

---

TEZĂ DE DOCTORAT

**Aplicațiile**  
**electroencefalografiei în**  
**diagnosticul crizelor și al**  
**sindroamelor epileptice canine**

(REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT)

---

Doctorand **Helga Demény**

---

Conducător de doctorat **Prof.univ. Dr. Laurenț Ognean**

---





## INTRODUCERE

Epilepsia canină este considerată cea mai des întâlnită patologie neurologică, motiv pentru care abordarea clinică și managementul terapeutic al pacientului cu crize epileptice devine un subiect din ce în ce mai important în medicina veterinară. Epilepsia reprezintă o patologie complexă, care permite apariția unor descărcări electrice anormale, bruște și tranzitorii la nivelul cortexului cerebral, care determină semnele clinice ale unei crize, caracterizate prin manifestări motorii, autonome și/sau comportamentale. Cunoscând heterogenitatea epilepsiei cu simptomatologie și etiologie foarte variabilă, un protocol de diagnostic este crucial în vederea elaborării unei scheme de tratament potrivite. Astfel, abordarea unui pacient cu crize epileptice trebuie să includă în primul rând identificarea și confirmarea crizei reale epileptice, urmând să fie investigată cauza exactă prin multiple metode paraclinice precum analize de laborator, imagistică avansată sau chiar teste genetice. Experiența noastră acumulată în ultimii ani de practică arată că de cele mai multe ori întâmpinăm dificultăți în identificarea naturii episoadelor descrise de proprietari drept crize epileptice. Spre deosebire de medicină umană, în epileptologia canină anamneza se restrânge doar la semnele observate de către proprietarul pacientului și în cel mai bun caz la înregistrarea video a episoadelor în cauză. În medicina umană electroencefalografia (EEG) este o investigație funcțională de rutină și esențială în cazul pacientului cu episoade de pierdere sau de alterare a stării de conștiință, care joacă un rol major atât în confirmarea diagnosticului de epilepsie, cât și în monitorizarea în timp a evoluției pacientului sub tratament. Pe de altă parte, în medicina veterinară EEG-ul este considerat în continuare o investigație cu valoare diagnostică insuficient dovedită.

Modele neurofiziologice și protocoale de înregistrare EEG practicate în medicina umană au fost sursă de inspirație și entuziasm constant în obiectivul acestei teze, prin care ne-am propus în primul rând să demonstrăm utilitatea EEG-lui în neurologia veterinară, cu speranța că prin rezultatele obținute vom încuraja comunitatea neurologilor veterinari spre utilizarea acestei explorări neurofiziologice valoroase.

## STRUCTURA LUCRĂRII

Teza este compusă din 8 capitole, cuprinzând o primă parte de actualități ale literaturii de specialitate, strict legată de studiile publicate și analizate în cea de a doua parte.

### Stadiul actual al cunoașterii

**Capitolul 1** al tezei definește în primul rând diferența între criza epileptică și epilepsie. De asemenea, prezintă la modul sistematic formele de epilepsii cunoscute și varietatea crizelor epileptice definite din punct de vedere clinic în literatura de specialitate a neurologiei veterinare. Mai mult decât atât, detaliază aspectele legate de epilepsia structurală corelată de chistul intracranian cvadrigeminal și sindroamele epileptice rare, precum epilepsia mioclonică progresivă – boala Lafora.

**Capitolul 2** actualizează cele mai importante principii și ipoteze legate de generarea semnalului EEG și de caracteristicile tehnice legate de înțelegerea și interpretarea semnalului înregistrat. EEG-ul este cea mai frecventă metodă utilizată în investigarea funcțională a creierului, reprezentând o metodă de examinare de o valoare deosebită în înțelegerea fiziopatologiei crizelor epileptice la om. Astfel informațiile obținute prin EEG joacă un rol principal în confirmarea diagnosticului epilepsiei și în evaluarea eficacității tratamentului antiepileptic.

Deși epilepsia canină este cea mai frecventă patologie neurologică în medicina veterinară, EEG-ul nu este folosit ca metodă de diagnostic de rutină. „International Veterinary Task Force” recomandă evaluarea EEG la pacienți canini pentru confirmarea epilepsiei idiopatice (DE RISIO și colab., 2015).

În ultimii ani însă, o serie de articole au investigat utilitatea EEG-lui în medicina veterinară și au confirmat valoarea acestei analize, atât în diferențierea crizelor epileptice de alte episoade nonepileptice, cât și în diagnosticul patologiilor cerebrale, manifestate prin afectarea stării de conștiință a pacientului (JAMES și colab., 2017; GRANUM și colab., 2019; WRZOSEK și colab., 2016; DEMENY și colab., 2020).

