

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

Wydział Medycyny Weterynaryjnej

PRACA DOKTORSKA

DOCTORAL THESIS

Ocena korelacji pomiarów wolumetrycznych mózgowia w badaniach rezonansu magnetycznego z wynikami elektroencefalografii u psów z padaczką idiopatyczną.

Correlation assessment of magnetic resonance imaging brain volumetric measurements with electroencephalography findings in dogs with idiopathic epilepsy.

lek. wet. Paulina Drobot

Promotor:

dr hab. Marcin Wrzosek, prof. UPWr, dipl.ECVN

Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów

Wydział Medycyny Weterynaryjnej

Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

WROCLAW 2023

Spis treści

Spis treści	2
Wykaz skrótów	4
Streszczenie.....	5
Abstract.....	8
Wstęp	10
Padaczka.....	10
Klasyfikacja padaczki u psów.....	11
Fazy napadów drgawkowych	13
Diagnostyka padaczki idiopatycznej u psów.....	13
Padaczka skroniowa u ludzi i psów	15
Anatomia płata skroniowego	16
Podział oraz charakterystyka padaczki skroniowej w medycynie człowieka	17
Przyczyny padaczki skroniowej	18
Fazy padaczki skroniowej	19
Diagnostyka MTLE.....	20
Znaczenie kliniczne zmian w zakresie płata skroniowego.....	20
Zmiany radiologiczne w badaniu MRI w przebiegu MTLE	21
Możliwości terapeutyczne padaczki	23
Terapia MTLE	23
Terapia padaczki idiopatycznej u psów	24
Badanie MRI głowy	25
Badanie EEG	27
Analiza wolumetryczna	29
Hipotezy badawcze	31
Cele pracy.....	31
Materiały i metody	32
Etap I.....	32
Kwalifikacja do badania	33
<i>Badanie rezonansu magnetycznego głowy</i>	34
<i>Analiza wolumetryczna mózgowia oraz komór bocznych</i>	34
<i>Analiza statystyczna danych</i>	36
<i>Etap II – Stworzenie półautomatycznej metody wolumetrii płatów skroniowych</i>	36
<i>Etap III - Analiza wolumetryczna płatów skroniowych u psów z padaczką idiopatyczną.</i>	37
Kwalifikacja do badania	37

Wolumetria płata skroniowego.....	38
<i>Etap IV - Korelacja wyników badania elektroencefalograficznego z wynikami analizy wolumetrycznej płatów skroniowych.</i>	39
<i>Badanie EEG</i>	39
<i>Korelacja wyników badania EEG z wynikami wolumetrii płatów skroniowych</i>	40
<i>Analiza statystyczna danych</i>	40
Wyniki	42
<i>Etap I</i>	42
<i>Wyniki pomiarów objętościowych</i>	42
<i>Odstęp czasu między pierwszym napadem, a badaniem MRI</i>	45
.....	46
<i>Etap II</i>	46
<i>Wyniki badania EEG</i>	46
<i>Wyniki badania MRI</i>	47
<i>Analiza wolumetryczna płatów skroniowych</i>	47
<i>Analiza statystyczna</i>	49
Dyskusja	53
<i>Etap I</i>	53
<i>Etap II</i>	58
Wnioski	63
Podsumowanie	64
Oświadczenie	66
Bibliografia	67
Spis rycin.....	81
Spis tabel	83
Spis schematów.....	83

Wykaz skrótów

BPP – Berneński Pies Pasterski

DSPS – Duży Szwajcarski pies Pasterski

EDs – wyładowania padaczkowe (*ang. epileptiform discharges*)

IE – padaczka idiopatyczna (*ang. idiopathic epilepsy*)

HS – stwardnienie hipokampa (*ang. hippocampal sclerosis*)

ILAE – Międzynarodowa Liga Przeciwko Padaczce (*ang. International League Against Epilepsy*)

IVETF – Międzynarodowe Stowarzyszenie Weterynarii ds. Padaczki (*ang. International Veterinary Epilepsy Task Force*)

LV – komory boczne mózgu (*ang. lateral ventricles*)

LV/B – stosunek objętości układu komorowego do mózgu (*ang. lateral ventricles : brain ratio*)

MRI – rezonans magnetyczny (*ang. magnetic resonance imaging*)

mTL – przyśrodkowa część płata skroniowego (*ang. mesial temporal lobe*)

mTLE – padaczka przyśrodkowej części płata skroniowego (*ang. mesial temporal lobe epilepsy*)

TL – płat skroniowy (*ang. temporal lobe*)

TLE – padaczka skroniowa (*ang. temporal lobe epilepsy*)

vLV – objętość komór bocznych (*ang. lateral ventricles volume*)

vMR – wolumetria rezonansu magnetycznego (*ang. magnetic resonance volumetry*)

vTL – objętość płata skroniowego (*ang. temporal lobe volume*)

Streszczenie

Padaczka jest jedną z najczęstszych chorób neurologicznych, zarówno w medycynie człowieka jak i w medycynie weterynaryjnej. WHO (*World Health Organization*) szacuje, że ok. 50 milionów ludzi na świecie cierpi na padaczkę, z czego przyczyna choroby jest nadal nieznana u około 50% przypadków. Wg Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Padaczki u Ludzi (*International League Against Epilepsy*) charakteryzuje się ona częściowymi lub uogólnionymi napadami drgawek z lub bez utraty świadomości. Pacjenci nie wykazują zaburzeń w zachowaniu w fazie między atakami, nie stwierdza się u nich deficytów w badaniu neurologicznym, a badanie rezonansu magnetycznego głowy nie wykazuje widocznych zmian strukturalnych. W medycynie człowieka dodatkowo wyróżnia się różne jej podtypy, które różnią się głównie wiekiem ich wystąpienia, a jako etiologię podejrzewa się tło genetyczne. Diagnoza opiera się na wykluczeniu wszystkich możliwych przyczyn padaczki, a w tym celu wykonuje się badanie krwi, badanie rezonansu magnetycznego głowy oraz punkcję płynu mózgowo-rdzeniowego. Dodatkowo u każdego pacjenta z objawami drgawek obligatoryjnie wykonuje się badanie elektroencefalograficzne, które jest najbardziej czułym testem w diagnostyce padaczki.

W medycynie weterynaryjnej padaczka idiopatyczna bardzo często diagnozowana jest u psów. Według Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Padaczki u Zwierząt (*International Veterinary Epilepsy Task Force*) cierpi na nią ok. 75% pacjentów z drgawkami. Choroba charakteryzuje się wystąpieniem pierwszego ataku pomiędzy 6 miesiącem a 6 rokiem życia, natomiast przebieg oraz diagnostyka odpowiadają padaczce idiopatycznej u ludzi. W przeciwieństwie do medycyny człowieka, w której badanie EEG jest standardowym protokołem w diagnostyce napadów padaczkowych, w medycynie weterynaryjnej jest to nadal stosunkowo rzadko stosowana metoda. Natomiast w Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu w Katedrze Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów,

standardowym protokołem postępowania jest wykonywanie badań EEG u zwierząt z podejrzeniem napadów padaczkowych.

Wolumetria umożliwia nieinwazyjne pomiary objętościowe poszczególnych struktur anatomicznych mózgowia i jest szeroko rozwinięta w medycynie człowieka, używana jest m.in. w diagnostyce wielu chorób neurologicznych, w przypadku których w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI) nie stwierdza się zmian strukturalnych. Dopiero szczegółowa analiza objętościowa za pomocą odpowiedniego oprogramowania umożliwia taką ocenę. Metoda ta znajduje zastosowanie między innymi w pomiarach hipokampa u pacjentów z padaczką płata skroniowego. Ten typ padaczki został opisany również u psów, u których przebieg drgawek oraz leczenia odpowiada padaczce skroniowej u ludzi, a jej potwierdzenie umożliwiła badanie wolumetryczne hipokampa.

Przeprowadzone badania własne miały na celu: ocenę objętościową mózgowia oraz układu komorowego oraz ich wzajemnego stosunku objętościowego, ocenę objętościową płatów skroniowych, a następnie określenie współczynnika asymetrii pomiędzy odpowiadającymi sobie płatami oraz korelację wyników z wyładowaniami w badaniu EEG. Do badania zakwalifikowano psy z historią napadów drgawkowych wywiadzie klinicznym, po uprzednim wykluczeniu przyczyn metabolicznych oraz strukturalnych padaczki.

Doskonalenie metod umożliwiających lokalizację ogniska padaczkorodnego jest kluczowe w epileptologii, w szczególności u pacjentów słabo reagujących na standardowe protokoły terapii przeciwpadaczkowej. Otrzymane wyniki mogą pomóc w zmianie klasyfikacji choroby u psów. Dodatkowo, opierając się na wielu podobieństwach w przebiegu padaczki idiopatycznej u ludzi i zwierząt oraz dostępnej literaturze, potwierdzającej użycie modelu mózgu psa w diagnostyce chorób

neurologicznych u ludzi, mogą one posłużyć do diagnozowania padaczki w medycynie człowieka. Dodatkowo umożliwią opracowanie nowych możliwości terapeutycznych, zwłaszcza u pacjentów z padaczką lekooporną.

Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological disease in both human and veterinary medicine. The WHO (World Health Organization) estimates that about 50 million people worldwide suffer from epilepsy, of which the cause of the disease is still unknown in about 50% of cases. According to the International League Against Epilepsy, it is characterized by partial or generalized seizures with or without loss of consciousness. Patients show no behavioral abnormalities between seizures, no deficits are found on neurological examination, and magnetic resonance imaging of the head shows no apparent structural changes. Human medicine additionally distinguishes between its various subtypes, which differ mainly in the age of onset, and a genetic background is suspected as the etiology. Diagnosis is based on the exclusion of all possible causes of epilepsy, and for this purpose a blood test, an MRI scan of the head and cerebrospinal fluid analysis are performed. In addition, EEG, which is the most sensitive test in the diagnosis of epilepsy, is obligatory in any patient with symptoms of seizures.

In veterinary medicine, idiopathic epilepsy is very often diagnosed in dogs. According to the International Veterinary Epilepsy Task Force, about 75% of patients with seizures suffer from it. The disease is characterized by the occurrence of the first seizure between 6 months and 6 years of age, and its course and diagnosis correspond to idiopathic epilepsy in humans. Unlike in human medicine, where EEG is the standard protocol for diagnosing epileptic seizures, it is still relatively rarely used in veterinary medicine. However, at the Wroclaw University of Environmental and Life Sciences in the Department of Internal Medicine with the Clinic for Horses, Dogs and Cats, it is standard protocol to perform EEG in animals with suspected epileptic seizures.

Volumetry allows for non-invasive volumetric measurements of individual anatomical structures of the brain and has been widely developed in human medicine, being used, among other things, in the

diagnosis of many neurological diseases for which no structural changes are found on MRI. Only detailed volumetric analysis with the help of appropriate software makes such an assessment possible. Among other things, the method is used to measure the hippocampus in patients with temporal lobe epilepsy. This type of epilepsy has also been described in dogs, in which the course of seizures and treatment corresponds to temporal lobe epilepsy in humans, and its confirmation was made possible by hippocampal volumetry.

Conducted study was aimed at: volumetric evaluation of the brain and ventricular system and their volume ratio, volumetric evaluation of the temporal lobes, followed by determination of the asymmetry coefficient between the corresponding lobes and correlation of the results with the discharges in the EEG. Dogs with a history of seizures were eligible for the study, after excluding other causes of epilepsy.

Improving methods to localize the epileptogenic focus is crucial in epileptology, especially in patients who respond poorly to standard antiepileptic therapy protocols. Obtained results may help to reclassify the disease in dogs. In addition, based on the many similarities in the course of idiopathic epilepsy in humans and animals, as well as the available literature confirming the use of the canine brain model in the diagnosis of neurological diseases in humans, they can be used to diagnose epilepsy in human medicine. In addition, they will enable the development of new therapeutic options, especially for patients with drug-resistant epilepsy.

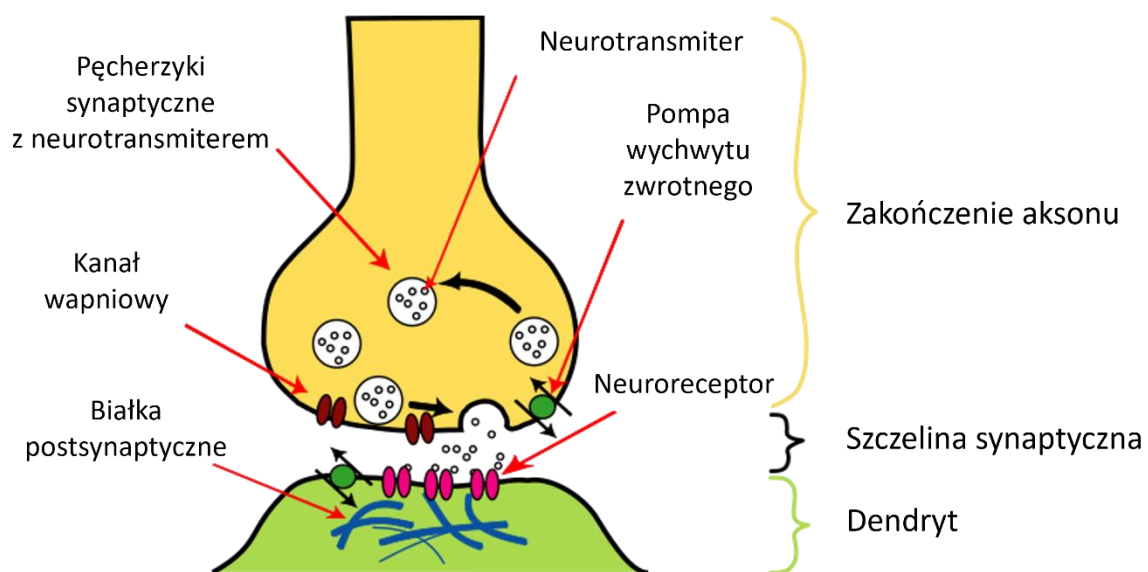
Wstęp

Padaczka

Napady drgawkowe, zarówno u psów jak i u ludzi, są kliniczną manifestacją nadmiernej i zsynchronizowanej aktywności elektrycznej kory mózgowej. Są one jedną z najczęściej diagnozowanych chorób neurologicznych, zarówno w medycynie weterynaryjnej, jak i człowieka. Szacuje się, że około 0.62 – 0.82 % populacji psów cierpi na padaczkę[1–3], z czego u 75% z nich diagnozowana jest padaczka idiopatyczna[1]. U ludzi z kolei ocenia się, że padaczka występuje u ponad 50 milionów populacji na całym świecie, a ta o nieznanym etiologii diagnozowana jest najczęściej.

Prawidłowa komórka nerwowa utrzymuje nierównomiernie rozłożony ładunek elektryczny w poprzek błony komórkowej, jej wnętrze ma ujemny ładunek w stosunku do części zewnętrznej. Różnica pomiędzy nimi jest utrzymywana głównie poprzez pompę sodowo-potasową (ATP-aza Na^+/K^+), która usuwa trzy jony K^+ , w zamian za dwa jony Na^+ . Potencjał spoczynkowy neuronu odnosi się do różnicy pomiędzy napięciem na zewnątrz i wewnątrz komórki nerwowej i wynosi ok. 70 mV, co oznacza, że wewnątrz komórki jest o 70 mV więcej niż na zewnątrz. W momencie pobudzenia komórki kanały sodowe otwierają się, a dodatnie jony sodu napływają do komórki. Gdy osiągnie ona określony próg, czyli ulegnie depolaryzacji, osiągnięty jest potencjał czynnościowy, który przesyła sygnał elektryczny wzdłuż aksonu. Po tym następuje okres refrakcji, w którym potencjał czynnościowy jest niemożliwy. W tym czasie kanały potasowe otwierają się, a kanały sodowe zamykają, przywracając komórkę nerwową do potencjału spoczynkowego i wówczas możliwe jest wystąpienie kolejnego potencjału czynnościowego. Neurony możemy podzielić m.in. na pobudzające oraz hamujące, pobudzenie odbywa się głównie za pośrednictwem głównego neuroprzekaźnika – glutaminianu oraz jego receptorów (NMDA i AMPA), tworząc pobudzające potencjały

postsynaptyczne (*excitatory post-synaptic potentials, EPSPs*). W hamowaniu natomiast bierze udział neuroprzebieżnik GABA (kwas γ -aminomasłowy), a także glicyna oraz tauryna i ich receptory, tworząc hamujące potencjały postsynaptyczne (*inhibitory post-synaptic potentials, IPSPs*). Potencjał błonowy neuronów określany jest poprzez równowagę pomiędzy EPSP, a IPSP, a jeżeli ta równowaga jest zaburzona, dochodzi do powstania napadu padaczkowego. Podstawowe procesy patofizjologiczne, które skutkują napadami, są nadmierne pobudzenie lub utrata hamowania.



Rycina 1. Struktura typowej synapsy (źródło: https://brain.fuw.edu.pl/edu/index.php/Histologia/Tkanka_nerwowa).

Klasyfikacja padaczki u psów

Według Międzynarodowego Stowarzyszenia ds. Padaczki (*International Veterinary Epilepsy Task Force*) istnieją dwa podziały drgawek u psów, według etiologii oraz semiologii (typu)[4].

Według etiologii padaczka klasyfikowana jest następująco:

- padaczka idiopatyczna:

1. **Padaczka idiopatyczna, genetyczna** – gen padaczki lub inaczej podłoże genetyczne zostały zidentyfikowane lub potwierdzone, np. u psów rasy Lagotto Romagnolo.

2. **Padaczka idiopatyczna z podejrzeniem padaczki genetycznej** – wpływ genetyczny poparty wysoką częstotliwością występowania wśród określonych ras (>2%), analizą genealogiczną lub rodzinnym występowaniem padaczki, predyspozycja rasowa występuje m.in. u takich ras jak Border collie, Labrador Retriever, wilczarz irlandzki, owczarek belgijski.

3. **Padaczka idiopatyczna** – epilepsja, której przyczyna jest nieznana oraz nie wskazuje na padaczkę strukturalną.

- **padaczka strukturalna** – charakteryzuje się drgawkami, które prowokowane są przez zmiany wewnątrzczaszkowe w zakresie kory mózgowej, takie jak: zmiany naczyniowe, zapalne, pourazowe, wrodzone, nowotworowe oraz zwyrodnieniowe, które potwierdzone zostały w badaniu obrazowym, płynie mózgowo-rdzeniowym, testach genetycznych lub pośmiertnym badaniu histopatologicznym.

Podział napadów według semiologii:

1. napad ogniskowy – charakteryzuje się zlateralizowanymi lub miejscowymi objawami (motorycznymi, autonomicznymi lub behawioralnymi), które wywodzą się z jednej półkuli mózgu; wyróżniamy:
 - a. napady ruchowe (motoryczne) – drżenia pyska, rytmiczne skurcze/szarpnięcia jednej kończyny, rytmiczne mruganie
 - b. napady autonomiczny – rozszerzenie źrenic, wymioty, ślinotok
 - c. zaburzenia zachowania – krótkie zmiany zachowania, np. napadowa agresja, niepokój, łapanie niewidzialnych much
2. napad uogólniony – charakteryzuje się utratą świadomości, drgawkami lub szarpnięciami, zeszywnieniem, ślinotokiem, oddawaniem moczu i/lub kału i wywodzi się z obu półkul mózgu, wyróżniamy drgawki:

- a. tonicznie – kloniczne
 - b. toniczne
 - c. kloniczne
 - d. miokloniczne
 - e. niedrgawkowe, uogólnione napady padaczkowe
 - f. atoniczne – nagła, uogólniona utrata napięcia mięśniowego
3. napady ogniskowe z wtórnym uogólnieniem – napady te początkowo mogą obejmować jedną półkulę, a następnie rozprzestrzeniają się na całą korę mózgową.

Fazy napadów drgawkowych

Faza samego napadu określana jest jako faza właściwa napadu (*ictus*), po której następuje faza ponapadowa. W trakcie niej przywracana jest prawidłowa funkcja mózgu i może ona trwać od kilku minut nawet do kilku dni. Zwierzę może w tym czasie wykazywać objawy przejściowej ślepoty, dezorientacji, zmęczenia, senności, zaburzeń zachowania (wokalizacja, agresja, kompulsywne chodzenie), ataksji, wzmożonego łaknienia i pragnienia.

U niektórych zwierząt dodatkowo może występować faza poprzedzająca napad drgawkowy, czyli tzw. aura czyli faza zwiastunowa. Pojawia się ona na kilka godzin lub minut przed drgawkami i powoduje zmianę w zachowaniu zwierząt – niepokój, agresja, wzmożona potrzeba kontaktu z opiekunem.

Diagnostyka padaczki idiopatycznej u psów

Diagnostyka padaczki u psów, w pierwszym etapie powinna obejmować wykonanie następujących czynności lekarsko weterynaryjnych [5]:

1. ustalenie, czy opisywane lub widoczne w dokumentacji audio-video objawy wskazują na napady padaczkowe, czy są innymi epizodycznymi zaburzeniami napadowymi;

dokładny wywiad oraz w miarę możliwości nagranie wideo powinny umożliwić ustalenie czy zwierzę ma rzeczywiście napady drgawkowe, ponieważ wiele zaburzeń napadowych może naśladować napady padaczkowe. Niekiedy niestety zaburzenia te mogą być trudne do odróżnienia i w takim wypadku do ich różnicowania dodatkowo pomocne może być badanie EEG.

2. Identyfikacja przyczyny drgawek – po ustaleniu, że napady są atakami padaczkowymi należy ustalić ich przyczynę, ponieważ ma to ogromny wpływ na dalsze postępowanie terapeutyczne oraz rokowanie.

Diagnoza padaczki idiopatycznej polega głównie na wykluczeniu wszystkich możliwych przyczyn, które mogą powodować drgawki, czyli tzw. diagnoza wykluczenia.

Jest ona stawiana na podstawie:

- wieku wystąpienia pierwszego napadu,
- prawidłowego badania neurologicznego pomiędzy atakami,
- wykluczenia przyczyn metabolicznych, toksycznych oraz strukturalnych,
- historii padaczki idiopatycznej (IE) u psów spokrewnionych.

IVETF opracowało kryteria rozpoznania padaczki idiopatycznej na podstawie III poziomów ufności:

1. Stopień I (*Tier I*):

- a. historia dwóch lub więcej niesprowokowanych napadów padaczkowych w odstępie co najmniej 24 godzin,
- b. wiek pierwszego ataku padaczkowego: 6 miesięcy – 6 lat,
- c. prawidłowe badanie kliniczne i neurologiczne pomiędzy napadami,

- d. prawidłowe badania krwi obejmujące: morfologię, profil biochemiczny z surowicy krwi (sód, potas, chlorki, wapń, aminotransferaza alaninowa, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita, mocznik, kreatynina, białko całkowite, albuminy, glukoza, cholesterol, trójglicerydy, kwasy żółciowe na czczo i/lub amoniak),
- e. prawidłowe badanie moczu (ciężar właściwy, białko, glukoza, pH, badanie osadu),
- f. historia IE w rodzinie dodatkowo wspiera diagnozę.

