive neprovocate la un interval mai mare de 24 de ore, care au îndeplinit primul grad de încredere al consensului elaborat de International Veterinary Epilepsy Task Force, respectiv: consultație clinică generală și neurologică, hemoleucogramă, profil biochimic seric, analiză de urină și suplimentar radiografie de torace, ecografie abdominală și determinarea tensiunii arteriale sistemice. Următoarele două grade de încredere au fost recomandate, dar nu au reprezentat un criteriu de excludere (De Risio ș.a., 2015).

Grupul de pacienți cu epilepsie structurală (ES) a fost reprezentat de câini în cazul cărora pe fondul examinării neurologice și a evoluției pacientului a fost suspicionată o patologie cerebrală primară. Această încadrare a fost consolidată de rezultatele examenelor paraclinice, inclusiv hemoleucogramă, analiza lichidului cefalorahidian (efectuarea examenului citologic, determinarea proteinorahiei, testarea PCR pentru patologii infecțioase), electroencefalogramă și/sau imagistică avansată precum RMN sau CT. Această categorie a inclus evenimente cerebrale vasculare, inflamatorii non-infecțioase și infecțioase, traume cranio-cerebrale, anomalii, dar și neoplasme intracraniene (Armașu ș.a., 2014; Berendt ș.a., 2015).

În categoria de epilepsie reactivă (ER) au fost incluși pacienți canini cu atacuri convulsive secundare unor patologii metabolice. Astfel, cazurile pentru care nu au fost identificate leziuni cerebrale sau cauze metabolice epileptogene au fost încadrate în categoria pacienților cu epilepsie idiopatică.

Atacurile în cuiburi sunt definite drept prezența a minim două atacuri convulsive auto-limitante pe parcursul a 24 de ore (Charalambous ș.a., 2024), așadar caracteristicile clinice ale acestora sunt asemănătoare unui atac convulsiv tipic. Astfel, grupul de epilepsie idiopatică (EI) a fost subdivizat în funcție de frecvența atacurilor convulsive în EI cu atacuri izolate (Elai) și EI cu atacuri în cuiburi (Elac). Pacienții canini prezentați în status epileptic, o urgență neurologică caracterizată prin activitatea prelungită, auto-susținută

care implică un grad de neuroinflamație (Mahon ș.a., 2023; Segers ș.a., 2017) au fost excluși din acest studiu.

Alte criterii de excludere au fost reprezentate de: pacienți canini cu anamneză sau dosar medical incomplet; pacienți aflați sub terapie anti-inflamatorie/ imunosupresivă.

În funcție de aceste cerințe, toți pacienții incluși în studiu au prezentat o neurolocalizare intracraniană.

Grupul control a fost constituit din 8 câini clinic sănătoși, donatori de sânge.

b. Măsurarea NLR

Probele de sânge au fost recoltate de la nivelul venei jugulare sau a venei cefalice. Hemoleucograma a fost realizată utilizând VetScan HM5 Hematology Analyzer (Zoetis, US) în cadrul primei vizite medicale. Au fost extrase date privind numărul total de leucocite, numărul de limfocite și cel al neutrofilelor, iar ulterior a fost calculat $NLR = \frac{\text{Numărul total al neutrofilelor}}{\text{numărul total al limfocitelor}}$. Limita pentru N:L a fost stabilită prin media valorilor obținute în rândul grupului control.

c. Măsurarea CRP-ului sanguin

Valoarea de vârf a CRP-ului este estimată la aproximativ 24-48 de ore de la declanșarea unui proces inflamator. Astfel, intervalul maxim în care a fost realizată testarea a fost de 48 de ore de la ultimul eveniment convulsiv. În scopul determinării valorii sanguine a proteinei C reactive a fost utilizat un test comercial Vcheck Canine CRP (Bionote USA, China). Intervalele de referință recomandate de către producător sunt: sub 10 mg/L- valoare normală; 10-20 mg/L- valoare normală, 20-30 mg/L- valoare echivocă, peste 30 mg/L – valoare anormală. În scop statistic, valorile sub 10 mg/L au fost înlocuite cu valoarea de 10.

d. Colectarea și analiza datelor

Datele colectate ale pacienților canini au fost reprezentate de vârstă, sex, rasă, descrierea atacurilor convulsive, precum și a terapiei anticonvulsivante urmată (MAE), număr total de leucocite, număr total de neutrofile, număr total de limfocite, concentrație sanguină a CRP-ului. Datele demografice și parametri urmăriți au fost introduse în Microsoft Excel și analizate prin intermediul unui software statistic SPSS (IBM, USA). După testarea normalității (testul Shapiro-Wilk), prin intermediul testului Mann-Whitney U au fost realizate comparațiile în cadrul grupurilor, în timp ce testul Kruskal-Wallis a fost utilizat pentru compararea a trei sau mai multe grupuri.

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Valorile obținute sunt prezentate drept medii cu eroare standard. O valoare p mai mică de 0,05 a fost considerată statistic semnificativă.

5.2.3. Rezultate și discuții

a. Lot pacienți

Un număr total de 59 câini cu activitate epileptică au îndeplinit criteriile de includere și au fost încadrați drept EI ($n = 29$), ES ($n = 20$), ER ($n = 10$). Grupul Elai a fost reprezentat de 23 câini: 16 masculi și 7 femele, cu o vârstă medie de 4,6 ani (limite: 1-14 ani), diferite rase: 4 metis, 4 Bichon Maltez, 3 Pug, 2 Labrador Retriever, 2 Beagle și câte 1: Akita Inu, Amstaff, Bulldog francez, Ciobănesc mioritic, Caniche, Cocker spaniel, Yorkshire Terrier, Ogar. Grupul Elac a fost constituit din 6 câini: 5 masculi și o femelă, cu o vârstă medie de 2,5 ani (limite: 2-3 ani), din rasele Cane Corso ($n = 3$), Ciobănesc Caucazian ($n = 1$), Bichon Maltez ($n = 1$) și metis ($n = 1$). În categoria ES au fost încadrați 20 de pacienți: 9 masculi și 11 femele, cu vârstă medie de 5,5 ani (limite: 1-14 ani), diferite rase: 6 metis, 2 Beagle, 4 Bulldog francez, 1 Ciobănesc german, 2 Bichon maltez, 2 Pug, 1 Yorkshire Terrier, 1 Ciobănesc kangal, 1 Pomeranian. În categoria de epilepsie reactivă (ER) au fost incluși 10 câini diagnosticați cu encefalopatie hepatică ($n = 3$), hipotiroidism ($n = 2$), piometru ($n = 1$), insuficiență cardio-respiratorie ($n = 4$).

b. Concentrația serică CRP

Concentrația serică a CRP-ului a fost considerată normală (sub 20 mg/L) pentru 22/23 pacienți cu Elai, doar un câine înregistrând o valoare echivocă, respectiv de 21,5 mg/L. Suplimentar, 4/6 pacienți cu Elac au prezentat valori situate în limite fiziologice și 2/6 determinări au avut un rezultat anormal, respectiv de 31,4 mg/L și 57,9 mg/L. Prin comparație, jumătate dintre pacienți cu ES au înregistrat modificări ale concentrației CRP (50%): 5/20 valori anormale (peste 30 mg/L), 5/20 valori echivoce (20-30 mg/L) și 10/20 valoare normală (1 valoare între 10-20 mg/L și 9 valori de 10 mg/L). Doar 2/10 pacienți din categoria ER au obținut rezultate anormale ale CRP-ului, 1/10 o valoare echivocă, în timp ce 7/10 au prezentat valori normale ale CRP (tabel V.2).

Astfel, concentrația CRP-ului în rândul pacienților cu ES a fost semnificativ crescută în comparație cu cea a grupului EI (medie $\pm$ eroare standard: $46,83 \pm 13,56$ mg/L vs. $12,42 \pm 0,89$ mg/L; $p = 0,008$). Ulterior, prin compararea valorilor obținute în cadrul grupurilor ER și ES, o valoare crescută a CRP-ului a fost identificată în cazul pacienților cu ES, dar fără a

prezenta semnificație statistică ($46,83 \pm 13,56$ mg/L vs. $28,17 \pm 13,76$ mg/L, $p = 0,57$). În cele din urmă, câinii diagnosticați cu ER au prezentat valori crescute prin comparație cu grupul EI ($p = 0,265$) (figura V.20). Prin comparația realizată între subgrupurile cu EI a fost identificată o concentrație crescută a CRP-ului în cadrul pacienților cu Eiac ($17,41 \pm 3,30$ mg/L, respectiv $11,11 \pm 0,52$ mg/L; $p = 0,0022$) (figura V.21).

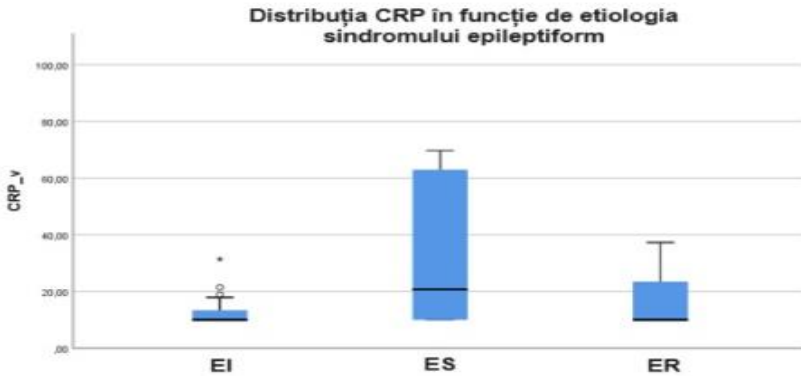


Figura V.20 Distribuția concentrației CRP în funcție de categoria de pacienți
Figure V.20 Distribution of CRP concentration by patients category

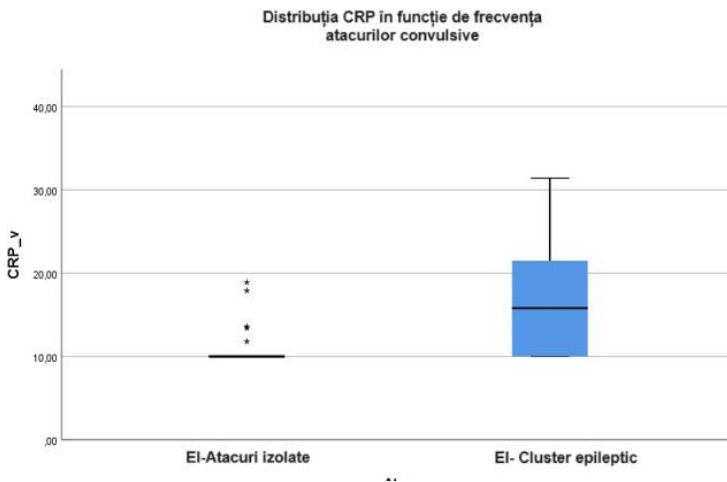


Figura V.21 Distribuția concentrației CRP în funcție de subcategoria de pacienți
Figure V.21 Distribution of CRP concentration by patients subcategory

c. Valoarea NLR și comparația dintre grupurile epileptice și control

Valoarea limită medie a raportului N:L a fost considerată $3,84 \pm 0,36$ pe baza valorilor obținute în cadrul grupului control. Pentru acest lot de

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

pacienți valoarea medie a neutrofilelor a fost de $9,66 \pm 0,50 \times 10^9/l$ și valoarea medie a limfocitelor a fost $2,74 \pm 0,38 \times 10^9/l$.

Tabel V.2 Procentajul CRP și NLR în toate grupurile de câini epileptici
Table V.2 CRP and NLR percentage in all groups of epileptic dogs

	Procent de pacienți canini cu:			
	Valoare CRP:		Valoare NLR:	
	Normală	Echivocă/Anormală	Normală	Anormală
Elai	95,70%	4,30%	30%	70%
Elac	66,66%	33,33%	-	100%
ES	50%	50%	5%	95%
ER	60%	40%	30%	70%

Dintre toate categoriile cu activitate epileptică, valoarea neutrofilelor grupului ES a fost semnificativ crescută prin comparație cu grupul control (medie $\pm$ eroare standard: $13,09 \pm 0,78 \times 10^9/l$ vs. $9,66 \pm 0,50 \times 10^9/l$; $p = 0,015$). În cazul pacienților încadrați în categoriile EI și ER ($10,26 \pm 0,78 \times 10^9/l$, respectiv $13,60 \pm 4,97 \times 10^9/l$), valorile neutrofilelor au fost superioare celor înregistrate în grupul martor, dar fără a prezenta semnificație statistică ($p = 0,941$, respectiv $p = 0,829$). Ulterior au fost comparate grupurile de pacienți epileptici. Astfel, câinii diagnosticați cu ES au prezentat valori ale neutrofilelor crescute prin comparație cu pacienții încadrați în EI ($p = 0,023$) și ER ($p = 0,029$). De asemenea, un număr crescut al neutrofilelor a fost identificat pentru grupul EI în contrast cu cel de ER, dar fără semnificație statistică ($p = 0,748$) (figura V.22). Prin comparația subgrupurilor categoriei EI, pacienții cu Elac au prezentat valori superioare celor din Elai ($8,76 \pm 0,66 \times 10^9/l$ vs. $16,02 \pm 0,94 \times 10^9/l$; $p = 0,001$) (figura V.23).

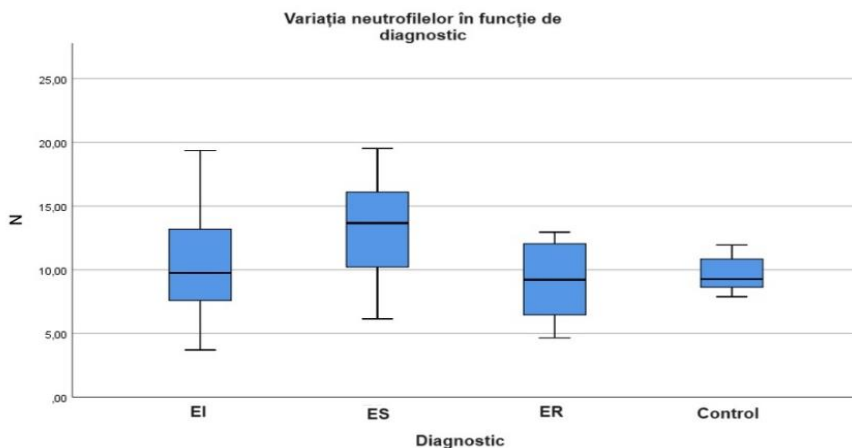


Figura V.22 Variația neutrofilelor în funcție de diagnostic
Figure V.22 Neutrophil variation according to the diagnosis

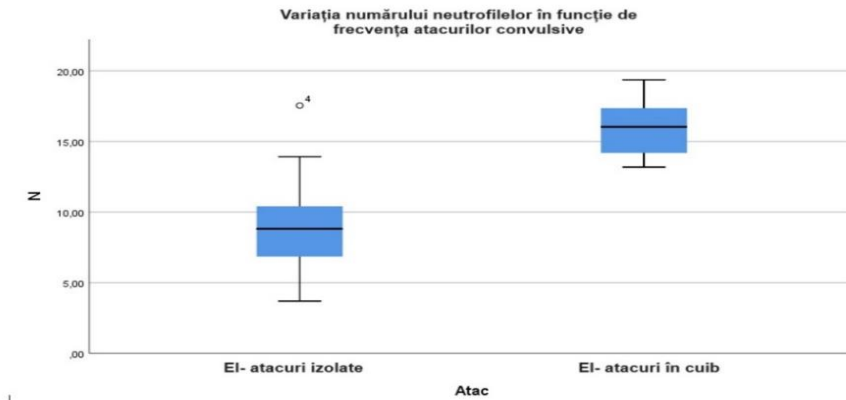


Figura V.23 Variația neutrofilelor în funcție de frecvența atacurilor convulsive
Figure V.23 Neutrophil variation according to the frequency of seizures

Cele mai scăzute valori ale limfocitelor dintre toate grupurile au fost înregistrate în categoriile EI și ES ($1,79 \pm 0,13 \times 10^9/l$, $1,89 \pm 0,21 \times 10^9/l$), prin comparație cu grupul control ($2,74 \pm 0,38 \times 10^9/l$; $p = 0,039$, respectiv $p = 0,037$). Nu a fost identificată o creștere semnificativă în urma comparației dintre grupul ER ($2,91 \pm 1,14 \times 10^9/l$) și lotul martor ($p = 0,122$) (figura V.24). Suplimentar, nu a fost identificată o diferență statistică între subgrupurile EI. Astfel, pacienții cu Elac au prezentat valori crescute în comparație cu grupul Elai, dar fără o diferență semnificativă ($2,10 \pm 0,29 \times 10^9/l$ vs. $1,71 \pm 0,14 \times 10^9/l$; $p = 0,196$) (figura V.25).

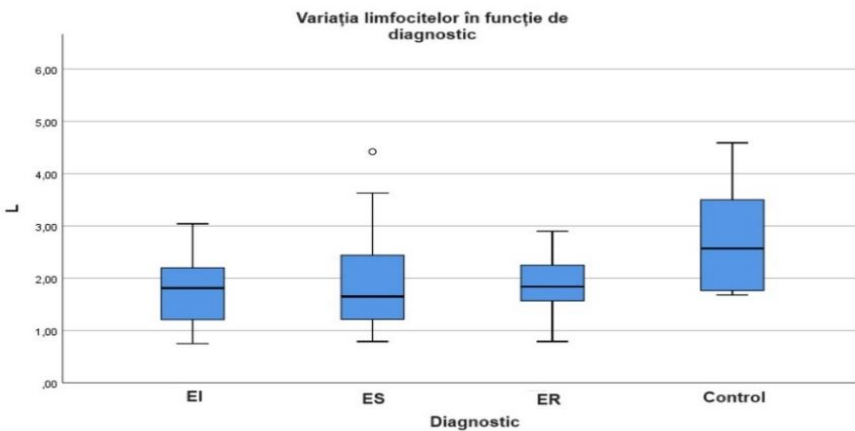


Figura V.24 Variația limfocitelor în funcție de diagnostic
Figure V.24 Lymphocyte variation according to the diagnosis

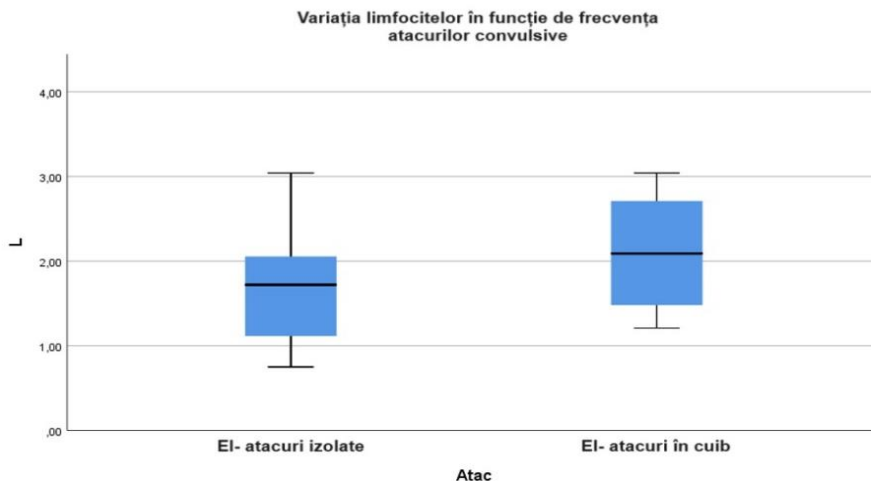


Figura V.25 Variația limfocitelor în funcție de frecvența atacurilor convulsive

Figure V.25 Lymphocyte variation according to frequency of seizures

Întregul grup de pacienți cu activitate convulsivă a prezentat un raport N:L semnificativ crescut prin comparație cu grupul control (medie $\pm$ eroare standard: $3,84 \pm 0,36$; $p = 0,005$). Atunci când au fost comparate cu lotul martor, grupurile EI și ES ($6,49 \pm 0,69$; $8,19 \pm 0,86$) au prezentat o valoare NLR superioară ($p = 0,001$, respectiv $p = 0,012$), dar nu și grupul ER ($5,66 \pm 1,27$; $p = 0,274$). Nu au fost identificate diferențe statistice prin compararea următoarelor grupuri: EI cu ES ($p = 0,087$) și cu ER ($p = 0,85$), deși valoarea NLR a pacienților cu ES a fost crescută prin comparație cu cea a pacienților cu ER (figura V.26). Suplimentar, valoarea NLR medie a grupului Elac a fost superioară celei obținute în cadrul pacienților cu Elai, dar fără a prezenta semnificație statistică ($8,69 \pm 1,74$ vs. $5,92 \pm 0,71$; $p = 0,085$) (figura V.27; tabel V.3).

Tabel V.3 Valorile neutrofilelor, limfocitelor și a NLR în cadrul grupurilor epileptice

Table V.3 Neutrophil, lymphocyte and NLR values within the epileptic groups

	EI atacuri izolate (n = 24)	EI atacuri în cuib (n = 6)	valoare p
Număr neutrofile ($\times 10^9/L$), medie $\pm$ SD (interval)	$8,76 \pm 0,66$ (3,7-17,54)	$16,02 \pm 0,94$ (13,18-19,36)	0.001
Număr limfocite ($\times 10^9/L$), medie $\pm$ SD (interval)	$1,71 \pm 0,14$ (0,75-3,04)	$2,10 \pm 0,29$ (1,21-3,04)	0.196
Valoare NLR ($\times 10^9 /L$), medie $\pm$ SD (interval)	$5,92 \pm 0,71$ (2,06-15,64)	$8,69 \pm 1,74$ (5,71- 16,01)	0.085

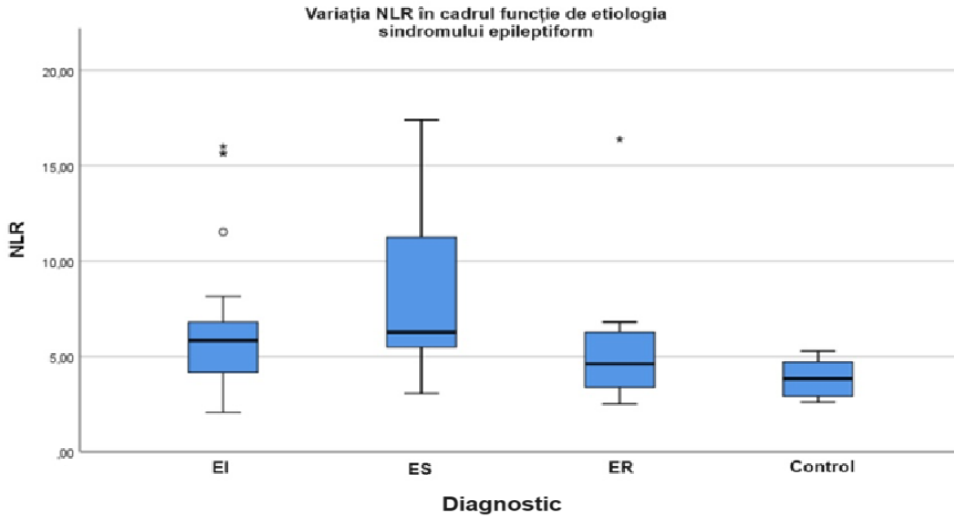


Figura V.26 Variația valorii NLR în funcție de diagnostic
 Figura V.26 Variation of NLR value by diagnosis

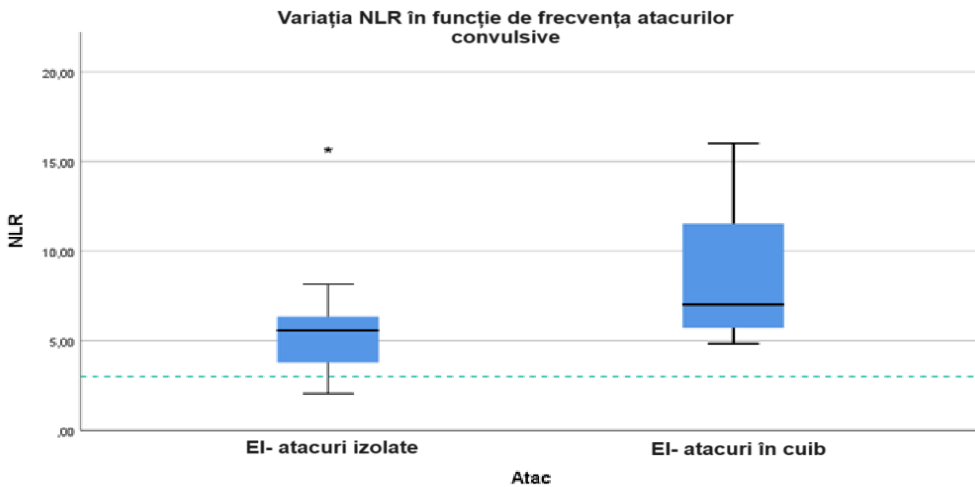


Figura V.27 Variația valorii NLR în funcție de frecvența atacurilor convulsive
 Figure V.27 Variation of NLR value by frequency of seizures

Obiectivul principal al studiului a fost de a investiga activitatea CRP-ului și a valorii NLR pentru pacienții canini epileptici, în raport cu etiologia și simptomatologia. Suplimentar, am analizat dacă valoarea NLR reprezintă un marker fezabil și rentabil în cadrul diagnosticului categoriilor principale ale epilepsiei canine.

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Această cercetare a relevat faptul că o treime dintre câinii diagnosticați cu Elac a prezentat o concentrație anormală a concentrației serice a CRP-ului, în contrast cu pacienții cu Elai, confirmând astfel rezultatele obținute în cadrul altor două cercetări (Mahon ș.a., 2023; Segers ș.a., 2017). Similar lotului martor, câinii diagnosticați cu El au prezentat o valoare scăzută a CRP-ului prin comparație cu pacienții cu ES. Suplimentar, am identificat o concentrație anormală a CRP-ului pentru jumătate dintre câinii cu ES, similar unei cercetări conform căreia 62% din grupul cu epilepsie structurală a fost asociat cu o creștere serică a CRP-ului (Mahon ș.a., 2023). Pe de altă parte, Cavalerie ș.a. (2024) a evidențiat faptul că CRP prezintă o valoare limitată de diagnostic în cazul câinilor diagnosticați cu meningoencefalită de origine necunoscută, unde doar 30% din lotul de pacienți a înregistrat o creștere a concentrației serice a CRP-ului (Cavalerie ș.a., 2024). Cu toate acestea, scopul studiului de față a fost de a compara valorile obținute în cadrul grupurilor de pacienți epileptici, așadar nu a fost urmărită subdivizarea grupului cu ES în concordanță cu patologia primară. Astfel, există probabilitatea ca valoarea crescută a CRP-ului identificată în acest studiu să fie o consecință a heterogenității grupului. De asemenea, pacienții prezentați cu status epileptic nu au fost incluși în acest studiu, prin comparație cu cei care au prezentat o activitate convulsivă auto-limitantă (Elai și Elac). Conform cercetărilor anterioare, statusul epileptic poate determina o creștere a valorii CRP drept urmare a neuroinflamației asociate activității epileptice, independent de etiologia primară (Mahon ș.a., 2023; Segers ș.a., 2017). În consecință, obținerea valorilor crescute ale CRP în cazul statusului epileptic nu poate fi exclusă, similar ES.

În cele din urmă, majoritatea pacienților cu ER au prezentat concentrații normale ale CRP, doar doi pacienți înregistrând valori anormale asociate encefalopatiei hepatice secundare unui neoplasm hepatic sau unei patologii infecțioase concomitente. Astfel, aceste concentrații crescute ale CRP au fost asociate cu patologia hepatică, respectiv gastro-intestinală primară, în detrimentul activității epileptice (Konstantinidis ș.a., 2023; Malin și Witkowska-Piłaszewicz, 2022; Nakamura ș.a., 2008). Cu toate acestea, dinamica concentrației CRP în cadrul acestui grup este dificil de apreciat prin prisma numărului scăzut de pacienți, precum și a variabilității crescute a CRP-ului.