Spre deosebire de medicina umană, EEG-ul în medicina veterinară se confruntă cu o serie de provocări tehnice, precum lipsa unor metode standardizate de înregistrare EEG, lipsa protocoalelor de sedare a pacienților canini și recunoașterea grafoelementelor epileptice. Pe parcursul anilor precedenți au fost publicate o serie de propuneri, însă nu există încă un sistem universal acceptat de înregistrare și de interpretarea EEG-ul în practica clinică. De aceea, detaliile tehnice sunt preluate în continuare din medicina umană.

Tocmai din acest motiv în acest capitol am sumarizat informațiile actuale legate de sursa EEG-lui, cele mai importante idei legate de tehnica de înregistrare,

grafeelementele patologice ictale și interictale, respectiv importanța altor parametri non-EEG, care merită să facă parte din înregistrările de rutină.

## **Contribuția personală**

**Capitolul 3** este destinat prezentării scopului și obiectivelor generale ale tezei. Realizarea tezei s-a bazat pe un ansamblu de cercetări publicate și a avut ca scop principal definirea și implementarea unui algoritm clinic-paraclinic în confirmarea crizelor epileptice și în monitorizarea evoluției sindroamelor epileptice la pacientul canin.

Pe baza cercetărilor publicate și utilizate în realizarea acestei teze au stat următoarele obiective generale:

- ✓ Analiza critică a utilității EEG în neurologia veterinară, extinderea acesteia ca metodă de diagnostic la pacienții canini cu suspiciune de crize epileptice și corelarea aspectului înregistrării cu semiologia crizelor;
- ✓ Evaluarea necesității înregistrării EEG de lungă durată, atât în diagnosticul statusului epileptic nonconvulsiv cât și în monitorizarea în timp a pacienților sub tratament;
- ✓ Identificarea unui aspect particular al descărcărilor epileptice electroencefalografice în cazul pacienților cu epilepsie mioclonică progresivă – boala Lafora și valoarea analizei EEG în confirmarea diagnosticului, mai ales la rase canine indisponibile la testarea genetică;
- ✓ Confirmarea sursei corticale epileptice ale unor manifestări motorii, precum contracțiile mioclonice pe baza corelării semnalelor EMG și EEG;
- ✓ Analiza relevanței EEG în corelarea temporo-spațială a unor leziuni intracraniene structurale, precum chistul cvadrigeminal cu focarul epileptogen și monitorizarea evoluției pacientului sub tratament conservativ.

**Capitolul 4** intitulat “Protocol de diagnostic și monitorizare EEG în epilepsia canină”, este conturat pe baza unor date recent publicate (DEMENY și colab., 2018). Pornind de la ideea de bază care sugerează că EEG-ul este o metodă de analiză în primul rând dificil de efectuat și de interpretat în cazul pacienților canini, și în al doilea rând de o valoare diagnostică discutabilă în medicina veterinară, ne-am propus să demonstrăm utilitatea EEG-lui la un număr semnificativ de pacienți. Valoarea diagnostică a EEG-lui poate fi demonstrată prin identificarea anomaliilor interictale la

pacienții cu suspiciune de crize epileptice. De precizat este totodată rolul indispensabil al EEG-lui în diagnosticul crizelor epileptice pur electrice și cel al statusului epileptic nonconvulsiv, la pacienții cu stări de conștiență alterată. Mai mult decât atât, neexistând în acest moment un protocol standard de înregistrare EEG la pacienții canini, inspirați din neurofiziologia umană, ne-am propus să descriem o metodă de utilizare a unui număr minim de electrozi și un protocol de înregistrare EEG cu aplicabilitate în medicina veterinară.

În studiul din acest capitol au fost examinați 56 de pacienți canini, cu istoric de cel puțin o criză epileptică și/sau stări ale conștienței alterate în momentul prezentării. Ulterior lotul studiat a inclus doar pacienții care au prezentat modificări epileptiforme în cadrul înregistrării EEG și nu au beneficiat de medicație antiepileptică în momentul prezentării (n=31).

În cazul tuturor pacienților s-a efectuat examenul neurologic clinic și înregistrare EEG spontan sub sedare. Alte analize de laborator, precum hemoleucogramă, biochimie serică de rutină, ionogramă, teste serologice, analiză de urină și imagistică cerebrală au fost recomandate în funcție de caz și au fost efectuate după posibilitățile financiare ale proprietarilor.

