

Proiect de cercetare postdoctoral

PN II – PD 628/2010

Titlul proiectului

**Relația de predictibilitate evolutivă între activitatea
bioelectrică și comportamentul neuroimagistic al
parenchimului cerebral la câinii epileptici**

Sinteza lucrării – etapa unica III/2012

1. Reevaluarea electrodiagnostică a pacienților epileptici. Urmărirea comparativa a comportamentului electric cerebral la pacienții epileptici

Analiza bioelectrică a creierului la pacienții cu epilepsie a urmărit existența modificărilor produse în timp la nivelul trunchiului cerebral de către activitatea convulsivă. Anterior¹ am arătat că în perioada postictală pot apare modificări la nivelul MLR și foarte rar la nivelul activității electrice de la trunchiul cerebral (BAER) acestea fiind în general reprezentate de o scădere a amplitudinii undelor III și V. În prezentul studiu am urmărit identificarea modificărilor permanente induse la nivelul potențialelor cu latență scurtă la pacienți epileptici în perioada interictală.

Studiul a fost realizat pe 10 câini: 5 sănătoși și 5 diagnosticați cu epilepsie idiopatică. Câinii au fost aneșteziați general prin administrare inj.iv. de medetomidină 0,03 mg/kgc. Procedura de recoltare, comparare și stocare a traseelor electrice a fost limitată la maxim 60 de minute. Traseele au fost înregistrate cu sistemul de electrodiagnostic Neuropack S, MEB 9400 K (Nihon Kohden) cu ajutorul programului ABR. Electrozii folosiți au fost de suprafață și au fost plasați după cum urmează: electrodul activ pe vertex, electrozii de referință la baza fiecărei urechi iar electrodul împământare retrooccipital pe linia mediană. Aria pe care au fost plasați electrozii a fost rasă, degresată și acoperită cu pastă adezivă specială. Înainte de fiecare examinare a fost verificată impedanța dintre electrozi (5Ω). Prin intermediul unor căști au fost aplicați în interiorul canalului auditiv extern stimuli acustici în click alternativ cu o durată de 0,1 ms. Pentru fiecare câine au fost înregistrate unde pentru stimularea monoauriculară cât și pentru stimularea biauriculară. Intensitatea standard a stimulului a fost stabilită la 90 dbSPL. În cazul stimulării monoauriculare, în urechea contralaterală a fost administrat “zgomot alb” la o intensitate mai joasă cu 40 dbSPL. Fiecare undă stocată a fost media a 1000 de unde. Artefactele apărute în timpul examinării au fost numărate separat și rejectate automat de către program. Dacă numărul de unde rejectate a fost mai mare de 5% din numărul total al undelor înregistrate atunci procedura a fost reluată. Pentru fiecare individ și analizat a fost calculat intervalul interundă I-III, III-V și I-V.

Analizând tabelul 1 se constată că în cazul stimulării biauriculare există diferențe semnificativ statistice pentru toate intervalele analizate între indivizii normali și cei cu

¹ Raport cercetare II

epilepsie idiopatică (pentru aceștia intervalele analizate fiind mai mici), fapt neobservat la stimularea monoauriculară (dreaptă sau stângă).

Această observație poate sugera faptul că în cazul pacienților cu epilepsie idiopatică se produce în timp o facilitare în emiterea potențialelor evocate cu latență scurtă de către nucleii trunchiului cerebral. SRA are o localizare difuză la nivelul trunchiului cerebral dar nu conține structuri care să interfereze activitatea structurilor nucleare implicate în geneza potențialelor evocate. Totuși, Goncalves R. (2011)² descrie posibilitatea existenței unor structuri subcorticale talamice care ar putea avea proiecție în nucleii vestibulari ai trunchiului cerebral generând astfel deficite clinice vestibulare în condițiile unui trunchi cerebral intact morfofiziologic. Existența unei astfel de ipoteze permite explicarea alterării activității electrice a structurilor implicate în geneza BAER de către structuri cerebrale cu activitate electrică anormală demonstrate a fi implicate în geneza atacului epileptic. Modificările intervalelor interundă sugerează faptul că pe lângă eventualele diferențe morfologice postictale, pe termen lung se produce o facilitare permanentă a nucleilor trunchiului cerebral care, în cazul stimulării biauriculară vor reacționa mult mai prompt în generarea undei, chiar dacă sub aspect morfologic ea are un aspect normal.

