

Szent István University
Postgraduate School of Veterinary Sciences
and
University of Veterinary Medicine Vienna

**Important Aspects of
Canine Idiopathic and Symptomatic
Epilepsy**

THESIS OF PHD DISSERTATION

**Kutyák idiopathicus és szimptomás
epilepsziáinak fontos szempontjai**

DOKTORI ÉRTEKEZÉS

Dr. Pákozdy Ákos

2012.

Témavezető és témabizottsági tagok:

néhai Prof. Dr. Rudas Péter
tanszékvezető egyetemi tanár
Élettani és Biokémiai Tanszék
Állatorvostudományi Kar
Szent István Egyetem, Budapest

Prof. Dr. Johann G. Thalhammer
tanszékvezető egyetemi tanár
Belgyógyászati Tanszék
Társállatok Gyógyászat Klinika
Bécsi Állatorvostudományi Egyetem, Ausztria

Prof. Dr. Katalin Halasy
egyetemi tanár
Anatómiai és Szövettani Tanszék
Állatorvostudományi Kar
Szent István Egyetem, Budapest

Prof. Dr. Péter Halász
egyetemi tanár
Magyar Tudományos Akadémia
Kísérleti Kutató Intézet

Az értekezés a Szent István Egyetem Anatómiai és Szövettani Tanszékén 2012, március 22-én tartott műhelyvita eredményeként nyerte el végleges formáját.

Dr. Pákozdy Ákos
szerző

Kutyák idiopathicus és szimptómás epilepsziáinak fontos szempontjai

Célkitűzések

Vizsgálataink általános célja az volt, hogy a kutyák epilepsziáit jobban megértsük. Munkánk egyaránt foglalkozik diagnosztikai, differenciáldiagnosztikai és terápiás szempontokkal. A következő nagyobb témakörökkel foglalkoztunk és a következő kérdésekre kerestük a válaszokat:

- Van-e különbség idiopathicus és szimptómás epilepsziás kutyák között kor, testtömeg, nem, fajta és klinikai-neurológiai tünetek alapján?
- Vannak-e olyan iktális és postiktális paraméterek, amelyek segítséget nyújtanak az idiopathicus és szimptómás epilepsziák elkülönítésében?
- Mi a klinikai haszna a kutyák interiktálisan végzett electroencefalográfiás (EEG) vizsgálatának?
- Mely interiktális epileptiform jelenségek mutathatóak ki idiopathicus és szimptómás epilepsziás kutyák EEG vizsgálata során?
- Milyen hatása van a cyclosporin kezelésnek granulomás agyvelőgyulladásban szenvedő kutyákra?
- Hogyan hat a gabapentinkezelés az idiopathicus epilepsziás kutyák „kluszter” típusú rohamaira?

Bevezetés

Az epilepsziás betegségek a leggyakoribb problémák közé tartoznak az állatorvosi neurológia területén. Kutyaiban különösen gyakori a betegség a többi állatfajhoz viszonyítva. Annak ellenére, hogy az idiopathicus epilepsziával több korábbi vizsgálat is foglalkozik, csak néhány elemzi a szimptomás epilepsziákkal közösen. Arra vonatkozóan, hogy lehet-e a klinikai tünetek vagy a roham alapján az etiológiára következtetni, csak kevés adat van. Doktori értekezésem első részében nagyszámú idiopathicus és szimptomás epilepsziás kutyát vizsgáltunk. Elsődleges célunk az volt, hogy olyan iktális és postiktális paramétereket találjunk, amelyek segítenek az epilepszia kategorizálásában klinikai alapon. Másik cél az volt, hogy összehasonlítsuk az idiopathicus és szimptomás epilepsziás kutyákat kor, testtömeg, nem, fajta és klinikai-neurológiai tünetek alapján.

Az electroencefalográfiás diagnosztika elhagyhatatlan részét képezi a humán epileptológiai kivizsgálásnak. A kutyákon nagyon ellentmondásos a neurológiának ez a területe. Jóllehet számtalan korábbi vizsgálatban az interiktális EEG magas szenzitivitást mutatott az epilepszia felismerésében, az EEG még mindig nem tartozik az elengedhetetlen rutin eljárások közé sem Nyugat-Európában, sem Észak-Amerikában. Az értekezés második részében az EEG szerepét vizsgáltuk az epilepszia felismerésében és annak etiológiai kategorizálásában. Elsődleges célunk az volt, hogy meghatározzuk, mely patológiás EEG-jelenségek utalnak epilepsziára, illetve, hogy azonosítsuk azokat a EEG-görbéket, amelyek az értelmezésben nehézséget, akár hibás diagnózist okozhatnak.

Az értekezés harmadik és negyedik részében két komoly kihívást jelentő klinikai csoport kezelésével foglalkoztunk.

Granulomás agyvelőgyulladásos kutyák kezelésére használtunk cyclosporint és összehasonlítottuk az irodalomban leginkább elterjedt rutinnak mondható kortikoszteroid kezeléssel.