Cu toate că am identificat valori crescute ale CRP-ului în rândul pacienților diagnosticați cu ES și Elac, CRP nu a fost considerat ca un indicator constant al proceselor neuroinflamatorii implicate în epileptogeneză. Astfel, urmărul pas a fost reprezentat de investigarea valorii NLR, un alt biomarker inflamator, în cadrul diagnosticului epilepsiei canine.

Medicina translațională, respectiv utilizarea câinilor drept model animal natural în cadrul studiului epilepsiei umane (Löscher, 2022), în mod special în cazul pacienților cu epilepsie refractară la medicație (întâlnită în medicina umană și veterinară), reprezintă un topic actual de interes care implică transferul de informații obținute de la oameni și rozătoare către câini și vice versa (Charalambous ș.a., 2023). Deși până în prezent a fost stabilit faptul că inflamația joacă un rol important în dezvoltarea activității epileptice umane și a animalelor de laborator (Hosseini ș.a., 2022; Rana și Musto, 2018), studiile privind identificarea biomarkerilor care reflectă acest proces sunt încă într-un stadiu incipient (Ezer ș.a., 2020; Vezzani, 2020; Zattoni ș.a., 2011). Așadar, necesitatea înțelegerii epileptogenezei, precum și a impactului inflamației în generarea activității epileptice poate fi utilă în vederea dezvoltării unor noi strategii terapeutice. Cercetări anterioare au evidențiat faptul că anumite procese precum infiltrația celulelor inflamatorii la nivelul hipocampului, disrupția barierei hemato-encefalice, precum și creșterea nivelului de leucocite predispun la apariția neurodegenerării (Charalambous ș.a., 2022; Vega ș.a., 2022; Zattoni ș.a., 2011). Suplimentar, studiile recente vizează potențialul terapeutic al anumitor medicamente în procesul de modulare a disrupției barierei hemato-encefalice prin inhibiția COX-2 (Fischer ș.a., 2022; von Rüden ș.a., 2023).

În cadrul acestui studiu, toți pacienții epileptici, indiferent de etiologie, au prezentat o valoare crescută a NLR ($p = 0,005$). Conform rezultatelor obținute asupra concentrației de CRP, similar cercetărilor efectuate în medicina umană, cea mai mare diferență statistică a fost înregistrată prin compararea grupului ES cu lotul martor. Pacienții incluși în această categorie au fost diagnosticați fie cu neoplasm, fie cu o patologie inflamatorie la nivel intracranian, predominant justificat de evoluția clinică și rezultatele examenelor paraclinice precum examenul citologic al LCR-ului și studiul CT/RMN cranio-cerebral (De Risio ș.a., 2015). Conform studiilor publicate anterior, imunosupresia și remodelarea generează un microclimat tumoral care predispune la apariția neuroinflamației (Roesler ș.a., 2021; Sloma ș.a., 2015; Wanamaker ș.a., 2021). Suplimentar, implicarea timpurie în patogeneză a neutrofilelor este privită drept accelerator al infiltrației celulelor inflamatorii, generând astfel leziunea (Steinbach ș.a., 2013). Cu toate acestea, contribuția neutrofilelor în cadrul procesului de reglare neuronală al autoimunității rămâne incert (Kanashiro ș.a., 2020; Pierson ș.a., 2018). Drept rezultat al similarităților notate între bolile cerebrale inflamatorii ale oamenilor și câinilor (Charalambous ș.a., 2023), există probabilitatea ca valoarea NLR să fie asociată inflamației neuronale.

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Charalambous și colab. au subliniat rolul inflamației în menținerea și exacerbarea activității convulsive continue regăsite în cluster și status epileptic (Charalambous ș.a., 2024; Löscher, 2022; Nowakowska ș.a., 2022). Astfel, unul dintre motivele pentru care am identificat o valoare crescută a NLR-ului în cazul grupului Elac este reprezentat de disrupția barierei hemato-encefalice regăsite în cadrul celor două urgențe neurologice. Surprinzător, și câinii diagnosticați cu Elai au prezentat un NLR superior lotului martor. Deși atacul convulsiv este definit ca o manifestare excesivă autolimitantă, această creștere a NLR sugerează că activarea microgliei și a neutrofilelor reprezintă un proces component al ictogenezei. Cu toate acestea, toate hemoleucogramele au fost efectuate în faza post-ictală, astfel că intervalul de timp poate influența rezultatele obținute, având în vedere eliberarea de catelocolamine, migrația leucocitelor din sânge la nivelul țesutului cerebral, precum și adeziunea neutrofilelor la capilarele cerebrale, procese care acompaniază evenimentele epileptice (Lim ș.a., 2023; Vega ș.a., 2019, 2022).

Deși cercetările privind studiul biomarkerilor inflamatori este în fazele incipiente, rezultatele obținute în cadrul acestui studiu sugerează faptul că NLR poate fi un instrument de primă linie util medicilor veterinari practicieni în cadrul diagnosticului etiologic diferențial al epilepsiei, facilitând adoptarea unui protocol terapeutic.

Acest studiu a prezentat o serie de limitări. Cea mai importantă dintre acestea este reprezentată de numărul scăzut de pacienți canini distribuiți în fiecare lot inclus în acest studiu. În această privință, cercetările ulterioare efectuate pe număr mai mare de pacienți care îndeplinesc în totalitate gradele de diagnostic recomandate de International Veterinary Epilepsy Task Force (De Risio ș.a., 2015) ar putea evidenția o diferență statistică între concentrația serică a proteinei C reactive, precum și a raportului de neutrofile-limfocite în concordanță cu etiologia sindromului epileptiform. În al doilea rând, grupul SE nu a fost subdivizat în funcție de patologia primară, așadar având în vedere gradul de inflamație care însoțește diferite patologii structurale intracraniene, obținerea ulterioară a unor rezultate diferite este predictibilă. În cele din urmă, toate hemoleucogramele au fost efectuate în perioada postictală, fără determinarea în dinamică pe parcursul zilelor de spitalizare. Similar studiilor din medicina umană, este posibil ca valoarea NLR să prezinte o tendință descrescătoare pe parcursul fazei interictale (Huang ș.a., 2023).

5.2.4. Concluzii parțiale

Concentrația serică a CRP-ului și valoarea NLR-ului pot fi considerate doi potențiali markeri non-specifici folositori în cadrul diagnosticului câinilor cu epilepsie idiopatică cu atacuri în cuiburi sau cu epilepsie structurală. Valoarea NLR-ului prezintă o sensibilitate superioară concentrației serice a CRP-ului în detectarea procesului inflamator asociat sindromului epileptiform, independent de originea celui din urmă.

Ambele măsurători prezintă o valoare limitată în diagnosticul epilepsiei idiopatice cu atacuri izolate sau a atacurilor convulsive reactive. În aceste două contexte, este recomandată investigarea suplimentară a markerilor inflamatori.

**CAPITOLUL VI . STUDII PRIVIND EFICIENȚA ȘI IMPACTUL
FENOBARBITALULUI ASUPRA PACIENȚILOR CANINI
EPILEPTICI SUB TRATAMENT CRONIC
CHAPTER VI.STUDIES ON THE EFFICACY AND IMPACT OF
PHENOBARBITAL ON EPILEPTIC CANINE PATIENTS
UNDER CHRONIC TREATMENT**

**6.1. Impactul fenobarbitalului asupra comportamentului
bioelectric al creierului**

6.1.1. Introducere

Epilepsia canină idiopatică reprezintă o patologie cronică care, deseori, necesită tratament pe tot parcursul vieții (Bhatti et al., 2015; Podell et al., 2016). Prin prisma eficienței terapeutice, fenobarbitalul reprezintă medicația anticonvulsivantă cu cea mai mare rată de succes. Cu toate acestea, atât evoluția epilepsiei în sine, cât și medicația administrată pot afecta calitatea vieții pacientului și a proprietarului. Datele din literatura de specialitate menționează faptul că cele trei îngrijorări principale ale proprietarilor sunt reprezentate de obținerea calității vieții pacientului, menținerea unui control adecvat al frecvenței episoadelor și prevenția instalării efectelor secundare majore ale medicației antiepileptice (MAE) (Chang ș.a., 2006). Din punct de vedere clinic, eficiența terapeutică a medicației este definită drept reducerea cu minim 50% a atacurilor convulsive pe unitate de timp sau obținerea statutului de “liber de crize epileptice” (Bhatti et al., 2015). Cu toate că în prezent analiza comportamentului bioelectric al creierului nu este folosită în vederea aprecierii eficacității terapeutice, câteva studii au evidențiat prezența modificărilor cantitative ale electroencefalogrammei (EEG), odată cu inițierea terapiei de lungă durată cu fenobarbital (Bochenska et al., 2014; Wrzosek et al., 2017).

Scopul studiului de față a fost de a investiga dacă EEG cantitativ (qEEG) poate fi utilizat ca marker de monitorizare al eficienței monoterapiei de lungă durată cu fenobarbital la pacienții canini cu suspiciune de epilepsie idiopatică cu răspuns favorabil la medicație.

6.1.2. Material și metodă

a. Lot pacienți

În cadrul acestui studiu au fost incluși pacienți canini, prezentați în cadrul Serviciului de Neurologie, Clinica Medicină Internă, Facultatea de Medicină

Veterinară din Iași (IULS), în perioada septembrie 2022- decembrie 2023. Datele pacienților au fost înregistrate în fișa fizică de observație și în registrul digital. Au fost incluși doar pacienții cu un istoric de minim două atacuri convulsive neprovocate generalizate la un interval mai mare de 24 de ore care au îndeplinit integral primul grad de încredere conform International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF): consultație clinică generală și neurologică, hemoleucogramă, profil biochimic sanguin (suplimentar a fost realizată și dozarea proteinei C reactive), analiză de urină, radiografie toracică, ecografie abdominală și examen cardiologic sumar (electrocardiogramă și determinarea tensiunii arteriale sistemice).

Diagnosticul de epilepsie idiopatică a fost pus pe baza rezultatelor din primul grad de încredere, evoluției clinice a pacienților precum și rezultatul investigației electroencefalografice, fără a fi condiționat de efectuarea gradului II de diagnostic.

b. Caracteristicile atacurilor convulsive

Eficiența terapeutică clinică a fost stabilită prin investigarea dinamicii modificării episoadelor convulsive (intensitate, durată, frecvență) pe parcursul tratamentului în raport cu momentul inițierii medicației. Din punct de vedere paraclinic, concentrația serică a fost urmărită prin realizarea fenobarbitalemiei. Probele de sânge au fost recoltate de la nivelul venei jugulare sau a venei cefalice și colectate în vacutainere biochimice suplimentate cu activator de coagulare. Ulterior, probele au fost centrifugate timp de 10 minute la 3000 de rotații pe minut. Dozarea concentrației de fenobarbital a fost efectuată utilizând serul rezultat în urma centrifugării sângelui, respectiv rotoarele de diagnostic VETSCAN Phenobarbital Profile (Zoetis, USA). Conform recomandărilor IVETF, în concordanță cu instrucțiunile oferite de către producător, intervalul de referință al dozei terapeutice a fost: 10-45 µg/ml, ideal 20-30 µg/ml. În cazul pacienților cu o concentrație în afara limitelor terapeutice, doza anticonvulsivantului a fost modificată astfel:

$$\text{Noua doză de Fb} = (\text{concentrația serică dorită} / \text{concentrația serică actuală}) \times \text{doza actuală de Fb (mg)}$$

c. Examinarea electroencefalografică

Achiziția EEG a fost realizată cu ajutorul aparatului Neurofax S, MEB 9400K (Nihon Kohden, Tokio, Japonia) și a electrozilor de tip ac plasați subcutanat, în montaj bipolar utilizând 12 canale, respectând protocoalele

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

descrise în literatura de specialitate. Parametrii utilizați pentru înregistrarea EEG au fost reprezentați de: sensibilitate 75 mV, constantă timp 0.3 s, filtru pass-down 70 Hz, filtru pass-up 30 Hz, impedanță electrozi <10 Ω . Pentru a obține liniște operatorie și un traseu electroencefalografic cu un număr redus de artefacte pe o durată de minim 20 de minute, pacienții au fost sedați cu medetomidină (Domitor, Orion Pharma, Finlanda), administrată intravenos în doză de 10-40 mcg/kg (figura VI.1). Inițial a fost realizată analiza vizuală EEG în vederea identificării descărcărilor periodice interictale. Ulterior, pentru canalul F3-F4 au fost selectate 5 epoci a câte 5 secunde, libere de artefacte, analizate din punct de vedere cantitativ (qEEG), respectiv al distribuției puterii relative a benzilor de frecvență, conform tehnicilor descrise în literatura actuală (Bochenska et al., 2014; García-López et al., 2021; Morita et al., 2002).



Figura VI.1 Realizarea unei electroencefalografii; pacientul este sedat, așezat în decubit sterno-abdominal, cu electrozii montați la nivelul scalpului, conectați la cuibul de înregistrare și la unitatea centrală (original)

Figure VI.1 Performing an electroencephalography; the patient is sedated, placed in sterno-abdominal recumbency, with the electrodes placed on the scalp, connected to the nest and the central unit (original)

6.1.3. Rezultate și discuții

În urma selecției pacienților conform criteriilor de includere, șase pacienți au fost luați în studiu. În vederea stabilirii eficienței terapeutice au fost înregistrate date precum frecvența, intensitatea și durata episoadelor convulsive la debutul bolii. Pentru 4/6 câini administrarea de lungă durată a fenobarbitalului a dus la obținerea statusului de liber de atacuri convulsive

generalizate tonico-clonice. Pentru un pacient a fost notată o scădere a intensității, respectiv dezvoltarea de episoade focale în locul celor generalizate, iar pentru un alt pacient frecvența episoadelor a scăzut de la 2 episoade pe lună la un episod la 2 luni (tabel VI.1).

Tabel VI.1 Caracteristicile atacurilor convulsive la pacienții epileptici
Tabel IV.1 Characteristics of seizures in epileptic patients

Pacient	Lord	Bită	Mike	Kimi	Uzy	Bruno
Frecvență (debut)	1 episod/ 1-2 luni	1 episod/ 3 luni	2 episoade /1 lună	2 episoade/ 1 lună	3 episoade/ săptămână	2 episoade/ 1 lună
Intensitate (debut)	EGTC	EGTC	EGTC	EGTC	EGTC	EGTC
Durață (debut)	3 min.	± 4-5 min.	2 min.	± 1 min.	± 5 min.	± 5 min.
Concentrație serică Fb	23,5 ug/ml	33.6 ug/ml	9 ug/ml	24,7 ug/ml	20 ug/ml	17 ug/ml
Eficiență terapeutică:	↓ intensitate ≥ 50%	Liber de EGTC	Liber de EGTC	Liber de EGTC	Liber de EGTC	↓ frecvență ≥ 50%

Legendă:

Fb - fenobarbital

EGTC - episoade generalizate tonico-clonice

Analiza vizuală EEG

Pentru a obține o sedare ușoară și cu un număr redus de artefacte, cei 6 pacienți au fost sedați cu medetomidină, agonist al receptorilor α_2 similar xilazinei, dar cu o selectivitate de 10 ori mai mare în comparație cu aceasta. Conform literaturii de specialitate, medetomidina reprezintă o medicație cu un impact redus asupra morfologiei și frecvenței undelor de activitate electrică, eliminând eficient artefactele concomitent cu evidențierea descărcărilor epileptice (Itamoto ș.a., 2002; Stanciu ș.a., 2015). Ca urmare, au fost identificate rare artefacte musculare, precum și de mișcare a ochilor (figura VI.2).

Analiza EEG a fost efectuată în montaj bipolar, nomenclatorul electrozilor fiind similar cu cel descris de sistemul 10-20 din medicina umană (Ko ș.a., 2024; Tepper și Shores, 2014; Utsugi ș.a., 2020; Wrzosek ș.a., 2017)., Au fost regăsite evenimente tranzitorii fiziologice precum fusuri de

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

somn (figura VI.3) și unde vertex (figura VI.4), dar și ritm delta suprainpus, aspect frecvent întâlnit în cazul pacienților sub sedare (figura VI.5).

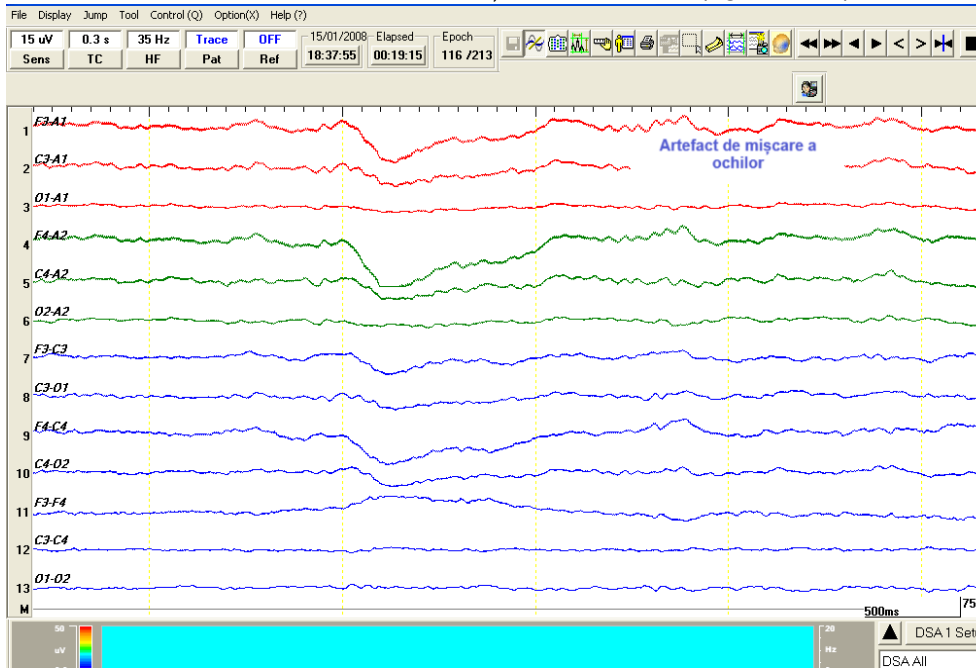


Figura VI.2 Traseu EEG pe 5 secunde; artefacte de mișcare a ochilor detectabile pe canalele frontale (original)

Figure VI.2 EEG trace for 5 seconds; eye movement artifacts detectable on frontal channels (original)

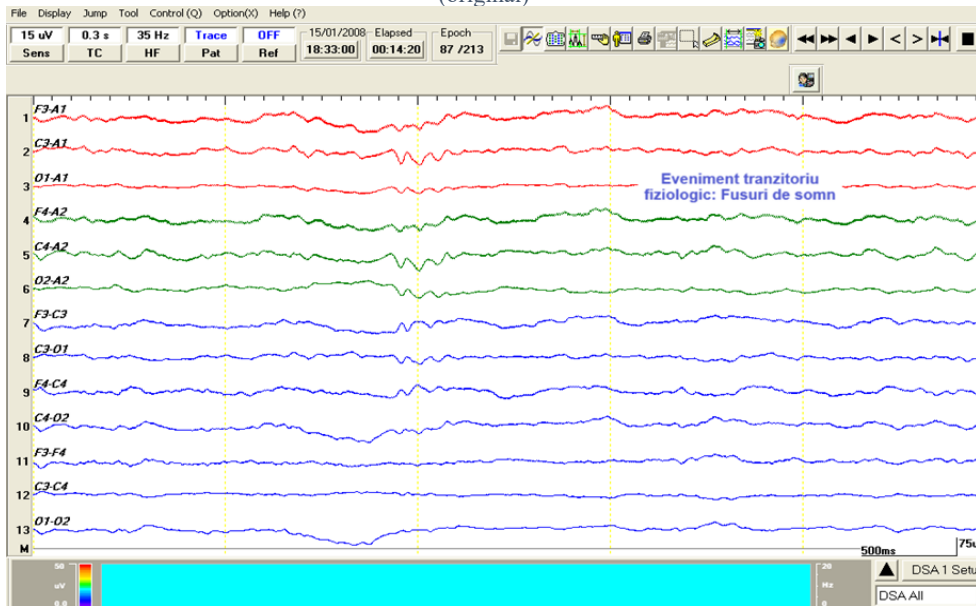


Figura VI.3 Traseu EEG pe 5 secunde; evenimente tranzitorii fiziologice: fusuri de somn, identificabile în mod special în montaj monopolar (original)

Figure VI.3 EEG trace for 5 seconds; transient physiological events: sleep spindles, especially observed in monopolar montage (original)

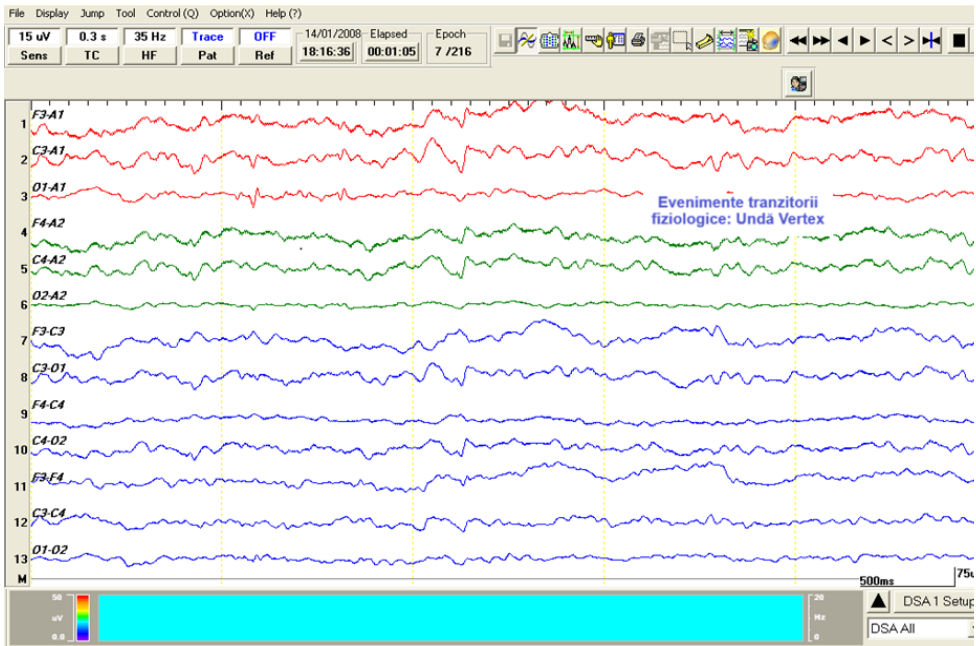


Figura VI.4 Traseu EEG pe 5 secunde; evenimente tranzitorii fiziologice: undă V (vertex) (original)

Figure VI.4 EEG trace for 5 seconds; transient physiological events: vertex wave (original)

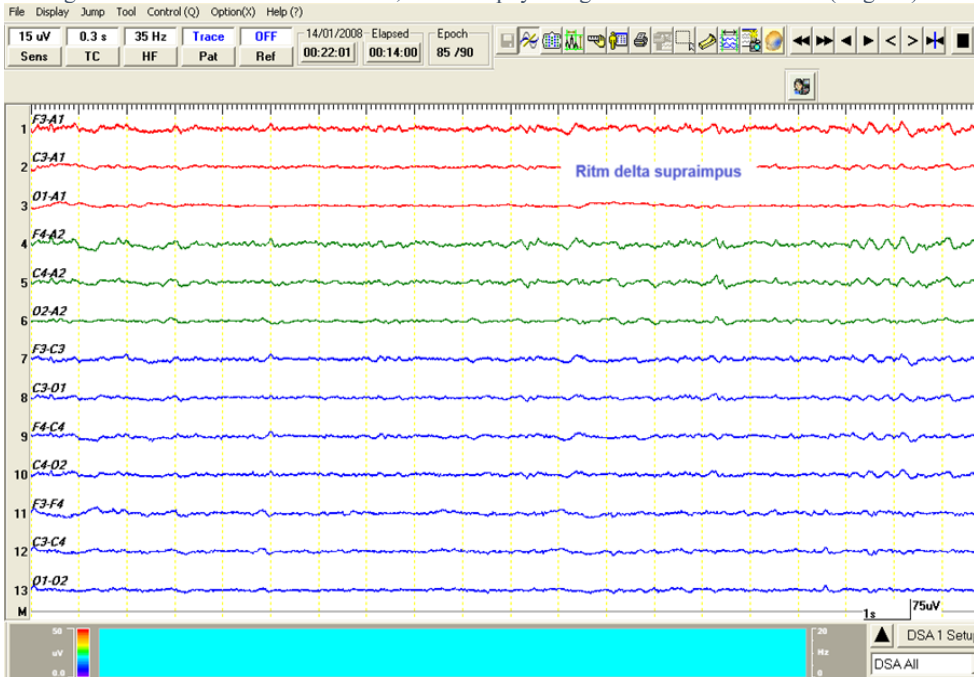


Figura VI.5 Traseu EEG pe 20 de secunde. În ultimele 3 secunde de înregistrare se observă prezența suprapusă a ritmului delta, aspect frecvent întâlnit în cazul utilizării sedativelor (original)

Figure VI.5 EEG trace for 20 seconds. In the last 3 seconds of recording a superimposed delta frequency can be observed, a common finding in patients under sedation (original)

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Descărcările periodice interictale (DPI) au fost observate în cazul tuturor pacienților și au fost reprezentate de vârf (figura VI.8), vârf-undă (figurile VI.6, VI.9) și unde lente ascuțite (figura VI.7), fără a identifica prezența polivârfurilor. Din grupul DPI, vârfurile au fost cel mai frecvent regăsite grafoelemente (71,87% din totalul DPI), urmate de undele ascuțite (21,87% din totalul DPI) și complexe vârf-undă (6,25% din totalul DPI) (tabel VI.2) .