Tabel 1 – Valorile intervalelor I-III, III-V și I-V la stimularea mono și biauriculară la câini normali și cu epilepsie idiopatică

	INTERVALE STANGA			INTERVALE DREAPTA			INTERVALE BI		
	I-III	III-V	I-V	I-III	III-V	I-V	I-III	III-V	I-V
N	1,8	1,11	2,91	1,84	0,93	2,77	2,01	0,98	2,99
N	2,12	0,95	3,07	1,84	1,05	2,89	2,11	0,98	3,09
N	1,83	0,96	2,79	1,78	1,08	2,86	2,11	1,01	3,12
N	1,83	1,05	2,88	1,76	0,99	2,75	1,99	0,98	2,97
N	1,99	0,8	2,79	2,1	0,7	2,8	2,13	0,89	3,02
Med	1,914	0,974	2,888	1,864	0,95	2,814	2,07	0,968	3,038
Sdev	0,137	0,117	0,114	0,136	0,151	0,059	0,064	0,045	0,064
EI	1,67	0,77	2,44	2	0,57	2,57	1,85	0,56	2,41
EI	1,58	0,94	2,52	1,9	0,82	2,72	1,8	0,6	2,4
EI	1,62	1,01	2,63	1,75	0,69	2,44	1,88	0,77	2,65
EI	1,95	1,23	3,18	1,41	1,88	3,29	1,99	0,71	2,7
EI	1,71	0,92	2,63	1,69	0,84	2,53	1,73	0,96	2,69
Medie	1,706	0,974	2,68	1,75	0,96	2,71	1,85	0,72	2,57
Sdev	0,145	0,167	0,290	0,225	0,525	0,339	0,096	0,158	0,151
TTest	0,123	1	0,237	0,370	0,968	0,566	0,031	0,045	0,003

² Goncalves, R., I. Carrera, et al. (2011). "Clinical and topographic magnetic resonance imaging characteristics of suspected thalamic infarcts in 16 dogs." *Vet J* **188**(1): 39-43.

A2. Studiu retrospectiv de apreciere a bolii epileptice

Din totalul pacienților prezentați spre consultație (tabel 2) și investigați în cadrul proiectului (n = 51) grupul pacienților cu epilepsie secundară a fost cel mai bine reprezentat (n = 33, 64,71%) restul de 18 fiind pacienți cu epilepsie idiopatică. După investigarea cauzei, din grupul cu epilepsie secundară marea majoritate a cazurilor a fost reprezentată de epileptici encefalitici (39,21%) urmat de cei cu patologie tumorală. Grupul epilepticilor idiopatici a fost distribuit astfel: din cei 18 pacienți investigați 16 au fost masculi și doar 2 femele, 2 cu vârsta sub 1 an, 16 cu vârsta cuprinsă între 1-5 ani și 1 peste 5 ani.

Tabel 2 – Distribuția cazurilor de epilepsie în funcție de cauză

	Total	Epilepsie idiopatică	Epilepsie secundară			
			Tumoral	Infecțios	Inflamator	Hidrocefalie
Nr.	51	18	7	20	3	3
%	100	35,29	13,72	39,21	5,89	5,89

Din analiza datelor se constată că a fost păstrată predispoziția de sex a pacienților epileptici descrisă în literatură, masculii fiind mai frecvent afectați. De asemenea intervalul de vârstă la care a debutat atacul epileptic a cuprins majoritar perioada de 1-5 ani viață, asemenea datelor descrise anterior. Identificarea corectă a pacienților cu epilepsie idiopatică nu se poate face fără coroborarea datelor paraclinice clasice, de electrodiagnostic și de imagistică avansată. Din grupul epilepsiei secundare patologia epilepticilor pe fond tumoral encefalic multifocală sau pe fondul hidrocefaliei a putut fi diagnosticată doar prin imagistică avansată.

A3. Studiul eficienței terapeutice al protocoalelor terapeutice

Aprecierea eficienței terapeutice a protocoalelor terapeutice în sindromul epileptic la câine a fost apreciat prin analiza numărului de atacuri epileptice înainte și după administrarea terapiei anticonvulsivante.

Eficiența monomedației a fost apreciată pe un lot de 10 câini cu epilepsie idiopatică (tabel 3).

Tabelul 3 – Pacienții cu epilepsie idiopatică investigați pentru stabilirea eficienței monomedației cu fenobarbital

Pacient	Greutate (kg)	Doza FB (mg/kg)	Concentrația serică a FB la 14 zile
1	6	2,5	16
2	4,8	2,5	17,2
3	3,2	2,5	9
4	9	2,5	18
5	15	2,5	22,1
6	12	2,5	21,3
7	20	2,5	19,9
8	8	2,5	16,7
9	13	2,5	21,4
10	12	2,5	22,3

Rata de succes a medicației a fost stabilită clinic ca fiind o reducere cu cel puțin 50% a numărului atacurilor convulsive după începerea medicației (conform criteriilor ILAE). Perioada de timp în care a fost făcută evaluarea a fost de 12 luni: 6 luni înainte și 6 luni după tratament. Numărul atacurilor din perioada de premedicație au fost furnizate prin anamneză de către proprietar. După începerea terapiei au fost instituite evaluări periodice. Criteriile de includere au fost cele de diagnostic de epilepsie idiopatică (EI) și anume: atacuri convulsive cu tablou clinic asemănător, fără modificări hemato-biochimice care să poată fi puse ca etiologie a atacului, absența modificărilor funcționale la examenul de electrodiagnostic și a absenței modificărilor morfologice după examinarea imagistică prin computer tomografie.

Pentru lotul Fenobarbital (F) doza a fost de 2,5 mg/kg/12 ore administrare per os.