Az idiopathicus epilepszia egyik legsúlyosabb formáját az úgynevezett kluszer rohamokat illetve, hogy az ilyen típusú epilepsziában szenvedő kutyák betegségére hogyan hat a gabapentin.

Epilepsziás kutyák klinikai kivizsgálása és az iktális jelenségek elemzése

Anyag és módszer

Vizsgálatunkba csak olyan idiopathicus (IE) és szimptomás epilepsziás (SE) kutyákat vontunk be, ahol a teljes klinikai és neurológiai vizsgálatot elvégeztük (n=240). Számptalan kiegészítő vizsgálatot is végeztünk, de nem minden betegen az összeset: vér rutin hematológiai és biokémiai vizsgálata (n=231), dinamikus epesav vizsgálat (n=38), vizeletvizsgálat (n=96), likvór vizsgálat (n=108), agy komputertomográfia (CT, n=28), agy mágneses rezonancia vizsgálat (MR, n=52) és kórszöveti vizsgálatok (n=83). Néhány esetben a klinikai kivizsgálás során hasi ultrahang vizsgálat (n=33), hasi vagy mellkas röntgen vizsgálat (n=9,26) is történt. Az idiopathicus epilepszia abban az esetben került megállapításra, ha sem az interictális neurológiai vizsgálat nem mutatott eltérést, sem pedig a teljes kivizsgálás során nem volt kóros elváltozás kimutatható vagy több mint 2 év telt el az első roham óta, bármilyen egyéb neurológiai tünet megjelenése nélkül. Minden idiopathicus epilepsziás kutya ismételt klinikai és neurológiai vizsgálatára is sor került 2 évvel az első roham után. Kluszter-rohamokról akkor beszéltünk jelen vizsgálatunkban, ha 24 órán belül visszatérő rohamok fordultak elő, status epilepticusról pedig akkor, ha 30 percnél hosszabban állt fenn a rohamállapot. Parciális rohamok esetében a motoros aktivitás jól megfigyelhetően csak bizonyos izomcsoportokban jelentkezett. Azok a betegek, amelyek összetettebb rohamokat mutattak, de nem volt nyilvánvaló motoros görcs megfigyelhető, nem kerültek be a vizsgálatba. Különös figyelmet fordítottunk a nationale mellett a pontos kórelőzményre, az iktális és postiktális jelenségek precíz megfigyelésére, és a klinikai és neurológiai vizsgálat eredményére. Adataink statisztikai elemzését az SPSS 14,0 for Windows program segítségével végeztük. A statisztikai összehasonlítást az IE és SE csoport között a χ^2 próbával és a t-próbával végeztük. A $P < 0,05$ lett szignifikáns különbségként elfogadva. A következő változókat vizsgáltuk: életkor az első roham idején, testtömeg, ivar, fajta, roham alatti motoros tünetek jellege (parciális, generalizált, remegés, vizelet/bélsárürítés, nyálzás, vokalizálás), a roham időtartama, status epilepticus előfordulása, postiktális polyphagia/polyuria/polydipsia/vakság/süketség=agresszivitás előfordulása, a rohamok napszaki eloszlása, a rohamok kiváltó oka, klinikai és neurológiai vizsgálat eredménye.

Eredmények és megbeszélés

Vizsgálatunkban 125 kutyát soroltunk a szimptomás epilepsziás (SE) és 115-öt az idiopathicus epilepsziás (IE) csoportba. A szimptomás epilepsziák leggyakoribb oka az intracraniális neoplasia (n=39) és encephalitis (n=23) voltak. Az intracraniális neoplasia aránya gyakoribb volt nálunk, mint korábbi vizsgálatokban. Ennek több lehetséges magyarázata is lehet. Az újabb diagnosztikai módszerek, leginkább az imaging technikák sokkal jobbak intracraniális léziók detektálásában, mint a korábban rendelkezésre állóak. A kutyák várható élettartama is megnövekedett, ami az öreg kutyák aránybeli eltolódásához vezetett, és az idős kor természetesen a neoplasiás megbetegedések gyakoriságát eredményezi.

Az encephalitis okaként következő betegségeket találtuk: szopornyica (6), veszettség (1), morbus Aujeszky (1) és cryptococcus (1). Az agyvelőgyulladások többségének hátterében azonban nem volt detektálható fertőző ágens (14), és ismeretlen eredetűnek neveztük (meningoencephalitis of unknown origin/MUO).

A betegek átlag életkora az első roham idején 4,11 év volt az IE-csoportban (4–12 év). Ez szignifikánsan különbözött az SE csoport átlagos életkorától, amely 7,38 év volt (2 hónap – 17 év).

Az egy és öt év közötti korban induló epilepsziák jóval gyakrabban (3,25-ször gyakrabban) voltak IE, mint SE következményei (65/20); az ezen kívüli időszakban pedig fordítva, azaz jóval gyakrabban volt az epilepszia okozója valamilyen szimptomás ok (50/105).

