



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**İDİYOPATİK EPİLEPSİLİ KÖPEKLERDE LİMBİK
SİSTEMİN İLERİ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME
ANALİZLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Eren USLU

**VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali BUMİN**

**ANKARA
2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İDİYOPATİK EPİLEPSİLİ KÖPEKLERDE LİMBİK SİSTEMİN
İLERİ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME ANALİZLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Eren USLU

**VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ali BUMİN

ANKARA

2023

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans/Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “İdiyopatik Epilepsili Köpeklerde Limbik Sistemin İleri Manyetik Rezonans Görüntüleme Analizleri ile Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

KABUL ve ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Cerrahi (Veteriner) Anabilim Dalında Eren Uslu tarafından hazırlanan “İdiyopatik Epilepsili Köpeklerde Limbik Sistemin İleri Manyetik Rezonans Görüntüleme Analizleri ile Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul / ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Raportör

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Üniversitesi

Üye

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Universitesi

Uye

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Universitesi

Uye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Unvanı Adı ve Soyadı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

İdiyopatik Epilepsili Köpeklerde Limbik Sistemin İler Manyetik Rezonans Analizleri İle Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın amacı idiyopatik epilepsili köpeklerde limbik sistem yapılarının ileri manyetik rezonans analizi ile değerlendirilmesidir. Çalışmada toplam 20 adet köpek kullanıldı. Bunlardan 10 adet köpek idiyopatik epilepsi tanısı doğrulandıktan sonra çalışmaya dahil edildi ve çalışmanın deney grubunu oluşturdu. Geriye kalan 10 köpek ise nöroloji kliniğine çeşitli şikayetlerle başvuran ancak epilepsi almamış ve çalışmanın kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmada köpekleri çalışmaya dahil etmek amacıyla öncelikle hastaların genel muayeneleri ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Bunun ardından, tam kan ve biyokimya analizleri yapıldı. Hasta grubunu oluşturan köpeklerin öncelikle epilepsi tanılarını doğrulamak amacıyla EEG kayıtları alındı. EEG analizlerinde diken ve diken dalga komplekslerinin belirlenmesi sonucunda epilepsi tanıları doğrulandı. Devamında bütün hastalara öncelikle konvansiyonel manyetik rezonans kayıtları 3T Siemens cihaz ile kaydedildi. Eğer beyinde yapısal değişiklikler belirlenmediyse, çalışmaya devam edilerek difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edildi. Bu aşamaya kadar herhangi patoloji belirlenen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Elde edilen bütün veriler daha sonrasında analiz yapılması amacıyla kaydedildi. Öncelikle hastaların voksel tabanlı görüntü analizleri yapıldı. Bu amaçla OsisriX analiz programı kullanıldı. Elde edilen veriler değerlendirilerek kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Elde edilen analiz sonuçlarına göre hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark belirlendi. Elde edilen difüzyon görüntüleme analizleri kontrol grubu ile değerlendirdi. Bu amaçla FSL yazılım programı kullanıldı. FSL programı ile görüntülerin fraksiyonel anizotropi (FA) analizleri yapıldı. Analiz sonucunda özellikle limbik sistem yapılarında $p<0.05$ olacak şekilde anlamlı olarak kontrol grubuna göre farklılık belirlendi. Yapılan bu çalışma ile özellikle ilaç dirençli epilepsilerde ilerleyen dönemlerde preoperatif değerlendirme anlamında faydalı olacağı ve bu çalışmaların artması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Difüzyon Tensör Görüntüleme, EEG, İdiyopatik Epilepsi, Köpek, Limbik Sistem

SUMMARY

Advanced MRI Analysis of Limbic System In Canine Idiopathic Epilepsy

The aim of this study is to evaluate the limbic system structures in dogs with idiopathic epilepsy using advanced magnetic resonance analysis. A total of 20 dogs were used in the study. Of these, 10 dogs were included in the study after confirming the diagnosis of idiopathic epilepsy, forming the experimental group. The remaining 10 dogs, which presented with various complaints at the neurology clinic but did not have epilepsy, constituted the control group. To include the dogs in the study, a general physical examination and neurological examinations were initially performed. Subsequently, complete blood and biochemical analyses were conducted. For the patient group, EEG recordings were obtained initially to confirm the diagnosis of epilepsy. Epilepsy diagnoses were confirmed based on the identification of spike and spike-wave complexes in the EEG analyses. Then, all patients underwent conventional magnetic resonance recordings at 3T using a Siemens device. If no structural changes were detected in the brain, the study continued with the acquisition of diffusion-weighted images. Patients with any pathology detected up to this stage were excluded from the study. All obtained data were recorded for later analysis. Voxel-based image analyses of the patients were initially performed for the purpose of this study. The OsiriX analysis program was used for this. The obtained data were evaluated and compared with the control group. Based on the analysis results, a significant difference was identified between the patient group and the control group. Diffusion imaging analyses were conducted using the FSL software program, comparing the results with the control group. Using the FSL program, fractional anisotropy (FA) analyses of the images were performed. The analysis revealed significant differences, especially in the limbic system structures, with $p < 0.05$ compared to the control group. This study concluded that it would be particularly useful for preoperative evaluation in drug-resistant epilepsies and emphasized the need for further research in this field.

Keywords: Diffusion Tensor Imaging, Dog, EEG, Idiopathic Epilepsy, Limbic System

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul Ve Onay	iii
Özet	iv
Summary	v
İçindekiler	vi
Önsöz	viii
Simgeler ve kısaltmalar	X
Şekiller	XI
Çizelgeler	XIV

1. GİRİŞ	1
1.1 Nöbet Tanımlaması	2
1.1.1. Nöbet	2
1.1.2. Epileptik Nöbet	2
1.1.3. Reaktif Nöbet	3
1.1.4. Epilepsi	3
1.1.5. Epileptik Sendrom	4
1.2. Epileptik Nöbetlerin Unsurları ve Dönemleri	5
1.3. Epilepsi Sınıflandırılması	8
1.3.1. Etiyolojisine Göre Sınıflandırma	8
1.3.1.1. İdiyopatik Epilepsi	8
1.3.1.2. Yapısal (Stürüktüel) Epilepsi	10
1.3.2. Semiyolojiye (Epilepsi Tipi) Göre Epilepsi Sınıflandırması	10
1.3.2.1. Fokal Epileptik Nöbet	10
1.3.2.1.1. Motor Aktiviteye Bağlı Fokal Nöbetler	11
1.3.2.1.2. Otonomik Aktiviteye Bağlı Fokal Nöbetler	11
1.3.2.1.3. Sensorik Aktiviteye Bağlı Fokal Nöbetler	11
1.3.2.2. Generalize Epileptik Nöbetler	12
1.3.2.2.1. Generalize Tonik – Klonik Nöbet	13
1.3.2.2.2. Generalize Tonik Nöbet	14
1.3.2.2.3. Generalize Klonik Nöbet	14
1.3.2.2.4. Generalize Miyoklonik Nöbet	14
1.3.2.2.5. Generalize Atonik Nöbet	15
1.4. Epilepsi İlişkili Beyin Bağlantıları ve Bunların Organizasyonu	15
1.4.1. Neokortikal Bağlantılar	16
1.4.2. Subkortikal Bağlantılar	17
1.4.3. Beyin Sapı Bağlantıları	18
1.4.4. Limbik Bağlantılar	19
1.4.5. Epileptik Nöbetlerin Beyin Dışı Nedenleri	23
1.5. Epilepside Nörogörüntüleme	23
1.5.1. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI)/ Traktografi	26

2. GEREÇ VE YÖNTEM	29
2.1. Gereç	29
2.2. Yöntem	32
2.2.1. Hastaların Genel Muayenelerinin Yapılması	32
2.2.2. Hastalara Yapılan Laboratuvar Testleri	33
2.2.3. Elektroensafalografi (EEG) Kaydı	34
2.2.4. Davranış Değerlendirme Anketi	35
2.2.5. Beyin-Omurilik Sıvısı (BOS) Analizleri	36
2.2.6. Temel Manyetik Rezonans Görüntüleme Analizleri	36
2.2.7. İleri Manyetik Rezonans Görüntüleme Analizleri	38
2.2.7.1. Hacim (Voksel) Analizi	38
2.2.7.2. Diffüzyon Tensor Görüntüleme (DTI) ve Analizi	40
2.3. İstatistiksel Analiz	47
3. BULGULAR	48
3.1 Klinik Muayene Bulguları	48
3.2. Nörolojik Muayene Bulguları	49
3.3. Kan Tablosu ve Bulguları	51
3.4. Elektroensafalografi (EEG) Bulguları	52
3.5. Davranış Değerlendirme Anketi Bulguları	53
3.6. Beyin-Omurilik Sıvısı (BOS) Analiz Bulguları	53
3.7. Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Bulguları	54
3.7. Volumetrik MRG Analizleri Bulguları	56
3.8 Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI) Analizleri	62
4. TARTIŞMA	71
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
KAYNAKLAR	83
EKLER	98
Ek-1. Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı	98

ÖNSÖZ

Epilepsi, insan ve köpeklerde en yaygın görülen nörolojik hastalıktır. Köpeklerde bu oranın yaklaşık % 0,5 ila % 5 arasında değiştiği düşünülmektedir. Köpeklerde idiyopatik epilepsi toplam epilepsi vakalarının yaklaşık % 75' ini oluşturmaktadır. Epilepsinin teşhisi amacıyla elektroensefalografi (EEG) ile görülen diken ve diken – dalga kompleksleri yeterli olmaktadır. Epilepsinin altında yatan nedeni bulmak için rutin kan analizleri, biyokimyasal ve beyin – omurilik sıvısı (BOS) analizleri yapılarak etiyojisi araştırılmaktadır. Günümüzde nörogörüntüleme konusunda kaydedilen bilimsel ve teknik ilerlemeler sayesinde beynin birçok alanında morfolojik ve işlevsel değişimleri izlemek olasıdır. Bu ilerlemeler sayesinde klinik olgularda sadece kitle veya yangısal değişimler değil, voksel ve/veya piksel düzeyinde değişimler belirlenebilmektedir. Yapılacak olan bu çalışmalarla ilgili literatürde belirli bir yayın bulunmamaktadır.

Epilepsi korteks hastalığı olarak bilinmesine rağmen, yapılan insan çalışmalarında özellikle ilaç dirençli epilepsilerde nöbetin kaynağı olarak daha alt merkezler olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle son zamanlarda limbik sistemin yapıları araştırılmaya başlanmış ve umut vaat eden gelişmeler meydana gelmiştir.

Bu çalışmanın amacı; köpeklerde doğal olarak rastlanan idiyopatik epilepsi tanısı alan köpeklerde ileri MRG çalışmaları ile epilepsiden sorumlu tutulabilecek beyinde görülen morfolojik ve işlevsel değişimleri belirlemek ve epilepsi ile limbik sistem yapıları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Cerrahi Anabilim Dalı'nda doktora başladığım ilk günden beri ve tez çalışmalarım sırasında benden desteğini ve emeğini hiç esirgemeyen eski danışman hocam Prof. Dr. Ömer Beşaltı' ya, özellikle tez yazımı sırasında bana çok destek olan ve bütün deneyimini paylaşan danışman hocam Prof. Dr. Ali Bumin' e, tezimin bütün aşamalarında olan ve her aşamasında benden desteğini esirgemeyen Vet. Hekim Dr. Özgenur Kafkas' a, Manyetik rezonans çekimleri sırasında tecrübesi ile görüntülerin çok daha güzel alınmasını sağlayan Rad. Tek. Hüseyin Öztaş' a, görüntülerin analizleri sırasında desteğini ve bilgisini esirgemen Prof. Dr. Çağdaş Oto' ya ve UMRAM Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi' nden Dr. Meltem Karataş' a, istatistik analizlerde yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Kaya' ya, doktora hayatım boyunca bilgi, tecrübe ve sabırlarını esirgemeyen tüm Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri

ve çalışma arkadaşlarıma, benim bu günlere gelmemi sağlayan canım annem Jale Uslu'ya ve kardeşim Emre Uslu'ya teşekkürü borç bilirim.



SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
<	Küçüktür
>	Büyüktür
≤	Küçük eşit
≥	Büyük eşit
±	Yaklaşık
3D	3 Boyutlu (3 Dimention)
3D-MPRAGE	3 Boyutlu Manyetizasyonla Hazırlanmış Hızlı Gradyent Kayıt
3D-SPACE	Farklı Çevirme Açısı ile Optimize Edilmiş Mükemmel Örneklem
A	Anormal
ADC	Apperent Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient)
cm ²	Santimetrekare
cm ³	Santimetreküp
dk	Dakika
EEG	Elektroensefalografi
FA	Fraksiyonel Anizotropi (Fractional Anisotropy)
FOV	Görüş Alanı (Field of View)
GEPR-9	Genetik Olarak Epilepsiye Eğilimli Fareler
HF	Hipokampal Formasyon
HFO	Yüksek Frekanslı Salınımlar
ILAE	Uluslararası Epilepsi Çalışma Grubu
MD	Ortlama Diffüzivite (Median Diffusivity)
mm ²	Milimetrekare
ms	Milisaniye
N	Normal
NA	Kabul Edilmeyen (Not Acceptable)
RA	Radyal Diffüzivite (Radial Diffusivity)
W	Ağırlıklı (Weighted)

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. İleri ve geri yönlü besleme ile nöronlar sinir uyarımı (Sanders, 2015)	16
Şekil 1.2. Beyindeki nörotransmitterlerin iletim yollarının şematik gösterimi (Sanders, 2015)	18
Şekil 1.3. Bir köpekte limbik sistemin yapısal elemanlarının gösterimi (Sanders, 2015)	20
Şekil 1.4. Beynin alt bölümlerinin zamana bağlı gelişim şeması (Uemura,2015)	21
Şekil 2.1. Hasvet BC-5000 Vet veteriner kan sayım cihazı	29
Şekil 2.2. Hasvet Randox Rx Monaco tam otomatik biyokimya cihazı	30
Şekil 2.3. Olympus CX23 ışık mikroskobu	31
Şekil 2.4. Siemens Magnetom Skyra MRG cihazı	32
Şekil 2.5. Örnek olarak deney grubundan bir hastanın hemogram analizleri (Deney Grubu Olgu No: 5)	33
Şekil 2.6. Örnek olarak hasta grubundan bir hastanın kan biyokimya analizleri (Deney Grubu Olgu No: 5)	34
Şekil 2.7. Çalışmada kullanılan EEG montaj tekniği (Siyah ile belirlenen yerlerde montaj yapılmıştır)	34
Şekil 2.8. Alınan EEG kaydı ve belirlenen diken dalga kompleksleri (Deney Grubu Olgu No: 9)	35
Şekil 2.9. Çalışma için geliştirilen davranış değerlendirme anketi	36
Şekil 2.10. Hastanın ilk olarak temel sekans çalışmaları yapıldı. Elde edilen T1 ağırlıklı görüntü (Deney Grubu Olgu No: 4)	37
Şekil 2.11. Yukarıda T1 ağırlıklı MR görüntüsü paylaşılan hastanın T2 ağırlıklı MR görüntüsü (Deney Grubu Olgu No: 4)	38
Şekil 2.12. Beynin voxel analizi sonucunda oluşan beyin yapısının lateral görüntüsü (Deney Grubu Olgu No: 5)	39
Şekil 2.13. Beynin voksel analizi sonucunda oluşan beyin yapısının dorso-lateral görüntüsü (Kontrol Grubu Olgu No: 5)	39
Şekil 2.14. Hipokampusun voksel analizi sonucu oluşan lateral görüntüsü (Kontrol Grubu Olgu No:1)	40
Şekil 2.15. Elde edilen diffüzyon-perfüzyon görüntüleri (Deney Grubu Olgu No: 2)	40
Şekil 2.16. Diffüzyon Tensor Görünteleme sırasında elde edilen ham görüntüler (Deney Grubu Olgu No: 2)	41
Şekil 2.17. Elde edilen DTI ham görüntülerinin yazılım ile 3 boyutlu hale getirilmesi ve traktografi haritasının çıkarılması (Deney Grubu Olgu No: 2)	41
Şekil 2.18. MRG çekimi sonucu elde edilen DICOM görüntülerin NIFTI formatına çevirilmesi (Deney Grubu Olgu No: 2)	42

Şekil 2.19. Elde edilen görüntülere “dwidenoise” işleminin uygulanması (Kontrol Grubu Olgu No: 4)	43
Şekil 2.20. FSL programında FA analizinin gerçekleştirilme basamakları (Hasta Grubu Olgu No: 1)	43
Şekil 2.21. FA analizi sonrasında oluşan görüntü ne nokta FA değerleri (Kontrol Grubu Olgu No: 1)	44
Şekil 2.22. MATLAB SPM Programı ile görüntülerin yeniden düzenlenmesi (Kontrol Grubu Olgu No: 9)	45
Şekil 2.23. Johnson ve Berry tarafından oluşturulan Köpek Kortikal Atlas (Cornell Üniversitesi)	45
Şekil 2.24. T1 ağırlıklı görüntüler ile şablon görüntünün eşleştirilmesi (Hasta Grubu Olgu No: 2)	46
Şekil 2.25. FA görüntüleri ile şablon görüntünün eşleştirilmesi (Hasta Grubu Olgu No: 10)	46
Şekil 2.26. Kontrol ve hastaların birbiri arasında analizlerinin yapılması	47
Şekil 3.1. Kontrol grubu hemogram ve biyokimya analizleri örneği (Kontrol Grubu Olgu No: 10)	52
Şekil 3.2. Hasta grubundaki bir köpekte EEG diken dalga aktivitesi- yuvarlak içine alınarak gösterilmiştir (Hasta Grubu Olgu No: 7)	53
Şekil 3.3. Beyin-Omurilik Sıvısı Analizi- Çekirdekli hücre sayısında hafif bir artış. (Deney Grubu Olgu No: 5)	54
Şekil 3.4. Klasik MRG görüntülerinden beynin transversal T2 ağırlıklı görüntüsü (Deney Grubu Olgu No: 4)	55
Şekil 3.5. Klasik MRG görüntülerinden köpekte dorsal T1 ağırlıklı görüntü (Deney Grubu Olgu No: 2)	55
Şekil 3.6. Klasik MRG görüntülerinden sagittal T1 ağırlıklı görüntü (Kontrol Grubu Olgu No: 3)	56
Şekil 3.7. Beynin total hacminin volümetrik analiz ile hesaplanması (Deney Grubu Olgu No: 7)	58
Şekil 3.8. Aynı hastada hipokampusün volümetrik analizinden sonra elde edilen hipokamus görüntüsü (Deney Grubu Olgu No: 5)	58
Şekil 3.9. Deney - Kontrol grubu arasındaki FA analizi sonucu oluşan anizotropik farklılıkların anatomik olarak gösterimi	64
Şekil 3.10. Kontrol-Deney grubu arasındaki FA analizi sonucu oluşan anizotropik farklılıkların anatomik olarak gösterimi	65
Şekil 3.11. Deney – Kontrol grubu arasındaki FA değişikliğinin singulat lop sagittal düzlemde gösterilmesi	66
Şekil 3.12. Deney – Kontrol grubu arasındaki FA değişikliğinin subkortikal yapılarda dorsal düzlemde gösterilmesi	67
Şekil 3.13. Kontrol – Deney grubu arasındaki FA değişikliğinin subkortikal yapılarda sagittal düzlemde gösterilmesi	68
Şekil 3.14. Verilere küme düzeltilmesi uygulandıktan sonra elde edilen sonuçların karşılaştırmalı olarak sagittal düzlemde gösterimi	69

Şekil 3.15. Verilere küme düzeltmesi uygulandıktan sonra elde edilen sonuçların karşılaştırmalı olarak transversal düzlemde gösterimi	70
Şekil 3.16. Verilere küme düzeltmesi uygulandıktan sonra elde edilen sonuçların karşılaştırmalı olarak dorsal düzlemde gösterimi	70



ÇİZELGELER

Çizelge 3.1. Deney ve kontrol grubunu oluşturan olguların yaş, ırk ve cinsiyet verileri	49
Çizelge 3.2. Deney grubu nörolojik muayene bulguları (N: Normal yanıt A: Normal olmayan yanıt)	50
Çizelge 3.3. Kontrol grubu nörolojik muayene bulguları (N: Normal yanıt A: Normal olmayan yanıt)	51
Çizelge 3.4. Volumetrik görüntülemeye kullanılacak sekansların özellikleri	57
Çizelge 3.5. Deney grubundaki hayvanların beyin ve beyincik toplam hacim ve alanları	59
Çizelge 3.6. Kontrol grubundaki hayvanların beyin ve beyincik toplam hacim ve alanları	59
Çizelge 3.7. Deney grubundaki hayvanların hipokampus hacim ve alanları ile amigdalanın alanı	60
Çizelge 3.8. Kontrol grubundaki hayvanların hipokampus hacim ve alanları ile amigdalanın alanı	60
Çizelge 3.9. Beyin ve beyincik hacim ve alanlarının karşılaştırmalı istatistik analiz sonuçları	61
Çizelge 3.10. Hipokampus ve amigdalanın hacim ve alanlarının karşılaştırmalı istatistik analiz sonuçları	62

1. GİRİŞ

Epilepsi, nöronal bağlantılardaki ani ve anormal aktivitenin sonucu; motor, otonomik ve/veya davranışsal özelliklerle karakterize olduğu belirgin klinik nöbet belirtilerine neden olan karmaşık bir beyin hastalığıdır. Yüzyıllar geçmiş olmasına rağmen, epilepsinin patofizyoloji hakkında hala tam olarak net bir sonuca varılamamıştır. Ancak yapılan çalışmalar sonrasında sadece kısmi olarak nöbete sebep olan sorunlar belirtilmektedir (De Risio ve Platt, 2014, s:13). Epileptik nöbetler genellikle 2 – 3 dakika arasında sürmektedir. Epilepsi çok sayıda nedenden kaynaklanabilir. Bunlar, tamamen genetik sorunlardan kaynaklandığı gibi, gelişimsel olarak da karşımıza çıkmaktadır (Berendt vd., 2015). Epileptik nöbetler bazen; arestler, konvülsiyonlar, spazmlar, ataklar, nöbetler veya iktus olarak adlandırılır. Nöbetlerin klinik olarak ortaya çıkışında beyinde köken aldığı yer oldukça önemlidir. Epilepsi, spesifik olarak kronik, tekrarlayan nöbetlere veya bir kişinin birden fazla nöbet geçirme eğilimini tanımlayan bir terimdir (Blume vd., 2001).

Epilepsi belirlenen olguların büyük bir kısmında sebep tam olarak belirlenmemektedir. Evcil hayvan epilepsisinin arkasındaki mekanizmalar büyük ölçüde ortaya çıkarılmış olsa da, bazı safkan köpeklerde epileptik nöbetlerin asıl nedeninin genetik faköre bağlı olduğu belirlenmiştir. Bu durum, Belçika Çoban Köpeği ve Lagotto Romagnolo (Jokinen vd., 2007; Seppala vd., 2011, Seppala vd., 2012) için tanımlanmıştır. Belirli köpek ırklarında meydana gelen epileptik nöbet görülme sıklığı genetik özelliklerin bu hastalık için oldukça önemli olduğunu gösterse de, epigenetik faktörler ve çevresel stimulan etkilerin de yeri büyük önem taşımaktadır Bu durumun benzeri insan epilepsi olguları için de geçerlidir (Shorvon, 2014).

Kronik epileptik nöbetler, köpek popülasyonunun % 5 kadarını etkilediğinden, yıl içerisinde veteriner kliniklerine en çok başvuru alan nörolojik hastalık olarak adlandırılmaktadır (Kay, 1989; Podell vd., 1995). Epilepsi görülme oranı köpeklerde daha fazla görülsede, kedilerde de en çok görülen epileptik nöbetler arasında yer almaktadır. Epileptik nöbet köpek popülasyonunun %1' inde görülmektedir. Bu oran insanlar ile karşılaştırıldığında daha fazladır. (Lehnertz vd., 2007). Epileptik nöbetlere sebep olan patofizyolojik tam olarak bilinmese de anti-epileptik ilaçlar ile nöbetler kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır. Epilepsinin tanısının doğru bir şekilde konulmasında ileri radyolojik görüntüleme yöntemleri önemli bilgiler sağlamaktadır.

1.1 Nöbet Tanımlaması

1.1.1. Nöbet

Nöbet kelimesi, “tutmak”, “yakalamak” veya “saldırıya uğramak” anlamına gelen Yunanca “epilambanein” kelimesinden türetilmiştir. Bu terim, tarih öncesi ve mistik-dinsel bir kavramdan gelmektedir. Bu inanişâ göre, nöbet geçiren kişinin genellikle yaptığı kötü şeyler sebebiyle, bir ceza biçimi olarak kötü ruhlar tarafından ele geçirildiği veya saldırıya uğradığına inanılmaktaydı (Sanders, 2015, s: 47).

Günümüzde ise nöbet terimi; tek ani, kısa süreli ve geçici herhangi bir olay için kullanılabilir. Olayın epileptik olduğu anlamına gelmez. Bu sebeple epilepsi ile ilişkili olan nöbetler epileptik nöbetler olarak sınıflandırılmaktadır (Berendt vd., 2015).

1.1.2. Epileptik Nöbet

Epileptik nöbetler, genellikle beyindeki nöronların aşırı, eş zamanlı ve genellikle kendini belli bir alanda sınırlayan nöbet aktivitesi olarak tanımlanır (Berendt vd., 2015). Ayrıca Uluslararası Epilepsi Çalışma Grubu (ILAE)’ nun belirttiği tanıma göre; “beyindeki anormal şekilde görülen aşırı ve senkronize nöronal aktiviteye bağlı olarak nöbet belirtilerinin geçici olarak ortaya çıkması” olarak tanımlanmıştır (Fisher vd., 2005). Ancak daha sonra yapılan yeni çalışmalar sonucunda yeni bir tanımlamaya gidilmiştir. Bu tanıma göre; “genellikle yapısal, genetik, metabolik, immun sistem veya bulaşıcı hastalıklar (kontagiöz) gibi belirli etiyolojik bulgularla desteklenen karakteristik bir klinik ve elektroensefalografik (EEG) özellikleri kümesidir.” Epilepsi tanısı konulmuş bir hastada tanı sıklıkla prognostik ve sağaltım etkileri ile netleştirilir (Zuberi vd., 2022).

Özelikle veteriner hekimlikte, nöbet sonrasında veya nöbetler arasında görülen karakteristik EEG anormalitesi olan epileptiform değişiklikler kolayca belirlenemez. Bu sebeple epileptik nöbetlerin belirlenebilmesi amacıyla klinik gözlem ön plana çıkmaktadır. Epileptik nöbetler sırasında belirli konvülsiyonlar veya fokal motor etkilerin yanında otonomik veya davranışsal değişiklikler de meydana gelir (Berendt vd., 2015). Epileptik nöbetlerin belirlenebilmesi için veteriner hekimlik özelinde tanım “beyindeki nöronların paroksizmal, geçici, stereotipik, elektriksel deşarjlı, istemli hareket kontrolünün olmaması veya algılama bozukluğu ile ilişkili olan bütün durumlardır” şeklinde belirtilmektedir.

Belirtilen nöbetler, paroksizmal (kendiliğinden meydana gelen ve tekrarlayan), geçici (kendi kendine düzelen) ve stereotipik (her seferinde benzer semptomlarla kendini gösteren) olarak tanımlanabilir. Bu tanımlamalara rağmen her durumda epileptik aktivite kendiliğinden düzelmeyebilir. Bu duruma status epilepticus denir ve bu durum düzenli ve müdahale edilmeyen epileptik nöbetlerin potansiyel bir sonucu veya varyantı olarak tanımlanabilir (Sanders, 2015, s: 47).

1.1.3. Reaktif Nöbet

Reaktif nöbet, metabolik veya toksik nedenler ile normal beynin geçici bir işlev bozukluğu sonucunda ortaya çıkan bir nöbet çeşitidir (Van Meervenne vd., 2014). Reaktif nöbetler, beynin geçici bir sistemik bozukluğa verdiği tepkidir (Zimmermann vd., 2009). Bu sebeple, nöbete neden veya bozukluk düzeltildiğinde nörolojik tablo tekrar normale döner. Belirtilen durumların yanında her nöbet kendiliğinden oluşmayabilir. Belirli durumlar veya şartlarda nöbetler tetiklenebilir ya da indüklenir. Bu tür epileptik nöbetlere ise refleks epilepsiler denir. Refleks nöbetler, uyarının köpeği uyarması ile nöbet başlaması arasında çok kısa süre bulunan nöbetlerdir ve genellikle uyaran spesifik olarak ortaya çıkmaktadır (Engel, 2001). Refleks epileptik nöbetler genellikle sadece uyaran varlığında ortaya çıksa da, aynı anda başka bir epilepsi türü bulunan hastada başka bir durumun provoke etmesi sonucu da oluşabilmektedir (Ferlazzo vd., 2005). Veteriner epilepsi araştırmalarında çok sıklıkla tartışılmasa da progresif miyoklonik bir hastalık olan Lafora hastalığında nöbeti tetikleyen işitsel ve görsel uyaranların olabileceği belirtilmiştir (Webb vd., 2009). Ayrıca refleks nöbetler strese neden olabilecek durumlar ile de oluşabilmektedir (Thomas, 2010).

1.1.4. Epilepsi

Epilepsinin tam olarak tanımlamasını yapmak her zaman problemli bir durumdur tanımlaması her zaman bir sorun teşkil etmektedir (Berg vd., 2010). Epilepsi sonuç olarak nöbet oluşumuna neden olsa da her nöbet epilepsiden kaynaklanmaz. Son zamanlarda epilepsinin nedenleri arasında da farklı görüşler vardır. Artık epilepsi nedenleri arasında genetik nedenlerin de dahil edilmesi gerekmektedir (Manford, 2017). Epilepsi tek bir bozukluk olarak değil, birkaç bozukluğun beraber izlediği ve sonucunda epilepsiye sebep olduğu bir bozukluk olarak değerlendirmek daha doğru olmaktadır (Engel ve Wiebe, 2012). Epilepsinin günümüzde kabul edilen tanımı, önceki tanımlardan biraz farklıdır. En kabul gören tanımlamada, belirli bir zaman biriminde birden fazla epileptik nöbet geçirmek şeklinde

belirtilmek yerine (örneğin, en az 24 saat arayla en az iki epileptik nöbet), tek bir epileptik nöbetin yanı sıra beyindeki değişikliklerin epileptik nöbetlerin sürekli olma olasılığından bahsedilir. Belirtilen nöbet tanımının yanı sıra yeni tanımlamada ilişkili herhangi bir nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal rahatsızlıklar da epilepsi tanımının içine girmektedir (Fisher vd., 2005). ILAE tarafından epilepsinin mevcut kavramsal tanıma göre, psikolojik ve sosyal rahatsızlıklar epileptik nöbetlerin sonuçları olarak kabul edilmektedir.

Bu sonuca göre epilepsi' nin en güncel tanımı; epileptik nöbetler oluşmasına neden olan kalıcı bir yatkınlıkla karakterize edilen bir beyin hastalığı olarak tanımlanır. Bu tanımda genellikle 24 saat arayla en iki provoke edilmemiş epileptik nöbet olması beklenmektedir. Eğer provoke olarak iki nöbetten daha az olacak şekilde bir nöbet geçmişi varsa hasta epilepsi olarak kabul edilmez (Fisher vd., 2014).

Kronik tekrarlayan nöbetlerin birçok nedeni olduğundan, epilepsi spesifik bir hastalık veya hatta tek bir sendrom değil, daha çok hastalık kategorileri arasında daha farklı bir sınıflandırmaya alınabilir. Bu nedenle, epilepsi teriminin kullanımı daha uygundur. Epilepsiler genel olarak idiyopatik ve semptomatik bozukluklar olarak ikiye ayrılır. Primer epilepsiler olarak da adlandırılan idiyopatik epilepsiler, nöbetler dışında tanımlanabilir bir beyin anormalliği olmayan epilepsilerdir (Knowles, 1998). Günümüzde insanlar tarafından daha sarf ırklar istendiği için akrabalı yetiştirme sonucunda idiyopatik epilepsi görülme sıklığı artmıştır (Ekenstedt vd., 2011). Diğer terimler olarak kalıtsal epilepsi de kullanılabilir ancak bunlar için genetik testler yapılmalı ve elde edilen sonuca göre bu terim kullanılmaktadır (Thomas, 2000). Sekonder epilepsiler olarak da bilinen semptomatik epilepsiler, nöbetlerin nedenlerinin açıkça ortaya konabildiği epilepsilerdir. Genellikle yapısal bir beyin hastalığının sonucudur (Schwartz vd., 2013).

1.1.5. Epileptik Sendrom

Epileptik sendromun tanımlamak, tanı için gerekli testlerin belirlenmesi ve daha sonrasında sağaltım seçeneklerinin belirlenmesinde, ayrıca prognozu tahmin etmede hekimlere yardımcı olmaktadır. Bir epileptik sendrom şu şekilde tanımlanır; “bir veya daha fazla nöbet türü, karakteristik EEG paternleri, genetik kusurlar, patolojik anormallikler, etiyolojiler, ilaçlara yanıt ve hastanın verdiği sinyalle birlikte değerlendirilen prognostik dahil olmak üzere klinik belirtilerin total bir koleksiyonudur.” (Sanders, 2015, s: 47).

Epilepsi tanısının kesin bir şekilde koyulabilmesi için davranışsal değişikliklerin ve EEG değişikliğinin birlikte gözlemlenmesi gerekmektedir. Bu da tanıyı oldukça zorlaştırmaktadır. Sonuç olarak, epileptik nöbetin tanısının koyulabilmesi için iyi bir anamnez ve belirli dönemlerin görülmesi gerekmektedir (Podell, 1996).

1.2. Epileptik Nöbetlerin Unsurları ve Dönemleri

Epileptik nöbetlerin klinik olarak değerlendirilmesine yardımcı olmak amacıyla, bir nöbetin tüm süreci farklı unsurlarda veya dönemlerde meydana gelecek şekilde tanımlanmıştır.

Epileptik nöbet geçiren hayvanların sahipleri, bu dönemleri rahatlıkla tanıyabilirler. Bunun yanında bu dönemleri ve hayvanların bu dönemdeki davranışlarının ayırt edilmesi prognoz ve sağaltım hakkında fikir verici olabilmektedir. Bir epileptik nöbet olayının klasik ve iyi tanımlanmış ilerlemesi şu şekilde ayrılabilir:

- Prodrom
- Aura (preiktal faz)
- İktus (nöbet)
- Postiktal
- İnteriktal öğeler

Prodrom; insanlar bu durumu nöbetten birkaç gün ile dakika öncesinde meydana gelen bir his olarak tanımlamaktadır. İnsanlar genellikle bu dönemde sinirli, çevreye karşı daha duyarsız ve diğer duygusal sapmalar yaşayabilirler (Berendt vd., 2015). Prodrom dönemi sırasında genellikle EEG’ de herhangi bir bulgu ile karşılaşılmaz.

Veteriner hekimlikte ise, prodrom dönemi belirlemek kolay değildir ve genellikle çoğu hastada şekillenmez. Prodromlar şekillendiğinde genellikle saatlerce süren huzursuzluk, kaynağı bilinmeyen bir agresiflik ve davranış bozuklukları ile kendini gösterir (Platt ve Olby, 2014, s:118). Prodromlar genellikle sürekli aynı hareketlere sebep olabilir ve bu durum nöbet öncesinde sıklıkla tekrarlanabilir (örneğin, köpeğin sürekli olarak halı yemesi gibi) (Berendt vd., 1999). Bu nedenle prodromlar ön nöbet etkinliği olarak değerlendirilir.

Genellikle bu hastalarda, iyi komut alan hastaların komut alırken zorlandığı, normale göre başını sabit bir pozisyonda tutarak bir yeri izlediği ve kendini dışarıya kapadığı ya da

belirli bir aile üyesine daha yakın olduğu görülmektedir. Prodromlar epileptik uyarılabilirliğin de bir göstergesidir (Gastaut, 1973).

Aura; bir nöbetin gerçekleşmek üzere olduğu dönemde bir uyarı işareti olduğu düşünülen dönemdir. Ancak son çalışmalarda epileptik nöbetlerin başlangıcı olduğu varsayılmaktadır. ILAE' nin yaptığı sınıflandırmalar sonrası fokal nöbetler olarak da kabul edilmektedir. Aura dönemi, saptanabilir EEG epileptiformları ile sonuçlanmayabilir, ancak yaygın olarak görüldüğü için epileptik nöbetler olarak kabul edilmektedirler. Tüm auralar fokal başlamasına rağmen generalize hale geçmezler ve bu sebeple duyuşal nöbetler olarak adlandırılırlar (Thomas, 2010). Epilepsi nöbeti geçiren insanların kendilerinde belirleyebildikleri birçok değişiklik kedi ve köpeklerde gözlemlenmeyebilir. Ancak, özellikle hayvanları ile yakın olan hayvan sahipleri tarafından aura dönemi sırasındaki değişiklikler fark edilebilir. Bu değişiklikler, biliş bozukluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkan düzenli motor aktiviteleridir. Kendileri istemsiz olmalarına rağmen genellikle istemli bir harekete benzerler ve pre-iktal motor etkinliğin devamı oldukları düşünülür (Blume vd., 2001).

Aura döneminde sadece motorik değil, davranış değişiklikleri meydana gelir ve bu sayede yine hastanın bu dönemde olduğu anlaşılabilir. Bu davranışlar genellikle; korku, endişe, panik, saldırganlık gibi huzursuzluğu betimleyen davranışlardır.

Aura dönemi sonunda hastalarda nöbet aniden sona erebilir tek başına bir nöbet şeklinde (izole) veya ikincil olarak devam eder ve generalize nöbet halini alır. Generalize hale gelerek bütün nöbet belirtilerin gözükmesine ise iktus denilmektedir. Berednt ve Gram (1999), yılında yapmış oldukları çalışmada, fokal nöbet tanısı konulan köpeklerin % 85' inde sekonder generalize nöbete dönüştüğü belirlenmiştir.