Tabel VI.2 Grafoelementele înregistrate la pacienții cu activitate convulsivă
Table VI.2 Graphoelements recorded in epileptic patients

Pacient	Număr grafoelemente/înregistrare (20-30 minute)				
	Vârf	Vârf-Undă	Undă ascuțită	Polivârfuri	Total
21006/Mike	2	0	3	0	5
22164/Bita	10	0	1	0	11
10365/Lord	2	2	1	0	5
20445/Uzy	3	0	1	0	4
19727/Kimi	5	0	1	0	6
22274/Bruno	1	0	0	0	1
Total	23	2	7	0	32

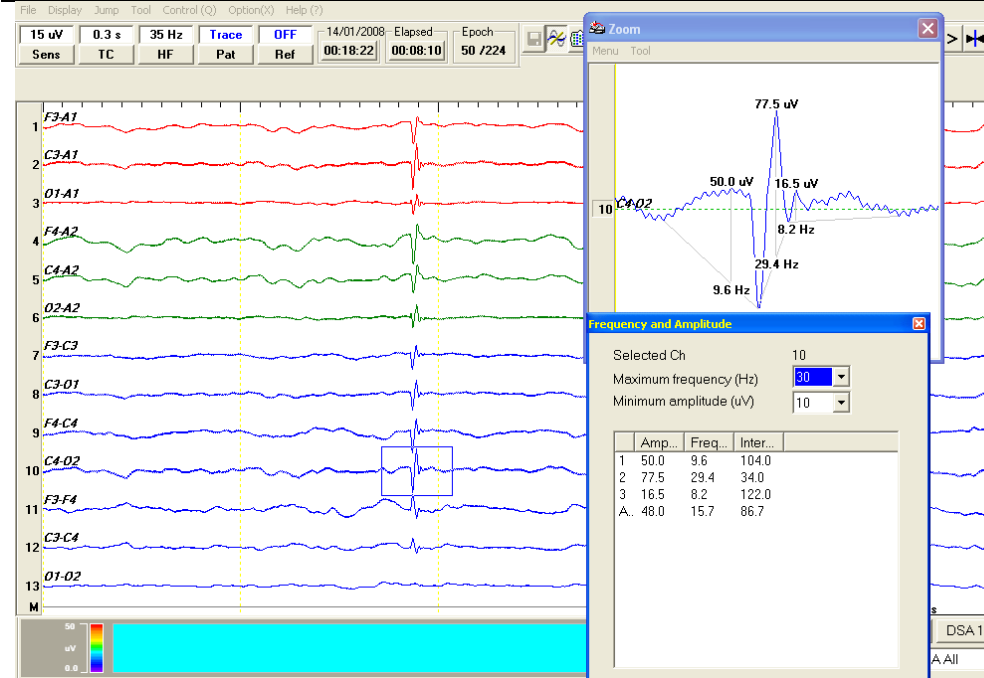


Figura VI.6 Traseu EEG pe 5 secunde; descărcare epileptică interictală de tip vârf-undă, regăsită predominant la nivel frontal și central (original)

Figure VI.6 EEG trace for 5 seconds; interictal epileptic discharge with a spike-wave morphology, found in the frontal and central channels (original)

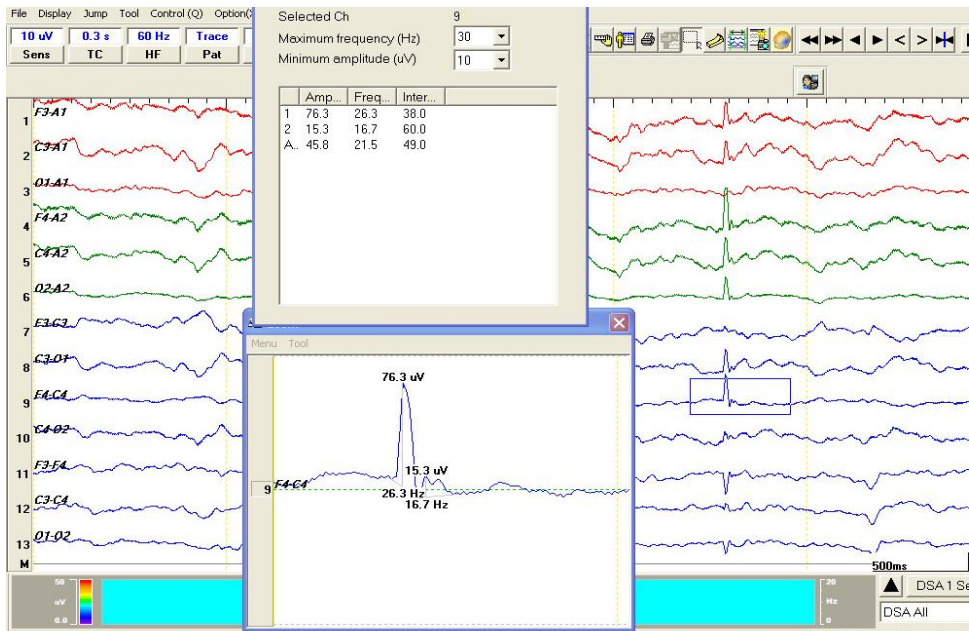


Figura VI.7 Traseu EEG pe 5 secunde; descărcare epileptică interictală de tip undă ascuțită, regăsită predominant la nivel frontal (original)
 Figure VI.7 EEG trace for 5 seconds; interictal epileptic discharge with a sharp wave morphology, found in the frontal channels (original)

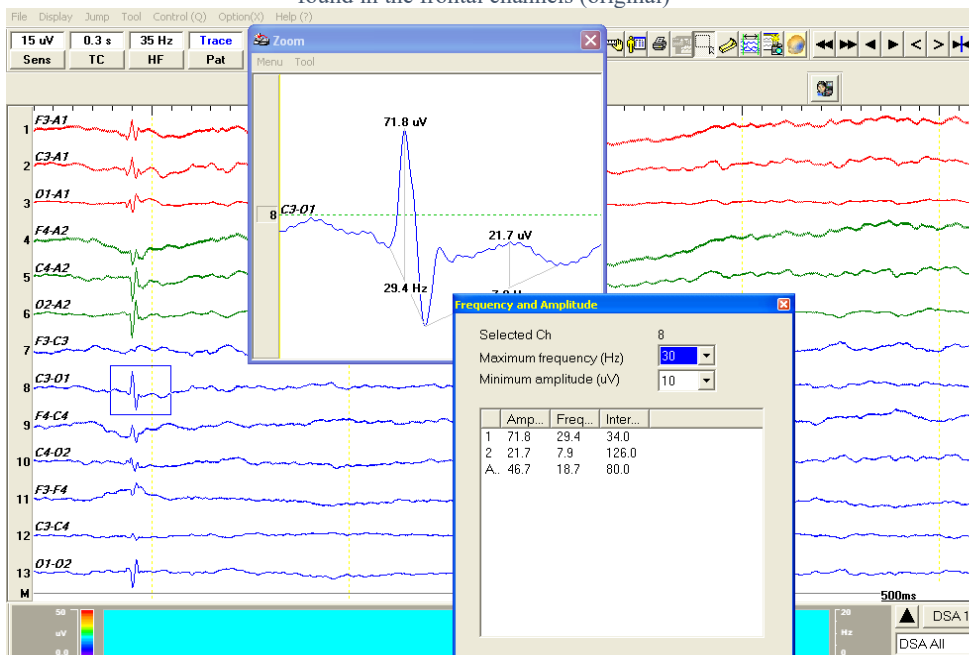


Figura VI.8 Traseu EEG pe 5 secunde; descărcare epileptică interictală de tip vârf, regăsită predominant la nivel occipital (original)
 Figure VI.8 EEG trace for 5 seconds; interictal epileptic discharge with a spike morphology, found in the occipital channels (original)

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

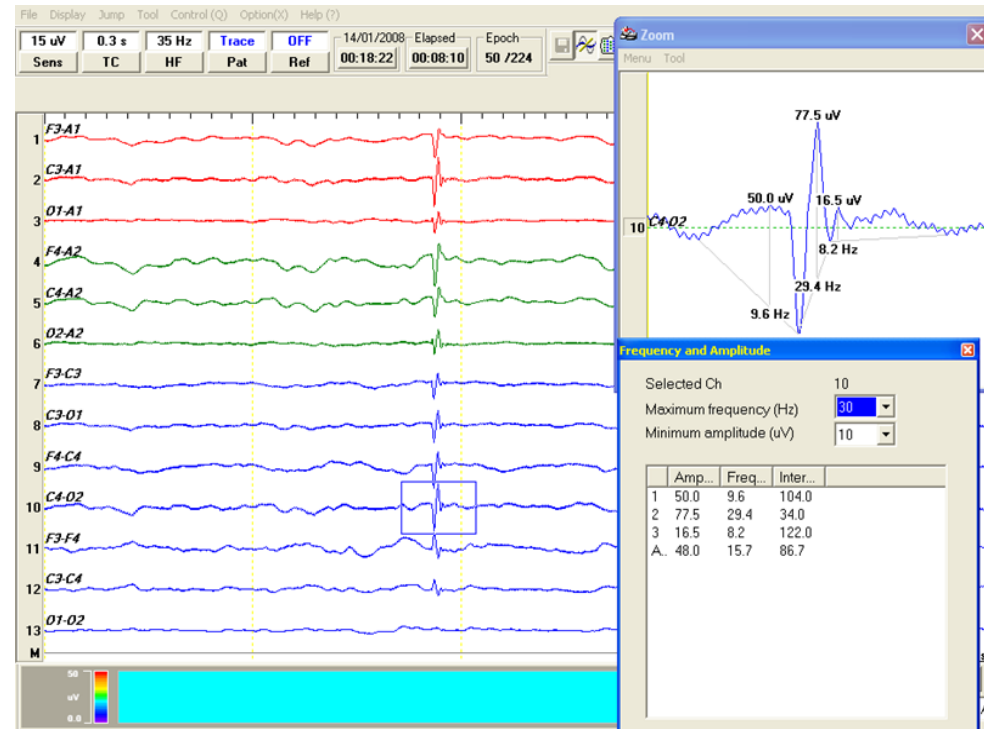


Figura VI.9 Traseu EEG pe 5 secunde; descărcare epileptică interictală de tip vârf-undă, regăsită predominant la nivel frontal și central (original)

Figure VI.9 EEG trace for 5 seconds; interictal epileptiform discharge with a spike-wave morphology, found in the frontal and central channels (original)

Analiza cantitativă EEG

În cazul tuturor pacienților luați în studiu activitatea de fond a fost reprezentată predominant de ritmurile beta (50,43%) și alfa (37,09%). Ritmurile teta (11,58%) și delta (0,90%) au fost slab reprezentate (tabel VI.3).

Tabel VI.3 Distribuția benzilor de frecvență la pacienții epileptici
Table VI.3 Distribution of frequency bands in the epileptic patients

Benzi de frecvență	Pacient	Procent benzi de frecvență/ număr epoci					Medie	Frecvență medie benzi de activitate
		Epoca 1	Epoca 2	Epoca 3	Epoca 4	Epoca 5		
δ (0-4 Hz)	Biță	0%	0%	0%	0%	1,78%	1,78%	0,90%
(Delta)	Mike	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
	Kimi	3,63	3,70%	0%	0%	0%	3,66%	
	Uzy	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
	Lord	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
	Bruno	0%	0%	0%	0%	0%	0%	

Θ (4-8 Hz)	Biță	9,61%	11,86%	19,60%	8,47%	8,92%	11,69%	11,58%
(Teta)	Mike	9,23%	5,79%	10%	19,60%	14,75%	11,87%	
	Kimi	12,72	12,96%	5,79%	0%	11,66%	8,62%	
	Uzy	21,42%	16,98%	14,81%	27,65%	20%	20,17%	
	Lord	7,57%	8,33%	16,07%	13,79%	8,33%	10,81%	
	Bruno	4,54%	8,82%	6,45%	7,57%	18,86%	9,24%	
α (8-12 Hz)	Biță	48,07%	35,59%	41,17%	44,06%	44,64%	42,70%	37,09%
(Alfa)	Mike	24,61%	28,98%	38,33%	41,17%	31,14%	32,84%	
	Kimi	34,54%	27,77%	20,28%	35,93%	36,66%	31,03%	
	Uzy	32,14%	41,50%	46,29%	40,42%	46%	41,27%	
	Lord	39,39%	48,33%	39,28%	37,93%	30%	38,98%	
	Bruno	42,42%	26,47%	41,93%	30,30%	37,73%	35,77%	
β (13-30 Hz)	Biță	42,30%	52,54%	39,21%	47,45%	44,64%	45,22%	50,43%
(Beta)	Mike	66.15%	65,21%	53,33%	39,21%	54,09%	55,59%	
	Kimi	49,09%	55,55%	73,91%	64,06%	50,81%	58,08%	
	Uzy	46,42%	41,50%	38,88%	31,92%	34%	38,54%	
	Lord	53,03%	43,33%	44,64%	48,27%	61,66%	50,18%	
	Bruno	53,03%	64.70%	51,61%	62,12%	43,39%	54,97%	

Eficiența terapeutică a fost evaluată paraclinic prin intermediul analizei EEG. Toți pacienții cu epilepsie idiopatică canină au prezentat descărcări periodice interictale reprezentate predominant de vârfuri, urmate de unde ascuțite. Un procent scăzut de grafoelemente a fost reprezentat de complexe vârf-undă, în timp ce prezența polivârfurilor nu a fost detectată în cadrul înregistrărilor. Aceste rezultate sunt în concordanță cele obținute de Itamoto ș.a. (2002), Stanciu ș.a. (2015) și Wrzosek ș.a. (2017), conform cărora majoritatea pacienților diagnosticați cu epilepsie canină idiopatică prezintă o activitate cerebrală electrică anormală, manifestată prin apariția frecventă a grafoelementelor interictale. La momentul actual se consideră faptul că DPI își au originea în epuizarea interneuronilor, secundară depolarizărilor repetate, urmată de dezinhibiția potențialelor locale adiacente, care permite sincronizarea și generarea unor descărcări ample (identificate pe EEG drept DPI) (Kalamangalam și Slater, 2015; Rubinos ș.a., 2018). Pe parcursul tratamentului există posibilitatea apariției unor modificări morfologice ale DPI traduse prin transformarea grafoelementelor complexe

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

(de exemplu de tip vârf-undă) în elemente singulare, cu morfologie simplă (de exemplu vârfuri). Acest aspect poate fi corelat cu restabilirea conexiunilor sinaptice apropiate limitelor fiziologice. Drept consecință, simplificarea morfologiei DPI-urilor este corelată cu existența unui cortex mai puțin epileptogenic, cu un grad crescut de stabilitate (Knipe ș.a., 2023). Suplimentar, în cadrul analizei vizuale a fost identificată o prevalență crescută a activității de fundal de tip voltaj crescut-frecvență scăzută joasă (HVLF- high-voltage low-frequency), evidențiată și de Wrzosek ș.a. (2017), și Jeserevics ș.a. (2007), completând că inclusiv în cazul lotului de câini control, activitatea este dominată de ritmuri cu voltaj crescut și frecvență scăzută (HVLF- high-voltage low-frequency), respectiv teta și delta.

În ceea ce privește studiul activității de fundal, Pellegrino și Gómez Álvarez (2023) au evidențiat că, sub efectul xilazinei, activitatea bioelectrică cerebrală a câinilor sănătoși cu vârstă mai mare de un an este dominată de benzile teta și alfa. Conform studiului realizat de Bochenska ș.a. (2014), în cazul pacienților epileptici pentru care a fost utilizat același tip de sedare, ulterior inițierii monoterapiei cu fenobarbital, aceștia au prezentat scăderea puterii relative a benzilor de frecvență delta (de 73% la 53%), simultan cu o creștere a puterii relative a benzilor de frecvență teta, alfa și beta. Prin corelarea acestor rezultate se poate afirma că modificările puterilor relative de frecvență identificate nu sunt asociate cu evoluția sindromului epileptiform, dar au apărut ca urmare a inițierii terapiei anticonvulsivante.

În cadrul studiului de față, cea mai mare putere relativă a fost identificată pentru benzile de frecvență beta (50,43%) și mai apoi alfa (37,09%), cu o prevalență redusă a benzilor de frecvență teta (11,58%), respectiv delta (0,90%). Deși analiza qEEG a fost efectuată doar pentru canalele corespondente lobilor frontali și sub efectul medetomidinei, rezultatele acestei cercetări sunt similare celor obținute de Bochenska ș.a. (2014) privind activitatea corticală globală. Drept urmare, investigarea traseelor corespondente lobilor frontali poate fi suficientă pentru caracterizarea activității bioelectrice cerebrale, dacă aceasta cuprinde, suplimentar analizei vizuale, și analiza cantitativă.

6.1.4. Concluzii parțiale

Studiile de qEEG realizate pe canalele frontale pot fi suficiente pentru interpretarea activității bioelectrice globale.

Sedarea chimică cu medetomidină este eficientă în eliminarea artefactelor și nu influențează apariția grafoelementelor patologice sau analiza activității de fond.

Identificarea descărcărilor periodice interictale cu morfologie simplă pe o activitate de fundal predominant beta, este compatibilă cu un grad scăzut de activitate epileptogenă corticală.

6.2. Impactul fenobarbitalului asupra factorilor care influențează calitatea vieții

6.2.1. Introducere

Fenobarbitalul reprezintă anticonvulsivantul de primă intenție utilizat ca monoterapie în epilepsia cronică (Bhatti et al., 2015). Deși eficacitatea sa drept monomedicație este aproximată la 70-80%, administrarea cronică predispune la apariția mai multor efecte secundare pe termen scurt și lung (Podell ș.a., 2016). Peste 50% dintre pacienți experimentează efectele secundare ale terapiei, reprezentate pe de o parte de efecte tranzitorii, întâlnite adesea în primele 14 zile de administrare și exprimate din punct de vedere clinic prin schimbări comportamentale precum sedare, agitație sau hiperexcitabilitate, și pe de altă parte de efectele adverse cronice, cel mai frecvent raportate fiind polidipsia (cu risc de dezvoltare a polidipsiei psihogene asociate poliuriei) și polifagia (Boothe ș.a., 2012; Chang ș.a., 2006; Charalambous ș.a., 2016; Fredsø ș.a., 2016; Tipold ș.a., 2015; Hamers ș.a., 2023; Podell ș.a., 2016; Wessmann ș.a., 2016). Conform Packer și Volk (2015), cumulul de efecte adverse, în mod special polifagia și scăderea nivelului de activitate fizică, predispune la apariția obezității în rândul pacienților sub tratament cu medicație anticonvulsivantă (Shihab ș.a., 2011). La rândul ei, obezitatea afectează calitatea vieții pacientului prin predispoziția de a dezvolta comorbidități asociate creșterii în greutate (German, 2006), cu un impact negativ asupra calității vieții (Packer ș.a., 2018; Rutherford ș.a., 2012). Rezumând, impactul epilepsiei idiopatice canine este reflectat atât de frecvența episoadelor convulsive, cât și de severitatea comorbidităților apărute (Watanangura ș.a., 2022).

Din această perspectivă, literatura de specialitate menționează apariția tulburărilor comportamentale apărute la pacienții cu epilepsie canină idiopatică (Levitin ș.a., 2019; Packer ș.a., 2018; Shihab ș.a., 2011; Watson ș.a., 2018), însă până la momentul actual nu a putut fi stabilită o relație clară de cauzalitate între dezvoltarea unui comportament compulsiv (de exemplu mersul sau vocalizarea ritmică, polifagia compulsivă) și terapia anticonvulsivantă. În absența existenței unei conexiuni între apariția unor perturbări comportamentale de tip compulsiv și creșterea ingestiei de hrană, accentuarea apetitului alimentar sau hidric ar putea fi legată de modificarea ratei metabolice și implicit dezechilibrul hormonilor regulatori ai apetitului,

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

precum leptina și grelina. O altă posibilă cauză este reprezentată de efectul cumulativ al acestor modificări, analog al apariției tulburărilor psihice întâlnite pe fondul ruperii echilibrului dintre grelină și leptină în medicina umană (Zarouna ș.a., 2015) (figura VI.10).

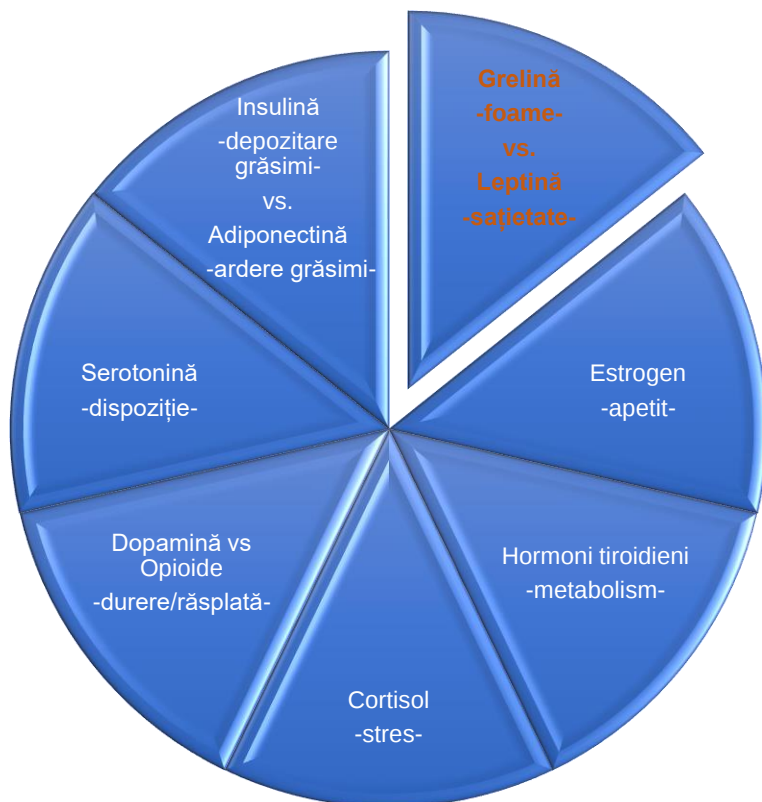


Figura VI.10 Factorii care influențează apetitul alimentar (după Zarouna, 2015)

Figure VI.10 Factors that influence food appetite (after Zarouna, 2015)

Leptina și grelina reprezintă doi hormoni importanți implicați în reglarea indicelui de masă corporală și a apetitului alimentar, ambii cu origine periferică și influență în cascadă asupra hipotalamusului (Gluck ș.a., 2017; Klok ș.a., 2007) (figura VI.11).

Grelina, o neuropeptidă orexigenică (28-aminoacizi), sintetizată de către celulele endocrine la nivelul mucoasei gastrice și de către neuronii hipotalamici, deține un rol de ligand endogen al receptorului tip 1a al hormonului de creștere (GHS-R1a), a cărui eliberare de la nivelul glandei pituitare o stimulează. De asemenea, GHSR-1a este regăsit în multiple regiuni ale sistemului nervos central, în mod special la nivelul hipotalamusului și al hipocampusului (Ge ș.a., 2017; Varrasi ș.a., 2014).

Grelina modulează activarea expresiei neuropeptidei orexigenice NPY și a proteinei agouti-related la nivel hipotalamic, având drept rezultat stocarea de energie și lipide și ulterior stimularea leptinei (Abdalla, 2015). Drept consecință, nivelul seric al grelinei crește simultan cu instaurarea senzației de foame și scade după hrănire.

Leptina, un alt hormon peptidic, este secretată predominant de țesutul adipos și secundar de stomac, epiteliu mamar, placentă și cord, cu rolul de a oferi hipotalamusului informații referitoare la statusul stocării energetice, în vederea reducerii ingestiei de hrană și a creșterii consumului de energie (Klok ș.a., 2007). Suplimentar, secreția de leptină este direct influențată de comportamentul alimentar, astfel încât supra-alimentarea, pe termen scurt sau lung, conduce la creșterea nivelului seric de leptină și apariția fenomenului de rezistență la leptină asociat obezității și rezistenței la insulină (Diano și Horvath, 2008; Hamed, 2007; Klok ș.a., 2007).

Cercetările experimentale efectuate pe șoareci au evidențiat faptul că leptina și grelina traversează bariera hematoencefalică și ajung la nivelul hipotalamusului, centrul reglării greutății corporale datorită controlului ingestiei de hrană. La acest nivel, grelina activează neuropeptida NPY, blocând astfel acțiunea leptinei (Klok ș.a., 2007; Rhea ș.a., 2018).

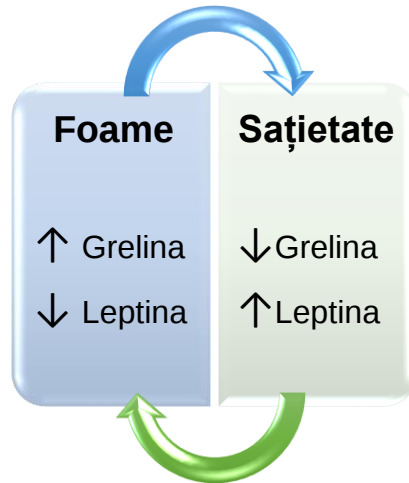


Figura VI.11 Modificările leptinei și grelinei în funcție de apetitul alimentar

Figure VI.11 Leptin and ghrelin changes according to food appetite

În medicina umană, administrarea cronică a medicației antiepileptice, în mod special a acidului valproic, cel mai frecvent utilizat și studiat anticonvulsivant, este asociată cu modificări ale greutății corporale (Çiçek ș.a., 2018; Greco ș.a., 2005; Sachdev, 2024). Ca urmare, cercetările au demonstrat că pacienții epileptici aflați sub efectul valproatului devin

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

supraponderali, instalarea obezității fiind asociată cu un nivel plasmatic crescut al leptinei și scăzut al grelinei (Berilgen ș.a., 2006). Ulterior, Erkeç ș.a. (2021) au demonstrat că nivelul seric al grelinei este mai scăzut la pacienții epileptici umani refractari la medicație. Din acest motiv a fost ridicată întrebarea dacă administrarea grelinei poate fi privită ca potențială terapie anticonvulsivantă (Buckinx ș.a., 2021; Ge ș.a., 2017; Portelli ș.a., 2012). În ciuda progreselor realizate în rândul pacienților umani și a animalelor de laborator (Oztas ș.a., 2021), în medicina veterinară variațiile serice ale grelinei și leptinei au fost investigate doar în managementul obezității și al apetitului alimentar (Majchrzak ș.a., 2012; Rhodes ș.a., 2017; Yilmaz ș.a., 2007; Yokoyama ș.a., 2005).

În medicina veterinară, până la momentul actual, concentrațiile acestor neuropeptide la pacienții epileptici aflați sub tratament cu diferite medicamente anticonvulsivante nu au fost studiate. Prin urmare, cercetarea prezintă a urmărit determinarea impactului fenobarbitalului asupra nivelului seric al grelinei și leptinei la câinii sub monoterapie anticonvulsivantă cronică, în corelație cu factorii care influențează calitatea vieții pacientului (figura VI.12).

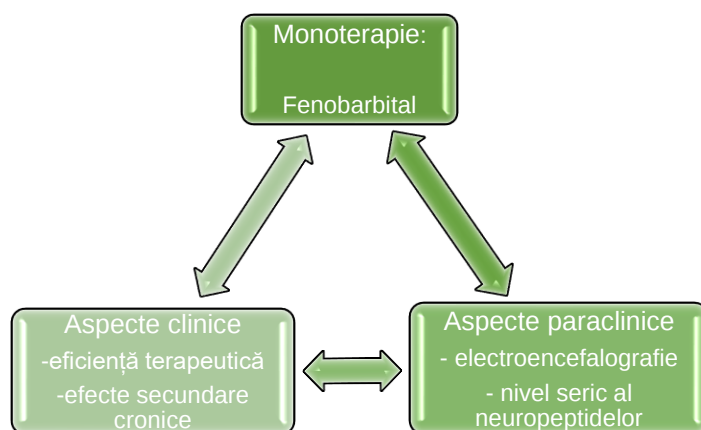


Figura VI.12 Relația de cauzalitate medicație-efect terapeutic
Figure VI.12 Causality relationship medication-therapeutic effect

6.2.2. Material și metodă

a. Selecția cazurilor

În cadrul acestui studiu au fost incluși pacienți canini, prezentați în cadrul Serviciului de Neurologie, Clinica Medicină Internă, Facultatea de Medicină Veterinară din Iași (IULS), în perioada septembrie 2022- decembrie 2023. Datele pacienților au fost înregistrate în fișa fizică de observație și în registrul digital. Au fost incluși doar pacienții cu un istoric de minim două

atacuri convulsive neprovocate generalizate la un interval mai mare de 24 de ore care au îndeplinit integral primului grad de încredere conform International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF): consultație clinică generală și neurologică, hemoleucogramă, profil biochimic sanguin (suplimentar a fost realizată și dozarea proteinei C reactive), analiză de urină, radiografie toracică, ecografie abdominală și examen cardiologic sumar (electrocardiogramă și determinarea tensiunii arteriale sistemice). Evoluția clinică a pacienților, precum și efectuarea opțională a gradului II, dar obligatorie a gradului III au facilitat stabilirea diagnosticului de epilepsie idiopatică.

Un al doilea criteriu de includere a fost reprezentat de administrarea cronică a monomedației cu fenobarbital, însoțită de monitorizarea concentrației serice pentru a asigura doza terapeutică. Astfel, în cadrul pacienților epileptici au fost incluse două grupuri de pacienți: pacienții diagnosticați cu epilepsie idiopatică canină incluși în studiul anterior, și pacienți cu epilepsie canină, posibil idiopatică dar fără excluderea altor cauze, pentru care nu au fost realizate monitorizări periodice sau analiza EEG.

Deoarece literatura de specialitate de la momentul actual nu oferă date concise referitoare la valorile fiziologice ale neuropeptidelor grelină și leptină, pentru a stabili variabilitatea concentrațiilor în cazul pacienților aflați sub terapie a fost necesară includerea în studiu a altor două loturi de pacienți: lot câini martor și lot câini geriatrici (figura VI.13).