Parciális rohamok szignifikánsan gyakoribbak voltak az SE (n=39), mint az IE-csoportban (n=12). A parciális rohamok 3,25-ször valószínűbben jelezték előre a SE, mintsem az IE diagnózisát. Az állatorvosi irodalomból ismert megfigyelés, hogy parciális rohamok hátterében gyakran valamilyen körülírt agyi patológiai eltérés áll (Barker, 1973; Berendt and Gram, 1999; Speciale, 2005). Hasonlóan, mint Kay (1989), mi is úgy találtuk, az IE kutyák több mint 90%-ára a 2–4 percig tartó generalizált roham a jellemző, amely már a roham kezdetétől kétoldali. Másrészt Jaggy és Heynold (1996) megfigyeltek unilaterálisan induló faciális görcsöket idiopathicus epilepsziás labrador retrieverekben, és véleményük szerint nincs IE-re pathognomicus roham és nem lehet differenciálni IE és SE között a klinikai rohamtünetek alapján. Vizsgálatunkban ugyan volt statisztikai különbség, hiszen parciális rohamok 3,25-ször gyakrabban Sere utaltak, de mégis egyet kell értenünk Jaggy és Heynold (1996), va-

lamint Patterson et al. (2005) véleményével: az IE és SE közötti elkülönítés nem lehetséges egyedül a rohamtünetek alapján.

A status epilepticus (IE/SE: 24/52) és a kluszter-rohamok (IE/SE: 52/82) előfordulása szignifikánsan magasabb volt az SE csoportban. Status epilepticus és kluszter-rohamok 2,16-szor és 1,57-szer volt gyakoribb az SE, mint IE-csoportban, hasonlóan, mint Bateman and Parent (1999) és Platt (2002) esetében. És mi is erősen javasoljuk status epilepticus és kluszter-rohamok esetében a teljes és alapos kivizsgálást beleértve az agyi imaginget.

A rohamok szignifikánsan gyakrabban jelentkeztek alvásban és nyugalmi időszakban az IE (97 cases), mint az SE csoportban (33). A rohamok csak ritkán jelentkeztek aktív időszakokban mindkét csoportban (IE/SE: 3/5). Ennek legvalószínűbb oka a kortikális szinkronizációban keresendő, amely csökkenti a görcsküszöböt és ezzel aktiválja az epilepsziás működészavart (Tanaka and Naquet, 1975). Ez a hatás minden bizonnyal sokkal kevésbé fontos, ha van egy kiváltó kóroki tényező (SE), mert akkor a betegség jóval erősebben befolyásolhatja a görcskésztséget függetlenül a napi aktivitástól.

Az SE-csoport jelentős részében (64%) a klinikai neurológiai vizsgálat mutatott eltéréseket az állat neurológiai státuszában, szemben az IE-csoporttal, ahol csak 2 betegnél fordultak elő olyan neurológiai tünetek, amelyek nem egyértelműen a rohamokhoz voltak köthetőek. Ez az eredmény kiemelten hangsúlyozza a neurológiai vizsgálat fontosságát, amellyel az SE betegek több mint fele kiszűrhető.

Jóllehet a vizsgálataink szerint nem lehet egyszerű klinikai módszerekkel egyedül IE és SE között differenciálni, de a status epilepticus, kluszter-rohamok, parciális rohamok és a neurológiai status elváltozása szimptomás epilepsziát jelez nagy valószínűséggel. Ha a rohamok indulása az 1 és 5 éves kor közé tehető, vagy ha a rohamok alvásban és nyugalomban jelentkeznek az leginkább IE mellett szól.

Epilepsziás kutyák electroencefalográfiás vizsgálata

Anyag és módszer

A vizsgálatba bevont kutyák a következő kritériumoknak kellett, hogy megfeleljenek: (1) egynél több görcsroham a kórelőzményben, (2) a diagnosis idiopathicus vagy szimptomás epilepszia, (3) EEG felvétel a protokollnak megfelelően.

Az EEG elvezetésére bőralatti, rozsdamentes, tűelektródákat használtunk, amelyek a jobb és bal féltekén frontálisan és occipitálisan helyeztünk el, valamint egy középvonali centrális ún. vertex elektródát. A 8-csatornás bipoláris elvezetést Redding és Knecht (1984) szerint csatoltuk. Az állatok fékezésére propofolt alkalmaztunk 2–6 mg/kg adagban, amíg a páciensek intubálhatóvá nem váltak, ezt követően oxigént adagoltunk. A kutyák egy része egyéb antiepileptikus szer befolyása alatt is állt már (diazepam, midazolam, phenobarbital, pentobarbital, gabapentin, isofluran) az alapbetegségük kapcsán. Mindegyik EEG-vizsgálat addig tartott amíg a beteg fel nem ébredt és a mozgási műtermékek nem tették értelmetlenné a vizsgálat folytatását.