İktus; genellikle ya auranın (fokal nöbetler) bir devamı olarak ortaya çıkar ya da fokal bir nöbetin sekonder generalizasyonu sonucu şekillenir. İktal dönem, istemsiz kas tonusu veya hareketi ve/veya anormal duyuş durumlar veya davranışla kendini gösteren, genellikle saniyeler ile dakikalar arasında süren gerçek nöbet olayıdır. İktus, interiktal ve postiktal periyotu belirlemek amacıyla kullanılan bir terimdir. Ancak, bir fazın diğerine geçtiği noktayı tam olarak ayırt etmek zor olabilir. İktusun süresi hayvandan hayvana ve nöbet sıklığının durumuna göre oldukça değişkenlik gösterebilir. Bu süre dakikalar olabileceği gibi günler de sürebilir. Bu sürede hastada körlük, amaçsız gezinme, saldırganlık gibi değişik semptomlar görülebilir (Platt ve Olby, 2014, s:118).

Postiktal Periyot; Postiktal periyot nöbet sonrası hastanın kendine gelmeye çalıştığı dönemdir ve genellikle iktusun şiddeti ile bir ilişkisi yoktur. Şiddetli epileptik nöbetleri olan hastalarda postiktal periyot çok kısa olabildiği gibi, hafif nöbetleri olan bir hastanın ise postiktal periyodu çok uzun sürebilir. Bununla birlikte, uzun süre devam eden epileptik nöbet sonucunda vücutta meydana gelen fiziksel hasar, genellikle nöbetin süresiyle doğru orantılıdır. Bunun nedeni, uzun süren epileptik nöbet sonucu meydana gelen sürekli kas kasılmaları, apne, hipertansiyon ve metabolik bozukluklara (örneğin asidozis) neden olur (Sanders, 2015, s:49).

İnteriktal faz; postiktal periyotun sonu ile başlar ve bir sonraki iktus arasındaki zamanı temsil eder. İnteriktal periyotta, hastanın yeni bir nöbet geçirdiğini düşündüren semptomlar gösterebilir. Bu belirtiler propriyoseptif bozukluklar, davranış değişiklikleri, zihinsel değişiklikler ve tek başına veya kombine şekilde kraniyal sinir semptomları da olabilir. Genel olarak, interiktal fazın bir epileptik nöbetten birkaç saat ya da bir gün sonra düzeldiği varsayılır; bununla birlikte, bazı nöbetler beyinde yapısal hasara neden olabilir ve bu durum yaygın olmamakla birlikte ardından kalıcı postiktal veya interiktal bozukluklar meydana gelebilir. Genellikle epileptik nöbetten 5-7 gün sonra kalıcı interiktal bozuklukların ayırt edici bir özellik olduğundan, bu dönemi tanımak önemlidir ve sendromik sınıflandırmaya yardımcı olmak için kullanılabilir. İnteriktal bozuklukların prognostik bir faktör olarak kullanılması için, beyin ile ilgili bozuklukların ilerlemesi dikkate alınmalıdır. İlerleme, beynin belirli bozukluklarıyla ilgili olduğu için, büyüyen veya değişen, altta yatan bir etiyolojiye işaret eder. Postiktal bozukluklar, kalıcı interiktal bozukluklardan ayırt edilemeyebilir.

Beyin, ya kendi kendine ya da çeşitli rehabilitasyon metodları ile desteklenerek bu klinik belirtileri azaltmak adına potansiyel olarak iyileşmeyi sağlayacak nöronal yeniden düzenleme yeteneğine sahip olduğundan, varsayılan kalıcı bir eksiklik zaman içinde çözülebilir. Beşeri hekimliğin aksine, epilepsinin zamanla izlenmesi dikkat edilmesi gereken bir unsurdur. Epileptik nöbetlerin altında yatan neden genellikle bilinemediği için, beyin işlev bozukluğuyla ilişkili yeni klinik belirtilerin zaman içinde gelişip gelişmediğini nöbetlerden bağımsız belirleyebilmek prognoz ve sağaltım seçeneklerinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır (Berendt ve Gram, 1999).

1.3. Epilepsi Sınıflandırılması

Tarihsel olarak, veteriner hekimikte yapılan sınıflandırma, beşeri hekimlik alanındaki gelişmeleri takip ederek yapılmıştır. Uluslararası Epilepsi Çalışma Grubu (ILAE)' nin belirlediği standartlar veteriner hekimliğinde uygulanmaktadır.

1.3.1. Etiyolojisine Göre Sınıflandırma

1.3.1.1. İdiyopatik Epilepsi

İdiyopatik epilepsi, Yunanca kendi başına anlamına gelen “*sui generis*” teriminden türemiştir. Bu terim, nedeni bilinmeyen anlamına gelen yaygın yanlış kullanımına aslında zıt bir terimdir. Bu, terimin nedeni bilinmeyen anlamına gelen yaygın yanlış kullanımına zıttır (Engel ve Pedley, 1997). İdiyopatik epilepsi terimi kullanılırken oldukça dikkat edilmelidir. Bazen sebebi bilinmese de nöbetlere idiyopatik demek doğru bir terim değildir. Bunun yerine kriptojenik epilepsi terimini kullanmak oldukça doğrudur. Çünkü kriptojenik tanımı, önceden muhtemelen semptomatik bir nedeni olan ancak şu anda bilinmeyen belirli bir neden sonucu oluşan nöbetleri tanımlamak amacıyla kullanılmaktadır (Thomas, 2000).

İdiyopatik epilepsiye sahip köpeklerin çoğu ilk nöbetlerini 1 ila 5 yaşları arasında geçirirler, ancak nöbetler bazen 6 aydan önce veya 10 yaşına kadar da görülebilir. Çoğu çalışmada erkek köpeklerin sayısı dişi köpeklerden biraz daha fazladır (Berendt ve Gram, 1999; Heynold vd., 1997; Jaggy ve Bernardini, 1998; Podell vd., 1995). Soy ağacı analizine göre, Beagle, Belçika Tervuren, Keeshound, Dachshund, İngiliz Alpas, Labrador Retriever, Golden Retriever ve Collie dahil olmak üzere birçok ırkta idiyopatik epilepsi için genetik bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (Famula vd., 1997; Hall ve Wallace, 1996; Jaggy vd., 1998; Srenk ve Jaggy, 1996). Diğer ırklar içinde meydana gelen idiyopatik epilepsilerin altında yatan en önemli problemin genetiğe bağlı olma olasılığı da oldukça yüksektir.

İdiyopatik (herhangi bir nedene bağlı olmayan ya da öngörülemeyen) epilepsi geçiren köpeklerde farklı nöbet türleri görülmesine karşın en yaygın görülen nöbet türü tonik-klonik nöbetlerdir. Bunun yanında, basit veya karmaşık fokal nöbetler ya da ikincil generalize nöbetler de meydana gelebilir (Thomas, 2000). Auralar ve postiktal belirtiler genellikle generalize tonik-klonik nöbet geçiren köpeklerde belirgindir (Heynold vd., 1997; Jacobs vd., 1998). İdiyopatik epilepside genellikle nöbetler 1 ila 3 dakika arasında sürer. Bundan sonra

görülen postiktal belirtiler ise yaklaşık 4 saat olarak görülmektedir. Bu hastaların nöbet sıklıkları günde birkaç kez nöbet ile yılda bir ya da iki nöbetle sınırlı kalabilen çok değişik formlarda olmaktadır (Podell vd., 1995).

Çoğu epileptik nöbet kendiliğinden ortaya çıkıyor gibi gözükmesine rağmen, çeşitli faktörler nöbetlerin oraya çıkmasına neden olabilmektedir. Bunlar arasında; uyku düzensizliği, nöbet önleyici ilaçların unutulması, stres gibi duygusal değişimler ve çeşitli metabolik düzensizlikler sayılabilmektedir. Ayrıca dişi köpeklerde östrus siklusu ve kısırlaştırılma işleminin yapılmaması da yine nöbetlerin oluşumunda önemli faktörler arasında değerlendirilmektedir (Van Meervenne vd., 2014). Çeşitli ilaçlar ya da bunların kombinasyonları da yine idiyopatik epilepsiyi tetikleyen nedenler arasında sayılabilmektedir.

Uyaran duyarlı yani refleks nöbetler belirli uyaranlar veya olaylar tarafından tetiklenen nöbetlerdir (Lea ve Febriger, 1995, s: 615). Yapılan beşeri hekimlik çalışmalarında, insanlarda en yaygın tetikleyici etkenin televizyondan gelen ve sabit frekanstaki uyaranlar olduğu görülmüştür. Bunun dışında nöbete sebep olan diğer uyaranlar ise; yemek, dışarıdan gelen diğer sesler ve okuma sırasında meydana gelen uyarımlar olarak belirlenmiştir.

İdiyopatik epilepsi, bu alanda yapılan çalışmalar sonucunda üç alt gruba ayrılabilen kapsayıcı ve köprü oluşturan bir terim olarak görülmektedir. Bu üç alt grup ise;

1. İdiyopatik Epilepsi (Genetik epilepsi): Bu tür epilepsilerde genellikle belirli bir gen bu epilepsiden sorumludur.

2. İdiyopatik Epilepsi (Şüpheli genetik epilepsi): %100 olarak genetik altyapısı belirlenmemiş ancak, belirli bir ırk popülasyonunda daha fazla olarak görüldüğü için şüphelenilen genetik epilepsi. Hülsmeier vd. (2015), yaptığı çalışmada bu ırkların listesi belirlenmiştir.

3. İdiyopatik Epilepsi (Nedeni bilinmeyen epilepsi): yapısal epilepsi belirtisi bulunmayan ancak, nedeni de günümüz teknolojisi ile ortaya çıkarılmadığı epilepsi çeşididir.

1.3.1.2. Yapısal (Stürüktüel) Epilepsi

Yapısal epilepsi, çeşitli nedenlere bağlı olarak serebral bozuklukların oluşturduğu epileptik nöbetler olarak tanımlanmaktadır. Yapısal epilepsinin nedenleri arasında beyin yapısında değişkenliğe sebep olabilecek travmatik ya da enfeksiyöz etkenler gibi birçok etken olabilmektedir. Bunun yanında tanısı daha maliyetli ve zor olan; otoimmün hastalıklar da bu sınıfa girmektedir. Bu hastalıkların genelde postmortem dönemde tanısı konulabilmektedir (De Risio vd., 2015). Lafora hastalığı aslında bir depo hastalığı olmasına karşın, bu depo hastalığı sonucu beyinde yapısal değişikliklere neden olduğu için bu sınıfta değerlendirilmektedir (Lohi vd., 2015).

1.3.2. Semiyolojiye (Epilepsi Tipi) Göre Epilepsi Sınıflandırması

1.3.2.1. Fokal Epileptik Nöbet

Fokal epileptik nöbetler, karakteristik olarak lateralize olmuş bir şekilde ya da bölgesel, tek başına veya kombinasyon halinde motor, otonomik veya davranışsal belirtiler ile ortaya çıkmaktadır. İktusun başlangıcı, bir epileptik nöbetten diğerine tutarlı bir şekilde oluşmaktadır. Aynı ayrı ve sadece yerel olarak ortaya çıkmakla birlikte, fokal bir şekilde başlayıp daha sonrasında generalize olabilmektedirler. Fokal epileptik nöbetler, tercihi olarak kontralateral hemisferi içerebilen kortikal yapılar ile subkortikal yapılardan kaynaklanabilir. Fokal epileptik nöbetlerde, beyin herhangi bir bölgesinde kümelenmiş hücrelerden aktive olan ve daha sonrasında başka bölümlere yayılan bir elektriksel aktivite söz konusudur. Yeni önerilen ILAE sınıflandırması (Berg vd., 2010), nöbet odağının etkilenen hemisfer içinde farklı bir şekilde lokalize olduğu veya daha geniş bir şekilde dağıldığı kavramını ortaya koymaktadır. Klinik belirtiler, etkilenen beyin bölgesinin işlevine bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir, kendi başına ya da çeşitli kombiasyonlar şeklinde ortaya çıkabilir ve istemsiz motor aktivite, otonomik belirtiler, duyuşsal anormallikler, bilinç değişiklikleri ve anormal davranış paroksizmlerini içerir.

Hem insanlarda hem de köpeklerde fokal epilepsinin nedenleri arasında genetik faktörlerin önemi giderek artmaktadır. Fokal nöbetlere daha yakın ırklar arasında Beagle, Bernese Mountain Dog, Labrador Retriever, Keeshold gibi ırkların bulunduğu düşünülmektedir (Berendt vd., 2009). İnsanlarda bu durumun bir dizi gen hasarına bağlı olarak

nöronal hipereksitebilitateye (aşırı uyarılabilirlik) zemin hazırlayabildiği düşünülmektedir (Gargus, 2003).

1.3.2.1.1. Motor Aktiviteye Bağlı Fokal Nöbetler

Motor aktiviteye bağlı fokal nöbetler, başın bir yana döndürülmesi, bir uzvun bükülmesi ve/veya ekstansiyonu, yüz veya çiğneme kaslarının kasılması gibi bir vücut bölümünün anormal hareketleriyle sonuçlanan istemsiz, genellikle tek taraflı motor aktivite ile karakterize nöbetler olarak tanımlanmaktadır. Bu nöbetlerde, gözlemlenen istemsiz motor aktivitenin kontralateral frontal kortekste birincil motor alan yakınındaki bir nöbet odağından kaynaklandığı varsayılmaktadır (De Risio ve Platt, 2013, s: 44).

1.3.2.1.2. Otonomik Aktiviteye Bağlı Fokal Nöbetler

Otonomik aktiviteye bağlı fokal nöbetler, midriyazis, hipersalivasyon, piloereksiyon, lakrimasyon, sık sık idrara çıkma, dışkılama, kusma, ishal ve belirgin karın ağrısı gibi bir veya daha fazla otonomik belirtiyi karakterize olarak ortaya çıkan fokal nöbetlerdir (Licht vd., 2002). Fenobarbitale yanıt veren hipersalivasyon, disfaji, tükürük bezi büyümesi ve özofagus spazmları birkaç köpekte bildirilmiştir ve bu durum fokal otonomik nöbetin bir biçimi olabilir (Gibbon vd., 2004; Stonehewer vd., 2000).

1.3.2.1.3. Sensorik Aktiviteye Bağlı Fokal Nöbetler

Sensorik aktiviteye bağlı fokal nöbetler, vücudun tanımlanmış bir somatosensoriyel bölgesiyle sınırlı parestezi (uyuşma, karıncalanma) gibi anormal duyumlara veya görsel halüsinasyonlara neden olarak ortaya çıkan fokal nöbetlerdir. Sensorik nöbetler, insanlarda somatosensoriyel ve özel duyuşal (görsel, işitsel, koku alma, tat alma ve vestibüler) olarak alt sınıflara ayrılmıştır. Aynı sensorik rahatsızlıkların hayvanlarda meydana gelmesi muhtemeldir, ancak bunların tanımlanması ve eşzamanlı EEG anormallikleriyle ilişkilendirilmesi oldukça zordur. Bu nedenle, havayı veya vücudun belirli bir bölgesini çiğneme ve/veya yalama, yüzü ovuşturma veya hayali nesneleri ısırma (sinek ısırma veya sinek yakalama) ile karakterize edilen epileptik nöbetler hakkında sadece varsayımsal sonuçlar elde edilebilir. Tekrarlayan 'sinek ısırma' epizotları, insanlarda meydana gelen fokal görsel ve duyuşal nöbetlere benzer şekilde, görsel korteksteki fokal sensorik nöbetlerin bir sonucu olabilir (Licht vd., 2002) veya bir tür kompulsif davranış bozukluğunu temsil edebilir (Rusbridge, 2005).

Fokal nöbetlerin sınıflandırılmasında da ILAE' nin belirlediği standartlar doğrultusunda belirli isimler verilmiştir. Bu sınıflandırma da etiyolojik ya da etkilenme bölgelerinin yanında hastaların bilincinin kaybolup olmadığı da yine değerlendirmede önemli bir kriter olmaktadır. Aynı şekilde burada belirlenen bilinç düzeyine göre fokal nöbetleri basit ya da karmaşık fokal nöbetler olarak sınıflandırmak mümkündür. Bilinç düzeyinin belirlenmesi zor olsa da gerek hasta sahibinden alınan anamnez bilgileri gerekse nöbet sırasında hastanın alınan video kayıtlarının incelenmesi bu durumu kolaylaştırmaktadır (Berendt vd., 2004).

1.3.2.2. Generalize Epileptik Nöbetler

Generalize epileptik nöbetler, her iki serebral hemisferde aynı anda şekillenen ani elektriksel derşarjı tanımlamaktadır. Motor belirtiler iki hemisferde birden başlar ve sıklıkla simetriktir. İktus sırasında sıklıkla bilinç değişiklikleri meydana gelir. Bu durum bilincin belli dönemlerde değişerek daha sonrasında tamamen bilinç kaybı ile karakterizedir. İnsanlarda en uygun yaş gurubu orta yaş hastalardır ancak daha erken ya da daha geç yaşta da nöbetler başlayabilir. Genellikle uyandıktan bir ya da iki saat içerisinde olma eğilimindedirler. Bu hastalarda yapılan fiziksel muayeneleri normaldir (Koutroumanidis vd., 2005).

Birincil generalize terimi veteriner hekimlik literatüründe generalize başlangıçlı nöbetleri tanımlamak ve bunları ikincil generalize (fokal olarak başlayıp daha sonrasında generalize hale gelen nöbetler) nöbetlerden ayırmak için kullanılmıştır. Bu durumda birincil terimi, nöbet etiyolojisine değil, nöbetlerin başladığı andan itibaren fokal ya da generalize olup olmadığına işaret eder (De Risio ve Platt, 2013, s: 42).

Kedi ve köpeklerde generalize epileptik nöbetler ağırlıklı olarak tonik, klonik veya tonik-klonik epileptik nöbetler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hastalar generalize epileptik nöbetlerde bilincini kaybeder. Bunun istisnası myoklonik nöbetlerdir. Bunun yanında salivasyon, ürinasyon ve defekasyonda meydana gelebilir (Berendt vd., 2015).

Generalize konvülsif epileptik nöbetler tek taraflı olmayan motor aktiviteye sahiptir. Bunlar;

- ☐ Tonik – klonik
- ☐ Tonik
- ☐ Klonik

- Miyoklonik (Genellike vücudun her iki tarafını da etkileyen sarsıntılı hareketler)

Konvülsif olmayan generalize epileptik nöbetler sınıflandırılmasında ise sadece;

- Atonik (Genellikle etkilenen hastada belirgin bir kas tonusu kaybı ile kendini gösterir).

1.3.2.2.1. Generalize Tonik – Klonik Nöbet

Eskiden grand mal olarak bilinen ancak günümüzde generalize tonik – klonik olarak bilinen nöbetler köpeklerde en yaygın karşılaşılan generalize nöbet çeşitidir (Berendt ve Gram, 1999). Bu nöbet döneminde hasta sahibi prodromu ya da aura dönemini fark etmeyebilir ve direkt olarak iktusu belirler. Süreleri ve klinik belirtileri değişkendir. Prodromal faz saatler ile günler sürebilir ve genellikle huzursuzluk, kaygı veya normal aktiviteleri gerçekleştirme konusunda isteksizlik ile karakterizedir. Aura, artan veya azalan dikkat, belirsiz bir nedene bağlı olarak basmakalıp duyuşal veya motor davranışları göstermesi ile karakterizedir. Bir tonik-klonik nöbetin iktal fazı, genellikle 10 ila 60 saniye süren (tonik faz) ekstremitelerin ve boynun hiperekstansiyonu ile sonuçlanan tüm kasların sürekli kasılması ile karakterize edilir. Hayvan yan tarafına düşer ve genellikle bilincini kaybeder. Solunum genellikle düzensizdir.

Tonik fazı, ekstremitelerin koordinasyonsuz, amaçsız, sarsıntılı hareketlerine ve çiğneme hareketlerine neden olan ritmik kas kasılmalarıyla karakterize edilen klonik faz izler. Ekstremitelerin koşma veya kürek çekme hareketleri gibi otomatik yapılan hareketler yaygın olarak ortaya çıkar. Klonik faz, tonik aktivite ile değişebilir. Hipersalivasyon, ürinyasyon ve defekasyon ayrıca midriyazis gibi otonomik belirtiler, sabit bir özellik olmasa da, generalize tonik-klonik nöbetleri olan köpeklerde yaygın olarak görülmektedir.

İktus genellikle 1-2 dakikadan daha uzun sürmez. İktal periyot sonrası meydana gelen postiktal periyotun süresi ve klinik belirtiler değişkendir. Köpek dinlenebilir ve hızla normal aktiviteye dönebilir veya kafa karışıklığı, oryantasyon bozukluğu, agresif davranış, huzursuzluk, uyuşukluk, derin uyku, açlık, susuzluk, defekasyon, ürinyasyon, ataksi, propriyoseptif yetersizlikler veya tepki yanıtlarında azalma semptomları gösterebilir. Bunların yanında 24 saat veya daha uzun süren geçici körlük durumları da oluşabilmektedir. İktal fazın süresi ve şiddeti genellikle post-iktal periyottaki semptomların şiddeti ya da süresi ile ilişkili değildir. Nöbet sonrasında kedi ve köpekler birkaç saat uyuyabilir (Licht vd., 2002).

1.3.2.2.2. Generalize Tonik Nöbet

Tonik nöbetler, fleksor kas gruplarında (eklem açıklığını daraltıcı kaslar) ani artan tonustan oluşan kısa nöbetlerdir. Bu nöbetler genelde 60 sn' den kısa süre görülür (Egli vd., 1985) Hastalar eğer ayaktaysa nöbet sırasında tipik olarak yere düşerler. Miyoklonik nöbetlere oranla bu nöbetler daha uzun sürer. Tonik nöbetlerde elektromiyografik aktivite önemli ölçüde artar. Tonik nöbetler sırasında bilinç bozukluğu meydana gelir, ancak kısa nöbetlerde değerlendirilmesi zor olabilir. Tonik nöbetler, mental algıda gerilik ve EEG' de yavaş diken dalga kompleksi ile karakterize olan Lennox-Gastaut sendromu olan hastalarda yüksek oranda görülür (Crumrine, 2002; Markand, 1977). Yukarıda bahsi geçen tonik nöbetler bu hastalarda geceleri daha ağır seyreder.

1.3.2.2.3. Generalize Klonik Nöbet

Klonik nöbetler, aynı kas gruplarını içeren, uzun süreli, düzenli olarak tekrarlayan, ani, kısa, istemsiz kasılmalarla karakterize bir nöbet çeşididir. Bilinç bozukluğu ve otonomik belirtiler diğer nöbet türlerinde olduğu gibi klonik nöbetlerde meydana gelebilir. Nöbet öncesi dönem tonik-klonik nöbette belirtilen döneme benzer olarak şekillenir.

Köpeklerde ve kedilerde tek başına tonik veya klonik nöbetler nadiren bildirilmektedir (Heynold vd., 1997; Licht vd., 2007; Schwartz-Porsche ve Kaiser, 1989).

1.3.2.2.4. Generalize Miyoklonik Nöbet

Miyoklonik nöbetler, belirli bir bölgedeki kaslara veya kas gruplarına etki eden, kısa, istemsiz ve şok benzeri kasılmalarla kendini gösterir. Bu tip nöbet, Lafora hastalığı ile bağlantılı olarak minyatür tel saçlı Dachshund, Beagle ve Basset tazi köpeklerinde bildirilmiştir (Gredal vd., 2003; Jian vd., 1990).

Klinik olarak baş, boyun ve torasik uzuvlarda sık sık hayvanın geriye doğru oturma veya yatma pozisyonuna düşmesine neden olacak kadar tekrarlayan, kısa miyoklonik kasılmalar ile karakterize edilir (Davis vd., 1990; Schoeman vd., 2002). Miyoklonik nöbetler kendiliğinden veya görsel (ışık dahil), dokunsal veya işitsel uyaranlara yanıt olarak ortaya çıkabilir (Webb vd., 2009). Kedilerde de miyoklonik nöbetler bildirilmiştir (Schwartz-

Porsche, 1989). Miyoklonik kasılmalar nöbet haricinde başka sebeplerle de oluşabileceğinden, kasılmaların belirlendiği her hasta epilepsi olarak değerlendirilmemelidir.

1.3.2.2.5. Generalize Atonik Nöbet

Atonik nöbetler; başın, bir ekstremitenin veya tüm vücudun genellikle 1-2 saniye veya daha fazla süren ani postural tonus kaybı ile karakterize edilir. Nöbet süresinde bilinç kaybı yaşanabilir. Bu tip nöbet köpeklerde rapor edilmiştir (Platt ve Olby, 2014, s: 98) ve norkolepsi/katapleksi ve senkoptan ayırt edilmesi gerekir. Yapısal epilepsili bir kedide çökme, bilinç kaybı ve minimal ekstremita hareketleriyle karakterize genelleştirilmiş nöbetler ve bir tür atonik nöbet aktivitesini temsil edebilir. Ancak, bu durumun başka sebeplerle ortaya çıkacak atonilerden ayırt edilmesi gerekmektedir (Barnes vd., 2004).

1.4. Epilepsi İlişkili Beyin Bağlantıları ve Bunların Organizasyonu

Eski yıllardaki bilgilere göre epileptik nöbetlerin genellikle ön beyin aracılı olduğu düşünülmekteydi. Epileptik nöbetlerin yalnızca ön beyin aracılı bir olay olduğu veya yalnızca ön beyin işlev bozukluğundan kaynaklandığı fikrinin son zamanlarda doğru olmadığı belirlendi. Uyarılan nöronlar, senkron halinde diğer nöronları da uyarak epilepsi gelişir. Nöronal sinyallerin yayılması, beynin çeşitli bölgelerinin de işe dahil olması ve anatomik bağlantıları yoluyla gerçekleşir.

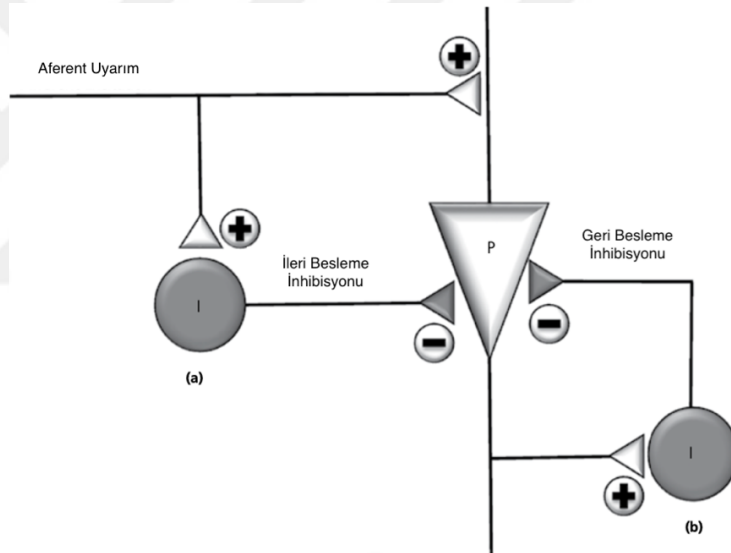
Genel olarak bir değerlendirme yapılacak olursa, serebral korteks ve hipokampusu da içine alan telensefalon epileptik uyarılabilir bölgelerdir; ancak epileptik nöbetler, amigdala gibi subkortikal yapılardan da kaynaklanabilir. Bunun yanında retiküler formasyon ve beyin sapı da kortikal uyarılabilirliği etkilemektedir. Beyinde bulunan sinir ağları arasındaki bağlantılar, odaksal ve görece daha kolay kontrol edilecek bir sorunun daha uzak bölgelere yayılmasına izin vererek, diğer sinir ağlarının da eş zamanlı olarak harekete geçmesini sağlar (Saunders, 2015, s: 36).

İktogenez, epileptik hastalarda interiktal periyottan iktusa geçiş sürecini tanımlar. Bu süreçler, nöbetleri tahmin etmek ve hatta bunları önlemek için fırsatlar sağlayabilen spesifik klinik belirtiler ve farklı bir elektrofizyoloji ile karakterize bir preiktal durumu belirtir (Blauwblomme vd., 2014). Beyin yapıları arasında, iktogeneze katkıda bulunan doğal

özellikle belirli yerel anatomik bağlantılar vardır. Beynin iki ana epileptojenik ağı, neokorteks ve limbik sistemi içerir.

1.4.1. Neokortikal Bağlantılar

Çoğunlukla neokorteks, talamustan ve diğer kortikal yapılardan bilgi alır. Buna örnek olarak talamusu atlayan birincil koku alma korteksi verilebilir. İleri besleme ve geri besleme inhibisyonu, merkezi sinir sisteminin en yaygın elektriksel etkileşimleridir (Şekil 1.1). Büyük nöron demetleri aynı zamanda veya aynı frekansta inhibe edildiğinde, uygun aktive edici uyarım ile aynı anda uyarılmaya hazır hale gelirler ve böylece senkronizasyon potansiyeline sahip olurlar. Bu sebeple inhibisyon aktivasyon ile sonuçlanabilmektedir (Trevelyan ve Schevon, 2013).



Şekil 1.1. İleri ve geri yönlü besleme ile nöronlar sinir uyarımı (Sanders, 2015)

GABAerjik internöronlar, hem neokortekste hem de hipokampüste ileri besleme ve geri besleme inhibisyonu sağlayan önemli faktörlerdir. Bu engelleme, bireysel bir nöronun afferent senkronizasyon girdisine verdiği yanıtı güçlendiren bir durumdur.

Senkronize deşarjlar ve yüksek frekanslı salınımlar (HFO) oluşturma yeteneği, subkortikal girdiden neokortekse yanıtların toplanmasına ve artmasına yol açabilir. Bu normal afferent girdi, anormal talamik geçiş dokusundan yayılmanın aksine, neokorteksin anormal bir epileptojenik alanı üzerinde hareket ederse epileptiform aktiviteyi indüklemeye potansiyeline

sahiptir (Gloor vd., 1977). HFO'lar boşluk kavşağı aracılı kalsiyum dalgaları yoluyla beyin boyunca yayılabilir (Traub vd., 2001). Bu sebeple gelecekte gap denilen hücresel alanda uyarılabilirliği sınırlayan bağlantı blokerleri, nöbetleri durdurmada önemli bir role sahip olabilir (Sefil vd., 2012).

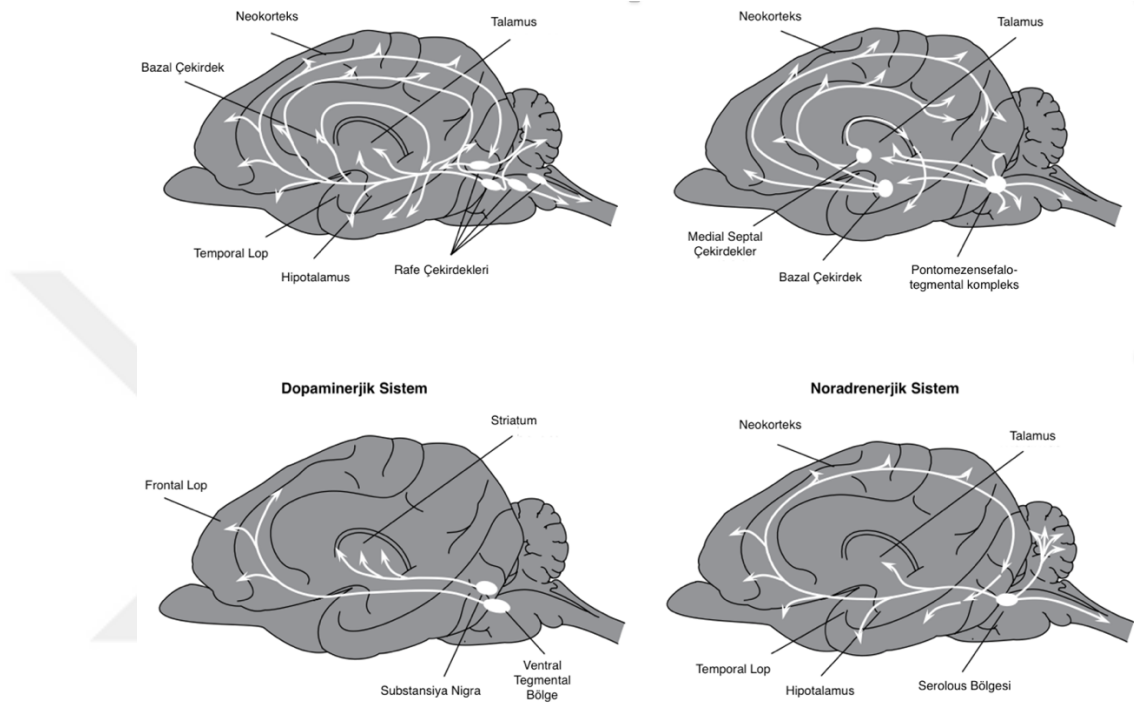
1.4.2. Subkortikal Bağlantılar

Kindling, sinir sistemindeki davranışsal ve sinaptik plastisitenin temel bir paradigmasıdır. Kindling'de, başlangıçta hiçbir davranışsal tepki uyandırmayan zayıf bir uyarının tekrar tekrar uygulanması, zaman içinde giderek daha dramatik davranışsal nöbetlere ve nihayetinde genelleştirilmiş tonik-klonik aktiviteye yol açar. Bir kez nöronların uyarılma işlemi gerçekleştiğinde bu durum kalıcı bir hale gelir ve bu sebeple yıllar sonra bile bu hastalar aynı uyarılarla uyarıldığında nöbet geçirmeye başlayabilir (Goddard vd., 1969). Bahsi geçen durum sinir sistemindeki farklı bölgelerin uyarılması ile oluşabilmektedir (Goddard vd., 1969; McIntyre vd., 1982). Fakat bu uyarımlara en yatkın yapının amigdala olduğu öne sürülmektedir. Epileptogenezis çalışmalarında standart olarak bazolateral amigdala elektriklerle uyarılarak nöbet oluşturulur (McIntyre vd., 1982). Bu epileptojenik aktivitenin diğer merkezlere yayılması sonrasında hastanın davranışlarına ciddi anlamda etkisi olduğu görülmüştür.

Amigdala anatomik olarak bazal çekirdeklerle ilişkilidir. Deneysel olarak, uzayan nöbetler uzun süredir amigdalanın uyarılmasıyla oluşturulmuştur. Amigdalanın hipotalamus, septal bölge, ön beyin, koku alma alanları ve beyin sapı ile götürücü ve götürücü bağlantıları vardır. Amigdala ritmik olarak uyarılırsa, uyarın kesilmesine rağmen, hipokampusta devam eden uyarılma sonucunda status epileptikus ile sonuçlanan bir etki ortaya çıkarır (McIntyre vd., 1982). Kindling klasik olarak hipokampusta amigdalanın eşik altı fokal nöbetler yaratmak için uyarılmasıyla gösterilir, bu da sonunda belirli bir uyarana karşı epileptik tepkide ilerleyici, güvenilir, kalıcı bir artışa yol açar (Goddard vd., 1969). Amigdaladaki hücre gövdelerinin yapıdan geçen lifleri koruyan kainik asit tarafından yok edilmesi, çıra oluşumunu engellemez. Bu nedenle, amigdalanın epileptojenik etkilerinin, amigdala içinde bulunan intrinsek hücrelerin aksine, buradan hipokampa geçen liflere bağlı olduğundan şüphelenilmektedir (Kaneko vd., 1981).

Neokorteks ayrıca ilgili birincil nörotransmitter tarafından düzenlenen diğer subkortikal yapılardan da girdi alır (Şekil 1.2):

- Dopaminerjik: Substantia nigra ve ventral tegmental alan
- Noradrenerjik: Locus coeruleus ve nükleus subcoeruleus
- Serotonerjik: Rafe çekirdeği
- Kolinerjik: Yanal dorsal tegmental, pedüncülopontin retiküler ve bazal ön beyin çekirdekleri



Şekil 1.2. Beyindeki nörotransmitterlerin iletim yollarının şematik gösterimi (Sanders, 2015)

1.4.3. Beyin Sapı Bağlantıları

İlk olarak, Penfield ve Jasper (1954), tarafından generalize nöbetlerin iktiyogenezinde beyin sapının etkisinin olduğu fikri ortaya atıldı. Generalize bir nöbetin beyin sapı retiküler oluşumundaki bir konumdan yayılabileceği fikri, o zamandan beri, öncelikle genetik olarak epilepsi eğilimli fareler (GEPR-9) kullanılarak gösterildi. GEPR-9 fareleri, odyojenik generalize nöbetlere karşı hassastır (Grillner ve Jessell, 2009).

Belirli ses uyarımlarının sonunda ortaya çıkan yani odyojenik generalize nöbetler, generalize hale gelmeden önce beyin sapı ve subkortikal alanlardan köken alabilmektedir. Bu modelde, koklear çekirdek yoluyla yayılan bir ses uyarısı, GABA aracılı inhibisyonun, alt

kollikulus nöronal yollar üzerinde geniş seviyelerde uyarıya sebep olarak odyojenik generalize nöbete yol açtığı belirlendi (Grillner ve Jessell, 2009).

Aşırı nöronal uyarılmanın, beyin sapı ve omurilikte bulunan bölgesel beyin sapı lokomotor ağının aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (Grillner ve Jessell, 2009). Genelleştirilmiş tonik-klonik nöbetlerin fiziksel özellikleri, beyin sapındaki lokomotor aparatı içeren aşırı nöronal aktivitenin bir tezahürüdür. Bilinildiği üzere, neokorteks ve hipokampustan beyin sapına kadar çok sayıda karşılıklı bağlantı vardır (Sanders, 2015, s: 40).

1.4.4. Limbik Bağlantılar

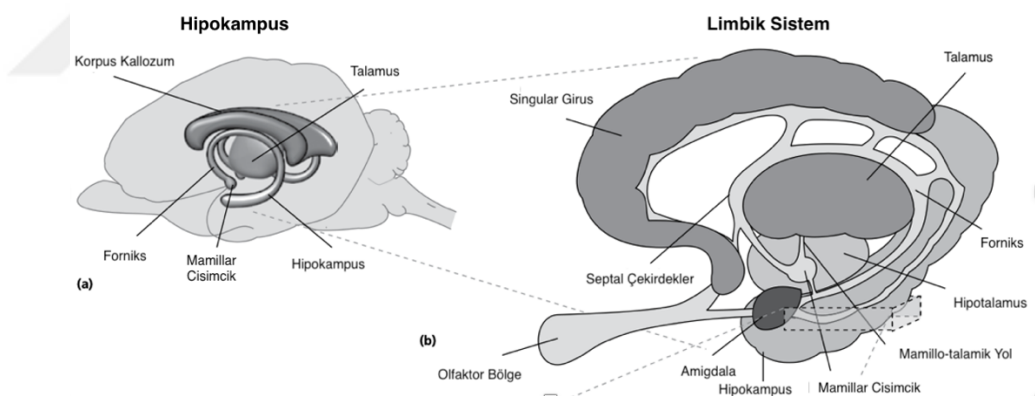
Duygular, birbirleriyle işikili nöron gruplarının ceza ve ödül mekanizmasını kullanarak oluşturdukları bir beyin işlevidir (LeDoux, 2009). Davranışsal ödüllendirme koşulları, insan primatları da dahil olmak üzere hayvanlar tarafından memnuniyet, rahatlık veya esenlik getiren olumlu bir sonuç elde etme arayışında ifade edilen belirli tepkileri güçlendirir. Temel bir kural olarak hayvanlar kendine zararlı olduklarını düşündükleri durumlardan ve etkenlerden kaçınırlar. Yapılan nörobilim çalışmaları ile insanlarda duygulara neden olan yapılar belirlenmiştir. Şu anda duygusal süreçlerin çoğuna aşağıdaki alanların katıldığı kabul edilmektedir: prefrontal korteks, amigdala, anterior singulat korteks, hipokampus ve insula (Roxo vd., 2011).

