

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS  
VETERINARIJOS AKADEMIJA

**Martinas Jankauskas**

**ŠUNŲ IR KAČIŲ EPILEPSIJOS  
KLINIKINĖS, EPIDEMIOLOGINĖS IR MRT  
CHARAKTERISTIKOS, BEI ŠUNŲ  
*STATUS EPILEPTICUS* KONTROLĖS  
 $\alpha_2$ -ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAIS  
EFEKTYVUMO EEG ĮVERTINIMAS**

Daktaro disertacija  
Žemės ūkio mokslai,  
veterinarija (A 002)

Kaunas, 2026

Disertacija rengta 2020–2026 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Veterinarijos akademijos Veterinarijos fakulteto Veterinarinės patobiologijos katedroje.

### **Mokslinė vadovė**

prof. dr. Vita Riškevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, žemės ūkio mokslai, veterinarija – A 002).

### **Disertacija ginama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Veterinarijos mokslo krypties taryboje:**

#### **Pirmininkas**

prof. dr. Rasa Želvytė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, žemės ūkio mokslai, veterinarija – A 002).

#### **Nariai:**

prof. dr. Nomeda Juodžiukynienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, žemės ūkio mokslai, veterinarija – A 002);

doc. dr. Kristina Valatkevičienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. habil. dr. Ona Ragažinskienė (Vytauto Didžiojo universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, farmacija – M 003);

prof. dr. Dražen Vnuk (Zagrebo universitetas (Kroatija), žemės ūkio mokslai, veterinarija – A 002).

Disertacija ginama viešajame Veterinarijos mokslo krypties tarybos posėdyje 2026 m. rugpjūčio 26 d. 11 val. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Veterinarijos akademijos Dr. S. Jankausko auditorijoje.

Disertacijos gynimo vietos adresas: Tilžės g. 18, LT-47181 Kaunas, Lietuva.

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES  
VETERINARY ACADEMY

**Martinas Jankauskas**

**CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL, AND MRI  
CHARACTERISTICS OF EPILEPSY IN  
DOGS AND CATS, AND EEG-BASED  
EVALUATION OF  $\alpha_2$ -ADRENORECEPTOR  
AGONISTS IN THE MANAGEMENT  
OF *STATUS EPILEPTICUS* IN DOGS**

Doctoral Dissertation  
Agricultural Sciences,  
Veterinary (A 002)

Kaunas, 2026

The dissertation has been prepared at the Department of Veterinary Pathobiology of the Veterinary Academy of the Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2020–2026.

### **Scientific Supervisor**

Prof. Dr. Vita Riškevičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Agricultural Sciences, Veterinary – A 002).

### **The dissertation is defended at the Veterinary Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences:**

#### **Chairperson**

Prof. Dr. Rasa Želvytė (Lithuanian University of Health Sciences, Agricultural Sciences, Veterinary – A 002).

#### **Members:**

Prof. Dr. Nomeda Juodžiukynienė (Lithuanian University of Health Sciences, Agricultural Sciences, Veterinary – A 002);

Assoc. Prof. Dr. Kristina Valatkevičienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Habil. Ona Ragažinskienė (University of Vytautas Magnus, Medical and Health Sciences, Pharmacy – M 003);

Prof. Dr. Dražen Vnuk (Zagreb University, Agricultural Sciences, Veterinary – A 002).

Dissertation will be defended at the open session of the Veterinary Research Council on the 26th August, 2026, 11 a.m. in Dr. S. Jankauskas Auditorium of the Veterinary Academy of Lithuanian University of Health Sciences.

Address: Tilžės 18, LT-47181 Kaunas, Lithuania.

# TURINYS

|                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| SANTRUMPOS.....                                                                                                                                           | 9  |
| IVADAS.....                                                                                                                                               | 11 |
| 1. LITERATŪROS APŽVALGA.....                                                                                                                              | 16 |
| 1.1. Epilepsijos samprata veterinarijoje .....                                                                                                            | 16 |
| 1.2. Epilepsijos klinikinės charakteristikos ir epidemiologija.....                                                                                       | 20 |
| 1.2.1. Šunų epilepsijos epidemiologija ir klinikinės charakteristikos.....                                                                                | 20 |
| 1.2.2. Kačių epilepsijos epidemiologija ir klinikinės charakteristikos .....                                                                              | 21 |
| 1.3. Magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) panaudojimas gyvūnų<br>epilepsijos diagnostikai .....                                                        | 22 |
| 1.4. Epilepsija sergančių šunų ir kačių galvos smegenų patologijos,<br>nustatomos MRT .....                                                               | 23 |
| 1.5. Epilepsija sergančių pacientų MRT vaizdų morfometrinė analizė:<br>metodikos, radiniai ir klinikinė reikšmė .....                                     | 24 |
| 1.6. Elektroencefalografija veterinarijoje: diagnostinė vertė, taikymo galimybės<br>ir praktiniai aspektai .....                                          | 26 |
| 1.7. Nekonvulsinių epilepsinių priepuolių ir nekonvulsinio <i>status epilepticus</i><br>diagnostika ir EEG reikšmė.....                                   | 27 |
| 1.8. EEG taikymo epilepsijos tyrimuose rezultatai ir esamos žinių spragos.....                                                                            | 27 |
| 1.9. Epilepsijos gydymo principai veterinarijoje ir antiepilepsinių vaistų<br>apžvalga.....                                                               | 28 |
| 1.10. Fenobarbitalio panaudojimas gyvūnų epilepsijai gydyti.....                                                                                          | 29 |
| 1.11. Sedacinių ir antiepilepsinių vaistų poveikis EEG tyrimų rezultatams .....                                                                           | 30 |
| 1.12. $\alpha$ -adrenoreceptorių agonistai veterinarijoje: deksmedetomidino veikimo<br>principai ir galimas ryšys su epilepsinio aktyvumo slopinimu ..... | 30 |
| 2. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI .....                                                                                                                       | 32 |
| 2.1. Tyrimo planas, vieta ir etiniai aspektai .....                                                                                                       | 32 |
| 2.2. Analizuojamų pacientų duomenų atranka ir įtraukimo kriterijai .....                                                                                  | 32 |
| 2.3. Tiriamųjų gyvūnų duomenų tinkamumo moksliniam tyrimui įvertinimas .....                                                                              | 33 |
| 2.3.1. Epilepsinių priepuolių klasifikacija .....                                                                                                         | 34 |
| 2.3.2. Anamnezės rinkimas ir priepuolių dinamikos vertinimas .....                                                                                        | 34 |
| 2.3.3. Klinikinė apžiūra.....                                                                                                                             | 34 |
| 2.3.4. Neurologinis tyrimas.....                                                                                                                          | 35 |
| 2.4. Laboratoriniai kraujo tyrimai .....                                                                                                                  | 35 |
| 2.4.1. Kraujo morfologiniai ir biocheminiai tyrimai.....                                                                                                  | 36 |
| 2.4.2. Fenobarbitalio koncentracijos kraujo serume nustatymas .....                                                                                       | 36 |
| 2.5. Pacientų sedacijos ir anestezijos protokolai MRT ir (arba) EEG tyrimams<br>atlikti.....                                                              | 37 |
| 2.5.1. Sedacijos ir anestezijos protokolai MRT atlikti .....                                                                                              | 37 |
| 2.5.2. Sedacijos protokolai EEG registracijai ir vėlesniam MRT tyrimui.....                                                                               | 38 |