Az EEG elemzése során potenciálisan epileptiform kisülések jelenlétére voltunk elsősorban tekintettel, (Niedermeyer, 2005) és tüskéket, tüskehullámokat, meredek hullámokat, kerestünk elsősorban. A vizsgálatunkat humán epileptológus szakember (H.P.) segítette.

Eredmények és megbeszélés

A 20 idiopathicus és 20 szimptomás epileptikus kutya vizsgálata során csak kevés epileptiform EEG-elváltozást találtunk. A 40-ből csak 5 kutya (12,5%) esetében értékeltük úgy, hogy az EEG-n vannak epileptiform potenciálok (EP). Ezek 4 esetben tüske (spike) és 1 kutyánál periodicus epileptiform kisülések (PEK) formájában jelentkeztek. Minden EP az SE-csoportban fordult elő. Habár a vizsgálatunk során az IE-csoportban EP nem fordult elő, az alacsony előfordulás az SE-csoportban azt jelenti, hogy az így végzett regisztrátumok diagnosztikai értéke csekély. A mi vizsgálatunkban is a leggyakoribb epileptiform kisülés – korábbi irodalmi adatokhoz hasonlóan – tüske (spike) formájában jelentkezett (Holliday et al., 1970; Klemm and Hall, 1970). Mind a négy betegben térszűkítő agyi folyamat állt a háttérben (2 oligodendroglioma, 2 meningioma) a PEK pedig súlyos agyvelőgyulladásához társult.

Az epileptiform potenciálok előfordulásának alacsony aránya (12,5%) meglepő a korábbi vizsgálatok tükrében (20–100%).

A következő magyarázatok lehetségesek: (1) eltérő gyógyszerhasználat az állatok nyugtatására; (2) eltérő adagolás; (3) a leletek túlértelmezése korábbi vizsgálatokban.

Eredményeink alapján valószínűnek látszik az a feltételezés, hogy a használt propofol protokoll mellett csak nagyon erősen epileptikus működések detektálhatóak, amelyek súlyos neoplasiás vagy gyulladásos betegségek talaján alakulnak ki. További probléma lehet az egyéb

antiepileptikumok korábbi használata, hiszen a betegek döntő hányada (31/40) már az EEG előtt antiepilepsziás kezelésben részesült (diazepam, midazolam, phenobarbital, pentobarbital, gabapentin). Erre utal egy korábbi vizsgálatban Jaggy és Bernardini (1998), akik úgy találták, hogy a korábban bevezetett antiepilepsziás kezelés nagymértékben rontotta az interiktális epileptiform potenciálok detektálhatóságát.

A legjobb tudomásunk szerint mi írtunk le először kutyán olyan potenciálokat, amelyek erősen emlékeztetnek a human periodicus epileptiform kisülésekre (PEK).

PEK a humán tapasztalatok alapján leginkább akut vagy subakut kortikális lézióhoz kapcsolódik leginkább. Ez leggyakrabban stroke, neoplasia, vagy fertőzés, de a Creutzfeldt-Jacob megbetegedésnek is van olyan stadium, ahol megjelennek ilyen potenciálok. Emberen általában a PEK kedvezőtlen prognózisú, ha görcsök is megfigyelhetők. Az általunk vizsgált PEK-es beteg is egy malignus agyvelőgyulladás miatt vesztette életét. A kórszövettan nekrotizáló agyvelőgyulladást állapított meg, amely ismert, kedvezőtlen prognózisú betegség kutyában (Talarico and Schatzberg, 2009).

Az eredményeink alapján úgy látszik, hogy az EEG alacsony szenzitivitással detektál epileptiform potenciálokat ebben a kísérleti beállításban. A szerző véleménye alapján leginkább olyan eljárások hozhatnak eredményt, amelyek során az agy elektromos tevékenysége nem csökken, mint például a methohexital esetében, de a telemetriás vizsgálat természetes alvásban is ígéretes lehet. Ennek a kutatási területnek az összetettsége elengedhetetlenné teszi nagyobb kutatói csoportok kialakítását. Csak a különféle szempontok szisztematikus, multicenter vizsgálata hozhatja meg azt az áttörést, amely az electroencefalográfiát a klinikai rutin számára egy hasznos és javasolható eljárássá teszik.

Kutyák granulomas agyvelőgyulladásának(GME) kezelése cyclosporinnal

Anyag és módszer

A vizsgálatban részt vevő kutyákat a következő feltételekre szelektáltuk (1) fokális vagy multifokális neuroanatómiai lokalizáció; (2) likvór pleocytosis (> 5 sejt/ μ l); (3) agyi képalkotó eljárás (CT/MRI), amely fokális vagy multifokális jellege GME-re utal; (4) kórszövettani vizsgálat GME mellett szól. Azokat a pácienseket vettük be a vizsgálatba, amelyek teljesítették az 1, 2 és 3-as feltételt vagy legalább az 1 és 4-es feltételt.