2. Stopień II (Tier II):

- a. kryteria Tier I,
- b. prawidłowy test stymulacji kwasów żółciowych,
- c. prawidłowy wynik badania MRI głowy wg protokołu IVETF
- d. prawidłowy wynik badania płynu mózgowo – rdzeniowego,

3. Stopień III (Tier III):

- a. kryteria Tier I, II
- b. identyfikacja wyładowań padaczkowych w badaniu EEG.

Padaczka skroniowa u ludzi i psów

Padaczka skroniowa to jeden z najczęstszych typów diagnozowanych w medycynie człowieka. Bardzo często w jej przebiegu badanie neurologiczne oraz diagnostyka obrazowa nie wykazują żadnych zmian, zwłaszcza w przebiegu padaczki skroniowej – mTLE (*mesial temporal lobe epilepsy*). W medycynie weterynaryjnej TLE do tej pory została opisana u kotów, u których dochodzi do martwicy hipokampa (*hippocampal necrosis*), a następnie do jego stwardnienia (*hippocampal sclerosis*)[6]. Wiele psów cierpiących na padaczkę, ma napady bardzo podobne do tych w przebiegu TLE u ludzi. Przeprowadzone przez nasz zespół badania analizy

wolumetrycznej hipokampa wykazały wzrost współczynnika asymetrii w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki te wskazują na korelację pomiędzy obecnością wyładowań w badaniu EEG, a zmniejszeniem hipokampa u niektórych psów z padaczką idiopatyczną, co z kolei odpowiada mTLE u ludzi[7].

W przebiegu mTLE dochodzi do stwardnienia hipokampa. Szacuje się, że HS występuje u ok. 80% pacjentów ze stwierdzoną padaczką TLE.[8] Według ostatnich doniesień HS odgrywa również istotną rolę w epileptogenezie u psów i mogą odzwierciedlać TLE lub mTLE u ludzi[9–11].

W medycynie człowieka badania naukowe wskazują na znaczący wpływ uszkodzenia płata skroniowego na jakość życia pacjentów[12–14]. Najczęściej obserwowane objawy to zaburzenia psychiczne klasyfikowane jako stan dezorientacji. Dodatkowo wśród zmian wtórnych wyróżnia się zaburzenia osobowości, które mogą manifestować się łagodnymi zaburzeniami emocjonalnymi, aż do skłonności samobójczych. U psów w przebiegu padaczki idiopatycznej również stwierdzono nasilenie zaburzeń zachowania (agresja lękowa, pobudzenie), które mogą wpływać na jakość życia zwierząt[15].

Anatomia płata skroniowego

Płat skroniowy jest jednym z czterech płatów mózgu, drugim co do wielkości, występujący tylko u naczelnych. Stanowi około 22% objętości kory nowej u ludzi[16] i można podzielić go na 2 części:

1. kora nowa – boczny płat skroniowy:
 - a. powierzchnie boczne i dobrzuszno – boczne
 - b. składa się z kory mózgowej

2. przyśrodkowy płat skroniowy (niekiedy nazywany płatem limbicznym): hipokamp, ciało migdałowate, zakręt przyhipokampowy

W przebiegu mTLE, stanowiącej ok. 80% przypadków padaczki skroniowej, zmiany obejmują jego przyśrodkowy płat, w przebiegu której dochodzi do stwardnienia hipokampa (HS). Dodatkowo wyróżnia się typ TLE u ludzi, w przebiegu którego dochodzi do powiększenia ciała migdałowatego, któremu może dodatkowo towarzyszyć stwardnienie hipokampa[17, 18].

Formacja hipokampalna (hipokampu) składa się z trzech struktur: hipokamp (*hippocampus proper*), zakręt zębaty (*gyrus dentatus*), podpora hipokampa (*subiculum*). Hipokamp o kształcie półksiężyca znajduje się na dnie komory bocznej, tylnie od jądra ogoniastego od którego oddzielony jest splotem naczyniówkowym komory bocznej[19]. Łączy się on zakrętem obręczy (*gyrus dentatus*) i podporą hipokampa (*subiculum*). Podpora leży pomiędzy boczną krawędzią hipokampa i przyśrodkową krawędzią zakrętu przyhipokampowego (*gyrus parahippocampalis*). Kora śródwęchowa zakrętu przyhipokampowego przechodzi w podporę hipokampa, a ta w hipokamp. Formacja hipokampalna odgrywa ważną rolę w uczeniu się i przetwarzaniu pamięci, przenoszeniu informacji z pamięci krótkotrwałej do długotrwałej, regulacji zachowań agresywnych.

Ciało migdałowate to duża struktura istoty szarej w kształcie migdała, która leży pod czołową częścią płata gruszkowatego i łączy się z jego przyśrodkową częścią. Układa się przed i powyżej rogu skroniowego komory bocznej oraz głowy hipokampa. Jest ono częścią układu limbicznego, sieci neuronalnej, która pośredniczy w procesie emocji i pamięci[20].

Podział oraz charakterystyka padaczki skroniowej w medycynie człowieka

W medycynie człowieka wyróżniamy dwa rodzaje padaczki skroniowej (*temporal lobe epilepsy* – TLE)[21]:

1. **MTLE (*ang. mesial temporal lobe epilepsy*)**, padaczka wywodząca się z przyśrodkowej (mezo limbicznej), części płata skroniowego; do wyładowań dochodzi w obrębie kompleksu hipokampa, oraz ciała migdałowatego, stanowi ona ok. 80% napadów wywodzących się z płata skroniowego,
2. **LTLE (*ang. lateral temporal lobe epilepsy*)**, padaczka skroniowa wywodząca się z bocznej części płata skroniowego; wyładowania powstają w obrębie tzw. kory nowej płata skroniowego.

Odmianą padaczki skroniowej u dzieci jest **padaczka Rolanda = padaczka rolandyczna (*rolandic epilepsy*)**, która występuje w skutek nieprawidłowego funkcjonowania skroniowo –czołowej części mózgu. Występuje pomiędzy 4, a 13 rokiem życia. Napady drgawkowe mają charakter nawracający, uogólniony z zaburzeniami mowy oraz świadomości i pojawiają się najczęściej w trakcie snu. Bardzo często poprzedza je aura, która manifestuje się zaburzenia żołądkowo –jelitowymi, mrowieniem ust, uczuciem dławienia się. Po napadzie mogą pojawiać się wymioty oraz zaburzenia funkcji poznawczych[22].

Przyczyny padaczki skroniowej

W medycynie człowieka istnieją kontrowersje dotyczące mechanizmu przyczynowego: czy stwardnienie przyśrodkowej części płata skroniowego jest wynikiem padaczki skroniowej czy odwrotnie[23]. U dzieci ze zdiagnozowaną padaczką tylko ok. 1% ma potwierdzone stwardnienie skroniowe w badaniach obrazowych[24]. Co więcej, u dorosłych 3 – 10% przypadków stwardnienia w zakresie przyśrodkowego płata skroniowego wykazuje obustronne zmiany, mimo jednostronnych objawów[23].

Padaczka płata skroniowego może być spowodowana wieloma przyczynami, możemy wyróżnić[23, 25, 26]:

- stwardnienie przyśrodkowego płata skroniowego (ok. 70% przypadków)
- nowotwory płatów skroniowych – najczęściej zwojakoglejaki
- dysplazje kory mózgowej (ok. 5 – 10%)
- malformacje naczyniowe (ok. 5%)
- urazy
- infekcje
- wady wrodzone (przepuklina płata skroniowego)

Fazy padaczki skroniowej

U pacjentów z TLE można wyróżnić 3 fazy[25]:

1. Faza przednapadowa (aura)

W medycynie człowieka aura kwalifikowana jest jako świadome napady ogniskowe, które poprzedzają utratę świadomości. Ma ona różną symptomatologię i obejmuje:

- aurę somatosensoryczną – spowodowaną zazwyczaj uszkodzeniem ciała migdałowatego, obserwuje się wymioty, nudności, zmiany częstotliwości rytmu serca, parcie na mocz, rozszerzenie źrenic;
- aurę psychiczną – wywodzącą się ze struktur limbicznych, charakteryzuje się objawami dysmnezji, zaburzeniami poznawczymi, emocjonalnymi, urojeniami, halucynacjami.

2. Faza napadowa

Okolo 70% pacjentów aura przechodzi w napad utratą świadomości, bardzo często są to napady ogniskowe, w trakcie których można zaobserwować:

- automatyzm – stereotypowe zachowania motoryczne (zazwyczaj w obrębie ust, rąk)
- zaburzenia mowy
- jednostronna postawa dystoniczna
- wymuszone, mimowolne obracanie głowy i oczu z wyprostem szyi

3. Faza ponapadowa

Faza ponapadowa jest zmienna, a objawy są w dużej mierze zdeterminowane przez lokalizację ogniska epileptogennego. Obejmują: dezorientację, senność, afazję, objawy psychiatryczne.

Diagnostyka MTLE

W medycynie człowieka brak jest dostępnego specyficznego testu w kierunku mTLE. Diagnostyka opiera się przede wszystkim na szczegółowym opisie napadów w trakcie wywiadu klinicznego, badaniu MRI głowy w celu wykrycia zmian w obrębie płata skroniowego oraz badaniu EEG, które umożliwia na identyfikację wyładowań padaczkowych w zakresie płatów skroniowych[21].

Znaczenie kliniczne zmian w zakresie płata skroniowego

Zgodnie z dostępną literaturą zmiany w zakresie płatów skroniowych możemy podzielić na 3 kategorie na podstawie zmian w badaniu MRI[27]:

1. Jednostronna utrata objętości
 - stwardnienie przyśrodkowej części płata skroniowego
 - zmiany poudarowe (udar niedokrwienny)
 - pourazowe
 - zabiegi neurochirurgiczne w przeszłości
2. Obustronna patologia
 - choroba Alzheimera

- otępienie czołowo – skroniowe
- utrata objętości związana z wiekiem
- stwardnienie części płata skroniowego (10%)
- limbiczne zapalenie mózgu
- zmiany popromienne

3. Zmiany powodujące kompresję, zajmujące przestrzeń płata skroniowego

- nowotwory torbielowate
- nowotwory lite
- zapalenia mózgu
- wady rozwojowe naczyń krwionośnych
- urazy
- udary

Zmiany radiologiczne w badaniu MRI w przebiegu MTLE

Badanie MRI jest złotym standardem w diagnostyce chorób neurologicznych, a zmiany radiologiczne w przypadku padaczki skroniowej będą przede wszystkim zależały od przyczyny napadów. Wymagane jest użycie specyficznych protokołów w celu osiągnięcia jak największej czułości oraz swoistości w ocenie mózgowia, a przede wszystkim hipokampa[23].

Sekwencja T2-zależna oraz FLAIR w płaszczyznach koronalnych są najlepszymi do diagnozowania stwardnienia przyśrodkowego płata skroniowego.

Zmiany, które mogą być widoczne w badaniu MRI[28]:

- zmniejszona objętość hipokampa, zanik hipokampa
- wzmożenie sygnału w sekwencji T2 – zależnej

- nieprawidłowa morfologia hipokampa: cienka warstwa istoty białej oddzielająca od zakrętu zębatego

Mimo tego, że najłatwiej jest porównywać między sobą obie strony, należy mieć na uwadze, że u ok. 10% przypadków mTLE jest obustronna, więc jeżeli symetria jest jedynym czynnikiem oceniającym to wiele przypadków może zostać zinterpretowanych jako prawidłowe.

Dodatkowo jednym z najmniej specyficznych wyników jest powiększenie rogu skroniowego komory bocznej[23]. W każdym przypadku należy zachować ostrożność, aby nie dopuścić do sytuacji, w której powiększony róg skroniowy będzie sugerował, że hipokamp jest mniejszy.

Natomiast w przypadku ciężkiego i długotrwałego przebiegu choroby dodatkowo można zaobserwować[28, 29]:

- atrofię ipsilateralną sklepienia i ciała suteczkowatego
- wzmocnienie sygnału lub zanik przedniego jądra wzgórza
- zanik zakrętu obręczy
- wzmocnienie sygnału i/lub zmniejszenie objętości ciała migdałowatego
- zmniejszenie objętości jądra podwzgórza
- poszerzenie rogu skroniowego i zanik płata skroniowego
- obustronny zanik istoty białej i kory śródwęchowej
- zanik wzgórza wraz z jądrem ogoniastym
- ipsilateralny zanik mózgu
- hemiatrofia mózdzku po stronie przeciwnej
- utrata połączenia istoty szarej i białej w przednim płacie skroniowym[23]
- zmniejszona objętość istoty białej w zakręcie przyhipokampowym[23]

Dodatkową możliwością jest wykonanie wolumetrii obrazów 3D, która mimo swoje czasochłonności może być bardziej czuła na subtelną utratę objętości hipokampa.

Możliwości terapeutyczne padaczki

Terapia MTLE

Terapia pierwszego rzutu MTLE obejmuje rozpoczęcie leczenia odpowiednio dobranymi lekami przeciwpadaczkowymi (AED). W przypadku pacjentów z MTLE najskuteczniejszymi lekami przeciwpadaczkowymi są te stosowane w leczeniu padaczek ogniskowych, takie jak karbamazepina, okskarbazepina (prolek, metabolizowany do aktywnego metabolitu 10-monohydroksypochođną [MHD] okskarbazepiny), lewetyracetam, lamotrygina i topiramát[30]. Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub, częściej, w skojarzeniu w celu uzyskania odpowiedniej kontroli napadów. Pacjenci z MTLE często wykazują niewystarczającą odpowiedź na terapię lekami przeciwpadaczkowymi[31]. Niektórzy pacjenci, u których początkowo wystąpiła odpowiedź, mogą również stać się oporni na leczenie w ciągu kilku lat. Podejścia nefarmakologiczne ostatecznie odgrywają istotną rolę w leczeniu pacjentów z lekoopornym MTLE. Obejmują one zarówno metody chirurgiczne, jak i neurostymulacyjne.

Chirurgiczne metody leczenia padaczki można podzielić na: resekcyjne, rozłączeniowe oraz neuromodulujące z wykorzystaniem neurostymulatorów. Standardowa otwarta metoda resekcyjna jest uważana za najskuteczniejszą i najbezpieczniejszą opcję leczenia TLE z przewagą nad długotrwałą terapią medyczną pod względem długoterminowych wyników[32]. Wyróżnia się kilka technik chirurgicznych, a najczęściej wykonywane w przypadku MTLE to przednio-przyśrodkowa lobektomia skroniowa (ATL – *anteromedial temporal lobectomy*) lub amygdalohipokampektomia. Skuteczność leczenia chirurgicznego metodą ATL u pacjentów z padaczką lekooporną wynosi 60 – 80%[33, 34].

Wśród minimalnie inwazyjnych technik w przebiegu MTLE stosowana jest radiochirurgia stereotaktyczna (SRS), która przy użyciu noża gamma i Cyberknife dostarcza promieniowanie jonizujące do przyśrodkowych części płata skroniowego, a skuteczność terapii utrzymuje się na poziomie technik inwazyjnych[35]. Również termokoagulacja sterowana stereo-EEG (SEEG) i laserowa śródmiąższowa terapia termiczna (LITT) również wykazały obiecujące wyniki i zostały wykorzystane jako alternatywa dla standardowej metody resekcyjnej[36, 37].

Neurostymulacja w leczeniu padaczki obejmuje stymulację nerwu błędnego (VNS), neurostymulację reaktywną (RNS) i głęboką stymulację mózgu (DBS)[38–40]. Są one zazwyczaj zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub nie chcą się jej poddać. Neurostymulacja może być również opcją dla pacjentów z nawrotem napadów po operacji.

Oprócz leczenia napadów, pacjenci z MTLE mogą mieć problemy poznawcze, współistniejące choroby psychiczne i problemy psychospołeczne. Kompleksowe podejście do leczenia osób z MTLE musi uwzględniać współistniejące objawy neurologiczne, które często towarzyszą tej chorobie[41].

Terapia padaczki idiopatycznej u psów

W medycynie weterynaryjnej leczenie padaczki idiopatycznej opiera się na farmakoterapii, a jego schemat dobierany jest indywidualnie do każdego psa. Celem leczenia jest zmniejszenie częstotliwości napadów, ich nasilenia oraz czasu trwania, a działania niepożądane powinny być jak najmniejsze. Standardowo stosowanymi lekami w medycynie weterynaryjnej u psów są: fenobarbital, imepitoina, bromek potasu, lewetyracetam, gabapentyna[42]. Natomiast leczenie chirurgiczne, w przeciwieństwie do medycyny człowieka, nie jest powszechne i na etapie badań naukowych.

Stymulacja nerwu błędnego, w celu leczenia padaczki lekoopornej, została opisana i 5 – letniego owczarka szetlandzkiego. Podczas rocznej obserwacji częstotliwość napadów został zmniejszona o 87%, a jakość życia psa uległa znacznej poprawie.[43] Natomiast w USA przeprowadzono badanie na 14 psach, w którym stwierdzono zmniejszenie częstotliwości napadów u 9 z nich, a 4 uznano za reagujące na terapię z 50% lub większą redukcją napadów[44].

W ostatnich latach opisano również wykonanie zabiegu neurochirurgicznego kalozotomii (callosotomy) (CC) u 3 psów. Jest to metoda rozłączeniowa leczenia padaczki lekoopornej, która polega na przecięciu pasm ciała modzelowatego w mózgu co uniemożliwia przesyłanie sygnału napadowych pomiędzy półkulami mózgu. Sprawia to, że napady są łagodniejsze i rzadsze, a nawet mogą całkowicie ustąpić. Metoda ta ma zastosowanie u pacjentów, u których niemożliwe jest zlokalizowanie ogniska padaczkowego. Zabiegowi poddano psy rasy Cavalier King Charles Spaniel, u których ognisko epileptogenne było niemożliwe do zlokalizowania. U jednego wykonano całkowitą, a u dwóch częściową kalozotomię. Jeden pies przeszedł zabieg bez komplikacji, natomiast zmarł nagle z nieznanego powodu 10 godzin po operacji. W przypadku pozostałych dwóch psów, oceny pooperacyjne, w tym wyniki napadów, powikłania i jakość życia psów i właścicieli oceniano przez co najmniej 12 miesięcy. Oba psy wykazały znaczny spadek częstotliwości napadów (średnio o 80,3%) i ich nasilenia po operacji. Mimo tego nadal konieczne są udoskonalenia techniczne i więcej badań na większą skalę, aby CC mogło być jedną z opcji leczenia padaczki lekoopornej[45].

Badanie MRI głowy

Padaczka idiopatyczna definiowana jest jako padaczka o podłożu genetycznym lub przypuszczalnie genetycznym, która nie jest spowodowana neuroanatomicznymi lub

neuropatologicznymi nieprawidłowościami. W związku z tym badanie MRI u takich pacjentów nie wykazuje patologicznych zmian. Na podstawie protokołu badania MRI stosowanego w diagnostyce padaczki u ludzi, IVETF w 2015 roku również opracowało protokół badania, który powinien być stosowany w diagnostyce padaczki u psów.

Dodatkowo w celu dokładniejszej oceny zmian w zakresie mózgowia wymagane jest użycie wysokopoleowego MR (1,5 lub 3 T), który zapewnia dokładniejszą ocenę anatomii oraz detekcję subtelnych zmian, które mogą zostać pominięte w niskopoleowym MR, takie jak np. stwardnienie płata skroniowego. Warto jednak wspomnieć tutaj, iż nawet wysokopoleowy rezonans magnetyczny może nie wykryć wszystkich ognisk epileptogennych, takich jak subtelne zmiany w objętości poszczególnych struktur mózgowia, np. hipokampa lub płata skroniowego, które mogą być przyczyną drgawek, a ich zdiagnozowanie wymaga dodatkowych procedur takich jak np. analiza objętościowa, czyli wolumetria.

Kiedy na pewno należy wykonać badanie MRI u psów? Autorzy publikacji IVETF odnośnie diagnostyki padaczki idiopatycznej u psów rekomendują wykonanie badania MRI głowy w przypadku, gdy:

- a) wiek w momencie pierwszego napadu wynosił < 6 miesięcy lub > 6 lat,
- b) badanie neurologiczne jest nieprawidłowe pomiędzy napadami,
- c) występują napady gromadne lub stan padaczkowy,
- d) wcześniejsze podejrzenie padaczki IE nie jest zgodne z kryteriami oraz występuje lekooporność na wprowadzone leczenie mimo prawidłowych, najwyższych tolerowanych dawek

Przeprowadzone badania MRI w okresie międzynapadowym u psów z padaczką idiopatyczną może wykazać nieprawidłowości, są to tzw. zmiany po napadowe, które charakteryzują się

wzmocnieniem sygnału w sekwencjach T2-zależnej oraz FLAIR w zakresie struktur wrażliwych na wyładowania padaczkowe, takich jak hipokamp, płat gruszkowaty i zakręt obręczy.

Zmiany te należy różnicować ze zmianami zapalnymi, naczyniowymi oraz rozrostowymi, a kontrolne badanie MRI należy wykonać po okresie 16-tygodni, podczas którego zwierzę nie wykazywało napadów drgawkowych.

Badanie EEG

Zazwyczaj atak padaczkowy kojarzony jest z uogólnionymi drgawkami toniczno-klonicznymi, którym towarzyszy utrata świadomości oraz objawy ze strony układu autonomicznego. Natomiast zgodnie z dostępną literaturą, zarówno w medycynie człowieka jak i weterynaryjnej, padaczka może manifestować się w postaci ogniskowych epizodów, takich jak np. zaburzenia zachowania. Problemy behawioralne u zwierząt, takie jak np. napady agresji czy łapanie niewidzialnych much bardzo często klasyfikowane są jako zaburzenia zachowania. Natomiast takie objawy mogą być ogniskowym atakiem padaczkowym. W związku z bardzo różnym charakterem napadów, w medycynie człowieka, jako złoty standard w diagnostyce i różnicowaniu zaburzeń napadowych stosuje się badanie elektroencefalograficzne (EEG). W medycynie weterynaryjnej metoda ta jest coraz częściej stosowana, jednak ze względu na wiele ograniczeń, takich jak np. koszt sprzętu czy możliwość interpretacji wyników, dostęp do niej jest ograniczony. Nie ma również opracowanych standardów dotyczących metody oraz techniki wykonywania badania u psów z podejrzeniem padaczki, tak jak ma to miejsce w medycynie człowieka. Dodatkowo w zależności od zastosowanego protokołu znieczulenia do badania oraz montażu elektrod wykrywalność wyładowań padaczkowych waha się między 12,5 – 100%[46–50].

EEG polega na funkcjonalnej ocenie kory mózgowej w postaci zapisu zmian potencjałów elektrycznych mózgu. W trakcie badania oceniana jest aktywność tła (*background activity*) w

postaci licznych pasm częstotliwości, na które nakładają się wyładowania patologiczne oraz fizjologiczne.