|        |                                                                                                                                     |    |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.6.   | Magnetinio rezonanso tomografijos atlikimo metodika.....                                                                            | 39 |
| 2.6.1. | Magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo protokolas ir sekos.....                                                                   | 39 |
| 2.6.2. | MRT vaizdų vertinimas ir pacientų skirstymas pagal nustatytą epilepsiją<br>sukėlusią priepuolį .....                                | 40 |
| 2.7.   | Magnetinio rezonanso tomografijos vaizdų morfometrinio vertinimo<br>atlikimo metodika.....                                          | 41 |
| 2.7.1. | MRT vaizdų analizės programinė įranga ir ROI / VOI principai .....                                                                  | 41 |
| 2.7.2. | Vertinamos struktūros, matuojami parametrai ir jų tūrio apskaičiavimas .....                                                        | 42 |
| 2.7.3. | Smegenų skilčių tūrio normalizacija pagal bendrą galvos smegenų tūrį.....                                                           | 43 |
| 2.7.4. | Kairės ir dešinės smegenų skilčių asimetrijos vertinimas.....                                                                       | 43 |
| 2.7.5. | Pakartotinis MRT vaizdų struktūrų segmentavimas ir tūrio skaičiavimas .....                                                         | 44 |
| 2.8.   | Elektroencefalografijos (EEG) atlikimo metodika.....                                                                                | 44 |
| 2.8.1. | Elektroencefalografijos tyrimo taikymo indikacijos ir vieta<br>diagnostiniame algoritme.....                                        | 45 |
| 2.8.2. | Sedacijos protokolas elektroencefalografijos registracijos metu.....                                                                | 45 |
| 2.8.3. | Elektrodų skaičius ir išdėstymas .....                                                                                              | 45 |
| 2.8.4. | Elektroencefalografijos registravimo eiga .....                                                                                     | 46 |
| 2.8.5. | Elektroencefalografijos duomenų vertinimas ir kriterijai .....                                                                      | 46 |
| 2.9.   | Statistinė analizė.....                                                                                                             | 47 |
| 3.     | TYRIMŲ REZULTATAI.....                                                                                                              | 48 |
| 3.1.   | Epilepsinių priepuolių tipų pasiskirstymo ypatumai tiriamosiose<br>šunų ir kačių grupėse .....                                      | 48 |
| 3.2.   | Epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo dažnis priklausomai<br>nuo gyvūnų lyties ir reprodukcinės būklės.....                      | 49 |
| 3.2.1. | Šunys.....                                                                                                                          | 49 |
| 3.2.2. | Katės .....                                                                                                                         | 50 |
| 3.3.   | Epilepsinių priepuolių tipo pasireiškimo dažnis priklausomai<br>nuo gyvūnų amžiaus .....                                            | 50 |
| 3.3.1. | Šunys.....                                                                                                                          | 50 |
| 3.3.2. | Katės .....                                                                                                                         | 51 |
| 3.4.   | Epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo dažnis priklausomai<br>nuo tiriamųjų gyvūnų kūno svorio .....                              | 52 |
| 3.4.1. | Šunys.....                                                                                                                          | 52 |
| 3.4.2. | Katės .....                                                                                                                         | 53 |
| 3.5.   | Gyvūno veislės įtaka epilepsinių priepuolių pasireiškimo dažniui ir tipui .....                                                     | 53 |
| 3.5.1. | Šunys.....                                                                                                                          | 53 |
| 3.5.2. | Katės .....                                                                                                                         | 55 |
| 3.6.   | Šunų klinikinį bei laboratorinių tyrimų rodiklių ypatumai skirtingų<br>epilepsinių priepuolių pasireiškimo metu.....                | 55 |
| 3.6.1. | Šunų epilepsinių priepuolių tipai ligos pradžioje ir jų progresavimo eiga .....                                                     | 55 |
| 3.6.2. | Epilepsija sirgusių šunų kraujo laboratorinių tyrimų pokyčiai ir<br>pasiskirstymas tarp skirtingų epilepsinių priepuolių tipų ..... | 57 |
| 3.6.3. | Šunų klinikinės apžiūros rezultatų palyginamasis vertinimas tarp<br>epilepsinių priepuolių tipų .....                               | 57 |
| 3.6.4. | Šunų neurologinės apžiūros rezultatų palyginamasis vertinimas tarp<br>epilepsinių priepuolių tipų .....                             | 58 |