Prin rezultatele EEG obținute s-a reușit identificarea și descrierea anomaliilor interictale (Fig. 1) și ictale (Fig. 2) la 31 din cei 56 pacienți (sensibilitate de 55%).

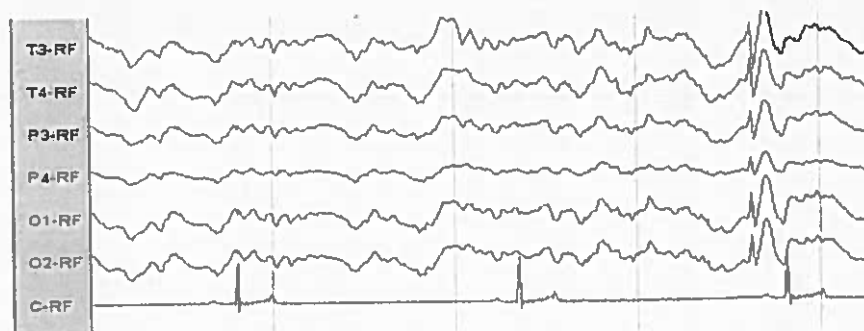


Fig. 1. Complex vârf-undă lentă, generalizat, observat în montaj referențial

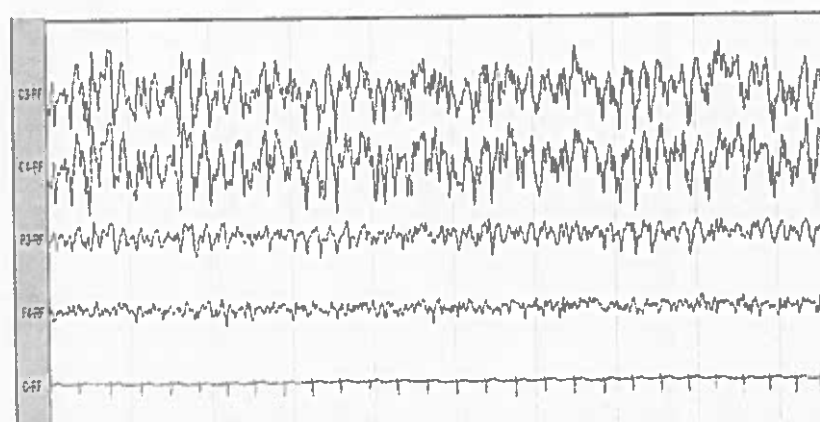


Fig. 2. Status epileptic non-convulsiv generalizat, cu manifestări autonome, midriază și hipersalivație, fără manifestări motorii

Studiul descrie evoluție frecventă spre status epilepticus, preponderent la pacienții care au fost cunoscuți cu istoric de cel puțin o criză în antecedente. Dintre pacienții cu status epileptic, 63% au prezentat refractabilitate pentru prima și a doua linie de tratament și au necesitat sedare. La 11 din 31 de pacienți cu stare de conștiență alterată sau pierdută, EEG a confirmat status epileptic non-convulsiv, esențial pentru inițierea tratamentului de urgență. Acești pacienți, în afara alterării stării de conștiență și eventual fenomene motorii subtile sau autonome, nu au prezentat alte manifestări clinice, lucru care sugerează că fără ajutorul EEG-lui, diagnosticul ar fi fost imposibil.

În urma definirii cauzei episoadelor epileptice 25.8% dintre pacienți au fost diagnosticați prin excludere cu epilepsie idiopatică, 41.9% dintre ei au fost diagnosticați cu epilepsie structurală (incluzând cauze vasculare, inflamatorii, anomalii înnăscute și neoplastice), 6.4% dintre pacienți au prezentat cauze metabolice/toxice și la 25.8% dintre pacienți, din rațiuni financiare nu s-a reușit identificarea cauzei exacte a crizelor epileptice.

EEG-ul efectuat în cazul pacienților cu stare de conștiență alterată fără manifestări motorii evidente a avut o sensibilitate ridicată în confirmarea diagnosticului de crize pur electrice sau de status epileptic nonconvulsiv. Utilizarea medetomidinei sau dexmedetomidinei pentru sedarea pacienților supuși înregistrării EEG, s-a demonstrat a fi o metodă corespunzătoare, care nu influențează traseul de fond al EEG.

Pe baza rezultatelor obținute, considerăm că acest studiu scoate în evidență valoarea EEG-ului prin identificarea anomaliilor epileptiforme interictale și nu în ultimul rând demonstrează rolul indispensabil al acestei analize în cazul depistării și monitorizării statusului epileptic non-convulsiv și al crizelor pur electrice.