Prosensefalon (ön beyin), mezensefalon (orta beyin) ve rhombensefalon (arka beyin), insan sisteminin erken embriyonik gelişimi sırasında oluşan üç ana beyin yapısıdır (Nieuwenhuys, 1996). Ön beyin, telensefalon ve diensefalon tarafından oluşturulur. Telensefalon, beyin oluşturmak için olgunlaşan insan merkezi sinir sisteminin en kranial bölgesidir. Telensefalonun veya palyumun dorsal kısmı serebral kortekse dönüşürken, ventral telensefalon veya subpallium bazal ganglionları oluşturur. Diensefalon, talamus, metathalamus, hipotalamus, epithalamus, prethalamus veya subthalamus ve pretectum'u kapsar. Orta beyin merkezi olarak serebral korteksin altında ve ponsun üzerinde bulunur. Tektum, tegmentum, ventriküler mezoselya ve serebral pedinkülleri içerir. Miyelensefalon ve eşkenar dörtgen adı verilen ek alt birimlerle birlikte pons veya metensefalon, omuriliğe geçişi temsil eden eşkenar dörtgeni (veya arka beyin) oluşturur (Nieuwenhuys, 1996).

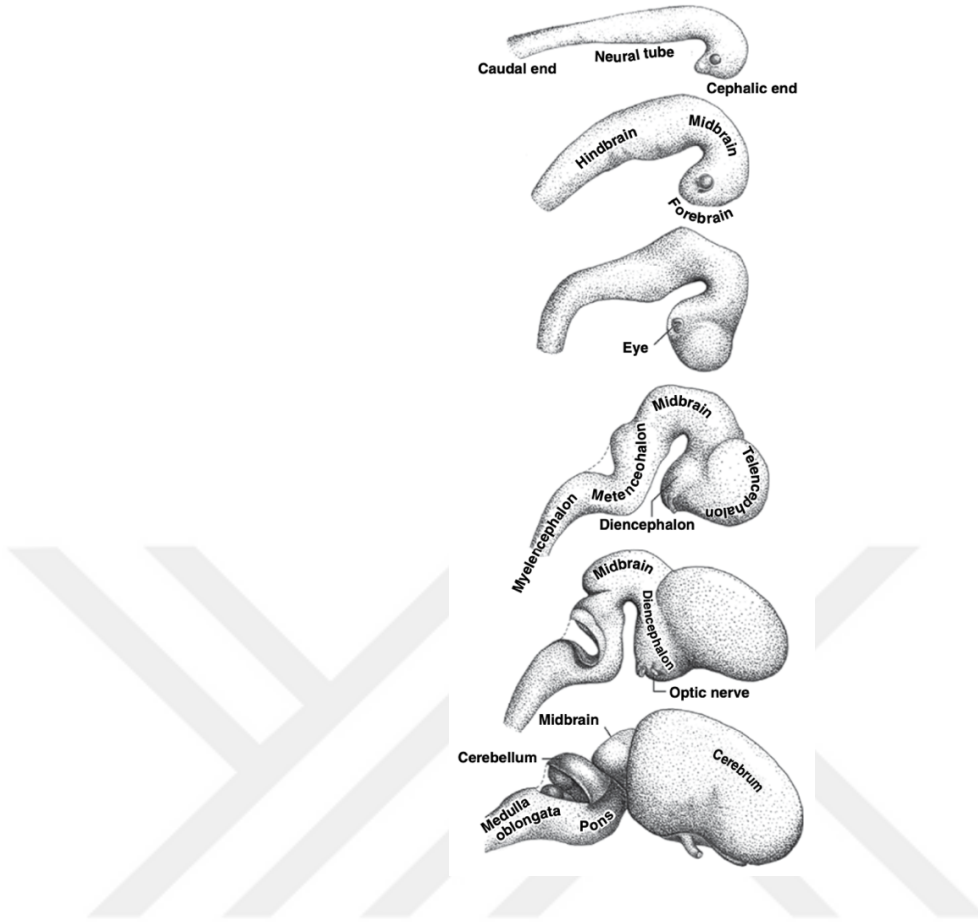
Mezensefalon, diensefalon ve telensefalonun bazı bölgeleri, limbik sistem olarak adlandırılan benzersiz bir işlevsel kompleks olarak düşünülebilecek şekilde, yapısal ve

işlevsel olarak birbiriyle ilişkilidir (Nieuwenhuys, 1996). Genel olarak, bu sistem, bireyin ve türlerin hayatta kalmasını garanti altına almak için uygulanan süreçlere doğrudan katılım ile karakterize edilir (Şekil 1.3 ve 1.4) (Nieuwenhuys, 1996, Brodal 1982, Isaacson 1982).

Medial korteks, oval şeklinden dolayı Broca (1824-80) tarafından "büyük limbik lob" olarak adlandırılmıştır. Bu bölgeye limbik demesinin sebebi Fransızca'da limbique teriminin çember anlamına gelmesidir. Bununla birlikte limbik lob; koku alma süreciyle bariz bir şekilde ilgilenmesi ve koku almanın ürettiği davranışlar nedeniyle koku alma beyni anlamına gelen rinensefalon olarak anılmaya başlandı (DeBoux, 1996). Limbik sistem kavramını anlamak için, kökeninin izini sürmek zor olan rinensefalon terimini anlamak önemlidir. Terim ilk olarak Saint-Hillarie tarafından tek gözlü bir canavarı adlandırmak için kullanıldı. Kısa bir süre sonra, Owen (1804-1902) nöroanatomik bağlamda serebral burun anlamına gelen terimi koku soğancığına ve pedinküle atıfta bulunarak kullandı (Lautin, 2002). Daha sonra Turner (1832–1916), anlamını piriform lobu içerecek şekilde genişletti. Aslında, bazı sinirbilimciler limbik yapıların birçoğunu, tamamen telensefalonla sınırlı olan rinensefalonun bütünleyici parçaları olarak kabul ederler (Nieuwenhuys, 1996).



Şekil 1.3. Bir köpekte limbik sistemin yapısal elemanlarının gösterimi (Sanders, 2015)



Şekil 1.4. Beynin alt bölümlerinin zamana bağlı gelişim şeması (Uemura,2015)

Limbik sistemin duyguların kortikal temsilinden sorumlu olduğuna dair ilk kanıt, 1939'da Chicago'da Kluver ve Bucy'nin maymunlarda amigdala ve hipokampal oluşum da dahil olmak üzere temporal lobların iki taraflı olarak çıkarıldığını gösterdiğinde elde edildi. Limbik olmayan temporal korteks olarak aşırı davranışsal bir sendrom üretti (Roxo vd., 2011).

Temporal lobektomiden sonra, şimdiye kadar agresif olan maymunlar uysal hale geldiler ve azalmış duygusal eşik sergilediler. Ancak bunun yanında normalde yemek istemeyecekleri nesneleri yemek istediklerine dair davranışlarda bulunmuşlardır. Ayrıca lobektomi sonrasında hayvanların görsel uyaranlara karşı farkındalıklarının azaldığı belirlendi ve bu nedenle normalde tanıdıkları nesneleri tanıyamadıkları fark edildi (Hayman vd., 1998; Nahm, 1997). O zamanlar bu sendrom, savunucuları tarafından "temporal lob sendromu" olarak adlandırılıyordu. Günümüzde bu sendrom Kluver-Bucy sendromu olarak anılmaktadır.

Papez ve MacLean, yirminci yüzyılın başlarında yapılan bir dizi deneyden yola çıkarak, limbik sistem ile insanlarda gözlemlenen duygusal değişimler ilişkilendirdiler (Roxo vd., 2011). 1937'de Amerikalı nöroanatomist Papez, hipotalamus ile mesial serebral korteks

arasındaki karşılıklı anatomik ağlar yoluyla dolaşan bilgi akışının bir sonucu olarak duygu oluşumuna sebep olan bir serebral bağlantı devresini (Papez Devresi) tanımladı (LeDoux, 2009; Papez, 1937). Papez'e göre, duysal süreci yöneten nöral yollar iki şekilde yol izler. Bunlardan ilki hipotalamik aktivite ile doğrudan hipokampus ve singulat grus yoluyla, diğeri ise dorsal talamus aracılı lateral korteks yoluyla gerçekleşmektedir.

Papez Devresi Mclean' dan farklı olarak lokomotor, anımsatıcı ve çağrışımsal fonksiyonları yerine getiren bölgeleri de bu sisteme dahil etmektedir. Bir bilginin uzun süreli hafıza olarak kaydedilmesi için Papez devresinden geçmesi gerekir, çünkü yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu devrenin zarar görmesi geçici ya da kalıcı hafıza kaybına neden olmaktadır (Papez, 1937).

Limbik sistem kavramı daha sonra Amerikalı doktor ve sinirbilim uzmanı MacLean tarafından yeniden tanımlanarak; "limbik" terimini yalnızca nöroanatomik yolların bir bütünü olarak değil, duysal ve duygusal işleyişlere katılan bütün yapıları dahil etmiştir. Bu sonuçlara varmak için Papez ve Cannon-Bard'ın teorilerini Kluver ve Bucy'nin keşifleriyle birbiri ile ilişkilendirmiştir. MacLean, rinensefalik bölgelerin uyarılmasının, solunum paterni, kan basıncı ve kalp atış hızındaki değişiklikler gibi otonomik reaksiyonlar ürettiğini kaydetti. Sonuç olarak, rinensefalonu "iç organ beyin" olarak adlandırdı ve hipertansiyon, astım ve peptik ülser gibi bozukluklarla ilişkili olabileceğini belirtti (LeDoux, 2009).

MacLean'a göre hipokampus, visseral beynin çekirdeğiydi. Daha sonra, sadece anatomik bir sistem olmak yerine işlevsel bir sistemi karakterize etme niyetiyle, visseral beyni belirtmek için "limbik sistem" terimini icat etti (MacLean, 1952). Bu şekilde talamus, hipotalamus, hipokampus ve singulat korteks gibi daha önce tanımlanan Papez Devresi yapılarına amigdala, septum ve prefrontal korteksi ekledi.

MacLean, sosyal davranışların ifadesinin neokorteksin evrimsel gelişiminde merkezi bir işlevi olduğunu öne sürdü. Broca'nın limbik ve koku alma yapıları arasındaki ilişkiye yaptığı vurguya rağmen, MacLean başlangıçta koku alma sisteminin insan türünün gelişimi için gerekli olmadığını düşündü (Lambert, 2003; MacLean, 1990). Papez devresinin duygusal davranışların kontrolünde oldukça önemli bir rol oynayan bir yapıyı temsil ettiği anlaşıldı. MacLean ayrıca limbik yapıların, somatik işlevlerden sorumlu alanlar ile yakından ilişkili olduğunu belirlemiştir (Lambert ve Gerlai, 2003).

1.4.5. Epileptik Nöbetlerin Beyin Dışı Nedenleri

Elektrokimyasal stabilitenin korunması sodyum/potasyum/ATPaz pompasına bağlı olduğu bilinmektedir. Bu sebeple, serebral oksijen veya glikoz metabolizmasındaki herhangi bir sistemik değişiklik membran kararsızlığına yol açabilir. Sodyum/potasyum ATPaz pompasında meydana gelen sorular; zar potansiyelinin eşiğe yaklaşmasına ve bu sebeple aşırı uyarılabilirliğe yol açar. Bu uyarılabilirliğin temel sebebi ise potasyumda meydana gelen değişimlerdir. Çünkü potasyum nöronal zar boyunca güçlü bir iletkenidir (Silverman ve Lindskog, 1998).

Vücuttan hepatik ya da renal yollarla atılmayan metabolizma artıklarının toksik yan ürünleri nöronların yapısını bozarak o nöronun ölmesine sebep olabilir. Sistemik asit-baz durumundaki dengesizlikler, yüksek oranda düzenlenmiş hücresel mikro çevrenin bozulmasına yol açabilir. Glial hücreler, asit-baz durumundaki değişiklikleri katalizleme görevi gören karbonik anhidraz kullanımı yoluyla tampon görevi görür. Karbonik anhidraz ile beraber su ve karbondioksit birleşerek bikarbonata çevrilir (Silverman ve Lindskog, 1998).

Serebral dolaşımda bozukluk oluşturabilecek, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, polisitemi ve hipertrigliseridemideki gibi hastalıkların çoğu, merkezi sinir sisteminde de hasara neden olarak nöbet aktivitesini tetikleyebilir. Alkaloz nöronal hipereksitabiliteye neden olurken asidoz ise tam tersi şekilde etki ederek nöronları inhibe eder (Casey vd., 2010; Ruusuvaori vd., 2010).

Nöbet oluşumuna katkıda bulunan çoğu mekanizme aslında beyinin kendi içinden değil de nöronların yapısını bozabilecek çevresel etkilere meydana gelmektedir. Sonuç olarak, epileptik nöbetler muhtemelen normal beyin homeostazındaki çok faktörlü bir değişiklikten kaynaklanmaktadır ve ne yazık ki şu anda terapilerin çoğu, nöbetlerin nedeninin çözülmesine yönelik değil, önlenmesine yöneliktir (Sanders, 2015, s:43).

1.5. Epilepside Nörogörüntüleme

Veteriner hekimlik pratiğinde epilepsi, köpeklerde en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir. Epilepsinin popülasyon içerisindeki prevalansı yaklaşık % 0,62 ila 0,75 arasındadır (Heske vd., 2014; Kearsley-Fleet vd., 2013). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) temel bir tanı yöntemi olarak kabul edilir, ancak idiyopatik epilepsi tanısında ve

tanının güvenilirliği mevcut teknoloji ve yorumlamadaki uzmanlıkla sınırlı olduğundan özgüllüğü sınırlıdır. ILAE, idiyopatik epilepsiyi, ağırlıklı olarak genetik veya genetik olduğu varsayılan ve hiçbir büyük nöroanatomik veya nöropatolojik anormallik olmayan bir epilepsi olarak tanımlar (Shorvon, 2011). Bu nedenle, varsayılan olarak, idiyopatik epilepsili bir hayvanın MRG incelemesi normal olmalıdır. Bu durum beşeri hekimlikte MRG-negatif olarak değerlendirilir (Rusbridge vd., 2015).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nöbet aktivitesinin iktal ve erken postiktal evrelerinde nöbet kaynaklı değişikliklerin tanımlanmasına yardımcı olmaktadır (Kearsley-Fleet vd., 2013). Bu değişikliklerden sorumlu patofizyoloji tam olarak anlaşılamamıştır. Öne sürülen görüşlere göre nöbet aktivitesi sırasında aktive olan bölgede glikoz ve oksijen tüketimi artar. Bunun sonucunda bu ihtiyacı gidermek amacıyla aktive olan bölgede hiper-perfüzyon meydana gelmektedir (Wall vd., 2000). Ancak, uzayan nöbet periyotlarında sürekli iktal aktivite devam ederse, bu telafiyi sağlayan mekanizmalar artık yetersiz kalır. Sonuç olarak, ihtiyacı karşılanamayan bu bölgede hipoksiye, laktik asidoza ve hücrel homeostazın bozulmasına neden olarak, hücrel ödeme ve artan membran geçirgenliğine yol açar. Metabolik değişikliklerin art arda sıralanması, daha sonra sitotoksik ve vazojenik ödem oluşumuna yol açar. Tanımlanabilir değişikliklerin oluşumunun özellikle iktal aktivitenin süresine bağlı olduğu görülmüştür (Requena vd., 2019).

MRG, veteriner ve beşeri alanda beynin görüntülenmesi için altın standarttır. MRG, mükemmel yumuşak doku çözünürlüğü ve dokular arasındaki kontrast ile beyin üç boyutlu görüntüsünü sağlar. Nöbet bozukluğu ile başvuran tüm hastalarda MRG önerilir. MRG, varsayılan bir tanının doğrulanmasına veya epileptik nöbetlerin sağaltım edilebilir bir nedeninin gözden kaçırılmadığından emin olunmasına olanak tanır. Manyetik rezonans görüntüleme sırasında belirli kısıtlar bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi anestezi komplikasyonları, MR çekimi sırasında sorun olacak implantların bulunması ya da ekonomik sorunlar çekimi engelleyebilir. MRG, klinisyenin beyin yumuşak dokularını "görmesine" ve beyni epileptik nöbetlerden sorumlu olabilecek yapısal anormallikler açısından analiz etmesine olanak tanır. MRG belirli durumlarda kullanılmalıdır. Bunlar; fokal nöbetlerin başlangıcı, generalize nöbet başlangıcı, kalıcı nörolojik bozukluklar, ilaç ile nöbet kontrolünde yaşanan zorluklar, nöbet kontrolünde meydana gelen sorunlar ve nöbet paterninde meydana gelen değişiklikler ve evcil hayvanların sahiplerinin endişe faktörüdür (Sanders, 2015, s: 107).

Epileptojenik lezyonları tespit etmek teknik olarak daha kolay olsa da ekonomik olarak bu değerlendirme oldukça zordur. 3 tesla (3T) MRG sistemleri ile görüntüleme ve lezyonları belirlemek daha kolaydır. Örneğin, mesial temporal sklerozis (Craven, 2011) ve migrasyon bozuklukları (Kuzniecky, 1991) gibi belirsiz lezyonların belirlenmesinde üstündür. Bununla birlikte, bu teknoloji çoğu kurum için maliyetlidir ve bu sebeple genellikle çekimler 1T MRG ile alınmaktadır (Konar ve Lang, 2011). MRG negatif hastalarda lezyonları tespit etmek için başka teknolojilerin kullanılması gerekebilir. Görüntülerin elde edilmesi sonrası MRG verilerini işleme yöntemleri, insanlarda önceden saptanamayan veya gözden kaçan anormallikleri tanımlamıştır (Vasta vd., 2015). Bu büyük ölçüde, cerrahi olarak rezeke edilebilir bir lezyonun keşfedilmesinin, mesial temporal lob bölgesindeki hipokampus anormallikleri dahil olmak üzere insan ilaca dirençli fokal epilepside prognozu önemli ölçüde iyileştirdiği gerçeğine dayanmaktadır. Sonuç olarak, MRG negatifse, epileptojenik lezyonun lokalize edilmesine yardımcı olmak için, örneğin fonksiyonel MR görüntüleme ile daha fazla çalışma yapılması gerekir (Ding vd., 2014; Haneef ve Chen, 2014).

Beyin atlasları, nörobilimsel çalışmalar sırasında farklı beyin alanlarının tanımlanması için gereklidir. Köpeklerle ilgili geliştirilen beyin atlasları makroskobik veya mikroskobik beyin atlasları olarak iki şekilde ifade edilebilir. Bunlardan makroskobik olan beyin atlasları genellikle bir numuneden enine kesitler olarak veya makroskopik yapısal görüntüleme yöntemlerinin (örneğin; bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme) kullanımı ile oluşturulur (Böttcher vd., 1999; Park vd., 2014). Mikroskobik atlaslar ise beyni histolojik düzeyde göstermeye odaklanır (Palazzi, 2011). Geçtiğimiz yıllarda, kemirgenler (Nie vd., 2013; Schwarz vd., 2006), tavşanlar gibi çeşitli türler için uzamsal olarak normalleştirilmiş nörogörüntüleme veri setlerinin analizine yardımcı olmak üzere farklı hayvanlar için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) şablonları ve etiket haritaları oluşturulmuştur (Muñoz-Moreno vd., 2013). Bunun yanında, koyun (Ella ve Keller, 2015; Nitzsche vd., 2015), ipek maymunu (Hikishima vd., 2011), köpek (Datta vd., 2012; Nitzsche vd., 2019) veya makaklar (Adluru vd., 2012; Reveley vd., 2017; Seidlitz vd., 2018). Üzerine oluşturulan nörogörüntüleme atlasları da mevcuttur. Dijital kortikal atlaslar sayesinde elde edilen veriler 3 boyutlu olarak görüntülenebilir ve MRG verilerinin kantitatif analizi için kritik bir bileşen olan hesaplamalı işleme yapmayı ve verilerin doğru bir şekilde dönüştürülmesine olanak sağlar (Johnson vd., 2020).

Oftalmolojik ve nörolojik hastalık modeli olarak köpek modellerinin kullanılması son yıllarda tekrar uygulanabilir bir teknik olarak göz önüne gelmiştir. Köpek, kalıtsal retina

hastalığı (Miyadera vd., 2011) ve bu bozuklukların gen terapötik tedavisi için önemli bir model sistem haline gelmiştir (Beltran vd., 2012; Komaromy vd., 2010). Köpekler yaşa bağlı bilişsel işlev bozukluğu yaşadıkları için bunlar da insan çalışmalarında Alzheimer Hastalığı ile oldukça benzer bir model oluşturmaktadır (Gonzalez-Martinez ve ark, 2011). Köpekler, sosyal bilişsel aktivitenin anlaşılması için temel bir modeli olmaya devam etmektedir. Köpeklerde yapılan son davranışsal çalışma, farklı köpek ırklarında ipuçlarını izleme (Teglas vd., 2011), işaret etme hareketleri (Miklosi ve Soproni, 2006) ve hatta kelime öğrenme (Kaminski vd., 2004) gibi bilişsel becerilerin kapsamını (ve değişkenliğini) incelemiştir. Davranış ve duysal fonksiyona olan bu ilgi, köpek beynini incelemek için fonksiyonel ve anatomik manyetik rezonans görüntüleme kullanan az sayıda ama giderek artan sayıda çalışmaya yol açmıştır (Datta vd., 2012).

1.5.1. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI)/ Traktografi

Difüzyon tensör görüntüleme (DTI), beyaz maddenin lifli mikro yapısı ve doku organizasyonu hakkında üç boyutlu bilgi sağlayan bir MRG tekniğidir (Basser ve Jones, 2002; Sivakanthan vd., 2016). Bir DTI veri kümesi, difüzyon ağırlıklı (DW) MR görüntülerinin bir koleksiyonudur ve benzer şekilde MR kontrastı olarak su difüzyonunu kullanır (Hespel ve Cole, 2018). MR sinyali, suyun gradient bir manyetik alan içinden difüzyonu sayesinde oluşmaktadır. DTI her voksel için üç boyutlu bir yayılma vektörü elde eder. Bu yön bilgisi, beyindeki beyaz cevher yollarının anatomisini tahmin etmek için kullanılabilir. Tekdüze bir ortamda, su molekülleri izotropik olarak yayılır. Bununla birlikte, merkezi sinir sistemi (MSS) beyaz cevherdeki nörolamella, su difüzyonuna karşı fiziksel bir empedans görevi görür. Su, beyaz cevher lif demetlerine paralel bir yönde daha kolay yayılır (anizotropik yayılım) ve bu liflere dik herhangi bir doğrultuda engellenir. Bu nedenle DTI' den toplanan yön bilgisi, in vivo olarak beyinde beyaz cevherin yol haritasını oluşturabilir (Concha vd., 2005; Sivakanthan vd., 2016).

Voksel-wise analizi (VWA) ve trakt tabanlı mekansal istatistikler (TBSS), beyindeki mikroyapısal değişikliklerin paternlerini tespit etmek için DTI çalışmalarında en sık kullanılan iki veri analizi yöntemidir. VWA tipik olarak bölgeye özgü veya tüm beyin için patolojik değişikliklerin varlığındaki anormallikleri lokalize etmek için voksel bazında karşılaştırma yapar. TBSS ise, beyaz cevherdeki ana fiber yolları ve fiber alanları üzerindeki bozuklukları lokalize eder, hassas ve gözlemci bağımsız bir yöntemdir (Smith vd., 2006).

DTI traktografisi gibi ileri nörogörüntüleme teknikleri, idiyopatik epilepside beyaz cevher fiberleri ve lif demetlerindeki anormallikleri ortaya çıkaran bir tekniktir. Yapılan çalışmalarda insanlarda idiyopatik epilepside talamik ve korpus kallosum anormallikleri tanımlanmıştır, ayrıca frontal, temporal ve oksipital bölgelerde de yaygın beyaz cevher değişiklikleri bildirilmiştir (Correa vd., 2017; Focke vd., 2014).

DTI traktografi, insanlarda epilepsi ile ilgili yapılan çalışmalara yeni bir boyut getirmiş ve nöbetlerin sebebinin beynin mikro yapısındaki bozukluklarla ilişkili olarak bağlantıyı sağlayan fiberlerde ve fiber demetlerinde azalan anizotropi nedeniyle oluşabileceğini göstermiştir (Rutland vd., 2018). İlaça direnç gösteren idiyopatik epilepsilerde, epileptik odağın cerrahi olarak uzaklaştırılması sayesinde nöbetlerin ortadan kaldırılabilirdiği bilinmektedir ve özellikle temporal lob epilepsilerinin tedavisinde cerrahi yöntem kullanılmaktadır (Taoka vd., 2008).

DTI traktografi, üç boyutlu (3D) rekonstrüksiyonlar ve farklı görüntüleme yöntemlerinin birlikte değerlendirilmesi cerrahi planlamada ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemli araçlardır (Taoka vd., 2008). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada; araştırmacılar, pediatrik epilepsi hastalarında uygulanan difüzyon tensör traktografik görüntülemenin normal MR görüntülemeden sadece 2-15 dk uzun sürdüğünü buna karşılık epilepsi operasyonları için daha başarılı sonuçlar alınmasını sağlayacağı belirtilmiştir (Concha, vd. 2005).

DTI bu kadar ileri bir görüntüleme olsa dahi eksikleri de mevcuttur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) traktografisi, doku anizotropisinin difüzyona duyarlı MRG'sine dayanarak nöral fiber mimarisinin haritalanmasıdır. Kompleks fiber mimarisi, nöroanatominin her yerinde bulunan bir özelliğidir, bu nedenle nöral doku organizasyonunu güvenilir bir şekilde inceleyebilecek bir traktografi yöntemi oldukça değerli bilgiler sağlayabilir. DTI çerçevesinde başlatılan MRG traktografisi bu amacın altında kalmaktadır. DTI'nın temelindeki tensör modeli, bir MRG vokselinde çoklu fiber oryantasyonunu çözemez ve buna bağlı olarak beyaz cevherin veya gri cevherin karmaşık mimarisinde bulunan traktlarındaki çaprazlaşan fiberleri belirleyemez ve çok fazla artefakt oluşur, ayrıca kortikal fiber bağlantılarını da belirlemek mümkün değildir (Wedeen vd., 2005; Wei vd., 2017). Her bir voksel içerisindeki fiber oryantasyonlarının heterojenliğini çözme kapasitesine sahip olan ve serebral beyaz cevherdeki traktların organizasyonu hakkında yeni bilgiler sağlayan MRI yöntemleri tanımlanmıştır. Difüzyon spektrum görüntüleme (DSI) bunlardan bir tanesidir ve

yüksek açısal çözünürlük sağlayarak, çoklu oryantasyonlardaki fiberlerin farklı anizotropilerini ölçerek kompartmanların intravoksel difüzyon heterojenitesini çözme kapasitesini sağlar (Wedeen vd., 2005). Bu sayede kısa kortiko-kortikal bağlantılar da görüntülenebilir ve hem bölgesel hem de tam beyin traktografisi gerçekleştirilebilir (Lemkaddem vd., 2014).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde; epilepsi ve görüntüleme ile ilgili sayıda çalışmanın olduğu ve araştırmacıların bu konuya ilgisinin giderek arttığı görülmektedir. Bu çalışmalar içerisinde limbik sistemin ileri manyetik rezonans görüntüleme analizleri ile değerlendirilmesi ile ilgili bir çalışma yapılmadığı görülmüştür. Bu çalışmanın amacı; limbik sistemin ileri manyetik rezonans görüntüleme analizleri ile değerlendirilmesi ve bunun sonucunda epilepsinin daha alt beyinden kaynaklanıp kaynaklanmadığının incelenmesidir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

Bu çalışmanın materyalini, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'na getirilen 20 adet farklı ırklardan oluşan köpekler oluşturdu. Çalışmaya dahil edilecek hayvanların sahiplerinden aydınlatılmış onam alındı. Çalışma olguları deney ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılarak değerlendirme yapıldı. Deney grubunu idiyopatik epilepsi hastası olan köpekler oluştururken; kontrol grubunu ise, beyin hastalıkları dışında kalan ve epilepsi şikâyeti bulunmayan köpekler oluşturdu.

İdiyopatik epilepsi şikâyeti ile getirilen hastalarda hastalığın tanısının konulması amacıyla öncelikle genel muayeneleri yapıldı. Daha sonrasında kan hemogram ve biyokimya testleri yapıldı. Hemogram testleri için Hasvet BC-5000 Vet Veteriner Kan Sayım Cihazı (Şekil 2.1), kan biyokimya analizleri amacıyla da Hasvet Randox Rx Monaco Tam Otomatik Biyokimya Cihazı kullanıldı (Şekil 2.2).



Şekil 2.1. Hasvet BC-5000 Vet veteriner kan sayım cihazı



Şekil 2.2. Hasvet Randox Rx Monaco tam otomatik biyokimya cihazı

Kan hemogram ve biyokimya analizleri sonuçları normal değerlerde olan çalışmaya dahil edilen hastaların EEG kayıtlarını almak için AVM Sağlık Hizmetleri 64-256 Kanallı Dijital EEG, EP ve EMG Sistemi cihazı kullanıldı. Kafa montajı sırasında 7 kanal kullanıldı ve bu kanalların birbirleri ile olan ilişkileri belirlendi. Kayıt işleminde, 10mm uzunluğunda timsah başlıklı, paslanmaz çelik, tek kullanımlık başlıklar kullanıldı.

Histopatolojik ve immunokimyasal incelemeler için Olympus CX23 ışık mikroskobu kullanıldı (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Olympus CX23 ışık mikroskobu

Tüm analizler sonucunda, idiyopatik epilepsi olduğu doğrulanan hastaların da-MR ölçüme için Siemens 3T MR cihazında MR çekimi yapıldı (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Siemens Magnetom Skyra MRG cihazı

Bütün muayene aşamaları aynı şekilde, kontrol grubundaki hastalara da uygulandı.

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 26.0 ve MATLAB SPM programları kullanılarak gerçekleştirildi.

2.2. Yöntem

Çalışma için kullanılan köpekler, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı nöroloji birimine epilepsi ya da diğer nörolojik hastalıklar için başvuran hastalar arasından seçildi.

Çalışma olguları deney ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrılarak değerlendirme yapıldı.

2.2.1. Hastaların Genel Muayenelerinin Yapılması

Epilepsi şüphesi ile kliniğe başvuran hastaların öncelikle genel muayeneleri yapıldı. Genel fiziksel muayenede; palpasyon, oskültasyon, perküsyon muayeneler ile değerlendirme ler ile kalp atım sayısı, vücut sıcaklığı, dehidrasyon derecesi, kapillar dolum süresi ve vücut ağırlıkları değerlendirildi.

Genel muayene sırasında epileptik nöbeti işaret eden ya da MR çekimi sırasında hastanın hayatını tehlikeye atabilecek herhangi bir ekstra bulgu belirlenen hastalar çalışmadan çıkarılarak ilgili birimlere yönlendirildi.

Genel muayene sırasından herhangi bir sorun belirlenmeyen ya da çalışma içerisinde herhangi bir sorun olacağı düşünülmeyen hastalar çalışmaya dahil edildi.

2.2.2. Hastalara Yapılan Laboratuvar Testleri

Fiziksel muayene sonrasında çalışmaya dahil edilen deney ve kontrol gurubu köpekler, hemogram ve biyokimya analizleri yapıldı. Hemogram analizlerinde aşağıda örneği bulunan testler yapıldı (Şekil 2.5). Hemogramda değerlendirilen parametreler normal değerlerde ise, biyokimya analizleri ile devam edildi.

Test	Rev	Lab	Vali	Prev	Result	Lab. Değeri	Sonuç	İn., Ref. Değ.	Ref. Değ.	Referans Açıklaması	Birim	Açıklama	Sil
İşlem Tarihi: 3.05.2023 12:14													
Test: MTL Hematolojik Analizleri													
WBC						10,98	N	5,500	19,500		10 9/l		
NEU						7,18	N	3,120	12,580		10 9/l		
LYM						3,38	N	0,730	7,860		10 9/l		
MON						0,08	N	0,070	1,360		10 9/l		
EOS						0,34	N	0,060	1,930		10 9/l		
BAS						0,00	N	0,000	0,120		10 9/l		
NEU						65,4	N	38,000	80,000		%		
LYM						30,8	N	12,000	45,000		%		
MON						0,8	L	1,000	8,000		%		
EOS						3,0	N	1,000	11,000		%		
BAS						0,0	N	0,000	1,200		%		
RBC						7,75	N	4,600	10,200		10 12/l		
HGB						10,7	N	8,500	15,300		g/dL		
HCT						30,7	N	26,000	47,000		%		
MCV						39,7	N	38,000	54,000		fL		
MCH						13,8	N	11,800	18,000		pg		
MCH						34,7	N	29,000	36,000		g/L		
RD						16,4	N	16,000	23,000		%		
RD						26,6	N	26,400	43,100		fL		
PLT						379	N	100,000	518,000		10 9/l		
MPV						10,9	N	9,900	16,300		fL		
PDW						14,1	N	12,000	17,500		Adet		
PCT						4,13	N	0,900	7,000		mL/L		

Şekil 2.5. Örnek olarak deney grubundan bir hastanın hemogram analizleri (Deney Grubu Olgu No: 5)

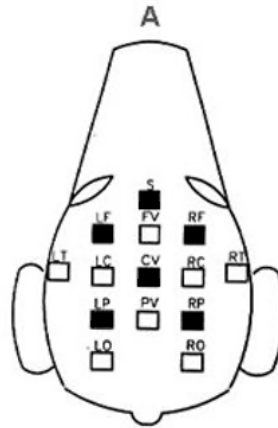
Biyokimyasal analizlerde metabolik epilepsinin belirtici olan Üre, Kreatinin, ALT, AST, ALP, ALB, Total Protein, CK, Glikoz, Açlık Tokluk Safra Asiti ve Amonyak sonuçlarına bakıldı (Şekil 2.6). Analizler sonucunda metabolik epilepsiye neden olabilecek bir sonuç ile karşılaşıldığında bu köpekler çalışmadan çıkarıldı (Şekil 2.6).

Üre		63,39	N	42,800	64,200	Milligram / d
Krea		0,91	N	0,800	1,800	Milligram / d
ALT		38,2	N	0,000	50,000	İU/L
ALP		37	N	0,000	70,000	İU/L
AST		13,4	N	0,000	40,000	İU/L
CK		102,7	N	0,000	130,000	İU/L
Gliko		132,07	H	70,000	110,000	Milligram / d
Kale		185,3	H	95,000	130,000	Milligram / d

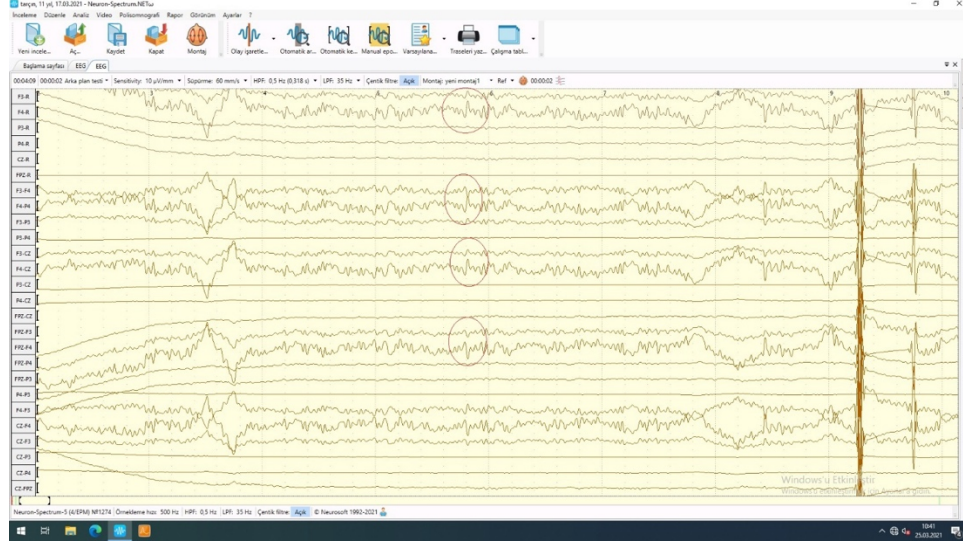
Şekil 2.6. Örnek olarak hasta grubundan bir hastanın kan biyokimya analizleri (Deney Grubu Olgu No: 5)

2.2.3. Elektroensafalografi (EEG) Kaydı

Kan analizleri sonucu çalışmadan çıkarılmayan idiyopatik epilepsi olan hastaların Elektroensafalografi (EEG) kayıtları alındı. Bu kayıt için 7 kanallı bir montaj uygulandı. Montaj sırasında parietal (2 adet), frontal (2 adet), santral (1), Oz (1 adet) ve topraklama amacıyla ise 1 adet timsah ağızlı elektrot tekniğe uygun olarak uygulandı (Şekil 2.7). Elektrotların montajı sırasında hepsinin birbiri arasında ve santral ile olan montajlamaları yazılım ile gerçekleştirildi. Kayıt 5 ila 7 dakika arasında gerçekleştirildi. Agresif hastalar için medetomidin hidroklorür (Domitor, 1mg/ml, Zoetis, TÜRKİYE) ile sedasyon gerçekleştirildi. Bu EEG kayıtları sırasında başka bir uyaran olmaması amacıyla dış ortamdaki seslerden etkilenmeyen ve karartılmış olan odada alındı. Elde edilen kayıtlar toplanarak, EEG’deki dalgaların değerlendirilmesi yapıldı. Diken veya yavaş dalga-diken dalga kompleksleri belirlenen hastalar çalışmaya dahil edildi (Şekil 2.8).