|         |                                                                                                                                                                                        |    |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.7.    | Kačių klinikinių bei laboratorinių tyrimų rodiklių ypatumai skirtingų epilepsinių priepuolių pasireiškimo metu.....                                                                    | 58 |
| 3.7.1.  | Kačių epilepsinių priepuolių tipai ligos pradžioje ir jų progresavimo eiga ....                                                                                                        | 58 |
| 3.7.2.  | Epilepsija sirgusių kačių kraujo laboratorinių tyrimų pokyčiai ir pasiskirstymas tarp skirtingų epilepsinių priepuolių tipų .....                                                      | 60 |
| 3.7.3.  | Kačių klinikinės apžiūros rezultatų palyginamasis vertinimas tarp epilepsinių priepuolių tipų .....                                                                                    | 60 |
| 3.7.4.  | Kačių neurologinės apžiūros rezultatų palyginamasis vertinimas tarp epilepsinių priepuolių tipų .....                                                                                  | 60 |
| 3.8.    | Šunų magnetinio rezonanso tomografija nustatytų pokyčių ir epilepsiją sukėlusių priežasčių tarpusavio sąsajų su priepuolių tipu analizė.....                                           | 61 |
| 3.8.1.  | Šunų epilepsiją sukėlusių priežasčių priklausomybė nuo gyvūno amžiaus ....                                                                                                             | 65 |
| 3.9.    | Kačių magnetinio rezonanso tomografija nustatytų pokyčių ir epilepsiją sukėlusių priežasčių tarpusavio sąsajų su priepuolių tipu analizė.....                                          | 68 |
| 3.9.1.  | Kačių epilepsiją sukėlusių priežasčių priklausomybė nuo gyvūno amžiaus.....                                                                                                            | 72 |
| 3.9.2.  | Epilepsijos etiologijos sąsajų su priepuolių tipu palyginimas tarp šunų ir kačių .....                                                                                                 | 74 |
| 3.10.   | Šunų ir kačių, gydytų nuo epilepsijos, gydymo baigtys .....                                                                                                                            | 74 |
| 3.10.1. | Šunys.....                                                                                                                                                                             | 74 |
| 3.10.2. | Katės .....                                                                                                                                                                            | 75 |
| 3.10.3. | Gydymo baigčių palyginimas tarp šunų ir kačių .....                                                                                                                                    | 75 |
| 3.11.   | Idiopatine epilepsija sergančių šunų galvos smegenų MRT morfometrinė analizė.....                                                                                                      | 75 |
| 3.11.1. | Morfometriniai pokyčiai idiopatine epilepsija sergančių šunų galvos smegenų kaktinėje skiltyje.....                                                                                    | 76 |
| 3.11.2. | Idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų šunų galvos smegenų smilkininės skilties morfometrinių pokyčių palyginimas .....                                                             | 77 |
| 3.11.3. | Idiopatine epilepsija sergančių šunų hipokampo morfometriniai pokyčiai ....                                                                                                            | 78 |
| 3.11.4. | Idiopatine epilepsija sergančių šunų galvos smegenų gumburo, kriaušinės ir momeninės skilčių morfometriniai pokyčiai .....                                                             | 79 |
| 3.12.   | Fenobarbitalio naudojimo monitoravimas gydant šunis nuo epilepsijos .....                                                                                                              | 79 |
| 3.12.1. | Fenobarbitalio dozės nustatymas pagal priepuolių tipą .....                                                                                                                            | 79 |
| 3.12.2. | Fenobarbitalio koncentracijos kitimo dinamika epilepsija sergančių pacientų kraujyje .....                                                                                             | 80 |
| 3.12.3. | Fenobarbitalio dozės ir koncentracijos kraujyje koreliacijos įvertinimas T1, T2, T3 laiko taškuose .....                                                                               | 81 |
| 3.12.4. | Fenobarbitalio dozės korekcijos ir koncentracijos kraujyje įtaka epilepsijos gydymo baigčiai.....                                                                                      | 81 |
| 3.13.   | Šunų status epilepticus kontrolė $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistu deksmedetomidinu ir klinikinio efektyvumo įvertinimas bei patvirtinimas EEG .....                               | 81 |
| 3.13.1. | EEG įrašų trukmė ir registracijos aplinkybės .....                                                                                                                                     | 82 |
| 3.13.2. | Epilepsiforminės veiklos nustatymas.....                                                                                                                                               | 82 |
| 3.13.3. | Šunų status epilepticus būklės slopinimo, sukeliant bendrąją nejautrą $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistu deksmedetomidinu, efektyvumo įvertinimas elektroencefalografijos būdu..... | 82 |

|                                                                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4. TYRIMO REZULTATŲ APIBENDRINIMAS .....                                                                                                            | 85  |
| 4.1. Epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo sąsaja su gyvūno rūšimi .....                                                                         | 85  |
| 4.2. Epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo priklausomybė nuo gyvūno lyties ir reprodukcinės būklės .....                                         | 86  |
| 4.3. Epilepsijos priepuolių tipų pasireiškimo dažnio sąsaja su gyvūnų kūno svoriu .....                                                             | 87  |
| 4.4. Gyvūnų veislės įtaka epilepsijos priepuolių tipų pasireiškimo dažniui .....                                                                    | 87  |
| 4.5. Gyvūnų amžiaus įtaka epilepsijos ir jos priepuolių tipų pasireiškimo dažniui .....                                                             | 88  |
| 4.6. Epilepsinių priepuolių tipai ligos pradžioje ir jų progresavimo eiga .....                                                                     | 89  |
| 4.7. Epilepsija sergančių šunų ir kačių kraujo laboratorinių tyrimų pokyčių sąsajos su epilepsinių priepuolių tipais .....                          | 90  |
| 4.8. Klinikinės ir neurologinės apžiūros metu nustatytų pokyčių sąsaja su epilepsinių priepuolių tipu .....                                         | 91  |
| 4.9. Pokyčių, nustatytų MRT, galvos smegenyse ir epilepsijos etiologijos sąsajos su priepuolių tipu .....                                           | 92  |
| 4.10. Epilepsija sirgusių šunų ir kačių gydymo baigtys .....                                                                                        | 94  |
| 4.11. Idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų šunų galvos smegenų MRT vaizdų morfometrinių matavimų pokyčiai skirtingose priepuolių grupėse ..... | 95  |
| 4.12. Fenobarbitalio naudojimo šunims monitoravimas gydant nuo epilepsijos .....                                                                    | 98  |
| 4.13. EEG panaudojimas šunų <i>status epilepticus</i> kontrolės $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistais klinikinio efektyvumo įvertinimui .....     | 99  |
| IŠVADOS .....                                                                                                                                       | 103 |
| REKOMENDACIJOS .....                                                                                                                                | 104 |
| SUMMARY .....                                                                                                                                       | 105 |
| LITERATŪROS ŠALTINIAI .....                                                                                                                         | 164 |
| PASKELBTOS PUBLIKACIJOS .....                                                                                                                       | 172 |
| PRIEDAI .....                                                                                                                                       | 173 |
| CURRICULUM VITAE .....                                                                                                                              | 176 |
| PADĖKA .....                                                                                                                                        | 177 |