A kutyákat 2 csoportra osztva eltérő protokoll alapján kezeltük. Az egyik csoport kortikoszteroid kezelést kapott (ST csoport), ez volt a 2004 előtt kezelt csoport. Miután Adamo (2004) közölte egy cyclosporinnal sikeresen kezelt GME-s beteg eseteirésát, mi is elkezdtek használni ezt a gyógyszert prospective módon (CY csoport). Cyclosporint 3 mg/kg adagban alkalmaztuk perorálisan, naponta kétszer, a standard kortikoszteroid terápiás kezeléssel kombinálva. A túlélési időt az első tünetek jelentkezésétől az elhullásig vagy a vizsgálat befejezéséig tartott. A klinikai hatásról és mellékhatásokról az adatokat a kontrollvizsgálatok során és telefonos információszerzéssel gyűjtöttük. A két (ST/CY) csoportot összehasonlítottuk a túlélési idő, az életkor, a nem, a testtömeg, a lézió eloszlása, a tünetek súlyossága, a likvór elváltozás súlyossága, az imaging súlyossága tekintetében. Statisztikai próbák közül χ^2 próbát, U-tesztet és T próbát alkalmaztunk. A szignifikancia határa $p < 0,05$ -ben lett meghatározva.

Eredmények és megbeszélés

Összesen 14 kutyát vizsgáltunk GME megbetegedés kapcsán: 7 került az ST, és másik 7 a CY csoportba. A median túlélési idő 620 nap volt (8–870) a CY csoportban és 28 nap (3–63) az ST csoportban, amely szignifikáns különbség (Mann-Whitney test, $u=5,5$; $P=0,011$). Teljes remisszió csak a CY csoportban fordult elő, itt a 4-ből 7 betegnél.

Legjobb tudomásunk szerint a jelen vizsgálat volt az első, amely a cyclosporine kortikoszteroid kombinációs kezelést hasonlította össze az egyedüli kortikoszteroid kezeléssel, és világosan mutatta a különbséget a két kezelési mód között előbbi javára.

Általánosságban az is elmondható volt, hogy a cyclosporint jól tolerálták a betegek. Ez azonban nem meglepő, hiszen a cyclosporine kutyán egyre gyakrabban, és már több indikációval használt gyógyszer. Mellékhatás tekintetében eredményeink hasonlóak a korábban publikált adatokhoz, amelyek enyhe gastrointestinális tünetekről számolnak be (Radowicz and Power, 2005; Gnirs, 2006; Adamo et al., 2007).

A kórszöveti leletek és így a bizonyítás hiánya a túlélő esetekben limitálja a vizsgálataink erejét, amely jellemző az összes GME-s vizsgálatra (Zarfoss et al., 2006). Ennek ellenére megalapozottnak látszik a cyclosporin pozitív hatása, hiszen egyéb szempontból a két csoport nem különbözött egymástól.

A cyclosporine kezelésnek vannak előnyei egyéb immunszuppresszáns szerekkel, mint procarbazonal vagy cytosin arabinosiddal összehasonlítva. Először is jól tolerálják a kutyák, másodsor hosszú évek tapasztalata áll rendelkezésre állatorvosi használatával kapcsolatban. Ezek alapján, ha nem is bizonyosan állítható, hogy cyclosporine a leghatásosabb szer, de minden bizonnyal egy racionális választás a kutyák GME-nak kezelésében.

Eredményeinkből azt a következtetést vontuk le, hogy a cyclosporine prednisolone kombináció jelentősen növeli a túlélést a kutyák GME-ban és teljes remisszió is előfordul.

Gabapentin kezelés idiopathicus epilepszás kutyák „kluszter” típusú rohamaiban

Anyag és módszer

Vizsgálatunk ebben a részében olyan kutyákat vontunk be, amelyek antiepilepsziás kezelés ellenére is kluszter-típusú epilepsziás rohamokat mutattak, és a rohamok etiológiai besorolása idiopathicus epilepszia volt. Kluszter-típusú rohamokat akkor diagnosztizáltunk, ha 24 órán belül 2 vagy több roham jelentkezett (Bateman and Parent, 1999). A kluszter-rohamok (CR) kezelésére perorális gabapentin kezelést indítottunk, amelyet a tulajdonos otthoni környezetben kivitelezett (20 mg/kg TID), egészen addig folytatva, amíg a beteg rohammentessé nem vált legalább 72 óra tartamig.

A következő paraméterek elemzésével igyekeztünk megítélni a kezelés hatásait gabapentin használata mellett és anélkül: a KR időtartama, a rohamok száma KR alatt, az egyes rohamok súlyossága és tartama, általános állapot a CR ideje alatt, életminőség és mellékhatások. Ezeket a paramétereket kérdőív segítségével elemeztük ki.

A statisztikai analízishez az SPSS 17,0-t használtunk és a χ^2 próbát, az U-tesztet, és a Wilcoxon tesztet alkalmaztuk.