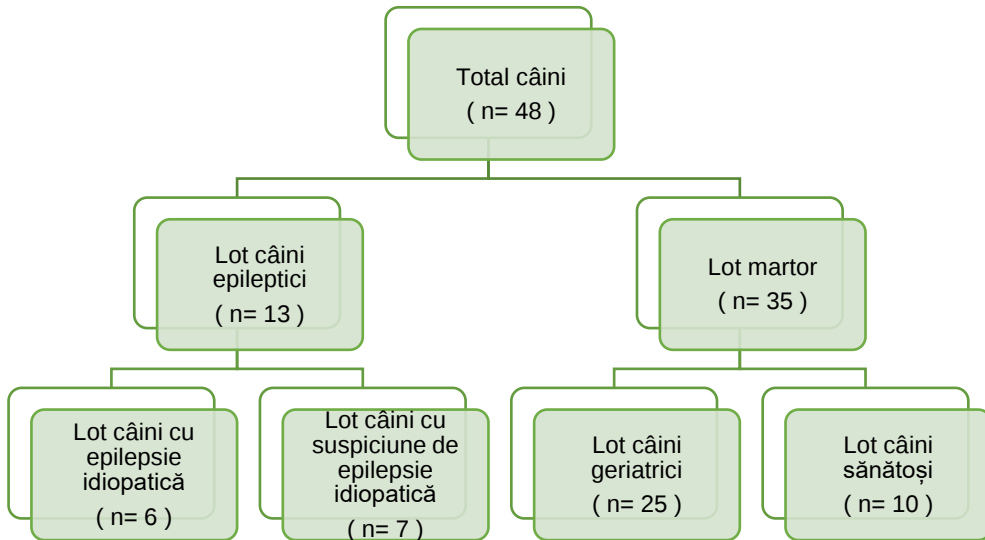


Figura VI.13 Distribuția pacienților în funcție de categorie
Figure VI.13 Distribution of patients according to the category

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

b. Caracteristici individuale și efecte secundare cronice

În cazul tuturor pacienților au fost înregistrate în foaia de examinare date precum greutatea corporală, scorul de masă corporală în concordanță cu talia pacientului (talie mică/ mijlocie/ mare), precum și efectele secundare cronice ale terapiei anticonvulsivante, respectiv apariția polifagiei, polidipsiei, poliuriei și scăderea nivelului de activitate fizică al pacienților.

c. Determinarea nivelurilor serice de grelină și leptină

Serul sanguin obținut prin centrifugarea probelor a fost stocat la o temperatură de -20° Celsius pentru o perioadă de maxim 6 luni (conform recomandărilor producătorului). Pentru determinarea grelinei și a leptinei au fost utilizate kit-urile Sandwich ELISA “ Dog-Appetite regulating hormone (GHRL) E2142D “ (Wuhan EIAab Science , China) cu limită de detecție 0,156-10 ng/ml, respectiv “Dog Leptin LS-F6147” (Wuhan EIAab Science, China) cu interval de detecție între 0,313-30 ng/ml. Pentru a valida rezultatele obținute, în cazul fiecărui kit ELISA a fost efectuată curba standard. Prelucrarea probelor a fost efectuată în conformitate cu instrucțiunile producătorului.

d. Colectarea și analiza datelor

Datele colectate au fost reprezentate de vârstă, sex, rasă, greutate corporală și indice de masă corporală, prezența comorbidităților, descrierea atacurilor convulsive, tipul și concentrația de anticonvulsivant utilizate, concentrația serică a grelinei și a leptinei, prezența descărcărilor periodice interictale, distribuția benzilor de frecvență cerebrală. Datele demografice și parametrii urmăriți au fost introduse în Microsoft Excel și analizate prin intermediul unui software statistic SPSS (IBM, USA). Au fost efectuate analiza descriptivă, precum și testul Kruskal-Wallis. Corelațiile dintre loturile de pacienți au fost realizate prin testele Pearson și Spearman, precum și teste non-parametrice precum Mann-Whitney și Wilcoxon; semnificația statistică a fost definită ca $p < 0,05$.

6.2.3. Rezultate și discuții

a. Lot pacienți – descrierea populației

Studiul a fost efectuat pe o cohortă de 48 pacienți încadrați în următoarele categorii: pacienți epileptici ($n = 13$) (tabel VI.4), pacienți geriatrici ($n = 25$) (tabel VI.5), lot martor ($n = 10$). Ulterior, pacienții epileptici

au fost subdivizați în pacienți epileptici cu EEG efectuat (n = 6), respectiv pacienți epileptici fără EEG efectuat (n = 7).

Tabel VI.4 Distribuția pacienților cu sindrom epileptiform
Table VI.4 Distribution of epileptic patients

Tip pacient	Rasă	Sex	Status reproductiv	Vârstă (ani)	Număr kg	BCS
E1	Bichon maltese	M	Necastrat	11	5	5
E2	Labrador Retriever	M	Necastrat	4	43	8
E3	Beagle	M	Necastrat	4	20	7
E4	Metis	F	Sterilizată	7	11	6
E5	Metis	M	Necastrat	9	12	5
E6	Ciobănesc german	M	Necastrat	9	32	5
E7	Pug	M	Necastrat	5	13	6
E8	Metis	F	Sterilizată	6	19	6
E9	Akita Inu	M	Necastrat	9	35	5
E10	Ciobănesc român corb	M	Necastrat	3	43	5
E11	Beagle	M	Necastrat	10	21	7
E12	Metis	M	Necastrat	17	8	6
E13	Bichon maltese	M	Necastrat	3	7	5

Legendă:

 - pacienți cu epilepsie idiopatică canină, pentru care a fost efectuat EEG

 - pacienți cu suspiciune de epilepsie idiopatică canină, fără EEG

E - pacient epileptic

BCS- scor masă corporală

Tabel VI.5 Distribuția pacienților geriatrici
Table VI.5 Distribution of geriatric patients

Tip pacient	Rasă	Sex	Status reproductiv	Vârstă (ani)	Număr kg.	BCS
G1	Metis	M	Necastrat	13	6	4
G2	Metis	M	Castrat	12	25	5
	Labrador					
G3	Retriever	F	Sterilizată	9	36	7
G4	Metis	M	Castrat	13	9	3
G5	Metis	F	Sterilizată	14	19	7
G6	Pechinez	M	Castrat	17	10	5
	Labrador					
G7	Retriever	M	Necastrat	10	45	8
G8	Bichon havanez	F	Nesterilizată	12	7	5

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

G9	Cocker Spaniel	F	Nesterilizată	12	10	3
G10	Bichon frise	F	Sterilizată	13	6	4
G11	Metis	F	Sterilizată	11	21	9
G12	Pudel	F	Nesterilizată	13	9	5
	Ciobănesc					
G13	german	M	Necastrat	11	35	6
G14	Amstaff	M	Castrat	10	21	5
G15	Fox Terrier	F	Sterilizată	8	6	5
	Dandle Dinmont					
G16	Terrier	M	Necastrat	10	10	5
	Labrador					
G17	Retriever	M	Necastrat	9	45	8
G18	Pug	M	Necastrat	7	11	5
G19	Yorkshire Terrier	M	Necastrat	11	6	7
G20	Metis	F	Sterilizată	13	10	7
G21	Amstaff	F	Sterilizată	15	33	7
G22	Bull Mastiff	M	Necastrat	9	56	5
G23	Metis	M	Necastrat	15	10	5
G24	Bichon havanez	F	Sterilizată	11	5	
	Labrador					
G25	Retriever	F	Nesterilizată	9	45	8

Legendă:

G - pacient geriatric

BCS – scor masă corporală

Scorul de masă corporală la includerea în studiu, atribuit în raport cu talia fiecărui pacient, a fost considerat ideal pentru 52% dintre pacienții geriatrici și 46,15% dintre toți pacienții epileptici (figura VI.14). Un BCS crescut moderat sau sever a fost observat la 40% dintre pacienții geriatrici și peste 50% dintre pacienții epileptici.

În privința categoriei de sex, lotul de pacienți geriatrici a fost relativ uniform (12 femele, 13 masculi). Privind distribuția pe sexe, lotul de pacienți epileptici a prezentat un procent net superior de masculi, respectiv de 84,6% (11/13 pacienți) (figura VI.15). O distribuție identică a fost obținută și în privința statusului reproductiv (figura VI.16).

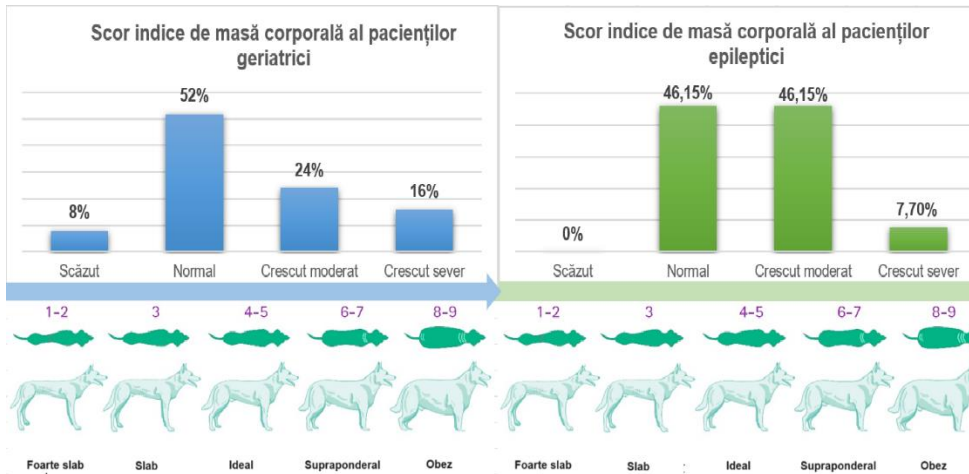


Figura VI.14 Distribuția scorului de masă corporală în loturile de pacienți geriatrici și epileptici
Figure VI.14 Distribution of body mass score in the geriatric and epileptic patients

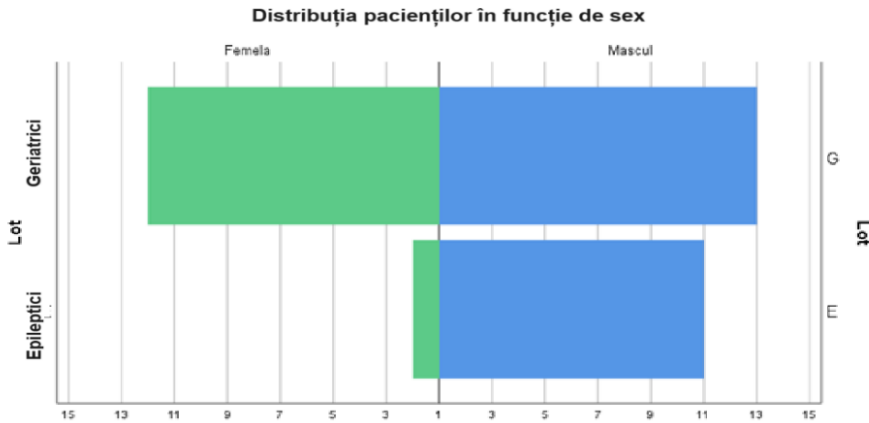


Figura VI.15 Distribuția pacienților în funcție de sex
Figure VI.15 Distribution of patients by sex

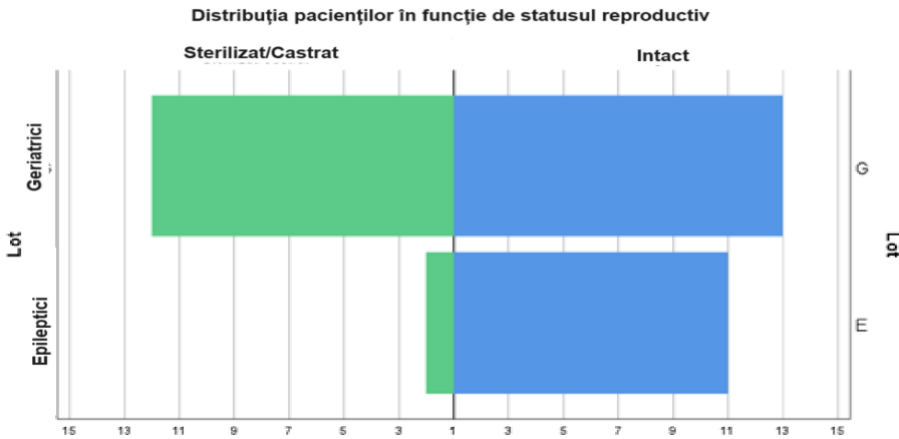


Figura VI.16 Distribuția pacienților în funcție de statusul reproductiv
Figure VI.16 Distribution of patients by reproductive status

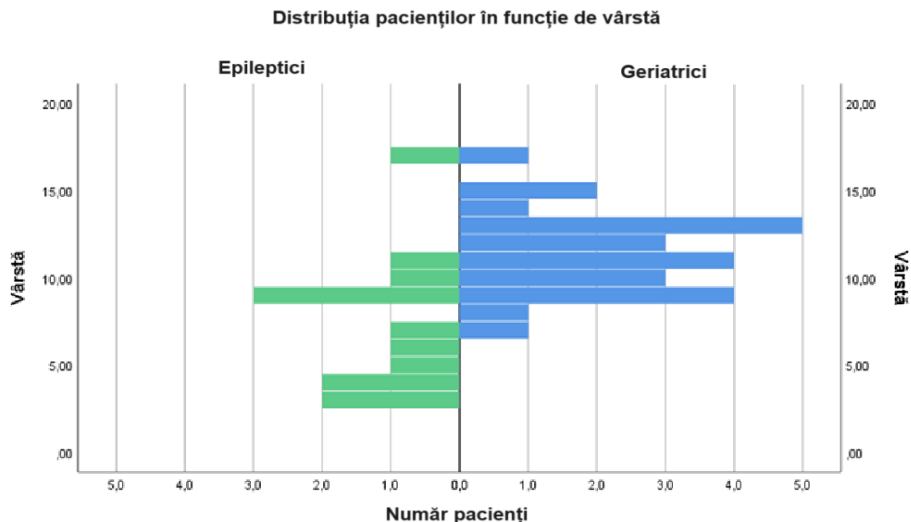


Figura VI.17 Distribuția pacienților în funcție de vârstă

Figure VI.17 Distribution of patients by age

Vârsta medie a pacienților cu epilepsie canină a fost de 7,4 ani, respectiv de 11,5 ani pentru pacienții geriatrici (figura VI.17). Cu toate acestea, este necesar de menționat faptul că a fost luată în considerare vârsta la care pacienții au fost încadrați în acest studiu, vârsta de debut a epilepsiei fiind implicit mai mică.

b. Caracteristici individuale și efecte secundare cronice

Pentru lotul de pacienți cu epilepsie canină idiopatică au fost înregistrate informațiile privind cele mai comune efecte secundare cronice. Astfel, 5/6 câini au prezentat o creștere în greutate de la momentul inițierii medicației. Cu toate acestea, conform relatărilor proprietarilor, doar 2/6 pacienți au consumat o cantitate crescută de hrană sau de apă și doar pentru un pacient a fost raportat un nivel scăzut de activitate fizică (tabel VI.6).

Tabel VI.6 Efectele secundare cronice observate la pacienții epileptici sub fenobarbital

Tabel VI.6 Chronic side effects observed in epileptic patients under phenobarbital

Pacient	Lord	Biță	Mike	Kimi	Uzy	Bruno
Creștere în greutate	+ 2,5 kg	+1,4 kg	-	+2,5 kg	+1 kg	+2,8 kg
Apetit alimentar/hidric	+	-	-	-	-	+
Sedentarism	-	-	-	+	-	-

Legendă:

+ - parametru crescut

- - parametru nemodificat

c. Determinarea nivelurilor serice de grelină și leptină

Inițial au fost stabilite nivelurile serice ale grelinei și leptinei pentru fiecare lot de pacienți. Lotul de pacienți cu epilepsie canină fără EEG a prezentat cea mai crescută valoare a leptinei, prin comparație cu valoarea cea mai scăzută înregistrată pentru lotul de pacienți cu epilepsie canină idiopatică. În cazul grelinei, valoarea cea mai scăzută a fost observată în rândul pacienților geriatrici, iar grupul de câini epileptici fără EEG a prezentat cea mai crescută concentrație (tabel VI.7; figura VI.18).

Tabel VI.7 Valoriile medii ale leptinei și grelinei în cadrul grupurilor
Table VI.7 Mean values of leptin and ghrelin by groups

Variabilitatea concentrațiilor medii ale leptinei și grelinei în funcție de grup				
Valoare Medie $\pm$ SD	Lot pacienți cu epilepsie fără EEG	Lot pacienți cu epilepsie cu EEG	Lot pacienți geriatric	Lot pacienți control
Leptină	1,35516 $\pm$ 0,5611 ng/ml	0,12258 $\pm$ 0,1493 ng/ml	0,29773 $\pm$ 0,338 ng/ml	0,34498 $\pm$ 0,663 ng/ml
Grelină	1,48182 $\pm$ 0,8712 ng/ml	1,16676 $\pm$ 0,6195 ng/ml	0,29773 $\pm$ 0,338 ng/ml	1,22440 $\pm$ 0,674 ng/ml

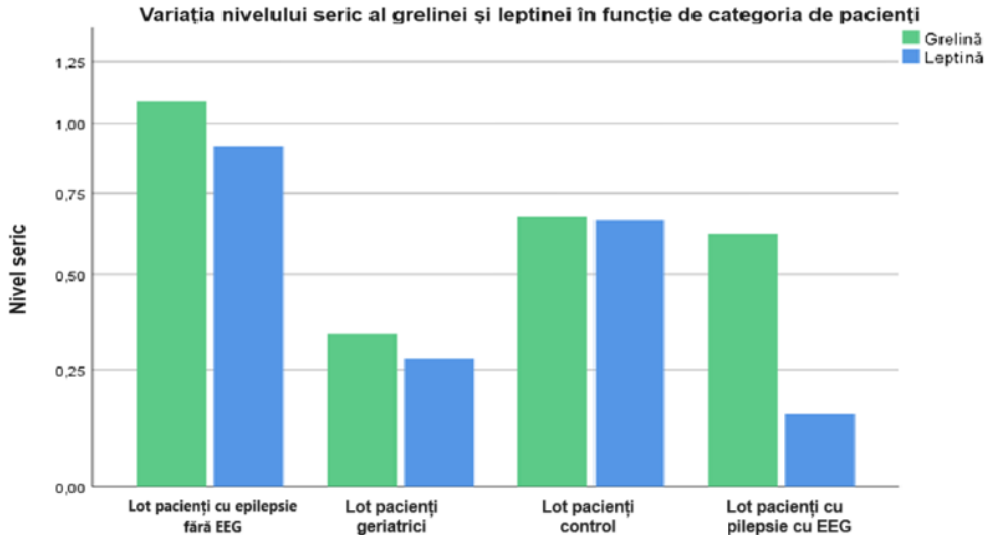
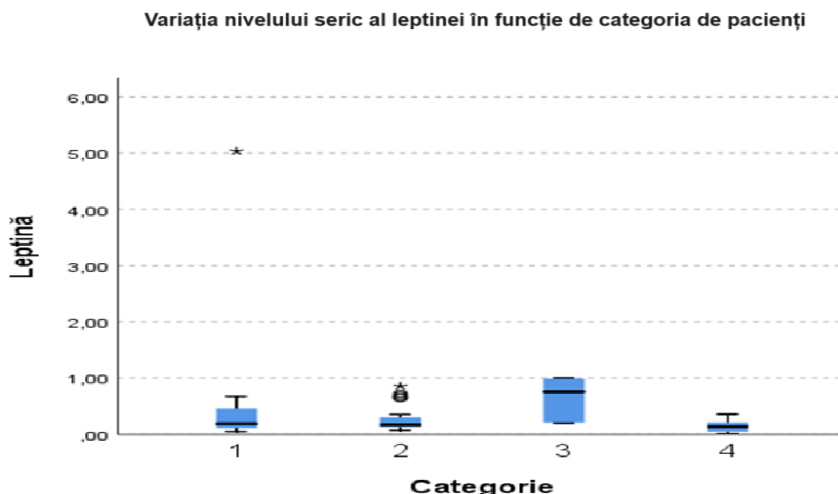


Figura VI.18 Variația nivelului seric al grelinei și leptinei în cadrul grupurilor
Figure VI.18 Variation of the serum ghrelin and leptin levels of among groups

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Media valorilor concentrației de leptină în rândul pacienților epileptici a fost influențată de obținerea de către un pacient a unei valori mult crescute, de 5 ng/ml. Excluzând această valoare, cea mai ridicată concentrație medie a fost înregistrată în cadrul grupului control (figura VI.19).



Legendă:

- 1- Lot epileptici fără EEG
- 2- Lot geriatrici
- 3- Lot control
- 4- Lot epileptici cu EEG

Figura VI.19 Variația nivelului seric al leptinei în funcție de categoria de pacienți

Figure VI.19 Variation of serum leptin level by patient category

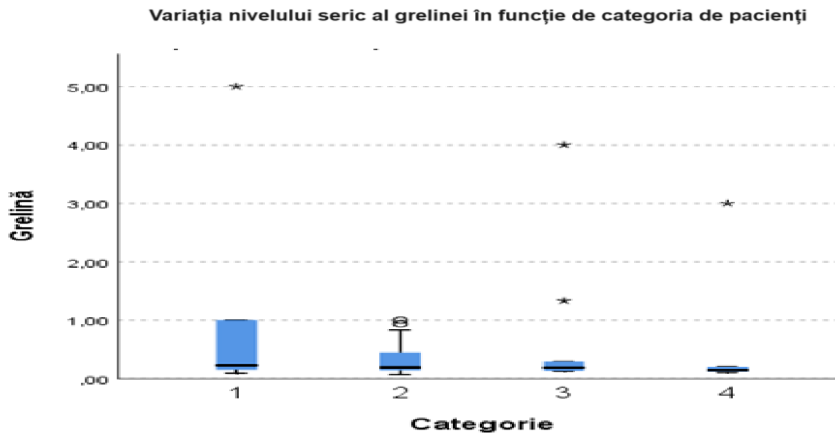
Suplimentar, au fost identificate diferențe cu semnificație statistică între valorile obținute de pacienții cu epilepsie canină idiopatică și lotul control ($p = 0,002$), respectiv concentrația medie a leptinei în cazul pacienților geriatrici și a lotului control ($p = 0,003$) (tabel VI.8).

Tabel VI.8 Nivelul de corelație între grupuri

Table VI.8 Correlation level between groups

Comparații tip pereche între categoriile de pacienți			
Proba 1 – Proba 2	Valoare statistică (Sig.)	Adj. Sig. ^a	
Lot epileptici cu EEG – Lot geriatrici	0,293	1,000	
Lot epileptici cu EEG – Lot epileptici fără EEG	0,367	1,000	
Lot epileptici cu EEG – Lot control	0,002	,012	
Lot geriatrici – Lot epileptici fără EEG	0,955	1,000	
Lot geriatrici – Lot control	0,003	,017	
Lot epileptici fără EEG – Lot control	0,026	,157	

În cazul concentrației medii de grelină nu au fost identificate diferențe statistice între grupuri ($p = 0,690$) (figura VI.20).



Legendă:

- 1- Lot epileptici fără EEG
- 2- Lot geriatrici
- 3- Lot control
- 4- Lot epileptici cu EEG

Figura VI.20 Variația nivelului seric al grelinei în funcție de categoria de pacienți

Figure VI.20 Variation of serum ghrelin level by patient category

Rezultatele obținute anterior au fost confirmate în cazul ambelor neuropeptide. Diferențele statistice obținute între lotul control și pacienții cu epilepsie canină fără EEG ($p = 0,006$), pacienți cu epilepsie canină idiopatică cu EEG ($p = 0,005$), respectiv câini geriatrici ($p = 0,001$) au fost păstrate și rezultatele sunt evidențiate în tabelul VI.9, și figurile VI.21-V.23.

Tabel VI.9 Diferențele statistice ale nivelului seric al leptinei între grupuri

Table VI.9 Statistical differences of serum leptin level between groups

Valoare p Leptină	Lot câini epileptici fără EEG	Lot câini epileptici cu EEG	Lot câini geriatrici	Lot câini martor
Lot câini epileptici fără EEG	-	0,445	0,460	0,006
Lot câini epileptici cu EEG	0,445	-	0,227	0,005
Lot câini geriatrici	0,460	0,227	-	0,001
Lot câini martor	0,006	0,005	0,001	-

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

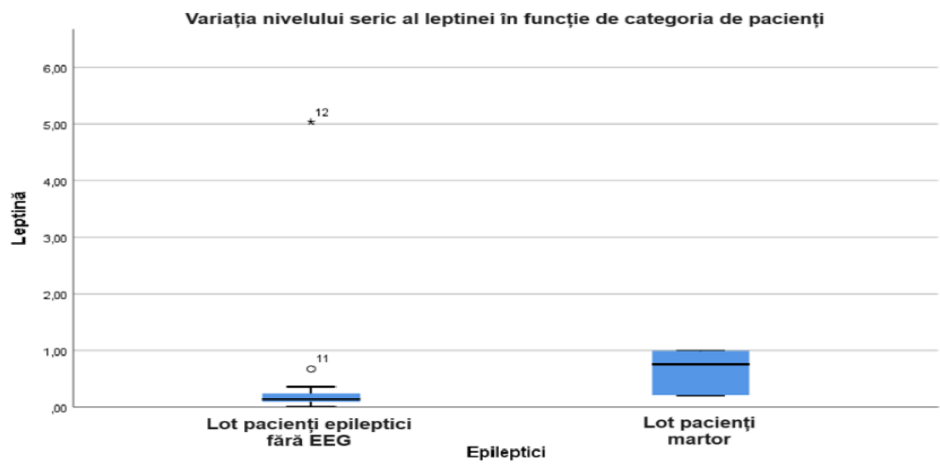


Figura VI.21 Comparația nivelului seric al leptinei în funcție de categoria de pacienți
Figure VI.21 Comparison of serum leptin level according to patient category

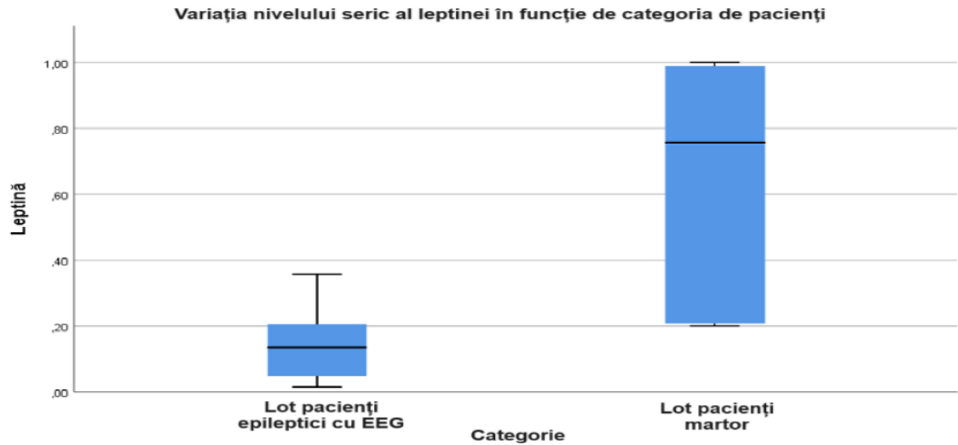


Figura VI.22 Comparația nivelului seric al leptinei în funcție de categoria de pacienți
Figure VI.22 Comparison of serum leptin level according to patient category

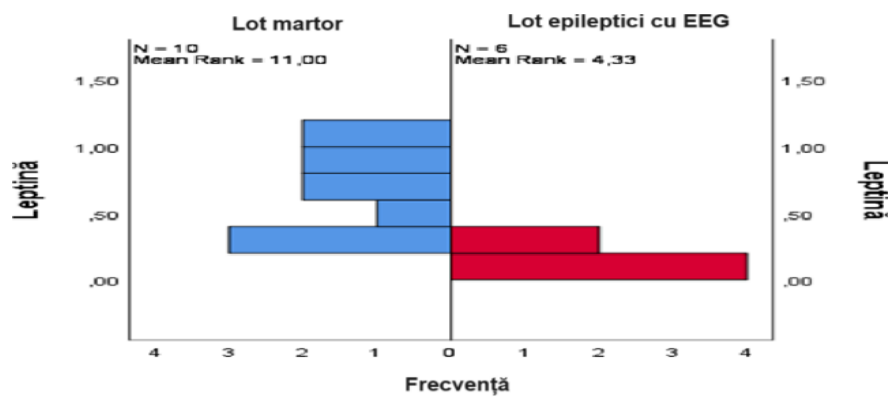


Figura VI.23 Distribuția valorilor serice ale leptinei în funcție de categoria de pacienți
Figure VI.23 Distribution of serum leptin levels according to patient category

Nivelul seric mediu al grelinei nu a prezentat diferențe cu semnificație statistică ($p > 0,005$) (tabelul VI.10, figurile VI.24, VI.25).