## SANTRUMPOS

|              |                                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACVIM</b> | – Amerikos veterinarijos vidaus ligų koledžas<br>(angl. <i>American College of Veterinary Internal Medicine</i> )       |
| <b>A / G</b> | – albuminų ir globulinų santykis                                                                                        |
| <b>ALB</b>   | – albuminai                                                                                                             |
| <b>ALP</b>   | – šarminė fosfatazė                                                                                                     |
| <b>ALT</b>   | – alanino aminotransferazė                                                                                              |
| <b>AMYL</b>  | – amilazė                                                                                                               |
| <b>Ca</b>    | – kalcis                                                                                                                |
| <b>CHOL</b>  | – cholesterolis                                                                                                         |
| <b>CREA</b>  | – kreatininas                                                                                                           |
| <b>CS</b>    | – klasteriniai epilepsiniai priepuoliai                                                                                 |
| <b>DICOM</b> | – skaitmeninis vaizdavimas ir komunikacija medicinoje<br>(angl. <i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i> ) |
| <b>EDTA</b>  | – etilendiamintetraacto rūgštis                                                                                         |
| <b>EEG</b>   | – elektroencefalografija                                                                                                |
| <b>FLAIR</b> | – skysčio signalą slopinanti inversinė atkūrimo seka<br>(angl. <i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i> )             |
| <b>GABA</b>  | – gama-amino sviesto rūgštis                                                                                            |
| <b>GGT</b>   | – gama-gliutamilttransferazė                                                                                            |
| <b>GLOB</b>  | – globulinai                                                                                                            |
| <b>GLU</b>   | – gliukozė                                                                                                              |
| <b>HCT</b>   | – hematokritas                                                                                                          |
| <b>HGB</b>   | – hemoglobinas                                                                                                          |
| <b>IE</b>    | – idiopatinė epilepsija                                                                                                 |
| <b>ILAE</b>  | – Tarptautinė epilepsijos lyga                                                                                          |
| <b>IM</b>    | – į raumenį                                                                                                             |
| <b>IV</b>    | – į veną                                                                                                                |
| <b>IVETF</b> | – Tarptautinė veterinarijos epilepsijos darbo grupė                                                                     |
| <b>K</b>     | – kalis                                                                                                                 |
| <b>LIPA</b>  | – lipazė                                                                                                                |
| <b>MRT</b>   | – magnetinio rezonanso tomografija                                                                                      |
| <b>Na</b>    | – natris                                                                                                                |
| <b>NCSE</b>  | – nekonvulsinis <i>status epilepticus</i>                                                                               |
| <b>PB</b>    | – fenobarbitalis                                                                                                        |
| <b>P</b>     | – fosforas                                                                                                              |
| <b>PLT</b>   | – trombocitai                                                                                                           |
| <b>RBC</b>   | – eritrocitai                                                                                                           |

|             |                                                                                                |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ROI</b>  | – rankiniu būdu pažymimos reikšmingos sritys MRT pjūvyje<br>(angl. <i>region of interest</i> ) |
| <b>SDMA</b> | – simetrinis dimetilargininas                                                                  |
| <b>SE</b>   | – <i>status epilepticus</i>                                                                    |
| <b>SG</b>   | – pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai                                             |
| <b>T1W</b>  | – T1 MRT seka                                                                                  |
| <b>T2W</b>  | – T2 MRT seka                                                                                  |
| <b>T1</b>   | – pirmas laiko taškas                                                                          |
| <b>T2</b>   | – antras laiko taškas                                                                          |
| <b>T3</b>   | – trečias laiko taškas                                                                         |
| <b>TBIL</b> | – bendras bilirubinas                                                                          |
| <b>TP</b>   | – bendrieji baltymai                                                                           |
| <b>UREA</b> | – šlapalas                                                                                     |
| <b>VOI</b>  | – apskaičiuojamas struktūrų tūris MRT pjūvyje<br>(angl. <i>volume of interest</i> )            |
| <b>WBC</b>  | – leukocitai                                                                                   |

## IVADAS

Epilepsija yra viena dažniausių šunų ir kačių lėtinių neurologinių ligų, pasireišianti pasikartojančiais neprovokuotais priepuoliais, atsirandančiais dėl patologinio, sinchronizuoto neuronų aktyvumo galvos smegenyse [1]. Epilepsijos klinikinę reikšmę lemia ne tik pasikartojantys pavieniai priepuoliai, bet ir sunkesni jų tipai, tokie kaip klasteriniai priepuoliai (CS) ir *status epilepticus* (SE) būklė, kurie priskiriami kritinėms neurologinėms būklėms [1]. Tačiau iki šiol publikuotuose mokslo darbuose trūksta tyrimų, kuriuose būtų nuosekliai ir kiekybiškai įvertinta, kaip konkretūs nustatyti priepuolių tipai pasireiškia ir kokiomis skirtingomis charakteristikomis pasižymi vieningoje tiriamųjų imtyje.

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad epilepsijos paplitimas bendroje šunų populiacijoje siekia apie 0,6–0,75 proc., tačiau borderkolių ar belgų aviganių veislių šunims liga pasireiškia dažniau ir gali viršyti net 5–10 proc. Tai rodo galimą reikšmingą genetinių veiksnių įtaką ligos išsivystymui [2, 3]. Nepaisant daugelio esamų epidemiologinių tyrimų, vis dar trūksta kompleksinių tyrimų, kuriuose vienoje pacientų imtyje būtų vertinami epidemiologiniai, klinikiniai ir diagnostiniai veiksniai kartu su epilepsijos etiologija ir priepuolių klinicine išraiška. Taip pat veterinarinėje praktikoje yra ribota informacija apie skirtingų priepuolių tipų, laboratorinių rodiklių ir etiologinių veiksnių tarpusavio ryšius.

Kačių epilepsija diagnozuojama rečiau, tačiau, priešingai nei šunų, struktūrinės kilmės epilepsija, ypač vyresniame amžiuje, katėms nustatoma santykinai dažniau ir gali sudaryti iki 50 proc. epilepsijos atvejų [4]. Dėl šių rūšinių skirtumų epilepsijos diagnostika ir etiologinė diferenciacija klinikinėje praktikoje reikalauja sistemingo ir standartizuoto diagnostinio požiūrio [5]. Tačiau informacija apie kačių epilepsijos epidemiologinius ir klinikinius ypatumus vis dar yra ribota, o dauguma publikacijų remiasi palyginti nedidelėmis retrospektyvinėmis pacientų grupėmis [6, 7]. Kačių epilepsijos tyrimuose taip pat trūksta ir išsamios kompleksinės analizės. Mokslinėje literatūroje dažniau analizuojamas ryšys tarp epilepsija sergančių kačių amžiaus, neurologinės būklės ar priežasties, kurie galėjo įtakoti epilepsijos pasireišimą ar jos eigą, tačiau kiekybinių rezultatų apie konkrečių priepuolių tipų pasikeitimus ligos eigoje ligai progresuojant, yra nedaug.