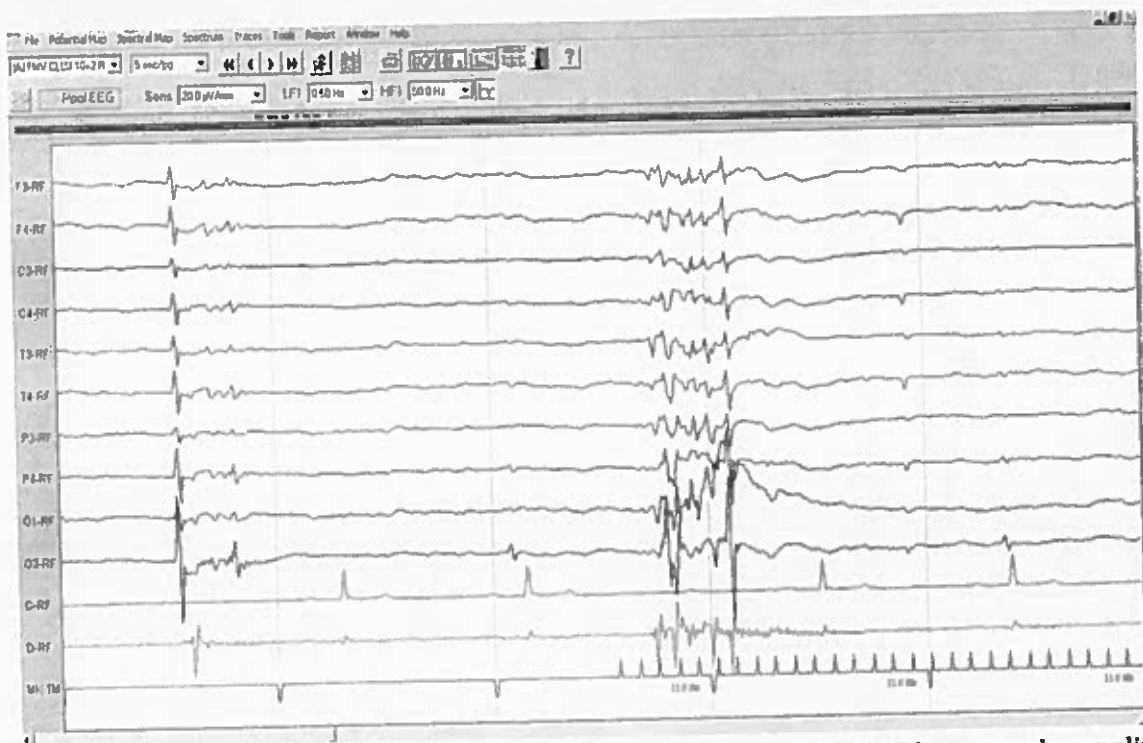
EEG, ca urmare, este unul dintre instrumentele foarte utile pentru evaluarea funcțiilor cerebrale și a descărcărilor epileptiforme și în cazul pacienților canini.

**Capitolul 5** prezintă publicația cu titlul "Aspecte EEG care orientează spre diagnosticul bolii Lafora- studiul de caz în doi Beagle". Boala Lafora este o forma de epilepsie mioclonică genetică, rară, raportată atât la oameni, cât și la anumite rase de câini. La pacienții canini, caracteristicile electrodiagnostice ale bolii Lafora raportate în literatura de specialitate sunt destul de puține. Mioclonii neregulate fără corelație EEG au fost descrise la un beagle cu boala Lafora (GREDAL și colab., 2003). Primul articol care descrie aspectele patologice electroencefalografice, corelate cu activitatea electrică musculară în timpul miocloniilor, este cuprins în această teză. Raportarea de caz, bazat pe două cazuri de Beagle, diagnosticați cu boala Lafora, prezintă aspectul patologic al EEG-lui, respectiv descărcările generalizate corticale, corelate cu miocloniile spontane sau declanșate de stimuli luminoși (DEMENY și colab., 2020).

Pornind de la ideea că diagnosticul bolii Lafora este complex și dificil pentru clinicieni, mai ales în cazul raselor la care mutația genetică încă nu este descrisă și identificată, ne-am propus să demonstrăm utilitatea EEG-lui atât în stabilirea sursei corticale a miocloniilor, cât și în orientarea diagnosticului prin identificarea unor aspecte EEG aproape caracteristice patologiei.