Analiza fenobarbitalemiei la 14 zile de la administrare a arătat faptul că, în cazul pacienților cu o greutate mai mică de 10 kg, concentrația serică terapeutică nu a fost atinsă întotdeauna, fiind necesară creșterea dozei anticonvulsivantului cu 25%.

În privința eficienței terapeutice s-a constatat o reducere a numărului atacurilor epileptice de la $5,75 \pm 1,98$ atacuri convulsive premedicație la $2 \pm 0,70$ atacuri convulsive după administrarea fenobarbitalului cu o rată de reducere a atacurilor de 65,21 %.

Pentru 5 pacienți cu epilepsie refractară la monomedație sau în cazul în care proprietarii au considerat prea mare numărul de atacuri convulsive pe lună a fost urmărit efectul

anticonvulsivant al combinației fenobarbital (administrat la 12 ore, concentrație serică cuprinsă între 20-25 ug/ml) cu leviteracetam (30 mg/kg/8 ore) ambele administrate per os. Eficacitatea terapeutică a fost apreciată după același protocol descris mai sus cu mențiunea că pacienții primiseră anterior bimedicației fenobarbital la concentrații serice optime.

În privința eficienței terapeutice a bimedicației la pacienții cu epilepsie idiopatică refractară s-a constatat o reducere a numărului atacurilor epileptice de la $10 \pm 3,69$ la $4,28 \pm 1,88$ cu o rată de reducere a crizelor de 57,2%.

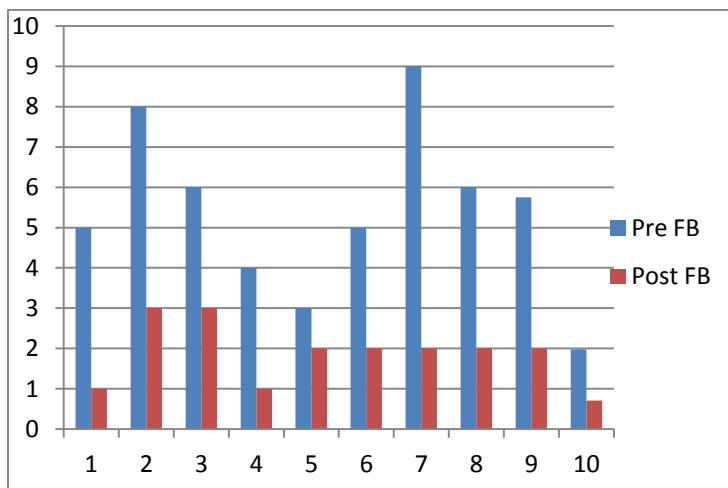


Diagrama 1 – Rata de succes terapeutic în epilepsia idiopatică al monomedicației cu fenobarbital

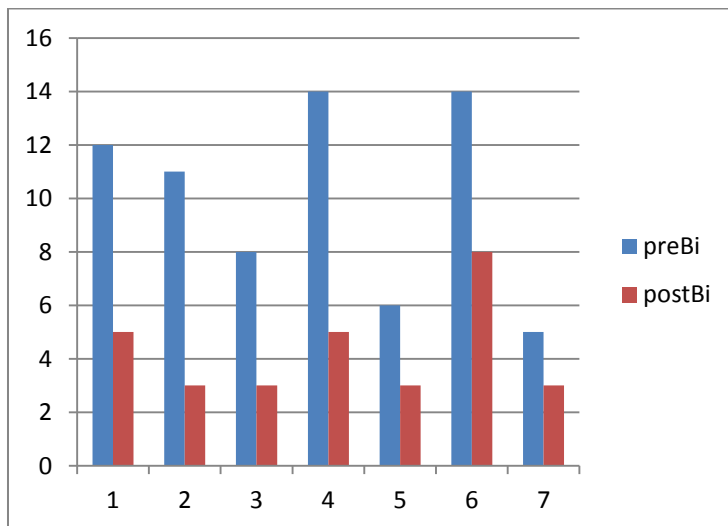


Diagrama 2 – Rata de succes terapeutic în epilepsia idiopatică refractară la monomedicație al bimedicației cu fenobarbital și leviteracetam.

Concluzii:

1. În cazul stimulării biauriculare au existat diferențe semnificativ statistice între indivizii normali și cei cu epilepsie idiopatică în stadiul interictal pentru toate intervalele interundă, fapt neobservat la stimularea monoauriculară (dreaptă sau stângă).

2. În cazul EI a existat o predispoziție de sex a pacienților epileptici masculii fiind mai frecvent afectați. Intervalul de vârstă la care a debutat atacul epileptic a cuprins majoritar perioada de 1-5 ani viață

3. Pentru toți pacienții cu EI cu o greutate mai mică de 10 kg, a fost necesară creșterea dozei de FB după determinarea concentrației serice a acestuia la 14 zile de la începerea administrării.

4. La pacienții investigați rata de eficacitate terapeutică a monomediacației cu FB a fost de 65,21 %. Pentru bimedicația EI (refractare la monomediacația cu FB) cu FB + Lv ea a avut valoarea de 57,2%.

Dr. Mihai MUSTEAȚĂ