Yra nustatyta, kad CS ir SE būklė yra dažnos šunų idiopatinės epilepsijos komplikacijos ir gali pasireikšti iki 40–60 proc. epilepsija sergančių pacientų per ligos eigą, o jų pasireiškimas yra susijęs su blogesne prognoze ir didesne eutanazijos ar mirties rizika [8, 9]. Nustatyta, kad idiopatine epilepsija sergantiems šunims SE išsivystymo rizika yra reikšmingai didesnė; ji gali

būti susijusi su priepuolių pradžia jauname amžiuje ar neefektyviu gydymu [10]. Epilepsinei būklei užsitęsus, vystosi antriniai metaboliniai, hemodinaminiai ir neurotoksiniai patologiniai procesai, kurie gali sukelti negrįžtamą neuronų pažeidimą ir nuolatinį neurologinį deficitą ar net gyvūno mirtį [11]. Svarbu pažymėti, kad kraujo tyrimai diferencinėje diagnostikoje dažniausiai pasitelkiami metabolinėms ar reaktyviosioms epilepsijos priežastims nustatyti, tačiau rutininių rodiklių sąsajų su skirtingais priepuolių tipais analizė mokslinėje literatūroje – reta.

Epilepsiją sukėlusios priežasties nustatymas yra vienas svarbiausių diagnostikos etapų, nes nuo jo tiesiogiai priklauso gydymo taktika, prognozė ir tolesnio paciento ištyrimo poreikis [5]. Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) yra jautriausias ir specifiskiausias vaizdinės diagnostikos metodas, leidžiantis nustatyti struktūrinius galvos smegenų pokyčius, susijusius su epilepsijos priežastimi, įskaitant navikus, uždegimą, degeneraciją ir kt. [12]. Tyrimai rodo, kad struktūrinės kilmės epilepsija nustatoma maždaug 20–30 proc. epilepsija sergančių šunų, o struktūrinių pokyčių dažnis didėja vyresnio amžiaus gyvūnams ir esant neurologiniam deficitui tarp priepuolių. [13, 14]. Todėl Tarptautinė veterinarijos epilepsijos darbo grupė (IVETF) [1] pabrėžia standartizuoto, epilepsijai pritaikyto MRT protokolo taikymo svarbą, norint užtikrinti patikimą etiologinę diagnostiką ir diferencijuoti idiopatinę epilepsiją nuo struktūrinių smegenų pažeidimų sukeltos epilepsijos [5, 12]. Tai reiškia, kad MRT leidžia identifikuoti epilepsija sergančių šunų ir kačių struktūrinius galvos smegenų pokyčius, kurie turi esminę reikšmę epilepsijos kilmės priežasčiai nustatyti, diferencinei diagnostikai ir prognozės vertinimui. Tačiau tai, kad idiopatinės epilepsijos atvejais MRT radiniai dažnai būna normalūs, rodo standartinės vaizdų analizės ribotumą nustatant subtilius ar funkcinis pažeidimus. Tai sudaro prielaidas epilepsijos tyrimuose atlikti išsamesnius MRT matavimus ir morfometrinę vaizdų analizę [15, 16].

Antiepilepsinis gydymas yra pagrindinis epilepsijos valdymo metodas, o fenobarbitalis, dėl įrodyto efektyvumo, prieinamumo ir palankaus farmakokinetinio profilio, išlieka pirmo pasirinkimo vaistu šunų ir kačių epilepsijai [17, 18]. Fenobarbitalio monoterapija leidžia pasiekti visišką arba reikšmingą priepuolių kontrolę maždaug 60–80 proc. epilepsija sergančių šunų, tačiau, nepaisant gydymo, daliai pacientų CS priepuoliai arba SE vis dar išlieka [18, 19]. Fenobarbitalio koncentracijos monitoravimas paciento kraujyje yra esminė gydymo dalis, nes dėl individualių farmakokinetinių skirtumų ši koncentracija tarp pacientų gali reikšmingai skirtis, net taikant panašias dozes, o nepakankama koncentracija yra viena dažniausių neefektyvaus gydymo priežasčių [17, 20]. O per didelė fenobarbitalio koncentracija gali veikti hepatoksiškai ar sukelti kitus nepageidaujamus reiškinius (slopinimą, koordi-

nacijos pokyčius ir kt.). Todėl optimizuoti gydymą ir sumažinti komplikacijų riziką leidžia reguliarius fenobarbitalio koncentracijos kraujyje vertinimas [21]. Fenobarbitalio terapinės koncentracijos nustatymas leidžia objektyviai įvertinti gydymo efektyvumą ir jo sąsają su klinicine epilepsijos išraiška [18]. Tačiau tyrimai, vertinantys skirtingų priepuolių tipų sąsajas su fenobarbitalio doze ir koncentracija kraujo serume, yra riboti.

Elektroencefalografija (EEG) yra vienintelis diagnostinis metodas, leidžiantis tiesiogiai registruoti galvos smegenų elektrinį aktyvumą ir objektyviai patvirtinti epilepsiforminę veiklą, todėl ji pagrįstai yra vadinama aukštinio standartu epilepsijos diagnostikoje, ypač vertinant *status epilepticus* bei nekonvulsinius epilepsinius priepuolius [22]. Yra nustatyta, kad daliai pacientų po kliniškai kontroliuotų traukulių gali išlikti nekonvulsinis epilepsinis aktyvumas, kurio neįmanoma pastebėti atliekant įprastą klinikinį neurologinį tyrimą, tačiau jį identifikuoja EEG tyrimas, užtikrinantis tikslesnį smegenų funkcinės būklės ir gydymo efektyvumo vertinimą [23]. Tačiau, EEG atlikimas gyvūnams dažnai reikalauja sedacijos arba bendrosios nejautos, todėl svarbu pasirinkti tokius sedacijos protokolus, kurie minimaliai paveiktų epilepsiforminį aktyvumą ir leistų patikimai interpretuoti tyrimo rezultatus [22].  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistai medetomidinas ar deksmedetomidinas, veterinarijoje plačiai naudojami dėl sedacinio ir anestetinio poveikio. Tyrimai rodo, kad jie gali būti saugiai naudojami atliekant neurologinius tyrimus ir padeda slopinti neuronų elektrinį aktyvumą. Nustatytas kliniškai reikšmingas jų poveikis epilepsinei veiklai ir *status epilepticus* kontrolei [24, 25]. Atsižvelgiant į tai, EEG taikymas kartu su kontroliuojama sedacija klinikinėje praktikoje, suteikia galimybę objektyviai įvertinti epilepsinės veiklos slopinimo efektyvumą ir geriau suprasti epilepsijos patogenezę bei gydymo poveikį [23, 26]. Veterinarijoje sisteminių klinikinių tyrimų, kuriuose būtų vertinamas deksmedetomidino gebėjimas nutraukti *status epilepticus* būklę, patvirtinant tai elektroencefalografiniu tyrimu, šiuo metu trūksta, o ši sritis išlieka aktuali.