W medycynie weterynaryjnej do przeprowadzenia badania EEG głównie stosuje się podskórne elektrody igłowe (*subdermal needle electrodes*). Natomiast w medycynie człowieka dodatkowo stosowane są elektrody skórne (*scalp electrodes*), korowe (*subdural electrodes*) i głębokie elektrody, które są umieszczane bezpośrednio w zakresie kory mózgowej w trakcie zabiegów neurochirurgicznych (*depth electrodes*).

W Katedrze Kliniki Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu do badania wykorzystywany jest aparat firmy Nihon Kohden. Montaż obejmuje 12 elektrod podskórnych, z czego 10 umieszczanych jest w zakresie czaszki. Badanie przeprowadzane jest w 30 – minutowym protokole obejmującym stymulację świetlną lampą stroboskopową. Psy poddawane są sedacji wg opisanego w literaturze protokołu, tj. premedykacja medetomidyną (*Narcostart, 1 mg/ml, Livisto, Holandia*) w dawce 30 µg/kg podana domięśniowo.

W trakcie zapisu badania EEG, w zależności od stanu pacjenta, obserwowane są wyżej wspomniane różne pasma częstotliwości. Wśród nich możemy wyróżnić:

1. aktywność beta (*awake*) – częstotliwość fal wynosi powyżej 12,1 Hz
2. aktywność alfa (stan czuwania, *relaxed*) – częstotliwość fali między 8,1, a 12,1 Hz, amplituda 20 – 60 µV
3. aktywność theta – częstotliwość fal między 4,1 a 8,1 Hz – pojawia się w trakcie fazy NREM (*non-rapid eye movement*) snu
4. aktywność delta – częstotliwość fal między 0,5, a 4 Hz – widoczna w trakcie trzeciej i czwartej fazy NREM

Jeżeli w trakcie badania pojawiają się nieprawidłowości należy stwierdzić czy są to wyładowania padaczkopodobne oraz jaki mają charakter – ogniskowy czy uogólniony. W trakcie krótkiego protokołu badania istnieje większa szansa na zdiagnozowanie wyładowań międzynaapadowych (aktywność padaczkopodobna) niż aktywność napadową. Wśród wyładowań padaczkopodobnych wyróżniamy iglice oraz fale ostre.

Sama procedura badania EEG jest wrażliwa również na inne aktywności elektryczne, takie jak: mięśnie, gałki oczne, układ krążenia. Ruchy gałek ocznych są najczęściej obserwowanym artefaktem przy odprowadzeniach czołowych. Mogą również pojawiać się artefakty z otoczenia, dlatego badanie powinno być przeprowadzane w cichym, zamkniętym pomieszczeniu. Dodatkowo istotnym uzupełnieniem badania jest jego videorejestracja, która umożliwia stwierdzenie czy dane wyładowania są patologią czy artefaktem.

W trakcie badania EEG przeprowadzana jest również fotostymulacja lampą stroboskopową, która umieszczona jest blisko oczu psa. Stymulacja o różnej częstotliwości światła pozwala na wyzwolenie wyładowań padaczkowych w postaci iglic oraz fal ostrych.

Analiza wolumetryczna

W medycynie człowieka czułość MRI w wykrywaniu zmian patologicznych, które mogą powodować drgawki, szacuje się na około 20% u pacjentów z pojedynczym epizodem i 80% u pacjentów z padaczką oporną na leczenie[51]. Wolumetryczna analiza rezonansu magnetycznego (vMR), metoda analizy przetworzonego obrazu, która umożliwia nieinwazyjne pomiary wolumetryczne poszczególnych struktur anatomicznych, spowodowała znaczną poprawę oceny MRI. W medycynie człowieka technika ta została wykorzystana do diagnozowania i określania postępu chorób neurologicznych oraz do monitorowania leczenia chorób takich jak choroba Alzheimera[52], choroba Parkinsona[53] i stwardnienie rozsiane[54,

55]. Choroby te wykazują subtelne zmiany, szczególnie we wczesnych stadiach choroby, które mogą nie być widoczne w standardowych obrazach MRI. W związku z tym wykorzystanie vMR do diagnozowania i monitorowania postępu choroby oraz leczenia jest istotne z klinicznego punktu widzenia[56]. vMR był wykorzystywany w wielu badaniach padaczki u ludzi, a analiza ta ujawniła różnice w objętości komór bocznych, hipokampa, istoty białej i szarej oraz ciała migdałowatego[57, 58]. Podobne doniesienia na temat analizy objętościowej określonych struktur mózgu u psów i kotów ze zdiagnozowaną padaczką zostały opublikowane w medycynie weterynaryjnej[7, 59].

Zautomatyzowana wolumetria układu nerwowego jest rozwiniętym narzędziem w medycynie człowieka[60, 61], ale niestety u psów, ze względu na różnorodność gatunkową, jej automatyzacja i analiza niektórych małych struktur w mózgu nie była możliwa z powodu braku odpowiedniego oprogramowania i atlasów tej populacji. Do tej pory większość analiz była wykonywana ręcznie, co wiąże się z niską czułością metody. Dzięki szybkiemu postępowi w medycynie weterynaryjnej atlasy mózgu są obecnie dostępne i mogą być wykorzystywane w wolumetrii poszczególnych struktur mózgu, takich jak istota szara, istota biała i płaty mózgu[62, 63]. W związku z tym możliwe jest opracowanie zautomatyzowanej metody wolumetrii mózgu w celu generowania dokładniejszych wyników. Warto również wspomnieć, że padaczka płata skroniowego jest często lekooporna[64], co może tłumaczyć brak odpowiedzi na konwencjonalną terapię u niektórych psów i stwarza pole do rozwoju alternatywnych opcji leczenia padaczki, takich jak zabiegi chirurgiczne[65].

Hipotezy badawcze

1. U psów ze zdiagnozowaną padaczką idiopatyczną istnieją zmiany strukturalne w mózgu, których nie można wykryć za pomocą konwencjonalnych protokołów oceny obrazów rezonansu magnetycznego.
2. Lokalizacja zmian strukturalnych koreluje z lokalizacją zmian czynnościowych w postaci wyładowań padaczkowych w badaniu EEG.

Cele pracy

Przeprowadzone badania miały na celu zweryfikowanie postawionych hipotez badawczych i obejmowały:

1. Porównanie wyników objętości mózgu oraz komór bocznych i stosunku ich objętości pomiędzy grupą kontrolną, a grupą psów ze zdiagnozowaną padaczką idiopatyczną.
2. Stworzenie półautomatycznej metody wolumetrii z zastosowaniem dostępnych atlasów mózgu psów, polegającej na automatycznym zaznaczaniu na obrazach MRI obszarów zainteresowania, z których oprogramowanie szacuje ich objętość.
3. Analizę wolumetryczną płatów skroniowych u psów z padaczką idiopatyczną.
4. Korelację wyników badania elektroencefalograficznego z wynikami analizy wolumetrycznej płatów skroniowych.

Materiały i metody

Etap I

I etap pracy obejmował analizę wolumetryczną mózgu oraz komór bocznych, a następnie porównanie wyników objętości poszczególnych struktur oraz stosunku ich objętości pomiędzy grupą psów z padaczką idiopatyczną (grupa IE) oraz grupą kontrolną (grupa N).

Do grupy IE zakwalifikowano 20 psów ze zdiagnozowaną padaczką idiopatyczną, w tym 9 samic i 11 samców, ważących od 10 do 50 kg (średnia: 28,40 kg; mediana: 25,75 kg). Składała się ona z 17 psów rasowych (sześć psów rasy beagle, dwa pointerzy niemieckie, dwa husky oraz po jednym psie z następujących ras: American Staffordshire terrier, posokowiec bawarski, berneński pies pasterski, cocker spaniel, sznaucer olbrzymi, Golden Retriever i szwajcarski pies pasterski) oraz trzech mieszańców. Wiek w momencie wystąpienia drgawek wahał się od 6 miesięcy do 84 miesięcy (średnia: 34 miesiące; mediana: 24 miesiące), a wiek w momencie poddania się badaniu MRI wahał się od 8 miesięcy do 108 miesięcy (średnia: 45 miesięcy; mediana: 36 miesięcy). Wszystkie psy miały w wywiadzie napady uogólnione bez napadów gromadnych lub stanu padaczkowego (Tabela 1).

Do grupy N zakwalifikowano sześć samic i cztery samce o wadze od 11 kg do 65 kg (średnia: 29,65 kg; mediana: 28,75 kg). Ze względu na retrospektywny charakter badania składała się ona z psów, u których nie stwierdzono napadów drgawkowych i zostały one skierowane na badanie rezonansu magnetycznego z powodu innych chorób neurologicznych, które bezpośrednio nie dotyczą mózgowia i nie wpływają na jego objętość. Zwierzęta te były zdiagnozowane na obwodowy zespół przedsionkowy (4), zapalenie mięśni żwaczy (1), zapalenie nerwu wzrokowego (1) i dyskopatię (4). Obejmowała ona pięć psów rasowych (trzy Labrador Retriever oraz po jednym z następujących ras: Beagle, Pointer Niemiecki, Owczarek

Niemiecki, Rottweiler) i trzech mieszaićów. Wiek psów w momencie badania MRI wynosił od 26 do 72 miesięcy (średnia: 51 miesięcy; mediana: 49,5 miesięca).

Zgodnie z polskim prawem (Ustawa o doświadczeniach na zwierzętach z dnia 15 stycznia 2015, Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej 2015, Poz. 266), badania te nie wymagały zgody Komisji Etycznej.

Kwalifikacja do badania

Psy, które zostały zakwalifikowane do grupy IE musiały spełnić następujące kryteria:

- a) pełna historia na temat występowania drgawek,
- b) czaszka w typie mezocefalicznym,[66–68]
- c) wiek w momencie pojawienia się pierwszych drgawek: 6 miesięcy – 6 lat,
- d) prawidłowe badanie kliniczne oraz neurologiczne pomiędzy atakami,
- e) badania krwi mieszczące się w zakresach referencyjnych stanu fizjologicznego (morfologia, parametry biochemiczne: sód, chlorek, potas, wapń, białko całkowite, albuminy, globuliny, mocznik, kinaza keratynowa, glukoza, cholesterol, lipaza, aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, fosfataza alkaliczna, amoniak, kwasy żółciowe, bilirubina całkowita),
- f) badanie MRI głowy wykonane zgodnie z protokołem IVETF, które nie wykazało strukturalnych zmian,
- g) wynik analizy płynu mózgowo-rdzeniowego mieszczący się w zakresach referencyjnych stanu fizjologicznego.

Kryteria kwalifikacji do grupy kontrolnej (N) były następujące:

- a) czaszka mezocefaliczna,

- b) brak drgawek lub innych chorób przedomózgowia w wywiadzie,
- c) wyniki badania klinicznego i neurologicznego mieszczące się w zakresach referencyjnych stanu fizjologicznego
- d) parametry krwi mieszczące się w zakresach referencyjnych stanu fizjologicznego,
- e) wynik badania MRI mózgu bez zmian strukturalnych.

Kryteria wykluczenia były następujące: (a) napady gromadne lub stan padaczkowy w wywiadzie oraz (b) ciężka asymetria i poszerzenie układu komorowego, w którym Bh/Hv i Bw/Vw wskazywały na łagodną do ciężkiej wentrikulomegalię.[69]

Badanie rezonansu magnetycznego głowy

Badanie rezonansu magnetycznego mózgowia zostało wykonane przy użyciu skanera 1,5 Tesli (Philips Ingenia) w pozycji leżącej, grzbietowej według protokołu IVETF. Podczas badania wykonano następujące sekwencje: T1-zależne 3D, T2-zależne, FLAIR, T2*, T1-zależne 3D z podaniem środka kontrastowego. Do badania wykorzystano cewkę szyjno – głowową 1,5 Tesli (Philips).

Analiza wolumetryczna mózgowia oraz komór bocznych

Do analizy wolumetrycznej użyto sekwencji T1-zależnej 3D [sT1W_3D, TE: 5,2 ms; TR: 25,0 ms; pole widzenia (FOV): 220mm x 220 mm, grubość warstwy: 0.8 mm, odstęp warstwy (GAP): - 0.4 mm, voxel: 0.75 × 0.75 × 0.375].

Zastosowano metodę półautomatyczną przy użyciu oprogramowania 3D Slicer (wersja 4.5.0; bezpłatne oprogramowanie typu open-source do badań biomedycznych).

Analiza vMR została przeprowadzona w dwóch etapach. Pierwszy etap obejmował manualną segmentację mózgu od otaczających tkanek, a następnie automatyczne pomiary

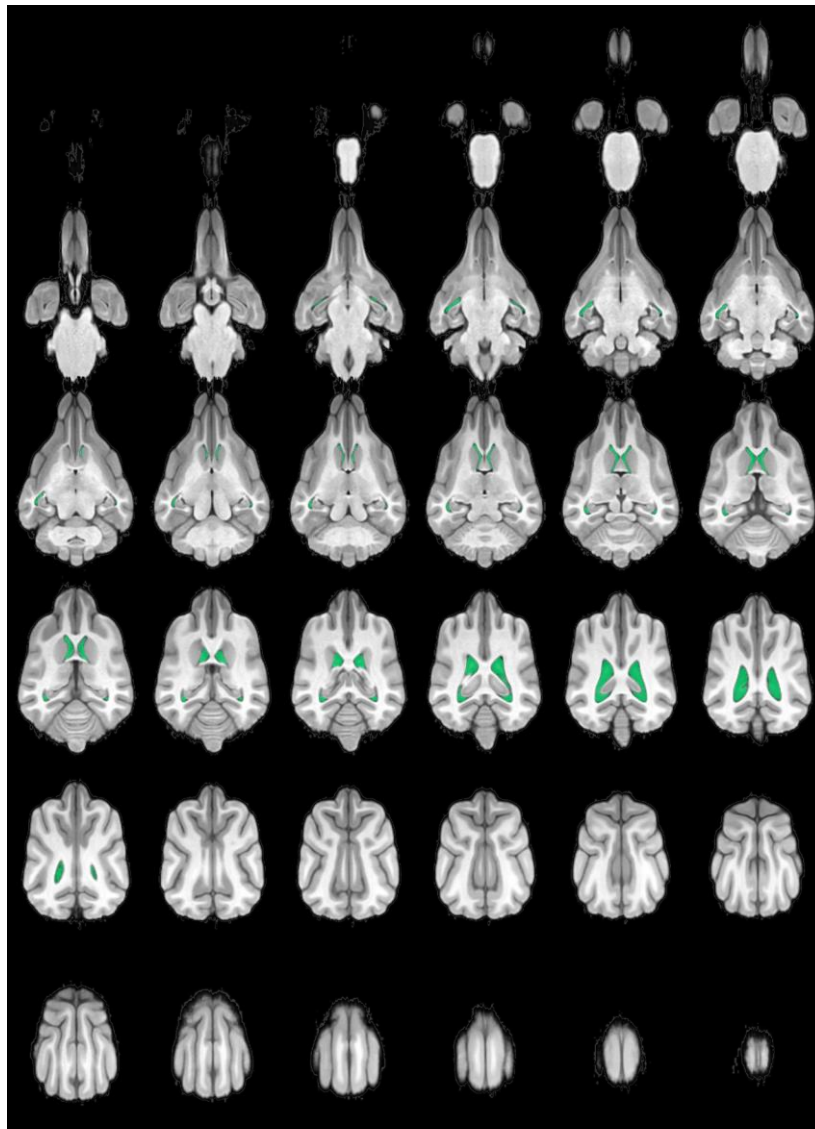
wolumetrycznej uzyskanej maski mózgu. Drugi etap obejmował manualną segmentację komór bocznych mózgu, a następnie automatyczny pomiar wolumetryczny uzyskanej maski.

Uzyskano wyniki wyrażone w mm³ i zaokrąglono je do trzech miejsc po przecinku.

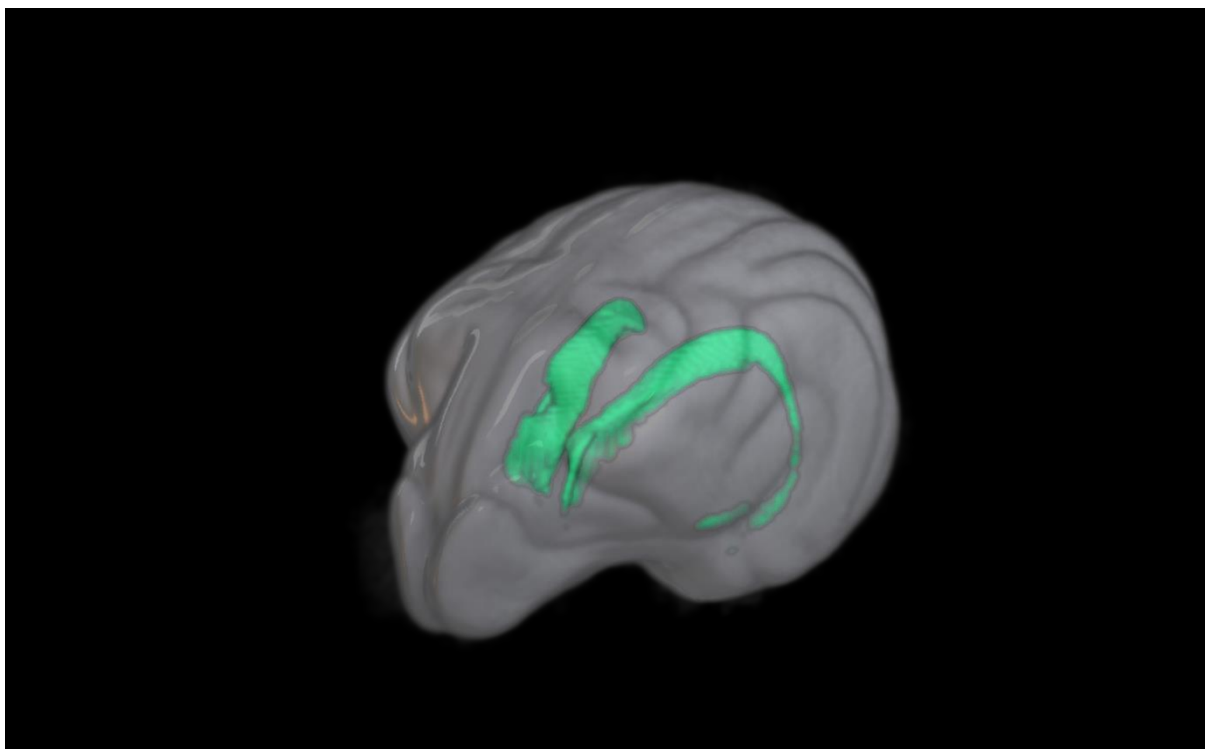
Następnie oceniono współczynnik objętości komór bocznych do mózgowia za pomocą następującego wzoru:

$$x = \text{objętość komór bocznych} / \text{objętość mózgu}$$

Wyniki grupy IE porównano z wynikami grupy N.



Rycina 2. Maska mózgu uzyskana poprzez ręczną segmentację z otaczających tkanek w sekwencji.



Rycina 3. Wizualizacja 3D uzyskanego mózgu z zaznaczonymi na zielono komorami bocznymi.

Analiza statystyczna danych

Do analizy danych użyto testu t-Studenta w celu porównania różnic w objętościach mózgu, komór bocznych oraz stosunku objętości układu komorowego do objętości mózgu pomiędzy grupami IE i N. Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu oprogramowania TIBCO Software Inc. (2017), Statistica, wersja 13.3. Poziom istotności statystycznej ustalono na $p < 0,05$.

Etap II – Stworzenie półautomatycznej metody wolumetrii płatów skroniowych

Pierwszy etap obejmował ręczną półautomatyczną segmentację mózgu od otaczających tkanek przy użyciu oprogramowania MRIcron v1.0.20190902. Do określenia objętości płatów skroniowych mózgu wykorzystano Stereotactic Cortical Atlas of the Domestic Canine Brain.[62] Przetwarzanie danych obejmowało dwa procesy i wykorzystano do tego oprogramowania: Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12) oraz 3D Slicer. Po korejestracji danych w przestrzeni atlasu za pomocą oprogramowania SPM12, zostały one podzielone na

istotę szarą, białą i płyn mózgowo-rdzeniowy. Następnie, przy użyciu funkcji rejestracji afinicznej programu 3D Slicer, każdy zestaw danych został precyzyjnie zarejestrowany w atlasie. Uzyskana macierz Jacobiego została wykorzystana w inwersyjnym procesie dopasowania każdego obszaru zainteresowania (ROI), w tym przypadku płatów skroniowych, do odpowiedniego mózgu psa.

Etap III - Analiza wolumetryczna płatów skroniowych u psów z padaczką idiopatyczną.

Do badania zakwalifikowano 31 psów, a grupa obejmowała 22 samce i 9 samic, składających się z 23 psów rasowych (4 Border Collie, 3 Labrador Retrievery, 2 Beagle, 2 Cotton de Tulear, 2 Golden Retrievery oraz po jednym psie z następujących ras: Pointer niemiecki, Sznaucer olbrzymi, Szwajcarski Pies Pasterski, Maltipoo, Gończy polski, Polski Owczarek Nizinny, Husky, Mały Munsterlander, Yorkshire Biewer) oraz 8 mieszaińców.

U wszystkich psów przeprowadzono badanie kliniczne oraz neurologiczne, a obserwowane napady padaczkowe przedstawiały się następująco: uogólnione drgawki toniczno-kloniczne (n=25), napady ogniskowe (n=3), napady ogniskowe przechodzące w napady uogólnione (n=3).