Results and discussion

Tizenöt beteg került vizsgálatra. A kluszter során jelentkező rohamok átlagos száma gabapentinnel és a nélkül 5,81 (SD: 4.39) és 7,27 (SD: 6.97) volt, amely nem volt szignifikáns különbség. A kluszter-roham teljes időtartama gabapentinnel és nélküle 37 és 27,8 óra voltak, amely

szintén nem szignifikáns eltérés. A rohamok súlyossága jelentősen csökkent 4 beteg esetében. Az egyes rohamok tartama 2 betegben csökkent jelentősen. Az általános állapot a CR ideje alatt szintén jelentősen javult a gabapentin használatával 4 betegben. Nyolc tulajdonos vélekedett egyértelműen úgy, hogy a gabapentin használata következtében kutyája életminősége jelentős mértékben javult. A megfigyelt mellékhatások a következők voltak: apathia, ataxia, polyphagia, polydipsia.

Vizsgálatunk legfontosabb eredménye, hogy a gabapentinre adott reakció nagymértékben különbözik a kutyák között. A gabapentin használata után 2 kutyában nagy valószínűséggel nem jelentkezett több roham és további 3 betegnél jelentős rohamredukáló hatás volt megfigyelhető. Egy beteg esetében, ha a rohamok megkezdése előtt már preiktálisan megkezdődött a kezelés, akkor a rohamok jó eséllyel megelőzhetőek voltak; ezzel szemben, ha csak az első roham után sikerült a gabapentin beadása, még a rohamok kluszteren belüli halmozódása is vélelmezhető volt ennél a betegnél. Ez utóbbi megfigyelés a preiktális felhasználás potenciális lehetősége mellett szól.

A tulajdonosok 28,6%-a vélte úgy, hogy a megfigyelt rohamok súlyossága csökkent a gabapentin alkalmazása következtében. A rohamok tartamára a gabapentin szemlátomást nem volt hatással. Ez egybevág Platt et al. (2006)-ban közzétett megfigyelésével.

A gabapentin hatása nem volt szignifikáns a vizsgált csoportra vonatkoztatva, amely nem meglepő, hiszen terápiaerezisztens esetek alkotják a vizsgált csoport nagy részét. A humán irodalomból jól tudjuk, hogy 2 vagy 3 antiepileptikum szedése után a sikeres kezelés további antiepileptikum bevezetésével már csak 10% körül van (Kwan et al., 2004; Karceski, 2005).

A tulajdonos szubjektivitása és az alacsony esetszám a legnagyobb gyengeségei a vizsgálatunknak. Hiba lenne minden változást a gabapentin számlájára írni, placebo csoport bevezetésével jobban tisztázható lenne ez a kérdés.

Eredményeinkből úgy látszik, hogy az otthoni gabapentin adjuválás hasznos lehet bizonyos betegek esetén, és az ilyen betegek mielőbbi azonosítása lenne kívánatos. Vizsgálatunk azt sugallja, hogy a responder betegek kiszűrése nem megy máshogy, csak a gyógyszer kipróbálásával.

Jóllehet a vizsgált csoportban nem tudtunk gabapentin hatására szignifikáns pozitív eredményt felmutatni kutyák kluszter típusú rohamai kezelésében, de nagyon egyértelmű javulás volt megfigyelhető néhány esetben.

Új tudományos eredmények

1. Az idiopathicus epilepszia (IE) a leggyakoribb oka kutyák visszatérő görcsrohamainak, az esetek csaknem felében (48%) található a tünetek hátterében.
2. A szimptomás epilepsziák leggyakoribb oka intrakraniális neoplasia (16%) és encephalitis (10%).
3. Eredményeink alapján nem lehet csupán egyszerű klinikai módszerekkel az IE és SE között differenciálni, de a status epilepticus, kluszter-rohamok, parciális rohamok és a neurológiai status elválása szimptomás epilepsziát jelez nagy valószínűséggel. Ha a rohamok indulása az 1 és 5 éves kor közé tehető, vagy ha a rohamok alvásban és nyugalomban jelentkeznek, az leginkább IE mellett szól.
4. Az epilepsziás kutyák propofollal végzett interiktális EEG vizsgálata során csak ritkán detektálhatóak epileptiform potenciálok, ezért az ilyen vizsgálatok szenzitivitása és diagnosztikai értéke csekély.
5. A cyclosporin/prednisolone kombinációs kezelés jelentősen javítja a túlélést granulomas agyvelőgyulladásban, a prednisolonnal összehasonlítva és akár hosszú távú teljes remisszió sem ritka.
6. A gabapentin használata során nem tudtunk szignifikáns pozitív hatást igazolni idiopathicus kutyák kluszter típusú rohamaira a vizsgált populációra vonatkozóan, de bizonyos egyedek jelentősen javultak a kezelés hatására.

A jelölt publikációi amelyek kapcsolódnak a PhD disszertációhoz

1.) Full lenght peer-reviewed papers, case reports and short communications:

Kruse D., **Pakozdy A.**, Pagittz M. et al.: Hypokalcämische Krämpfe bei einem Hund mit adrenalem Hyperadrenokortizismus. In: *Wiener Tierärztliche Monatschrift*, 2008. 95., p. 5–11.