Atsižvelgiant į tai buvo iškeltas darbo tikslas ir uždaviniai šiam tikslui pasiekti.

### **Darbo tikslas**

Įvertinti šunų ir kačių epilepsijos priepuolių tipų sąsajas su epidemiologiniais veiksniais ir etiologija, atlikti šunų morfometrinę galvos smegenų MRT vaizdų analizę bei nustatyti  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistų veiksmingumą *status epilepticus* metu, taikant EEG kontrolę.

## Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti epidemiologinių veiksnių reikšmę šunų ir kačių epilepsijos ir jos priepuolių tipų pasireiškimui.
2. Klinikinio ir neurologinio pacientų tyrimų duomenų vertinimo analizės būdu nustatyti epilepsija sergančių šunų ir kačių dominuojančius priepuolių tipus ligos pradžioje ir eigoje, bei įvertinti kraujo tyrimų prognostinę reikšmę bei jų skirtumus *status epilepticus*, generalizuotų pavienių ir klasterinių priepuolių metu.
3. Nustatyti šunų ir kačių epilepsijos kilmės priežastis naudojant epilepsijai specifinį MRT protokolą.
4. Atlikti epilepsija sergančių, bet neturinčių struktūrinių galvos smegenų pokyčių ir sveikų šunų morfometrinę galvos smegenų MRT vaizdų analizę ir įvertinti bei palyginti tarpusavyje atitinkamų smegenų skilčių tūrinius parametrus.
5. Nustatyti gydymui naudoto antiepilepsinio vaisto fenobarbitalio koncentraciją epilepsija sergančių šunų kraujyje, ir įvertinti jo dozės ir koncentracijos ryšį T1, T2, T3 tyrimų laiko taškuose bei terapinį poveikį.
6. Atlikti šunų *status epilepticus* kontrolės  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistu (deksmedetomidinu) klinikinio efektyvumo vertinimo EEG analizę.

## Mokslinis darbo naujumas

Šiame darbe vieningoje pacientų imtyje kompleksiskai įvertintos iki šiol literatūroje menkai analizuotos šunų ir kačių epilepsijos epidemiologinių, klinikinių, laboratorinių ir etiologinių veiksnių sąsajos su skirtingais epilepsinių priepuolių tipais.

Priešingai nei daugelyje ankstesnių tyrimų, kuriuose šunų ir kačių uždegiminė ir navikinė epilepsija analizuojamos bendrai kaip struktūrinė epilepsija, mūsų darbe buvo išanalizuotos atskirai ir atskleidė specifinę etiologinį skirtumą, kad uždegimo sukelta epilepsija pasireiškia ženkliai sunkesne eiga (*status epilepticus*) nei navikų sukelta (pavieniais generalizuotais priepuoliais). Šios žinios suteikia naują klinikinę vertę diferencijuojant priepuolių tipus pagal etiologiją, leidžia geriau prognozuoti priepuolių sunkumą ir priitaikyti tikslingesnę gydymą.

Nors kraujo tyrimai nėra specifinis epilepsijos biožymuo, jie yra kritiškai svarbūs diferencinėje diagnostikoje. Mūsų tyrimas naujai atskleidė, jog kraujo rodiklių pokyčiai, yra statistiškai reikšmingai dažnesni ir ryškesni šunų ir kačių *status epilepticus* grupėse, palyginti su pavieniais priepuoliais.

Ivertinus fenobarbitalio dozės ir koncentracijos dinamiką šunų gydymo eigoje, nustatyta, kad šie rodikliai nėra tiesiogiai susiję su priepuolių klinikišku tipu. Tai išplėtė esamas žinias, leidžiančias suprasti, kad individualus dozavimas turi būti orientuotas į kliniką, o ne tik į priepuolio tipą.

Taikant morfometrinę šunų galvos smegenų MRT vaizdų analizę, pirmą kartą nustatyti subtilūs smegenų struktūriniai pokyčiai pacientams, kuriems įprastinio MRT metu struktūrinių pažeidimų nerasta. Nors klinikinėje praktikoje MRT yra pakankamas stambioms patologijoms diagnozuoti, morfometrinė analizė leidžia aptikti mikropokyčius smegenyse, atveriančius naujas galimybes ankstyvai diagnostikai.

Šiame disertaciniame darbe pirmą kartą veterinarijoje atlikta sisteminga  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistų poveikio analizė šunų EEG aktyvumui klasterinių priepuolių ir *status epilepticus* metu. Iki šiol mokslinėje literatūroje dominavo fragmentiški duomenys, todėl šis tyrimas užpildo esminę žinių spragą veterinarinės epileptologijos srityje. Šio tyrimo originalumą ir mokslinę vertę pagrindžia faktas, kad klinikinis traukulių užslopinimas ne visada sutampa su pataloginės elektroencefalografinės veiklos nutraukimu. Ši įžvalga leidžia naujai interpretuoti  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonisto deksmedetomidino farmakodinaminį poveikį ir pagrindžia EEG tyrimo būtinybę ne tik diagnozuojant ligą, bet ir vertinant terapinį atsaką. Šie rezultatai formuoja naują metodologinį pagrindą tolimesniems perspektyviniams tyrimams ir prisideda prie pažangesnių epilepsijos valdymo strategijų kūrimo.

Disertacijos rezultatai išplečia esamas žinias apie epilepsijos etiologijos ir klinikinės išraiškos sąsajas bei pagrindžia išsamesnių diagnostinių metodų taikymo svarbą veterinarinėje neurologijoje.

# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1. Epilepsijos samprata veterinarijoje

Epilepsija veterinarinėje neurologijoje apibūdinama kaip lėtinis galvos smegenų sutrikimas, kuriam būdingi pasikartojantys priepuoliai, atsirandantys dėl sinchroniško pataloginio neuronų elektrinio laidumo pasireiškimo smegenyse. Epilepsinis priepuolis yra staigus, bet laikinas galvos smegenų bioelektrinio aktyvumo sutrikimas, kuris pasireiškia įvairaus pobūdžio motoriniais, jutiminiais, autonominiais ar elgesio pokyčiais. Epilepsija diagnozuojama tuomet, kai nustatomi bent du neišprovokuoti epilepsiniai priepuoliai, pasireiškiantys ne trumpesniu kaip 24 valandų intervalu [5, 27].

Epilepsija, dažniausiai, diagnozuojama šunims, tačiau pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama ir kačių epilepsijos diagnostikai, kurios klinikinės ir diagnostinės ypatybės yra ištirtos mažiau. Gyvūnų epilepsijos diagnozė dažnai grindžiama ne tik klinikinių priepuolių pasikartojimu, bet ir išsamiau diferencinės diagnostikos procesu, norint atmesti kitas, priepuolius sukėlusias metaboles, toksines, infekcines ar struktūrines galvos smegenų patologijas. Dėl šios priežasties veterinarinėje neurologijoje epilepsijos samprata glaudžiai siejama su etiologine klasifikacija ir diagnostinių tyrimų apimtimi [4, 5].

Pagal tarptautinės veterinarijos epilepsijos darbo grupės (IVETF) [1] rekomendacijas, gyvūnų epilepsija klasifikuojama pagal priepuolių tipą ir kilmę (priežastį):

Pagal priepuolių tipą skiriami: židininiai (fokaliniai), generalizuoti pavieniai ir klasteriniai epilepsiniai priepuoliai bei *status epilepticus*.

Pagal kilmę (priežastį) gyvūnų epilepsija skirstoma į: idiopatinę, struktūrinę ir reaktyviąją.

Idiopatinė epilepsija diagnozuojama tais atvejais, kai nėra nustatoma jokia struktūrinė ar metabolinė priežastis, o diagnozė patvirtinama atmetimo būdu, remiantis klinikiniais, laboratoriniais ir vaizdinės diagnostikos tyrimais.

Struktūrinė epilepsija nustatoma tuomet, kai epilepsinių priepuolių priežastimi yra nustatyti galvos smegenų struktūriniai ir funkciniai pažeidimai, pvz.: navikai, uždegiminiai procesai, kraujagyslių pažeidimai, kurie nustatomi atliekant kompiuterinės tomografijos ir / ar magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimus.

Reaktyvioji epilepsija yra epilepsiniai priepuoliai, atsirandantys dėl laikino galvos smegenų funkcijos sutrikimo, kurį sukelia ekstrakranijinės metabolinės ar toksinės priežastys, pavyzdžiui – hipoglikemija, elektrolitų disbalansas, kepenų encefalopatija ar apsinuodijimai [1, 5].

Kačių epilepsijos klasifikacija išlieka sudėtingesnė nei šunų, nes katėms dalis priepuolių pasireiškia židininiais klinikiniais simptomais be išplitimo, o epilepsinių priepuolių klinikinė išraiška dažnai sunkiai pastebima. Dėl šios priežasties kačių epilepsija ilgą laiką buvo vadinama retesne ir mažiau suprata liga, tačiau naujesni epidemiologiniai tyrimai rodo, kad kačių idiopatinė epilepsija gali būti dažnesnė, nei manyta anksčiau. Vis dėlto, kačių idiopatinės ir struktūrinės epilepsijos etiologinė diferenciacija išlieka sudėtinga net ir taikant pažangius vaizdinės diagnostikos metodus, tokius kaip MRT [4, 28, 29].

Apibendrinant, epilepsija veterinarijoje yra heterogeniška neurologinė liga, kurios klinikinės charakteristikos, etiologija ir diagnostiniai kriterijai skiriasi tarp gyvūnų rūšių. Aiškus epilepsijos apibrėžimas ir nuosekli klasifikacija sudaro pagrindą tolesniems tyrimams, susijusiems su epilepsinių būklių patogenezės, diagnostikos ir gydymo efektyvumo vertinimu, ypač tokiose klinikinėse situacijose kaip *status epilepticus*, kurioms būdingos sunkios klinikinės komplikacijos ir didelis mirtingumas [5, 30].

### **1.1.1. Epilepsijos priepuolių tipai ir jų prognostinė reikšmė**

Klinikinių požymių tiek šunų, tiek kačių epilepsija gali pasireikšti keliais skirtingais epilepsijos priepuolių tipais: židininiais (fokaliniais) epilepsiniais priepuoliais, pavieniais generalizuotais epilepsiniais priepuoliais, klasteriniais priepuoliais arba *status epilepticus* būkle. Šių priepuolių tipų diferencijavimas klinikinėje praktikoje yra svarbus, nes skirtingi priepuolių tipai siejami su skirtinga ligos eiga, komplikacijų rizika ir prognoze [1, 9].

Židininiai (fokaliniai) epilepsiniai priepuoliai tai iš ribotos vienos galvos smegenų srities kylančios epilepsinės kilmės iškrovos. Todėl jų klinikinė išraiška, dažniausiai, yra lokalizuota ir priklauso nuo pažeistos funkcinės zonos. Tokie priepuoliai gali pasireikšti vienos kūno dalies motoriniais traukuliais, autonominiais simptomais (seilėtekiu, vėmimu) ar elgesio pokyčiais (dezorientacija, nerimas), o daliai pacientų jie gali progresuoti į antrinius generalizuotus priepuolius. Veterinarinėje praktikoje židininiai priepuoliai ypač svarbūs diferencinėje diagnostikoje, nes jie dažniau siejami su struktūrinės kilmės epilepsija, ypač kačių populiacijoje [1, 4, 5].

Pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai yra dažniausiai klinikinėje praktikoje nustatoma epilepsijos pasireiškimo forma. Tokiais atvejais epilepsiniai priepuoliai pasireiškia atskirai, tarp jų gyvūnas visiškai atsigauna ir atgauna sąmonę, o interiktaliniu laikotarpiu neurologinis statusas dažniausiai būna normalus. Nors pavieniai priepuoliai paprastai priskiriami palankesnei prognozei, jų pasikartojimas gali rodyti progresuojančią ligos eigą ir reikalausti ilgalaikio antiepilepsinio gydymo [31].