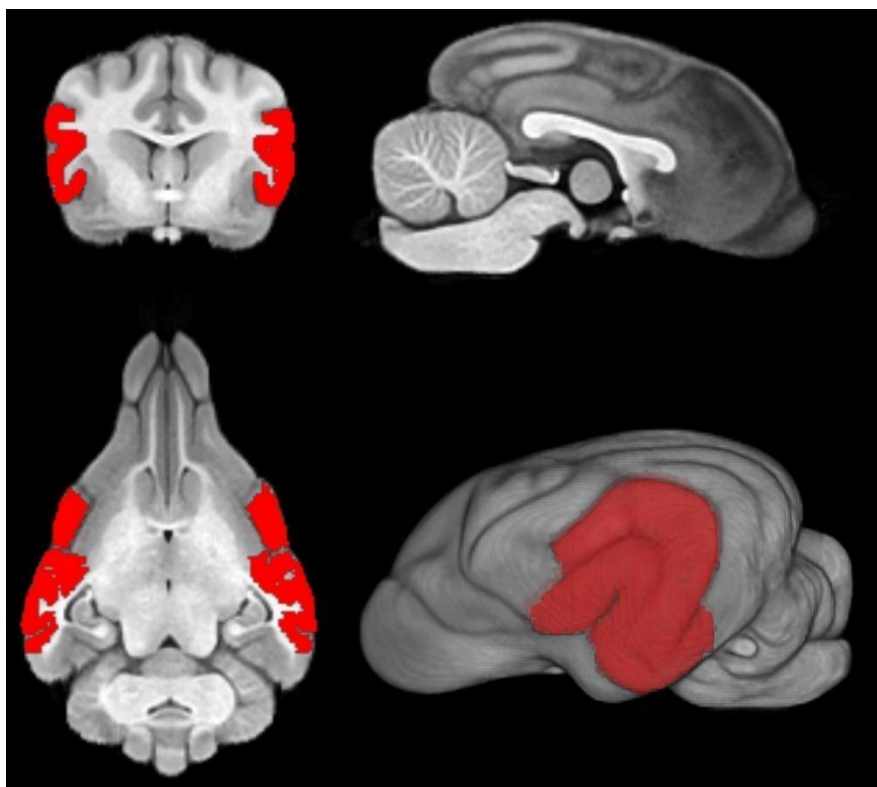
Kwalifikacja do badania

Do badania zakwalifikowano psy z historią drgawek, wynikami badań krwi mieszczącymi się w zakresach referencyjnych stanu fizjologicznego, badania MRI głowy oraz płynu mózgowo-rdzeniowego, które miały wykonane badanie EEG wg zaleceń IVETF, poziom I – III Tier.[4] Dodatkowym kryterium były wyładowania padaczkowe w odprowadzeniach skroniowych.

Psy nie zostały zakwalifikowane do badania jeżeli nie spełniły w/w kryteriów lub wykazywały ciężką asymetrię i poszerzenie układu komorowego, u których Bh/Hv i Bw/Vw wskazywały na łagodną lub ciężką wentrikulomegalię[69]

Wolumetria płata skroniowego

Wolumetrię płata skroniowego przeprowadzono za pomocą opracowanej automatycznej metody opisanej powyżej. Do pomiarów użyto sekwencji T1-zależnej 3D. Uzyskano wyniki dla prawego i lewego płata skroniowego, u każdego z badanych psów, w mm^3 i zaokrąglono jest do dwóch miejsc po przecinku. Następnie zastosowano współczynnik asymetrii (AR), który otrzymano poprzez podzielenie różnicy między większym, a mniejszym płatem skroniowym przez objętość większego płata skroniowego. Posłużył on do oceny jednostronnego zaniku płata skroniowego, a wartość $>6\%$ przyjęto jako istotną atrofię.



Rycina 4. Wizualizacja płatów skroniowych w MRI w sekwencji T1-zależnej w płaszczyźnie poprzecznej, bocznej oraz dorsalnej oraz rekonstrukcja 3D.

Etap IV - Korelacja wyników badania elektroencefalograficznego z wynikami analizy wolumetrycznej płatów skroniowych.

Badanie EEG

Do badania zakwalifikowano psy, u których stwierdzono wyładowania w odprowadzeniach skroniowych.

Badanie EEG zostało przeprowadzone w sedacji przy użyciu medetomidyny w dawce 20 mcg/kg podanej domięśniowo. Psy ułożono w pozycji mostkowej, a cały zapis został zarejestrowany przez kamerę wideo w celu wyeliminowania artefaktów ruchowych. EEG przeprowadzono wg opracowanego protokołu MW[70] i zastosowano urządzenie Nihon Kohden EEG (Nihon Kohden Corporation, Tokio, Japonia) z następującymi ustawieniami i filtrem wycinającym 60 Hz: czułość, 70 $\mu\text{V}/\text{cm}$; filtr pasmowoprzepustowy, 0,5-30,0 Hz; stała czasowa, 0,3 s. Zastosowano elektrody podskórne, a każdy zapis wykonano przy użyciu 10-kanalowego montażu referencyjnego (F3, F4, C3, C4, T3, T4, O1, O2, -Ref.) ze standardowym montażem dwubiegunowym [F3-C3, C3-T3, T3-O1, F4-C4, C4-T4, T4-O2]), elektrodę referencyjną umieszczono na wysokości kości czołowej, a elektrodę uziemienia na szyi. Elektrodę ECG-Ref. umieszczono podskórnie na poziomie 5 przestrzeni międzyżebrowej po lewej stronie, w pobliżu połączenia chrzęstno-żebrowego. Stymulację światłem przeprowadzono po 10 minutach od rozpoczęcia zapisu przy użyciu lampy stroboskopowej. Początkowa częstotliwość stymulacji wynosiła 0,5 Hz, którą stopniowo zwiększano do 60 Hz, a następnie stopniowo zmniejszano do wartości wyjściowej w ciągu 5 minut, zgodnie z protokołami opisanymi w literaturze weterynaryjnej.

Wizualna analiza wyników EEG została przeprowadzona przez dwóch autorów (PD, MW) jednocześnie przy użyciu montażu monopolarnego i bipolarnego w korelacji z nagraniem wideo.

Korelacja wyników badania EEG z wynikami wolumetrii płatów skroniowych

Obecność wyładowania w odprowadzeniu skroniowym skorelowano z obecnością atrofii płata skroniowego po tej samej stronie.

Analiza statystyczna danych

Pierwsza analiza statystyczna obejmowała ocenę korelacji między zmianami objętości płata skroniowego, a lokalizacją wyładowań w EEG. Zwierzęta podzielono na trzy grupy w zależności od miejsca EDs w EEG w następujący sposób: T4 - grupa A; T3 - grupa B; oraz T3 i T4 - grupa C. Przeanalizowano różnice w wartościach AR, objętości prawego płata skroniowego (vTR) i lewego (vTL) pomiędzy grupami.

Zarówno obecność wyładowań padaczkowych, jak i subiektywna ocena układu komorowego w klasycznych sekwencjach MRI są danymi nieparametrycznymi. Dlatego uzyskane dane dotyczące obecności wyładowań i morfologii układu komorowego zostały wykorzystane do dokonania podziałów międzyklasowych w badanej grupie i przeprowadzenia analiz w celu oceny istotności statystycznej uzyskanych danych wolumetrycznych. Aby zakończyć powyższą analizę, zwierzęta podzielono zgodnie ze zmianami radiologicznymi układu komorowego na następujące trzy grupy: L>R - grupa 1; R>L - grupa 2; symetryczne komory - grupa 3. Przeanalizowano różnice w wartościach AR, vTR i vTL pomiędzy grupami.

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu komercyjnego oprogramowania Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA, 2017).

Testowanie normalności rozkładu danych przeprowadzono za pomocą testu normalności Shapiro-Wilka. Założenia dotyczące normalności rozkładu danych zostały zachowane w analizowanych przypadkach.

W przypadku wartości, które nie spełniały założeń rozkładu normalnego (wartości nieparametryczne), do oceny różnic między średnimi wartościami AR, vTL i vTL między grupami zastosowano test ANOVA rang Kruskala-Wallisa. Aby podkreślić różnice między grupami, przeprowadzono wielokrotne porównania średnich rang dla wszystkich grup przy użyciu testu wielokrotnych porównań U.

Wyniki

Etap I

Wyniki pomiarów objętościowych

W grupie IE objętość mózgu wahała się od 85389,7-177256 mm³ (średnia: 118736,35 mm³ , mediana 112250 mm³) podczas gdy objętość komór bocznych wahała się od 315,23-2999,66 mm³ (średnia: 1435,23 mm³ , mediana: 1388,19 mm³). Stosunek układu komorowego do mózgu (LV:B) wynosił od 0.002 do 0.03 (średnia: 0,012, mediana: 0,011).

PIES	RASA	WIEK W TRAKCIE I ATAKU (MIESIĄCE)	WIEK W TRAKCIE BADANIA MRI (MIESIĄCE)	OBJĘTOŚĆ MÓZGU (MM ³)	OBJĘTOŚĆ UKŁADU KOMOROWEGO (MM ³)	STOSUNEK LV/B
1	Beagle	12	13	94876,6	2956	0,03
2	BPP	24	28	141007	2999,66	0,02
3	mieszaniec	6	8	85389,7	655,145	0,007
4	Dog argentyński	9	24	177256	1342	0,007
5	Husky	36	36	112980	751,037	0,006
6	Beagle	60	72	96446,2	1498,95	0,015
7	Beagle	84	96	100324	1582,48	0,015
8	Wyżeł szorstkowłosy	24	26	110897	1220,43	0,011
9	American Staffordshire Terrier	12	12	161909	1661,28	0,010
10	Beagle	24	24	111581	1427,42	0,012
11	Cocker spaniel	5	36	91904,5	1348,95	0,014
12	Golden Retriever	60	108	102818	1654,48	0,016
13	Sznaucer olbrzym	18	19	139527	315,234	0,002
14	DSPP	48	80	149152	2264,09	0,015
15	Wyżeł niemiecki	24	84	125792	1880,73	0,014
16	Posokowiec	60	60	112919	1829	0,016
17	mieszaniec	12	60	106037	888,026	0,008
18	Husky	27	48	89312	554,667	0,006
19	mieszaniec	42	45	119591	569,014	0,004
20	beagle	15	24	145008	1306	0,009

Tabela 1. . Wyniki pomiarów objętości mózgu i komór bocznych oraz stosunku układu objętościowego do mózgu u psów z padaczką idiopatyczną. Na czerwono zaznaczono psa z najmniejszą objętością mózgu, na zielono z największą objętością mózgu. Na żółto zaznaczone są wartości obniżonego stosunku LV/B.

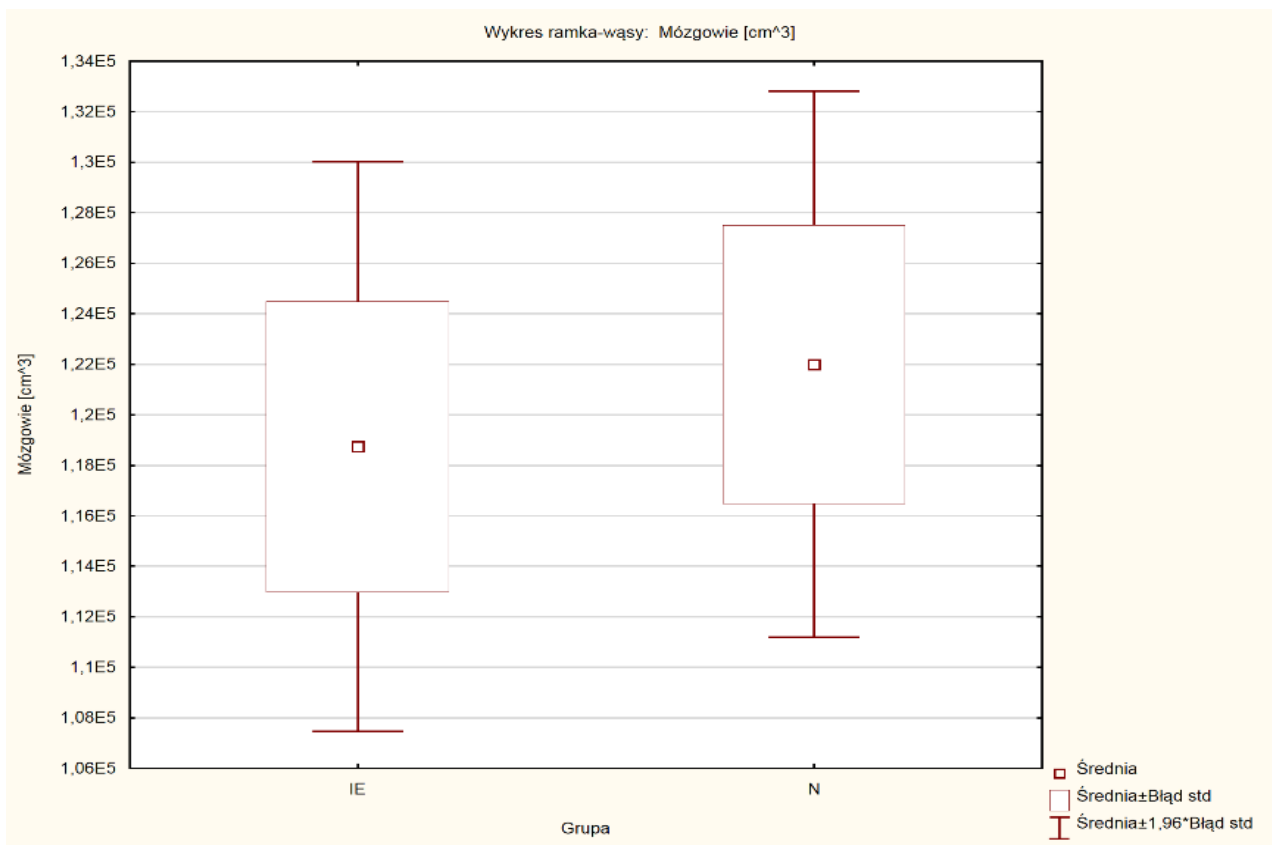
Pies o najniższej masie ciała (10 kg) miał najniższą objętość mózgu (85389,7 mm³) w niniejszym badaniu, podczas gdy pies o najwyższej masie ciała (50 kg) miał najwyższą objętość mózgu (177256 mm³). Nie zaobserwowano wartości odstających. (Tabela 1)

W grupie N objętość mózgu wahała się od 92978-153275 mm³ (średnia: 121992,7 mm³, mediana: 117815 mm³), podczas gdy objętość komór bocznych wahały się od 290,24-1268,62 mm³ (średnia: 722,19 mm³, mediana: 645,29 mm³). Stosunek LV:B wynosił od 0,002 do 0,009 (średnia: 0,006; mediana: 0,006). (Tabela 2)

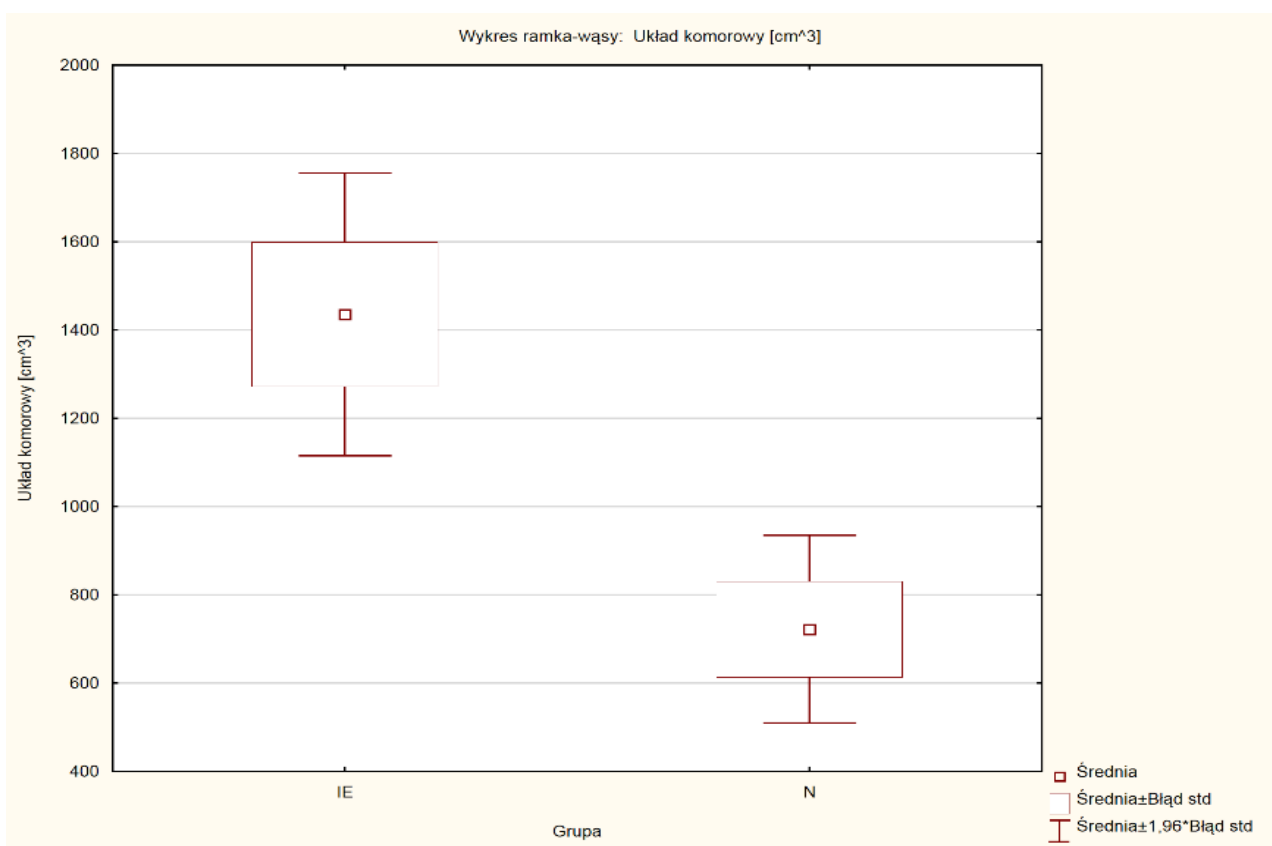
PIES	RASA	WIEK W TRAKCIE I ATAKU (MIESIĄCE)	OBJĘTOŚĆ MÓZGU (MM ³)	OBJĘTOŚĆ UKŁADU KOMOROWEGO (MM ³)	STOSUNEK LV/B
1	Rottweiler	72	132706	1268,62	0,009
2	Labrador Retriever	41	92978	728,022	0,007
3	mieszaniec	51	107406	455,16	0,004
4	mieszaniec	66	118264	976,77	0,008
5	Beagle	72	112551	562,548	0,004
6	owczarek staroniemiecki	26	141898	290,239	0,002
7	Wyżeł niemiecki	60	117366	838,21	0,007
8	Labrador Retriever	48	127556	1206,35	0,009
9	mieszaniec	36	115927	355,99	0,003
10	Labrador Retriever	42	153275	539,994	0,003

Tabela 2. Wyniki pomiarów objętości mózgu i komór bocznych oraz stosunku układu objętościowego do mózgu u psów z grupy kontrolnej. Na czerwono zaznaczono psa z najmniejszą objętością mózgu, na zielono z największą objętością mózgu.

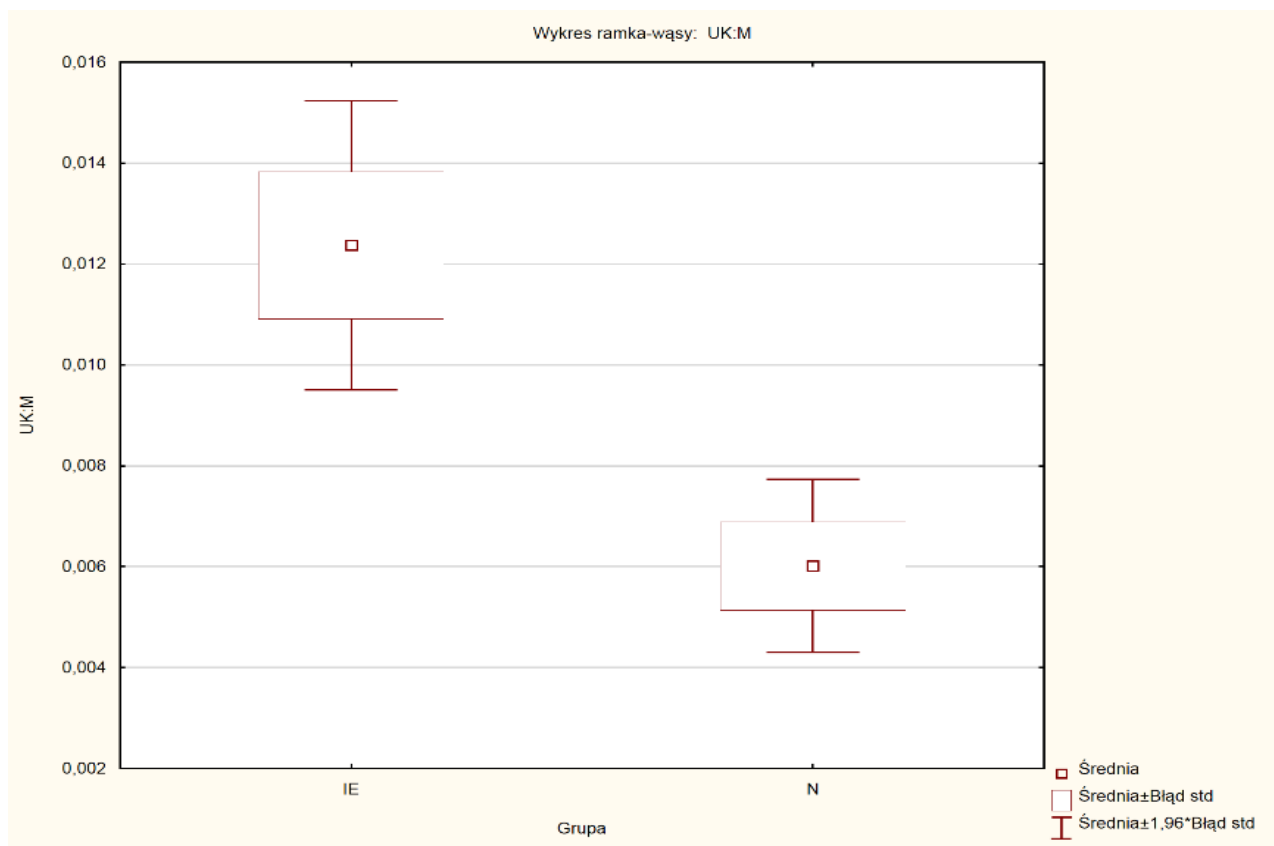
Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w objętości mózgu pomiędzy grupami ($p=0,722$). Różnica w objętości komór bocznych była istotnie statystycznie pomiędzy grupami, większe w grupie IE ($p=0,007$). Ponadto stosunek LV:B w grupie IE był większy w porównaniu do grupy N i wartości te są istotne statystycznie ($p=0,007$).



Rycina 6. Wykres analizy statystycznej objętości mózgu w grupie psów z padaczką idiopatyczną (IE) oraz w grupie kontrolnej (N). Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic w objętości mózgu pomiędzy grupami.