Dat fiind raritatea bolii Lafora, acest studiu a inclus doi pacienți canini, prezentate pentru un episod singular sau episoade repetate de crize epileptice generalizate. Cei doi pacienți din rasa beagle, cu vârste de 7, respectiv 9 ani au provenit din orașe diferite ale țării, nu au avut părinți comuni și nici nu s-a putut dovedi problema cosangvinității. Cei doi pacienți au fost abordați din punct de vedere al planului de diagnostic aproape identic. S-au efectuat examenu; general și neurologic, analize de sânge precum hematologie și biochimie de rutină, analiză de urină, EEG spontan și cu stimulare luminoasă intermitentă sub sedare, testare genetică PCR pentru boala Lafora și examinare histopatologică a țesutului cutanat și muscular, prelevat prin biopsie.

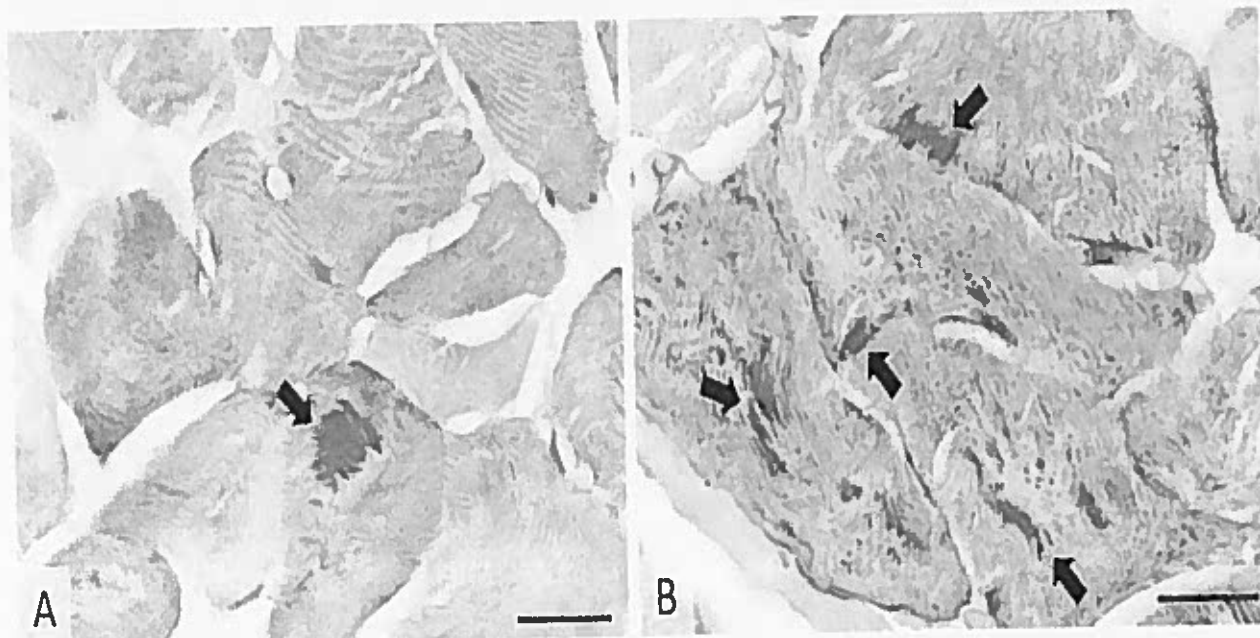
Pe baza istoricului clinic și al examinării neurologice, lista diagnosticelor diferențiale a inclus în cazul ambilor pacienți următoarele: boala Lafora, neurolipofuscinoza ceroidă, epilepsia mioclonică de origine necunoscută și alte modificări structurale ale creierului. Rezultatele analizelor hematologice, de urină și biochimiei serice de rutină au fost nemodificate în cazul ambilor pacienți. Înregistrarea EEG spontan și cu fotostimulare a confirmat sursa corticală a miocloniilor (FIG. 3). Astfel s-a observat apariția vârfurilor solitare (amplitudini de 50-250  $\mu$ V), complexe de vârfuri solitare urmate de unde lente și complexe generalizate de polivârfuri cu unde lente la fiecare 20-40 s.



**Fig.3.** Înregistrarea EEG cu fotostimulare la pacientul nr. 2 generează după 120 ms complexe polivârf generalizate cu unde lente, urmate imediat de semnalul contracției mioclonice pe canalul EMG. Canalul C - EKG; canalul D - bipolar, mușchiul brachiocefalic drept; canalul MKT - marker de fotostimulare.