Şekil 2.7. Çalışmada kullanılan EEG montaj tekniği (Siyah ile belirlenen yerlerde montaj yapılmıştır)



Şekil 2.8. Alınan EEG kaydı ve belirlenen diken dalga kompleksleri (Deney Grubu Olgu No: 9)

2.2.4. Davranış Değerlendirme Anketi

Hastalara aynı zamanda EEG analizlerinin yanında bir de davranış değerlendirme anketi uygulanmıştır. Bu anketin amacı epilepsi sonucunda limbik sistemin hayvan davranışları özellikle de agresyon üzerine etkilerinin belirlenmesini sağlamaktır (Şekil 2.9).

İDİOPATİK EPİLEPSİLİ KÖPEKLERDE DAVRANIŞ DEĞERLENDİRME FORMU*

Faktör 1. Korku / Anksiyete	Puanlama	Toplam Puan
1. Yabancı Köpekler Yaklaştığında	Aşla (0)	
2. Yeni veya Yabancı Bir Ortamdayken	Nadiren (1)	
3. Yabancı Bir Kişi Eve Girdiğinde	Ara sıra (2)	
4. Ani veya Öngörülemeyen Bir Hareket Olduğunda	Genellikle (3)	
	Sürekli (4)	
Faktör 2. Savunma Agresifliği	Puanlama	Toplam Puan
1. Tutulduğunda	Aşla (0)	
2. Yabancı Köpekler Yaklaştığında	Nadiren (1)	
3. İnsanlar veya Köpekler Evin Önünden Geçerken	Ara sıra (2)	
4. Yürüyüşte İnsanlar Yaklaştığında	Genellikle (3)	
5. Köpeğiniz Normalde Isırmaya Çalışıyor mu?	Sürekli (4)	
Faktör 3. Agresifliği Kontrol Etme	Puanlama	Toplam Puan
1. Yiyecekler, Kemikler ve Oyuncaklar Alındığında	Aşla (0)	
2. Hareketleri Düzeltilirken ve da Cezalandırıldığında	Nadiren (1)	
3. Yemek Yerken Yaklaşıldığında	Ara sıra (2)	
	Genellikle (3)	
	Sürekli (4)	
Faktör 4. Anormal Algı	Puanlama	Toplam Puan
1. Belirgin Bir Hareket Olmadan Havlama	Aşla (0)	
2. Hafif Karartılar ve Gölgeleri Takip Etme	Nadiren (1)	
3. Amacıyla Etrafa Gezinme	Ara sıra (2)	
4. Gökyüzüne Bakma	Genellikle (3)	
	Sürekli (4)	

Faktör 5. Bölgesel Agresyon	Puanlama	Toplam Puan
1. Tanıdık Bir Kişi Eve Girdiğinde	Asla (0) Nadiren (1) Arasira (2) Genellikle (3) Sürekli (4)	
2. Yabancı Bir Kişi Eve Girdiğinde		
Faktör 6. Talep Davranışı	Puanlama	Toplam Puan
1. Sevgi Talebinde Bulunmayı Bırakır	Asla (0) Nadiren (1) Arasira (2) Genellikle (3) Sürekli (4)	
2. Tanıdık Bir Kişinin Sevmesini İstedığında Haylar		
Faktör 7. Anormal Reaktivite	Puanlama	Toplam Puan
1. Ani ya da Öngörülemez Hareketler Varsa Anksiyeteye Girer	Asla (0) Nadiren (1) Arasira (2) Genellikle (3) Sürekli (4)	
2. Yüksek ve Ani Bir Gürültü Varsa Anksiyeteye Girer		
Faktör 8. Ek Anksiyete Davranışları	Puanlama	Toplam Puan
1. Evde Yalnız Kaldığında veya Belirli Bir Aile Üyesi Evden Ayrıldığında	Asla (0) Nadiren (1) Arasira (2) Genellikle (3) Sürekli (4)	
Faktör 9. Demansa Benzer Bulgular	Puanlama	Toplam Puan
1. Aile Üyelerini ve Tanıdık İnsanları Tanımayır	Asla (0) Nadiren (1) Arasira (2) Genellikle (3) Sürekli (4)	
Faktör 10. Kayıtsız Davranış	Puanlama	Toplam Puan
1. Aktivitelere Olan İlgi Azalmıştır	Asla (0) Nadiren (1) Arasira (2) Genellikle (3) Sürekli (4)	
2. Uyurken Uyandırıldığında Aitte Şekilde Davranır		

* Bu Form Shihab ve ark. yapmış olduğu çalışmadan örnek olarak alınmıştır.

Şekil 2.9. Çalışma için geliştirilen davranış değerlendirme anketi

2.2.5. Beyin-Omurilik Sıvısı (BOS) Analizleri

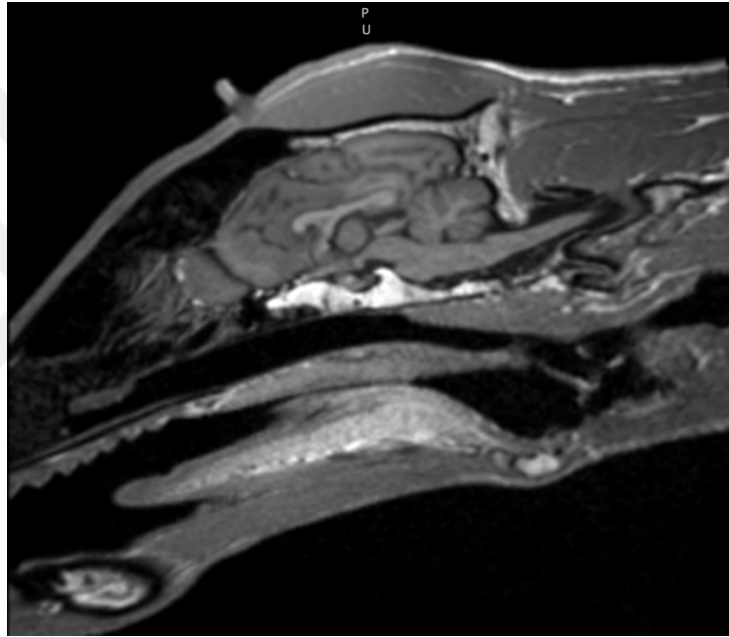
Hastalarda beyin-omurilik sıvısı analizleri idiyopatik epilepsi tanısını doğrulamak amacı ile alınmıştır. Bu amaçla sisternal ya da lumbal teknik ile BOS alımı gerçekleştirildi. Ancak bu işlem oldukça invaziv bir işlem olduğu için, örneklerin elde edilmesi sırasında enfeksiyon, kanama ve iatrojenik omurilik travması gibi belirlenen risklerin de alınması gerekmektedir. Bu durum hasta sahiplerine anlatıldığında çoğu hasta sahibi bu riski göze almak istemedi ve bu sebeple yalnızca 4 hastadan örnek alınabildi.

2.2.6. Temel Manyetik Rezonans Görüntüleme Analizleri

EEG analizleri ile epilepsi tanısı doğrulanan hastalar Propofol ile 6 mg/kg yükleme dozu ile anestezi protokolü başlanarak daha sonrasında ise total intravenöz anestezi ile 0.6mg/kg/sa olacak şekilde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) işlemi bitene kadar anesteziye alındı. (Propofol–PF %1 200mg /20ml, Polifarma, TÜRKİYE). Daha sonrasında

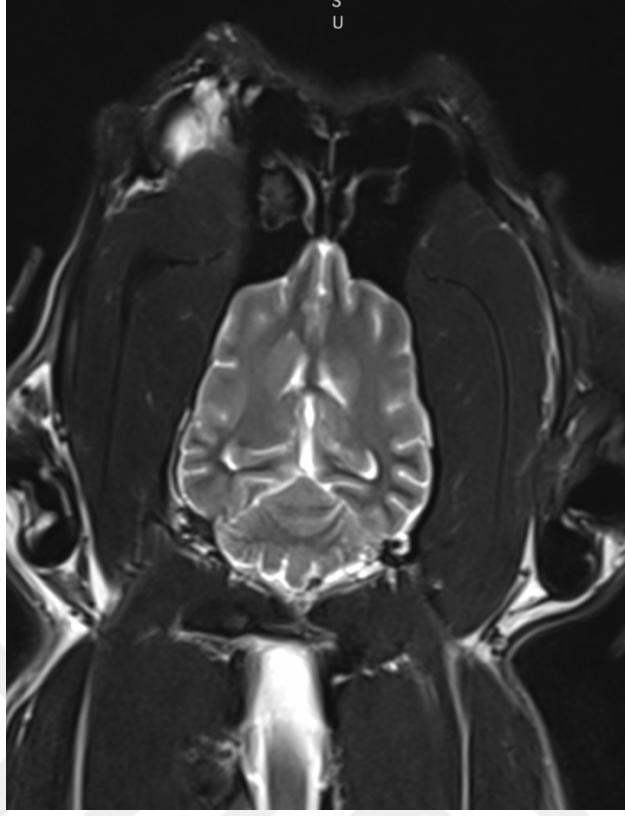
anestezi komplikasyonlarının önüne geçmek amacıyla hastalara boyutlarına uygun olacak şekilde endotrakeal tüp uygulandı. Hastalarda anestezi ile ilgili bir sorun olmayacağı belirlendikten sonramanyetik rezonans (MR) cihazına alınarak temel sekanslar olan T1-T2 ağırlıklı görüntülerde çekimler yapıldı (Şekil 2.10 ve 2.11).

Çalışmamızı oluşturan olguların beyinlerinde herhangi bir yapısal değişiklik olmaması gerektiğinden dolayı, elde edilen görüntülerde çalışmaya engel olacak tümör, kanama gibi epilepsiye neden olacak herhangi bir yapısal bozukluk bulunmayan ve ayrıca çekim sırasında MR görüntülerinde artefakt şekillenmeyen olgular çalışmaya alındı.



Şekil 2.10. Hastanın ilk olarak temel sekans çalışmaları yapıldı. Elde edilen T1 ağırlıklı görüntü (Deney Grubu Olgusu No: 4)

Temel sekansların eldesi sırasında kesit kalınlıkları önemsenmeden hızlı bir çekim alınması amaçlandı. Bu sayede tez çalışmasına asıl konu olan DTI çekimler ile volümetrik analizlerin yapılması için zaman kazanılması sağlandı.



Şekil 2.11. Yukarıda T1 ağırlıklı MR görüntüsü paylaşılan hastanın T2 ağırlıklı MR görüntüsü (Deney Grubu Olgu No: 4)

2.2.7. İleri Manyetik Rezonans Görüntüleme Analizleri

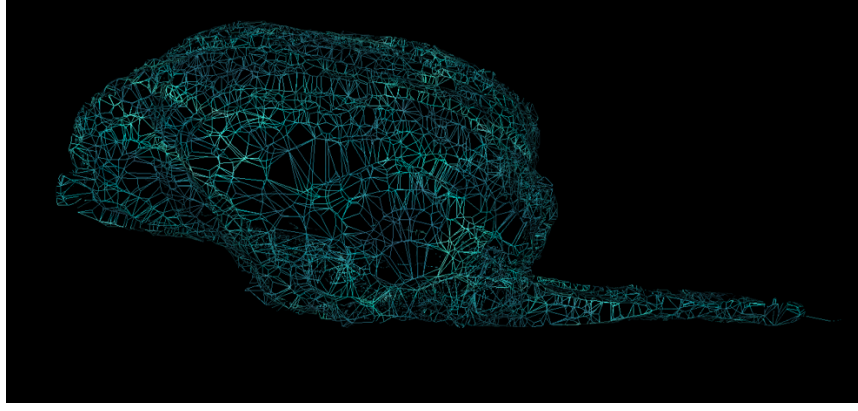
2.2.7.1. Hacim (Voksel) Analizi

Temel sekanslar tamamlandıktan sonra, MR görüntüleri değerlendirildiğinde herhangi bir yapısal bir problem belirlenmeyen hastalarda, ileri manyetik rezonans görüntüleme analizleri yapıldı.

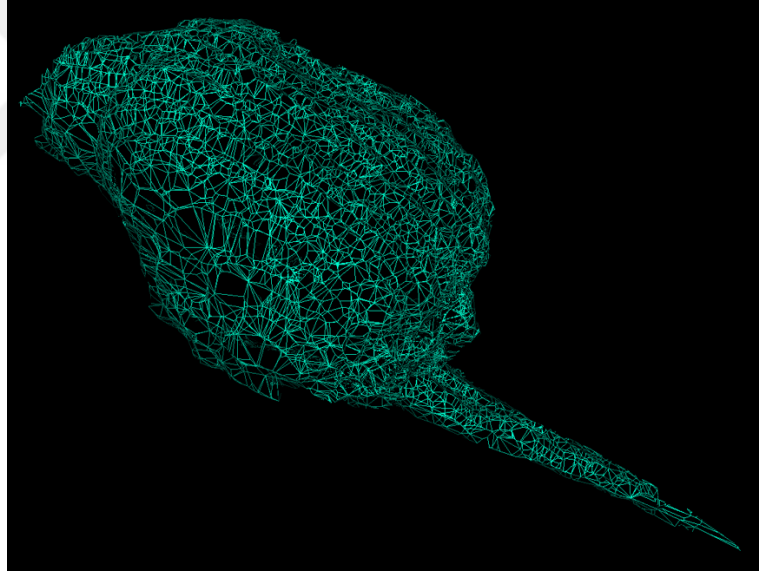
Bu amaçla hastalardan T1 ağırlıklı 3 Boyutlu ve kesit kalınlığı 0,9x0,9x0,9mm olacak şekilde kesitler alındı. Bu 3 boyutlu kesitler daha sonra Osisrix Lite yazılımı ile birleştirilerek 3 boyutlu tek bir beyin yapısı şekillendirildi.

Ayrıca limbik sistemin önemli yapıları olan hipokampus ve amigdalanın 3 boyutlu yapıları oluşturularak bunların voxel analizleri yapıldı. Çalışmanın hipotezi ile doğru orantılı olarak idiyopatik epilepsili köpeklerde, bu alanlarda hacimsel değişikliklerin olup olmadığı,

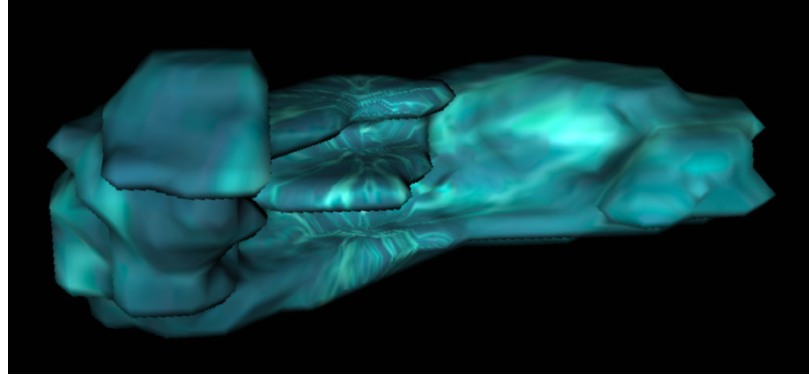
eğer bir değişiklik varsa bunun istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını da değerlendirilmek üzere sonuçlar kaydedildi (Şekil 2.12, 2.13 ve 2.14).



Şekil 2.12. Beynin voxel analizi sonucunda oluşan beyin yapısının lateral görüntüsü (Deney Grubu Olgu No: 5)



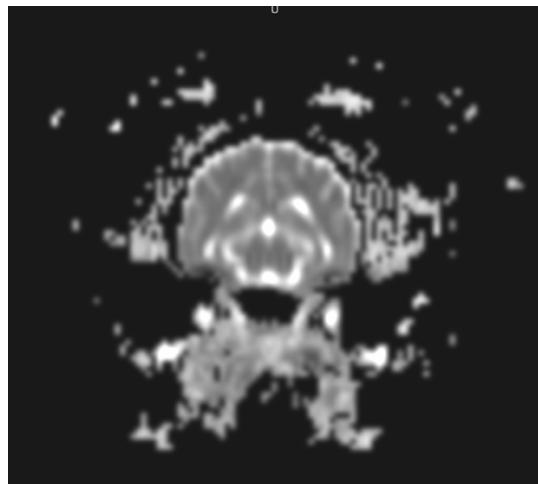
Şekil 2.13. Beynin voksel analizi sonucunda oluşan beyin yapısının dorso-lateral görüntüsü (Kontrol Grubu Olgu No: 5)



Şekil 2.14. Hipokampusun voksel analizi sonucu oluşan lateral görüntüsü (Kontrol Grubu Olgu No:1)

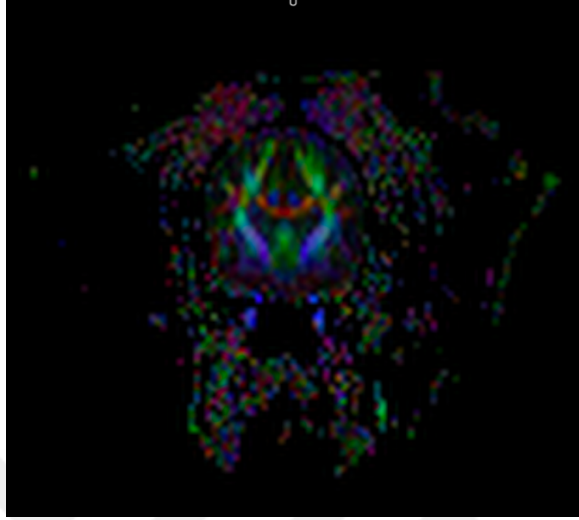
2.2.7.2. Diffüzyon Tensor Görüntüleme (DTI) ve Analizi

Elde edilen görüntülerde voksel analizi yapıldıktan sonra bu hastalara aynı zamanda hastaların beyin yapılarındaki yolakların haritasını çıkaran difüzyon tensor görüntüleme yapıldı. Bu beyin yapılarındaki yolakların haritası özellikle limbik sistem üzerindeki yolakların değerlendirilmesi amacıyla çalışmada kullanıldı. DTI analizi ile hipotezde belirtildiği gibi atrofilerin olası sebeplerinin araştırılması amacıyla ölçüldü. Bu ölçümlerde fraksiyonel anizotropi tekniği kullanıldı. Fraksiyonel anizotropi her bir vokseldeki anizotropi derecesini belirlerken, traktografi beyaz maddeyi oluşturan miyelinli liflerin doğrultu ve yerleşimlerinin haritalandırılmasını sağlar. Bu teknikle elde edilen veriler analizi yapılmak üzere kaydedildi (Şekil 2.15).



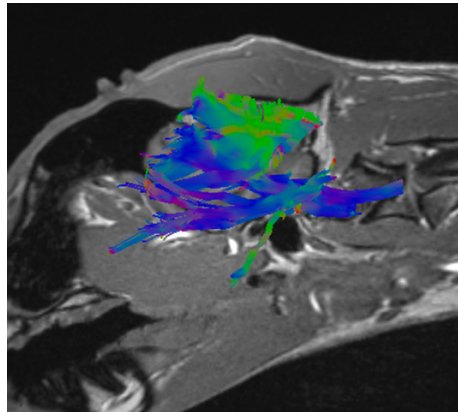
Şekil 2.15. Elde edilen diffüzyon-perfüzyon görüntüleri (Deney Grubu Olgu No: 2)

Öncelikle diffüzyon çekimi yapılan görüntüler üzerinde yazılımsal olarak yolaklar gösterildi (Şekil 2.16).



Şekil 2.16. Diffüzyon Tensor Görünteleme sırasında elde edilen ham görüntüler (Deney Grubu Olgu No: 2)

Bu yolaklar daha sonra yazılım yardımı ile 3 boyutlu hale getirildi ve değerlendirilmek üzere kaydedildi (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Elde edilen DTI ham görüntülerinin yazılım ile 3 boyutlu hale getirilmesi ve traktografi haritasının çıkarılması (Deney Grubu Olgu No: 2)

Deney grubu ve kontrol grubundan elde edilen görüntüler analiz edilmek için toplandı. Elde edilen bu görüntüler DICOM görüntü formatında olduğu için analizlerin yapılabilmesi amacıyla NIFTI formatına çevirildi (Şekil 2.18).

```
Last login: Sun Nov 5 12:53:56 on ttys000
(base) eren@192: ~$ fdisk MRI (22.06.2022) % dcm2nii ./
Compression will be faster with 'pigz' installed http://macappstore.org/pigz/
Chris Rorden's dcm2nii version v1.0.20230411 Clang15.0.7 ARM (64-bit MacOS)
Found 898 DICOM file(s)
slice orientation varies (localizer?) [0 1 0 0 0 -1] != [1 0 0 0 -0.124182 -0.99227]
Skipping non-image DICOM: ./MR45787.MR.NORO_BEYIN.13.1.2022.06.23.00.59.49.668.35643178.dcm
Convert 1 DICOM as ./ep2d_diff_mdw_30_p2_20220622233522_12 (128x128x25x1)
Convert 15 DICOM as ./ep2d_diff_mdw_30_p2_20220622233522_5 (128x128x25x15)
Warning: Instance Number (0020,0013) order is not spatial.
Unable to determine spatial orientation: 0020,0037 missing (probably not a problem: derived image)
Warning: Unable to determine slice direction: please check whether slices are flipped (derived image)
Warning: Bogus spatial matrix (perhaps non-spatial image): inspect spatial orientation
Warning: Siemens XA exported as classic not enhanced DICOM (issue 236)
Convert 192 DICOM as ./t1_f13d_sag_p4_iso.1.0.20220622233522_150812 (256x256x192x1)
Warning: Instance Number (0020,0013) order is not spatial.
Unable to determine spatial orientation: 0020,0037 missing (probably not a problem: derived image)
Warning: Unable to determine slice direction: please check whether slices are flipped (derived image)
Warning: Bogus spatial matrix (perhaps non-spatial image): inspect spatial orientation
Warning: Siemens XA exported as classic not enhanced DICOM (issue 236)
Convert 192 DICOM as ./t1_f13d_sag_p4_iso.1.0.20220622233522_150816 (256x256x192x1)
Convert 31 DICOM as ./ep2d_diff_mdw_30_p2_20220622233522_7 (128x128x25x31)
Convert 1 DICOM as ./ep2d_diff_mdw_30_p2_20220622233522_9 (128x128x25x1)
Convert 1 DICOM as ./ep2d_diff_mdw_30_p2_20220622233522_10 (128x128x25x1)
Convert 1 DICOM as ./t2_tse_TRA_20220622233522_4 (372x384x25x1)
Convert 1 DICOM as ./t1_f13d_sag_p4_iso.1.0.20220622233522_3 (256x256x192x1)
Warning: Instance Number (0020,0013) order is not spatial.
Unable to determine spatial orientation: 0020,0037 missing (probably not a problem: derived image)
Warning: Unable to determine slice direction: please check whether slices are flipped (derived image)
Warning: Bogus spatial matrix (perhaps non-spatial image): inspect spatial orientation
Warning: Siemens XA exported as classic not enhanced DICOM (issue 236)
Convert 256 DICOM as ./t1_f13d_sag_p4_iso.1.0.20220622233522_150814 (256x256x256x1)
Slices not stacked: dimensions vary across slices
Warning: PatientOrient (0018,5100) not specified (issue 642).
Unable to determine spatial orientation: 0020,0037 missing (probably not a problem: derived image)
Warning: Unable to determine slice direction: please check whether slices are flipped (derived image)
Warning: Bogus spatial matrix (perhaps non-spatial image): inspect spatial orientation
Convert 2 DICOM as ./t1_f13d_sag_p4_iso.1.0.20220622233522_150808 (792x568x2x1)
Warning: PatientOrient (0018,5100) not specified (issue 642).
Unable to determine spatial orientation: 0020,0037 missing (probably not a problem: derived image)
Warning: Unable to determine slice direction: please check whether slices are flipped (derived image)
Warning: Bogus spatial matrix (perhaps non-spatial image): inspect spatial orientation
Convert 2 DICOM as ./Results_MR_Neuro_3D_20220622233522_150808 (512x128x2x1)
Warning: Slice timing appears corrupted (range 0.,794715,794800 ms)
Convert 1 DICOM as ./t2_tirm_tra_dark-fluid_3mm_20220622233522_15 (256x320x30x1)
Convert 1 DICOM as ./ep2d_diff_mdw_30_p2_20220622233522_5a (128x128x1x1)
Convert 1 DICOM as ./localizer_20220622233522_2 (512x512x1x1)
Convert 1 DICOM as ./ep2d_diff_mdw_30_p2_20220622233522_14 (128x128x25x1)
Warning: Slice timing appears corrupted (range 0.,794715,794800 ms)
Convert 1 DICOM as ./localizer_20220622233522_2a (512x512x1x1)
Warning: Instance Number (0020,0013) order is not spatial.
Unable to determine spatial orientation: 0020,0037 missing (probably not a problem: derived image)
Warning: Unable to determine slice direction: please check whether slices are flipped (derived image)
Warning: Bogus spatial matrix (perhaps non-spatial image): inspect spatial orientation
Warning: Siemens XA exported as classic not enhanced DICOM (issue 236)
Convert 192 DICOM as ./t1_f13d_sag_p4_iso.1.0.20220622233522_150810 (256x256x192x1)
Convert 1 DICOM as ./ep2d_diff_mdw_30_p2_20220622233522_11 (128x128x25x1)
Warning: PatientOrient (0018,5100) not specified (issue 642).
Unable to determine spatial orientation: 0020,0037 missing (probably not a problem: derived image)
```

Şekil 2.18. MRG çekimi sonucu elde edilen DICOM görüntülerin NIFTI formatına çevirilmesi (Deney Grubu Olgu No: 2)

NIFTI formatında elde edilen görüntülerin MR çekimi sırasında oluşan artefaklarının diğer bir deyişle görüntülerin ortadan kaldırılması ve daha sağlıklı bir görüntü eldesi için “dwdenoise” işlemi gerçekleştirildi. Bu sayede analizlerin daha sağlıklı yapılması amaçlandı (Şekil 2.19).

```

Last login: Sun Nov  5 13:31:28 on ttys000
(base) eren@192 Studies % denoise
zsh: command not found: denoise
(base) eren@192 Studies % dwidenoise
MRtrix 3.0.4                                dwidenoise                                Dec 14 2022

dwdenoise: part of the MRtrix3 package

SYNOPSIS

dMRI noise level estimation and denoising using Marchenko-Pastur PCA

USAGE

dwdenoise [ options ] dwi out

dwi          the input diffusion-weighted image.
out          the output denoised DWI image.

DESCRIPTION

DWI data denoising and noise map estimation by exploiting data redundancy
in the PCA domain using the prior knowledge that the eigenspectrum of
random covariance matrices is described by the universal Marchenko-Pastur
(MP) distribution. Fitting the MP distribution to the spectrum of
...skipping...
MRtrix 3.0.4                                dwidenoise                                Dec 14 2022

dwdenoise: part of the MRtrix3 package

SYNOPSIS

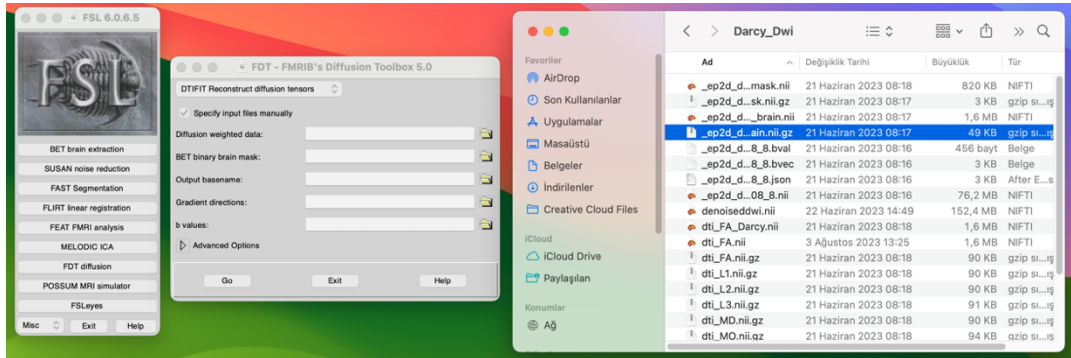
dMRI noise level estimation and denoising using Marchenko-Pastur PCA

USAGE

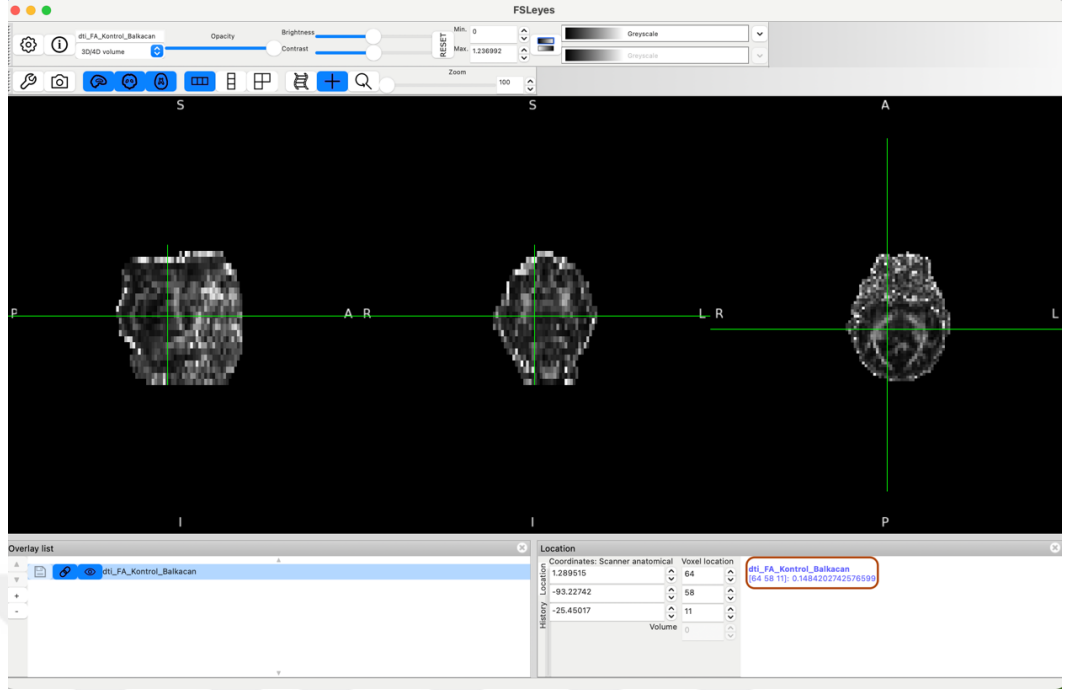
```

Şekil 2.19. Elde edilen görüntülere “dwdenoise” işleminin uygulanması (Kontrol Grubu Olgu No: 4)

Gürültüleri ortadan kaldırılmış görüntülerin fraksiyonel anizotropi (FA) hesaplarının yapılabilmesi amacıyla FSL programında FDT Diffusion sekmesinden DTIFIT Reconstruct diffusion tensors sekmesi kullanıldı (Şekil 2.20). Bu şekilde hem deney grubu hem de kontrol grubunun FA analizleri yapıldı (Şekil 2.21).

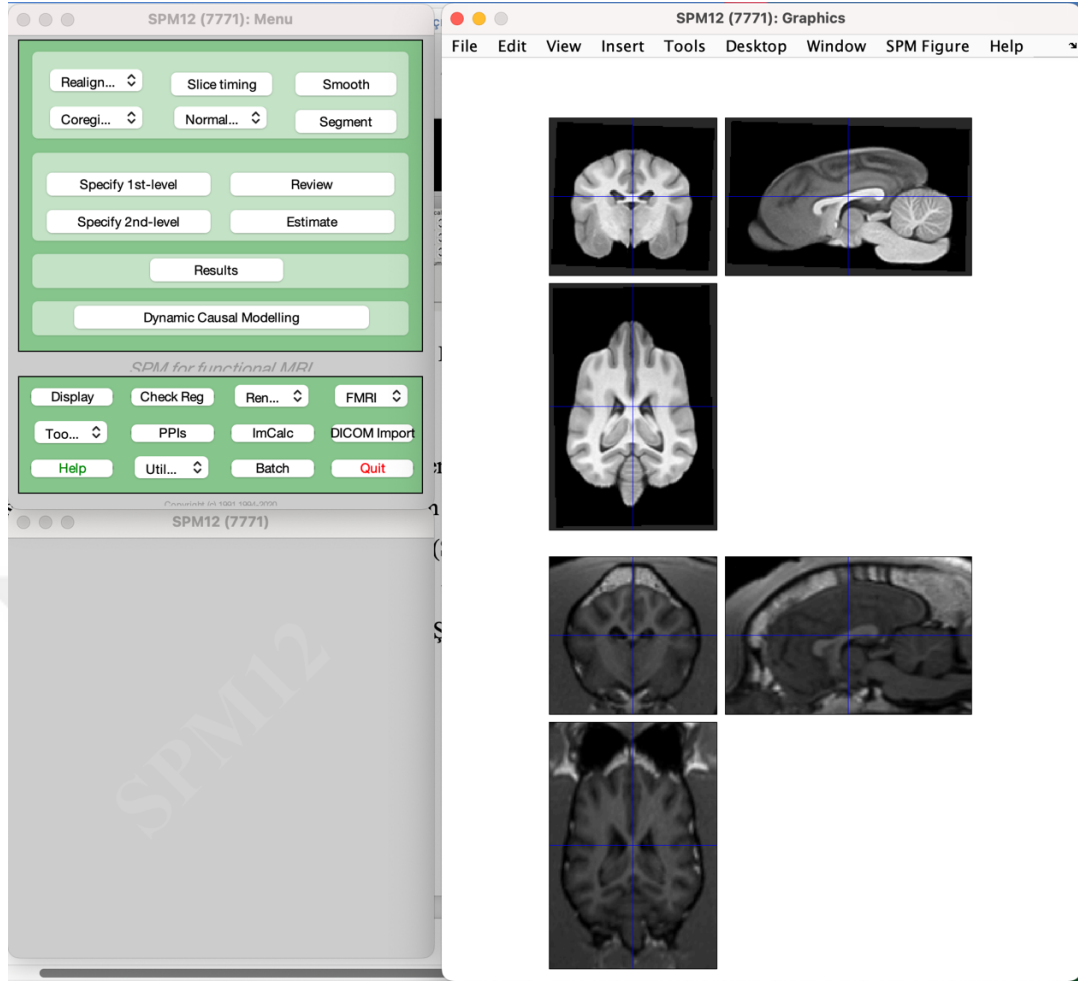


Şekil 2.20. FSL programında FA analizinin gerçekleştirilme basamakları (Hasta Grubu Olgu No: 1)

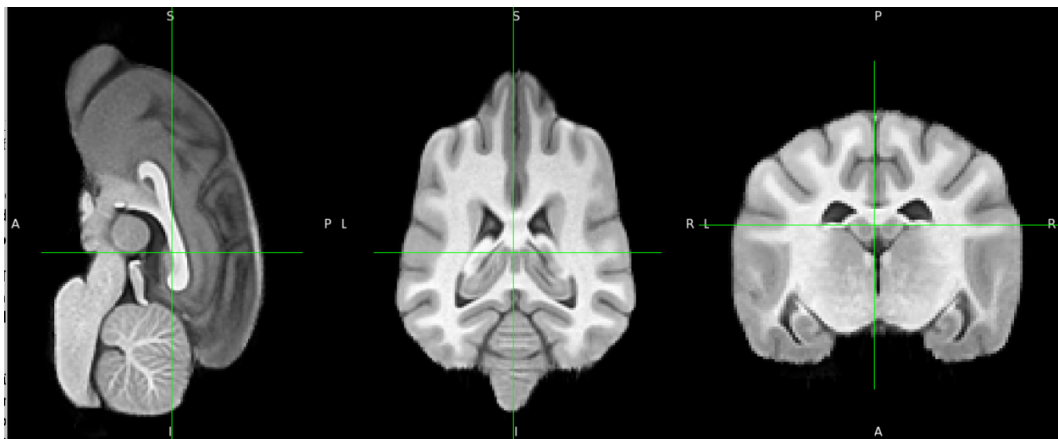


Şekil 2.21. FA analizi sonrasında oluşan görüntü ne nokta FA değerleri (Kontrol Grubu Olgu No: 1)

Elde edilen bu görüntülerin tek bir düzlemde birleşmesi ve analizlerin yapılması amacıyla bir örnek şablon üzerinde bütün bu görüntüler MATLAB SPM programı “reorient” özelliği kullanılarak düzenlendi (Şekil 2.22). Şablon için Cornell Üniversitesi Veteriner Fakültesi’nden Johnson ve Berry’ nin 2020 yılında oluşturdukları köpek kortikal beyin atlası kullanıldı (Şekil 2.23).