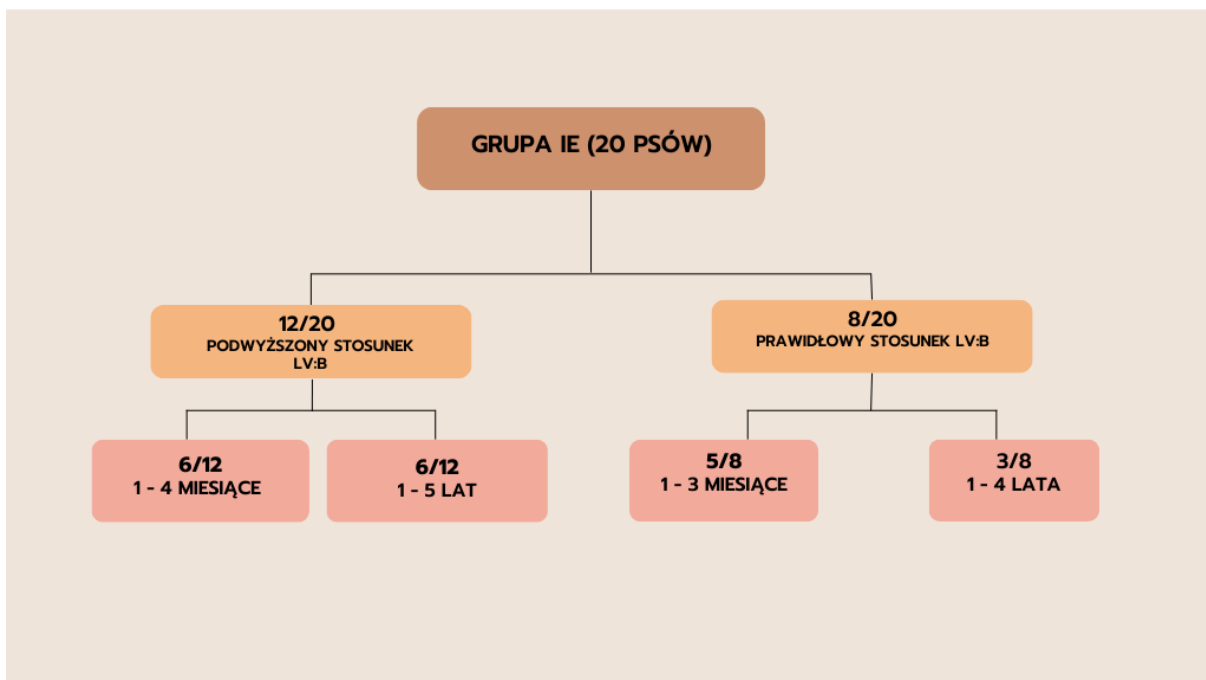
Rycina 5. Wykres analizy statystycznej objętości komór bocznych mózgu w grupie psów z padaczką idiopatyczną (IE) oraz w grupie kontrolnej (N). Analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice w objętości komór bocznych pomiędzy grupami.



Rycina 7. Wykres analizy statystycznej stosunku objętości komórek bocznych do objętości mózgu w grupie psów z padaczką idiopatyczną (IE) oraz w grupie kontrolnej (N). Analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice w stosunku objętości komórek bocznych do mózgu pomiędzy grupami.

Odstęp czasu między pierwszym napadem, a badaniem MRI

Odstęp czasu między wystąpieniem napadów, a badaniem MRI wynosił od 1 do 4 miesięcy u 6 z 12 psów, podczas gdy u pozostałych 6 (50%) psów wynosił od 1 do 5 lat. Wśród psów, które nie miały zwiększonego stosunku LV:B (8/20), odstępow czasu między wystąpieniem napadów, a badaniem MRI wynosił od 1-3 miesięcy u 5 psów (62,5%) (grupa ta obejmowała jednego Beagle'a, jednego sznaucera olbrzymiego, jednego husky i dwa mieszzańce) i 1-4 lat u pozostałych 3 psów (37,5%) (grupa ta obejmowała jednego Beagle'a, jednego husky i jednego mieszzańca).

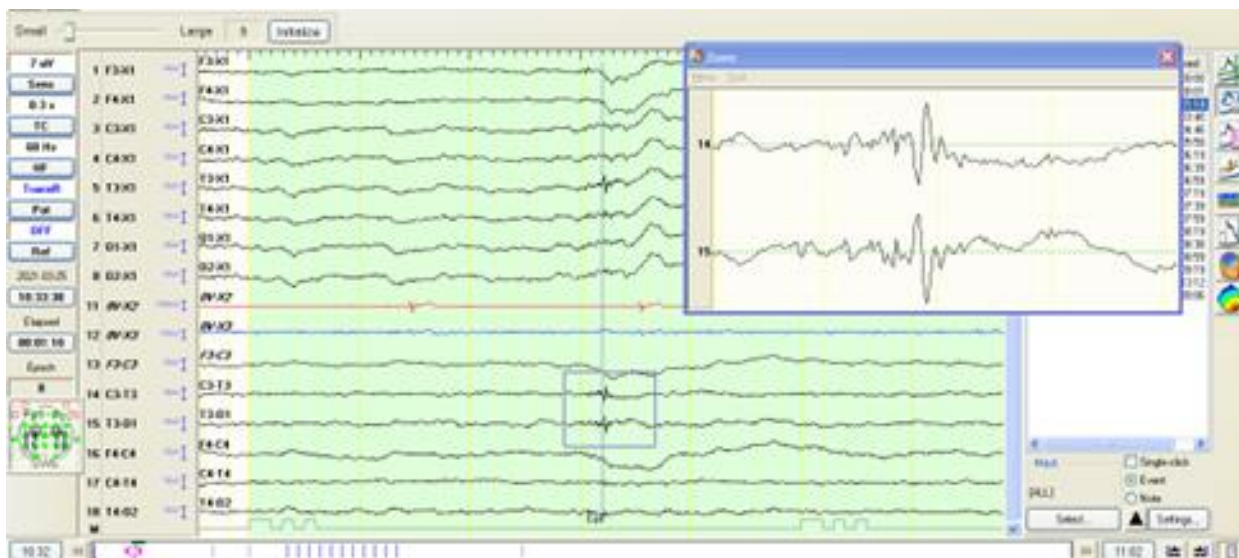


Schemat 1. Schematyczne przedstawienie wyników badań wolumetrycznych w grupie padaczki idiopatycznej. Psy podzielono na dwie grupy: grupę ze zwiększonym stosunkiem LV:B i grupę bez zmian w stosunku LV:B. Następnie w każdej grupie uwzględniono odstęp czasowy wykonanego badania MRI od pierwszego napadu drgawkowego.

Etap II

Wyniki badania EEG

U 14/31 psów (45%) stwierdzono wyładowania w odprowadzeniach T4 (grupa A), 12/31 (38%) wyładowania w odprowadzeniach T3 (grupa B), a u 5/31 (16%) zarówno w odprowadzeniach T3, jak i T4 (grupa C).



Rycina 8. Wynik badania EEG pokazujący aktywność drgawkową w postaci iglic w odprowadzeniu T3.

Wyniki badania MRI

W trakcie wzrokowej analizy badania MRI 26/31 psów wykazało widoczną asymetrię komór bocznych w badaniu, z czego 19/26 wykazało większą komorę lewą, a 7/26 większą komorę prawą.

Analiza wolumetryczna płatów skroniowych

Objętość lewego płata skroniowego wynosiła od 3932,29 do 5026,3 mm³ (średnia: 4572,2 mm³, mediana: 4669,93 mm³), a objętość prawego płata skroniowego wynosiła od 3612,22 do 5012,68 mm³ (średnia: 4601,79 mm³, mediana: 4723,21 mm³).

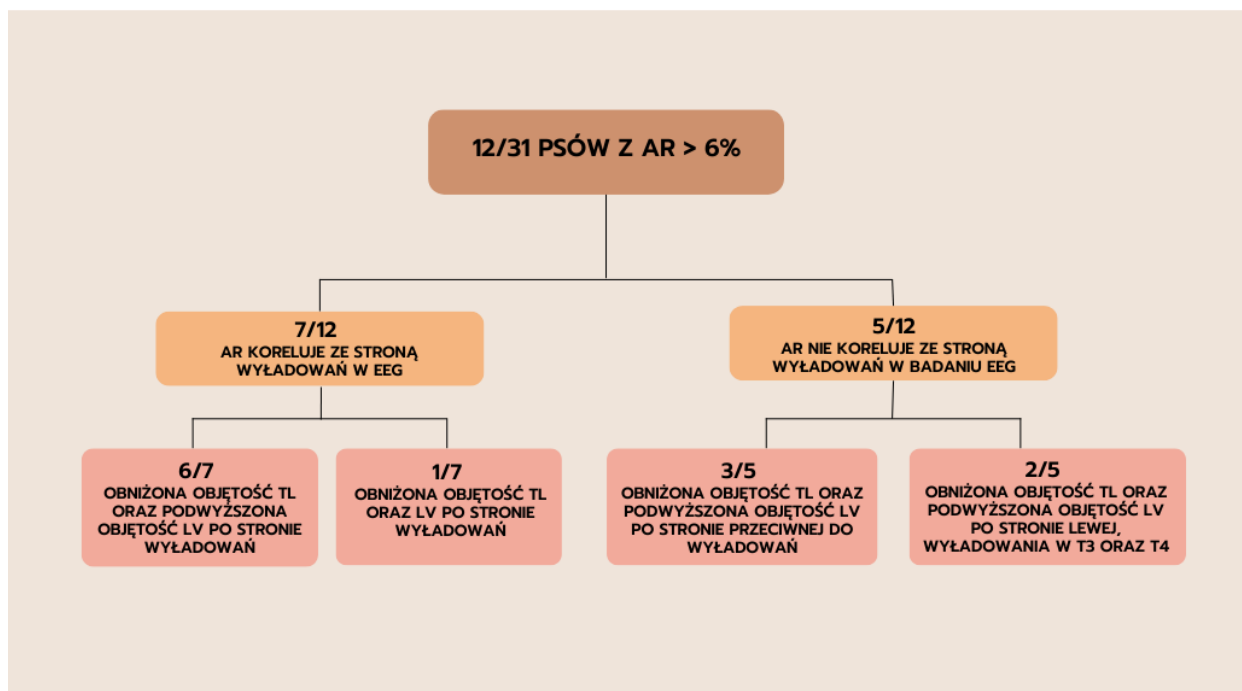
PIES	RASA	KOMORY BOCZNE W MRI	EEG	VTR (MM ³)	VTL (MM ³)	AR
1	sznaucer olbrzymi	asymetria, L>P	T4	4899,07	4489,29	8,36%
2	beagle	asymetria, L>P	T4	4836	4970,93	2,71%
3	mieszaniec	asymetria, P>L	T4	4762,93	4728,54	0,72%
4	Siberian Husky	symetryczne	T3	4779,91	4938,07	3,20%
5	border collie	symetryczne	T3	4897,86	4874,35	0,48%
6	mieszaniec	asymetria, L>P	T4	4876,65	4864,79	0,24%
7	Labrador Retriever	asymetria, P>L	T4	4418,37	4139,18	6,31%
8	samoyed	asymetria, L>P	T4	4916,65	4466,6	9,15%
9	Golden Retriever	asymetria, L>P	T4	4202,47	4008,65	4,61%
10	DSPP	P>L	T4	4538,02	4958,54	8,9%
11	cotton de tular	asymetria L>P	T3	4905,66	4873,03	0,66%
12	mieszaniec	L>P	T3	4626,91	4476,71	3,20%
13	mieszaniec	L>P	T3	4483,41	4031,39	10,00%
14	Labrador Retriever	L>P	T3	4818,2	4790,95	0,56%
15	mały munsterlander	L>P	T3>T4	4846,88	4131,82	14%
16	border collie	L>P	T3>T4	5012,68	4656,36	7,10%
17	mieszaniec	L>P	T3	4867,31	4066,33	16%
18	wyżeł niemiecki	L>P	T3	4042,16	3932,29	2,70%
19	mieszaniec	P>L	T3	4210,16	4683,5	10%
20	maltipoo	P>L	T4	4390,9	5026,3	12%
21	gończy polski	L>P	T3	4755,79	4836,66	1,67%
22	mieszaniec	symetryczne	T4	5015,64	4898,74	2,33%
23	cotton de tular	L>P	T4	4423,75	4597,02	3,76%
24	border collie	L>P	T4,T3	4967,96	4986,97	0,38%
25	Golden Retriever	L>P	T4	4387,27	4375,52	0,26%
26	border collie	L>P	T3	4114,24	4362,33	5,68%
27	PON	P>L	T3	4454,52	4139,29	7,00%
28	beagle	symetryczne	T4>T3	4481	4369,72	2,40%
29	Labrador Retriever	L>P	T4	4838,97	4894,45	1,13%
30	yorkshire biewer	P>L	T4	3612,22	4139,29	12%
31	mieszaniec	symetryczne	T3,T4	4690,64	4710,08	0,41%

Tabela 3. Wyniki analizy komór bocznych w badaniu MRI, badania EEG, pomiarów objętości płatów skroniowych oraz współczynnika AR u psów z padaczką idiopatyczną. Na żółto zaznaczone są wartości AR > 6%.

U 12/31 (38%) psów stwierdzono $AR > 6\%$, z czego 6 psów (50%) wykazywało korelację między stroną EDs, a zmniejszeniem objętości płata skroniowego i poszerzeniem komory bocznej.

U pozostałych 6/12 psów:

- 3/6 – zmniejszona objętość płata skroniowego i powiększona komora boczna po stronie przeciwnej do EDs;
- 1/6 – zmniejszona objętość płata skroniowego i zmniejszona objętość komory bocznej po stronie EDs
- 2/6 – zmniejszona objętość płata skroniowego, powiększona komora boczna po stronie lewej i obustronne EDs (T3, T4)

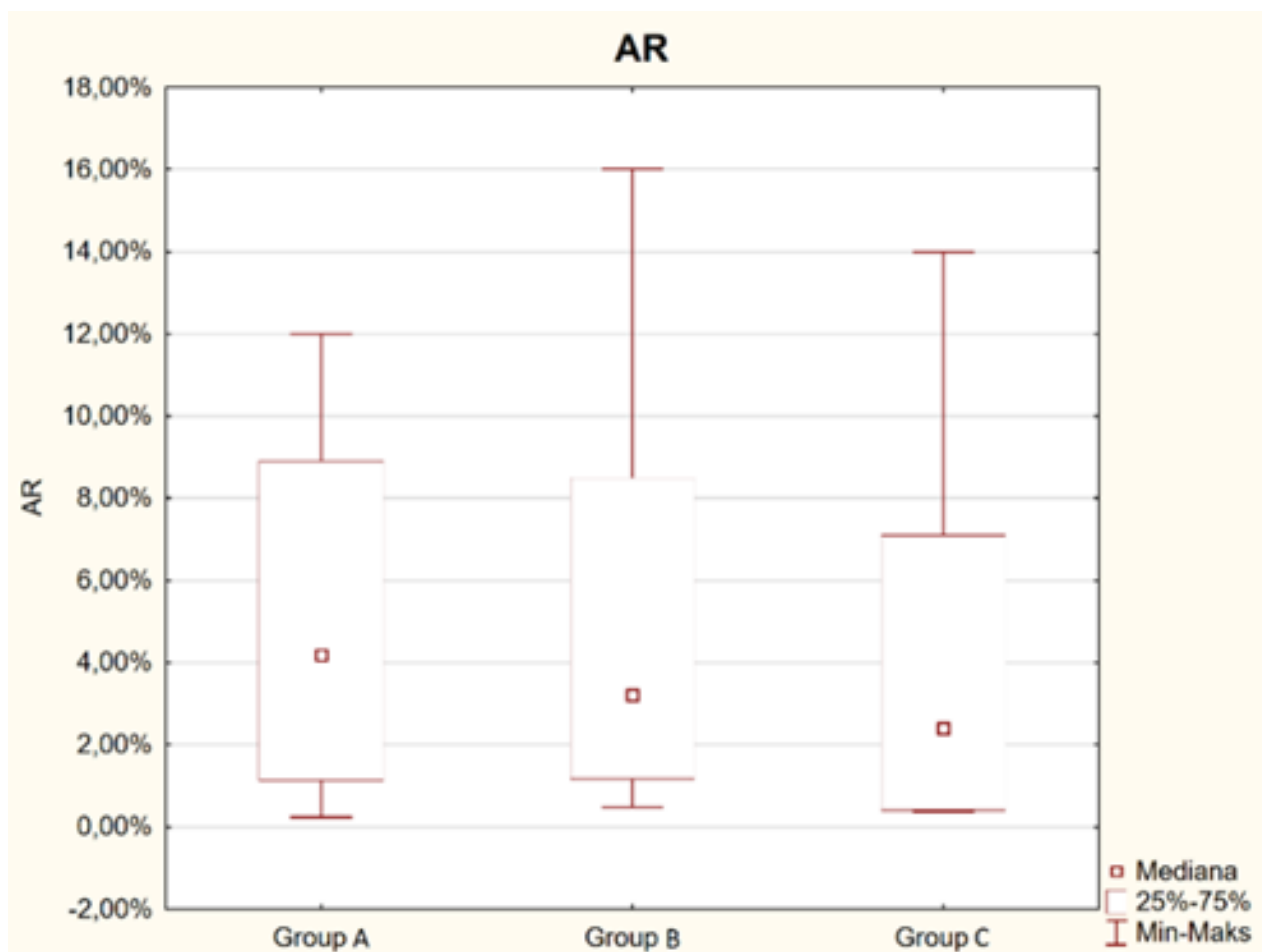


Schemat 2. Schematyczne przedstawienie wyników badań wolumetrycznych $AR > 6\%$ oraz wyników badania EEG w grupie padaczki idiopatycznej. Psy podzielono na dwie grupy: grupę, w której $AR > 6\%$ koreluje ze stroną ED oraz grupę w której $AR > 6\%$ nie koreluje ze stroną ED.

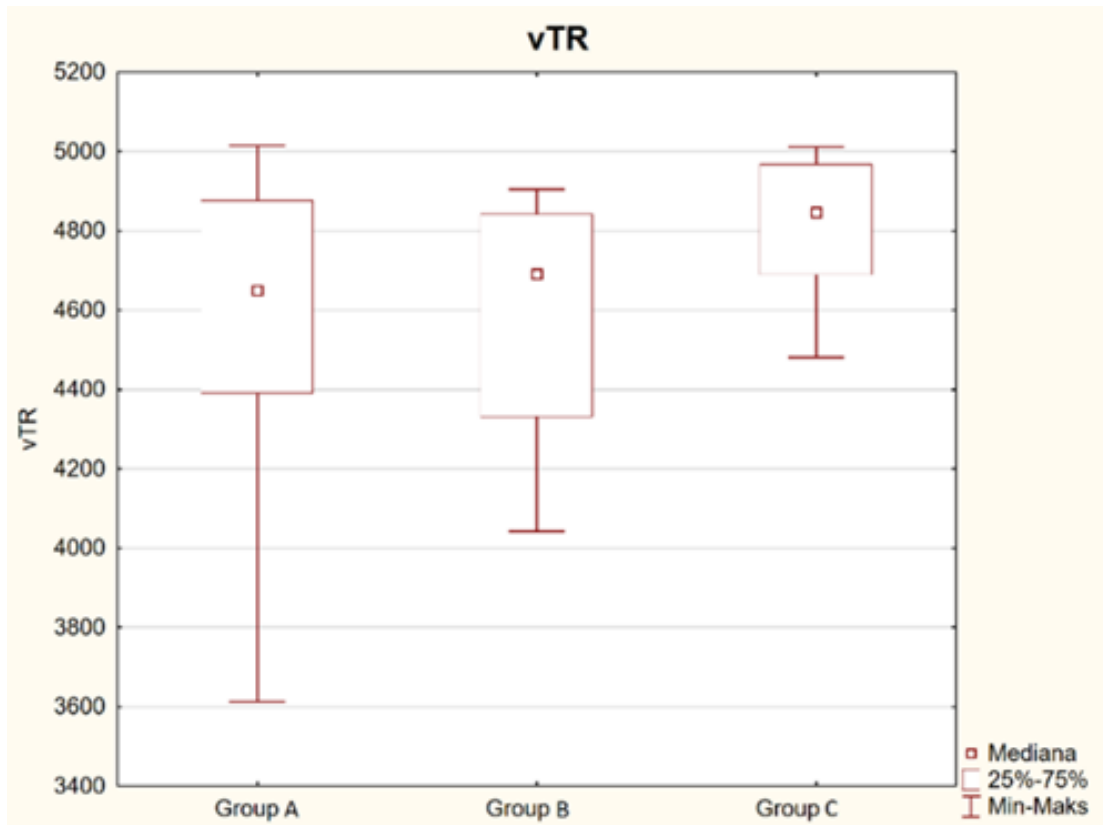
Analiza statystyczna

Pierwsza analiza statystyczna:

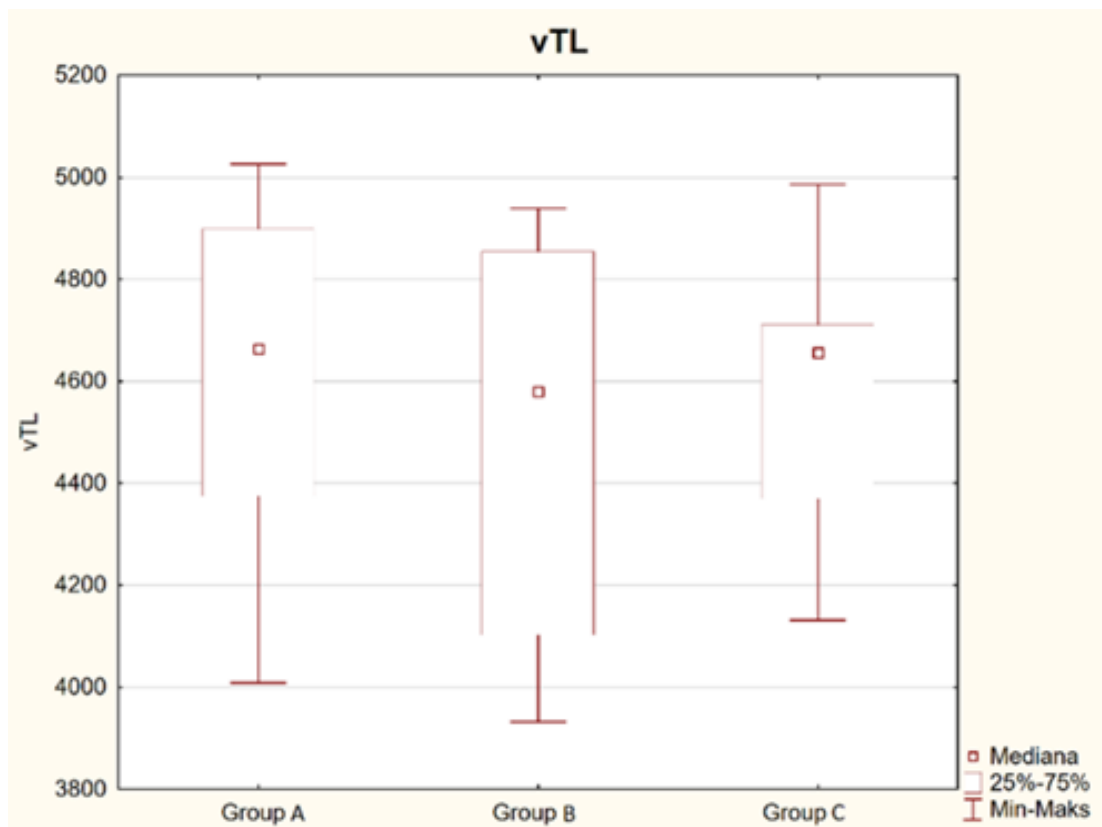
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w AR oraz objętości lewego ($p=0,6095$) i prawego płata skroniowego ($p=0,3395$) między grupami A, B i C.



