

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 (23,4%) , iar partea a doua intitulată „Contribuții personale” detaliază rezultatele cercetărilor din perioada doctoratului și conține 111 de pagini (76,6%). Pe lângă aceste două părți, teza conține cuprins, introducere, rezumat, lista surselor bibliografice, lista abrevierilor, lista de figuri și lista tabelor. 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 cărora 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 utilizat 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 ascuțită, 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.