Din punct de vedere histologic, ~10% dintre miofibrele scheletice examinate conțineau una până la mai multe incluziuni subsarcolemale și intracitoplasmatic slab delimitate, intens pozitive la PAS, măsurând 3-50 $\mu$ m (Fig. 4).



**Fig. 4.** Secțiune transversală a mușchiului care prezintă numeroase incluziuni intracitoplasmatic PAS-pozitive (săgeți), formând ocazional aglomerări subsarcolemale.

În cazul ambilor pacienți, rezultatele genetice au confirmat genotipul Laf/Laf ca fiind homozigot pentru mutația care cauzează boala Lafora în gena NHLCR1.

Deși au fost raportate cazuri din diferite rase de câini cu boala Lafora, relația dintre semiologia bolii și activitatea electrică corticală înregistrată prin EEG nu a fost investigată. Studiul demonstrează că EEG-ul este util în orientarea diagnosticului bolii Lafora și în confirmarea originii pur corticale a miocloniilor. În ambele cazuri descrise în acest studiu câinii cu boală Lafora au prezentat modele EEG similare cu cele descrise la om, cu vârfuri sau complexe vârf-undă lentă solitare, care apar în mod spontan sau sunt provocate de stimuli vizuali.

Acesta este primul raport publicat internațional, cu înregistrări EEG cu fotostimulare la câini cu diagnosticul bolii Lafora confirmat, care demonstrează faptul că EEG-ul este o explorare foarte valoroasă în orientarea diagnosticului bolii Lafora, propunând metoda și pentru confirmarea diagnosticului la rasele unde nu este disponibilă încă testarea genetică.

**Capitolul 6** se bazează pe cel de al treilea studiu publicat în cadrul acestei teze cu titlul „Descărcări epileptice identificate la câine cu chist cvadrigeminal, necorelate cu localizarea acestuia sau cu evoluția clinică a pacientului sub tratament.” Chisturile arahnoidiene intracraniene congenitale sunt reprezentate prin leziuni cerebrale congenitale de dezvoltare, formate printr-o divizare sau duplicare focală a

leptomeningelui care duce la apariția unui diverticulum umplut cu lichid cefalorahidian (DENWEY și colab., 2008; SAITO și colab., 2001, WANG și colab., 2013). La pacienții canini apar aceste anomalii congenitale aproape exclusiv în fosa caudală, fiind astfel asociate cu cisterna cvadrigeminală (DENWEY și colab., 2008; MATIASEK și colab., 2007; WANG și colab., 2013). Deși crizele epileptice sunt cele mai des întâlnite simptome în cazul pacienților cu chist cvadrigeminal, totuși relația dintre localizarea chistului și cea a focarelor epileptice electrice nu a fost încă investigată.

Prin această raportare de caz ne-am propus evaluarea corelării temporo-spațiale a focarului epileptic cu chistul cvadrigeminal și monitorizarea EEG a evoluției pacientului sub tratament conservator, respectiv corelarea aspectelor celor 3 EEG repetate cu evoluția clinică a pacientului (DEMENY et al., 2022).

În urma rezultatelor obținute în ceea ce privește aspectul înregistrărilor în timp, putem să confirmăm faptul că la pacientul aflat în studiu, activitatea epileptiformă electrică a apărut în principal pe derivațiile frontale, la distanță de localizarea occipitală a chistului cvadrigeminal confirmată prin RMN (Fig. 5).