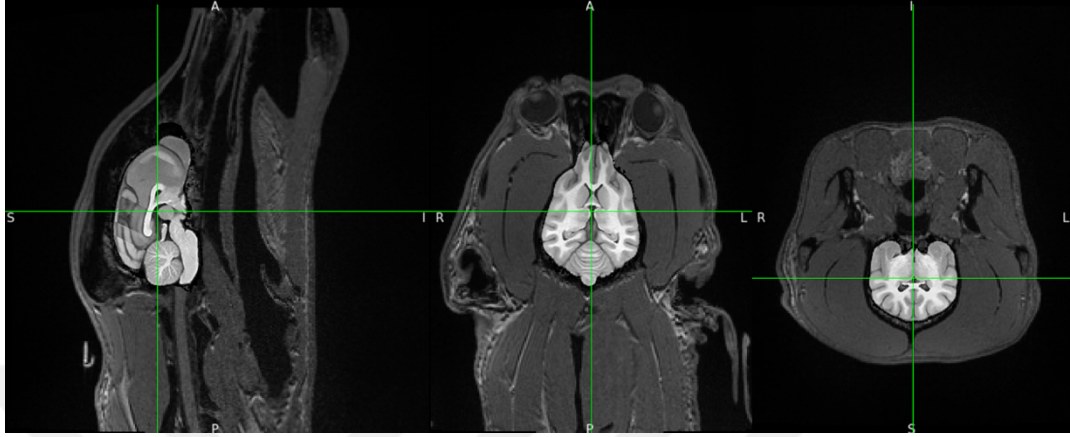


Şekil 2.22. MATLAB SPM Programı ile görüntülerin yeniden düzenlenmesi (Kontrol Grubu Olgu No: 9)

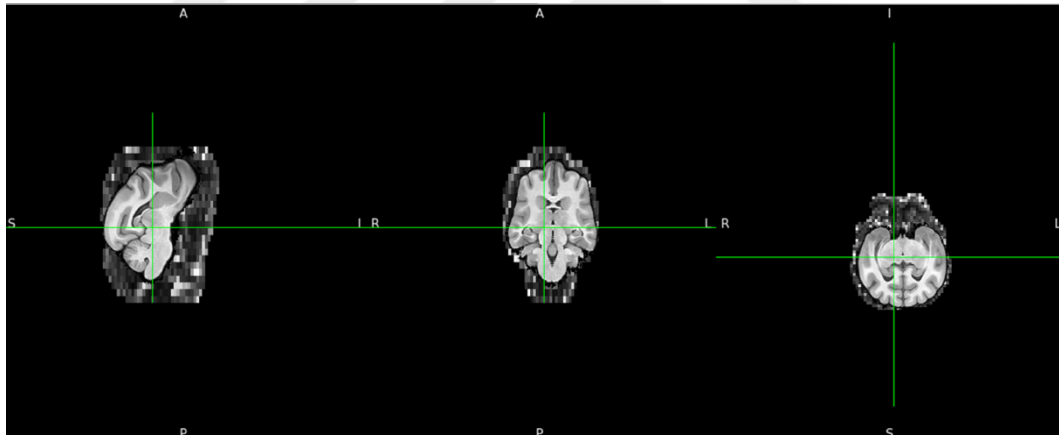


Şekil 2.23. Johnson ve Berry tarafından oluşturulan Köpek Kortikal Atlas (Cornell Üniversitesi)

Şablondaki görüntüler öncelikle deney ve hasta grubunun T1 ağırlıklı görüntüleri ile bir örnek hale getirildi (Şekil 2.24). Daha sonrasında aynı işlemler deney ve kontrol grubunun FA analizi yapılan görüntüleri üzerinde de tekrarlandı (Şekil 2.25).

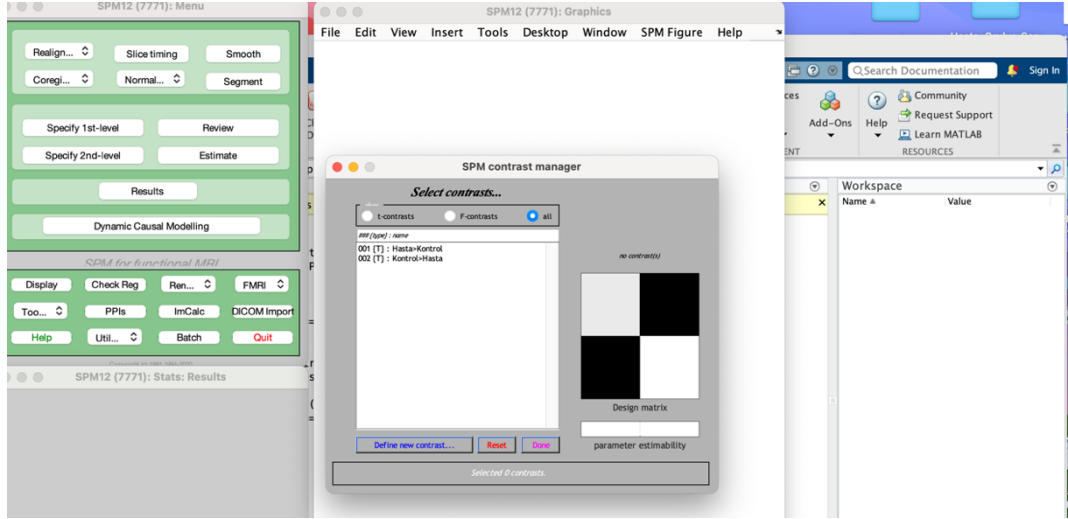


Şekil 2.24. T1 ağırlıklı görüntüler ile şablon görüntünün eşleştirilmesi (Hasta Grubu Olgu No: 2)



Şekil 2.25. FA görüntüleri ile şablon görüntünün eşleştirilmesi (Hasta Grubu Olgu No: 10)

Bütün görüntülerin işlenmesi bittikten sonra elde edilen görüntüler MATLAB SPM programında analiz edildi. Bunun analizler hem kontrol grubunun deney grubuna farkı olacak şekilde hem de deney grubunun kontrol grubuna olacak şekilde yapıldı (Şekil 2.26).



Şekil 2.26. Kontrol ve hastaların birbiri arasında analizlerinin yapılması

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlere geçilmeden önce değişkenler parametrik test varsayımları yönünden değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler hesaplanarak tablo şeklinde sunuldu. Beyin ve beyinciğe ait hacim ve alan ölçülerinin gruplar arasındaki farklılığı Student-t test ile değerlendirildi. Hippokampus hacim ve alan, amigdala alan, HB ve HC oranları ölçülerinin grup, yön ve bunların etkileşimleri açısından değerlendirilmesi iki yönlü varyans analizi kullanılarak belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmesi ile yapıldı. MRG ve DTI analizleri ise tek yönlü t test ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık kriteri $p < 0,05$ değerlendirildi.

3. BULGULAR

3.1 Klinik Muayene Bulguları

Çalışmanın klinik materyalini nöroloji kliniğine getirilen 20 köpek oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen köpeklerin 10 adeti epileptik nöbet geçirme şikayetiyle kliniğe getirildi. Epileptik nöbet geçirme şikayetiyle getirilen bu 10 köpek deney grubuna dahil edildi. Kalan diğer 10 adet köpek ise nöbet harici nörolojik problemler ile kliniğe getirildi. Hastaların yaş, cinsiyet ve ırk özellikleri Çizelge 3.1’ de gösterilmiştir.

Deney grubundaki hastaların yaş ortalaması 53,8 ay (ortalama 4,5 yaş), kontrol grubunun ise yaş ortalaması 94,5 ay (ortalama 8 yaş) olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen ırklar ise Golden retriever (n=4), Mix Terrier (n=3), Poddle (n=2), Fransız Bulldog (n=2), Mix (n=2), Alman Çoban Köpeği Mix (n=1), Akita Inu (n=1), Doberman (n=1), Staffordshire Bull Terrier (n=1), King Charles Cavalier (n=1), Stabyhound (n=1) ve Pekingese (n=1) olmuştur. Deney grubunda çalışmaya dahil edilen köpeklerin % 60’ ı (6/10) erkek iken, kontrol grubunu oluşturan köpeklerin ise % 80’ ini (8/10) erkekler oluşturmaktadır.

Epileptik nöbet geçiren köpeklerin tamamında nöbet sırasında bilinç kaybı olduğu ve bu süre içerisinde sahiplerini tanımadıkları bildirildi. Hasta grubunda bulunan köpeklerin % 80’ inde (n=8) heyecanlanma, korku, sahiplerinin yanına gelme ya da yanından kaçma gibi davranışlar sergiledikleri kaydedildi. Deney grubuna ait köpeklerin tamamında (n=10) nöbetlerin aniden başladığı, nöbetlere sebep olabilecek herhangi bir travma ya da yaralanmanın bulunmadı, bunun yanında herhangi bir antiepileptik ilaç da kullanmadıkları bilgisi edinildi. Hasta sahiplerinden alınan anemneze göre, epileptik köpeklerin hepsinin nöbetlerinde iktal periyodun süresi 25 sn – 2 dk olarak belirtildi. Deney grubuna ait köpeklerin hepsinde (n=10) nöbet tipinin generalize tonik – klonik nöbet şeklinde gerçekleştiği belirlendi. Hasta sahiplerinden alınan anemneze göre post-iktal periyodun ortalama 22,4 dk olarak gerçekleştiği belirlendi. Epileptik nöbet geçiren köpeklerin % 60’ ında idrar ve dışkı kaçırma olduğu bildirildi. Bunun yanında 1 köpeğin ise hasta sahibi tarafından bildirilen anemneze göre görme kaybı yaşadığı ancak bu durumun ilk 30 dk içerisinde çözüldüğü bildirildi.

Çizelge 3.1. Deney ve kontrol grubunu oluşturan olguların yaş, ırk ve cinsiyet verileri

	DENEY GRUBU			KONTROL GRUBU		
	YAŞ	IRK	CİNSİYET	YAŞ	IRK	CİNSİYET
OLGU 1	3 Yaş	Poddle	Erkek	5 Yaş	Mix Terrier	Erkek
OLGU 2	3 Yaş 9 Ay	Akita İnu	Erkek	12 Yaş	King Charles Cavalier	Erkek
OLGU 3	6 Yaş 2 Ay	Golden Retriever	Erkek	4 Yaş 3 Ay	Fransız Bulldog	Erkek
OLGU 4	5 Yaş 6 Ay	Alman Çoban Mix	Erkek	6 Yaş 5 Ay	Mix	Dişi
OLGU 5	3 Yaş 6 Ay	Doberman	Erkek	11 Yaş 5 Ay	Stabyhound	Erkek
OLGU 6	4 Yaş	Mix	Dişi	11 Yaş 5 Ay	Golden Retriever	Erkek
OLGU 7	4 Yaş 7 Ay	Poddle	Dişi	7 Yaş 10 Ay	Pekingese	Dişi
OLGU 8	5 Yaş 1 Ay	Staffordshire Bull Terrier	Erkek	3 Yaş 2 Ay	Mix Terrier	Erkek
OLGU 9	5 Yaş 3 Ay	Golden Retriever	Dişi	6 Yaş 7 Ay	Fransız Bulldog	Erkek
OLGU 10	4 Yaş	Mix Terrier	Dişi	10 Yaş 8 Ay	Golden Retriever	Erkek

Hasta grubunu oluşturan köpeklerde, fiziksel muayene bulgularında herhangi bir anomaliye rastlanmadı. Yalnızca 2 köpekte hafif şiddette dehidrasyon olduğu belirlendi.

Kontrol grubunu oluşturan köpekler ise epilepsi şikayeti bulunmayan hastalar tarafından belirlendi. Bu hastaların % 80' inde (n=8) omurilik travması mevcut iken, kalan iki hastada ise sadece topallık olduğu tespit edildi. Bu hastaların yapılan fiziksel muayenelerinde, omurilik sadece topallık ve arka bacaklarda güçsüzlük olduğu belirlendi.

3.2. Nörolojik Muayene Bulguları

Tüm köpeklerin yapılan fiziksel muayenelerini takiben detaylı nörolojik muayeneleri yapıldı. Hasta gurubuna ait köpeklerin hepsinde (n=10) nörolojik açıdan epileptik nöbete sebep olabilecek herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Kontrol grubunda bulunan hastaların %80' inde (n=8) yapılan nörolojik muayene sonrasında T3 – L3 lezyonu bulunduğu belirlendi.

Kalan iki hastada ise sadece topallık olduğu ve bu hastalarda I. Derece patellar lukzasyon olduğu görüldü.

Çalışmanın materyalini oluşturan gruplara ait tüm köpeklerin nörolojik muayene bulguları Çizelge 3.2 ve 3.3’ de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Deney grubu nörolojik muayene bulguları (N: Normal yanıt, A: Normal olmayan yanıt)

Nörolojik Muayene Aşamaları	O1	O2	O3	O4	O5	O6	O7	O8	O9	O10
Kafanın Değerlendirilmesi										
Mental Durum	A	N	N	N	A	N	N	A	N	N
Göz/Kulak/Dudak Refleksi	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Nystagmus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Tehtid Yanıt	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pupillar Refleks	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pupilla Simetrisi	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Strabismus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Yürüyüş ve Güç Değerlendirmesi										
El Arabası	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sıçrama	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Yerleştirme	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Flektor (Geri Çekme) Refleksi	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Çapraz Ekstensiyon	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Yüzlek Ağrı Duyumu	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Derin Ağrı Duyumu	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Duruş ve Adımlar	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Anal Refleks	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Kuyruk Tonositesi	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Çizelge 3.3. Kontrol grubu nörolojik muayene bulguları (N: Normal yanıt, A: Normal olmayan yanıt)

Nörolojik Muayene Aşamaları	O1	O2	O3	O4	O5	O6	O7	O8	O9	O10
Kafanın Değerlendirilmesi										
Mental Durum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Göz/Kulak/Dudak Refleksi	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Nystagmus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Tehtid Yanıt	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pupillar Refleks	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pupilla Simetrisi	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Strabismus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Yürüyüş ve Güç Değerlendirmesi										
El Arabası	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sıçrama	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Yerleştirme	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Flektor (Geri Çekme) Refleksi	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Çapraz Ekstensiyon	N	N	A	N	N	N	N	N	N	N
Yüzlek Ağrı Duyumu	N	A	N	N	N	N	N	N	N	N
Derin Ağrı Duyumu	N	N	N	A	A	A	A	N	N	N
Duruş ve Adımlar	N	N	N	N	A	A	A	A	A	A
Anal Refleks	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Kuyruk Tonositesi	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

3.3. Kan Tablosu ve Bulguları

Çalışma materyalinde hasta grubu oluşturan hastalardan idiyopatik epilepsi tanısını doğrulamak amacıyla ve altta yatan başka bir neden olup olmadığının araştırılması amacıyla rutin olarak biyokimya ve hemogram analizleri yapıldı. Alınan verilere göre tam kan ve biyokimya analizleri sonucunda metabolik ya da toksik nedenlerle nöbet geçiren hastalar çalışmadan çıkarıldı. Bu amaçla tam kan ve biyokimya analizlerinde herhangi bir sorun belirlenmeyen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubundan 10 numaralı hastanın hemogram ve biyokimya analizleri Şekil 3.1’de verilmiştir.

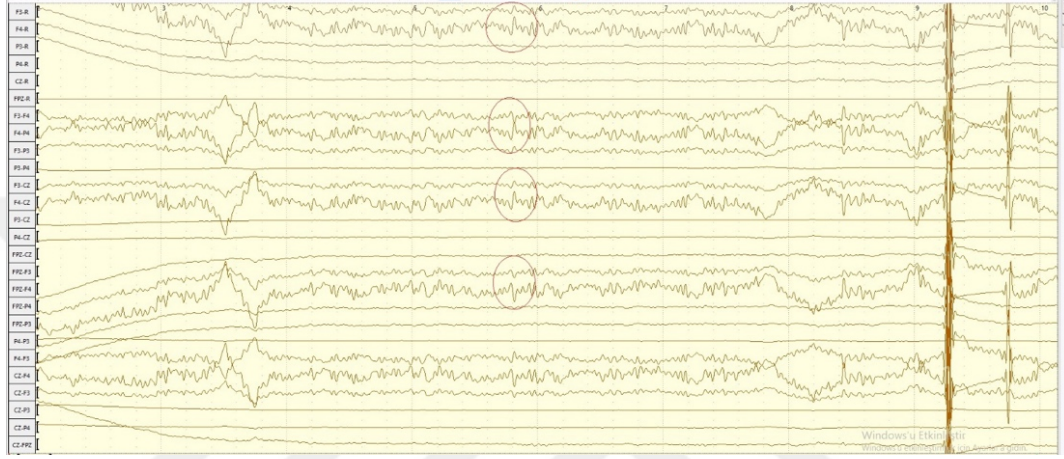
Test	Rev	Lab	Valu	Prev	Result	Lab. Değeri	Sonuç	lin..	Ref. Değçax..	Ref. Değ	Referans Açıklaması	Birim	Açıklama	Sil
İşlem Tarihi: 21.06.2023 09:39														
Test: MTL Elektrolit Panel (Na, K, Cl)														
Cl						109,0	N		102,000	117,000		mEq/L		
Na						144,0	N		140,000	154,000		mEq/L		
K						4,3	N		3,600	5,600		mEq/L		
Test: MTL Hematolojik Analizleri														
WBC						8,34	N		6,000	17,000		10 9/l		
NEU						5,69	N		3,620	12,300		10 9/l		
LYM						2,25	N		0,830	4,910		10 9/l		
MON						0,09	L		0,300	2,500		10 9/l		
EOS						0,29	N		0,100	19,000		10 9/l		
BAS						0,02	N		0,000	0,120		10 9/l		
NEU						68,2	N		52,000	81,000		%		
LYM						27,0	N		12,000	30,000		%		
MON						1,0	L		2,000	13,000		%		
EOS						3,5	N		1,000	19,000		%		
BAS						0,3	N		0,000	1,300		%		
RBC						6,67	N		5,100	8,500		10 12/l		
HGB						16,6	N		11,000	19,000		g/dL		
HCT						44,9	N		33,000	56,000		%		
MCV						67,3	N		60,000	76,000		fl		
MCH						24,9	N		20,000	27,000		pg		
MCH						37,0	N		30,000	38,000		g/L		
RD						12,7	N		12,500	17,200		%		
RD						35,0	N		33,200	46,300		fl		
PLT						255	N		117,000	490,000		10 9/l		
MPV						9,3	N		8,000	14,100		fl		
PDW						15,9	N		12,000	17,500		Adet		
PCT						2,36	N		0,900	5,800		mL/L		
İşlem Tarihi: 21.06.2023 09:25														
Test: MTL Serum Biyokimyasal Analizler														
Üre						34,31	N		15,000	59,000		Milligram / d		
Krea						0,83	N		0,500	1,500		Milligram / d		
Tota						5,76	N		5,400	7,800		g/dL		
İşlem Tarihi: 21.06.2023 09:25														
Test: MTL Serum Biyokimyasal Analizler														
Albu						3,0	N		2,600	4,000		g/dL		
ALT						30,0	N		0,000	50,000		IU/L		
AST						26,5	N		0,000	40,000		IU/L		
ALP						13	N		0,000	130,000		IU/L		
GGT						0	L		6,000	28,000		IU/L		
CK						84,9	N		0,000	200,000		IU/L		
CRP						0,3	N		0,000	0,700		Milligram / d		
Safr	23,1				N	10,3	N		0,000	25,000		umol/l		

Şekil 3.1. Kontrol grubu hemogram ve biyokimya analizleri örneği (Kontrol Grubu Olgu No: 10)

3.4. Elektroensafografi (EEG) Bulguları

Hasta grubunda çalışmaya dahil edilen köpeklerin % 40'ında (n=4) herhangi bir epileptiform dalga anomalisine rastlanmazken, % 60'ında epileptiform aktivite ve diken dalga gibi patolojiler tespit edildi. Hastaların % 40' ında 70ms altı diken dalgalar ve dalga komplekslerine rastlandı.

Gerek diken dalga aktivitesi ya da yavaş dalga ve arkasına diken dalga kompleksleri açısından değerlendirilme yapıldığında beyin sağ ve sol bölümleri açısından herhangi bir farklılığa rastlanmadı. Fakat epileptiform aktivitenin beyindeki lokalizasyonu değerlendirildiğinde temporal ve frontal lobun daha aktif olarak epileptik nöbetlere sebep olduğu belirlendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Hasta grubundaki bir köpekte EEG diken dalga aktivitesi- yuvarlak içine alınarak gösterilmiştir (Hasta Grubu Olgu No: 7)

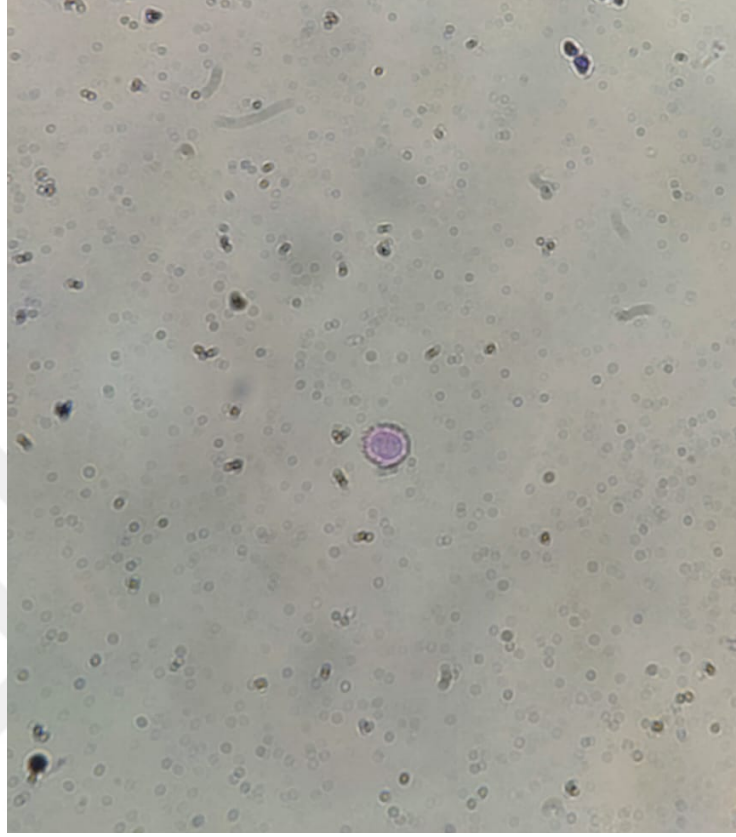
3.5. Davranış Değerlendirme Anketi Bulguları

Çalışmaya katılan hasta grubu köpeklerin tamamında hasta sahipleriyle muayene getirdikleri gün olan 0. günde ve antiepileptik ilaca başladıkları 30. günde davranış değerlendirme anketi uygulandı. Bu değerlendirmelerde köpeklerin özellikle agresyon yönünde değerlendirmesi önem kazanmaktadır. Yapılan değerlendirme sonucunda, antiepileptik ilaç kullanan hayvanların agresyonunda azalmalar olduğu belirlendi. Yapılan çalışmada yalnızca 2 hastada antiepileptik ilaç kullanımından sonra agresyon artışı meydana geldi. Yapılan doz düzenlemesinden sonra bu agresyonun azaldığı belirlendi.

3.6. Beyin-Omurilik Sıvısı (BOS) Analiz Bulguları

Dört hastadan alınan beyin-omurilik sıvısı analizleri sonucunda, 2 hastada iatrojenik kanama belirlendi. Hastaların birinde ise çekirdekli hücre sayısında hafif bir artış olduğu belirlendi (Şekil 3.3). BOS alınan diğer hastalarda herhangi bir anormallik belirlenmedi.

Anormal BOS sonucu bulunan hasta incelemeden önceki 48 saat içerisinde nöbet geçirdi. Diğer hastalar ise incelemeden önceki 72 saat içinde nöbet geçirdikleri belirlendi.



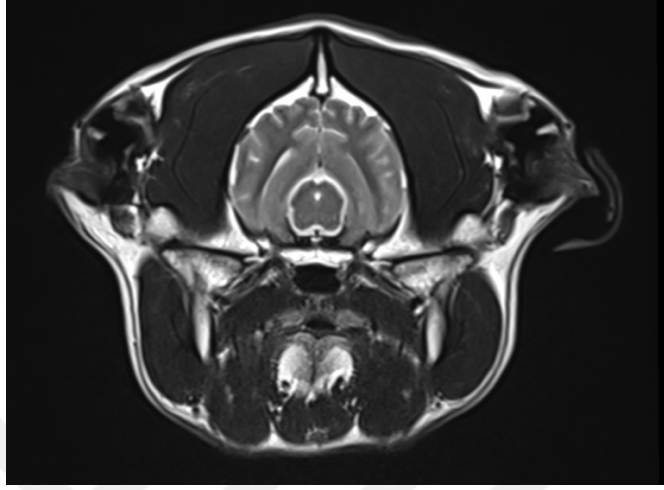
Şekil 3.3. Beyin-Omurilik Sıvısı Analizi- Çekirdekli hücre sayısında hafif bir artış. (Deney Grubu Olgu No: 5)

3.7. Konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Bulguları

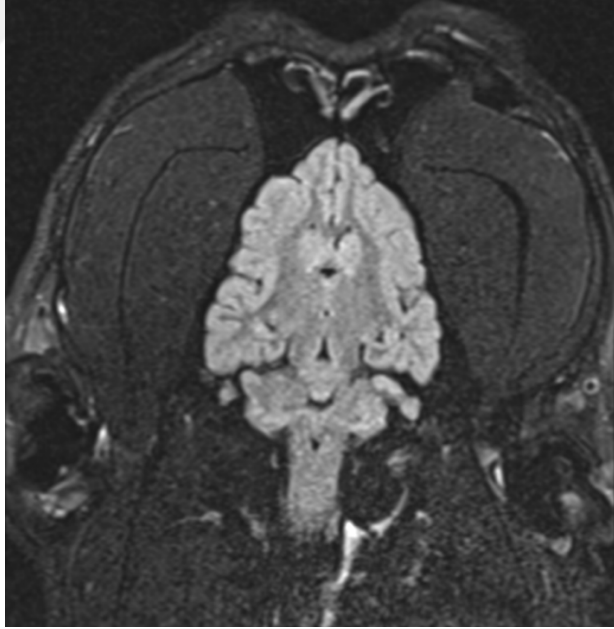
Hasta gurubunda bulunan köpeklerin daha sonrasında 3T MR ile MRG' leri çekildi. Bu amaçla öncelikli olarak klasik sekanslar olan T1-T2 ağırlıklı görüntüler çekildi. Burada belirlenen herhangi bir stirüktüel değişim kaydedilerek, belirlenen bir patoloji varsa bu köpekler çalışmadan çıkarıldı. Herhangi bir patoloji belirlenmeyen köpeklerde manyetik rezonans görüntüleme analizlerine devam edildi.

Kontrol grubu hastalarda da öncelikle beyinde temel sekanslar alındıktan sonra, detaylı analiz amacıyla difüzyon tensor görüntüleri (DTG) alındı. Bunun dışında lezyon lokalizasyonunun olduğu bölüme göre spinal MRG kayıtları da alındı. Elde edilen görüntülere göre gerekli müdahaleler hastalara uygunlandı.

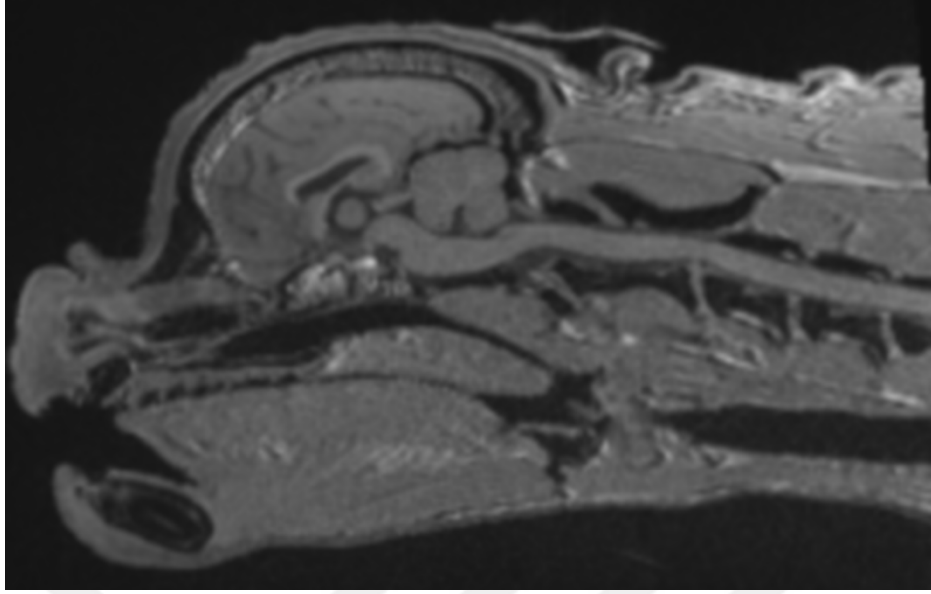
Hasta grubunda bulunan köpeklerin T1-T2 ağırlıklı görüntülerine örnek olarak Şekil 3.4, 3.5 ve 3.6' de gösterilmiştir.



Şekil 3.4. Klasik MRG görüntülerinden beynin transversal T2 ağırlıklı görüntüsü (Deney Grubu Olgu No: 4)



Şekil 3.5. Klasik MRG görüntülerinden köpekte dorsal T1 ağırlıklı görüntü (Deney Grubu Olgu No: 2)



Şekil 3.6. Klasik MRG görüntülerinden sagittal T1 ağırlıklı görüntü (Kontrol Grubu Olgu No: 3)

3.7. Volumetrik MRG Analizleri Bulguları

Konvansiyonel görüntülerin eldesinden sonra, her iki grup içinde volümetrik analizlerin yapılabilmesi için 0,9x0,9x0,9 mm boyutlarında analizler uygulandı. Hasta ve kontrol grubunda elde edilecek verilerin bir örnek olması amacıyla sekansların özellikleri Çizelge 3.4’ te gösterilmiştir.

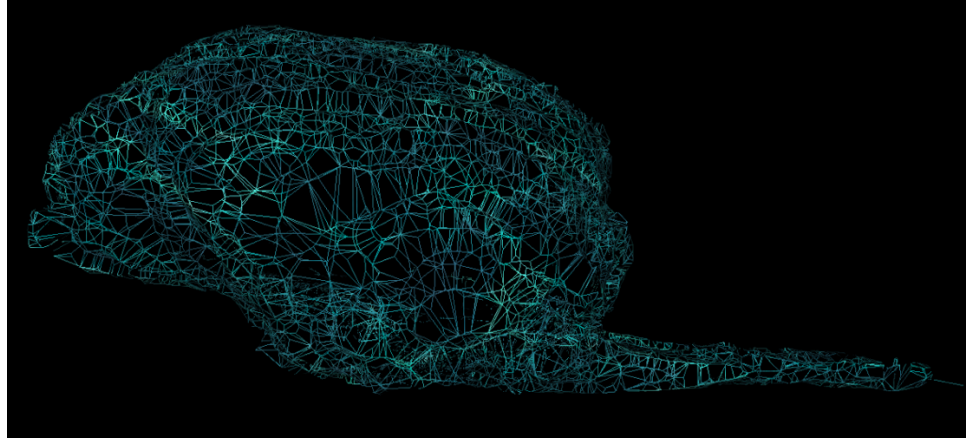
Çizelge 3.4. Volumetrik görüntülemeye kullanılacak sekansların özellikleri

Sekans parametreleri	T1W 3D-MPRAGE	T2W 3D-SPACE
TR (ms)	2130	3000
TE (ms)	3.86	430
FOV (mm)	120x100	174x100
Ortalama	1	1
Kesit kalınlığı (mm)	0.9	0.9
Yağ saturasyonu	+	-
Mesafe (gap)	-	-
Voxel boyutu (mm)	0.9x0.9x0.9	0.9x0.9x0.9
Slap sayısı	1	1
Flip açısı	12°	değişken
Inversiyon zamanı (ms)	1100 ms	uygulanmaz
Kesit sayısı	192	192
Faz aşımı örnekleme	10%	50%

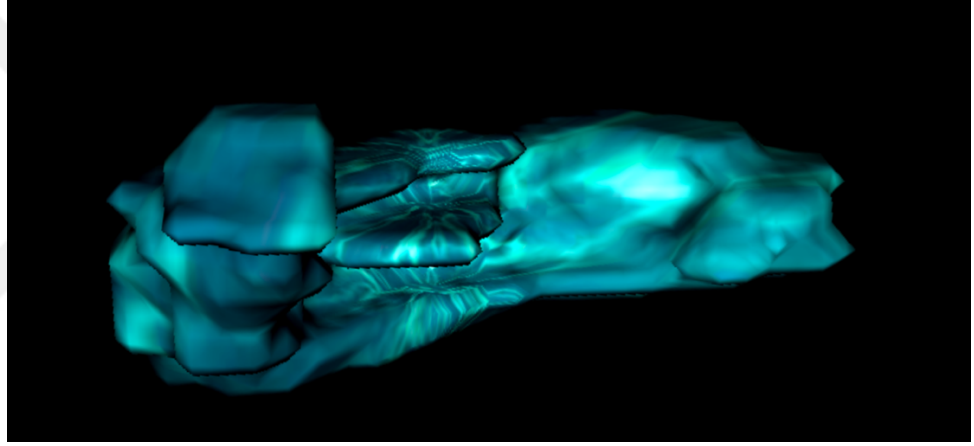
Tüm köpeklerde volümetrik analizlerin karşılaştırılması amacıyla limbik sistemin nöbet açısından en önemli yapıları olan hipokampus ve amigdalanın region of interest (ROI) analizleri yapıldı. Bu amaçla OsiriX yazılım programı kullanıldı. Aynı köpeklerin sağ ve sol hipokampus ve amigdala analizleri yapılarak bunların karşılaştırılmalı analizleri yapıldı. Daha sonra ise istatistiki olarak anlamlı olup olmadıklarına bakıldı. Hasta grubundaki köpeklerde istatistik olarak bu yapılar arasında asimetri olduğu, kontrol grubunda ise herhangi bir asimetrinin bulunmadığı belirlendi.

Kontrol ve hasta grupta bulunan köpeklerin ayrıca genel karşılaştırma yapmak amacıyla beyin hacimleri ve beyincik hacimleri de ayrıca hesaplandı. Böylece limbik sistem yapıları beyin ve beyincik karşılaştırılarak yüzde olarak bir değer elde edildi. Bu karşılaştırmalar hem hayvanlar arasında hem de hayvanın kendi yapıları arasında değerlendirildi. Sonuç olarak istatistiksel bir anlam bulunamadı.

Hastaların volümetrik çalışmalarından elde edilen görseller Şekil 3.7 ve 3.8’ de gösterilmiştir.



Şekil 3.7. Beynin total hacminin volümetrik analiz ile hesaplanması (Deney Grubu Olgu No: 7)



Şekil 3.8. Aynı hastada hipokampüsün volümetrik analizinden sonra elde edilen hipokamus görüntüsü (Deney Grubu Olgu No: 5)

Hastaların yapılan volümetrik analizlerden deney grubu ile kontrol grubunun beyin ve beyincik hacim ve alanları içeren veriler Çizelge 3.5 ve 3.6' te gösterilmiştir.

Çizelge 3.5. Deney grubundaki hayvanların beyin ve beyincik toplam hacim ve alanları

DENEY GRUBU				
	Beyin Total Hacim	Beyin Total Alan	Beyincik Total Hacim	Beyincik Total Alan
DENEY 1	116,4466	18,26591	7,161	0,1816
DENEY 2	98,2053	17,60993	6,0636	0,9566
DENEY 3	85,9256	11,05549	5,4723	0,8709
DENEY 4	73,3096	12,8061	4,3494	0,2262
DENEY 5	79,4656	10,908642	5,3214	0,218
DENEY 6	110,2445	12,7638	7,112	0,178
DENEY 7	94,2865	17,6963	6,872	0,9512
DENEY 8	88,9965	11,1073	5,4078	0,8945
DENEY 9	75,3328	12,8763	4,9081	0,3567
DENEY 10	76,4854	11,7422	5,3461	0,2067

Çizelge 3.6. Kontrol grubundaki hayvanların beyin ve beyincik toplam hacim ve alanları

KONTROL GRUBU				
	Beyin Total Hacim	Beyin Total Alan	Beyincik Total Hacim	Beyincik Total Alan
KONTROL 1	89,6251	18,272	5,5958	3,3125
KONTROL 2	78,467	16,678	4,7818	3,4672
KONTROL 3	80,865	18,668	5,7832	3,1235
KONTROL 4	82,699	17,952	4,7954	3,5678
KONTROL 5	89,875	16,836	4,8892	3,2964
KONTROL 6	84,821	17,379	5,5997	3,6983
KONTROL 7	79,896	17,985	4,9126	3,1087
KONTROL 8	78,239	16,972	4,8745	3,3997
KONTROL 9	87,865	18,267	4,9076	3,4561
KONTROL 10	89,234	18,976	5,7245	3,6233

Hastaların yapılan volümetrik analizlerden hasta grubu ile kontrol grubunun hipokampus hacim ve alanı ile birlikte amigdalanın alanını gösteren veriler Çizelge 3.7 ve 3.8’ de gösterilmiştir.

Çizelge 3.7. Deney grubundaki hayvanların hipokampus hacim ve alanları ile amigdalanın alanı

DENEY GRUBU						
	Hippocampus Hacim - Sağ (cm ³)	Hippocampus Alan - Sağ (cm ²)	Hippocampus Hacim - Sol	Hippocampus Alan - Sol	Amigdala Alan Sol (mm ²)	Amigdala Alan Sağ (mm ²)
DENEY 1	0,609	0,7920	0,682	0,7827	9,58	12,92
DENEY 2	0,46567	0,4550	0,4609	0,4772	6,15	5,76
DENEY 3	0,3324	0,3784	0,4417	0,4704	9,2	10,01
DENEY 4	0,4160	0,4351	0,4691	0,1720	6,13	6,34
DENEY 5	0,3226	0,3857	0,4287	0,4428	9,56	8,41
DENEY 6	0,6165	0,7965	0,6982	0,7821	9,51	11,73
DENEY 7	0,5267	0,4297	0,4287	0,4789	7,28	6,75
DENEY 8	0,3867	0,3998	0,4134	0,4896	8,82	10,26
DENEY 9	0,4242	0,4332	0,4487	0,4698	6,18	7,28
DENEY 10	0,3876	0,3867	0,4390	0,4421	9,49	8,55

Çizelge 3.8. Kontrol grubundaki hayvanların hipokampus hacim ve alanları ile amigdalanın alanı

KONTROL GRUBU						
	Hippocampus Hacim - Sağ (cm ³)	Hippocampus Alan - Sağ (cm ²)	Hippocampus Hacim - Sol	Hippocampus Alan - Sol	Amigdala Alan Sol (mm ²)	Amigdala Alan Sağ (mm ²)
KONTROL 1	0,5252	0,7738	0,5558	0,8256	5,12	5,98
KONTROL 2	0,4581	0,7257	0,4738	0,6873	4,59	3,56
KONTROL 3	0,5037	0,7893	0,4897	0,7623	4,11	4,21
KONTROL 4	0,4876	0,7056	0,4658	0,8027	4,92	4,86
KONTROL 5	0,4645	0,7298	0,4865	0,7265	5,11	5,20
KONTROL 6	0,4652	0,7216	0,4747	0,7797	5,28	5,17
KONTROL 7	0,4598	0,712	0,4721	0,6902	4,01	3,96
KONTROL 8	0,4785	0,7028	0,4718	0,6924	4,34	4,27
KONTROL 9	0,5129	0,7697	0,4788	0,7298	4,29	4,74
KONTROL 10	0,5323	0,8412	0,5268	0,8195	4,96	5,11

Yapılan hacimsel istatistik analiz sonrasında elde edilen veriler Çizelge 3.9 ve 3.10’da gösterilmiştir.