Tabel VI.10 Diferențele statistice ale nivelului seric al grelinei între grupuri
Table VI.10 Statistical differences of serum ghrelin level between groups

Valoare p Grelină	Lot câini epileptic fără EEG	Lot câini epileptici cu EEG	Lot câini geriatrici	Lot câini martor
Lot câini epileptici cu EEG	-	0,534	0,975	0,648
Lot câini epileptici cu EEG	0,534	-	0,419	0,263
Lot câini geriatrici	0,975	0,419	-	0,928
Lot câini martor	0,648	0,263	0,928	-

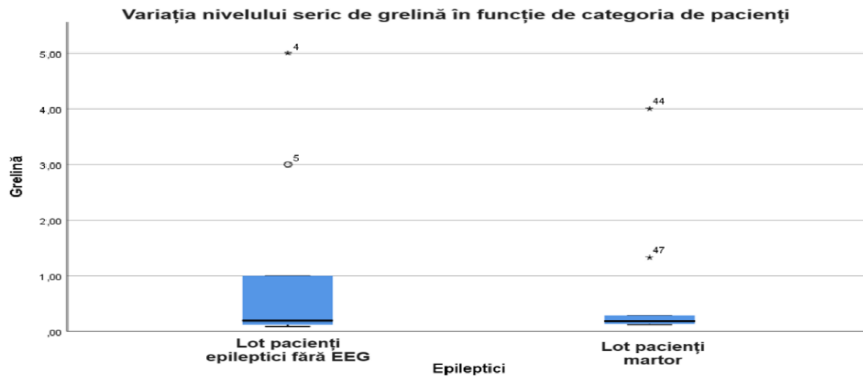


Figura VI.24 Comparația nivelului seric al grelinei în funcție de categoria de pacienți
Figure VI.24 Comparison of serum ghrelin level according to patient category

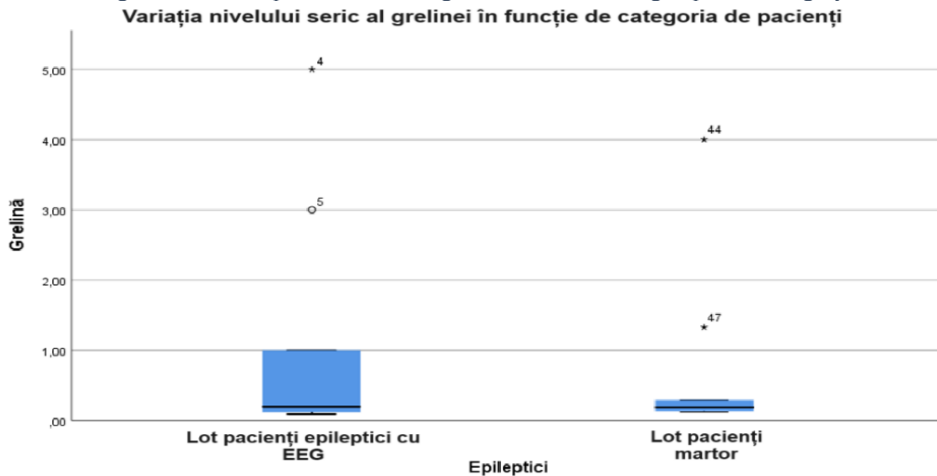


Figura VI.25 Comparația nivelului seric al grelinei în funcție de categoria de pacienți
Figure VI.25 Comparison of serum ghrelin level according to patient category

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

d. Identificarea corelațiilor dintre eficiența clinică și paraclinică a fenobarbitalului

Relația dintre nivelurile serice ale leptinei și grelinei în raport cu anumite caracteristici ale pacienților precum vârsta, sexul, statusul reproductiv și scorul de masă corporală a fost analizată. Nu au fost identificate corelații cu semnificație statistică între concentrația de leptină sau grelină și sex ($p = 0,512$; $p = 0,728$), status reproductiv ($p = 0,457$; $p = 0,996$) (figura VI.26), BCS ($p = 0,634$; $p = 0,899$) (figurile VI.27, VI.28). În ceea ce privește semnalmentele pacientului, singura corelație statistică a fost obținută între vârsta pacienților și nivelul de leptină ($p = 0,026$), dar nu și grelină ($p = 0,186$).

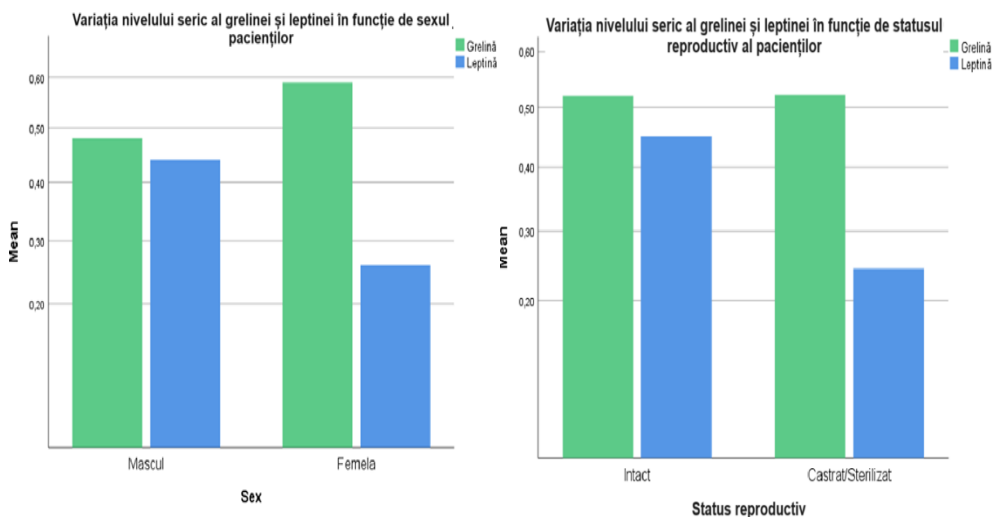


Figura VI.26 Variația nivelului seric al grelinei și leptinei în funcție de sex și status reproductiv

Figure VI.26 Variation of serum ghrelin and leptin levels by sex and reproductive status

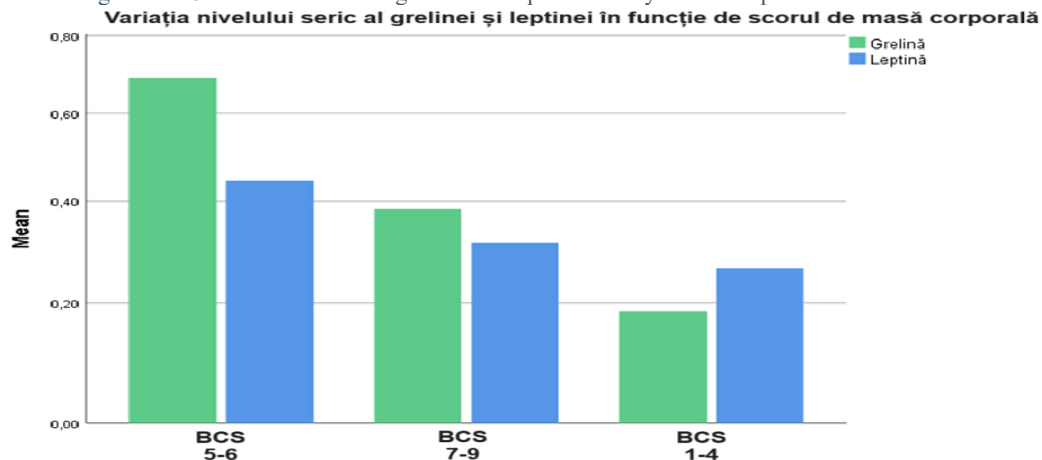


Figura VI.27 Variația nivelului seric al grelinei și leptinei în funcție de scorul de masă corporală

Figure VI.27 Variation of serum ghrelin and leptin levels by body mass score

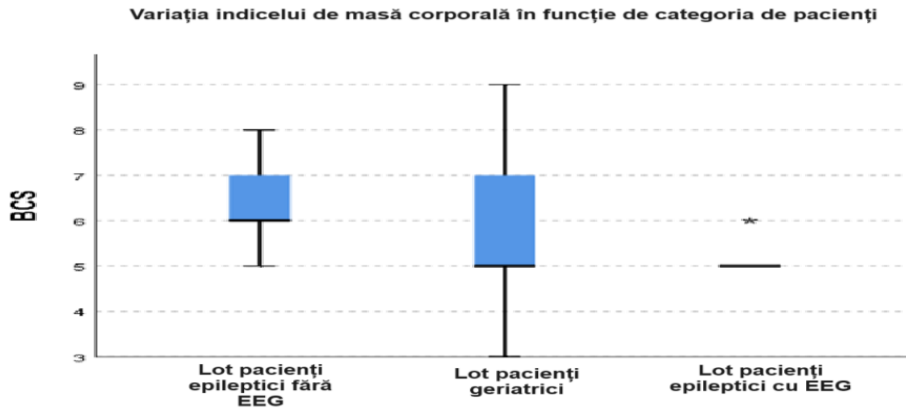


Figura VI.28 Variația scorului de masă corporală în funcție de categoria de pacienți
Figure VI.28 Variation of body mass score according to patient category

Ulterior, a fost investigată corelația dintre concentrația serică a grelinei și leptinei cu prezența efectelor secundare cronice ale fenobarbitalului și concentrația serică de fenobarbital (tabelul VI.11). Astfel, nu a fost identificată o corelație statistică între nivelurile serice ale neuroptidelor și incidența efectelor secundare cronice ale terapiei anticonvulsivante. Suplimentar, a fost investigată și infirmată o posibilă corelație între concentrația serică de grelină sau leptină și numărul de descărcări periodice interictale ($p = 0,173$; $r = 0,638$, respectiv $p = 0,425$; $r = 0,406$).

Tabel VI.11 Nivelul de corelație dintre apariția efectelor adverse cronice și nivelul seric de grelină și leptină

Tabel VI.11 Correlation level between the incidence of chronic side effects and serum ghrelin and leptin levels

Valoare p	Creștere în greutate	Creștere apetit hidric/alimentar	Scădere nivel de activitate fizică	Concentrație serică a fenobarbitalului
Leptină	0,805	1,000	0,158	0,257
Grelină	0,805	0,694	0,441	0,397

Studiul de față a avut drept obiectiv investigarea impactului administrării cronice a fenobarbitalului asupra unor aspecte clinice și paraclinice în rândul pacienților cu epilepsie canină idiopatică, cu scopul de a identifica dacă există o corelație între eficiența clinică și cea paraclinică secundar utilizării monomedicației anticonvulsivante (figura VI.29).

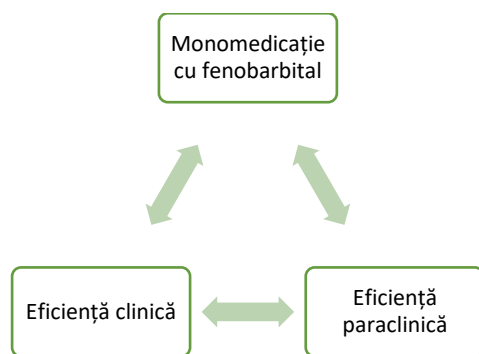


Figura VI.29 Corelația dintre medicație și eficiență terapeutică
Figure VI.29 Correlation between medication and therapeutic efficiency

Fenobarbitalul reprezintă cel mai frecvent administrat medicament antiepileptic cronic din medicina veterinară datorită eficienței crescute, a costului redus și a gradului ridicat de tolerabilitate (Podell ș.a., 2016). Polifagia, polidipsia și sedentarismul reprezintă cele mai des raportate efecte secundare cronice ale acestei terapii și pot afecta calitatea vieții pacientului, precum și a proprietarului, în mod special datorită predispoziției la apariția obezității și a comorbidităților acestei boli (Charalambous ș.a., 2016; Kluger ș.a., 2008; Larsen ș.a., 2014; Packer și Volk, 2015). Având ca punct de plecare aceste date, primul obiectiv al cercetării a fost reprezentat de stabilirea impactului fenobarbitalului asupra calității vieții prin investigarea unor factori precum scorul de masă corporală și efectele adverse cronice ale terapiei. În urma inițierii monomediției cu fenobarbital, aproape jumătate din întreg grupul de pacienți epileptici a înregistrat un indice de masă corporală ideal. O proporție identică de câini a prezentat un indice de masă crescut, frecvent reprezentată de pacienți supraponderali, dar nu și obezi. Cu toate că cei șase pacienți diagnosticați cu epilepsie canină idiopatică au prezentat un indice de masă corporală ideal, majoritatea câinilor au prezentat un grad variabil de creștere în greutate de la momentul inițierii medicației, în timp ce doar o treime dintre pacienți au exprimat un apetit alimentar mărit și doar pentru unul din șase a fost înregistrat sedentarismul. Nu au fost identificate corelații semnificative din punct de vedere statistic între caracteristicile individuale ale pacienților sau activitatea bioelectrică cerebrală și concentrația serică a celor două neuropeptide ($p > 0,05$).

Determinarea unei corelații între eficiența terapeutică (exprimată din punct de vedere clinic prin scăderea intensității, frecvenței sau duratei episoadelor convulsive) și caracteristicile individuale ale pacienților a reprezentat un al doilea scop al cercetării. Obiectivele terapiei anticonvulsivante sunt reprezentate de scăderea cu minim 50% a atacurilor

epileptice, aplicabil în cazul unei doze terapeutice, indiferent de medicația utilizată (Bhatti ș.a., 2015; Podell ș.a., 2016). Cercetările actuale din medicina umană au investigat influența anumitor factori individuali precum greutatea corporală și sexul pacienților în dezvoltarea răspunsului terapeutic al oamenilor epileptici, concluzionând că proprietatea lipofilică a fenobarbitalului modifică concentrația serică a medicației (Moffett ș.a., 2018; Romanescu ș.a., 2022). Cu toate acestea, eficiența terapeutică observată în cazul celor șase pacienți nu a fost influențată de sexul sau statusul reproductiv al câinilor, precum nici de creșterea indicelui de masă corporală.

Un număr mare de studii din medicina umană a urmărit gradul de implicare al leptinei și al grelinei în cadrul etiopatogenezei epilepsiei, precum și rolul anticonvulsivant al acestora. În medicina veterinară, numărul limitat al cercetărilor privind determinarea "hormonilor apetitului" a fost efectuat în contextul unor patologii neoplazice și de nutriție (Ishioka ș.a., 2007; Lee ș.a., 2017; Majchrzak ș.a., 2012; Rhodes ș.a., 2017; Zietlow ș.a., 2010). Astfel, obiectivul final al cercetării a fost reprezentat de determinarea nivelurilor serice ale grelinei și leptinei în cadrul pacienților canini epileptici responsivi la medicație și identificarea impactului fenobarbitalului asupra celor două neuropeptide.

În cazul tuturor pacienților epileptici, inclusiv a celor diagnosticați cu epilepsie canină idiopatică sub monomedicație, nivelul seric al leptinei a fost scăzut în comparație cu cel al lotului martor ($p = 0,006$, $p = 0,005$). Un rezultat similar a fost obținut de către Kim ș.a. (2012) în cadrul unui studiu privind efectul zonisamidei asupra nivelului de leptină circulant. Autorul subliniază faptul că această modificare este consecința scăderii în greutate, efect secundar al medicației. Cu toate acestea, în studiul de față majoritatea pacienților canini a prezentat un grad variabil de creștere a greutateii corporale. Interesant, conform unei meta-analize realizate de către Mora-Muñoz ș.a. (2018), deși uzual deficitul cronic de leptină crește nivelul de excitabilitate cerebrală, în mod paradoxal a fost descoperit că administrarea acestei neuropeptide după intervenția medicamentoasă cu alte medicamente precum penicilina și agoniști ai glutamatului prezintă un efect pro-convulsivant (Ayyildiz ș.a., 2006). În consecință, atingerea unui nivel seric scăzut al leptinei în cazul pacienților sub tratament cu fenobarbital este potențial asociată terapiei medicamentoase, precum și inhibiției activității pro-convulsive.

În studiul de față, nivelurile serice ale grelinei pentru toți pacienții cu epilepsie au fost superioare celor obținute de lotul control, deși nu au fost confirmate din punct de vedere statistic ($p > 0,05$). Suplimentar, valorile grupului de pacienți cu epilepsie idiopatică canină nu au prezentat o creștere

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

semnificativă în comparație cu lotul martor ($p > 0,05$). Prin corelarea acestor rezultate cu cele obținute în medicina umană, care evidențiază o scădere a concentrației de grelină în cazul pacienților cu epilepsie refractară la medicație, se poate concluziona că identificarea unui nivel plasmatic în limite fiziologice al grelinei reflectă un răspuns favorabil și implicit o eficiență terapeutică crescută a fenobarbitalului asupra câinilor epileptici.

6.2.4. Concluzii parțiale

În concluzie, fenobarbitalul reprezintă o monom medicație eficientă pentru pacienții cu epilepsie canină idiopatică. Din punct de vedere clinic, administrarea fenobarbitalului este asociată cu o creștere a greutatei corporale care survine independent de percepția subiectivă a proprietarului referitoare la instalarea polifagiei sau a sedentarismului.

Identificarea unui nivel scăzut al leptinei concomitent cu o concentrație fiziologică, spre limita superioară, a grelinei este corelată pe de o parte cu intensificarea senzației de foame, și pe de altă parte cu un control satisfăcător al atacurilor convulsive regăsite la pacienții cu epilepsie canină idiopatică.

CONCLUZII GENERALE

1. Epilepsia canină idiopatică reprezintă un diagnostic de excludere. Atât neuroexaminarea, cât și investigațiile paraclinice sunt pași esențiali în diferențierea etiologiei atacurilor convulsive.
2. Efectuarea examinărilor neurologice seriate este necesară pentru a facilita diferențierea dintre debutul unei patologii structurale intracraniene și instalarea epilepsiei canine idiopatice. Răspunsul la amenințare este pozitiv, nemodificat în cazul câinilor cu epilepsie idiopatică, prin contrast cu pacienții cu epilepsie structurală, în cazul cărora există o probabilitate crescută de a depista deficite neurologice constante, în mod special lipsa răspunsului la amenințare. Excepția de la această regulă este consecința evaluării precoce, în faza post-ictală a câinilor cu activitate convulsivă.
3. Examinarea răspunsului la amenințare poate fi utilizată în monitorizarea pacienților cu activitate epileptică secundară unor tulburări metabolice endogene și exogene. Redobândirea răspunsului la amenințare poate fi asociată cu recuperarea funcției fiziologice corticale.
4. Pacienții canini cu epilepsie structurală prezintă valori ale CRP-ului superioare prin comparație cu pacienții diagnosticați cu epilepsie idiopatică sau atacuri convulsive reactive. Creșterea CRP-ului poate fi asociată, pe de o parte, cu dezvoltarea unui proces inflamator în paralel cu sindromul epileptiform de sine stătător, iar pe de altă parte, cu evoluția atacurilor în cuib. Cu toate acestea, CRP prezintă o valoare limitată de diagnostic, fiind recomandată investigarea unor indici inflamatori adiționali.
5. Raportul N:L al tuturor pacienților epileptici, indiferent de etiologia atacurilor convulsive, a fost crescut prin comparație cu lotul control. Cele mai mari valori au fost înregistrate de pacienții cu epilepsie structurală, precum și de cei cu epilepsie idiopatică cu atacuri în cuib. Astfel, valoarea NLR-ului prezintă o sensibilitate superioară față de concentrația serică a CRP-ului în detectarea procesului inflamator asociat sindromului epileptiform, independent de etiologie.
6. Concentrația serică a CRP-ului și valoarea NLR-ului pot fi considerate doi potențiali markeri non-specifici folositori în stabilirea diagnosticului sindromului epileptiform de către medicii veterinari practicieni. În cazul unui pacient diagnosticat cu epilepsie idiopatică conform criteriilor IVETF, cu istoric de cluster epileptic, identificarea unei valori normale sau crescute a CRP-ului concomitent cu o valoare ridicată a NLR-ului pot indica gradul de neuroinflamație asociat epileptogenezei. Aceste rezultate contribuie la numărul redus de studii asupra acestui aspect și

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

susțin dezvoltarea unor noi abordări terapeutice multimodale, care vizează procesul inflamator ca parte componentă a epilepsiei canine.

7. În contextul epilepsiei idiopatice cu atacuri izolate sau a atacurilor convulsive reactive, ambele măsurători prezintă o valoare limitată de diagnostic, fiind recomandată investigarea suplimentară a markerilor inflamatori.
8. Identificarea descărcărilor periodice interictale cu morfologie simplă de tip vârf sau undă ascuțită concomitent cu o activitate de fundal predominant beta este asociată cu o activitate epileptogenă corticală redusă și implicit cu o eficiență crescută a medicației.
9. Eficiența terapeutică a fenobarbitalului administrat ca monomedicație la pacienții cu epilepsie idiopatică poate fi documentată din punct de vedere clinic și paraclinic. Astfel, administrarea acestui anticonvulsivant este asociată cu un grad variabil de creștere a greutateii corporale, independent de existența altor efecte secundare precum polifagia sau sedentarismul.
10. Detecția unui nivel scăzut al leptinei concomitent cu o concentrație fiziologică sau crescută a grelinei reflectă efectul anticonvulsivant al acestor neuropeptide și răspunsul satisfăcător al pacienților la medicație, oferind noi perspective de abordare neuroendocrină a pacientului cu epilepsie canină idiopatică.

GENERAL CONCLUSIONS

1. Canine idiopathic epilepsy is a diagnosis of exclusion. Both neuroexamination and paraclinical investigations are essential steps in differentiating the etiology of seizures.
2. Serial neurological examinations are necessary to differentiate the onset of an intracranial structural pathology from the installation of canine idiopathic epilepsy. The menace response is positive, unchanged in dogs with idiopathic epilepsy, in contrast to patients with structural epilepsy, where there is an increased likelihood of detecting neurological deficits, especially the lack of menace. The exception to this rule is the consequence of early evaluation in the post-ictal phase of dogs with convulsive activity.
3. In addition, the examination of the menace response can be used in the monitoring of patients with epileptic activity due to endogenous and exogenous metabolic disorders. Menace response recovery may be associated with the recuperation of the physiological cortical function.
4. Usually, canine patients with structural epilepsy have higher CRP values compared to patients diagnosed with idiopathic epilepsy or reactive seizures. The increase in CRP may be associated, on the one hand, with the development of an inflammatory process in parallel with the independent from the epileptiform syndrome, and on the other hand, with the development of cluster epilepticus. However, CRP has a limited diagnostic value and it is recommended to investigate additional inflammatory markers.
5. The NLR of all epileptic patients, regardless of the seizures etiology, was increased when compared to the control group. The highest values were recorded by patients with structural epilepsy, as well as those with idiopathic epilepsy with cluster epilepticus. Thus, the NLR has a superior sensitivity in comparison to the serum CRP concentration in detecting the inflammatory process associated with epileptiform syndromes, regardless of the etiology.
6. Serum CRP concentration and NLR value can be considered two potential non-specific markers useful in diagnosing the epileptiform syndrome by general practitioners. In case of a patient diagnosed with idiopathic epilepsy according to the IVETF criteria, which has a history of cluster epilepticus, the identification of a normal or elevated CRP with high NLR may indicate the degree of neuroinflammation associated with epileptogenesis. These results contribute to the small number of studies on this issue and support the development of new multimodal therapeutic

approaches that target the inflammatory process as a component of canine epilepsy.

7. In the context of idiopathic epilepsy with isolated seizures or reactive seizures, both measurements have limited diagnostic value and further investigation of inflammatory markers is recommended.
8. The identification of periodic interictal discharges with simple peak or sharp-wave complex morphology concomitantly with a predominant beta background activity is associated with a reduced cortical epileptogenic activity and therefore with an increased efficiency of medication.
9. The therapeutic efficacy of phenobarbital administered as monomedication in patients with idiopathic epilepsy can be documented both clinically and paraclinically. Thus, the administration of this anticonvulsivant is associated with a variable degree of body weight gain, independent of the existence of other side effects such as polyphagia or sedentarism.
10. Detection of low leptin levels concomitantly with a physiological or increased concentration of ghrelin reflects the anticonvulsivant effect of these neuropeptides and the patient's satisfactory response to the medication, providing new insights into the neuroendocrine approach of the patient with idiopathic canine epilepsy.