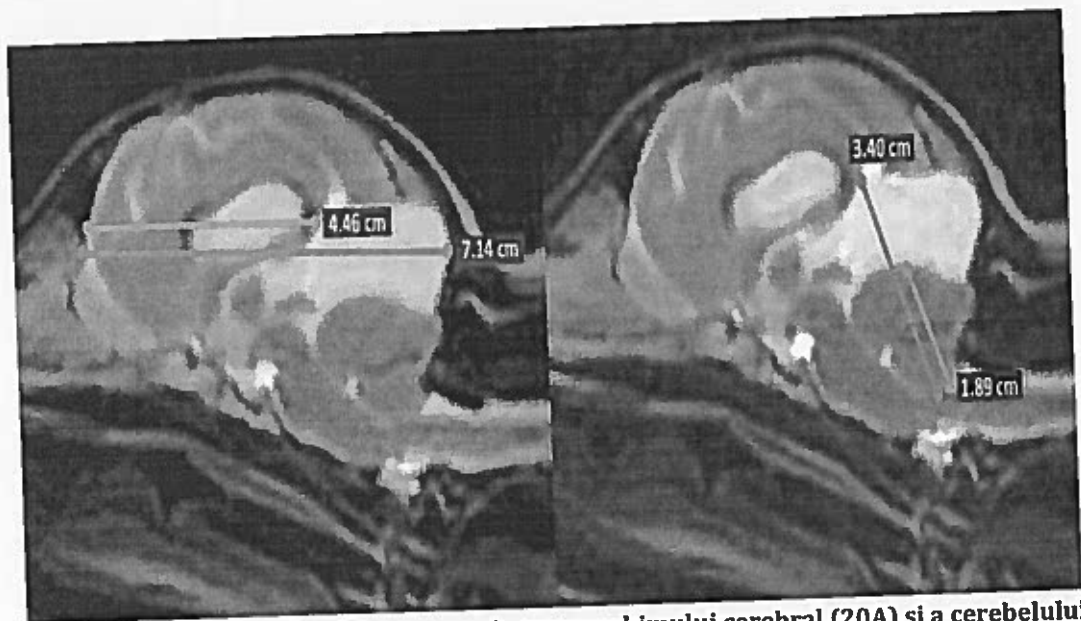


Fig. 5. Măsurarea nivelului de compresie a parenchimului cerebral (20A) și a cerebelului (20B) pe o imagine de RMN, secțiune sagitală, ponderată T2.

Deși reprezintă primul studiu care descrie aspectul patologic al EEG-lui (Fig. 6) la un câine diagnosticat cu chist arahnoidian cvadrigeminal, în cazul descris EEG-ul de suprafață nu s-a dovedit a fi un test valoros pentru localizarea chistului cvadrigeminal sau pentru monitorizarea evoluției clinice a pacientului canin aflat sub tratament conservator. Astfel, prin EEG-ul de suprafață nu s-a reușit corelarea focarului epileptic cu localizarea leziunii structurale, iar înrăutățirea aspectului înregistrărilor EEG repetate, privind frecvența apariției anomaliilor epileptiforme, nu a putut fi corelată cu evoluția favorabilă a pacientului, respectiv cu ameliorarea simptomatologiei. Studiul

prezentat în acest capitol reprezintă o prioritate în descrierea aspectelor patologice ale EEG-lui la un câine diagnosticat cu chist arahnoidian cvadrigeminal. Rezultatele studiului au confirmat prezența activității electrice epileptice corticale, însă în continuare sunt necesare date suplimentare pentru stabilirea valorii examinării EEG la acești pacienți.