Çizelge 3.9. Beyin ve beyincik hacim ve alanlarının karşılaştırmalı istatistik analiz sonuçları

Parametre	Grup	Ort.	Standart Sapma	Standart Hata Ort.	Median	Minimum	Maksimum	p
Beyin Total Hacim	Hasta	89,87	14,91	4,71	87,46	73,31	116,45	0,273
	Kontrol	84,16	4,73	1,49	83,76	78,24	89,88	
Beyin Total Alan	Hasta	13,68	2,98	0,94	12,78	10,91	18,27	0,002
	Kontrol	17,80	0,79	0,25	17,97	16,68	18,98	
Beyincik Total Hacim	Hasta	5,80	0,97	0,31	5,44	4,35	7,16	0,089
	Kontrol	5,19	0,43	0,13	4,91	4,78	5,78	
Beyincik Total Alan	Hasta	0,50	0,36	0,11	0,29	0,18	0,96	<0,001
	Kontrol	3,41	0,20	0,06	3,43	3,11	3,70	

Çizelge 3.10. Hipokampus ve amigdalanın hacim ve alanlarının karşılaştırmalı istatistik analiz sonuçları

Parametre	Grup	Yön		Genel Ort. (Grup)	p		
		Sağ	Sol		Grup	Yön	G*Y
Hippo Hacim	Hasta	0,45 ± 0,03	0,49 ± 0,03	0,47 ± 0,02	0,435	0,384	0,401
	Sağlıklı	0,49 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,49 ± 0,01			
	Genel Ort. (Yön)	0,47 ± 0,02	0,49 ± 0,02				
Hippo Alan	Hasta	0,49 ± 0,05	0,5 ± 0,06	0,49 ± 0,04 ^B	<0,001	0,840	0,929
	Sağlıklı	0,75 ± 0,01	0,75 ± 0,02	0,75 ± 0,01 ^A			
	Genel Ort. (Yön)	0,62 ± 0,04	0,63 ± 0,04				
Amig Alan	Hasta	8,8 ± 0,75	8,19 ± 0,49	8,5 ± 0,44 ^A	<0,001	0,498	0,543
	Sağlıklı	4,71 ± 0,23	4,67 ± 0,15	4,69 ± 0,13 ^B			
	Genel Ort. (Yön)	6,75 ± 0,61	6,43 ± 0,47				
HB Oranı	Hasta	0,5 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,52 ± 0,02 ^B	0,001	0,145	0,158
	Sağlıklı	0,58 ± 0,01	0,58 ± 0,01	0,58 ± 0,01 ^A			
	Genel Ort. (Yön)	0,54 ± 0,02	0,56 ± 0,01				
HC Oranı	Hasta	7,73 ± 0,36	8,51 ± 0,42	8,12 ± 0,28 ^B	<0,001	0,203	0,216
	Sağlıklı	9,46 ± 0,2	9,47 ± 0,18	9,46 ± 0,13 ^A			
	Genel Ort. (Yön)	8,59 ± 0,28	8,99 ± 0,25				

3.8 Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTI) Analizleri

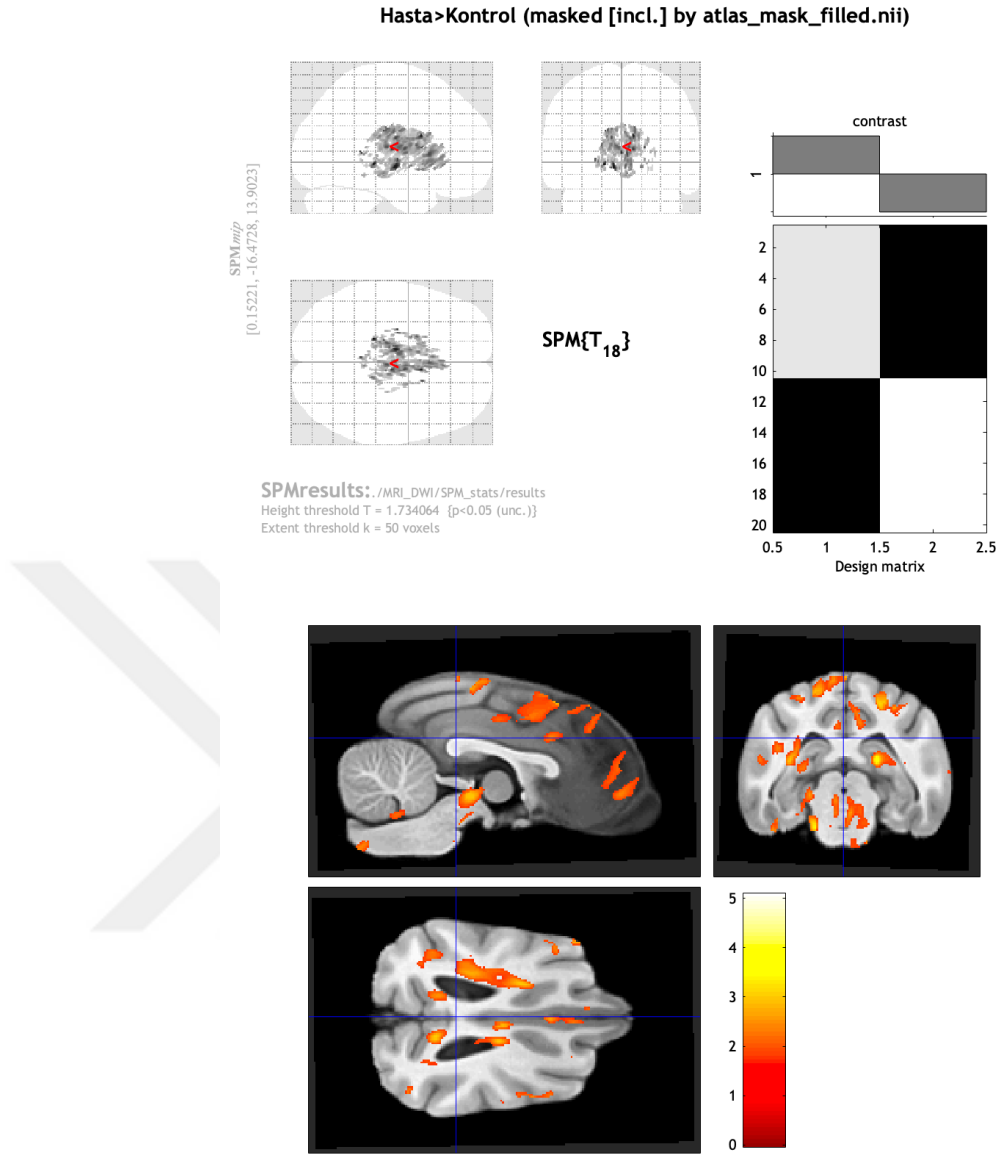
Çalışmaya dahil olan tüm köpeklerin son olarak limbik sistem yapılarının DTI analizleri yapıldı. Bu amaçla FSL yazılım programı kullanıldı. FSL programı MR çekimi sırasında elde edilen görüntü formatı olan DICOM formatında çalışmadığından, öncelikle

görüntüler NIFTI formatına çevirildi. Elde edilen NIFTI formatındaki görüntülerde analizlerin yapılabilmesi için verilerin işlenmesi sağlandı. İlk olarak, sadece beyin yapılarının elde edilmesi için maskeleme programı uygulandı. Bu amaçla FSL programının içinde bulunan “BET Brain Extraction” yazılımı ile beyin maskelemesi yapıldı.

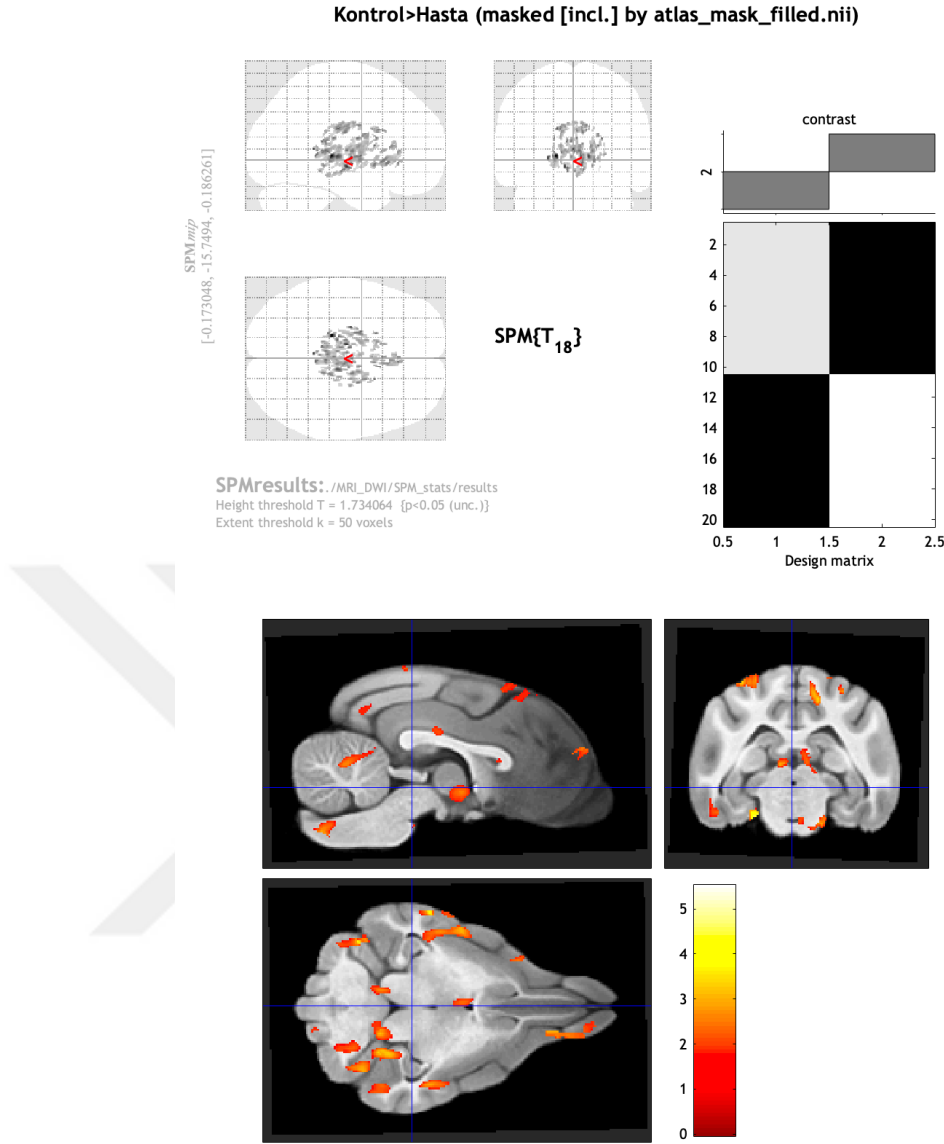
Maskeleme işleminin ardından beyindeki yolakların diffüzivitesinin belirlenmesi amacıyla DTI analizlerinin yapılması için FSL programından “FDT Diffusion” sekmesiyle programa görüntüler yüklendi. Burada elde edilen görüntülerin diffüzivitesinin vektörel yönünü belirleyen “bvec” parametreleri ile büyüklüğünün hesaplanmasında kullanılan “bval” değerleri programa tanıtıldı. Bunun sonucunda yazılımsal hesaplama ile fraksiyonel anizotropi (FA) değeri belirlendi.

Kontrol ve hasta grubu arasındaki DTI analiz farkının daha belirgin bir şekilde değerlendirilebilmesi amacıyla öncelikle köpek beyin MR atlası (Johnson ve Berry, 2019) çalışmada şablon olarak kullanıldı. Kontrol ve hasta grubundan elde edilen T1 görüntüleri ile beyin atlasının T1 görüntüleri MATLAB SPM programı yardımı ile yeniden aynı düzleme getirilerek değerlendirilecek görüntülerin bir örnek olması sağlandı. T1 görüntülerin bir örnek yapılmasının ardından elde edilen DTI FA görüntülerine de bu düzlemler uygulandı fraksiyonel anizotropi değerleri elde edilen görüntülerin de atlasla aynı düzlemde olması sağlandı. Aynı düzleme getirilen görüntüler daha sonrasında gruplar arasında ayrılarak yine limbik sistem yapıları arasındaki farklar gruplar arasında incelendi ve elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Yapılan SPM analizleri sonucunda Hasta – Kontrol (Şekil 3.9) ve Kontrol – Hasta (Şekil 3.10) arasındaki kıyaslamalar serbestlik derecesi 18, T değeri ise 1,73 olarak hesaplanmıştır. Bu belirlenen eşik t değerinden yüksek olan her bölüm istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Bu bölgede meydana gelen değişiklikler anizotropik olarak bölgede bir değişim olduğunu ifade etmektedir. Bu değişimler daha önceden belirtilen şablonda bölgesel olarak gösterilmiştir. Burada belirlenen bölgelerde FA değerinin azalmış olduğu yorumu yapılmaktadır.

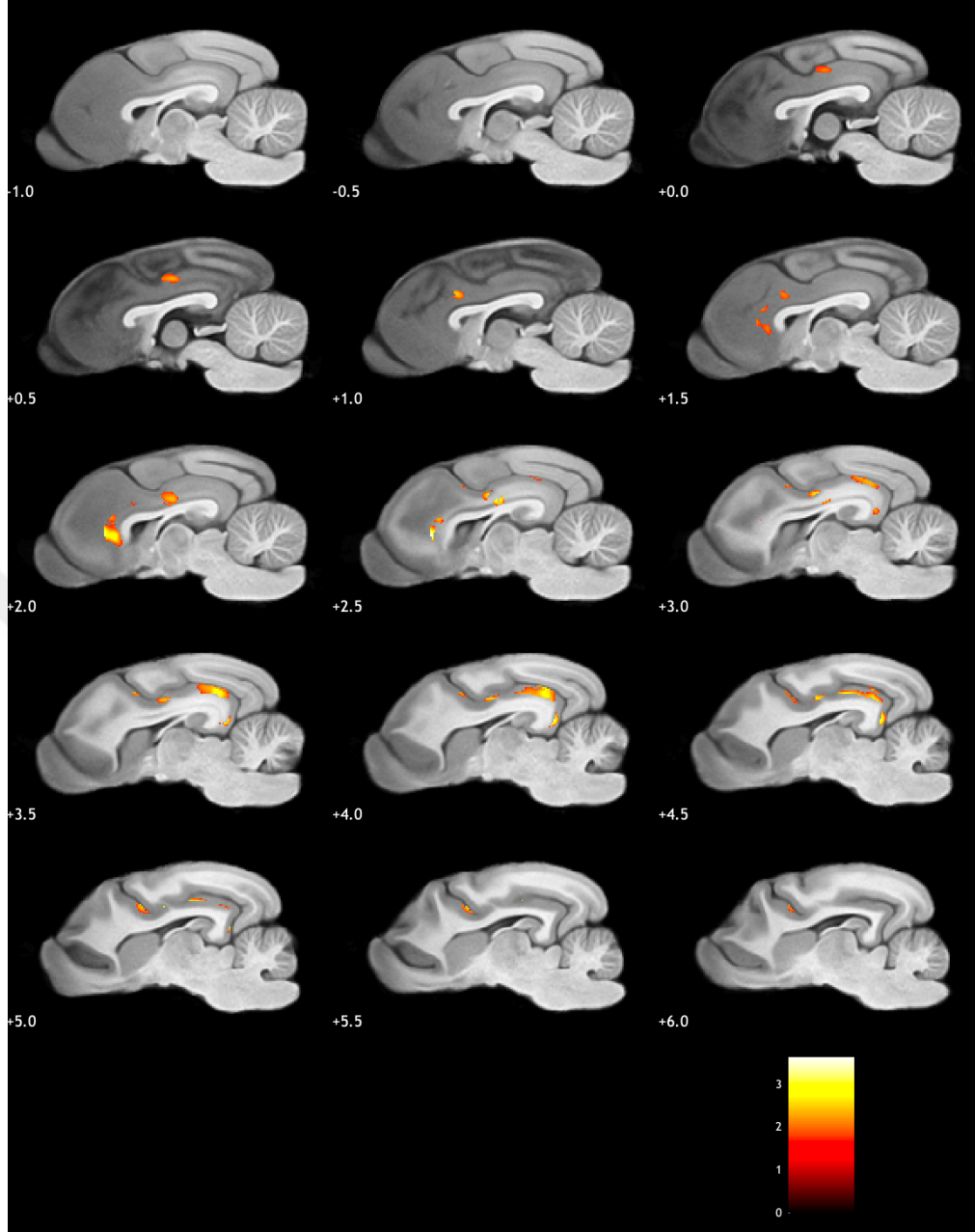


Şekil 3.9. Deney - Kontrol grubu arasındaki FA analizi sonucu oluşan anizotropik farklılıkların anatomik olarak gösterimi

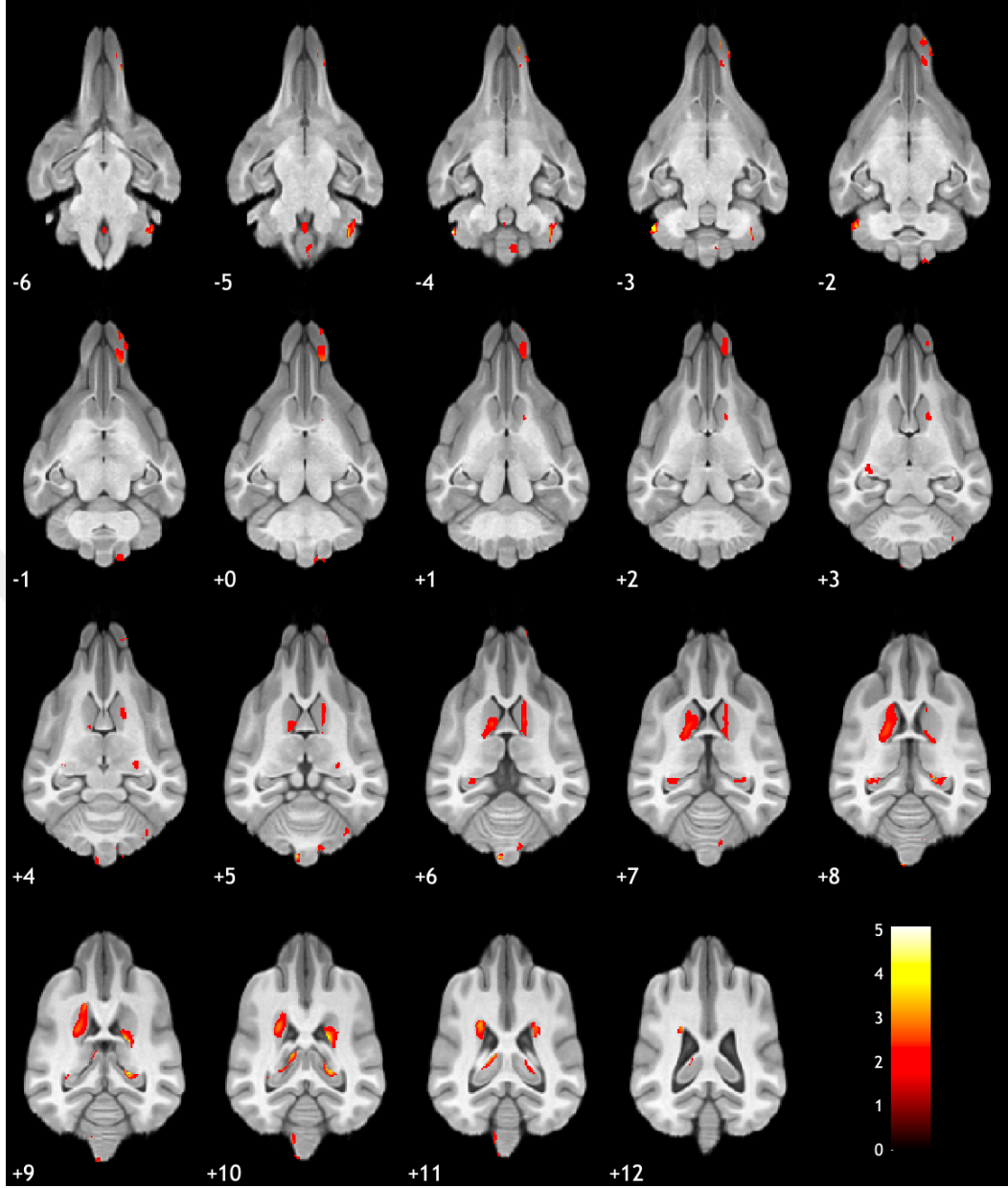


Şekil 3.10. Kontrol-Deney grubu arasındaki FA analizi sonucu oluşan anizotropik farklılıkların anatomik olarak gösterimi

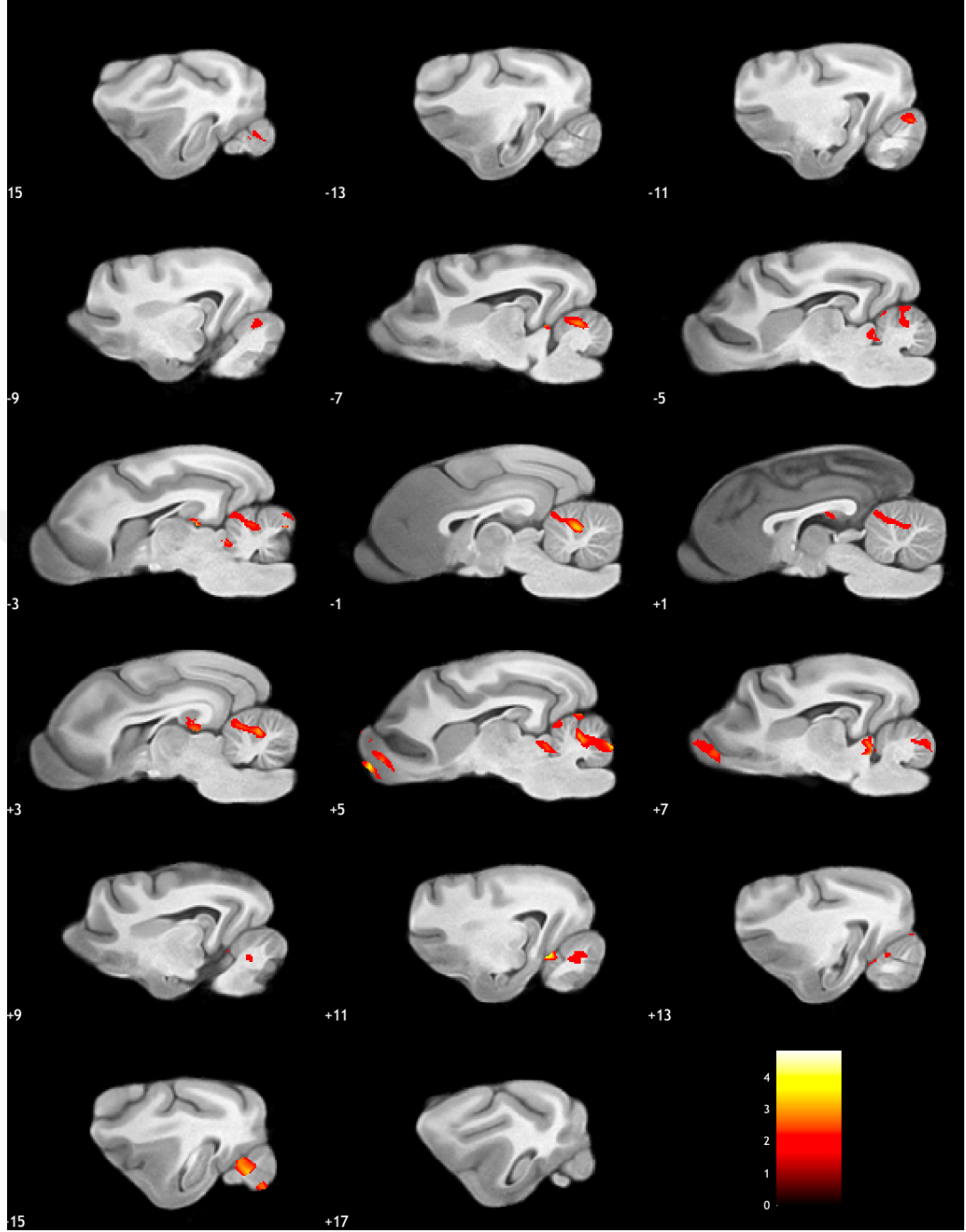
Yukarıda gösterilen veriler bütün kortikal şablon üzerinde belirlenmiş farklılıkları ifade ederken, bizim için anlamlı olan veriler ise singulat kortekste ve diğer yapılarda meydana gelen değişimleri daha net bir şekilde göstermektedir. Bu sebeple sadece singulat lop ve sadece subkortikal yapıların değerlendirildiği şablon kullanılarak tekrar değerlendirilmeler yapılmıştır. Singulat lop ile ilgili olan değerlendirmeler şekil 3.11’de gösterilmiştir. Kontrol-deney grubu arasında anlamlı bir değişiklik belirlenememiştir. Subkortikal yapılarla ilgili maskelemenin kullanıldığı analiz sonuçları ise şekil 3.12 ve 3.13’te gösterilmektedir.



Şekil 3.11. Deney – Kontrol grubu arasındaki FA değişikliğinin singulat lop sagittal düzlemde gösterilmesi



Şekil 3.12. Deney – Kontrol grubu arasındaki FA değişikliğinin subkortikal yapılarda dorsal düzlemde gösterilmesi

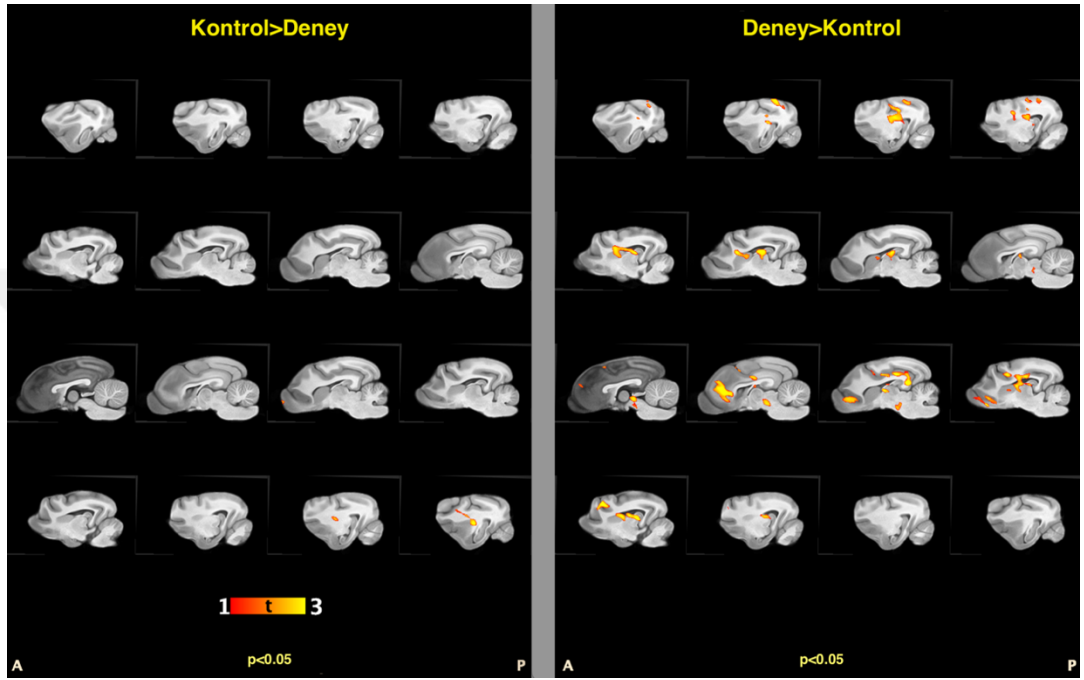


Şekil 3.13. Kontrol – Deney grubu arasındaki FA değişikliğinin subkortikal yapılarda sagittal düzlemde gösterilmesi

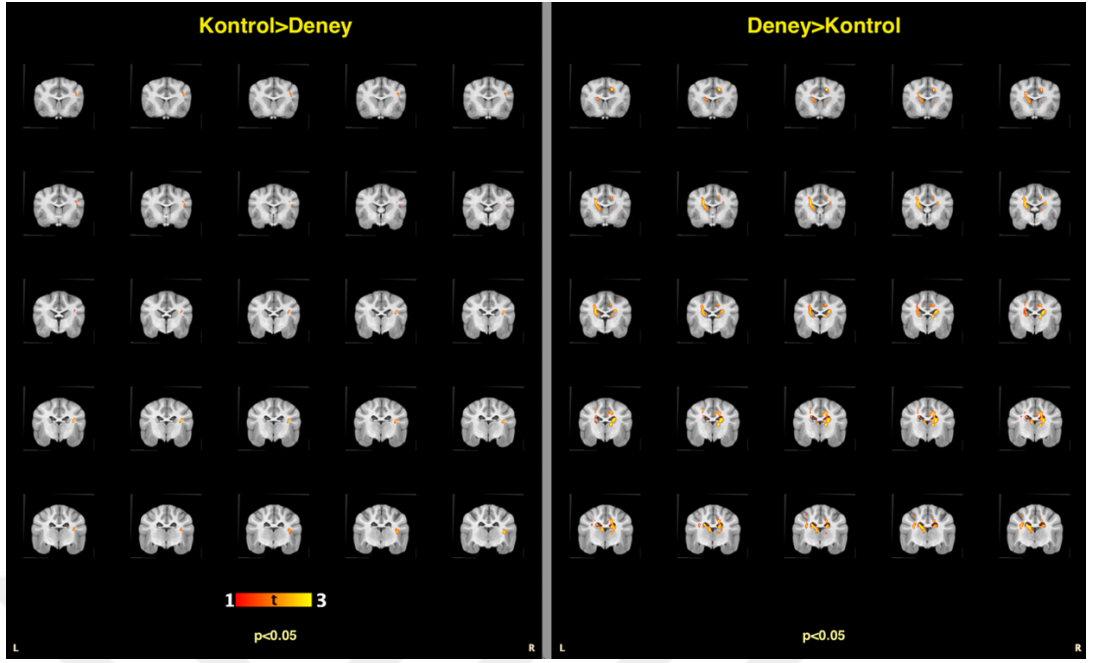
Elde edilen bu verilerin daha düzgün bir şekilde gösterilmesi ve dağınık verilerin toplanarak daha doğru bir gösterim elde edilmesi amacıyla elde edilen verilere küme düzeltme (cluster correction) adı verilen düzeltme işlemi uygulandı. Küme düzeltmesi, tipik bir veri kümesindeki voksellerin tamamen bağımsız olmaması gerçeğinden yararlanır. Her bir

vokselin ayrı ayrı test edilmesi yerine, voksel kümeleri anlamlılık açısından test edilir. Bu sayede çok daha güvenilir bir veri elde edilmiş olur.

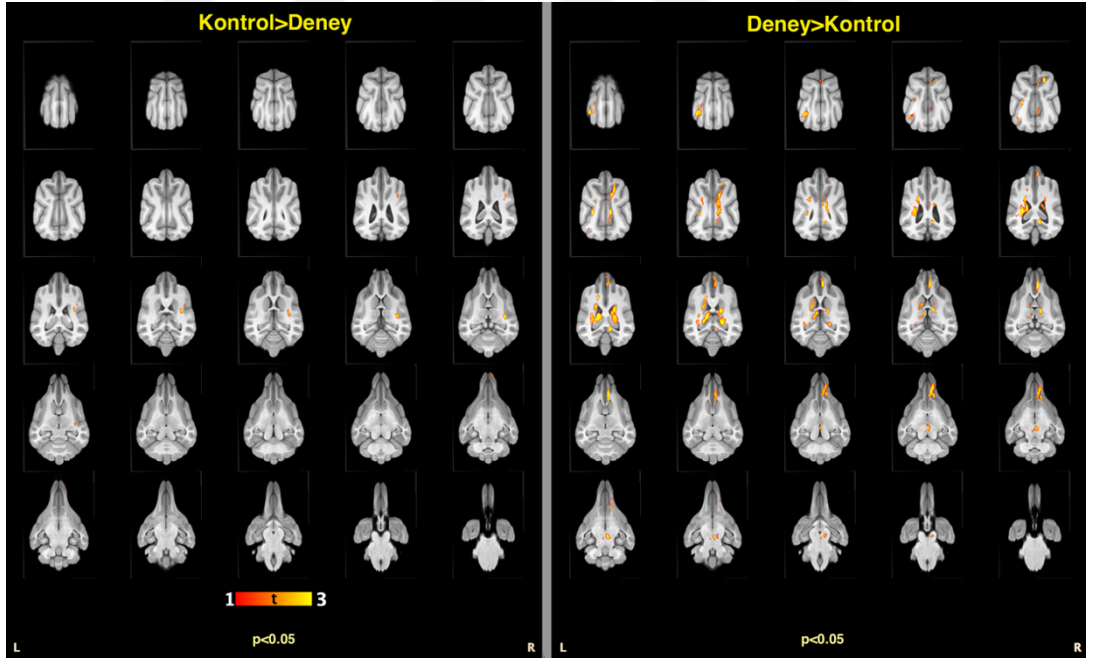
Oluşturulan veriler deney ve kontrol gruplarında sagittal düzlemde şekil 3.14’ te, koronal düzlemde şekil 3.15’ te ve aksiyel düzlemde ise şekil 3.16’ da gösterilmiştir.



Şekil 3.14. Verilere küme düzeltmesi uygulandıktan sonra elde edilen sonuçların karşılaştırmalı olarak sagittal düzlemde gösterimi



Şekil 3.15. Verilere küme düzeltmesi uygulandıktan sonra elde edilen sonuçların karşılaştırmalı olarak transversal düzlemde gösterimi



Şekil 3.16. Verilere küme düzeltmesi uygulandıktan sonra elde edilen sonuçların karşılaştırmalı olarak dorsal düzlemde gösterimi

4. TARTIŞMA

Epilepsi, dünya çapında tahmini insidansı yaklaşık %0,05-0,1 arasında değişen ve bunun yanında yaygınlığı ise %0,4-1 arasında olan en yaygın beşeri kronik nörolojik bozukluk olarak tanımlanmaktadır (Sanders ve Shorvon, 1996). Köpeklerde epilepsinin, Schwartz-Porsche (1986), yılında yaptığı bir çalışmaya göre popülasyonun % 1 ila 2 arasında olduğu ve bu nedenle en yaygın nörolojik olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, genel popülasyondaki prevalansı tam olarak bilinmemektedir (Chandler 2006; Fluehmann vd., 2006). Hastalığın seyri çok değişken olmakla birlikte hafif başlamasına karşın ciddi bir duruma dönüşebilir. Bir status epileptikus epizodu sırasında ölüm meydana gelebilir. Ayrıca hasta sahipleri nöbetlerin şiddeti ve sıklığı nedeniyle ötenaziye seçebilir (Patterson vd., 2005).

Köpek ırklarına özgü epilepsi oranı, genel prevalansa göre oldukça yüksektir (Casal vd., 2006; Gulløv vd., 2011). Yapılan farklı araştırmalar belirli ırklar arasında epilepsinin daha fazla oranda görüldüğünü göstermiştir. Bu ırklar arasında Bernese Mountain Dog, Labrador Retriever, Border Collie, Irish Wolfhound, English Springer Spaniel, Belgian Shepherd sayılabilir (Casal vd., 2006; Famula vd., 1997; Hülsmeier vd., 2010; Patterson vd., 2005). Yayınlarda belirtilen ırk yatkınlığı ile doğru orantılı olarak polikliniğimize epilepsi şikayetiyle getirilen ırklar da genellikle büyük ırklar arasındandır.

İdiyopatik epilepsi (İE), genellikle altta yatan nedenin tam olarak tanımlanamadığı tekrarlayan nöbetler olarak tanımlanır. Bu tip epilepsiye ayrıca asemptomatik epilepsi de denilmektedir (Coates ve Bergman, 2005). Bu epileptik nöbetlerin altında genellikle genetik bir altyapı olduğu varsayılmaktadır (Hülsmeier vd., 2015; Potschka vd., 2015). Genel olarak idiyopatik epilepsili köpekler interiktal fazda normal bir nörolojik durumda olurlar ve nörolojik muayeneleri normal olarak değerlendirilir. İE tanısı diğer hastalıkların dışlanmasına dayanır (Chandler, 2006). İdiyopatik epilepsili köpeklerde nöbetler genellikle 1 ila 6 yaş arasında ani bir şekilde başlar, ancak 6 ay ile 10 yaş arasında başlaması mümkündür (Thomas, 2010). Köpeklerde hastalığın başlangıcı genellikle 1 ile 6 yaş arasındadır, ancak 6 ay ile 10 yaş arasında da başlaması mümkündür (De Risio vd., 2015). Antiepileptik ilaçlarla ömür boyu ilaç sağaltımı gereklidir, ancak köpeklerin % 30 'una kadar sağaltım başarısızlığı meydana gelebilir (Buckmaster vd., 2002). Yapılan bu araştırmada idiyopatik epilepsili köpeklerin tamamının interiktal periyotta nörolojik muayenelerinin normal olduğu görülmüştür.

Platt ve Hang (2002), yapmış oldukları çalışmada; idiyopatik epilepsilerde nöbetlerin genellikle 3 ila 5 yaş arasında görüldüğü belirlenmiştir. Bunun yanında yine aynı çalışmada sadece hastaların % 5' inden azının ilk nöbetini 5 yaşının üzerinde geçirdiği belirlenmiştir. Patterson vd. (2005), yapmış olduğu çalışmada idiyopatik epilepsili köpeklerin % 96' sının 5 yaşın altında olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalara karşı olarak, Monterio vd. (2012), idiyopatik epilepsili 166 köpek üzerinde yapmış oldukları bir araştırmada, 107 köpekte belirtilen yaş aralığının dışında olduğu belirlenmiştir. Bunun sebebinin aynı insan sınıflandırmasında olduğu gibi kriptojenik sınıfa girmesi gerekliliği savunulmuştur. Tarafımız tarafından gerçekleştirilen çalışmada Monterio ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadan farklı olarak, deney grubunu oluşturan epileptik köpeklerin hepsinin yaş aralığının 1 ila 5 arasında olduğu görülmüştür. Yine aynı şekilde kliniğimize başvuran hastaların tamamı, ilk nöbetini kliniğe başvurmadan kısa süre önce geçirmiş ve bu şekilde başvuran hastalardan oluşmaktadır.