IF: 0,205

Leschnik M., Benetka V., Url, A., **Pakozdy, A.** et al.: Virale Enzephalitiden beim Hund in Österreich: diagnostische und epidemiologische Aspekte. In: *Wiener Tierärztliche Monatschrift*, 2008. 95., p. 190–199.

IF: 0,205

Pakozdy A., Kneissl S., Wolfesberger B. et al.: Krampfanfälle beim Boxer – eine retrospektive Studie: 13 Fälle (1999-2005). In: *Wiener Tierärztliche Monatschrift*, 2006. 93., p. 270–276.

IF: 0,409

Pakozdy A., Leschnik M., Tichy A. et al.: Retrospective clinical comparison between idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. In: *Acta Veterinaria Hungarica*, 2008. vol. 56., 4., p. 471–483.

IF: 0,624

Pakozdy A., Leschnik M., Kneissl S. et al.: Improved survival time in dogs with suspected GME treated with ciclosporin. In: *Veterinary Record*, 2009.164., p. 89–90.

IF: 1,504

Pákozdy A., Thalhammer JG., Leschnik M., Halász P.: Electroencephalographic examination of epileptic dogs. *Acta Veterinaria Hungarica*, 2012. 60., “in press”

IF: 1,264

2.) Abstracts of lectures and posters on scientific meetings:

Pakozdy A., Leschnik M., Kneissl S. et al.: Cyclosporine therapy improves survival time in dogs with suspected granulomatous meningoencephalomyelitis 20th ECVN-Congress. In: Bern, Swiss 9. 28–29. 2007.

Partej M., Leschnik M., Thalhammer J. G., **Pakozdy A.**: Add-on gabapentin therapy at-home in dogs with cluster seizures. In: Proc. 23th ECVN/ESVN Congress, Cambridge, England 9. 17–18. 2010. p. 114.

A jelölt egyéb publikációi

Baran H; **Pakozdy A**; Partej M. et al.: Age-related increase of kynurenic acid in canine cerebrospinal fluid. In: *Wiener Klinische Wochenschrift*, 2008. 3., p. S45–S46.

IF: 0.857

Baran H., **Pakozdy A.**, Klinger S. et al.: Reduced kynurenic acid in canine epilepsy. In: *Euro J. of Neurology*, 2010. vol. 17., 3., issue Supplement s3 p1290, p. 184.

Csokai J; Gruber A; Joachim A; **Pakozdy, A.** et al.: Encephalitozoonose bei Kaninchen: Korrelation zwischen Serologie, Pathohistologie und verschiedenen Direktnachweismethoden. In: Tagung der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft „Diagnostik, Epidemiologie und Bekämpfung von Parasitosen bei Nutz-, Haus- und Heimtieren; 9. 9–11. 2008. Celle, Germany

Csokai J., Gruber A., Joachim A., **Pakozdy A.** et al.: Encephalitozoonose bei Kaninchen: Serologie, Pathohistologie und verschiedene Direktnachweismethoden. In: 51–51.-42. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie, 11. 20–22. 2008. Innsbruck, Austria

Csokai J., Joachim A., Gruber A., **Pakozdy A.** et al.: Diagnostic markers for encephalitozoonosis in pet rabbits. In: *Veterinary Parasitology*, 2009. 163., p. 18–26.

IF: 2,278

Csokai J., Joachim A., Gruber A., Tichy A., **Pakozdy, A.** et al.: Diagnostic Methods for Encephalitozoonosis in Pet Rabbits. In: 82-82. Joint Meeting of the German Societies of Parasitology and Protozoology „Science in Parasitology and Protozoology solves problems”; 3. 17-20. 2010. Düsseldorf, Germany

Gruber A., Künzel F., **Pakozdy A.** et al.: Neurological disorders in the rabbit – a retrospective study of 118 cases In: 13–3rd International Meeting Torino, Giessen, München, Zürich, Cordoba, Wien of Young Veterinary Pathologists. 6. 26–28 2009. Asti, Italy

Gruber A., Thaller D., Revilla-Fernandez S., Wodak E., Bago Z., Schildorfer H., Bilek A., **Pakozdy A.** et al.: Canine cases of Aujeszky's disease in Austria point to a wildlife reservoir. IN. 174-174.-IMED International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance. 2. 13-16.,2009. Vienna, Austria

Gruber A., **Pakozdy A.**, Weissenböck H. et al.: A retrospective study of neurological disease in 118 rabbits. In: *J Comparative Pathology*, 2009. 140., p. 31–37.

IF: 1,725

Gruber A., **Pakozdy A.**; Leschnik M. et al.: Morbus Alexander – 4 Fälle bei Hunden in Österreich. In: *Wiener Tierärztliche Monatsschrift*, 2010. 97., p. 298–301.

IF: 0,479

Lorenz, R., **Pakozdy, A.**, Leinker, S., Van Den Hoven, R.: **Standardisation of EEG of adult horse**, Proceedings of 10th International Congress of World Equine Veterinary Association, 28.1. 1.2.2008. Moscow, Russia, 479. 2008.