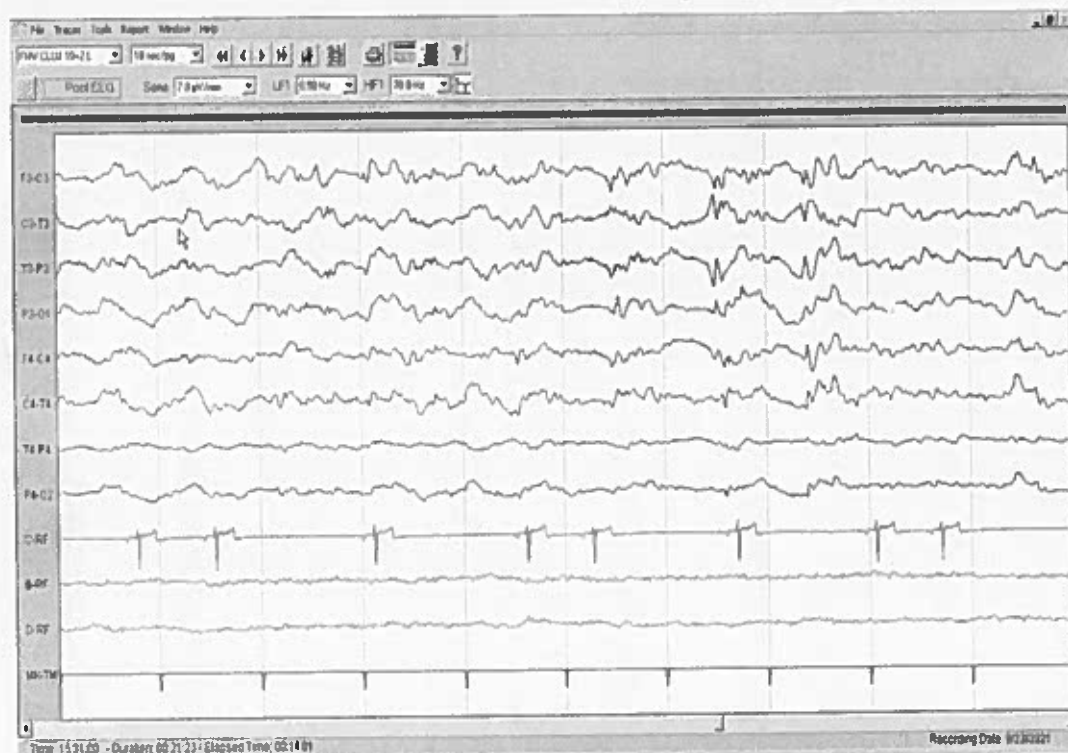


Fig. 6. Aspectul celei de a treia înregistrări efectuate la aproximativ 4 luni față de prima, în montajul longitudinal, evidențiază vârfuri de amplitudine crescută, unde ascuțite și chiar complexe vârf-undă lentă apărute la fiecare 20-40 s.

**Capitolul 7** sintetizează concluziile generale și recomandările desprinse din cele trei studii publicate. Se cunoaște faptul că realizarea unui EEG de bună calitate și interpretarea rezultatelor este relativ dificilă și necesită personal calificat. Această teză oferă o metodă dovedită eficientă de efectuare a EEG-lui și pune la dispoziția cititorului cele mai des întâlnite aspecte electroencefalografice epileptice ictale și interictale. De asemenea, prin cele trei studii publicate, se confirmă valoarea acestei explorări în neurologia veterinară.

**Capitolul 8** este dedicat argumentării elementelor de originalitate și contribuțiilor inovative ale tezei. În esență, studiile incluse în această teză dovedesc și argumentează detaliat valoarea și limitele EEG-lui în medicina veterinară. Sperăm că rezultatele oferite de studiile noastre să încurajeze dezvoltarea electroneurofiziologiei în general și extinderea aplicațiilor EEG în medicina veterinară.

## BIBLIOGRAFIE

1. DE RISIO, LUIZA., BHATTI, S., MUÑANA, K. *ET AL.* , 2015 International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet. Res.* 11, 148
2. DEWEY, C.W. 2008, *A Practical Guide to Canine and Feline Neurology*, 2nd ed. Ames, Iowa: Wiley- Blackwell;
3. GRANUM, L. K., BUSH, W. W., WILLIAMS, D. C., STECKER, M. M., WEAVER, C. E. *ET AL.* , 2019. Prevalence of electrographic seizure in dogs and cats undergoing electroencephalography and clinical characteristics and outcome for dogs and cats with and without electrographic seizure: 104 cases (2009–2015), *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(8), 967-973.
4. DEMENY, HELGA, MIRCEAN, M., POPOVICI, C., FLOREA, B., CECILIA, DANCIU, OGNEAN, L., 2018, Diagnosis and monitoring protocol in canine epilepsy. *Lucrări științifice medicină veterinară, Timisoara*, vol. LI, 2: 42-47.
5. DEMENY, HELGA, FLOREA, B., TABARAN, F. A., DANCIU, CECILIA, OGNEAN L. , 2020, EEG Patterns Orienting to Lafora Disease Diagnosis-A Case Report in Two Beagles. *Front Vet Sci.* Nov 5;7:589430.
6. DEMENY, HELGA, FLOREA B., LOGIN C.C., FLORICA RAMONA DOROBANTU, OGNEAN L., 2022, Epileptic discharges identified in a canine patient with quadrigeminal cyst but unrelated to the localization or to the patient's evolution under conservative treatment. *Lucrări științifice medicină veterinară, Timișoara*, vol. LV, 2: 68-78
7. JAMES FMK, CORTEZ MA, MONTEITH G, JOKINEN TS, SANDERS S *ET AL.* 2017 Diagnostic Utility of Wireless Video-Electroencephalography in Unsedated Dogs. *J Vet Intern Med.* Sep;31(5):1469-1476.
8. MATIASEK LA, PLATT SR, SHAW S, DENNIS R. 2007, Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of quadrigeminal cysts in dogs. *J Vet Intern Med.* 21(5):1021-6.
9. SAITO M, OLBY NJ, SPAULDING K. 2001, Identification of arachnoid cysts in the quadrigeminal cistern using ultrasonography. *Vet Radiol Ultrasound*, 42:435-439
10. WANG, C., HAN, G, YOU, C., LIU, C., WANG, J., XIONG, Y. 2013, Individual surgical treatment of intracranial arachnoid cyst in pediatric patients, *Neurology India*, 61, 400-5.
11. WRZOSEK, M. 2016, "Electroencephalography as a diagnostic technique for canine neurological diseases" *Journal of Veterinary Research*, vol.60, no.2, pp.181-1