BIBLIOGRAFIE

REFERENCES

1. Alves, L., Hülsmeier, V., Jaggy, A., Fischer, A., Leeb, T., & Drögemüller, M. (2011). Polymorphisms in the ABCB1 gene in phenobarbital responsive and resistant idiopathic epileptic Border Collies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(3), 484–489. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0718.x>
2. Amphimaque, B., Durand, A., Oevermann, A., Vidondo, B., & Schweizer, D. (2022). Grading of oligodendroglioma in dogs based on magnetic resonance imaging. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(6), 2104–2112. <https://doi.org/10.1111/jvim.16519>
3. Armasu, M., Stanciu, G., Musteață, M., Diana, M., & Solcan, G. (2014). Electroencephalographic Aspects in Dogs with Congenital Hydrocephalus. *Bulletin UASVM Veterinary Medicine*, 71, 305–312. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:10289>
4. Armașu, M., Packer, R. M. A., Cook, S., Solcan, G., & Volk, H. A. (2014). An exploratory study using a statistical approach as a platform for clinical reasoning in canine epilepsy. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 202(2), 292–296. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.08.008>
5. Arnold, S. A., Platt, S. R., Gendron, K. P., & West, F. D. (2020). Imaging Ischemic and Hemorrhagic Disease of the Brain in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2020.00279>
6. Aroniadou-Anderjaska, V., Fritsch, B., Qashu, F., & Braga, M. F. M. (2008). Pathology and pathophysiology of the amygdala in epileptogenesis and epilepsy. *Epilepsy Research*, 78(2–3), 102–116. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.11.011>
7. Ayyildiz, M., Yildirim, M., Agar, E., & Baltaci, A. K. (2006). The effect of leptin on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Research Bulletin*, 68(5), 374–378. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.09.012>
8. Bach, F. S., Cray, C., Burgos, A. P., Junior, J. A. V., & Montiani-Ferreira, F. (2023). A comparison between neurological clinical signs, cerebrospinal fluid analysis, cross-sectional CNS imaging, and infectious disease testing in 168 dogs with infectious or immune-mediated meningoencephalomyelitis from Brazil. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1239106. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1239106>
9. Becher, A., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M., & Heilmann, R. M. (2021). Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a diagnostic marker in dogs with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary*

- Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 33(3), 516–527. <https://doi.org/10.1177/1040638721992057>
10. Beckers, E., Bhatti, S. F. M., Van Poucke, M., Polis, I., Farnir, F., Van Nieuwerburgh, F., Mandigers, P., Van Ham, L., Peelman, L., & Broeckx, B. J. G. (2023). Identification of a Novel Idiopathic Epilepsy Risk Locus and a Variant in the CCDC85A Gene in the Dutch Partridge Dog. *Animals: an Open Access Journal from MDPI*, 13(5), 810. <https://doi.org/10.3390/ani13050810>
11. Beckmann, K. M., Wang-Leandro, A., Steffen, F., Richter, H., Dennler, M., Bektas, R., Carrera, I., & Haller, S. (2023). Diffusion tensor-based analysis of white matter in dogs with idiopathic epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1325521>
12. Beeston, D., Jepson, R., & Cortellini, S. (2022). Evaluation of presentation, treatment and outcome in hypertensive emergency in dogs and cats: 15 cases (2003-2019). *Journal of Small Animal Practice*, 63(10), 784–791. <https://doi.org/10.1111/jsap.13530>
13. Belanger, J. M., Bellumori, T. P., Bannasch, D. L., Famula, T. R., & Oberbauer, A. M. (2017). Correlation of neuter status and expression of heritable disorders. *Canine Genetics and Epidemiology*, 4(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40575-017-0044-6>
14. Beltran, E., Platt, S. R., McConnell, J. F., Dennis, R., Keys, D. A., & De Risio, L. (2014). Prognostic Value of Early Magnetic Resonance Imaging in Dogs after Traumatic Brain Injury: 50 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(4), 1256–1262. <https://doi.org/10.1111/jvim.12368>
15. Benvenuti, E., Pierini, A., Gori, E., Lucarelli, C., Lubas, G., & Marchetti, V. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) in Canine Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Veterinary Sciences*, 7(3), 141. <https://doi.org/10.3390/vetsci7030141>
16. Berendt, M., Farquhar, R. G., Mandigers, P. J. J., Pakozdy, A., Bhatti, S. F. M., De Risio, L., Fischer, A., Long, S., Matiassek, K., Muñana, K., Patterson, E. E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M. B., Rusbridge, C., Stein, V. M., Tipold, A., & Volk, H. A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 182. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0461-2>
17. Berendt, M., Gredal, H., Ersbøll, A. K., & Alving, J. (2007). Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(4), 754–759. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2007\)21\[754:pdfal\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2007)21[754:pdfal]2.0.co;2)

18. Berendt, M., Høgenhaven, H., Flagstad, A., & Dam, M. (1999). Electroencephalography in dogs with epilepsy: Similarities between human and canine findings. *Acta Neurologica Scandinavica*, 99(5), 276–283. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb00676.x>
19. Berilgen, M. S., Mungen, B., Ustundag, B., & Demir, C. (2006). Serum ghrelin levels are enhanced in patients with epilepsy. *Seizure*, 15(2), 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.11.008>
20. Beyenburg, S., Mitchell, A. J., Schmidt, D., Elger, C. E., & Reuber, M. (2005). Anxiety in patients with epilepsy: Systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 7(2), 161–171. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.05.014>
21. Bhatti, S. F. M., De Risio, L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V. M., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R. G., Fischer, A., Long, S., Löscher, W., Mandigers, P. J. J., Matiassek, K., Pakozdy, A., Patterson, E. E., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Rusbridge, C., & Volk, H. A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: Medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 176. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0464-z>
22. Bochenska, A., Kwiatkowska, M., Pomianowski, A., Monowid, T., & Adamiak, Z. (2014). Electroencephalography recording analysis in monitoring of canine idiopathic epilepsy treated with phenobarbital. Pilot study. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 17(4). <https://bibliotekanauki.pl/articles/31043>
23. Bohn, A. A., Wills, T. B., West, C. L., Tucker, R. L., & Bagley, R. S. (2006). Cerebrospinal fluid analysis and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neurologic disease in dogs: A retrospective study. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(3), 315–320. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2006.tb00138.x>
24. Boothe, D. M., Dewey, C., & Carpenter, D. M. (2012). Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240(9), 1073–1083. <https://doi.org/10.2460/javma.240.9.1073>
25. Bowman, C. A., Witham, A., Tyrrell, D., & Long, S. N. (2015). Magnetic resonance imaging appearance of hypertensive encephalopathy in a dog. *Irish Veterinary Journal*, 68(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s13620-015-0033-6>
26. Brauer, C., Jambroszyk, M., & Tipold, A. (2011). Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 187(2), 272–275. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.10.023>

27. Brauer, C., Kästner, S. B. R., Rohn, K., Schenk, H. C., Tünsmeier, J., & Tipold, A. (2012). Electroencephalographic recordings in dogs suffering from idiopathic and symptomatic epilepsy: Diagnostic value of interictal short time EEG protocols supplemented by two activation techniques. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 193(1), 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.10.006>
28. Brauer, C., Kästner, S. B. R., Schenk, H. C., Tünsmeier, J., & Tipold, A. (2011). Electroencephalographic recordings in dogs: Prevention of muscle artifacts and evaluation of two activation techniques in healthy individuals. *Research in Veterinary Science*, 90(2), 306–311. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.06.004>
29. Bray, K. Y., Mariani, C. L., Early, P. J., Muñana, K. R., & Olby, N. J. (2021). Continuous rate infusion of midazolam as emergent treatment for seizures in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 388–396. <https://doi.org/10.1111/jvim.15993>
30. Brinkmann, B. H., Patterson, E. E., Vite, C., Vasoli, V. M., Crepeau, D., Stead, M., Howbert, J. J., Cherkassky, V., Wagenaar, J. B., Litt, B., & Worrell, G. A. (2015). Forecasting Seizures Using Intracranial EEG Measures and SVM in Naturally Occurring Canine Epilepsy. *PLOS ONE*, 10(8), e0133900. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133900>
31. Bromfield EB, C. J., Sirven JI. (2006). *An Introduction to Epilepsy*. American Epilepsy Society. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2508/>
32. Buckinx, A., De Bundel, D., Kooijman, R., & Smolders, I. (2021). Targeting the Ghrelin Receptor as a Novel Therapeutic Option for Epilepsy. *Biomedicines*, 10(1), 53. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010053>
33. Bühner, M., Maitre, P. O., Crevoisier, C., & Stanski, D. R. (1990). Electroencephalographic effects of benzodiazepines. II. Pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of midazolam and diazepam. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 48(5), 555–567. <https://doi.org/10.1038/clpt.1990.192>
34. Buser, F. C., Schweighauser, A., Im Hof-Gut, M., Bigler, B., Marti, E., Mirkovitch, J., & Francey, T. (2019). Evaluation of C-reactive protein and its kinetics as a prognostic indicator in canine leptospirosis. *The Journal of Small Animal Practice*, 60(8), 477–485. <https://doi.org/10.1111/jsap.13004>
35. Cagnotti, G., Ferrini, S., Ala, U., Bellino, C., Corona, C., Dappiano, E., Di Muro, G., Iulini, B., Pepe, I., Roncone, S., & D'Angelo, A. (2020). Analysis of Early Assessable Risk Factors for Poor Outcome in Dogs With Cluster Seizures and Status Epilepticus. *Frontiers in*

- Veterinary Science*, 7, 575551.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.575551>
36. Cagnotti, G., Ferrini, S., Muro, G. D., Borriello, G., Corona, C., Manassero, L., Avilli, E., Bellino, C., & D'Angelo, A. (2022). Constant rate infusion of diazepam or propofol for the management of canine cluster seizures or status epilepticus. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1005948>
37. Caspi, D., Baltz, M. L., Snel, F., Gruys, E., Niv, D., Batt, R. M., Munn, E. A., Buttress, N., & Pepys, M. B. (1984). Isolation and characterization of C-reactive protein from the dog. *Immunology*, 53(2), 307–313.
38. Catalano, M. (2022). Editorial: Brain Tumors and Neuroinflammation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 16, 941263. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.941263>
39. Cavalerie, R., Santos, A., Leonardi, H., Blond, L., Beurlet, S., Dumont, R., & Piazza, S. (2024). C-reactive protein concentration has limited value in the diagnosis of meningoencephalitis of unknown origin in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1–8. <https://doi.org/10.2460/javma.23.11.0606>
40. Chan, M., & Jull, P. (2020). Accuracy of selected neurological clinical tests in diagnosing MRI-detectable forebrain lesion in dogs. *Australian Veterinary Journal*, 98(10), 499–503. <https://doi.org/10.1111/avj.12997>
41. Chang, Y., Mellor, D. J., & Anderson, T. J. (2006). Idiopathic epilepsy in dogs: Owners' perspectives on management with phenobarbitone and/or potassium bromide. *The Journal of Small Animal Practice*, 47(10), 574–581. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00203.x>
42. Charalambous, M., Bhatti, S. F. M., Van Ham, L., Platt, S., Jeffery, N. D., Tipold, A., Siedenburg, J., Volk, H. A., Hasegawa, D., Gallucci, A., Gandini, G., Musteata, M., Ives, E., & Vanhaesebrouck, A. E. (2017). Intranasal Midazolam versus Rectal Diazepam for the Management of Canine Status Epilepticus: A Multicenter Randomized Parallel-Group Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), 1149–1158. <https://doi.org/10.1111/jvim.14734>
43. Charalambous, M., Bhatti, S. F. M., Volk, H. A., & Platt, S. (2022). Defining and overcoming the therapeutic obstacles in canine refractory status epilepticus. *The Veterinary Journal*, 283–284, 105828. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105828>
44. Charalambous, M., Brodbelt, D., & Volk, H. A. (2014). Treatment in canine epilepsy – a systematic review. *BMC Veterinary Research*, 10(1), 257. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0257-9>
45. Charalambous, M., Fischer, A., Potschka, H., Walker, M. C., Raedt, R., Vonck, K., Boon, P., Lohi, H., Löscher, W., Worrell, G., Leeb, T.,

- McEvoy, A., Striano, P., Kluger, G., Galanopoulou, A. S., Volk, H. A., & Bhatti, S. F. M. (2023). Translational veterinary epilepsy: A win-win situation for human and veterinary neurology. *The Veterinary Journal*, 293, 105956. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2023.105956>
46. Charalambous, M., Gomes, S. A., Papageorgiou, S., & Orioles, M. (2017). Epileptic Seizures Versus Syncope: Pathophysiology and Clinical Approach. *Veterinary Evidence*, 2(1). <https://doi.org/10.18849/ve.v2i1.58>
47. Charalambous, M., Muñana, K., Patterson, E. E., Platt, S. R., & Volk, H. A. (2024). ACVIM Consensus Statement on the management of status epilepticus and cluster seizures in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(1), 19–40. <https://doi.org/10.1111/jvim.16928>
48. Charalambous, M., Pakozdy, A., Bhatti, S. F. M., & Volk, H. A. (2018). Systematic review of antiepileptic drugs' safety and effectiveness in feline epilepsy. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1386-3>
49. Charalambous, M., Shivapour, S. K., Brodbelt, D. C., & Volk, H. A. (2016). Antiepileptic drugs' tolerability and safety—A systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs. *BMC Veterinary Research*, 12, 79. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0703-y>
50. Charalambous, M., Volk, H. A., Tipold, A., Erath, J., Huenerfauth, E., Gallucci, A., Gandini, G., Hasegawa, D., Pancotto, T., Rossmeisl, J. H., Platt, S., De Risio, L., Coates, J. R., Musteata, M., Tirrito, F., Cozzi, F., Porcarelli, L., Corlazzoli, D., Cappello, R., ... Bhatti, S. F. M. (2019). Comparison of intranasal versus intravenous midazolam for management of status epilepticus in dogs: A multi-center randomized parallel group clinical study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(6), 2709–2717. <https://doi.org/10.1111/jvim.15627>
51. Charalambous, M., Volk, H. A., Van Ham, L., & Bhatti, S. F. M. (2021). First-line management of canine status epilepticus at home and in hospital—opportunities and limitations of the various administration routes of benzodiazepines. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02805-0>
52. Chung, J. Y., Hwang, C. Y., Chae, J. S., Ahn, J. O., Kim, T. H., Seo, K. W., Lee, S. Y., & Youn, H. Y. (2012). Zonisamide monotherapy for idiopathic epilepsy in dogs. *New Zealand Veterinary Journal*, 60(6), 357–359. <https://doi.org/10.1080/00480169.2012.680855>
53. Codreanu Mario Darius. (2022). *Tratat de ultrasonografie clinică veterinară*. Editura Medicală.
54. Coelho, A. M., Maddox, T. W., Sanchez-Masian, D., & Gonçalves, R. (2019). Diagnostic value of cerebrospinal fluid analysis in a

- population of dogs with suspected idiopathic epilepsy. *Veterinary Record*, 185(17), 539–539. <https://doi.org/10.1136/vr.105438>
55. Consroe, P., Benedito, M. A., Leite, J. R., Carlini, E. A., & Mechoulam, R. (1982). Effects of cannabidiol on behavioral seizures caused by convulsant drugs or current in mice. *European Journal of Pharmacology*, 83(3–4), 293–298. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(82\)90264-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(82)90264-3)
56. Conway, E. A., Pizarro Del Valle, C., Waugh, E. M., French, A., & Ridyard, A. E. (2021). Retrospective investigation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in dogs with pneumonia: 49 cases (2011–2016). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 31(4), 490–497. <https://doi.org/10.1111/vec.13067>
57. Cornelis, I., Van Ham, L., Gielen, I., De Decker, S., & Bhatti, S. F. M. (2019). Clinical presentation, diagnostic findings, prognostic factors, treatment and outcome in dogs with meningoencephalomyelitis of unknown origin: A review. *The Veterinary Journal*, 244, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.12.007>
58. Cullen, C. L., McMillan, C., & Webb, A. A. (2009). Neurology. *The Canadian Veterinary Journal*, 50(5), 539–542.
59. Davis, K. A., Sturges, B. K., Vite, C. H., Ruedebusch, V., Worrell, G., Gardner, A. B., Leyde, K., Sheffield, W. D., & Litt, B. (2011). A novel implanted device to wirelessly record and analyze continuous intracranial canine EEG. *Epilepsy Research*, 96(1–2), 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.05.011>
60. de la Fuente, C., Monreal, L., Cerón, J., Pastor, J., Viu, J., & Añor, S. (2012). Fibrinolytic Activity in Cerebrospinal Fluid of Dogs with Different Neurological Disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(6), 1365–1373. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00991.x>
61. De Lahunta Alexander, Glass Eric, & Kent Marc. (2021). *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology* (Fifth Edition). Elsevier Saunders.
62. De Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., Berendt, M., Farquhar, R., Fischer, A., Long, S., Mandigers, P. J., Matiassek, K., Packer, R. M., Pakozdy, A., Patterson, N., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Batlle, M. P., ... Volk, H. A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus proposal: Diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 148. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0462-1>
63. Demeny, H., Florea, B., Tabaran, F., Danciu, C. G., & Ognean, L. (2020). EEG Patterns Orienting to Lafora Disease Diagnosis—A Case Report in Two Beagles. *Frontiers in Veterinary Science*, 7. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.589430>

64. Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., Scheffer, I. E., Thiele, E. A., Wright, S., & Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 376(21), 2011–2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
65. Dewey, C. W., Cerda-Gonzalez, S., Levine, J. M., Badgley, B. L., Ducoté, J. M., Silver, G. M., Cooper, J. J., Packer, R. A., & Lavelly, J. A. (2009). Pregabalin as an adjunct to phenobarbital, potassium bromide, or a combination of phenobarbital and potassium bromide for treatment of dogs with suspected idiopathic epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(12), 1442–1449. <https://doi.org/10.2460/javma.235.12.1442>
66. Dewey, C. W., Rishniw, M., & Sakovitch, K. (2022). Felbamate as an oral add-on therapy in six dogs with presumptive idiopathic epilepsy and generalized seizures resistant to drug therapy. *Open Veterinary Journal*, 12(4), 445–450. <https://doi.org/10.5455/OVJ.2022.v12.i4.5>
67. Di Terlizzi, R., & Platt, S. (2006). The function, composition and analysis of cerebrospinal fluid in companion animals: Part I – Function and composition. *The Veterinary Journal*, 172(3), 422–431. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.07.021>
68. Diano, S., & Horvath, T. L. (2008). Anticonvulsant effects of leptin in epilepsy. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(1), 26–28. <https://doi.org/10.1172/JCI34511>
69. Dobson, J. M. (2013). Breed-predispositions to cancer in pedigree dogs. *ISRN Veterinary Science*, 2013, 941275. <https://doi.org/10.1155/2013/941275>
70. Doshi, D. (2010). Controlling Seizures in Children: Diazepam or Midazolam? Systematic Review. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 17(2), 196–204. <https://doi.org/10.1177/102490791001700219>
71. Early, P. J., Munana, K. J., Olby, N. R., & Mariani, C. L. (2019). Comparison of cerebrospinal fluid parameters from the cerebellomedullary and lumbar cisterns in 54 dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 60(8), 885–888.
72. Erath, J. R., Nessler, J. N., Riese, F., Hünerfauth, E., Rohn, K., & Tipold, A. (2020). Behavioral Changes Under Levetiracetam Treatment in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 169. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00169>
73. Erkeç, O. E., Milanlioğlu, A., Komuroglu, A. U., Kara, M., Huyut, Z., & Keskin, S. (2021). Evaluation of serum ghrelin, nesfatin-1, irisin, and vasoactive intestinal peptide levels in temporal lobe epilepsy patients with and without drug resistance: A cross-sectional study. *Revista Da*

- Associação Médica Brasileira, 67, 207–212. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.67.02.20200521>
74. Estey, C. M., Dewey, C. W., Rishniw, M., Lin, D. M., Bouma, J., Sackman, J., & Burkland, E. (2017). 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. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00183>
75. Eun, S.-H., Kim, H. D., Eun, B.-L., Lee, I. K., Chung, H. J., Kim, J. S., Kang, H.-C., Lee, Y.-M., Suh, E. S., Kim, D. W., Eom, S., Lee, J. S., & Moon, H. K. (2011). Comparative trial of low- and high-dose zonisamide as monotherapy for childhood epilepsy. *Seizure*, 20(7), 558–563. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.04.005>
76. Ezer, R., Toydemir, H. E., & Gökyiğit, F. M. (2020). The relationship between interleukin-6 and epileptic seizure. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 12(2), 225–232. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.651791>
77. Farke, D., Kolečka, M., Czerwik, A., Wrzosek, M., Schaub, S., Kramer, M., Failing, K., & Schmidt, M. J. (2020). Prevalence of seizures in dogs and cats with idiopathic internal hydrocephalus and seizure prevalence after implantation of a ventriculo-peritoneal shunt. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(5), 1986–1992. <https://doi.org/10.1111/jvim.15890>
78. Ficker, D. M. (2000). Sudden unexplained death and injury in epilepsy. *Epilepsia*, 41 Suppl 2, S7-12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb01519.x>
79. Fischer, A., Hülsmeier, V.-I., Munoz Schmieder, V. P., Tipold, A., Kornberg, M., König, F., Gesell, F. K., Ahrend, L. K., Volk, H. A., & Potschka, H. (2022). Cyclooxygenase-2 Inhibition as an Add-On Strategy in Drug Resistant Epilepsy-A Canine Translational Study. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 864293. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.864293>
80. Flegel, T. (2017). Breed-Specific Magnetic Resonance Imaging Characteristics of Necrotizing Encephalitis in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 203. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00203>
81. Flegel, T., Kornberg, M., Mühlhause, F., Neumann, S., Fischer, A., Wielaender, F., König, F., Pakozdy, A., Quitt, P. R., Trapp, A. M., Jurina, K., Steffen, F., Rentmeister, K. W., Flieshardt, C., & Dietzel, J. (2021). A retrospective case series of clinical signs in 28 Beagles with Lafora disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), 2359–2365. <https://doi.org/10.1111/jvim.16255>
82. Folkard, E., Niel, L., Gaitero, L., & James, F. M. K. (2023). Tools and techniques for classifying behaviours in canine epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1211515>

83. Fredsø, N., Koch, B. c., Toft, N., & Berendt, M. (2014). Risk Factors for Survival in a University Hospital Population of Dogs with Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6), 1782–1788. <https://doi.org/10.1111/jvim.12443>
84. Fredsø, N., Sabers, A., Toft, N., Møller, A., & Berendt, M. (2016). A single-blinded phenobarbital-controlled trial of levetiracetam as mono-therapy in dogs with newly diagnosed epilepsy. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 208, 44–49. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.018>
85. Gallucci, A., Gagliardo, T., Menchetti, M., Bianchi, E., Bucci, D., & Gandini, G. (2017). Long-term efficacy of imepitoin in the treatment of naive dogs affected by idiopathic epilepsy. *The Veterinary Record*, 181(6), 144. <https://doi.org/10.1136/vr.104187>
86. Garcia, G. A., Kube, S., Carrera-Justiz, S., Tittle, D., & Wakshlag, J. J. (2022). Safety and efficacy of cannabidiol-cannabidiolic acid rich hemp extract in the treatment of refractory epileptic seizures in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 939966. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.939966>
87. García-López, B., Sueiras-Gil, M., Gómez-Menéndez, A. I., Vázquez-Sánchez, F., Lloria-Gil, M. C., González-Bernal, J. J., González-Santos, J., Santamaría-Pelaéz, M., Soto-Cámara, R., & Wesenberg Kjaer, T. (2021). Morphological Description of Frontal EEG Interictal and Ictal Discharges in an Adult Cohort of 175 Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 10(6), 1219. <https://doi.org/10.3390/jcm10061219>
88. Ge, T., Yang, W., Fan, J., & Li, B. (2017). Preclinical evidence of ghrelin as a therapeutic target in epilepsy. *Oncotarget*, 8(35), 59929–59939. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18349>
89. German, A. J. (2006). The growing problem of obesity in dogs and cats. *The Journal of Nutrition*, 136(7 Suppl), 1940S-1946S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.7.1940S>
90. Gilbert, S. E., Cardy, T. J., Bertram, S., & Taylor-Brown, F. (2021). Diagnostic utility of cerebrospinal fluid analysis in dogs with suspected idiopathic epilepsy. *Australian Veterinary Journal*, 99(1–2), 1–5. <https://doi.org/10.1111/avj.13018>
91. Gioeni, D., Di Cesare, F., D'Urso, E. S., Rabbogliatti, V., & Ravasio, G. (2020). Ketamine-dexmedetomidine combination and controlled mild hypothermia for the treatment of long-lasting and super-refractory status epilepticus in 3 dogs suffering from idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)*, 30(4), 455–460. <https://doi.org/10.1111/vec.12956>

92. Gluck, M. E., Viswanath, P., & Stinson, E. J. (2017). Obesity, Appetite, and the Prefrontal Cortex. *Current Obesity Reports*, 6(4), 380–388. <https://doi.org/10.1007/s13679-017-0289-0>
93. Gonçalves, R., Anderson, T. J., Innocent, G., & Penderis, J. (2010). Effect of seizures on cerebrospinal fluid analysis in dogs with idiopathic epilepsy. *Veterinary Record*, 166(16), 497–498. <https://doi.org/10.1136/vr.b4812>
94. Gonçalves, R., De Decker, S., Walmsley, G., & Maddox, T. W. (2024). Magnetic resonance imaging prognostic factors for survival and relapse in dogs with meningoencephalitis of unknown origin. *Frontiers in Veterinary Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1370882>
95. Granger, N., Smith, P. M., & Jeffery, N. D. (2010). Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: A systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 184(3), 290–297. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.03.031>
96. Greco, A., Meomartino, L., Gnudi, G., Brunetti, A., & Di Giancamillo, M. (2023). Imaging techniques in veterinary medicine. Part II: Computed tomography, magnetic resonance imaging, nuclear medicine. *European Journal of Radiology Open*, 10, 100467. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2022.100467>
97. Griffin, S., Stabile, F., & De Risio, L. (2022). Cross Sectional Survey of Canine Idiopathic Epilepsy Management in Primary Care in the United Kingdom. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.907313>
98. Hamed, S. A. (2007). Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: Relation to weight adverse conditions. *Epilepsy Research*, 75(1), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.04.001>
99. Hamers, M. F. N., Plonek, M., Bhatti, S. F. M., Bergknut, N., Diaz Espineira, M. M., Santifort, K. M., & Mandigers, P. J. J. (2023). Quality of life in dogs with idiopathic epilepsy and their owners with an emphasis on breed—A pilot study. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 1107315. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1107315>
100. Hanael, E., Veksler, R., Friedman, A., Bar-Klein, G., Senatorov Jr, V. V., Kaufer, D., Konstantin, L., Elkin, M., Chai, O., Peery, D., & Shamir, M. H. (2019). Blood-brain barrier dysfunction in canine epileptic seizures detected by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Epilepsia*, 60(5), 1005–1016. <https://doi.org/10.1111/epi.14739>
101. Hartmann, A., Sager, S., Failing, K., Sparenberg, M., & Schmidt, M. J. (2017). Diffusion-weighted imaging of the brains of dogs with

- idiopathic epilepsy. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 338. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1268-0>
102. Hecht, S., Anderson, K. M., Castel, A., Griffin, J. F., Hespel, A.-M., Nelson, N., & Sun, X. (2021). Agreement of Magnetic Resonance Imaging With Computed Tomography in the Assessment for Acute Skull Fractures in a Canine and Feline Cadaver Model. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 603775. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.603775>
103. Hindenberg, S., Bauer, N., & Moritz, A. (2020). Extremely high canine C-reactive protein concentrations > 100 mg/l – prevalence, etiology and prognostic significance. *BMC Veterinary Research*, 16, 147. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02367-7>
104. Hodgson, N., Llewellyn, E. A., & Schaeffer, D. J. (2018). Utility and Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Dogs with Septic Peritonitis. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(6), 351–359. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6808>
105. Holliday, T. A., & Williams, D. C. (1998). Interictal paroxysmal discharges in the electroencephalograms of epileptic dogs. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13(3), 132–143. [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(98\)80034-0](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(98)80034-0)
106. Hosseini, S., Mofrad, A. M. E., Mokarian, P., Nourigheimasi, S., Azarhomayoun, A., Khanzadeh, S., Habibzadeh, S., & Ghaedi, A. (2022). Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Epilepsy: A Systematic Review. *Mediators of Inflammation*, 2022, 4973996. <https://doi.org/10.1155/2022/4973996>
107. Huaijantug, S., Yatmark, P., Chinnabrut, P., Rueangsawat, N., Wongkumlue, A., Teerapan, W., & Chatchaisak, D. (2021). Quantitative brain histogram of canine epilepsy using magnetic resonance imaging. *Acta Radiologica*, 62(1), 93–101. <https://doi.org/10.1177/0284185120914031>
108. Huang, J., Yang, J., Miao, J., & Wen, H. (2023). Changes in routine blood parameters of patients with generalized tonic clonic seizure: A retrospective study. *Neurosciences*, 28(2), 123–129. <https://doi.org/10.17712/nsj.2023.2.20220135>
109. Huenerfauth, E., Nessler, J., Erath, J., & Tipold, A. (2021). Probable Sudden Unexpected Death in Dogs With Epilepsy (pSUDED). *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.600307>
110. Hülsmeier, V.-I., Fischer, A., Mandigers, P. J. J., DeRisio, L., Berendt, M., Rusbridge, C., Bhatti, S. F. M., Pakozdy, A., Patterson, E. E., Platt, S., Packer, R. M. A., & Volk, H. A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of

- genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Veterinary Research*, 11, 175. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0463-0>
111. Ibrahim Abdalla, M. M. (2015). Ghrelin – Physiological Functions and Regulation. *European Endocrinology*, 11(2), 90–95. <https://doi.org/10.17925/EE.2015.11.02.90>
112. Ighodaro, E. T., Maini, K., Arya, K., & Sharma, S. (2024). Focal Onset Seizure. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500005/>
113. Ishioka, K., Hosoya, K., Kitagawa, H., Shibata, H., Honjoh, T., Kimura, K., & Saito, M. (2007). Plasma leptin concentration in dogs: Effects of body condition score, age, gender and breeds. *Research in Veterinary Science*, 82(1), 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.06.002>
114. Itamoto, K., Taura, Y., Wada, N., Takuma, T., Une, S., Nakaichi, M., & Hikasa, Y. (2002). Quantitative Electroencephalography of Medetomidine, Medetomidine-Midazolam and Medetomidine-Midazolam-Butorphanol in Dogs. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 49(4), 169–172. <https://doi.org/10.1046/j.1439-0442.2002.00425.x>
115. James, F. m. k., Cortez, M. a., Monteith, G., Jokinen, T. s., Sanders, S., Wielaender, F., Fischer, A., & Lohi, H. (2017). Diagnostic Utility of Wireless Video-Electroencephalography in Unsedated Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(5), 1469–1476. <https://doi.org/10.1111/jvim.14789>
116. Jeffery, N., & Granger, N. (2023). New insights into the treatment of meningoencephalomyelitis of unknown origin since 2009: A review of 671 cases. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2023.1114798>
117. Jeserevics, J., Viitmaa, R., Cizinauskas, S., Sainio, K., Jokinen, T. S., Snellman, M., Bellino, C., & Bergamasco, L. (2007). Electroencephalography Findings in Healthy and Finnish Spitz Dogs with Epilepsy: Visual and Background Quantitative Analysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1299–1306. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01952.x>
118. Johnson, E. K., Jones, J. E., Seidenberg, M., & Hermann, B. P. (2004). The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia*, 45(5), 544–550. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.47003.x>
119. José-López, R., Gutierrez-Quintana, R., de la Fuente, C., Manzanilla, E. G., Suñol, A., Pi Castro, D., Añor, S., Sánchez-Masian, D., Fernández-Flores, F., Ricci, E., Marioni-Henry, K., Mascort, J., Matiassek, L. A., Matiassek, K., Brennan, P. M., & Pumarola, M. (2021). Clinical features, diagnosis, and survival analysis of dogs with glioma.

- Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(4), 1902–1917.
<https://doi.org/10.1111/jvim.16199>
120. Jung, M.-J., & Kim, J.-H. (2023). Prognostic Efficacy of Complete Blood Count Indices for Assessing the Presence and the Progression of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs. *Animals: an Open Access Journal from MDPI*, 13(18), 2821.
<https://doi.org/10.3390/ani13182821>
121. Journey, C., Haddad, J., Crawford, N., Miller, A. D., Van Winkle, T. J., Vite, C. H., Sponenberg, P., Inzana, K. D., Cook, C. R., Britt, L., & O'Brien, D. P. (2009). Polymicrogyria in standard poodles. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4), 871–874.
<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0338.x>
122. K, Fasil. O., & R, Rajesh. (2020). Automatic detection of naturally occurring epilepsy in dogs using intracranial electroencephalogram signals. *Procedia Computer Science*, 171, 91–100.
<https://doi.org/10.1016/j.procs.2020.04.010>
123. Kähn, C., Bhatti, S. F. M., Meller, S., Meyerhoff, N., Volk, H. A., & Charalambous, M. (2023). Out-of-hospital rescue medication in dogs with emergency seizure disorders: An owner perspective. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1278618>
124. Kähn, C., Meyerhoff, N., Meller, S., Nessler, J. N., Volk, H. A., & Charalambous, M. (2024). The Postictal Phase in Canine Idiopathic Epilepsy: Semiology, Management, and Impact on the Quality of Life from the Owners' Perspective. *Animals*, 14(1), Article 1.
<https://doi.org/10.3390/ani14010103>
125. Kalamangalam, G. P., & Slater, J. D. (2015). Periodic Lateralized Epileptiform Discharges and Afterdischarges: Common Dynamic Mechanisms. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 32(4), 331–340.
<https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000173>
126. Kanashiro, A., Hiroki, C. H., da Fonseca, D. M., Birbrair, A., Ferreira, R. G., Bassi, G. S., Fonseca, M. D., Kusuda, R., Cebinelli, G. C. M., da Silva, K. P., Wanderley, C. W., Menezes, G. B., Alves-Fiho, J. C., Oliveira, A. G., Cunha, T. M., Pupo, A. S., Ulloa, L., & Cunha, F. Q. (2020). The role of neutrophils in neuro-immune modulation. *Pharmacological Research*, 151, 104580.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104580>
127. Keosengthong, A., Kampa, N., Jitpean, S., Seesupa, S., Kunkitti, P., & Hoisang, S. (2019). *Incidence and classification of bone fracture in dogs and cats: A retrospective study at a Veterinary Teaching*. 17, 127–139.
128. Kim, D. W., Yoo, M.-W., & Park, K. S. (2012). Low serum leptin level is associated with zonisamide-induced weight loss in overweight

- female epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior*, 23(4), 497–499. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.11.024>
129. Kishimoto, T. E., Uchida, K., Chambers, J. K., Kok, M. K., Son, N. V., Shiga, T., Hirabayashi, M., Ushio, N., & Nakayama, H. (2020). A retrospective survey on canine intracranial tumors between 2007 and 2017. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 82(1), 77–83. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0486>
130. Klok, M. D., Jakobsdottir, S., & Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: A review. *Obesity Reviews*, 8(1), 21–34. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>
131. Kluger, E. K., Malik, R., Ilkin, W. J., Snow, D., Sullivan, D. R., & Govendir, M. (2008). *Serum triglyceride concentration in dogs with epilepsy treated with phenobarbital or with phenobarbital and bromide*. <https://doi.org/10.2460/javma.233.8.1270>
132. Knipe, M. F., Bush, W. W., Thomas, K. E., & Williams, D. C. (2023). Periodic discharges in veterinary electroencephalography—A visual review. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1037404. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1037404>
133. Ko, J. C., Murillo, C., Weil, A. B., Kreuzer, M., & Moore, G. E. (2024). Dexmedetomidine Sedation in Dogs: Impact on Electroencephalography, Behavior, Analgesia, and Antagonism with Atipamezole. *Veterinary Sciences*, 11(2), 74. <https://doi.org/10.3390/vetsci11020074>
134. Konstantinidis, A. O., Patsikas, M. N., Papazoglou, L. G., & Adamama-Moraitou, K. K. (2023). Congenital Portosystemic Shunts in Dogs and Cats: Classification, Pathophysiology, Clinical Presentation and Diagnosis. *Veterinary Sciences*, 10(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/vetsci10020160>
135. Kwiatkowska, M., Tipold, A., Huenerfauth, E., & Pomianowski, A. (2018). Clinical Risk Factors for Early Seizure Recurrence in Dogs Hospitalized for Seizure Evaluation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 757–763. <https://doi.org/10.1111/jvim.15046>
136. Kwon, O.-Y., & Park, S.-P. (2014). Depression and anxiety in people with epilepsy. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 10(3), 175–188. <https://doi.org/10.3988/jcn.2014.10.3.175>
137. L, Nashef, El, So, P, Ryvlin, & T, Tomson (2012). Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*, 53(2). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x>
138. Lampe, R., Foss, K. D., Vitale, S., Hague, D. W., & Barger, A. M. (2020). Comparison of cerebellomedullary and lumbar cerebrospinal fluid analysis in dogs with neurological disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(2), 838–843. <https://doi.org/10.1111/jvim.15700>

139. Larsen, J. A., Owens, T. J., & Fascetti, A. J. (2014). Nutritional management of idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 245(5), 504–508. <https://doi.org/10.2460/javma.245.5.504>
140. Lately, J. A. (2014). Pediatric Seizure Disorders in Dogs and Cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 44(2), 275–301. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.10.004>
141. Lavoué, R., Van Der Lugt, J. j., Day, M. j., Georges, M., Busoni, V., Merveille, A. c., Poujade, A., & Peeters, D. (2010). Progressive Juvenile Glomerulonephropathy in 16 Related French Mastiff (Bordeaux) Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(2), 314–322. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0474.x>
142. Lee, S., Kweon, O.-K., & Kim, W. h. (2017). Increased Leptin and Leptin Receptor Expression in Dogs With Gallbladder Mucocele. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(1), 36–42. <https://doi.org/10.1111/jvim.14612>
143. Levitin, H. A., Lampe, R., & Hecht, S. (2020). Case Report: Meningoencephalomyelitis of Unknown Etiology Manifesting as a Bilateral Cranial Polyneuropathy in 3 Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 326. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00326>
144. Levitin, H., Hague, D. W., Ballantyne, K. C., & Selmic, L. E. (2019). Behavioral Changes in Dogs With Idiopathic Epilepsy Compared to Other Medical Populations. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 396. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00396>
145. Li, R., & Buchanan, G. F. (2019). Scurrying to Understand Sudden Expected Death in Epilepsy: Insights From Animal Models. *Epilepsy Currents*, 19(6), 390–396. <https://doi.org/10.1177/1535759719874787>
146. Lim, H.-K., Bae, S., Han, K., Kang, B.-M., Jeong, Y., Kim, S.-G., & Suh, M. (2023). Seizure-induced neutrophil adhesion in brain capillaries leads to a decrease in postictal cerebral blood flow. *iScience*, 26(5), 106655. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106655>
147. Linder, J., Mehra, J., Miller, S., Lewis, M. J., Bentley, R. T., & Thomovsky, S. (2024). Use of levetiracetam for the successful treatment of suspected myoclonic seizures: Five dogs (2016-2022). *Journal of Small Animal Practice*, n/a(n/a). <https://doi.org/10.1111/jsap.13719>
148. Lorenz, M. D., Coates, J. R., & Kent, M. (2011). *Handbook of veterinary neurology* (5. ed). Elsevier Saunders.
149. Löscher, W. (2022). Dogs as a Natural Animal Model of Epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.928009>

150. Löscher, W., Potschka, H., Rieck, S., Tipold, A., & Rundfeldt, C. (2004). Anticonvulsant efficacy of the low-affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia*, 45(10), 1228–1239. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.21204.x>
151. Lowrie, M., Smith, P., & Garosi, L. (2013). Meningoencephalitis of unknown origin: Investigation of prognostic factors and outcome using a standard treatment protocol. *The Veterinary record*, 172. <https://doi.org/10.1136/vr.101431>
152. Luca, J., McCarthy, S., Parmentier, T., Hazenfratz, M., Linden, A. Z., Gaitero, L., & James, F. M. K. (2023). Survey of electroencephalography usage and techniques for dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1198134. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1198134>
153. Macfarlane, L., Morris, J., Pratschke, K., Mellor, D., Scase, T., Macfarlane, M., & Mclauchlan, G. (2016). Diagnostic value of neutrophil–lymphocyte and albumin–globulin ratios in canine soft tissue sarcoma. *Journal of Small Animal Practice*, 57(3), 135–141. <https://doi.org/10.1111/jsap.12435>
154. Mackillop, E. (2011). Magnetic Resonance Imaging of Intracranial Malformations in Dogs and Cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52(s1), S42–S51. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2010.01784.x>
155. Maeso, C., Morales, C., Obrador, R., Abarca, E., & Carrera, I. (2020). Presumptive Cycad Toxicosis in a Dog. Clinical and Magnetic Resonance Imaging Findings: A Case Report. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 468. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00468>
156. Mahon, E. K., Williams, T. L., & Alves, L. (2023). Serum C-reactive protein concentrations in dogs with structural and idiopathic epilepsy. *Veterinary Record*, e3211. <https://doi.org/10.1002/vetr.3211>
157. Majchrzak, K., Pawłowski, K. M., Orzechowska, E. J., Dolka, I., Mucha, J., Motyl, T., & Król, M. (2012). A role of ghrelin in canine mammary carcinoma cells proliferation, apoptosis and migration. *BMC Veterinary Research*, 8(1), 170. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-170>
158. Malin, K., & Witkowska-Piłaszewicz, O. (2022). C-Reactive Protein as a Diagnostic Marker in Dogs: A Review. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*, 12(20), 2888. <https://doi.org/10.3390/ani12202888>
159. Mariani, C. L., Nye, C. J., Ruterbories, L., Tokarz, D. A., Green, L., Lau, J., Zidan, N., Early, P. J., Muñana, K. R., Olby, N. J., Lee, C., & Guevar, J. (2020). Cerebrospinal fluid lactate concentrations in dogs

- with seizure disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), 2562–2570. <https://doi.org/10.1111/jvim.15953>
160. Mariani, C. L., Nye, C. J., Tokarz, D. A., Green, L., Lau, J., Zidan, N., Early, P. J., Guevar, J., Muñana, K. R., Olby, N. J., & Miles, S. (2019). Cerebrospinal fluid lactate in dogs with inflammatory central nervous system disorders. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(6), 2701–2708. <https://doi.org/10.1111/jvim.15606>
161. McGrath, S., Bartner, L. R., Rao, S., Packer, R. A., & Gustafson, D. L. (2019). Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), 1301–1308. <https://doi.org/10.2460/javma.254.11.1301>
162. McMullan, J., Sasson, C., Pancioli, A., & Silbergleit, R. (2010). Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: A meta-analysis. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 17(6), 575–582. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2010.00751.x>
163. Miller, A. D., Miller, C. R., & Rossmeisl, J. H. (2019). Canine Primary Intracranial Cancer: A Clinicopathologic and Comparative Review of Glioma, Meningioma, and Choroid Plexus Tumors. *Frontiers in Oncology*, 9, 1151. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01151>
164. Moffett, B. S., Weingarten, M. M., Galati, M., Placencia, J. L., Rodman, E. A., Riviello, J. J., & Kayyal, S. Y. (2018). Phenobarbital population pharmacokinetics across the pediatric age spectrum. *Epilepsia*, 59(7), 1327–1333. <https://doi.org/10.1111/epi.14447>
165. Monteiro, R., Adams, V., Keys, D., & Platt, S. R. (2012). Canine idiopathic epilepsy: Prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. *The Journal of Small Animal Practice*, 53(9), 526–530. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01251.x>
166. Moon, S.-J., Kim, J.-W., Kang, B.-T., Lim, C.-Y., & Park, H.-M. (2012). Magnetic resonance imaging findings of hepatic encephalopathy in a dog with a portosystemic shunt. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 74(3), 361–366. <https://doi.org/10.1292/jvms.11-0198>
167. Moore, S. A. (2013). A Clinical and Diagnostic Approach to the Patient With Seizures. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28(2), 46–50. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.07.002>
168. Mora-Muñoz, L., Guerrero-Naranjo, A., Rodríguez-Jimenez, E. A., Mastronardi, C. A., & Velez-van-Meerbeke, A. (2018). Leptin: Role

- over central nervous system in epilepsy. *BMC Neuroscience*, 19(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s12868-018-0453-9>
169. Morar, G., Lacatus, R., Purdoi, R. C., & Papuc, I. (2014). Radiological Investigations of Head Pathology in Dogs. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, 71(2), 471–475. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:10855>
170. Morita, T., Shimada, A., Takeuchi, T., Hikasa, Y., Sawada, M., Ohiwa, S., Takahashi, M., Kubo, N., Shibahara, T., Miyata, H., & Ohama, E. (2002). Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche vétérinaire*, 66, 35–41.
171. Mortati, K., Dworetzky, B., & Devinsky, O. (2007). Marijuana: An effective antiepileptic treatment in partial epilepsy? A case report and review of the literature. *Reviews in Neurological Diseases*, 4(2), 103–106.
172. Mula, M. (2013). Treatment of anxiety disorders in epilepsy: An evidence-based approach. *Epilepsia*, 54 Suppl 1, 13–18. <https://doi.org/10.1111/epi.12101>
173. Murthy, V. D., McLarty, E., Woolard, K. D., Parker, R. L., Kortz, G., King, J. N., Poppenga, R. H., Knipe, M. F., & Dickinson, P. J. (2022). Case Report: MRI, Clinical, and Pathological Correlates of Bromethalin Toxicosis in Three Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 879007. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.879007>
174. Musteata, M., Borcea, D. G., Ștefănescu, R., Solcan, G., & Lăcătuș, R. (2018). Influence of Stainless Needle Electrodes and Silver Disk Electrodes over the Interhemispheric Cerebral Coherence Value in Vigil Dogs. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 18(11), 3990. <https://doi.org/10.3390/s18113990>
175. Musteata, M., Borcea, D.-G., Despa, A., Ștefănescu, R., Ivănescu, L., Hrițcu, L. D., Baisan, R. A., Lăcătuș, R., & Solcan, G. (2022). Seronegative Myasthenia Gravis with Concomitant SARS-CoV-2 Infection in a Dog. *Veterinary Sciences*, 9(7), 318. <https://doi.org/10.3390/vetsci9070318>
176. 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), Article 7. <https://doi.org/10.3390/vetsci10070472>
177. Musteață M. (2021). *Neurologie veterinară clinică*. Editura "Ion Ionescu de la Brad" Iaș.
178. Mutz, M., Boudreaux, B., Kearney, M., Stroda, K., Gaunt, S., & Shiomitsu, K. (2015). Prognostic value of baseline absolute

- lymphocyte concentration and neutrophil/lymphocyte ratio in dogs with newly diagnosed multi-centric lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(4), 337–347. <https://doi.org/10.1111/vco.12045>
179. Nagendran, A., McConnell, J. F., De Risio, L., José-López, R., Quintana, R. G., Robinson, K., Platt, S. R., Masian, D. S., Maddox, T., & Gonçalves, R. (2021). Peri-ictal magnetic resonance imaging characteristics in dogs with suspected idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), 1008–1017. <https://doi.org/10.1111/jvim.16058>
180. Nakamura, M., Takahashi, M., Ohno, K., Koshino, A., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y., & Tsujimoto, H. (2008). C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 70(2), 127–131. <https://doi.org/10.1292/jvms.70.127>
181. Nessler, J. N., Jo, W. K., Osterhaus, A. D. M. E., Ludlow, M., & Tipold, A. (2021). Canine Meningoencephalitis of Unknown Origin—The Search for Infectious Agents in the Cerebrospinal Fluid via Deep Sequencing. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 645517. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.645517>
182. Noh, D., Choi, S., Choi, H., Lee, Y., & Lee, K. (2019). Evaluating traumatic brain injury using conventional magnetic resonance imaging and susceptibility-weighted imaging in dogs. *Journal of Veterinary Science*, 20(2). <https://doi.org/10.4142/jvs.2019.20.e10>
183. Nowaczewska-Kuchta, A., Ksiazek-Winiarek, D., Szpakowski, P., & Glabinski, A. (2024). The Role of Neutrophils in Multiple Sclerosis and Ischemic Stroke. *Brain Sciences*, 14(5), 423. <https://doi.org/10.3390/brainsci14050423>
184. Nowakowska, M., Üçal, M., Charalambous, M., Bhatti, S. F. M., Denison, T., Meller, S., Worrell, G. A., Potschka, H., & Volk, H. A. (2022). Neurostimulation as a Method of Treatment and a Preventive Measure in Canine Drug-Resistant Epilepsy: Current State and Future Prospects. *Frontiers in Veterinary Science*, 9. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.889561>
185. Oberbauer, A. M., Belanger, J. M., & Famula, T. R. (2019). A Review of the Impact of Neuter Status on Expression of Inherited Conditions in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00397>
186. Ozawa, T., Miura, N., Hasegawa, H., Uemura, T., Nakamoto, Y., Tsujio, M., Takeuchi, T., & Shiraishi, M. (2022). Characteristics and outcome of suspected cerebrovascular disease in dogs: 66 cases (2009-2016). *Journal of Small Animal Practice*, 63(1), 45–51. <https://doi.org/10.1111/jsap.13422>

187. Oztas, B., Sahin, D., Kir, H., Kuskay, S., & Ates, N. (2021). Effects of leptin, ghrelin and neuropeptide y on spike-wave discharge activity and certain biochemical parameters in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Journal of Neuroimmunology*, 351, 577454. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577454>
188. Packer, R. M. A., Law, T. H., Davies, E., Zanghi, B., Pan, Y., & Volk, H. A. (2016). Effects of a ketogenic diet on ADHD-like behavior in dogs with idiopathic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 55, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.11.014>
189. Packer, R. M. A., McGreevy, P. D., Pergande, A., & Volk, H. A. (2018). Negative effects of epilepsy and antiepileptic drugs on the trainability of dogs with naturally occurring idiopathic epilepsy. *Applied Animal Behaviour Science*, 200, 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2017.11.008>
190. Packer, R. M. A., McGreevy, P. D., Salvin, H. E., Valenzuela, M. J., Chaplin, C. M., & Volk, H. A. (2018). Cognitive dysfunction in naturally occurring canine idiopathic epilepsy. *PLOS ONE*, 13(2), e0192182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192182>
191. Packer, R. M. A., Shihab, N. K., Torres, B. B. J., & Volk, H. A. (2016). Risk factors for cluster seizures in canine idiopathic epilepsy. *Research in Veterinary Science*, 105, 136–138. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.02.005>
192. Packer, R. M. A., & Volk, H. A. (2015a). Epilepsy beyond seizures: A review of the impact of epilepsy and its comorbidities on health-related quality of life in dogs. *The Veterinary Record*, 177(12), 306–315. <https://doi.org/10.1136/vr.103360>
193. Packer, R. M. A., & Volk, H. A. (2015b). Epilepsy beyond seizures: A review of the impact of epilepsy and its comorbidities on health-related quality of life in dogs. *Veterinary Record*, 177(12), 306–315. <https://doi.org/10.1136/vr.103360>
194. Park, J., Lee, D., Yun, T., Koo, Y., Chae, Y., Kim, H., Yang, M.-P., & Kang, B.-T. (2022). Evaluation of the blood neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for meningoencephalitis of unknown etiology in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(5), 1719–1725. <https://doi.org/10.1111/jvim.16512>
195. Passantino, A., & Masucci, M. (2016). Congenital and inherited neurologic diseases in dogs and cats: Legislation and its effect on purchase in Italy. *Veterinary World*, 9(5), 437–443. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.437-443>
196. Patterson, E. (Ned) E. (2013). Epileptogenesis and Companion Animals. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28(2), 42–45. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.06.010>

197. Pellegrino, F. C., & Sica, R. E. P. (2004). Canine electroencephalographic recording technique: Findings in normal and epileptic dogs. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(2), 477–487. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00347-x](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00347-x)
198. Pellegrino, F., & Gómez Álvarez, C. M. (2023). Electroencephalographic features of the developing brain in 72 dogs under xylazine sedation: A visual and statistical analysis. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1150617>
199. Perucca, E. (2017). Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *Journal of Epilepsy Research*, 7(2), 61–76. <https://doi.org/10.14581/jer.17012>
200. Pierini, A., Gori, E., Lippi, I., Ceccherini, G., Lubas, G., & Marchetti, V. (2019). Neutrophil-to-lymphocyte ratio, nucleated red blood cells and erythrocyte abnormalities in canine systemic inflammatory response syndrome. *Research in Veterinary Science*, 126, 150–154. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2019.08.028>
201. Pierson, E. R., Wagner, C. A., & Goverman, J. M. (2018). The contribution of neutrophils to CNS autoimmunity. *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*, 189, 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.06.017>
202. Platt, S. R., Adams, V., Garosi, L. S., Abramson, C. J., Penderis, J., De Stefani, A., & Matiasek, L. (2006). Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy. *The Veterinary Record*, 159(26), 881–884.
203. Podell, M., Volk, H. A., Berendt, M., Löscher, W., Muñana, K., Patterson, E. E., & Platt, S. R. (2016). 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(2), 477–490. <https://doi.org/10.1111/jvim.13841>
204. Polidoro, D., Temmerman, R., Devreese, M., Charalambous, M., Ham, L. V., Cornelis, I., Broeckx, B. J. G., Mandigers, P. J. J., Fischer, A., Storch, J., & Bhatti, S. F. M. (2022). Pharmacokinetics of Cannabidiol Following Intranasal, Intrarectal, and Oral Administration in Healthy Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 899940. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.899940>
205. Poma, R., Ochi, A., & Cortez, M. A. (2010). Absence seizures with myoclonic features in a juvenile Chihuahua dog. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 12(2), 138–141. <https://doi.org/10.1684/epd.2010.0312>
206. Pons-Sorolla, M., Dominguez, E., Czopowicz, M., Suñol, A., Maeso Ordás, C., Morales Moliner, C., Pérez Soteras, M., & Montoliu, P. (2022). Clinical and Magnetic Resonance Imaging (MRI) Features,

- Tumour Localisation, and Survival of Dogs with Presumptive Brain Gliomas. *Veterinary Sciences*, 9(6), 257. <https://doi.org/10.3390/vetsci9060257>
207. Portelli, J., Michotte, Y., & Smolders, I. (2012). Ghrelin: An emerging new anticonvulsant neuropeptide. *Epilepsia*, 53(4), 585–595. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03423.x>
208. Potschka, H., Bhatti, S. F. M., Tipold, A., & McGrath, S. (2022). Cannabidiol in canine epilepsy. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 290, 105913. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105913>
209. Rana, A., & Musto, A. E. (2018). The role of inflammation in the development of epilepsy. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 144. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1192-7>
210. Reddy, M. V. V., Rani, N. L., Suresh, K., Sreenu, M., & Prasad, C. S. (f.a.). *Electroencephalographic findings in normal and idiopathic epileptic dogs*.
211. Rhea, E. M., Salameh, T. S., Gray, S., Niu, J., Banks, W. A., & Tong, J. (2018). Ghrelin transport across the blood–brain barrier can occur independently of the growth hormone secretagogue receptor. *Molecular Metabolism*, 18, 88–96. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.09.007>
212. Rhodes, L., Zollers, B., Wofford, J. A., & Heinen, E. (2017). Capromorelin: A ghrelin receptor agonist and novel therapy for stimulation of appetite in dogs. *Veterinary Medicine and Science*, 4(1), 3–16. <https://doi.org/10.1002/vms3.83>
213. Rieck, S., Rundfeldt, C., & Tipold, A. (2006). Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: A clinical pilot study. *The Veterinary Journal*, 172(1), 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.04.003>
214. Risio, L. de, & Platt, S. (2014). *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. CABI.
215. Roesler, R., Dini, S. A., & Isolan, G. R. (2021). Neuroinflammation and immunoregulation in glioblastoma and brain metastases: Recent developments in imaging approaches. *Clinical and Experimental Immunology*, 206(3), 314–324. <https://doi.org/10.1111/cei.13668>
216. Romanescu, M., Buda, V., Lombrea, A., Andor, M., Ledeti, I., Suci, M., Danciu, C., Dehelean, C. A., & Dehelean, L. (2022). Sex-Related Differences in Pharmacological Response to CNS Drugs: A Narrative Review. *Journal of Personalized Medicine*, 12(6), 907. <https://doi.org/10.3390/jpm12060907>
217. Roynard, P., Bilderback, A., & Dewey, C. W. (2021). Intravenous Ketamine Bolus(es) for the Treatment of Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Cluster Seizures: A Retrospective

- Study of 15 Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.547279>
218. Rozental, A. J., Weisbeck, B. G., Corsato Alvarenga, I., Gustafson, D. L., Kusick, B. R., Rao, S., Bartner, L. R., & McGrath, S. (2023). The efficacy and safety of cannabidiol as adjunct treatment for drug-resistant idiopathic epilepsy in 51 dogs: A double-blinded crossover study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(6), 2291–2300. <https://doi.org/10.1111/jvim.16912>
219. Rubinos, C., Reynolds, A. S., & Claassen, J. (2018). The Ictal-Interictal Continuum: To Treat or Not to Treat (and How)? *Neurocritical Care*, 29(1), 3–8. <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0477-5>
220. Rusbridge, C., Long, S., Jovanovik, J., Milne, M., Berendt, M., Bhatti, S. F. M., De Risio, L., Farquhar, R. G., Fischer, A., Matiassek, K., Muñana, K., Patterson, E. E., Pakozdy, A., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Stein, V. M., Tipold, A., & Volk, H. A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol. *BMC Veterinary Research*, 11, 194. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0466-x>
221. Rutherford, L., Wessmann, A., Rusbridge, C., McGonnell, I. M., Abeyesinghe, S., Burn, C., & Volk, H. A. (2012). Questionnaire-based behaviour analysis of Cavalier King Charles spaniels with neuropathic pain due to Chiari-like malformation and syringomyelia. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 194(3), 294–298. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.05.018>
222. Ryan, D., Pérez-Accino, J., Gonçalves, R., Czopowicz, M., Bertolani, C., Tabar, M. D., Puig, J., Ros, C., & Suñol, A. (2021). Clinical findings, neurological manifestations and survival of dogs with insulinoma: 116 cases (2009-2020). *Journal of Small Animal Practice*, 62(7), 531–539. <https://doi.org/10.1111/jsap.13318>
223. Saftencu, P. M., Stanciu, G. D., Musteață, M., Beșchea Chiriac, S. I., Pașca, S. A., & Solcan, G. (2015). Dogs' Brain Electric Activity in Ethylene Glycol Poisoning. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, 72(1), 37–42. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:10520>
224. Sannita, W. G., Lewine, J. D., Maclin, E. L., Orrison, W. W., & Robinson, S. (2000). Effects of Acute, Oral Administration of Phenobarbital (1.6 mg/kg) to Healthy Subjects. În C. J. Aine, G. Stroink, C. C. Wood, Y. Okada, & S. J. Swithenby (Ed.), *Biomag 96* (pp. 1064–1066). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4612-1260-7_259
225. Sarpekidou, E., Polyzois, G., Papageorgiou, V., Savvas, I., Polizopoulou, Z., & Kazakos, G. (2024). Isoflurane treatment for