Pakozdy A., Leschnik M.: Differentialdiagnostische Aspekte der granulomatösen Meningoenzephalomyelitis (GME) und der Steroid responsiven Meningitis-Arteriitis (SRMA) anhand eines Fallberichtes. In: *Wiener Tierärztliche Monatschrift*, 2005. 92., p. 34–39.

IF: 0,2

PakozdyA.,Leschnik M., Thalhammer J., G.: Idiopathic epilepsy: therapy, monitoring time, survival time, cause of death: a retrospective study of 100 dogs. In: 19th ECVN-Congress, Barcelona, Spain, 9. 28–29. 2006. p. 127.

Pákozdy A., Leschnik M.: A granulomas meningoencephalomyelitis, valamint a kortikoszteroid-érzékeny meningitis és arteritis elkülönítő kórjelzésének szempontjai egy kutya esetismertetése kapcsán. In: *Magyar Állatorvosok Lapja*, 2006. 6., p. 367–371.

IF: 0,155

Pákozdy Á.: Kutya status epilepticusa és kezelése. In: Magyar Állatorvosok Lapja, 2006. 10, p. 606–616.

IF: 0,155

Radner M., **PakozdyA.**, Leschnik M. et al.: Tryptophan metabolites in Canine epilepsy, Amino Acids. In: The Forum for Amino Acid and Protein Research, DOI 10.1007/s00726-007-0578-0, 33. XXIX. 2007.

Pakozdy A., Leschnik M., Nell B. et al.: Myotonic dystrophy in two European Grey Wolves (*Canis lupus*). In: Acta Veterinaria Hungarica, 2007. vol. 55., 1., p. 87–95.

IF: 0,474

Pakozdy A., Kneissl S., Gruber A. et al.: Therapy and follow-up in 7 cats with suspected hippocampal necrosis. In: 22th ECVN/ESVN Congress 9. 25–26. 2009. Bologne, Italy, 65p.

Pakozdy A.,Challande-Kathmanl., Doherr M. et al.: Retrospective Study of Salinomycin Toxicosis in 66 Cats. In: *Veterinary Medicine International*, 2010. 147142.

Pakozdy A., Sarchachi Ali A., Leschnik M. et al.:Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. In: *J. Feline Medicine and Surgery*, 2010. 12., p. 910–916.

IF: 1,681

Pakozdy A, Gruber A, Kneissl S, Leschnik M, et al.: Complex partial cluster seizures in cats with orofacial involvement. In: *J. Feline Medicine and Surgery*, 2011. 13. p. 687-693.

IF: 1,681

Köszönetnyilvánítás

Először is szüleimnek és nagypapámnak szeretnék köszönetet mondani, amiért ráirányították figyelmemet a természet jelenségeire és az állatok szeretetére. Köszönettel tartozom feleségemnek Áginak is, és egész családomnak azért a szeretetért, amit tőlük kaptam munkám során is.

Néhai Dr. Rudas Péter professzor volt az első személy, aki megmutatta nekem, hogy a tudományos munka nem valami unalmas laboratóriumi tevékenység, sokkal inkább egy olyan szemlélet, amivel bármit meg lehet figyelni és nagyon hálás vagyok tanácsaiért és segítségéért.

Thalhammer professzossal való találkozás döntő szerepet játszott abban, hogy érdeklődésem az állati neurológia irányába terelődött. Kritikus és analizáló természete ösztönzőleg hatott tudományos érdeklődésem alakulására. A Bécsi Állatorvostudományi Egyetem motiváló hatása nélkül, aligha születhetett volna meg ez az értekezés.

Lehetőségem nyílt bepillantani a humán neurológus, epileptológus kollégáim mindennapjaiba. Ezért mindenekelőtt Dr. Halász Péter professzornak tartozom köszönettel. Számtalan könyve, előadása és magyarázata hozzájárultak ahhoz, hogy többet megértsek az epilepsziáról. Külön köszönöm türelmét is, kitartását, amellyel az electroencefalográfiát tanította nekem.

Sok segítséget és támogatást kaptam Dr. Halasy Katalin professzorasszonytól, amelyet ezúton is hálásan köszönök neki.

Köszönettel tartozom még azoknak a beteg állatoknak is, akik szenvedésükkel és betegségükkel tanították nekem a neurológiát.

Öreg barátom, Dr. Johann Schäffer bizonyosan komolyan befolyásolta gondolkodásomat. Hálásan köszönök neki minden történetet, amellyel azt tanította nekem, hogy egy problémát mindig több oldalról kell megvizsgálni. Végül, de nem utolsó sorban, minden kollégámnak és szerzőtársamnak köszönöm az együttműködést, és remélem, hogy munkánk tovább folytatódik és fontos szempontokkal gyarapítja majd a társállatok epilepsziájáról meglévő tudásunkat.

Dr. Pákozdy Ákos

szerző