Packer vd. (2016), yapmış 384 köpeklik çalışmada, olguların % 37,2' si kısırlaştırılmış erkek, % 25' inin kısırlaştırılmamış erkek olduğu % 10,4' ünün kısırlaştırılmamış dişi, % 23,7' sinin ise kısırlaştırılmış dişi olduğu bildirilmiştir. Bu da idiyopatik epilepsili köpek popülasyonunun ağırlıklı olarak erkek ve kısırlaştırılmış olduğunu göstermektedir. Hülsmeier vd. (2015), yaptıkları çalışmada farklı ırklarda farklı cinsiyet predispozisyonu olduğu belirlenmiştir. Bunlardan dalmaçyalı gibi ırklarda dişilerde nöbet görülme sıklığı daha fazla iken, Bernese Mountain ırkı köpeklerde de erkek cinsiyet predispozisyonu vardır. Gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada, hasta grubunu oluşturan idiyopatik epilepsili köpeklerin % 80' inin erkek olduğu (n=8), bunların da altısının daha önce kısırlaştırılmış olduğu görülmüştür. Elde edilen bu verilerle Packer vd. (2016) çalışmalarını destekler niteliktedir.

Yapılan çalışmalar idiyopatik epilepsili köpeklerin geçirdiği nöbet çeşidi olarak generalize tonik – klonik olduğu belirtmektedir (Thomas, 2010). Bunun yanında fokal nöbetler ya da fokal nöbetlerin devam etmesi sonucu şekillenen sekonder generalize nöbetler de idiyopatik epilepsili köpeklerde görülmektedir (Heynold vd., 1997; Jaggy ve Bernardini, 1998). Bu çalışmada gerek hasta sahiplerinden alınan anemnez bulguları, gerek çektikleri video kayıtları hasta grubuna ait idiyopatik epilepsili köpeklerin tamamının generalize tonik – klonik nöbet geçirdiği belirlenmiştir. İktal periyotta hastaların tamamen bilincini kaybettiği ve yan yatar pozisyonda çırpındıkları hasta sahipleri tarafından aktarılmıştır. Bunun yanına hastaların % 60' ında (n=6) nöbetler sırasında otonom sinir sisteminin de etkilenebileceği idrar ve dışkı kaçırdıkları da belirtilmiştir.

Beşeri hekimlikte, ilk epileptik nöbetin başlangıcında yaşın bir etkisi olduğu bilinmekte ve bunun ayrıca davranış değişikliğine neden olduğu da belirtilmektedir (McDermott vd., 1995). Köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada ise epileptik köpeklerde agresyon artışları olduğu belirlenmiştir (Jokinen vd., 2015). Shihab vd. (2011), yaptıkları idiopatik epilepsi tanısı konulan 80 köpekte yaptıkları başka bir çalışmada, antiepileptik ilaç başlanmadan önce ve sonra belirli anketleri doldurarak sık karşılaşılan davranışsal faktörler araştırılmıştır. Bahsi geçen anket ile korku, kaygı, savunma agresyonu ve anormal algı davranışları değerlendirilmiştir. Antiepileptik ilaçlar sonrasında korku, kaygı ve anormal davranışlarda herhangi bir değişim olmazken, savunma agresyonunda azalma meydana geldiği gözlemlenmiştir. Bunun yanında Levitin vd. (2019), 102 köpekte yaptıkları çalışmada, yalnızca çalışmaya katılan hayvanların % 38' inde epileptik nöbetlerin davranış değişikliğine sebep olduğu ortaya koyulmuştur. Levatirasetam kullanan hastalarda meydana gelen davranış değişikliklerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada ise levatirasetam kullanımı sonrasında meydana gelen agresyon davranışlarında artış olduğu ve hasta sahiplerine bu durumun önceden aktrılması gerektiği bildirilmiştir (Erath vd., 2020).

Sunulan çalışmada, antiepileptik ilaç öncesi ve sonrası yapılan davranış anketinde agresyon durumu değerlendirilmiştir. Ayrıca hasta sahipleri ile olan bağlılık da değerlendirilmeye alınmıştır. Yapılan anketler sonucunda hastaların özellikle nöbet geçirmesine neden olabilecek duygusal değişiklikler yaşadıkları belirlenmiştir. Bunun yanında antiepileptik ilaçlardan sonra, Shihab vd. (2011), yapmış oldukları çalışmaya benzer olarak agresyon davranışında azalma meydana geldiği belirlenmiştir. Erath vd. (2020), yaptığı çalışmayla paralel olarak; iki vakada 2 kere eve başka misafir gelindiğinde savunma agresyonu gösterdikleri not edildi. Bu vakalardan biri antiepileptik ilaç olarak Keppra kullanmaktaydı.

Epilepsili köpeklerin kan parametrelerinde de interiktal periyotta önemli değişimler olmaktadır (Coates ve Bergman, 2005). Özellikle lökositosis, trompositopeni ve polisitemi/anemi gibi kan parametrelerindeki değişiklikler sekonder olarak epileptik nöbetlere sebep olabilmektedir. Bu nedenle epilepsi şikayeti ile kliniğe getirilen köpeklerde mutlaka kan analizlerinin de atlanmadan yapılması önem taşımaktadır. Bunun yanında diğer epileptik nöbetlerden farklı olarak idiopatik epilepsili köpeklerde nöbetler arasında kan parametrelerinde genellikle ciddi değişikliklerin olmadığı vurgulanmıştır (Pakozdy vd., 2018).

Bunun yanında reaktif nöbetler neden olarak toksik ya da metabolik parametrelere bağlı olabilmektedir. Brauer vd. (2011), 877 köpekte retrospektif olarak nöbetlerin nedenlerini değerlendirdiği çalışmada, tüm köpeklerin % 11' inde metabolik ve toksik nedenler belirlenmiştir. Bu nedenler arasında en yaygın nedenlerin %39,37' sinin zehirlenme, %32,31' nin hipoglisemi olduğu gösterildi. Ayrıca nöbetlere neden olan en sık elektrolit bozukluğunun %5 oranla ise hipokalsemi olduğu belirlenmiştir. Aynı şekilde metabolik altyapısı olan epileptik hastalarda karaciğer, böbrek parametreleri değişmektedir.

Özellikle serum safra asiti ve amonyak değerlerinin değişimi epileptik nöbetleri tetikleyen en önemli sebepler arasında gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada 233 köpeklerin biyokimyasal parametreleri değerlendirilmiştir. Hepatopati tanısı konulan tüm köpeklerde tokluk safra asiti değerlerinde yükseklik belirlenirken, tüm köpeklerin %57' sinde ise açlık safra asitlerinde yükseklik belirlenmiştir. Bu çalışma ile özellikle epileptik nöbet geçiren hastalarda mutlaka kan parametrelerinin ve özellikle genç hayvanlarda açlık ve toklu safra asiti ile amonyak değerlerinin incelenmesi önerilmektedir (Fisher ve Harcourt-Brown, 2023). Bunun yanında yine idiyopatik epilepsili köpeklerde bu değerlerin normal olduğu belirlenmiştir (Kearsley vd., 2013).

Çalışma kapsamında hasta grubunu oluşturan idiyopatik epilepsili köpeklerin tam kan ve biyokimya parametrelerinde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Patoloji belirlenen hastalar çalışmadan çıkarılarak MR çalışmalarına bu şekilde devam edilmiştir.

İdiyopatik epilepsiye doğru bir şekilde tanı koyulması için mutlaka diğer faktörler elimine edilmelidir. Bu sebeple, hasta sahibinden detaylı bir anamnez ve fiziksel muayenesini takiben doğru bir şekilde detaylı nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Bunu takiben gerekirse EEG ve MRG gibi detaylı analizlerin de gerçekleştirilmesi gerekir (Coates ve Bergman, 2005; Kearsley vd., 2013). Ghormley vd. (2015), 99 köpekte yapmış oldukları çalışmada, özellikle 5 yaş üstü epileptik nöbet geçiren köpeklerde MR analizlerinin mutlaka yapılması gerektiğini savunmuşlardır. Beşeri hekimlikte EEG, epilepsi vakalarında hastaların epilepsi karakterini belirlemede oldukça önemli bir yere sahiptir (Berendt vd., 2015). Veteriner hekimlikte pratikte EEG ile analizlerin sonuçları tartışmalı olsa da Berendt vd. (1999), yapmış olduğu çalışmada EEG sonuçları ile klinik uyum arasında % 87' lik bir doğruluk payı belirlenmiştir. Yapılan başka bir araştırmada ise idiyopatik epilepsili köpeklerde interiktal EEG değerlendirmesi yapılarak, epilepsi tanısında interiktal EEG' nin faydalı olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla toplam olarak 98 köpekte EEG kaydı alınmış ve yapılan çalışma sonucunda yalnızca

1/3 oranında interiktal aktivitenin bu yolla belirlenebildiği, dolayısıyla bu yöntemin tanıda faydalı olmadığı gösterilmiştir (Brauer vd., 2012). Jaggy ve Bernardini (1998), 125 köpekte yapılan EEG çalışması ile anestezi altında yapılan EEG kaydının epileptiform aktiviteyi baskılama olasılığı değerlendirilmiş ve bunun sonucunda herhangi bir baskılama olmadığı ve anestezi protokollerine rağmen hastaların epileptiform aktivitesinin izlenebileceği belirlenmiştir.

Tarafımızca yapılan çalışmada hasta grubuna ait idiyopatik epilepsili köpeklerin tanısını doğrulama amacıyla EEG kayıtları alınmıştır. Hastalardan en az 5-7 dk EEG kaydı alınarak, epileptiform aktivite değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular ışığında hasta grubunda bulunan hastaların yalnızca dördünde bariz epileptiform aktiviteler belirlenmiş ve diğerlerinde de şüpheli alanlar görülmüştür. Bunun sebebinin Brauer ve arkadaşlarının çalışmalarına uyumlu olarak interiktal periyotta epileptik aktivite olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

İdiyopatik epilepsili köpeklerde uluslararası epilepsi çalışma grubunun yapmış olduğu tanı güven skalasına göre en güvenilir tanının konulabilmesi için beyin-omurilik sıvısının (BOS) alınması gerekmektedir. BOS analizi epilepsiye sebep olabilecek olası yangısel hastalıkların tanısında kullanılmaktadır (De Risio vd., 2015). Ancak BOS analizleri sırasında iatrojenik hasar riski çok fazla olduğu için bu durumun iyi değerlendirilmesi gerekmektedir (Packer vd., 2007). Gilbert vd. (2020) yapmış olduğu çalışmada 82 adet idiyopatik epilepsi şüpheli köpek çalışmaya dahil edilmiş ve bunların sadece 9' unda belirli bir patoloji belirlenmiştir. Bunlardan en belirgin olanı ise albuminositolojik değişikliklerdir (5/9). Coelho vd. (2019) yapmış oldukları bir başka çalışmada ise idiyopatik epilepsi tanısı konulması için diğer bütün testleri yapılan ve herhangi bir farklılık belirlenmeyen 200 köpek çalışmaya dahil edilmiş ve çalışmaya dahil edilen köpeklerin 30' unda belirli bir patoloji belirlenmiştir. Bu patolojilerden en fazla görüleni ise BOS' da protein miktarının yüksekliği olarak görülmüştür. Golçalves vd. (2010) 124 köpekle yaptığı retrospektif bir çalışmada ise yine diğer literatürler ile uyumlu olarak nöbet sıklığı ve nöbet üzerinden geçen süre arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu da hastaların BOS alınması ile idiyopatik epilepsi arasında net bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Yapılan çalışmada BOS analizinin invaziv ve riskli yönlerinin bulunması nedeni ile sadece 4 idiyopatik epilepsi şüpheli köpekten örnek alınabilmektedir. Alınan bu örneklerde

yapılan analizlerde ise idiyopatik epilepsinin etiyolojisini belirleyebilecek herhangi bir sonuca varılamamıştır.

Beşeri hekimlikte epilepsi ve epilepsinin oluşturduğu diğer değişimlerde serebral anatomi ve küçük lokal anomalileri diğer görüntüleme tekniklerine kıyasla daha hassas görüntüler elde edebildiği için manyetik rezonans görüntüleme sıklıkla tercih edilir (Alvarez-Linera, 2008). Özellikle ilaç dirençli epilepsilerde ve nöbetin medikal olarak kontrol altına alınamadığı durumlarda yapılacak antiepileptik cerrahilerde tatmin edici postoperatif sonuçlar için epileptojenik bölgenin uygun tespiti oldukça önemli olmaktadır (Jehi, 2018). MRG' de lezyonun doğru tespit, patoloji tipi ve epileptojenik bölgenin doğru rezeksiyonunu sağlar (Leach vd., 2014). Bu tespitin daha doğru bir şekilde yapılabilmesi hastanın postoperatif süreçte daha hızlı iyileşmesi anlamına geldiği için insanlarda özel bir 3 Tesla (3T) MR protokolü belirlenmiştir (Wellmer vd., 2013). Yine de bu gelişmelere ve özel segmentasyon çalışmalarına rağmen özellikle fokal epilepsili hastaların % 30-40 kadarında MRG de herhangi bir lezyon gözükmebilir (Kwan vd., 2016; Muhlofer vd., 2017).

İnsanlarda idiyopatik epilepsi ile ilgili yapılan çalışmalarda manyetik rezonans görüntülerinde bir değişim olup olmadığı tartışmalı bir konudur. Genellikle frontal kortekste meydana gelen değişimler söz konusu olsa da alt beyinde bir tetikleyici alanın varlığı hep tartışılmıştır (Betting vd., 2006). Velasco vd. (1989), yapmış oldukları çalışmada, epilepsiye neden olan ani deşarjların neokorteks tutulumundan önce talamik başlangıcının olabileceğini öne sürmüşlerdir. Özellikle idiyopatik epilepsilerde MRG de yapısal değişikliklerin olmaması beklenir.

Veteriner hekimlikte ise özellikle idiyopatik epilepsilerde konvansiyonel MRG sekanslarında herhangi bir patolojiye rastlanmaması gerekir. Ancak çekimlerin doğru yapılması da önem taşımaktadır. Özellikle veteriner hekimlikte temporal kemiklerin insanlara kıyasla çok kalın olması bu bölgede alınan görüntülerin kalitesini etkilemektedir (Rusbridge vd., 2015). Özellikle ilaç dirençli epilepsilerde MRG analizleri daha da değer kazanmaktadır (Kuzniecky vd., 1991). İnsanlarda özellikle ilaç dirençli epilepsilerde hipokampusün yüksek çözünürlükle değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Veteriner hekimlikte ise gelişmekte olan bir konudur (Kuwabara vd., 2010; Mizoguchi vd., 2014).

Bu çalışmada, idiyopatik epilepsi tanısını doğrulamak amacıyla konvansiyonel MRG sekanslarında herhangi bir lezyonun olmaması gerekmektedir. Bu sebeple konvansiyonel

MRG de lezyon belirlenen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Özellikle insan çalışmaları ile uyumlu olarak idiyopatik epilepsili köpeklerde konvansiyonel tekniklerle herhangi bir patoloji belirlenmedi.

Hipokampal formasyon (HF), entorhinal korteks, prerenal korteks ve amigdala ile birlikte mezial temporal lobun bir parçasını oluşturur. Hippokampus; forniks, singulat girus, anterior talamus, mamiller cisimcik ve prefrontal korteks ile beraber limbik sistemin bileşenlerinden biridir (Focke vd., 2007). HF' nin görevleri arasında kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülmesi ve nesneleri tanımak için gereken öğrenme işlemleri gerçekleştirilmektedir (Hoesen, 1995). Hippokampüste meydana gelen atrofi, insanlarda Alzheimer hastalığı (Apostolova vd., 2011), şizofreni (Radonic vd., 2011) gibi psikonörolojik hastalıkların yanında ayrıca depresyon (Cole vd., 2011) ve temporal lob epilepsisi (Keller ve Roberts, 2008) ile de yakından ilişkilidir. Hipokampal skleroz, hipokampal hücre kaybı ve gliozis (Blümcke vd., 2007) ile karakterizedir ve insanlarda ilaca dirençli temporal lob epilepsilerinde en yaygın patolojik neden olarak gösterilmiştir (Lee vd., 1998).

Hipokampal atrofi bulunan hastaların % 90' dan daha büyük oranda hipokampal hacimde bir azalma meydana gelmektedir (Cascino, 1995). Etkilenen hipokampüste genellikle normal yapı bozulur ve bunun sonucunda sinyal yoğunluğunda değişiklikler meydana gelir. Bu sebeple T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens bir yapı görülmektedir (Jackson, 1995).

Ashtari vd. (1991), 28 insanda yapmış oldukları çalışmada, 17 hastada solda, 11 hastada ise sağda temporal lob epilepsisi olan hastalar değerlendirildi. Bu sonuçlara sol temporal lob epilepsisi olan hastalar da sol hipokampal hacimde önemli azalmalar meydana gelmiştir. Aynı şekilde sağ temporal lob epilepsisi olan hastalarda ise sağ hipokampal atrofi belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre; hipokampusün hacimsel oranının belirlenmesi epilepsiyi lateralize etme anlamında önem taşımaktadır.

Yapılan başka bir çalışmada ise EEG kayıtları ile beraber hipokampal volümetri analizleri yapılmış ve 16 adet epilepsi şikayeti olmayan köpek ile 41 epileptik köpek değerlendirilmiş. Elde edilen buğulara göre, sağ ve sol hipokampal asimetri belirlenmiştir. Ayrıca epileptik olan ve olmayan köpekler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlenmiştir (Czerwik vd., 2018).

Estey vd. (2017), 141 köpekte yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada, idiyopatik epilepsili köpekler ile nöbet şikayeti olmayan köpekler arasında değerlendirme yapılmış ve bunun sonucunda gruplar arasında hipokampal hacim anlamında bir fark olmadığı belirlenmiştir. Bunun yanında sağ ve sol karşılaştırmalarında gruplar arasında asimetri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Hipokampal volümetri ile yapılan bir diğer çalışmada ise, yaş ile hipokampal asimetrisinin oluşup oluşmadığıdır. Kognitif disfonksiyonu bulunan 16 köpek ile sağlıklı yaşlanan 26 köpeğin hipokampal volümetrileri karşılaştırılmış, sonucunda istatistiksel olarak anlamlı olacak derece bir fark belirlenmiştir (Dewey vd., 2020).

Sunulan çalışmada yapılan değerlendirmeye göre, deney ve kontrol gruplarında köpeklerin sağ ve sol hipokampal asimetrisinin bulunmadığı, ancak beyin – hipokampus ve beyincik – hipokampus hacimlerinin oranları değerlendirildiğinde deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi. Bu farklılıkların yönü değerlendirildiğinde yön anlamında bir fark belirlenmedi. Alan değerlendirmelerinde ise bütün alanlarda anlamlı farklılıklar görüldü. Bunun olası sebebinin, insanlarda ya da kedilerde belirlenen temporal lop epilepsisindeki fokal nöbet odakları yerine, idiyopatik epilepsili köpeklerde nöbetlerin yüksek oranda generalize tonik – klonik olarak ortaya çıkması ve bunun sonucunda bütün beyin yapılarının etkilenmesi olduğu öne sürüldü.

Son zamanlarda epilepside sinir yollarının görüntülenmesi için difüzyon tensör görüntüleme (DTI) oldukça sıkça kullanılmaktadır. DTI, teknik olarak 3 ana eksen (x, y ve z eksen) üzerinde su difüzyonunun sayısal olarak büyüklüğünü ve aynı zamanda da vektörel kuvvetini belirler. Bu sayede hem beyaz hem de gri maddenin içerisindeki sinirlerin mikrofiber yapısı hakkında fikir verir. Bunun yanında traktografi tekniği ile hastaların beyaz cevher liflerinin gösterimi de yapılabilir (Focke vd., 2007).

Difüzyon tensor traktografi (DTT), belirlenen myelinli liflerin anizotropi farklılıklarına dayanarak 3 boyutlu bir uzayda oluşturulan bir bilgisayar veri işleme tekniğidir (Barrio-Arranz vd., 2015).

Bao vd. (2018), 42 hastada yapmış oldukları çalışmada, singulat girus, parahipokampal singulum ve fornixe giden sinir liflerine DTI tekniği ile bakılmıştır. Elde edilen sinir liflerinin fraksiyonel anizotropi (FA), ortalama yayılma (MD) değerleri

değerlendirilerek hipokampal hacimleri ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar görsel olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hipokampal bölgeler başta olmak üzere limbik sistemi içeren yapılarda anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi. Bu da tezin hipotezi ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Çalışmanın sonucu olarak temporal lop epilepsili hastalarda beyin mikroyapısının değerlendirilmesinde DTI tekniğinin iyi sonuçlar verebileceği öngörülmüştür.

DTI görüntüleme ile ilgili yapılan başka bir insan çalışmasında ise, 30 parsiyel temporal lop epilepsi tanısı konulan (15 sağ ve 15 sol temporal lop) hasta grubu ile 14 sağlıklı insanda kontrol grubu fraksiyonel anizotropi asimetrisi (FA) yönünden değerlendirilmiş ve FAA analizi sonucunda nöbet gözlenen bölgenin kontralateralinde olacak şekilde beyin lezyonlarının olduğu belirlenmiştir (Li vd., 2014)

Birçok insan çalışması beyaz cevherden kaynaklanan yapısal azalmanın epilepsi ile ilişkisini araştırmıştır. DTI' da meydana gelen değişimlerin epilepsi süresi ile alakalı olduğunu gösteren birkaç çalışma olmasına karşın (Govindan vd., 2008; Lin vd., 2008), farklı çalışmalarda ise epilepsi süresi ile ilgili bir bağlantı gösterilememiştir (Gross vd., 2006; Thivard vd., 2005). Bunun sonucunda epilepsi ile hepsi olmasa bile belli oranda beyaz cevher liflerinin sayıca azaldığı ya da yapılarının bozulduğu düşünülmektedir

Veteriner pratikte ise çok daha yeni bir method olarak kullanılmaya başlayan difüzyon ağırlıklı görüntüler “diffusion weighted images” (DWI) analizleri ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Hasegawa vd. (2003), yılında 6 köpekte deneysel parsiyel status epileptikus oluşturdıkları çalışmalarında, köpeklere kainik asit verilerek beyin 24 ve 48. saatlerde MR görüntüleri alınmıştır. Bu görüntülerde difüzyon ağırlıklı çalışma yapılarak özellikle amigdala üzerinde etkileri incelenmiş ve bunun sonucunda yapılan analizlerle bu etkiler gösterilmiştir. Sonuç olarak yapılan bu çalışma ile status halinde bulunan köpeklerde yapısal analizlerin yapılabilirliği kanıtlanmıştır.

Köpeklerde dejeneratif miyelopati ile ilgili yapılan prospektif karakterde bir DTI çalışmasında ise; 16 hasta grubu ve 8 sağlıklı köpek kontrol grubu kullanılarak beyinde meydana gelen dejeneratif değişiklikler değerlendirilmiştir. Alınan difüzyon görüntülerine ortalama yayılma (MD), fraksiyonel anizotropi (FA) ve radyal diffüzivite (RA) analizleri

yapıldı. Elde edilen veriler sağlıklı hayvanların verileri ile karşılaştırıldı. Elde edilen verilerin analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç belirlenmemiştir (Lewis vd., 2021).

Yapılan başka bir çalışmada 17 adet idiyopatik epilepsi tanısı koyulmuş köpeklerde DWI analizi yapılarak kaudat nükleus, talamus, amigdalayı içeren piriform lob, semioval merkez ve hipokampus değerlendirilmiştir. Elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntülere apparent difüzyon katsayısı “aparent diffusion coefficient” (ADC) analizi yapılarak bu yolaklarda epilepsi kaynaklı bir hasar olup olmadığı değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerden sağlıklı Beagle ırkı yapılan anatomik çalışma ile karşılaştırılmıştır (Hartmann vd., 2014). Yapılan analiz sonucunda amigdalayı içinde barındıran piriform lob ve semioval merkezde istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış bir difüzyon belirlendi. ADC’ de meydana gelen artış bu yolaklar arasında hücresel bir kayıp olduğunun belirteci olarak değerlendirilmiştir (Hartmann vd., 2017).

Tarafımızca yapılan çalışmada öncelikle hasta hayvanların konvansiyonel MRG analizleri yapıldıktan sonra herhangi bir yapısal değişim görülmeyen hastalarda T1 ağırlıklı görüntülerde 3 boyutlu (3B) görüntü analizleri yapıldı. Elde edilen veriler vokselle analizleri için değerlendirildi ve daha sonrasında bütün hastalara DWI sekans çekimleri uygulandı. Elde edilen görüntülerde DTI analizleri yapılarak traktofilleri çıkarıldı.

DTI analizi amacıyla elde edilen görüntülere FA analizleri yapılarak idiyopatik epilepsi ile kontrol arasında limbik sistemin sinir yolları arasında bir azalma olup olmadığı değerlendirildi. Elde edilen verilerden istatistik analizi yapılarak; bunun sonucunda bir harita çıkarılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmış amigdala ve hipokampusu da içeren limbik sistem yapılarında olan sinir liflerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ($p<0.05$) farklılık belirlendi. Ancak bu farklılığın sadece anizotropik olarak belirlendiği vurgulanmaktadır. Bu anizotropik farklılıklara birçok farklı durumun sebep olabileceği bilinmektedir. Bunların arasında hücre ölümleri olabildiği gibi miyelin kılıfdaki değişiklikler ya da nöronun mikro yapısını değiştirebilecek birçok farklı etken de olabilmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada idiyopatik epilepsili köpeklerde limbik sistemin yapıları MR voksel analizi ve difüzyon tensör görüntüleme analizleri ile değerlendirildi. Bu amaçla 10 adet idiyopatik epilepsili köpek hasta grubu olarak çalışmaya dahil edilirken, 10 adet epilepsi şikayeti dışında nörolojik sorunu olarak kliniğimize başvuran kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Hasta seçimi yapılırken farklı köpek ırkları kullanılmasına karşın, beyin hacimlerinde herhangi bir anlamlı fark olmadığı görüldü. Bu sebeple hasta seçiminde olabildiğince aynı büyüklükte hayvanların seçiminin yapılması mantıklı olsa da farklı ırklarla da bu çalışma yapılabileceği kanaatine varıldı.

Hasta seçimi yapılırken farklı cinsiyette hayvanlar kullanıldı. Farklı ırklarda, farklı cinsiyet predispozisyonu olmasına rağmen genellikle erkek köpeklerde idiyopatik epilepsi görülme oranı daha fazla olduğu görüldü. Bu sebeple hasta seçimi yapılırken cinsiyet seçimine özen gösterilmesinin çalışmanın doğruluğunu artıracığı düşünüldü.

İnsanlarda temporal lob epilepsinin en önemli sebeplerinden birinin hipokampal sklerozis olduğu belirtilmektedir. Köpeklerde ise idiyopatik epilepsi tanısı konulan hastalarda da aynı soruların yanıtlanmaya çalıştığı görüldü. Bu amaçla çalışmada yapılan değerlendirme ile idiyopatik epilepsili köpeklerde hipokampal atrofinin belirlenmesi teşhis ve sağaltım açısından çok değerli bir bulgu olduğu kanaatine varıldı. Bu çalışmanın ileride ilaç dirençli epilepsilerde hipokampektomi operasyonlarında kullanılabileceği düşünüldü. Özellikle hipokampektomi operasyonlarında epileptiform aktiviteye sahip alanların doğru verilmesi, operasyonun başarısı açısından oldukça önemlidir.

İnsanlarda özellikle çocukluk döneminde davranış değişikliklerinin sebepleri arasında amigdalada bulunan lezyonlar olduğu görüldü. Veteriner hekimlikte amigdalanın voksel analizi ile değerlendirilmesi ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Özellikle davranış değişikliği meydana gelen köpeklerde amigdalanın değerlendirilmesinin önemli olduğu kanaatine varıldı.

Bu çalışmalarının değerlendirilmesi ile ileride davranış değişikliklerinin ve agresyon problemlerinin önüne geçilebileceği düşünüldü.

Limbik sistemin DTI analizi ile yapılan çalışmalar yine çok sınırlı çalışmalardır. Özellikle idiyopatik epilepsili köpeklerde bu analizlerin yapılması epilepsinin kökenini değerlendirmede önem kazanmaktadır. Tarafımızca yapılan çalışmamızda limbik sistemin DTI analizleri sonucunda özellikle hipokampal alanda difüzyon yapılarının bozulması buradaki liflerin yapısının bozulduğunu ve bu sebeple de idiyopatik epilepsili köpeklerde epileptik nöbetlerin asıl kaynağı olabileceği öne sürüldü.

Görüntüleme analizlerinin anatomik yapıları yorumlamada oldukça değerli olsa da bu epilepsi gibi fizyolojik değişimleri yorumlamak açısından tek başına yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple DTI analizi ile birlikte EEG analizlerinin yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

Yapılan bu çalışma ile idiyopatik epilepsili köpeklerde limbik sistem yapılarında hem hacimsel olarak hem de anizotropik olarak değişimlerin görüldüğü gösterilmiştir. Ancak bu değişimlerin tam anlamıyla hücre ölümlerinden olup olmadığını belirlemek için histopatolojik incelemelerin de görüntüleme çalışmalarına eklenmesi çok daha faydalı olacaktır. Bu sayede anizotropik olarak meydana gelen değişimlerin daha net bir şekilde anlamlandırılması sağlanabilir.

Sonuç olarak, epilepsi tanısında fizyolojik ve anatomik parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi ileri çalışmalarda epilepsinin fizyopatolojisini anlamada çok daha faydalı sonuçlara sebep olabileceği kanaatine varılmıştır. Bunun yanında yapılan çalışma ile birlikte özellikle ilaç dirençli epilepsilerde operatif planlamadan önce difüzyon analizlerinin yapılmasının oldukça efektif sonuçlar verebileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Adluru, N., Zhang H., Fox, A.S., Shelton, S.E., Ennis, C.M, Bartosic, A.M., Oler, J.A., Tromp, D.O.P.M., Zakszewski, E., Gee, J.C., Kalin, N.H. & Alexander, A.L. (2012). A diffusion tensor brain template for rhesus macaques. *NeuroImage*, 59(2012),306–318. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.029>
- Alvarez-Linera, J. (2008). 3T MRI: advances in brain imaging. *Eur J Radiol*, 67(3), 415-426. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.02.045>
- Apostolova, L.G., Hwang, K.S., Medina, L.D., Green, A.E., Braskie, M.N., Dutton, R.A., Lai, J., Geschwind, D.H., Cummings, J.L., Thompson, P.M. & Ringman, J.M. (2011). Cortical and hippocampal atrophy in patients with autosomal dominant familial Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 32(2),118-125. <https://doi.org/10.1159/000330471>
- Ashtari, M., Barr, W.B., Schaul, N. & Bogerts, B. (1991). Three-dimensional fast low-angle shot imaging and computerized volume measurement of the hippocampus in patients with chronic epilepsy of the temporal lobe. *AJNR*, 12(5),941-947. [PMID: 1950926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1950926/); [PMCID: PMC8333491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC8333491/).
- Bao, Y., He, R., Zeng, Q., Zhu, P., Zheng, R. & Xu, H. (2018). Investigation of microstructural abnormalities in white and gray matter around hippocampus with diffusion tensor imaging (DTI) in temporal lobe epilepsy (TLE). *Epilepsy Behav*, 83,44-49. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.002>
- Barnes, H.L., Chrisman, C.L., Mariani, C.L., Sims, M. & Alleman, A.R. (2004). Clinical signs, underlying cause, and outcome in cats with seizures: 17 cases (1997-2002). *J Am Vet Med Assoc*, 225(11),1723-1726. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.225.1723>
- Barrio-Arranz, G., De Luis-García, R., Tristán-Vega, A., Martín-Fernández, M. & Aja-Fernández, S. (2015). Impact of MR Acquisition Parameters on DTI Scalar Indexes: A Tractography Based Approach. *Plos one*, 10(10), e0137905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137905>
- Basser, P.J. and Jones, D.K. (2002). Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis-a technical review. *NMR Biomed*, 15(7-8), 456-567. <https://doi.org/10.1002/nbm.783>
- Beltran, W.A., Cideciyan, A.V., Lewin, A.S., Jwabe, S., Khanna, H., Sumaroka, A., Chiodo, V.A., Fajardo, D.S., Román, A.J., Deng, W.T., Swider, M., Alemán, T.S., Boye, S.L., Genini, S., Swaroop, A., Hauswirth, W.W, Jacobson, S.G. & Aguirre, G.D. (2012). Gene therapy rescues photoreceptor blindness in dogs and paves the way for treating human X-linked retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109(6),2132-2137. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118847109>
- Berendt, M., Høgenhaven, H., Flagstad, A. & Dam, M. (1999). Electroencephalography in dogs with epilepsy: similarities between human and canine findings. *Acta Neurol Scand*, 99(5),276-283. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb00676.x>

- Berendt, M., Gredal, H. & Alving, J. (2004). Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Res*, 61(2004),167-173. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2004.07.009>
- Berendt, M., Farquhar, R.G., Mandigers, P.J., Pakozdy, A., Bhatti, S.F., De Risio, L., Fischer, A., Long, S., Matiassek, K., Muñana, K., Patterson, E.E., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M.B., Rusbridge, C., Stein, V.M., Tipold, A. & Volk, H.A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res*, 11,182. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0461-2>
- Berendt, M., Gulløv, C.H. & Fredholm, M. (2009). Focal epilepsy in the Belgian shepherd: evidence for simple Mendelian inheritance. *J Small Anim Pract*, 50(12),655-661. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00849.x>
- Berendt, M. And Gram, L. (1999). Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *J Vet Intern Med*, 13(1),14-20. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1999.tb02159.x>
- Berg, A.T., Berkovic, S.F., Brodie, M.J., Buchhalter, J., Cross, J.H., Van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T.A., Marhern, G.W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P. & Scheffer I.E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4),676-685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
- Betting, L.E., Mory, S.B., Lopes-Cendes, I., Li, L.M., Guerreiro, M.M., Guerreiro, C.A. & Cendes, F. (2006). MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, 67(5),848-852. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000233886.55203.bd>
- Blauwblomme, T., Boddaert, N., Chémaly, N., Chiron, C., Pages, M., Varlet, P., Bourgeois, M., Bahi-Buisson, N., Kaminska, A., Grevent, D., Brunelle, F., Sainte-Rose, C., Archambaud, F. & Nabbout, R. (2014). Arterial Spin Labeling MRI: a step forward in non-invasive delineation of focal cortical dysplasia in children. *Epilepsy Res*, 108(10),1932-1939. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.09.029>
- Blume, W.T., Luders, H.O., Mizrahi, E., Tassinari, C., Van Emde Boas, W. & Engel, J.R. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 42(9),1212-1218. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.22001.x>
- Blumcke, I., Pauli, E., Clusmann, H., Schramm, J., Becker, A., Elger, C., Merschmcke, M., Meencke, H.J., Lehmann, T., Von Deimling, A., Scheiwe, C., Zentner, J., Volk, B., Romstock, J., Stefan, H. & Hildebrandt, M. (2007). A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol*, 113(3),235-244. <https://doi.org/10.1007/s00401-006-0187-0>
- Bottcher, P., Maierl, J., Schiemann, T., Glaser, C., Weller, R., Hoehne, K.H., Reiser, M. & Liebich, H.G. (1999). The visible animal project: a three-dimensional, digital database for high quality three-dimensional reconstructions. *Vet Radiol Ultrasound*, 40(6),611-616. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.1999.tb00887.x>

- Brauer, C., Jambroszyk, M. & Tipold, A. (2011). Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Vet J*, 187(2),272-275. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.10.023>
- Brauer, C., Kästner, S.B., Rohn, K., Schenk, H.C., Tünsmeier, J. & Tipold, A. (2012). Electroencephalographic recordings in dogs suffering from idiopathic and symptomatic epilepsy: diagnostic value of interictal short time EEG protocols supplemented by two activation techniques. *Vet J*, 193(1),185-192. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.10.006>
- Buckmaster, P.S., Smith, M.O., Buckmaster, C.L., Lecouteur, R.A. & Dudek, F.E. (2002). Absence of temporal lobe epilepsy pathology in dogs with medically intractable epilepsy. *J Vet Intern Med*, 16(1),95-99.
- Casal, M.L., Munuve, R.M., Janis, M.A., Wener, P. & Henthorn, P.S. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med*, 20(1),131-135. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02832.x>
- Cascino, G.D. (1995). Clinical correlations with hippocampal atrophy. *J Magn Reson Imaging*, 13(8),1133-1136. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(95\)02023-M](https://doi.org/10.1016/0730-725X(95)02023-M)
- Casey, J.R., Grinstein, S. & Orlowski, J. (2010). Sensors and regulators of intracellular pH. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 11(1),50-61. <https://doi.org/10.1038/nrm2820>
- Chandler, K. (2006). Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *Vet J*, 172(2),207-217. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.07.001>
- Coates, J.R. and Bergman, R.L. (2005). Seizures in young dogs and cats: Pathophysiology and diagnosis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 27,447-460 http://assets.prod.vetlearn.com.s3.amazonaws.com/mmah/aa/5c26504b634501af8dbdd8508e639b/filePV_27_06_447.pdf
- Coelho, A.M., Maddox, T.W., Sanchez-Masian, D. & Gonçalves, R. (2019). Diagnostic value of cerebrospinal fluid analysis in a population of dogs with suspected idiopathic epilepsy. *Vet Rec*, 185(17),539. <https://doi.org/10.1136/vr.105438>
- Cole, J., Costafreda, S.G., McGuffin, P. & Fu, C.H. (2011). Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*, 135(1-3),483-487. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.057>
- Concha, L., Gross, D.W. & Beaulieu, C. (2005). Diffusion tensor tractography of the limbic system. *AJNR Am J Neuroradiol*, 26(9),2267-2274. [PMID: 16219832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16219832/); [PMCID: PMC7976161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16219832/).
- Corrêa, D.G., Ventura, N., Zimmermann, N., Doring, T.M., Tukamoto, G., Leme, J., Pereria, M., D'andrea, I., Rêgo, C., Alves-Leon, S.V. & Gasparetto, E.L. (2017). Evaluation of deep gray matter volume, cortical thickness and white matter integrity in patients with typical absence epilepsy: a study using voxelwise-based techniques. *Neuroradiology*, 59(3),237-245. <https://doi.org/10.1007/s00234-017-1782-6>
- Craven, I., Griffiths, P.D. & Hoggard, N. (2011). Magnetic resonance imaging of epilepsy at 3 Tesla. *Clin Radiol*, 66(3),278-286. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.10.010>

- Crumrine, P.K. (2002). Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol*, 17(1),70-75. <https://doi.org/10.1177/08830738020170011001>
- Czerwik, A., Płonek, M., Podgórski, P. & Wrzosek, M. (2018). Comparison of electroencephalographic findings with hippocampal magnetic resonance imaging volumetry in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*, 32(6),2037-2044 <https://doi.org/10.1111/jvim.15323>
- Datta, R., Lee, J., Duda, J., Avants, B.B., Vite, C.H., Tseng, B., Gee, J.C., Aguirre, G.D. & Aguirre, G.K. (2012). A digital atlas of the dog brain. *PLoS one*, 7(12),e52140. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052140>
- Davis, K.E., Finnie, J.W. & Hooper, P.T. (1990). Lafora's disease in a dog. *Aust Vet J*, 67(5),192-193. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1990.tb07754.x>
- De Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., Berendt, M., Robyn, F., Fischer, A., Long, S., Mandigers, P., Matiassek, K., Packer, R., Pakozdy, A., Patterson, N., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Pumarola, M. & Volk, H. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force Consensus Proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res*,11,148. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0462-1>
- De Risio, L. and Platt, S. (2014). *Canine and feline epilepsy*. Oxfordshire, UK: CABI.
- Dewey, C.W., Rishniw M., Johnson P.J., Platt S., Robinson, K., Sackman, J. & O'donnell, M. (2021). Canine cognitive dysfunction patients have reduced total hippocampal volume compared with aging control dogs: A comparative magnetic resonance imaging study. *Open Vet J*, 10(4),438-442. <https://doi.org/10.4314/ovj.v10i4.11>
- Ding, Y.S., Chen, B.B., Glielmi, C., Friedman, K. & Devinsky, O. (2014). A pilot study in epilepsy patients using simultaneous PET/MR. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 4(5),459-470. [PMID: 25143864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25143864/); [PMCID: PMC4138140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC4138140/).
- Egli, M., Mothersill, I., O'Kane, M. & O'Kane, F. (1985). The axial spasm the predominant type of drop seizure in patients with secondary generalized epilepsy. *Epilepsia*, 26(5),401-415. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1985.tb05671.x>
- Ekenstedt, K.J., Patterson, E.E., Minor, K.M. & Mickelson, J.R. (2011). Candidate genes for idiopathic epilepsy in four dog breeds. *BMC Genetics*, 12,38. <https://doi.org/10.1186/1471-2156-12-38>
- Ella, A. and Keller, M. (2015). Construction of an MRI 3D high-resolution sheep brain template. *Magn Reson Imaging*, 33(10),1329-1337. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2015.09.001>
- Engel, J. and Pedley, T.A. (1997). *Introduction: what is epilepsy? in epilepsy: a comprehensive textbook* (1st Ed.). Lippincott-Raven.
- Engel, J. and Wiebe, S. (2012). Who is a surgical candidate? *Handbook of Clinical Neurology*, 108,821-828. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52899-5.00030-7>
- Engel, J. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42,796-803.