Rycina 9. Wyniki analizy statystycznej współczynnika asymetrii (AR) pomiędzy grupami A, B, C. Oceniono korelację pomiędzy zmianami objętości płata skroniowego, a lokalizacją wyładowań EEG. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Grupa A - wyładowania w zakresie odprowadzeń T4, grupa B – wyładowania w zakresie odprowadzeń T3, grupa C – wyładowania w zakresie T3 oraz T4.



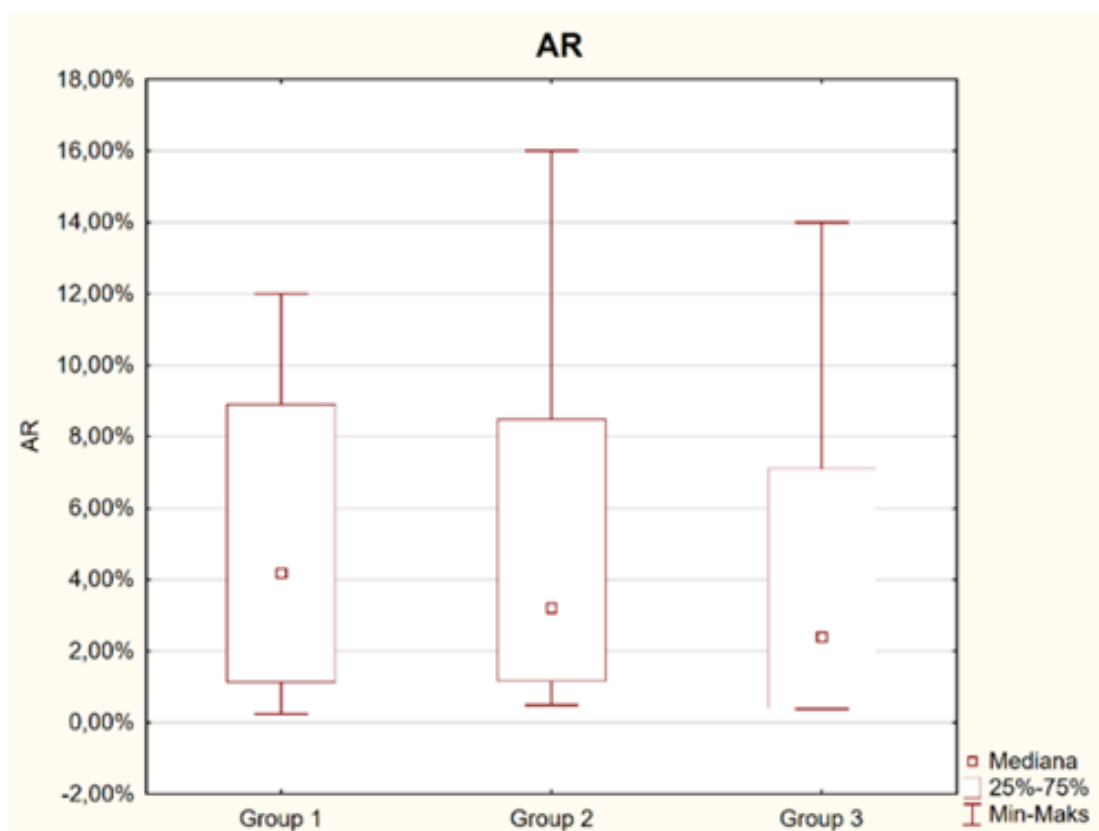
Rycina 10. Wyniki analizy statystycznej objętości prawego płata skroniowego (vTR) pomiędzy grupami A, B, C. Oceniono korelację pomiędzy zmianami objętości płata skroniowego, a lokalizacją wyładowań EEG. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Grupa A - wyładowania w zakresie odprowadzeń T4, grupa B – wyładowania w zakresie odprowadzeń T3, grupa C – wyładowania w zakresie T3 oraz T4.



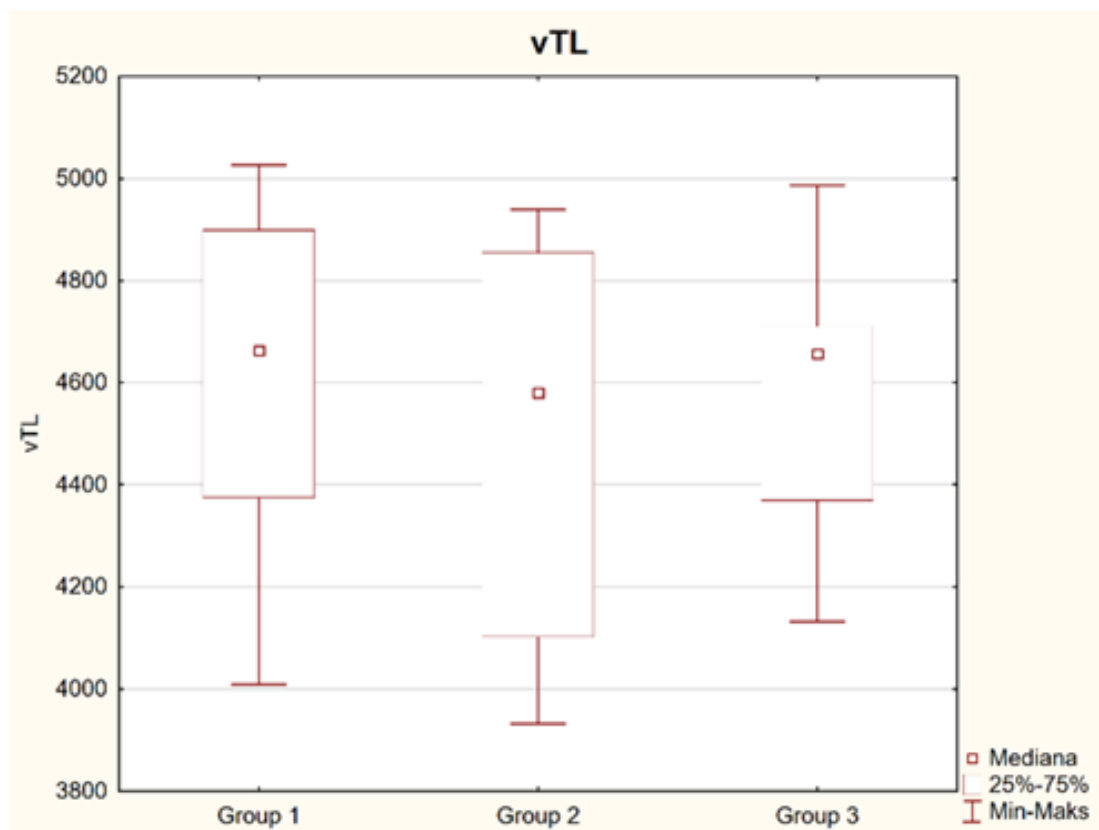
Rycina 11. Wyniki analizy statystycznej objętości lewego płata skroniowego (vTL) pomiędzy grupami A, B, C. Oceniono korelację pomiędzy zmianami objętości płata skroniowego, a lokalizacją wyładowań EEG. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Grupa A - wyładowania w zakresie odprowadzeń T4, grupa B – wyładowania w zakresie odprowadzeń T3, grupa C – wyładowania w zakresie T3 oraz T4.

Druga analiza statystyczna:

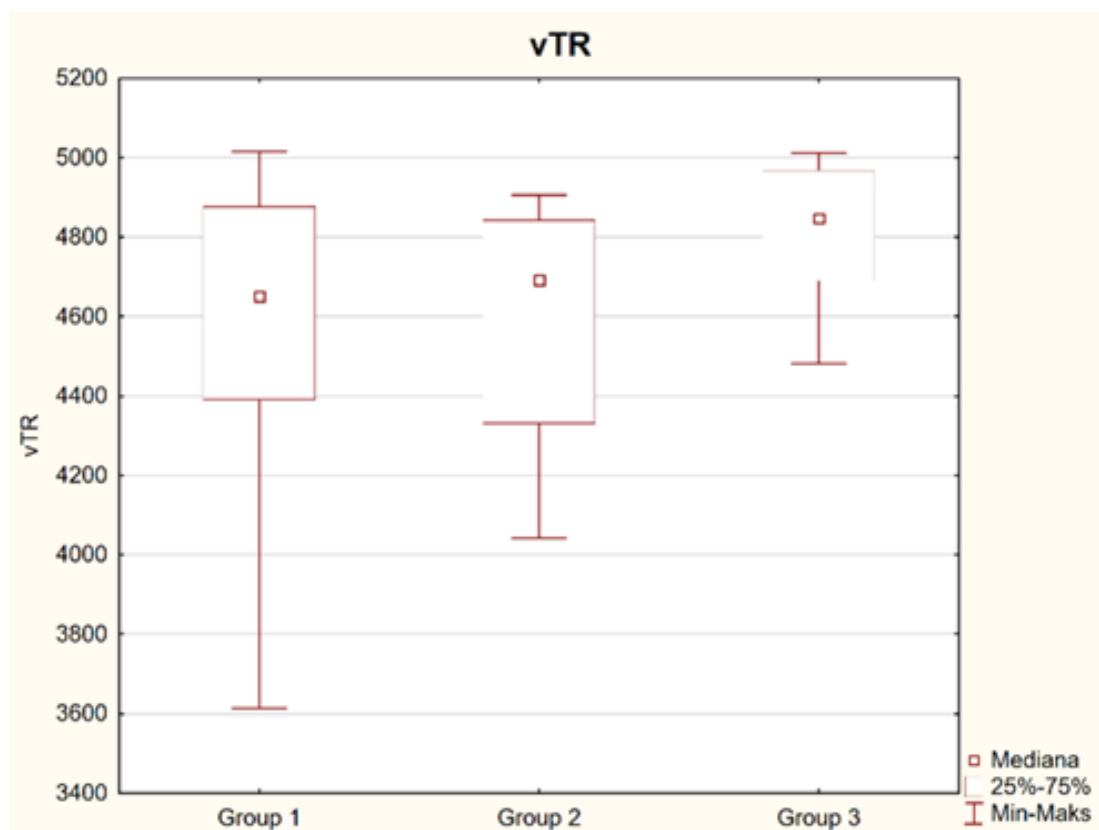
Analiza wykazała statystycznie istotną różnicę w AR między grupami 2 i 3 (wartości $p=0,0472$). Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy pozostałymi grupami (pomiędzy grupą 1 i 2 wartości $p=0,5973$, pomiędzy grupą 1 i 3 wartości $p=0,2464$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w objętości lewego ($p=0,3542$) i prawego płata skroniowego ($p=0,0796$) pomiędzy grupami 1, 2 i 3.



Rycina 12. Wyniki analizy statystycznej współczynnika asymetrii pomiędzy grupami 1, 2 i 3. Analiza wykazała istotną statystycznie różnicę w AR pomiędzy grupami 2 i 3 ($p=0,047202$). Nie wykazano istotnych różnic statystycznych pomiędzy pozostałymi grupami. Grupy podzielono wg zmian radiologicznych w zakresie układu komorowego: grupa 1 – lewa komora większa od prawej ($L>R$), grupa 2 – prawa komora większa od lewej ($L<R$), grupa 3 – komory boczne symetryczne.



Rycina 13. Wyniki analizy statystycznej objętości lewego płata skroniowego (vTL) pomiędzy grupami 1, 2 i 3. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic w vTL pomiędzy grupami 2 i 3. Grupy podzielono wg zmian radiologicznych w zakresie układu komorowego: grupa 1 – lewa komora większa od prawej (L>R), grupa 2 – prawa komora większa od lewej (L<R), grupa 3 – komory boczne symetryczne.



Rycina 14. Wyniki analizy statystycznej objętości prawego płata skroniowego (vTR) pomiędzy grupami 1, 2 i 3. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic w vTR pomiędzy grupami 2 i 3. Grupy podzielono wg zmian radiologicznych w zakresie układu komorowego: grupa 1 – lewa komora większa od prawej (L>R), grupa 2 – prawa komora większa od lewej (L<R), grupa 3 – komory boczne symetryczne.

Dyskusja

Etap I

Do tej pory, większość badań wolumetrycznych u psów koncentrowała się na całkowitej objętości mózgu i komór bocznych lub asymetrii LV, z różnymi wynikami[71, 72]. Jedna z nich opisuje brak różnic między całkowitą objętością mózgu i układu komorowego u psów z padaczką idiopatyczną w porównaniu do grup kontrolnych[73]. Nie porównywano natomiast stosunków objętości poszczególnych struktur pomiędzy grupami.

Pierwszy etap badań jak w/w również nie wykazał istotnych statystycznie różnic objętości mózgu pomiędzy badanymi grupami. W odniesieniu do literatury, masa ciała psów koreluje z objętością mózgu, co również zostało stwierdzono w tym etapie badań.[74]

Komory boczne mózgu u psów z grupy IE były znacznie większe niż u psów z grupy N, co może sugerować obecność zmian strukturalnych powodujących zanik tkanki mózgowej, a zmiany są niemożliwe do zdiagnozowania na podstawie wizualnej oceny standardowego badania rezonansu magnetycznego głowy. W badaniu 12/20 psów (60%) ze zdiagnozowaną padaczką idiopatyczną wykazywało zwiększony stosunek LV/B, co najprawdopodobniej było związane z powiększeniem układu komorowego. Podejrzewa się, że powiększenie układu komorowego u sześciu (50%) z tych 12 psów, u których badanie przeprowadzono 1 – 4 miesiące po pierwszym napadzie, może być wtórne do zmian rozwojowych, które odpowiadałyby zmianom obserwowanym u dzieci z padaczką lub innymi wadami kory mózgowej. Powiększenie komór bocznych oraz komory trzeciej mózgu zostało opisane u dzieci ze zdiagnozowaną uogólnioną padaczką idiopatyczną (IGE) i idiopatyczną padaczką związaną z lokalizacją[75]. Osoby, u których zdiagnozowano IGE, wykazywały znacznie poszerzenie komór bocznych w porównaniu

z osobami z grupy kontrolnej. Zaobserwowane zmiany nie postępowały podczas 2-letniej obserwacji, a poszerzenie układu komorowego było uważane za wynik wady rozwojowej.

Poszerzenie układu komorowego może wystąpić z powodu utraty objętości tkanki nerwowej wynikającej z zapalenia mózgu, krwaka, nowotworów lub innych anomalii. Dysgeneza korowa (CD), będąca wynikiem zmian w objętości mózgu również może prowadzić do poszerzenia układu komorowego[76]. W przebiegu CD mikro- lub makroskopowe zmiany w zakresie kory mózgowej mogą wystąpić podczas rozwoju płodowego[76–78]. Istnieje silna korelacja pomiędzy CD, a padaczką u ludzi. Dysgeneza korowa diagnozowana u dzieci i dorosłych bardzo często jest lekooporna, a leczenie chirurgiczne jest najczęściej wybieraną metodą terapeutyczną[79]. Rozwój zaawansowanych technik neuroobrazowania umożliwia zdiagnozowanie tej choroby, natomiast w dalszym ciągu potrzebne są nowe metody leczenia padaczki związanej z CD[80]. W badaniu żaden z psów nie wykazywał widocznych zmian makroskopowych wskazujących na CD, takich jak: hiperintensywność w zakresie kory mózgowej, pogrubienie kory, obszary ogniskowego zaniku mózgu, rozmycie połączenia istoty szarej i białej[79, 81]. Nie przeprowadzono jednak badania w kierunku zmian histopatologicznych, które wskazywałyby na dysgenezę korową i mogłyby tłumaczyć występowanie padaczki lekoopornej u psów.

W medycynie człowieka, w przebiegu padaczki skroniowej, diagnozowany jest między innymi zanik istoty szarej[82]. Zmiany te, często są bardzo trudne w zdiagnozowaniu w badaniu MRI, natomiast przy zastosowaniu wysokopolowego (3 Tesla) rezonansu magnetycznego wykrywalność w ostatnich latach wzrosła o 5% w porównaniu do MRI 1,5 Tesla. Podobne zmiany zostały opisane również u psów rasy beagle, u których objętość istoty szarej u psów z padaczką idiopatyczną była mniejsza w porównaniu do psów zdrowych[83]. W tym badaniu,

aby potwierdzić czy stosunek LV/B zwiększa się wtórnie do zaniku istoty szarej konieczne byłoby rozszerzenie vMR o ocenę objętości istoty białej oraz szarej. Utrata objętości istoty szarej i białej oraz inne mikrostrukturalne zmiany, w medycynie człowieka, mogą być diagnozowane również za pomocą innych zaawansowanych technik obrazowania, takich jak DTI[84].

Standardowa analiza MRI wykluczyła widoczne zmiany ponapadowe, jednak nie wykluczyła zmian po napadzie, które mogły spowodować trwały zanik struktur mózgu z wtórnym poszerzeniem komór bocznych. U pozostałej grupy psów, u których stosunek LV/B (6/12) był zwiększony, badanie MRI zostało wykonane w ciągu 1 – 5 lat, w związku z tym zmiany objętości mogły być wtórne do napadów drgawkowych. Przydatne w tym przypadku byłoby badanie kontrolne w celu monitorowania progresji zmian objętości, które zapewniłoby dalszy wgląd w etiologię powiększenia komór. Pomocne również byłyby zaawansowane techniki obrazowania takie jak DTI, DWI dzięki którym możliwa jest ocena parametrów ADC. Zmiany wartości ADC sugerowałyby uszkodzenia na poziomie mikrostrukturalnym i zostały opisane u psów w przebiegu napadów drgawkowych[85].

Wtórnie do zmian ponapadowych w badaniu MRI można zaobserwować takie zmiany, jak wzmożenie sygnały w sekwencji T2-zależnej w zakresie hipokampa, zakrętu obręczy, płata skroniowego i płata gruszkowatego. Zmiany te mogą utrzymywać się do 16 tygodni od napadu i mogą być wyrażone różną intensywnością w zależności od odstępu czasu między badaniem MRI, a ostatnim napadem.[86] Są one prawdopodobnie związane z obrzękiem cytotoksycznym i wazogenicznym oraz gliozą, obserwowanymi u ludzi[87, 88]. Ponadto u psów z historią napadów gromadnych i stanem padaczkowym istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia zmian po napadzie niż u psów z pojedynczymi epizodami napadowymi.[89]

Dlatego też grupa IE obejmowała psy, u których napady gromadne i stan padaczkowy nie występowały. Zmiany, takie jak obrzęk, mogą prowadzić do zwiększenia objętości mózgu, co może prowadzić do błędnej interpretacji zmian objętościowych w poszczególnych strukturach.

Chociaż w badaniu uzyskano cenne wyniki, ma ono wiele ograniczeń; dlatego należy je formowaniu czaszki w obrębie gatunków z rodziny Canis. Aby zmniejszyć ryzyko błędu, sklasyfikowano rasy z mezocefalicznym typem czaszki; jednak zmienność ta obserwowana jest nawet w tej grupie. Do badania zakwalifikowano rasy, takie jak American Staffordshire Terrier oraz Berneński Pies Pasterski, które mają szeroką podstawę czaszki i często poszerzenie układu komorowego. Zatem zwiększony stosunek LV/B może być związany z cechą rasy i wpływać na nadinterpretację wyników[90]. Ponadto owczarki niemieckie, które zostały zaklasyfikowane do grupy kontrolnej, w wielu publikacjach są uważane za posiadające dolichocefaliczny typ czaszki, mimo że prototyp rasy ma mezocefaliczny typ czaszki. Niestety, ze względu na retrospektywny charakter badania nie była możliwa ocena wskaźnika cefalicznego, który mógłby znacznie pomóc w standaryzacji grupy.

Ponieważ wyniki uzyskano na podstawie danych klinicznych, psy objęte badaniem były w różnym wieku, a odstępy czasu między początkiem a badaniem MRI były różne. Może mieć to wpływ na zmiany wolumetryczne w mózgu, które są związane ze zmianami po napadzie lub zmianami związanymi z wiekiem[91, 92]. Analiza wzrokowa obrazów MR nie wykazała nieprawidłowości strukturalnych wskazujących na obrzęk mózgu po napadzie lub atrofię mózgu związaną z wiekiem, a wszystkie psy włączone do grupy IE miały prawidłowe badanie neurologiczne i nie wykazywały objawów zespołu zaburzeń poznawczych (*CCD – canine cognitive dysfunction*)[93, 94]. Ponadto, chociaż badanie MRI nie wykazało żadnych zmian strukturalnych, psy w grupie kontrolnej nie były zdrowymi psami. Zostały one skierowane na

badanie MRI z powodu innych problemów neurologicznych. Wiek zachorowania u psów, u których zdiagnozowano padaczkę idiopatyczną zgodnie z IVETF, wynosi od 6 miesięcy do 6 lat, co powoduje bardzo dużą różnicę w wieku pacjentów cierpiących na to zaburzenie. Uważamy jednak, że dane uzyskane w tym badaniu są cenne, ponieważ reprezentują przekrój grupy psów, z którymi lekarze weterynarii spotykają się w swojej codziennej praktyce.

Kolejnym ograniczeniem tego badania był brak kontrolnego MRI w celu porównania objętości poszczególnych struktur i oceny możliwej progresji zmian w obrębie układu nerwowego w grupach IE i N.

Poszerzenie układu komorowego może być związane z wiekiem i jest zwykle obserwowane u psów w wieku od 7 lat. Ze względu na retrospektywny charakter badania, psy włączone do grupy IE znajdowały się w przedziale wiekowym 8 – 108 miesięcy podczas badania MRI. Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi IVETF dla padaczki idiopatycznej poziomu 1, 2 i 3, wiek wystąpienia padaczki waha się od 6 miesięcy do 6 lat. W tej grupie psów tylko jeden pies miał 9 lat podczas diagnostyki obrazowej, a badanie kliniczne i neurologiczne nie wykazało żadnych deficytów neurologicznych, które mogłyby wskazywać na zespół zaburzeń poznawczych. Podobnie, nie było widocznych charakterystycznych zmian związanych z wiekiem w MRI. Dlatego też został on uwzględniony w badaniu, chociaż nie wyklucza subtelnych, mikroskopijnych zmian, które można wykryć za pomocą vMR. Poszerzenie układu komorowego jest często obserwowane u ras brachycefalicznych. Postawiono hipotezę, że poszerzenie to jest wtórne do zmniejszenia objętości istoty białej u tych ras[95]. Aby ograniczyć ten efekt w naszej analizie, w niniejszym badaniu uwzględniono tylko rasy psów w typie czaszki mezocefalicznym.

Wyniki niniejszego badania należy interpretować ostrożnie ze względu na liczne ograniczenia badania, mimo to mogą one być ważnym prekursorem w rozwoju wolumetrii w medycynie weterynaryjnej i w diagnostyce padaczki psów.