- refractory and super-refractory status epilepticus in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1338894. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1338894>
226. Schütt, T., Toft, N., & Berendt, M. (2015). Cognitive Function, Progression of Age-related Behavioral Changes, Biomarkers, and Survival in Dogs More Than 8 Years Old. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(6), 1569–1577. <https://doi.org/10.1111/jvim.13633>
227. Scorza, C. A., Calderazzo, L., Cavalheiro, E. A., Cysneiros, R. M., & Scorza, F. A. (2013). Sudden unexpected death in dogs with epilepsy: Risks versus benefits of omega-3 fatty acid supplementation for man's best friend. *Epilepsy & Behavior*, 27(3), 508–509. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.02.021>
228. Segers, E., Martlé, V., Piepers, S., Ham, L. V., & Bhatti, S. F. M. (2017). Serum C-reactive protein concentrations in dogs with idiopathic epilepsy. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 86(2), Article 2. <https://doi.org/10.21825/vdt.v86i2.16292>
229. Shea, A., De Risio, L., Carruthers, H., Ekiri, A., & Beltran, E. (2016). Clinical features and disease progression of L-2-hydroxyglutaric aciduria in 27 Staffordshire bull terriers. *The Veterinary Record*, 179(21), 545. <https://doi.org/10.1136/vr.103783>
230. Shihab, N., Bowen, J., & Volk, H. A. (2011). Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 21(2), 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.03.018>
231. Silverman, B. S. (1982). Use of magnesium sulfate to control status epilepticus. *Modern Veterinary Practice*, 63(5), 384.
232. Silvestro, S., Mammana, S., Cavalli, E., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). Use of Cannabidiol in the Treatment of Epilepsy: Efficacy and Security in Clinical Trials. *Molecules*, 24(8), 1459. <https://doi.org/10.3390/molecules24081459>
233. Sloma, E. A., Creneti, C. T., Erb, H. N., & Miller, A. D. (2015). Characterization of Inflammatory Changes Associated with Canine Oligodendroglioma. *Journal of Comparative Pathology*, 153(2), 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.05.003>
234. Smith, P. M., Talbot, C. E., & Jeffery, N. D. (2008). Findings on low-field cranial MR images in epileptic dogs that lack interictal neurological deficits. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 176(3), 320–325. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.03.003>
235. Soison, P., Aumarm, W., Tiraphut, B., Lekcharoensuk, C., Lusawat, A., Unnwongse, K., Wangphonphatthanasiri, K., & Paramee, U. (2015). Efficacy of Scalp Electroencephalography (EEG) as a Supportive Diagnostic Tool in Canine Epilepsy using

- Dexmedetomidine. *The Thai Journal of Veterinary Medicine*, 45(3), 435–442. <https://doi.org/10.56808/2985-1130.2667>
236. Spillane, A. M., Haraschak, J. L., & McMichael, M. A. (2021). Resolution of Severe Neurologic Signs Following Intravenous Lipid Emulsion Therapy in a Young Dog With a Portosystemic Shunt: Case Report. *Frontiers in Veterinary Science*, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.798198>
237. Stabile, F., van Dijk, J., Barnett, C. R., & De Risio, L. (2019). Epileptic seizure frequency and semiology in dogs with idiopathic epilepsy after initiation of imepitoin or phenobarbital monotherapy. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 249, 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.05.007>
238. Stanciu, D., Musteață, M., & Solcan, G. (2015). *Analysis And Evaluation Of Cerebral Bioelectric Behavior In Dogs With Epilepsy Through Electroencephalogram*. Scientific Works. Series C. Veterinary Medicine. Vol. LXI (2) ISSN 2065-1295; ISSN 2343-9394 (CD-ROM); ISSN 2067-3663 (Online); ISSN-L 206
239. Stanciu, G. D., Musteață, M., Armașu, M., & Solcan, G. (2015). 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(2), 254–259. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-vm:11358>
240. Steinbach, K., Piedavent, M., Bauer, S., Neumann, J. T., & Friese, M. A. (2013). Neutrophils amplify autoimmune central nervous system infiltrates by maturing local APCs. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 191(9), 4531–4539. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202613>
241. Steinmetz, S., Tipold, A., & Löscher, W. (2013). Epilepsy after head injury in dogs: A natural model of posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*, 54(4), 580–588. <https://doi.org/10.1111/epi.12071>
242. Suñol, A., Garcia-Pertierra, S., & Faller, K. M. E. (2021). Cerebrospinal fluid analysis in dogs: Main patterns and prevalence of albuminocytological dissociation. *Veterinary Record*, 188(5), e27. <https://doi.org/10.1002/vetr.27>
243. Tästensen, C., Gutmann, S., Loderstedt, S., Flegel, T., Demeny, H., & Baum, P. (2024). Prevalence of nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus in dogs and cats with a history of cluster seizures: A retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(1), 238–246. <https://doi.org/10.1111/jvim.16953>
244. Tepper, L. C., & Shores, A. (2014). Electroencephalographic Recordings in the Canine: Effects of Low Dose Medetomidine or Dexmedetomidine Followed by Atipamezole. *Open Journal of*

- Veterinary Medicine*, 4(2), Article 2.
<https://doi.org/10.4236/ojvm.2014.42002>
245. Tipold, A., Keefe, T. J., Löscher, W., Rundfeldt, C., & de Vries, F. (2015). Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38(2), 160–168. <https://doi.org/10.1111/jvp.12151>
246. Unger, D. M., Wiest, R., Kiefer, C., Raillard, M., Dutil, G. F., Stein, V. M., & Schweizer, D. (2021). Neuronal current imaging: An experimental method to investigate electrical currents in dogs with idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(6), 2828–2836. <https://doi.org/10.1111/jvim.16270>
247. Utsugi, S., Saito, M., Sato, T., & Kunimi, M. (2020). Relationship between interictal epileptiform discharges under medetomidine sedation and clinical seizures in canine idiopathic epilepsy. *Veterinary Record*, 187(2), 67–67. <https://doi.org/10.1136/vr.104947>
248. Van Meervenne, S. A. E., Volk, H. A., & Van Ham, L. M. L. (2015). Association between Estrus and Onset of Seizures in Dogs with Idiopathic Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), 251–253. <https://doi.org/10.1111/jvim.12505>
249. Van Meervenne, S., Volk, H. A., Verhoeven, P. S., Van Ham, L., & O'Neill, D. G. (2019). Associations between neutering and idiopathic epilepsy in Labrador retrievers and Border collies under primary veterinary care in the UK. *The Veterinary Journal*, 252, 105354. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.105354>
250. Varrasi, C., Strigaro, G., Sola, M., Falletta, L., Moia, S., Prodam, F., & Cantello, R. (2014). Interictal ghrelin levels in adult patients with epilepsy. *Seizure*, 23(10), 852–855. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.07.006>
251. Vega, J. L., Emmady, P., Roels, C., Conforti, J., Ramirez, C., & Dorak, M. T. (2019). The Magnitude of Postconvulsive Leukocytosis Mirrors the Severity of Periconvulsive Respiratory Compromise: A Single Center Retrospective Study. *Frontiers in Neurology*, 10, 1291. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01291>
252. Vega, J. L., Komisaruk, B. R., & Stewart, M. (2022). Hiding in plain sight? A review of post-convulsive leukocyte elevations. *Frontiers in Neurology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1021042>
253. Vezzani, A. (2020). Brain Inflammation and Seizures: Evolving Concepts and New Findings in the Last 2 Decades. *Epilepsy Currents*, 20(6 Suppl), 40S-43S. <https://doi.org/10.1177/1535759720948900>

254. Vezzani, A., French, J., Bartfai, T., & Baram, T. Z. (2011). The role of inflammation in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 7(1), 31–40. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.178>
255. Volk, H. A. (2014). Diagnostic evaluation of the patient with seizures. *In Practice*, 36(S1), 10–16. <https://doi.org/10.1136/inp.g5099>
256. von Rüden, E.-L., Potschka, H., Tipold, A., & Stein, V. M. (2023). The role of neuroinflammation in canine epilepsy. *The Veterinary Journal*, 298–299, 106014. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2023.106014>
257. Vuu, I., Patterson, E. E., Wu, C.-Y., Zolkowska, D., Leppik, I. E., Rogawski, M. A., Worrell, G. A., Kremen, V., Cloyd, J. C., & Coles, L. D. (2022). Intravenous and Intramuscular Allopregnanolone for Early Treatment of Status Epilepticus: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety in Dogs. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 380(2), 104–113. <https://doi.org/10.1124/jpet.121.000736>
258. Wanamaker, M. W., Vernau, K. M., Taylor, S. L., Cissell, D. D., Abdelhafez, Y. G., & Zwingenberger, A. L. (2021). Classification of Neoplastic and Inflammatory Brain Disease Using Magnetic Resonance Imaging Texture Analysis in 119 Dogs. *Veterinary radiology & ultrasound : the official journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 62(4), 445–454. <https://doi.org/10.1111/vru.12962>
259. Watanangura, A., Meller, S., Suchodolski, J. S., Pilla, R., Khattab, M. R., Loderstedt, S., Becker, L. F., Bathen-Nöthen, A., Mazzuoli-Weber, G., & Volk, H. A. (2022). The effect of phenobarbital treatment on behavioral comorbidities and on the composition and function of the fecal microbiome in dogs with idiopathic epilepsy. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 933905. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.933905>
260. Watson, F., Rusbridge, C., Packer, R. M. A., Casey, R. A., Heath, S., & Volk, H. A. (2018). A review of treatment options for behavioural manifestations of clinical anxiety as a comorbidity in dogs with idiopathic epilepsy. *The Veterinary Journal*, 238, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.06.001>
261. Wessmann, A., Chandler, K., & Garosi, L. (2009). Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. *The Veterinary Journal*, 180(3), 290–303. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.023>
262. Wessmann, A., Volk, H. A., Packer, R. M. A., Ortega, M., & Anderson, T. J. (2016). Quality-of-life aspects in idiopathic epilepsy in dogs. *Veterinary Record*, 179(9), 229–229. <https://doi.org/10.1136/vr.103355>
263. Wolff, C. A., Holmes, S. P., Young, B. D., Chen, A. V., Kent, M., Platt, S. R., Savage, M. Y., Schatzberg, S. J., Fosgate, G. T., & Levine, J.

- M. (2012). Magnetic resonance imaging for the differentiation of neoplastic, inflammatory, and cerebrovascular brain disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(3), 589–597. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00899.x>
264. Wrzosek, M. (2016). Electroencephalography as a diagnostic technique for canine neurological diseases. *Journal of Veterinary Research*, 60. <https://doi.org/10.1515/jvetres-2016-0027>
265. Wrzosek, M., Ives, J. R., Karczewski, M., Dziadkowiak, E., & Gruszka, E. (2017). The relationship between epileptiform discharges and background activity in the visual analysis of electroencephalographic examinations in dogs with seizures of different etiologies. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 222, 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.03.003>
266. Yasiry, Z., & Shorvon, S. D. (2012). How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: The story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. *Epilepsia*, 53 Suppl 8, 26–39. <https://doi.org/10.1111/epi.12026>
267. Yilmaz, Z., Ilcol, Y. O., & Golcu, E. (2007). Serum leptin and ghrelin levels in response to methylprednisolone injection in healthy dogs. *Research in Veterinary Science*, 82(2), 187–194. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.07.005>
268. Yokoyama, M., Murakami, N., Naganobu, K., Hosoda, H., Kangawa, K., & Nakahara, K. (2005). Relationship Between Growth and Plasma Concentrations of Ghrelin and Growth Hormone in Juvenile Beagle Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 67(11), 1189–1192. <https://doi.org/10.1292/jvms.67.1189>
269. Zarouna, S., Wozniak, G., & Papachristou, A. I. (2015). Mood disorders: A potential link between ghrelin and leptin on human body? *World Journal of Experimental Medicine*, 5(2), 103–109. <https://doi.org/10.5493/wjem.v5.i2.103>
270. Zattoni, M., Mura, M. L., Deprez, F., Schwendener, R. A., Engelhardt, B., Frei, K., & Fritschy, J.-M. (2011). Brain infiltration of leukocytes contributes to the pathophysiology of temporal lobe epilepsy. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(11), 4037–4050. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6210-10.2011>
271. Zeiler, F. A., Matuszczak, M., Teitelbaum, J., Gillman, L. M., & Kazina, C. J. (2015). Magnesium sulfate for non-eclamptic status epilepticus. *Seizure*, 32, 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.09.017>
272. Zietlow, A., Nakajima, H., Taniguchi, H., Ludwig, K., & Takahashi, T. (2010). Association between plasma ghrelin and motilin levels during MMC cycle in conscious dogs. *Regulatory Peptides*, 164(2), 78–82. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2010.05.006>

ANEXA 1- LISTĂ ABREVIERI

APPENDIX 1- ABBREVIATIONS LIST

ACVIM- American College of Veterinary Internal Medicine

ADHD- Tulburare hiperactivă cu deficit de atenție

BCS- Scor de masă corporală

CBD- Cannabidiol

CBF- Debit sânge circulant cerebral

CBV- Volum de sânge circulant cerebral

CE- Cluster epileptic/ Atacuri în cuib

CRI- Rată continuă de infuzie

CRP- Proteina C reactivă

CT- Computer Tomografie

DPI- descărcări periodice interictale

EEG- electroencefalografie

EI- Epilepsie idiopatică

Elac- Epilepsie idiopatică cu atacuri în cuib

Elai- Epilepsie idiopatică cu atacuri izolate

ELISA- Enzyme Linked Ummunosorbet Assay

ER- Epilepsie reactivă

ES- Epilepsie structurală

Fb- Fenobarbital

FLAIR- Recuperare inversă atenuată a fluidului

GABA- Acid gama-aminobutiric

GHS-R1a- Receptor tip 1a al hormonului de creștere

GME- Meningoencefalită granulomatoasă

Hz- Hertz

iEEG- electroencefalografie intracraniană
IL- Interleukină
IVETF- International Veterinary Epilepsy Task Force
LCR- Lichid cefalorahidian
LME- Leucoencefalită necrozantă
MAE- Medicație antiepileptică
MCGS- Modified Coma Glasgow Scale
MTT- Timp mediu de tranzit
MUO/MUE/ME- Meningoencefalită de origine necunoscută
mV- Microvolți
NC- Nerv cranian
NDMA- N-metil-D-aspartat
NLR- Raport neutrofile-limfocite
NME- Meningoencefalită necrozanta
NPY- Neuropeptida Y
PDS- Schimbare depolarizantă paroxistică
qEEG- Analiză cantitativă a electroencefalografiei
RBC- Red Blood Cells
RMN- Rezonanță magnetică nucleară
SE- Status epileptic
SUDEP- Sudden Unexpected Death of the Epileptic Patient
T1W- Secvență T1-weighted
T2W- Secvență T2-weighted
TNCC- Număr total de celule nucleate
TP- Proteine totale
 Ω .- Ohmi

ANEXA 2- LISTĂ FIGURI

APPENDIX 2- FIGURES LIST

Figura I.1 Algoritmul de diagnostic al epilepsiei canine idiopatice	9
Figura I.2 Reprezentarea grafică a plasării electrozilor dependent de tipul de craniu	21
Figura I.3 Reprezentarea montajului standard al electrozilor	21
Figura II.1 Tipul de medicație anticonvulsivantă recomandată în funcție de cronologia evenimentului	27
Figura II.2 Ordinea administrării medicației de primă linie	27
Figura II.3 Factorii care afectează calitatea vieții pacientului cu epilepsie canină	34
Figura IV.1 Algoritmul clinic în cadrul epilepsiei canine	39
Figura IV.2 Verificarea reflexului fotomotor; răspuns normal: contracție pupilară (mioză) bilaterală simetrică (original)	40
Figura IV.3 Verificarea răspunsului la amenințare frontal și lateral; răspuns normal: clipire (original)	40
Figura IV.4 Verificarea reflexului palpebral la nivelul cantusului extern; răspuns normal: clipirea (original)	41
Figura IV.5 Verificarea reflexului palpebral la nivelul cantusului intern; răspuns normal: clipirea, retracția globului ocular (original)	41
Figura IV.6 Verificarea nistagmusului fiziologic și excluderea strabismului (original)	41
Figura IV.7 Stimularea dureroasă a cantusului nazal intern; răspuns normal: mișcarea nasului, retracția capului (original)	41
Figura IV.8 Distribuția pacienților epileptici în funcție de sex și rasă	42
Figura IV.9 Distribuția pacienților cu sindrom epileptiform în funcție de rasă	43
Figura IV.10 Distribuția patologiilor co-existente	46
Figura IV.11 Distribuția pacienților în funcție de diagnosticul etiologic	47
Figura IV.12 Prezența altor deficite neurologice	47
Figura IV.13 Distribuția reflexului palpebral extern în rândul pacienților epileptici	48
Figura IV.14 Distribuția reflexului palpebral intern în rândul pacienților epileptici	48
Figura IV.15 Distribuția reflexului fotomotor în rândul pacienților epileptici	49
Figura IV.16 Distribuția răspunsului la stimularea dureroasă a cantusului nazal în rândul pacienților epileptici	49
Figura IV.17 Distribuția procentuală a răspunsului la amenințare în rândul pacienților epileptici	50
Figura IV.18 Distribuția numerică a răspunsului la amenințare în rândul pacienților epileptici	50

Figura IV.19 Distribuția procentuală a răspunsului la amenințare în funcție de etiologie	51
Figura IV.20 Căile de conducere implicate în apariția răspunsului la amenințare.....	52
Figura V.1 Distribuția pacienților în funcție de neurolocalizare.....	57
Figura V.2 Distribuția numerică a pacienților cu afecțiuni spinale	59
Figura V.3 Distribuția pacienților cu sindrom epileptiform în funcție de valoarea CRP	62
Figura V.4 Distribuția pacienților epileptici cu valoarea CRP sub 10 mg/l ..	63
Figura V.5 Distribuția pacienților epileptici cu valoarea CRP între 10-20 mg/l.....	63
Figura V.6 Distribuția pacienților epileptici cu valoarea CRP între 20-30 mg/l	63
Figura V.7 Distribuția pacienților epileptici cu valoarea CRP peste 30 mg/l	63
Figura V.8 Distribuția pacienților cu atacuri convulsive reactive.....	64
Figura V.9 Distribuția pacienților cu epilepsie structurală.....	64
Figura V.10 Distribuția pacienților epileptici cu atacuri izolate.....	67
Figura V.11 Distribuția pacienților epileptici cu atacuri în cuib.....	67
Figura V.12 Distribuția concentrației CRP în funcție de categoria de pacienți	73
Figura V.13 Distribuția concentrației CRP în funcție de subcategoria de pacienți	73
Figura V.14 Variația neutrofilelor în funcție de diagnostic	74
Figura V.15 Variația neutrofilelor în funcție de frecvența atacurilor convulsive	75
Figura V.16 Variația limfocitelor în funcție de diagnostic.....	75
Figura V.17 Variația limfocitelor în funcție de frecvența atacurilor convulsive	76
Figura V.18 Variația valorii NLR în funcție de diagnostic.....	77
Figura V.19 Variația valorii NLR în funcție de frecvența atacurilor convulsive	77
Figura VI.1 Realizarea unei electroencefalografii; pacientul este sedat, așezat în decubit sterno-abdominal, cu electrozii montați la nivelul scalpului, conectați la cuibul de înregistrare și la unitatea centrală (original)	84
Figura VI.2 Traseu EEG pe 5 secunde; artefacte de mișcare a ochilor detectabile pe canalele frontale (original)	86
Figura VI.3 Traseu EEG pe 5 secunde; evenimente tranzitorii fiziologice: fusuri de somn, identificabile în mod special în montaj monopolar (original)	86
Figura VI.4 Traseu EEG pe 5 secunde; evenimente tranzitorii fiziologice: undă V (vertex) (original).....	87

Cercetări privind diagnosticul și tratamentul epilepsiei la câine

Figura VI.5 Traseu EEG pe 20 de secunde. În ultimele 3 secunde de înregistrare se observă prezența supraimpusă a ritmului delta, aspect frecvent întâlnit în cazul utilizării sedativelor (original).....	87
Figura VI.6 Traseu EEG pe 5 secunde; descărcare epileptică interictală de tip vârf-undă, regăsită predominant la nivel frontal și central (original)	88
Figura VI.7 Traseu EEG pe 5 secunde; descărcare epileptică interictală de tip undă ascuțită, regăsită predominant la nivel frontal (original)	89
Figura VI.8 Traseu EEG pe 5 secunde; descărcare epileptică interictală de tip vârf, regăsită predominant la nivel occipital (original)	89
Figura VI.9 Traseu EEG pe 5 secunde; descărcare epileptică interictală de tip vârf-undă, regăsită predominant la nivel frontal și central (original)	90
Figura VI.10 Factorii care influențează apetitul alimentar	94
Figura VI.11 Modificările leptinei și grelinei în funcție de apetitul alimentar.....	95
Figura VI.12 Relația de cauzalitate medicație-efect terapeutic	96
Figura VI.13 Distribuția pacienților în funcție de categorie.....	97
Figura VI.14 Distribuția scorului de masă corporal în loturile de pacienți geriatrici și epileptici.....	101
Figura VI.15 Distribuția pacienților în funcție de sex.....	101
Figura VI.16 Distribuția pacienților în funcție de statusul reproductiv.....	101
Figura VI.17 Distribuția pacienților în funcție de vârstă.....	102
Figura VI.18 Variația nivelului seric al grelinei și leptinei în cadrul grupurilor	103
Figura VI.19 Variația nivelului seric al leptinei în funcție de categoria de pacienți	104
Figura VI.20 Variația nivelului seric al grelinei în funcție de categoria de pacienți	105
Figura VI.21 Compararea nivelului seric al leptinei în funcție de categoria de pacienți	106
Figura VI.22 Compararea nivelului seric al leptinei în funcție de categoria de pacienți	106
Figura VI.23 Distribuția valorilor serice ale leptinei în funcție de categoria de pacienți	106
Figura VI.24 Compararea nivelului seric al grelinei în funcție de categoria de pacienți	107
Figura VI.25 Compararea nivelului seric al grelinei în funcție de categoria de pacienți	107
Figura VI.26 Variația nivelului seric al grelinei și leptinei în funcție de sex și status reproductiv.....	108
Figura VI.27 Variația nivelului seric al grelinei și leptinei în funcție de scorul de masă corporală	108
Figura VI.28 Variația scorului de masă corporală în funcție de categoria de pacienți	109
Figura VI.29 Corelația dintre medicație și eficiență terapeutică	110

ANEXA 3- LISTĂ TABELE

APPENDIX 2- TABLES LIST

Tabel I.1 Clasificarea etiologică a epilepsiei	6
Tabel I.2 Diagnosticul diferențial al atacului epileptic.....	7
Tabel I.3 Clasificarea principalelor cauze ale proceselor patologice neurologice	9
Tabel I.4 Patologii congenitale epileptogene în funcție de predispoziția de rasă.....	11
Tabel I.5 Factori paraclinici identificați în cadrul analizelor de sânge	13
Tabel I.6 Caracteristicile principalelor tipuri de meningoencefalite	15
Tabel I.7 Protocolul de examinare RMN al pacienților epileptici.....	16
Tabel I.8 Caracteristici RMN ale principalelor tipuri de neoplasme intracraniene	18
Tabel I.9 Tipurile și caracteristicile undelor de frecvență.....	22
Tabel II.1 Tipurile și caracteristicile principalelor anticonvulsivante utilizate în medicina veterinară.....	30
Tabel II.2 Principalele efecte adverse ale medicației anticonvulsivante	31
Tabel IV.1 Evidența pacienților canini cu sindrom epileptiform incluși în studiu	43
Tabel V.1 Lista pacienților canini cu epilepsie idiopatică, inclusiv cei prezențați în cluster epileptic.....	65
Tabel V.2 Procentajul CRP și NLR în toate grupurile de câini epileptici	74
Tabel V.3 Valorile neutrofilelor, limfocitelor și a NLR în cadrul grupurilor epileptice	76
Tabel VI.1 Caracteristicile atacurilor convulsive la pacienții epileptici	85
Tabel VI.2 Grafoelementele înregistrate la pacienții cu activitate convulsivă	88
Tabel VI.3 Distribuția benzilor de frecvență la pacienții epileptici	90
Tabel VI.4 Distribuția pacienților cu sindrom epileptiform.....	99
Tabel VI.5 Distribuția pacienților geriatrici.....	99
Tabel VI.6 Efectele secundare cronice observate la pacienții epileptici sub fenobarbital	102
Tabel VI.7 Valorile medii ale leptinei și grelinei în cadrul grupurilor	103
Tabel VI.8 Nivelul de corelație între grupuri	104
Tabel VI.9 Diferențele statistice ale nivelului seric al leptinei între grupuri	105
Tabel VI.10 Diferențele statistice ale nivelului seric al grelinei între grupuri	107
Tabel VI.11 Nivelul de corelație dintre apariția efectelor adverse cronice și nivelul seric de grelină și leptină.....	109

ANEXA 4- LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

APPENDIX 4- PUBLISHED RESEARCH PAPERS LIST

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE ÎN REVISTE INTERNAȚIONALE COTATE ISI

1. 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>

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

1. Despa A., Borcea D.G., Ștefănescu R., Pavlov Enescu C., Solcan Gh., Mustață M.: Digestive disorders in canine polyradiculoneuritis Practica Veterinara ro 1(34):22. doi: 10.26416/PV.34.1.2021.560
2. Despa A., Mustață M., Neagu A., Solcan Gh., Multimodal therapy of meningoencephalitis of unknown origin in dog- Case study. Rom J Vet Med Pharm. 2024; Vol. IX 46(2): 82-92.
3. Borcea D.G., Despa A., Solcan Gh., Mustață M. Clinical and paraclinical approach to patients with steroid-responsive meningitis-arthritis (SRMA), Practica Veterinara ro 1(35):26, doi: 10.26416/PV.35.1.6243
4. Borcea D.G., Despa A., Șerban C., Mustață M., Solcan Gh. Diagnosis and therapeutic management of spinal nerve root tumors: case report. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.75, n.6, p.1069-1075, 2023. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4162-13028>
5. Mustață M, Anghelini D, Despa A.D., Solcan Gh. Prevalence of clinical signs in canine cognitive dysfunction syndrome. Practica Veterinară.ro. 2023;42(4):29 33, doi: 10.26416/PV.42.4.2023.8834
6. Stoica I., Bercea-Cazacu D.N., Despa A.D., Solcan Gh., Mustață M. Therapeutic management of pyrethrin intoxication in cats, Practica Veterinară.ro. 2023;42(4):29 33, doi: 10.26416/PV.42.4.2023.8833
7. Ștefănescu R., Despa A.D., Mustață M., Solcan Gh. Visual Analysis of electroencephalogram in clinically healthy dogs under anesthesia. Rom J Vet Med Pharm. 2024; Vol. IX 46(2): 68-77.
8. Ștefănescu R., Stoica I., Bercea-Cazacu D.N., Despa A.D., Șerban C., Solcan Gh. The value of electroencephalography in canine brain

neoplasia- Case presentation. Rom J Vet Med Pharm. 2024; Vol. IX 46(2): 94-102.

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