- Erath, J.R., Nessler, J.N., Riese, F., Hunerfauth, E., Rohn, K., & Tipold, A. (2020). Behavioral Changes Under Levetiracetam Treatment in Dogs. *Front Vet Sci*, 7,169. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00169>
- Estey, C.M., Dewey, C.W., Rishniw, M., Lin, D.M., Bouma, J., Sackman, J. & Burkland, E. (2017). A Subset of Dogs with Presumptive Idiopathic Epilepsy Show Hippocampal Asymmetry: A Volumetric Comparison with Non-Epileptic Dogs Using MRI. *Front Vet Sci*, 4,183. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00183>
- Famula, T.R., Oberbauer, A.M. & Brown, K.N. (1997). Heritability of epileptic seizures in the Belgian Tervueren. *J Small Anim Pract*, 38(8),349–352. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1997.tb03483.x>
- Ferlazzo, E., Zifkin, B.G., Andermann, E. & Andermann, F. (2005). Cortical triggers in generalized reflex seizures and epilepsies. *Brain*,128(4),700–710. <https://doi.org/10.1093/brain/awh446>
- Fisher, R.S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4),470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Fisher, C. and Harcourt-Brown, T. (2023). Diagnostic utility of serum bile acids in dogs presenting with epileptic seizures consistent with a Tier 1 confidence level diagnosis of idiopathic epilepsy. *Vet Rec*, 193(6),e2585. <https://doi.org/10.1002/vetr.2585>
- Fluehmann, G., Doherr, M.G. & Jaggy, A. (2006). Canine neurological diseases in a referral hospital population between 1989 and 2000 in Switzerland. *J Small Anim Pract*, 47(10),582–587. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00106.x>
- Focke, N.K., Yogarajah, M., Bonelli, S.B., Bartlett, P.A., Symms, M.R. & Duncan, J.S. (2008). Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage*, 40(2),728–737. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.031>
- Gargus, J.J. (2003). Unraveling monogenic channelopathies and their implications for complex polygenic disease. *Am J Hum Genet*, 72(4),785–803. <https://doi.org/10.1086/374317>
- Gastaut, H. (1973). *Dictionary of epilepsy part: 1 definitions* (1st Ed.). World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Ghormley, T.M., Feldman, D.G. & Cook, J.R. (2015). Epilepsy in dogs five years of age and older: 99 cases (2006-2011). *J Am Vet Med Assoc*, 246(4),447–450. <https://doi.org/10.2460/javma.246.4.447>
- Gibbon, K.J., Trepanier, L.A. & Delaney, F.A. (2004). Phenobarbital-responsive ptialism, dysphagia, and apparent esophageal spasm in a German Shepherd puppy. *J Am Anim Hosp Assoc*, 40(3),230–237. <https://doi.org/10.5326/0400230>
- Gilbert, S.E., Cardy, T.J., Bertram, S. & Taylor-Brown, F. (2020). Diagnostic utility of cerebrospinal fluid analysis in dogs with suspected idiopathic epilepsy. *Aust Vet J*, 99(1-2),1-5. <https://doi.org/10.1111/avj.13018>

- Gloor, P., Quesney, L.F. & Zumstein, H. (1977). Pathophysiology of generalized penicillin epilepsy in the cat: the role of cortical and subcortical structures. II. Topical application of penicillin to the cerebral cortex and to subcortical structures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 43(1),79–94. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(77\)90198-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(77)90198-5)
- Goddard, G.V., McIntyre, D.C. & Leech, C.K. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*, 25(3),295–330. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(69\)90128-9](https://doi.org/10.1016/0014-4886(69)90128-9)
- Gonçalves, R., Anderson, T.J., Innocent, G. & Penderis, J. (2010). Effect of seizures on cerebrospinal fluid analysis in dogs with idiopathic epilepsy. *Vet Rec*, 166(16),497-498. <https://doi.org/10.1136/vr.b4812>
- González-Martínez, Á., Rosado, B., Pesini, P., Suárez, M.L., Santamarina, G., García-Belenguer, S., Villegas, A., Monleon, I., Sarasa, M. (2011). Plasma β -amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, 46(7),590–596. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2011.02.013>
- Govindan, R.M., Makki, M.I., Sundaram, S.K., Juhász, C. & Chugani, H.T. (2008). Diffusion tensor analysis of temporal and extra-temporal lobe tracts in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 80(1),30–41. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2008.03.011>
- Gredal, H., Berendt, M. & Leifsson, P.S. (2003). Progressive myoclonus epilepsy in a Beagle. *J Small Anim Pract*, 44(11),511–514. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00113.x>
- Gross, D.W. (2011). Diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 52(s4),32–34. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03149.x>
- Gulløv, C.H., Toft, N., Baadsager, M.M. & Berendt, M. (2011). Epilepsy in the Petit Basset Griffon Vendéen: Prevalence, semiology, and clinical phenotype. *J Vet Intern Med*, 25(6),1372–1378. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00791.x>
- Hall, S.J. and Wallace, M.E. (1996). Canine epilepsy: a genetic counseling program for Keeshonds. *The Vet Rec*, 138(15),358–360. <https://doi.org/10.1136/vr.138.15.358>
- Haneef, Z. and Chen, D.K. (2014). Functional neuro-imaging as a pre-surgical tool in epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*, 17(1),56–64. <http://doi.org/10.4103/0972-2327.128659>
- Hartmann, A., Soffler, C., Failing, K., Schaubmar, A., Kramer, M. & Schmidt, M.J. (2014). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the normal canine brain. *Vet Radiol Ultrasound*, 55(6),592–598. <https://doi.org/10.1111/vru.12170>
- Hartmann, A., Sager, S., Failing, K., Sparenberg, M. & Schmidt, M.J. (2017). Diffusion-weighted imaging of the brains of dogs with idiopathic epilepsy. *BMC Vet Res*, 13(1),338. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1268-0>
- Hasegawa, D., Orima, H., Fujita, M., Nakamura, S., Takahashi, K., Ohkubo, S., Igarashi, H. & Hashizume, K. (2003). Diffusion-weighted imaging in kainic acid-induced complex partial status epilepticus in dogs. *Brain Res*, 983(1-2),115–127. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(03\)03041-5](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(03)03041-5)

- Hayman, L.A., Rexer, J.L., Pavol, M.A., Strite, D. & Meyers, C.A. (1998). Klüver-Bucy syndrome after bilateral selective damage of amygdala and its cortical connections. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 10(3),354–358. <https://doi.org/10.1176/jnp.10.3.354>
- Heske, L., Nødtvedt, A., Jäderlund, K.H., Berendt, M. & Egenvall, A. (2014). A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet J*, 202(3),471–476. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.09.023>
- Hespel, A.M. and Cole, R.C. (2018). Advances in High-Field MRI. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 48(1),11–29. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2017.08.002>
- Heynold, Y., Faissler, D., Steffen, F. & Jaggy, A. (1997). Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 Labrador Retrievers: a long-term study. *J Small Anim Pract*, 38(1),7–14. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1997.tb02977.x>
- Hikishima, K., Quallo, M.M., Komaki, Y., Yamada, M., Kawai, K., Momoshima, S., Okano, H. J., Sasaki, E., Tamaoki, N., Lemon, R.N., Iriki, A. & Okano, H. (2011). Population-averaged standard template brain atlas for the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *NeuroImage*, 54(4),2741–2749. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.061>
- Hülsmeier, V., Zimmermann, R., Brauer, C., Sauter-Louis, C. & Fischer, A. (2010). Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med*, 24(1),171–178. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0438.x>
- Hülsmeier, V.I., Fischer, A., Mandigers, P.J.J., Derisio, L., Berendt, M., Rusbridge, C., Bhatti, S.F.M., Pakozdy, A., Patterson, E.E., Platt, S., Packer, R.M.A. & Volk, H.A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet Res*, 11,175. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0463-0>
- Jackson, G.D. (1995). The diagnosis of hippocampal sclerosis: other techniques. *J Magn Reson Imaging*, 13(8),1081–1093. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(95\)02016-M](https://doi.org/10.1016/0730-725X(95)02016-M)
- Jacobs, G., Calvert, C. & Kaufman, A. (1998). Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants. *J Am Vet Med Assoc*, 212(5),681-684. PMID: 9524640.
- Jaggy, A., Faissler, D., Gaillard, C., Srenk, P. & Graber, H. (1998). Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador Retrievers. *J Small Anim Pract*, 39(2),275–280. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03650.x>
- Jaggy, A. and Bernardini, M. (1998). Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J Small Anim Pract*, 39(1),23–29. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03665.x>
- Jehi, L. (2018). The Epileptogenic Zone: Concept and Definition. *Epilepsy Curr*, 18(1),12–16. <https://doi.org/10.5698/1535-7597.18.1>
- Jian, Z., Alley, M. R., Cayzer, J. & Swinney, G. R. (1990). Lafora's disease in an epileptic Basset Hound. *N Z Vet J*, 38(2),75–79. <https://doi.org/10.1080/00480169.1990.35622>

- Johnson, P.J., Luh, W.M., Rivard, B.C., Graham, K.L., White, A., Fitzmaurice, M., Loftus, J.P. & Barry, E. F. (2020). Stereotactic Cortical Atlas of the Domestic Canine Brain. *Sci Rep*, 10(1),4781. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61665-0>
- Jokinen, T.S., Metsähonkala, L., Bergamasco, L., Viitmaa, R., Syrjä, P., Lohi, H., Snellman, M., Jeserevics, J. & Cizinauskas, S. (2007). Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *J Vet Intern Med*, 21(3),464–471. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb02991.x>
- Jokinen, T.S., Tiira, K., Metsähonkala, L., Seppälä, E.H., Hielm-Bjorkman, A. & Laitinen-Vapaavuori, O. (2015). Behavioral Abnormalities in Lagotto Romagnolo Dogs with a History of Benign Familial Juvenile Epilepsy: A Long-Term Follow-Up Study. *J Vet Intern Med*, 29(4),1081–1087. <https://doi.org/10.1111/jvim.12611>
- Kaneko, Y., Wada, J. A., & Kimura, H. (1981). *Is the amygdaloid neuron necessary for amygdaloid kindling?* In, J.A. Wada (Ed.), *Kindling 2* (s. 249-264). New York: Raven Press.
- Kaminski, J., Call, J. & Fischer, J. (2004). Word learning in a domestic dog: evidence for "fast mapping." *Science*, 304(5677),1682-1683. DOI: [10.1126/science.1097859](https://doi.org/10.1126/science.1097859)
- Kay, W. J. (1989). What Is Epilepsy? *Problems in Veterinary Medicine*, 1,495-500.
- Kearsley-Fleet, L., O'Neill, D.G., Volk, H.A., Church, D.B. & Brodbelt, D.C. (2013). Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec*, 172(13),338. <https://doi.org/10.1136/vr.101133>
- Keller, S.S. and Roberts, N. (2008). Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. *Epilepsia*, 49(5),741-757. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01485.x>
- Knowles, K. (1998). Idiopathic epilepsy. *Clin Tech Small Anim Pract*, 13(3),144-151. [https://doi.org/10.1016/S1096-2867\(98\)80035-2](https://doi.org/10.1016/S1096-2867(98)80035-2)
- Komáromy, A.M., Alexander, J.J., Rowland, J.S., Garcia, M.M., Chiodo, V.A., Kaya, A., Tanaka, J.C., Acland, G.M., Hauswirth, W.W. & Aguirre, G.D. (2010). Gene therapy rescues cone function in congenital achromatopsia. *Hum Mol Genet*, 19(13),2581-2593. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq136>
- Konar, M. and Lang, J. (2011). Pros and cons of low-field magnetic resonance imaging in veterinary practice. *Vet Radiol Ultrasound*, 52(1),5-14. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2010.01780.x>
- Koutroumanidis, M., Bourvari, G. & Tan, S.V. (2005). Idiopathic generalized epilepsies: clinical and electroencephalogram diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*, 5(6),753-767. <https://doi.org/10.1586/14737175.5.6.753>
- Kuwabara, T., Hasegawa, D., Kobayashi, M., Fujita, M. & Orima, H. (2010). Clinical magnetic resonance volumetry of the hippocampus in 58 epileptic dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 51(5),485-490. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2010.01700.x>
- Kuzniecky, R., Garcia, J.H., Faught, E. & Morawetz, R.B. (1991). Cortical dysplasia in temporal lobe epilepsy: magnetic resonance imaging correlations. *Ann Neurol*, 29(3),293-298. <https://doi.org/10.1002/ana.410290311>

- Kwan, B.Y.M., Salehi, F., Ohorodnyk, P., Lee, D.H., Burneo, J.G., Mirsattari, S.M., Steven, D., Hammond, R., Peters, T.M. & Khan, A.R. (2016). Usage of SWI (susceptibility weighted imaging) acquired at 7T for qualitative evaluation of temporal lobe epilepsy patients with histopathological and clinical correlation: An initial pilot study. *Journal of the J Neurol Sci*, 369,82-87. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.066>
- Lambert, K.G. (2003). The life and career of Paul MacLean: A journey toward neurobiological and social harmony. *Physiol Behav*, 79(3),343-349. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(03\)00147-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(03)00147-1)
- Lambert, K.G. and Gerlai, R. (2003). The neurobiological relevance of social behavior: Paul MacLean's legacy. *Physiol Behav*, 79(3), 341-342. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(03\)00146-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(03)00146-X)
- Leach, J.L., Miles, L., Henkel, D.M., Greiner, H.M., Kukreja, M.K., Holland, K.D., Rose, D.F., Zhang, B. & Mangano, F.T. (2014). Magnetic resonance imaging abnormalities in the resection region correlate with histopathological type, gliosis extent, and postoperative outcome in pediatric cortical dysplasia. *J Neurosurg Pediatr*, 14(1),68-80. <https://doi.org/10.3171/2014.3.PEDS13560>
- Ledoux, J. (2009). *Emotion systems and the brain*. In Encyclopedia of Neuroscience (s.903-908).
- Lee, D.H., Gao, F.Q., Rogers, J.M., Gulka, I., Mackenzie, I.R., Parrent, A.G., Kubu, C.S., Munoz, D.G., McLachlan, R.S., Blume, W.T. & Girvin, J.P. (1998). MR in temporal lobe epilepsy: Analysis with pathologic confirmation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 19(1),19-27. PMID: 9432153; PMCID: PMC8337339.
- Lehnertz, K., Mormann, F., Osterhage, H., Müller, A., Prusseit, J., Chernihovskiy, A., Staniek, M., Krug, D., Bialonski, S. & Elger, C.E. (2007). State-of-the-art of seizure prediction. *J Clin Neurophysiol*, 24(2),147-153. doi:[10.1097/WNP.0b013e3180336f16](https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3180336f16)
- Lemkaddem, A., Daducci, A., Kunz, N., Lazeyras, F., Seeck, M., Thiran, J.P. & Vulliémot, S. (2014). Connectivity and tissue microstructural alterations in right and left temporal lobe epilepsy revealed by diffusion spectrum imaging. *NeuroImage: Clinical*, 5,349-358. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.07.013>
- Levitin, H., Hague, D.W., Ballantyne, K.C. & Selmic, L.E. (2019). Behavioral Changes in Dogs With Idiopathic Epilepsy Compared to Other Medical Populations. *Front Vet Sci*, 6,396. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00396>
- Lewis, M.J., Shomper, J.L., Williamson, B.G., Vansteenkiste, D.P., Bibi, K.F., Lim, S.H.Y., Kowal, J.B. & Coates, J.R. (2021). Brain diffusion tensor imaging in dogs with degenerative myelopathy. *J Vet Intern Med*, 35(5),2342-2349. <https://doi.org/10.1111/jvim.16248>
- Li, H., Xue, Z., Dulay, M.F., Verma, A., Karmonik, C., Grossman, R.G. & Wong, S. T. (2014). Fractional anisotropy asymmetry and the side of seizure origin for partial onset-temporal lobe epilepsy. *Comput Med Imaging Graph*, 38(6),481-489. <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2014.06.009>
- Licht, B.G., Licht, M.H., Harper, K.M., Lin, S., Curtin, J.J., Hyson, L.L. & Willard, K. (2002). Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: Similarities to human seizures. *Epilepsy Behav*, 3(5),460-470. [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(02\)00523-1](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(02)00523-1)

- Licht, B.G., Lin, S., Luo, Y., Hyson, L.L., Licht, M.H., Harper, K.M., Sullivan, S.A., Fernandez, S.A. & Johnston, E.V. (2007). Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. *J Am Vet Med Assoc*, 231(10),1520-1528. <https://doi.org/10.2460/javma.231.10.1520>
- Lin, J.J., Riley, J.D., Juranek, J. & Cramer, S.C. (2008). Vulnerability of the frontal-temporal connections in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 82(2-3),162-170. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.07.020>
- Lohi, H., Young, E.J., Fitzmaurice, S.N., Rusbridge, C., Chan, E.M., Vervoort, M., Turnbull, J., Zhao, X.C., Ianzano, L., Paterson, A.D., Sutter, N.B., Ostrander, E.A., André, C., Shelton, G.D., Ackley, C.A., Scherer, S.W. & Minassian, B.A. (2005). Expanded repeat in canine epilepsy. *Science*, 307(5706),81. doi:[10.1126/science.1102832](https://doi.org/10.1126/science.1102832)
- Manford, M. (2017). Recent advances in epilepsy. *J Neurol*, 264(8),1811–1824. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8394-2>
- Markand, O.N. (1977). Slow spike-wave activity in EEG and associated clinical features: often called 'Lennox' or 'Lennox-Gastaut' syndrome. *Neurology*, 27(8),746–757. <https://doi.org/10.1212/WNL.27.8.746>
- McDermott, S., Mani, S. & Krishnawami, S. (1995). A population-based analysis of specific behavior problems associated with childhood seizures. *J Epilepsy*, 8(2),110-118. [https://doi.org/10.1016/0896-6974\(95\)00019-A](https://doi.org/10.1016/0896-6974(95)00019-A)
- McIntyre, D.C., Nathanson, D. & Edson, N. (1982). A new model of partial status epilepticus based on kindling. *Brain Res*, 250(1),53–63. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90952-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90952-0)
- MacLean, P.D. (1952). Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 4(4),407–418. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(52\)90073-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(52)90073-4)
- Miklósi, A. and Soproni, K. (2006). A comparative analysis of animals' understanding of the human pointing gesture. *Anim. Cognit*, 9(2),81–93. <https://doi.org/10.1007/s10071-005-0008-1>
- Miyadera, K., Acland, G.M. & Aguirre, G.D. (2012). Genetic and phenotypic variations of inherited retinal diseases in dogs: the power of within- and across-breed studies. *Mamm Genome*, 23(1-2),40–61. DOI: [10.1007/s00335-011-9361-3](https://doi.org/10.1007/s00335-011-9361-3)
- Mizoguchi, S., Hasegawa, D., Kuwabara, T., Hamamoto, Y., Ogawa, F., Fujiwara, A., Matsuki, N. & Fujita, M. (2014). Magnetic resonance volumetry of the hippocampus in familial spontaneous epileptic cats. *Epilepsy Res*, 108(10),1940–1944. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.09.009>
- Monteiro, R., Adams, V., Keys, D. & Platt, S.R. (2012). Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. *J Small Anim Pract*, 53(9),526–530. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2012.01251.x>
- Muhlhofer, W., Tan, Y.L., Mueller, S.G. & Knowlton, R. (2017). MRI-negative temporal lobe epilepsy - What do we know? *Epilepsia*, 58(5),727–742. <https://doi.org/10.1111/epi.13699>

- Muñoz-Moreno, E., Arbat-Plana, A., Batalle, D., Soria, G., Illa, M., Prats-Galino, A., Eixarch, E. & Gratacós, E. (2013). A magnetic resonance image-based atlas of the rabbit brain for automatic parcellation. *PloS One*, 8(7),e67418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067418>
- Nahm, F.K. (1997). Heinrich Klüver and the temporal lobe syndrome. *J Hist Neurosci*, 6(2),193–208. <https://doi.org/10.1080/09647049709525702>
- Nie, B., Chen, K., Zhao, S., Liu, J., Gu, X., Yao, Q., Hui, J., Zhang, Z., Teng, G., Zhao, C. & Shan, B. (2013). A rat brain MRI template with digital stereotaxic atlas of fine anatomical delineations in Paxinos space and its automated application in voxel-wise analysis. *Hum Brain Mapp*, 34(6),1306–1318. doi:[10.1002/hbm.21511](https://doi.org/10.1002/hbm.21511)
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & Van Huijzen, C. (1996). *The Human Central Nervous System*, 1st ed. Springer, New York.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J. & Van Huijzen, C. (2008). *The Human Central Nervous System*, 4th ed. Springer, New York.
- Nitzsche, B., Frey, S., Collins, L.D., Seeger, J., Lobsien, D., Dreyer, A., Kirsten, H., Stoffel, M.H., Fonov, V.S. & Boltze, J. (2015). A stereotaxic, population-averaged T1w ovine brain atlas including cerebral morphology and tissue volumes. *Front Neuroanat*, 9,69. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00069>
- Nitzsche, B., Boltze, J., Ludewig, E., Flegel, T., Schmidt, M.J., Seeger, J., Barthel, H., Brooks, O.W., Gounis, M. J., Stoffel, M.H. & Schulze, S. (2019). A stereotaxic breed-averaged, symmetric T2w canine brain atlas including detailed morphological and volumetric data sets. *NeuroImage*, 187,93–103. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.066>
- Packer, R.A., Bergman, R.L., Coates, J.R., Essman, S.C., Weis, K., O'Brien, D.P. & Johnson, G.C. (2007). Intracranial subarachnoid hemorrhage following lumbar myelography in two dogs. *Vet Radiol Ultrasound*, 48(4),323-327. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00250.x>
- Packer, R.M., Shihab, N.K., Torres, B.B. & Volk, H.A. (2016). Risk factors for cluster seizures in canine idiopathic epilepsy. *Res Vet Sci*, 105,136–138. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.02.005>
- Pákozdy, A., Leschnik, M., Tichy, A.G. & Thalhammer, J.G. (2008). Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung*, 56(4),471–483. <https://doi.org/10.1556/avet.56.2008.4.5>
- Palazzi, X. (2011). *The Beagle Brain in Stereotaxic Coordinates*, 1st ed. Springer, New York.
- Papez, W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Neuropsychiatry Classics*, 38,725–743.
- Park, H.S., Shin, D.S., Cho, D.H., Jung, Y.W. & Park, J.S. (2014). Improved sectioned images and surface models of the whole dog body. *Ann Anat*, 196(5),352–359. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2014.05.036>
- Patterson, E.E., Armstrong, P.J., O'Brien, D.P., Roberts, M.C., Johnson, G.S. & Mickelson, J.R. (2005). Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. *J Am Vet Med Assoc*, 226(1),54–58. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.54>

- Penfield, W. and Jasper, H. (1954). *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*, 1st ed. Little, Brown and Co., Boston.
- Platt, S. and Olby, N. (2014). *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*, 4th ed. British Small Animal Veterinary Association, UK.
- Podell, M. (1996). Seizures in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 26(4),779–809. PMID: 8813750
- Podell, M., Fenner, W.R. & Powers, J.D. (1995). Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc*, 206(11),1721-1728. PMID: 7782244
- Potschka, H., Fischer, A., Loscher, W., Patterson, N., Bhatti, S., Berendt, M., De Risio, L., Farquhar, R., Long, S., Mandigers, P., Matiassek, K., Muñana, K., Pakozdy, A., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Rusbridge, C., Stein, V., Tipold, A. & Volk, H.A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus proposal: outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. *BMC Vet Res*, 11,177. PMCID: PMC4552098
- Radonić, E., Rados, M., Kalember, P., Bajs-Janović, M., Folnegović-Smalc, V. & Henigsberg, N. (2011). Comparison of hippocampal volumes in schizophrenia, schizoaffective and bipolar disorder. *Coll Antropol*, 35(1),249–252. PMID: 21648342
- Requena, M., Sarria-Estrada, S., Santamarina, E., Quintana, M., Sueiras, M., Rovira, A. & Toledo, M. (2019). Peri-ictal magnetic resonance imaging in status epilepticus: Temporal relationship and prognostic value in 60 patients. *Seizure*, 71,289–294. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.08.013>
- Reveley, C., Gruslys, A., Ye, F.Q., Glen, D., Samaha, J., Russ, B., Saad, Z., Seth, A., Leopold, D.A. & Saleem, K.S. (2017). Three-Dimensional Digital Template Atlas of the Macaque Brain. *Cereb Cortex*, 27(9),4463–4477. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw248>
- Roxo, M.R., Franceschini, P.R., Zabaran, C., Kleber, F.D. & Sander, J.W. (2011). The limbic system conception and its historical evolution. *Sci World J*, 11,2428–2441. <https://doi.org/10.1100/2011/157150>
- Rusbridge, C., Long, S., Jovanovik, J., Milne, M., Berendt, M., Bhatti, S.F., De Risio, L., Farquhar, R.G., Fischer, A., Matiassek, K., Muñana, K., Patterson, E.E., Pakozdy, A., Penderis, J., Platt, S., Podell, M., Potschka, H., Stein, V.M., Tipold, A. & Volk, H. A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol. *BMC Veterinary Research*, 11,194.
- Rusbridge, C. (2005). Neurological diseases of the Cavalier King Charles spaniel. *JSAP*, 46(6),265–272. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2005.tb00319.x>
- Rutland, J.W., Feldman, R.E., Delman, B.N., Panov, F., Fields, M.C., Marcuse, L.V., Hof, P.R., Lin, H.M. & Balchandani, P. (2018). Subfield-specific tractography of the hippocampus in epilepsy patients at 7 Tesla. *Seizure*, 62,3–10. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.005>
- Ruusuvuori, E., Kirilkin, I., Pandya, N. & Kaila, K. (2010). Spontaneous network events driven by depolarizing GABA action in neonatal hippocampal slices are not attributable to deficient

- mitochondrial energy metabolism. *J Neurosci*, 30(46),15638–15642. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3355-10.2010>
- Sander, J.W. and Shorvon, S.D. (1996). Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61(5),433–443. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.61.5.433>
- Saunders, S. (2015). *Seizures in Dogs and Cats*, 1st ed. Wiley Blackwell, USA.
- Schoeman, T., Williams, J. & Van Wilpe, E. (2002). Polyglucosan storage disease in a dog resembling Lafora's disease. *J Vet Intern Med*, 16(2),201–207. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb02356.x>
- Schwartz, M., Muñana, K.R. & Nettifee-Osborne, J. (2013). Assessment of the prevalence and clinical features of cryptogenic epilepsy in dogs: 45 cases (2003–2011). *J Am Vet Med Assoc*, 242(5),651–657. <https://doi.org/10.2460/javma.242.5.651>
- Schwartz-Porsche, D. and Kaiser, E. (1989). Feline epilepsy. *Probl Vet Med*, 1(4),628–649. PMID: 2520139
- Schwarz, A.J., Danckaert, A., Reese, T., Gozzi, A., Paxinos, G., Watson, C., Merlo-Pich, E.V. & Bifone, A. (2006). A stereotaxic MRI template set for the rat brain with tissue class distribution maps and co-registered anatomical atlas: application to pharmacological MRI. *NeuroImage*, 32(2),538–550. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.214>
- Sefil, F., Bagirici, F., Acar, M.D. & Marangoz, C. (2012). Influence of carbenoxolone on the anticonvulsant efficacy of phenytoin in pentylenetetrazole kindled rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 72(2),177–184. PMID: 22810219
- Seidlitz, J., Sponheim, C., Glen, D., Ye, F.Q., Saleem, K.S., Leopold, D.A., Ungerleider, L. & Messinger, A. (2018). A population MRI brain template and analysis tools for the macaque. *NeuroImage*, 170,121–131. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.04.063>
- Seppälä, E.H., Jokinen, T.S., Fukata, M., Fukata, Y., Webster, M.T., Karlsson, E.K., Kilpinen, S.K., Steffen, F., Dietschi, E., Leeb, T., Eklund, R., Zhao, X., Rilstone, J.J., Lindblad-Toh, K., Minassian, B.A. & Lohi, H. (2011). LGI2 truncation causes a remitting focal epilepsy in dogs. *PLoS Genet*, 7(7),e1002194. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002194>
- Seppälä, E.H., Koskinen, L.L., Gulløv, C.H., Jokinen, P., Karlskov-Mortensen, P., Bergamasco, L., Baranowska Koberg, I., Cizinauskas, S., Oberbauer, A.M., Berendt, M., Fredholm, M. & Lohi, H. (2012). Identification of a novel idiopathic epilepsy locus in Belgian Shepherd dogs. *PLoS One*, 7(3),e33549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033549>
- Shihab, N., Bowen, J., & Volk, H.A. (2011). Behavioral changes in dogs associated with the development of idiopathic epilepsy. *Epilepsy Behav*, 21(2),160–167. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.03.018>
- Shorvon, S.D. (2011). The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 52(6),1052–1057. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x>
- Shorvon, S. (2014). The concept of symptomatic epilepsy and the complexities of assigning cause in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 32,1–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.025>

- Silverman, D.N. and Lindskog, S. (1988). The catalytic mechanism of carbonic anhydrase: implications of a rate-limiting protolysis of water. *Acc Chem Res*, 21(1),30-36. <https://doi.org/10.1021/ar00145a005>
- Sivakanthan, S., Neal, E., Murtagh, R. & Vale, F.L. (2016). The evolving utility of diffusion tensor tractography in the surgical management of temporal lobe epilepsy: a review. *Acta Neurochir*, 158(11),2185–2193. DOI:[10.1007/s00701-016-2910-5](https://doi.org/10.1007/s00701-016-2910-5)
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T.E., MacKay, C.E., Watkins, K.E., Ciccarelli, O., Cader, M.Z., Matthews, P.M. & Behrens, T.E. (2006). Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4),1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
- Srenk, P. and Jaggy, A. (1996). Interictal electroencephalographic findings in a family of golden retrievers with idiopathic epilepsy. *J Small Anim Pract*, 37(7),317–321. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1996.tb02398.x>
- Stonehewer, J., Mackin, A.J., Tasker, S., Simpson, J.W. & Mayhew, I.G. (2000). Idiopathic phenobarbital-responsive hypersialosis in the dog: an unusual form of limbic epilepsy? *J Small Anim Pract*, 41(9),416–421. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2000.tb03236.x>
- Taoka, T., Sakamoto, M., Nakagawa, H., Nakase, H., Iwasaki, S., Takayama, K., Taoka, K., Hoshida, T., Sakaki, T., & Kichikawa, K. (2008). Diffusion tensor tractography of the Meyer loop in cases of temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy: correlation between postsurgical visual field defect and anterior limit of Meyer loop on tractography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(7),1329–1334. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1101>
- Téglás, E., Gergely, A., Kupán, K., Miklósi, Á. & Topál, J. (2012). Dogs' gaze following is tuned to human communicative signals. *Curr Biol*, 22(3),209–212. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.12.018>
- Thivard, L., Lehericy, S., Krainik, A., Adam, C., Dormont, D., Chiras, J., Baulac, M. & Dupont, S. (2005). Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *NeuroImage*, 28(3),682–690. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.045>
- Thomas, W.B. (2000). Idiopathic epilepsy in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 30(1),183–206. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(00\)50009-6](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(00)50009-6)
- Thomas, W.B. (2010). Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40(1),161–179. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.09.004>
- Traub, R.D., Whittington, M.A., Buhl, E.H., LeBeau, F.E., Bibbig, A., Boyd, S., Cross, H. & Baldeweg, T. (2001). A possible role for gap junctions in the generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. *Epilepsia*, 42(2),153–170. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.26900.x>
- Trevelyan, A.J. and Schevon, C.A. (2013). How inhibition influences seizure propagation. *Neuropharmacology*, 69,45–54. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.015>
- Van Hoesen, G.W. (1995). Anatomy of the medial temporal lobe. *Magn Reson Imaging*, 13(8),1047–1055. [https://doi.org/10.1016/0730-725X\(95\)02012-I](https://doi.org/10.1016/0730-725X(95)02012-I)

- Van Meervenne, S.A., Volk, H.A., Matiassek, K. & Van Ham, L.M. (2014). The influence of sex hormones on seizures in dogs and humans. *Vet J*, 201(1),15–20. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.05.008>
- Vasta, R., Caligiuri, M.E., Labate, A., Cherubini, A., Mumoli, L., Ferlazzo, E., Perrotta, P., Lanza, P.L., Augimeri, A., Aguglia, U., Quattrone, A. & Gambardella, A. (2015). 3-T magnetic resonance imaging simultaneous automated multimodal approach improves detection of ambiguous visual hippocampal sclerosis. *Eur J Neurol*, 22(4),725–747. <https://doi.org/10.1111/ene.12648>
- Velasco, M., Velasco, F., Velasco, A.L., Luján, M. & Vázquez del Mercado, J. (1989). Epileptiform EEG activities of the centromedian thalamic nuclei in patients with intractable partial motor, complex partial, and generalized seizures. *Epilepsia*, 30(3),295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05301.x>
- Wall, C.J., Kendall, E.J. & Obenaus, A. (2000). Rapid alterations in diffusion-weighted images with anatomic correlates in a rodent model of status epilepticus. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21(10),1841–1852. PMID: PMC7974296
- Webb, A.A., McMillan, C., Cullen, C.L., Boston, S.E., Turnbull, J. & Minassian, B.A. (2009). Lafora disease as a cause of visually exacerbated myoclonic attacks in a dog. *The CVJ*, 50(9),963–967. PMID: PMC2726025
- Wedeen, V.J., Hagmann, P., Tseng, W.Y., Reese, T.G. & Weisskoff, R.M. (2005). Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 54(6),1377–1386. <https://doi.org/10.1002/mrm.20642>
- Wei, P.H., Mao, Z.Q., Cong, F., Wang, B., Ling, Z.P., Liang, S.L. & Yu, X.G. (2017). Connection between bilateral temporal regions: Tractography using human connectome data and diffusion spectrum imaging. *J Clin Neurosci*, 39,103–108. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.01.012>
- Wellmer, J., Quesada, C.M., Rothe, L., Elger, C.E., Bien, C.G. & Urbach, H. (2013). Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia*, 54(11),1977–1987. <https://doi.org/10.1111/epi.12375>
- Zimmermann, R., Hulsmeyer, V., Sauter-Louis, C. & Fischer, A. (2009). Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. *JVM*, 23(5),970–976. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0368.x>
- Zuberi, S.M., Wirrell, E., Yozawitz, E., Wilmschurst, J.M., Specchio, N., Riney, K., Pressler, R., Auvin, S., Samia, P., Hirsch, E., Galicchio, S., Triki, C., Snead, O.C., Wiebe, S., Cross, J.H., Tinuper, P., Scheffer, I.E., Perucca, E., Moshé, S.L. & Nabbout, R. (2022). ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6),1349–1397. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>

EKLER

Ek-1. Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Kararı

ANKARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ

TOPLANTI TARİHİ : 22/05/2019
TOPLANTI NO : 2019-11
DOSYA NO : 2019-74
KARAR NO : 2019-11-107

Yürüttüğü Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ömer BEŞALTI'nın yaptığı; araştırmacı olarak Vet. Hek. Eren USLU'nun katıldığı "İdiyopatik Epilepsili Köpeklerde Limbik Sistemin İleri Manyetik Rezonans Görüntüleme Analizleri ile Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma Kurulumuzca değerlendirilmiş ve söz konusu çalışmanın Üniversite senatosunun 12/2/2016 tarihli toplantısında 430/3642 sayılı kararı ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi" ne göre aşağıda belirtilen kapsamda yapılmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Hayvan Türü : Köpek
Hayvan Sayısı : 10
Geçerlilik Süresi : 25/05/2019-25/05/2021