Etap II

Analiza wolumetryczna jest powszechną metodą diagnostyczną w zaawansowanym neuroobrazowaniu. W medycynie człowieka jest ona w pełni zautomatyzowana i przyczynia się do diagnozowania wielu chorób neurologicznych[56, 96]. Natomiast populacja psów składa się z dużej różnorodności ras o różnych typach czaszki[66] co wcześniej sprawiało, że automatyzacja wolumetrii była bardzo trudna. Zgodnie z naszą najlepszą wiedzą, jest to pierwsze badanie, w którym podjęto próbę zautomatyzowania analizy wolumetrycznej ośrodkowego układu nerwowego u psów. Automatyczna wolumetria ma znacznie większą czułość w porównaniu z wolumetrią manualną, zwłaszcza w odniesieniu do lokalizacji małych struktur anatomicznych w mózgu[97]. W literaturze brak jest również doniesień na temat wolumetrii płatów skroniowych u psów.

Chociaż większość psów objętych badaniem wykazywała napady uogólnione, padaczka może mieć różne fenotypy, które często mogą mieć nietypowy przebieg, taki jak zaburzenia zachowania, drgawki ogniskowe lub krótkotrwała utrata świadomości[4, 98, 99]. W warunkach klinicznych epizody te są często diagnozowane jako zaburzenia kompulsywno-obsesyjne lub inne zaburzenia zachowania, a ich różnicowanie, a także potwierdzenie tła padaczkowego jest możliwe dzięki badaniu EEG, które umożliwia lokalizację wyładowań. TLE u ludzi często ma ogniskowy początek z wtórnym uogólnieniem[8, 100]. Jednak wczesne napady ogniskowe u zwierząt często pozostają niezauważone[101]. U psów z uogólnionymi

napadami padaczkowymi i wyładowaniami padaczkowymi po stronie zaniku hipokampa nie można wykluczyć ogniskowego początku napadów.

Patogeneza padaczki skroniowej wiąże się ze stwardnieniem hipokampa spowodowanym utratą neuronów i astrogliozą[102]. W niniejszym badaniu 38% (12/31) psów z podejrzeniem padaczki idiopatycznej wykazało AR powyżej 6%, co może wskazywać na zmiany strukturalne w mózgu. Dodatkowo, 7 z tych psów wykazało korelację między stroną wyładowania EEG, a zmniejszeniem objętości płata skroniowego po tej samej stronie. Co więcej, 6/7 z tych psów miało widoczną asymetrię komór bocznych w badaniu MRI, która korelowała ze zmniejszoną objętością płata skroniowego i wyładowaniami padaczkowymi w jego zakresie po tej samej stronie. Wskazuje to na bardzo wysokie prawdopodobieństwo TLE z powodu zmniejszenia objętości hipokampa, a tym samym całego płata skroniowego i poszerzenia układu komorowego wtórnego do zmian. Natomiast u 1/7 psów stwierdzono zmniejszoną objętość płata skroniowego i objętość komory bocznej po stronie wyładowania. Może to być związane z obecnością wyładowań po stronie przeciwnej, które nie zostały zarejestrowane w standardowym 30-minutowym protokole badania EEG. Ponadto asymetria komór w tych przypadkach mogła być wtórna do napadów, a w badaniu MRI nie zaobserwowano żadnych zmian. W tym przypadku interesujące byłoby również rozszerzenie diagnozy o badanie wolumetryczne innych płatów mózgu, ponieważ asymetria może wynikać z różnic w objętości innych struktur w obrębie kory mózgowej[101].

Zarówno w medycynie człowieka, jak i weterynaryjnej stwardnienie hipokampa, które może być związane z obecnością wyładowań EEG w zakresie obu odprowadzeń skroniowych, może występować obustronnie[104], a u 30% tych pacjentów padaczka jest lekooporna[105, 106]. Protokoły leczenia z wyboru w przypadku padaczki odpornej na leczenie obejmują

neurochirurgię lub stymulację nerwu błędnego[107, 108]. W medycynie człowieka najczęściej wykonywanymi zabiegami chirurgicznymi są przednia lobektomia skroniowa[109, 110] lub selektywna amygdalohipokampektomia[111]. Pierwszy z nich polega na usunięciu przedniej części płata skroniowego wraz z ciałem migdałowatym i hipokampem, a drugi na resekcji ciała migdałowatego i hipokampa. Procedury te skutkują znacznym zmniejszeniem częstości napadów, szacowanym nawet na 70-80%[112]. Niestety, ta gałąź medycyny weterynaryjnej nie jest dobrze rozwinięta i wciąż znajduje się na etapie badań eksperymentalnych, z nielicznymi doniesieniami opisującymi chirurgiczne leczenie padaczki u psów i kotów[45, 113]. Obecny status neurochirurgii i opcje klasyfikacji operacji u psów z padaczką zostały opisane w literaturze. W jednym z badań opisano przypadek kota z dobrym długoterminowym rokowaniem po podwójnej resekcji ognisk epileptogennych.

W niniejszym badaniu 2/5 psów wykazuje zmniejszoną objętość płata skroniowego ze zwiększoną objętością komór bocznych po lewej stronie i wyładowaniami EEG w odprowadzeniach T3 i T4. W takich przypadkach analiza wolumetryczna w przebiegu padaczki lekoopornej może ułatwić podjęcie decyzji o wyborze wspomnianej metody leczenia chirurgicznego. Opisana metoda może być pomocnym i szybkim narzędziem diagnostycznym w przypadku lekoopornej padaczki skroniowej. Pozwala na lepszą lokalizację ogniska epileptogennego, co ułatwi planowanie zabiegów chirurgicznych, takich jak lobektomia skroniowa. Zautomatyzowana analiza wolumetryczna i jej korelacja z wynikami EEG ma ogromny potencjał w postępowaniu terapeutycznym u psów z padaczką lekooporną.

Trzy z pięciu psów z grupy, w której współczynnik AR nie korelował ze stroną wyładowania, wykazywały zmniejszoną objętość płata skroniowego przy zwiększonej objętości komór bocznych po stronie przeciwnej do strony wyładowania. Wynik ten może wskazywać na

obecność dodatkowego ogniska epileptogennego po stronie przeciwnej, które nie zostało wykryte w 30-minutowym protokole EEG. Zwierzęta mogą wykazywać obustronne TLE z większymi zmianami po stronie, po której nie zarejestrowano wyładowań. Podobne przypadki z nieznanymi ogniskami epileptogennymi mogłyby zostać zaklasyfikowane do kalozotomii[45], która jest często stosowana u dzieci z uogólnionymi, trudnymi do kontrolowania napadami, które bezpośrednio zagrażają życiu[114]. Ponadto ma ona zastosowanie u pacjentów z nieznanym ogniskiem epileptogennym lub ogniskami obustronnymi[115].

W badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami A, B i C. Może to być związane z brakiem istotnych różnic w objętości płatów skroniowych pomimo wyładowań padaczkowych. Ze względu na powtarzalność uzyskanych wyników zautomatyzowana metoda pomiaru objętości płatów skroniowych może być dobrym narzędziem do oceny zmian anatomopatologicznych w obrębie mózgu. Stwierdzono istotne statystycznie różnice w AR pomiędzy grupą 2 (większa prawa komora) a grupą 3 (symetryczne komory). Pomimo braku istotnych statystycznie różnic, AR w grupie 1 była większa niż w grupie 3.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wielkości płata skroniowego między grupami 1, 2 i 3 pomimo widocznych różnic w wielkości komór. Może to być związane z faktem, że nie zaobserwowano istotnych zmian w objętości płata skroniowego pomimo widocznej asymetrii. Należy pamiętać, że większość zwierząt została zdiagnozowana na początku napadów padaczkowych. Interesujące byłoby kontynuowanie tej pracy poprzez porównanie wielkości płatów skroniowych u zwierząt, które dłużej chorowały na padaczkę lub miały znacznie większą częstość napadów padaczkowych. Uzyskane wyniki mogą również wynikać z faktu, że padaczka jest związana ze sklerotyzacją hipokampa u niektórych zwierząt i martwicą

hipokampa u innych. Ponadto może to być związane z niewielkim rozmiarem grupy kontrolnej i dużą zmiennością osobniczą w obrębie gatunku *Canis familiaris*. W przyszłości warto byłoby kontynuować badania nad tym zagadnieniem na większej grupie zwierząt.

Największą siłą metody zastosowanej w tym badaniu jest automatyzacja, która eliminuje błąd ludzki polegający na niedokładnym oznaczeniu obszarów zainteresowania. Ze względu na niewielki rozmiar badanych struktur i trudności w ich lokalizacji w standardowym strukturalnym MRI, dokładna ocena płata skroniowego metodą manualną nie była możliwa. Zastosowanie opisanej metodologii umożliwia ocenę objętości płata skroniowego i pomaga lepiej zrozumieć patologię padaczki idiopatycznej zarówno u zwierząt, jak i u ludzi[116–118].

Wnioski

1. U psów z podejrzeniem padaczki idiopatycznej dochodzi do zmian objętości układu komorowego oraz stosunku objętości komór bocznych do mózgu, bez zmian objętości mózgu w porównaniu do grupy kontrolnej. Otrzymane wyniki wskazują na zmiany strukturalne w zakresie tkanki mózgowej, które nie są stwierdzane w standardowej diagnostyce MRI.
2. Opracowano półautomatyczną metodę wolumetrii mózgu, która umożliwi dokładniejszą oceną objętościową poszczególnych struktur mózgu, co w przyszłości może ułatwić diagnostykę padaczki u psów.
3. Mimo braku istotnych statystycznie różnic, wstępna analiza wolumetryczna płatów skroniowych wskazuje na obecność różnic w objętości pomiędzy płatami u psów z padaczką idiopatyczną. Natomiast w celu uzyskania wiarygodniejszych wyników, wymaga ona zwiększenia liczebności badanej grupy.
4. Istnieje związek pomiędzy obecnością wyładowań w badaniu EEG, a zmniejszeniem objętości płata skroniowego po tej samej stronie co może odpowiadać cechom padaczki przyśrodkowego płata skroniowego u ludzi (mTLE) lub zmianom ponapadowym.

Podsumowanie

Jest to pierwsze badanie, w którym przeprowadzono ocenę wolumetryczną mózgu, komór bocznych i stosunku LV:B przy użyciu oprogramowania Slicer w medycynie weterynaryjnej. Wyniki niniejszego badania mogą sugerować aberracje strukturalne w mózgu, które są niewykrywalne w rutynowym badaniu i mogą być zdiagnozowane jedynie przy użyciu analizy wolumetrycznej. Diagnostyka różnicowa anomalii związanych ze stosunkiem LV/B powinna obejmować przejściowe zmiany ponapadowe, atrofię korową, CD i padaczkę płata skroniowego. Zmiany w stosunku LV/B u psów z IE powinny być interpretowane ostrożnie, ale mogą być markerem dla diagnozy padaczki strukturalnej, choć wymaga to dalszej analizy na większej liczbie psów i rozszerzenia badania wolumetrycznego o poszczególne płaty mózgu, hipokamp lub ciało migdałowate.

Jest to również pierwsze badanie które umożliwiło opracowanie zautomatyzowanej wolumetrii płatów skroniowych u psów. Około 30% ogniskowych zmian epileptogennych jest pomijanych w standardowym badaniu MRI w medycynie ludzkiej i w takich przypadkach wymagane są zaawansowane metody neuroobrazowania.[119] Ekstrapolacja tych danych na dziedzinę weterynarii może prowadzić do niepokojącego wniosku, że psy z prawidłowymi wynikami badań krwi i bez możliwych do zidentyfikowania zmian strukturalnych w MRI są klasyfikowane jako psy z padaczką idiopatyczną, podczas gdy w rzeczywistości mogą być obciążone poważną patologią płata skroniowego leżącą u podstaw napadów. To całkowicie zmienia podejście do padaczki idiopatycznej u psów, zwłaszcza padaczki lekoopornej. Istnieje pewien odsetek psów z padaczką oporną na leczenie i być może niektóre z tych psów mają zmiany strukturalne w mózgu, takie jak stwardnienie hipokampa lub dysgenезja korowa. W takich przypadkach można przeprowadzić analizę wolumetryczną płatów mózgu i innych

specyficznych struktur, takich jak hipokamp, ciało migdałowate. Daje to ogromny potencjał dla rozwoju leczenia chirurgicznego, które jest szeroko stosowane u ludzi od wielu lat.

Oświadczenie

Zgodnie z polskim prawem (Ustawa o doświadczeniach na zwierzętach z dnia 15 stycznia 2015, Dziennik Ustaw Rzeczypospolitej Polskiej 2015, Poz. 266), badania nie wymagały zgody Komisji Etycznej.

Cele pracy badawczej 2 – 4 możliwe były dzięki dofinansowaniu z projektu „Innowacyjny Doktorat”: *Opracowanie protokołu lokalizacji ogniska padaczkowego przy zastosowaniu wolumetrii rezonansu magnetycznego mózgowia oraz wyników badania elektroencefalograficznego na modelu padaczki idiopatycznej u psów. [N070/0012/21]*

Kierownik projektu: Paulina Drobot, data rozpoczęcia 22-01-2021, data zakończenia 31-12-2021.

Bibliografia

1. Hall R, Labruyere J, Volk H, Cardy TJ. Estimation of the prevalence of idiopathic epilepsy and structural epilepsy in a general population of 900 dogs undergoing MRI for epileptic seizures. *Vet Rec.* 2020 Nov 14;187(10):e89.
2. Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, Church DB, Brodbelt DC. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec.* 2013 Mar 30;172(13):338.
3. Erlen A, Potschka H, Volk HA, Sauter-Louis C, O'Neill DG. Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors. *J Vet Intern Med.* 2018 Sep;32(5):1665-1676.
4. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJ, Pakozdy A, Bhatti SF, De Risio L, Fischer A, Long S, Matiasek K, Muñana K, Patterson EE, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res.* 2015 Aug 28;11:182.
5. De Risio L, Bhatti S, Muñana K, Penderis J, Stein V, Tipold A, Berendt M, Farquhar R, Fischer A, Long S, Mandigers PJ, Matiasek K, Packer RM, Pakozdy A, Patterson N, Platt S, Podell M, Potschka H, Batlle MP, Rusbridge C, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res.* 2015 Aug 28;11:148.
6. Pakozdy A, Halasz P, Klang A, Lörincz BA, Schmidt MJ, Glantschnigg-Eisl U, Binks S. Temporal lobe epilepsy in cats. *Vet J.* 2023 Jan;291:105941.
7. Czerwik A, Płonek M, Podgórski P, Wrzosek M. Comparison of electroencephalographic findings with hippocampal magnetic resonance imaging volumetry in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2018 Nov;32(6):2037-2044.
8. Blair RD. Temporal lobe epilepsy semiology. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:751510.

9. Estey CM, Dewey CW, Rishniw M, Lin DM, Bouma J, Sackman J, Burkland E. A Subset of Dogs with Presumptive Idiopathic Epilepsy Show Hippocampal Asymmetry: A Volumetric Comparison with Non-Epileptic Dogs Using MRI. *Front Vet Sci*. 2017 Nov 8;4:183.
10. Lorincz BA, Anson A, Csébi P, Bajzik G, Biró G, Tichy A, Lorincz BB, Garamvölgyi R. Novel approach to magnetic resonance imaging of epileptic dogs - T2 relaxometry of the brain with emphasised hippocampus. *Acta Vet Hung*. 2017 Jun;65(2):185-197.
11. Kuwabara T, Hasegawa D, Kobayashi M, Fujita M, Orima H. Clinical magnetic resonance volumetry of the hippocampus in 58 epileptic dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2010 Sep-Oct;51(5):485-90.
12. Giovagnoli AR, Avanzini G. Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2000 May;101(5):295-300.
13. Cano-López I, Lozano-García A, Catalán-Aguilar J, Hampel KG, Villanueva V, González-Bono E. The relationship between memory and quality of life is mediated by trait anxiety in patients with temporal lobe epilepsy. *Qual Life Res*. 2023 Mar;32(3):739-747.
14. Basaran S, Tas Hİ. Predictive factors of quality of life in temporal and extratemporal lobe epilepsy: association with affective temperament profiles and psychiatric comorbidities. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021 Sep;79(9):799-807.
15. Levitin H, Hague DW, Ballantyne KC, Selmic LE. Behavioral Changes in Dogs With Idiopathic Epilepsy Compared to Other Medical Populations. *Front Vet Sci*. 2019 Nov 8;6:396.
16. Kennedy DN, Lange N, Makris N, Bates J, Meyer J, Caviness VS Jr. Gyri of the human neocortex: an MRI-based analysis of volume and variance. *Cereb Cortex*. 1998 Jun;8(4):372-84.
17. Bower SP, Vogrin SJ, Morris K, Cox I, Murphy M, Kilpatrick CJ, Cook MJ. Amygdala volumetry in "imaging-negative" temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep;74(9):1245-9.

18. Coan AC, Morita ME, de Campos BM, Yasuda CL, Cendes F. Amygdala Enlargement in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy without Hippocampal Sclerosis. *Front Neurol.* 2013 Oct 25;4:166.
19. Kazimierz Krysiak, Franciszek Kobryńczuk, *Anatomia zwierząt. Tom 3.* ISBN: 9788301167554, Warszawa 2004, Wydawnictwo Naukowe PWN, str. 77 – 78.
20. Etsuro E. Uemura, *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology*, ISBN: 978-1-118-77176-1, November 2015, Wiley-Blackwell, str. 44
21. Temporal Lobe Epilepsy (TLE). Epilepsy Foundation. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/syndromes/temporal-lobe-epilepsy>.
22. Amrutkar CV, Riel-Romero RM. Rolandic Epilepsy Seizure. 2023 Aug 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–23. Camacho DLA, Castillo M. MR imaging of temporal lobe epilepsy. *Semin Ultrasound CT MR.* 2007;28:424–36.
24. Tarkka R, Pääkkö E, Pyhtinen J, Uhari M, Rantala H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: No association in a long-term follow-up study. *Neurology.* 2003 Jan 28;60(2):215-8.
25. Pascual MR. Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and neurophysiological studies. *Semin Ultrasound CT MR.* 2007 Dec;28(6):416-23.
26. AG Osborn, KL Salzman, G Katzman, J Provenzale, M Castillo, G Hedlund, A Illner, HR Harnsberger, J Cooper, BV Jones, B Hamilton. *Diagnostic Imaging: Brain*, 1st ed. Salt Lake City: Amirsys; 2004.
27. Khashper A, Chankowsky J, Del Carpio-O'Donovan R. Magnetic resonance imaging of the temporal lobe: normal anatomy and diseases. *Can Assoc Radiol J.* 2014 May;65(2):148-57.
28. Chan S, Erickson JK, Yoon SS. Limbic system abnormalities associated with mesial temporal sclerosis: a model of chronic cerebral changes due to seizures. *Radiographics.* 1997 Sep-Oct;17(5):1095-110.

29. Saniya K, Patil BG, Chavan MD, Prakash KG, Sailesh KS, Archana R, Johny M. Neuroanatomical Changes in Brain Structures Related to Cognition in Epilepsy: An Update. *J Nat Sci Biol Med.* 2017 Jul-Dec;8(2):139-143.
30. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaidis P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Mar 24;369(9566):1000-15.
31. Pohlen MS, Jin J, Tobias RS, Maheshwari A. Pharmacoresistance with newer anti-epileptic drugs in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2017 Nov;137:56-60.
32. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001 Aug 2;345(5):311-8.
33. Arruda F, Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Villemure JG, Jones-Gotman M, Poulin N, Arnold DL, Olivier A. Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Ann Neurol.* 1996 Sep;40(3):446-50.
34. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, Duncan JS. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet.* 2011 Oct 15;378(9800):1388-95.
35. Feng ES, Sui CB, Wang TX, Sun GL. Stereotactic radiosurgery for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2016 Dec;134(6):442-451.

36. Fan X, Shan Y, Lu C, An Y, Wang Y, Du J, Wang D, Wei P, Fisher RS, Wang Y, Ren L, Zhao G. Optimized SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation for mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Seizure*. 2019 Oct;71:304-311.
37. Wicks RT, Jermakowicz WJ, Jagid JR, Couture DE, Willie JT, Laxton AW, Gross RE. Laser Interstitial Thermal Therapy for Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Neurosurgery*. 2016 Dec;79 Suppl 1:S83-S91.
38. Alsaadi TM, Laxer KD, Barbaro NM, Marks WJ Jr, Garcia PA. Vagus nerve stimulation for the treatment of bilateral independent temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Jul;42(7):954-6.
39. Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, Bazil CW, Berg MJ, Bergey GK, Boggs JG, Cash SS, Cole AJ, Duchowny MS, Duckrow RB, Edwards JC, Eisenschenk S, Fessler AJ, Fountain NB, Geller EB, Goldman AM, Goodman RR, Gross RE, Gwinn RP, Heck C, Herekar AA, Hirsch LJ, King-Stephens D, Labar DR, Marsh WR, Meador KJ, Miller I, Mizrahi EM, Murro AM, Nair DR, Noe KH, Olejniczak PW, Park YD, Rutecki P, Salanova V, Sheth RD, Skidmore C, Smith MC, Spencer DC, Srinivasan S, Tatum W, Van Ness P, Vossler DG, Wharen RE Jr, Worrell GA, Yoshor D, Zimmerman RS, Skarpaas TL, Morrell MJ. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia*. 2017 Jun;58(6):1005-1014.
40. Jin H, Li W, Dong C, Wu J, Zhao W, Zhao Z, Ma L, Ma F, Chen Y, Liu Q. Hippocampal deep brain stimulation in nonlesional refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2016 Apr;37:1-7.
41. Mula M, Sander JW. Psychosocial aspects of epilepsy: a wider approach. *BJPsych Open*. 2016 Jul; 2(4): 270–274.
42. Volk HA. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus reports on epilepsy definition, classification and terminology, affected dog breeds, diagnosis, treatment, outcome measures of therapeutic trials, neuroimaging and neuropathology in companion animals. *BMC Vet Res*. 2015 Aug 28;11:174.

43. Hirashima J, Saito M, Igarashi H, Takagi S, Hasegawa D. Case Report: 1-Year Follow-Up of Vagus Nerve Stimulation in a Dog With Drug-Resistant Epilepsy. *Front Vet Sci.* 2021 Jul 20;8:708407.
44. Robinson K, Platt S, Stewart G, Reno L, Barber R, Boozer L. Feasibility of Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation (gammaCore VET™) for the Treatment of Refractory Seizure Activity in Dogs. *Front Vet Sci.* 2020 Sep 16;7:569739.
45. Asada R, Mizuno S, Yu Y, Hamamoto Y, Anazawa T, Ito D, Kitagawa M, Hasegawa D. Corpus Callosotomy in 3 Cavalier King Charles Spaniel Dogs with Drug-Resistant Epilepsy. *Brain Sci.* 2021 Nov 4;11(11):1462.
46. Akos P, Thalhammer JG, Leschnik M, Halász P. Electroencephalographic examination of epileptic dogs under propofol restraint. *Acta Vet Hung.* 2012 Sep;60(3):309-24.
47. Brauer C, Kästner SB, Schenk HC, Tünsmeier J, Tipold A. Electroencephalographic recordings in dogs: Prevention of muscle artifacts and evaluation of two activation techniques in healthy individuals. *Res Vet Sci.* 2011 Apr;90(2):306-11.
48. Jeserevics J, Viitmaa R, Cizinauskas S, Sainio K, Jokinen TS, Snellman M, Bellino C, Bergamasco L. Electroencephalography findings in healthy and Finnish Spitz dogs with epilepsy: visual and background quantitative analysis. *J Vet Intern Med.* 2007 Nov-Dec;21(6):1299-306.
49. Pellegrino FC, Sica RE. Canine electroencephalographic recording technique: findings in normal and epileptic dogs. *Clin Neurophysiol.* 2004 Feb;115(2):477-87.
50. Morita T, Shimada A, Takeuchi T, Hikasa Y, Sawada M, Ohiwa S, Takahashi M, Kubo N, Shibahara T, Miyata H, Ohama E. Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Can J Vet Res.* 2002 Jan;66(1):35-41.
51. Roy T, Pandit A. Neuroimaging in epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2011 Apr;14(2):78-80.

52. Struyfs H, Sima DM, Wittens M, Ribbens A, Pedrosa de Barros N, Phan TV, Ferraz Meyer MI, Claes L, Niemantsverdriet E, Engelborghs S, Van Hecke W, Smeets D. Automated MRI volumetry as a diagnostic tool for Alzheimer's disease: Validation of icobrain dm. *Neuroimage Clin.* 2020;26:102243.
53. Geng DY, Li YX, Zee CS. Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery.* 2006 Feb;58(2):256-62; discussion 256-62.
54. Jain S, Sima DM, Ribbens A, Cambron M, Maertens A, Van Hecke W, De Mey J, Barkhof F, Steenwijk MD, Daams M, Maes F, Van Huffel S, Vrenken H, Smeets D. Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. *Neuroimage Clin.* 2015 May 16;8:367-75.
55. Andravizou A, Artemiadis A, Bakirtzis C, Siokas V, Aloizou AM, Peristeri E, Kapsalaki E, Tsimourtou V, Hadjigeorgiou GM, Dardiotis E. Brain volume dynamics in multiple sclerosis. A case-control study. *Neurol Res.* 2019 Oct;41(10):936-942.
56. Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *J Magn Reson Imaging.* 2013 Jan;37(1):1-14.
57. Kim JH, Lee JK, Koh SB, Lee SA, Lee JM, Kim SI, Kang JK. Regional grey matter abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage.* 2007 Oct 1;37(4):1132-7.
58. Ballerini A, Tondelli M, Talami F, Molinari MA, Micalizzi E, Giovannini G, Turchi G, Malagoli M, Genovese M, Meletti S, Vaudano AE. Amygdala subnuclear volumes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and in non-lesional patients. *Brain Commun.* 2022 Sep 6;4(5):fcac225.
59. Mizoguchi S, Hasegawa D, Kuwabara T, Hamamoto Y, Ogawa F, Fujiwara A, Matsuki N, Fujita M. Magnetic resonance volumetry of the hippocampus in familial spontaneous epileptic cats. *Epilepsy Res.* 2014 Dec;108(10):1940-4.

60. Zhao L, Luo Y, Mok V, Shi L. Automated brain volumetric measures with AccuBrain: version comparison in accuracy, reproducibility and application for diagnosis. *BMC Med Imaging*. 2022 Jul 4;22(1):117.
61. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform*. 2016 Jul 27;10:30.
62. Johnson PJ, Luh WM, Rivard BC, Graham KL, White A, FitzMaurice M, Loftus JP, Barry EF. Stereotactic Cortical Atlas of the Domestic Canine Brain. *Sci Rep*. 2020 Mar 16;10(1):4781.
63. Nitzsche B, Boltze J, Ludewig E, Flegel T, Schmidt MJ, Seeger J, Barthel H, Brooks OW, Gounis MJ, Stoffel MH, Schulze S. A stereotaxic breed-averaged, symmetric T2w canine brain atlas including detailed morphological and volumetrical data sets. *Neuroimage*. 2019 Feb 15;187:93-103.
64. Mesraoua B, Deleu D, Al Hail HJ, Melikyan G, Abdalhalim Ali M, Haddad N, Mohamed Ali YO, Elsheikh L, Ayyad A, Perkins J, Palomo GA, Asadi-Pooya AA. Prevalence and Incidence of Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy in Qatar. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2020 Jun 27;12:1179573520935031.
65. Hasegawa D, Saito M, Kitagawa M. Neurosurgery in canine epilepsy. *Vet J*. 2022 Jul;285:105852.
66. Schoenebeck JJ, Ostrander EA. The genetics of canine skull shape variation. *Genetics*. 2013 Feb;193(2):317-25.
67. Ekenstedt KJ, Crosse KR, Risselada M. Canine Brachycephaly: Anatomy, Pathology, Genetics and Welfare. *J Comp Pathol*. 2020 Apr;176:109-115.
68. Bannasch D, Young A, Myers J, Truvé K, Dickinson P, Gregg J, Davis R, Bongcam-Rudloff E, Webster MT, Lindblad-Toh K, Pedersen N. Localization of canine brachycephaly using an across breed mapping approach. *PLoS One*. 2010 Mar 10;5(3):e9632.

69. Choi HJ, Lee KJ, Ahn SJ, Kwon YH, Jung KY, Lee HC, Lee T. Comparative Evaluation of the Lateral Ventricles with Computed Tomography in Yorkshire Terrier, Maltese, and Shih-Tzu Dogs. *J Vet Clin* 28(1) : 7-12 (2011)
70. Wrzosek M, Ives JR, Karczewski M, Dziadkowiak E, Gruszka E. The relationship between epileptiform discharges and background activity in the visual analysis of electroencephalographic examinations in dogs with seizures of different etiologies. *Vet J.* 2017 Apr;222:41-51.
71. Schröder H, Meyer-Lindenberg A, Nolte I. Vergleichende Darstellung der lateralen Gehirnentrikel verschiedener Hunderassen mittels quantitativer Computertomographie [Comparative examination of the lateral cerebral ventricles of different dog breeds using quantitative computed tomography]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2006 Nov-Dec;119(11-12):506-11. German.
72. De Haan, C.E., Kraft, S.L., Gavin, P.R., Wendling, L.R. and Griebenow, M.L. Normal variation in size of the lateral ventricles of the Labrador Retriever dog. *Vet Radiol Ultrasound.*, 1994, 35: 83-86.
73. Watson F, Coppi AA, Volk HA, Packer RMA, Tauro A, Rusbridge C. Comparison of volume of the forebrain, subarachnoid space and lateral ventricles between dogs with idiopathic epilepsy and controls using a stereological approach: Cavalieri's principle. *Canine Med Genet.* 2021 Mar 10;8(1):3.
74. Schmidt MJ, Amort KH, Failing K, Klingler M, Kramer M, Ondreka N. Comparison of the endocranial- and brain volumes in brachycephalic dogs, mesaticephalic dogs and Cavalier King Charles spaniels in relation to their body weight. *Acta Vet Scand.* 2014 May 13;56(1):30.
75. Jackson DC, Irwin W, Dabbs K, Lin JJ, Jones JE, Hsu DA, Stafstrom CE, Seidenberg M, Hermann BP. Ventricular enlargement in new-onset pediatric epilepsies. *Epilepsia.* 2011 Dec;52(12):2225-32.
76. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(1):47-62.

77. Guerrini R, Sicca F, Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. *Epileptic Disord.* 2003 Sep;5 Suppl 2:S9-26.
78. Kuzniecky RI. Malformations of cortical development and epilepsy, part 1: diagnosis and classification scheme. *Rev Neurol Dis.* 2006 Fall;3(4):151-62.79. Kabat J, Król P. Focal cortical dysplasia – review. *Pol J Radiol.* 2012;77:35–43.
80. Guerrini R, Barba C. Focal cortical dysplasia: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 2021 Nov;21(11):1213-1224.
81. Aslan, A., Deniz, M.A., Taş Deniz, Z. et al. Diagnostic contribution of focal cortical dysplasia MRI imaging findings and ADC values. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2019, 50, 15.
82. Coan AC, Campos BM, Yasuda CL, Kubota BY, Bergo FP, Guerreiro CA, Cendes F. Frequent seizures are associated with a network of gray matter atrophy in temporal lobe epilepsy with or without hippocampal sclerosis. *PLoS One.* 2014 Jan 27;9(1):e85843.
83. Frank L, Lüpke M, Kostic D, Löscher W, Tipold A. Grey matter volume in healthy and epileptic beagles using voxel-based morphometry - a pilot study. *BMC Vet Res.* 2018 Feb 20;14(1):50.
84. Hogan RE. Epilepsy as a Disease of White Matter. *Epilepsy Curr.* 2020 Dec 3;21(1):27-29.
85. Nagendran A, McConnell JF, De Risio L, José-López R, Quintana RG, Robinson K, Platt SR, Masian DS, Maddox T, Gonçalves R. Peri-ictal magnetic resonance imaging characteristics in dogs with suspected idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2021 Mar;35(2):1008-1017.
86. Mellema LM, Koblik PD, Kortz GD, LeCouteur RA, Chechowicz MA, Dickinson PJ. Reversible magnetic resonance imaging abnormalities in dogs following seizures. *Vet Radiol Ultrasound.* 1999 Nov-Dec;40(6):588-95.

87. Chan S, Chin SS, Kartha K, Nordli DR, Goodman RR, Pedley TA, Hilal SK. Reversible signal abnormalities in the hippocampus and neocortex after prolonged seizures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996 Oct;17(9):1725-31.
88. Aykut-Bingol C, Tekin S, Ince D, Aktan S. Reversible MRI lesions after seizures. *Seizure*. 1997 Jun;6(3):237-9.
89. Maeso C, Sánchez-Masian D, Ródenas S, Font C, Morales C, Domínguez E, Puig J, Arévalo-Serrano J, Montoliu P. Prevalence, distribution, and clinical associations of suspected postictal changes on brain magnetic resonance imaging in epileptic dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2021 Nov 18;260(1):71-81.
90. Hecht EE, Smaers JB, Dunn WD, Kent M, Preuss TM, Gutman DA. Significant Neuroanatomical Variation Among Domestic Dog Breeds. *J Neurosci*. 2019 Sep 25;39(39):7748-7758.
91. Babicsak VR, Klein AV, Tsunemi MH, Vulcano LC. Age-related changes of the cerebral ventricles of healthy domestic cats. *Pesq Vet Bras*. 2018;38:1935–41.
92. González-Soriano J, Marín García P, Contreras-Rodríguez J, Martínez-Sainz P, Rodríguez-Veiga E. Age-related changes in the ventricular system of the dog brain. *Ann Anat*. 2001 May;183(3):283-91.
93. Dewey CW, Davies ES, Xie H, Wakshlag JJ. Canine Cognitive Dysfunction: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2019 May;49(3):477-499.
94. Kimotsuki T, Nagaoka T, Yasuda M, Tamahara S, Matsuki N, Ono K. Changes of magnetic resonance imaging on the brain in beagle dogs with aging. *J Vet Med Sci*. 2005 Oct;67(10):961-7.
95. Schmidt MJ, Laubner S, Kolecka M, Failing K, Moritz A, Kramer M, Ondreka N. Comparison of the Relationship between Cerebral White Matter and Grey Matter in Normal Dogs and Dogs with Lateral Ventricular Enlargement. *PLoS One*. 2015 May 4;10(5):e0124174.

96. Kim M, Kim SJ, Park JE, Yun J, Shim WH, Oh JS, Oh M, Roh JH, Seo SW, Oh SJ, Kim JS. Combination of automated brain volumetry on MRI and quantitative tau deposition on THK-5351 PET to support diagnosis of Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2021 May 14;11(1):10343.
97. Hsu YY, Schuff N, Du AT, Mark K, Zhu X, Hardin D, Weiner MW. Comparison of automated and manual MRI volumetry of hippocampus in normal aging and dementia. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Sep;16(3):305-10.
98. Stassen QEM, Grinwis GCM, van Rhijn NC, Beukers M, Verhoeven-Duif NM, Leegwater PAJ. Focal epilepsy with fear-related behavior as primary presentation in Boerboel dogs. *J Vet Intern Med*. 2019 Mar;33(2):694-700.
99. Packer RM, Lucas R, Volk HA. Owner perception of focal seizures in canine epilepsy. *Vet Rec*. 2017 Feb 11;180(6):150.
100. Tomlinson SB, Venkataraman A. Secondary generalization of focal-onset seizures: examining the relationship between seizure propagation and epilepsy surgery outcome. *J Neurophysiol*. 2017 Apr 1;117(4):1426-1430.
101. Packer RM, Berendt M, Bhatti S, Charalambous M, Cizinauskas S, De Risio L, Farquhar R, Hampel R, Hill M, Mandigers PJ, Pakozdy A, Preston SM, Rusbridge C, Stein VM, Taylor-Brown F, Tipold A, Volk HA. Inter-observer agreement of canine and feline paroxysmal event semiology and classification by veterinary neurology specialists and non-specialists. *BMC Vet Res*. 2015 Feb 18;11:39.
102. Bernhardt BC, Fadaie F, Liu M, Caldairou B, Gu S, Jefferies E, Smallwood J, Bassett DS, Bernasconi A, Bernasconi N. Temporal lobe epilepsy: Hippocampal pathology modulates connectome topology and controllability. *Neurology*. 2019 May 7;92(19):e2209-e2220.

103. Li Z, Kang J, Gao Q, Peng K, Wang W, Lin J, Wang W, Guo X. Structural brain assessment of temporal lobe epilepsy based on voxel-based and surface-based morphological features. *Neurol Neurochir Pol.* 2021;55(4):369-379.
104. Javidan M. Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat.* 2012;2012:637430.
105. Fattorusso A, Matricardi S, Mencaroni E, Dell'Isola GB, Di Cara G, Striano P, Verrotti A. The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Front Neurol.* 2021 Jun 22;12:674483.
106. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020 Jul;72(3):606-638.
107. Ryvlin P, Jehi LE. Neuromodulation for Refractory Epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2021 Dec 15;22(1):11-17.
108. González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am.* 2019 Apr;30(2):219-230.
109. Ahmedov ML, Korkmaz TS, Kemerdere R, Yeni SN, Tanriverdi T. Surgical and neurological complications in temporal lobe epilepsy surgery in modern era. *Surg Neurol Int.* 2018 Jul 13;9:134.
110. Hussein H, Kokkinos V, Sisterson ND, Mado M, Richardson RM. Extrapial Hippocampal Resection in Anterior Temporal Lobectomy: Technical Description and Clinical Outcomes in a 62-Patient Case Series. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2021 Oct 13;21(5):312-323.

111. Boucher O, Dagenais E, Bouthillier A, Nguyen DK, Rouleau I. Different effects of anterior temporal lobectomy and selective amygdalohippocampectomy on verbal memory performance of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015 Nov;52(Pt A):230-5.
112. Mohan M, Keller S, Nicolson A, Biswas S, Smith D, Osman Farah J, Eldridge P, Wiesmann U. The long-term outcomes of epilepsy surgery. *PLoS One.* 2018 May 16;13(5):e0196274.
113. Hasegawa D, Asada R, Hamamoto Y, Yu Y, Kuwabara T, Mizoguchi S, Chambers JK, Uchida K. Focal Cortical Resection and Hippocampectomy in a Cat With Drug-Resistant Structural Epilepsy. *Front Vet Sci.* 2021 Jul 20;8:719455.
114. Barrit S, Park EH, El Hadwe S, Madsen JR. Complete Corpus Callosotomy for Refractory Epilepsy in Children. *World Neurosurg.* 2022 Aug;164:69.
115. Chen PC, Baumgartner J, Seo JH, Korostenskaja M, Lee KH. Bilateral intracranial EEG with corpus callosotomy may uncover seizure focus in nonlocalizing focal epilepsy. *Seizure.* 2015 Jan;24:63-9.
116. Löscher W. Dogs as a Natural Animal Model of Epilepsy. *Front Vet Sci.* 2022 Jun 22;9:928009.
117. Potschka H, Fischer A, von Rüden EL, Hülsmeier V, Baumgärtner W. Canine epilepsy as a translational model? *Epilepsia.* 2013 Apr;54(4):571-9.
118. Patterson EE. Canine epilepsy: an underutilized model. *ILAR J.* 2014;55(1):182-6.
119. van Lanen RHGJ, Wiggins CJ, Colon AJ, Backes WH, Jansen JFA, Uher D, Drenthen GS, Roebroek A, Ivanov D, Poser BA, Hoeberigs MC, van Kuijk SMJ, Hoogland G, Rijkers K, Wagner GL, Beckervordersandforth J, Delev D, Clusmann H, Wolking S, Klinkenberg S, Rouhl RPW, Hofman PAM, Schijns OEMG. Value of ultra-high field MRI in patients with suspected focal epilepsy and negative 3 T MRI (EpiUltraStudy): protocol for a prospective, longitudinal therapeutic study. *Neuroradiology.* 2022 Apr;64(4):753-764.

Spis rycin

Rycina 1. Struktura typowej synapsy.	11
Rycina 2. Maska mózgu uzyskana poprzez ręczną segmentację z otaczających tkanek w sekwencji.	35
Rycina 3. Wizualizacja 3D uzyskanego mózgu z zaznaczonymi na zielono komorami bocznymi.	36
Rycina 4. Wizualizacja płatów skroniowych w MRI w sekwencji T1-zależnej w płaszczyźnie poprzecznej, bocznej oraz dorsalnej oraz rekonstrukcja 3D.	38
Rycina 5. Wykres analizy statystycznej objętości komór bocznych mózgu w grupie psów z padaczką idiopatyczną (IE) oraz w grupie kontrolnej (N). Analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice w objętości komór bocznych pomiędzy grupami.	44
Rycina 6. Wykres analizy statystycznej objętości mózgu w grupie psów z padaczką idiopatyczną (IE) oraz w grupie kontrolnej (N). Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic w objętości mózgu pomiędzy grupami.	44
Rycina 7. Wykres analizy statystycznej stosunku objętości komór bocznych do objętości mózgu w grupie psów z padaczką idiopatyczną (IE) oraz w grupie kontrolnej (N). Analiza statystyczna wykazała istotne statystycznie różnice w stosunku objętości komór bocznych do mózgu pomiędzy grupami.	45
Rycina 8. Wynik badania EEG pokazujący aktywność drgawkową w postaci iglic w odprowadzeniu T3.	46
Rycina 9. Wyniki analizy statystycznej współczynnika asymetrii (AR) pomiędzy grupami A, B, C. Oceniono korelację pomiędzy zmianami objętości płata skroniowego, a lokalizacją wyładowań EEG. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Grupa A - wyładowania	

w zakresie odprowadzeń T4, grupa B – wyładowania w zakresie odprowadzeń T3, grupa C – wyładowania w zakresie T3 oraz T4..... 49

Rycina 10. Wyniki analizy statystycznej objętości prawego płata skroniowego (vTR) pomiędzy grupami A, B, C. Oceniono korelację pomiędzy zmianami objętości płata skroniowego, a lokalizacją wyładowań EEG. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Grupa A - wyładowania w zakresie odprowadzeń T4, grupa B – wyładowania w zakresie odprowadzeń T3, grupa C – wyładowania w zakresie T3 oraz T4..... 50

Rycina 11. Wyniki analizy statystycznej objętości lewego płata skroniowego (vTL) pomiędzy grupami A, B, C. Oceniono korelację pomiędzy zmianami objętości płata skroniowego, a lokalizacją wyładowań EEG. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Grupa A - wyładowania w zakresie odprowadzeń T4, grupa B – wyładowania w zakresie odprowadzeń T3, grupa C – wyładowania w zakresie T3 oraz T4..... 50

Rycina 12. Wyniki analizy statystycznej współczynnika asymetrii pomiędzy grupami 1, 2 i 3. Analiza wykazała istotną statystycznie różnicę w AR pomiędzy grupami 2 i 3 ($p=0,047202$). Nie wykazano istotnych różnic statystycznych pomiędzy pozostałymi grupami. Grupy podzielono wg zmian radiologicznych w zakresie układu komorowego: grupa 1 – lewa komora większa od prawej ($L>R$), grupa 2 – prawa komora większa od lewej ($L<R$), grupa 3 – komory boczne symetryczne. 51

Rycina 13. Wyniki analizy statystycznej objętości lewego płata skroniowego (vTL) pomiędzy grupami 1, 2 i 3. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic w vTL pomiędzy grupami 2 i 3. Grupy podzielono wg zmian radiologicznych w zakresie układu komorowego: grupa 1 – lewa komora większa od prawej ($L>R$), grupa 2 – prawa komora większa od lewej ($L<R$), grupa 3 – komory boczne symetryczne. 52

Rycina 14. Wyniki analizy statystycznej objętości prawego płata skroniowego (vTR) pomiędzy grupami 1, 2 i 3. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych statystycznie różnic w vTR pomiędzy grupami 2 i 3. Grupy podzielono wg zmian radiologicznych w zakresie układu komorowego: grupa 1 – lewa komora większa od prawej (L>R), grupa 2 – prawa komora większa od lewej (L<R), grupa 3 – komory boczne symetryczne. 52

Spis tabel

Tabela 1. Wyniki pomiarów objętości mózgu i komór bocznych oraz stosunku układu objętościowego do mózgu u psów z padaczką idiopatyczną. Na czerwono zaznaczono psa z najmniejszą objętością mózgu, na zielono z największą objętością mózgu. Na żółto zaznaczone są wartości obniżonego stosunku LV/B. 42

Tabela 2. Wyniki pomiarów objętości mózgu i komór bocznych oraz stosunku układu objętościowego do mózgu u psów z grupy kontrolnej. Na czerwono zaznaczono psa z najmniejszą objętością mózgu, na zielono z największą objętością mózgu. 43

Tabela 3. Wyniki analizy komór bocznych w badaniu MRI, badania EEG, pomiarów objętości płatów skroniowych oraz współczynnika AR u psów z padaczką idiopatyczną. Na żółto zaznaczone są wartości AR > 6%. 47

Spis schematów

Schemat 1. Schematyczne przedstawienie wyników badań wolumetrycznych w grupie padaczki idiopatycznej. Psy podzielono na dwie grupy: grupę ze zwiększonym stosunkiem LV:B i grupę bez zmian w stosunku LV:B. Następnie w każdej grupie uwzględniono odstęp czasowy wykonanego badania MRI od pierwszego napadu drgawkowego. 46

Schemat 2. Schematyczne przedstawienie wyników badań wolumetrycznych AR>6% oraz wyników badania EEG w grupie padaczki idiopatycznej. Psy podzielono na dwie grupy: grupę, w której AR>6% koreluje ze stroną ED oraz grupę w której AR>6% nie koreluje ze stroną ED.

..... 48