Klasteriniai epilepsiniai priepuoliai apibūdinami kaip du ar daugiau epilepsinių priepuolių, pasireiškiančių per 24 valandų laikotarpį, tarp kurių gyvūnas atgauna sąmonę [9]. Šis priepuolių tipas vadinamas dar sunkesne epilepsijos klinicine išraiška, nes jie siejami su didesne hospitalizacijos tikimybe ir dažnesniu intensyvaus gydymo poreikiu [32]. Tyrimai rodo, kad reikšmingai daliai šunų, sergančių idiopatine epilepsija, pasireiškia klasteriniai priepuoliai, kurie yra susiję su sunkesne ligos kontrole bei didesne *status epilepticus* būklės išsivystymo rizika. Taip pat nustatyta, kad šunys, kuriems pasireiškia klasteriniai priepuoliai, dažniau reikalauja kompleksinio antiepilepsinio gydymo ir dažnesnės terapijos korekcijos [9, 33].

*Status epilepticus*: patofiziologija ir klinikinė reikšmė. *Status epilepticus* būklė yra rečiausiai pasireiškianti, tačiau kliniškai viena sunkiausių ir pavojingiausių tiek žmonių, tiek gyvūnų epilepsijos forma. Klinikiniuose tyrimuose nurodoma, kad ši būklė išsivysto maždaug 10–25 proc. epilepsija sirgusių šunų [10, 32]. Klinikiniai tyrimai taip pat parodė, kad *status epilepticus* būklę dažniau patiria pacientai, kuriems prieš tai pasireiškė klasteriniai priepuoliai [9].

*Status epilepticus* būklė apibūdinama kaip ilgalaikis epilepsinis priepuolis arba pasikartojančių epilepsinių priepuolių seka, kai tarp jų normali gyvūno sąmonė neatsistato [10]. Ilgą laiką *status epilepticus* buvo apibūdinama vadovaujantis priepuolio trukme, dažniausiai nurodant 30 min. trukmės ribą. Tačiau, vadovaujantis tarptautinės epilepsijos lygos (ILAE) rekomendacijomis, pastaruoju metu *status epilepticus* būklė patvirtinama, kai epilepsinis priepuolis tęsiasi tiek ilgai, kad spėtų išsivystyti tikėtini nuolatiniai neuronų pažeidimai – tai yra kai generalizuoti toninių-kloninių traukulių priepuoliai trunka ne trumpiau nei 5 min. Veterinarinėje neurologijoje *status epilepticus* apibūdinimas taip pat taikomas ir atsižvelgiant į klinikinę situaciją bei priepuolio tipą [1, 11, 17].

Pagal klinikinę eigą ir elektroklinikinį pasireiškimą *status epilepticus* būklė skirstoma į konvulsinę ir nekonvulsinę. Konvulsinė *status epilepticus* dažniausiai pasireiškia ilgai truncančiais arba pasikartojančiais generalizuotais toninių-kloninių traukulių priepuoliais ir yra lengviau atpažįstama kliniškai. Tuo tarpu nekonvulsinė *status epilepticus* būklė gali pasireikšti subtiliais elgesio, sąmonės ar neurologinės būklės pokyčiais, neturinčiais ryškių motorinių simptomų. Todėl ji dažnai lieka nediagnozuota arba diagnozuojama pavėluotai. Nekonvulsinės *status epilepticus* būklės atpažinimas reikalauja elektroencefalografinio (EEG) ištyrimo, kuris veterinarijos praktikoje taikomas ribotai ir labai retai [11, 34].

*Status epilepticus* patofiziologija yra sudėtinga ir apima daugybę tarpusavyje susijusių neurobiologinių mechanizmų. Priepuoliui užsitęsęs, sutrinka pusiausvyra tarp slopinančiųjų ir sužadinančiųjų neurotransmiterių sistemų,

kai ypač sumažėja  $\gamma$ -amino sviesto rūgšties (GABA) sukeltas slopinimas ir padidėja glutamato sukeltas sužadinimas. Be to, ilgėjant *status epilepticus* trukmei, vyksta smegenų ląstelių receptorių pokyčiai, jonų kanalų funkcijos pokyčiai ir metaboliniai sutrikimai, kurie lemia mažėjančią atsaką į antiepilepsinius vaistus ir didėjančią neuronų pažeidimo pavojų. Manoma, kad būtent šie mechanizmai yra pagrindiniai, kodėl ilgalaikis *status epilepticus* tampa farmakorezistentišku [35–37].

Šunų ir kačių *status epilepticus* būklė siejama su didesne sisteminių komplikacijų pasireiškimo rizika, įskaitant hipertermiją, metabolinę acidozę, hipoglikemiją, elektrolitų disbalansą ir daugybinių organų funkcijų sutrikimą. Be to, pacientų, kuriems pasireiškia ši būklė, galvos smegenyse dažniau nustatomi struktūriniai pokyčiai. Be to, *status epilepticus* dažnai reikalauja intensyvios terapijos, ilgalaikės hospitalizacijos ir kompleksinio gydymo, o jos baigtis priklauso nuo priepuolio trukmės, etiologijos ir pradėto gydymo laiko [9, 10, 31, 32, 38].

Kiti klinikiniai tyrimai parodė, kad šunų *status epilepticus* baigties prognozė buvo blogesnė, lyginant su kitais priepuolių tipais, o ligos eiga dažnai buvo susijusi su trumpesniu išgyvenamumu ir didesniu neurologinių komplikacijų dažniu [10].

Nustatyta, kad dažniausiai gyvūnams pasireiškia pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai, kurie sudaro didžiausią dalį epilepsijos klinikinių pasireiškimų [31]. Tuo tarpu klasteriniai priepuoliai nustatomi rečiau, tačiau įvairių tyrimų duomenimis jie gali pasireikšti apie 20–40 proc. šunų, sergančių idiopatine epilepsija, ir yra siejami su sunkesne ligos eiga bei didesne priepuolių pasikartojimo rizika [9].

Ilgalaikiai klinikiniai stebėjimai parodė [31, 39], kad epilepsijos priepuolių tipas gali turėti reikšmingos prognostinės vertės vertinant ligos eigą ir gydymo efektyvumą. Pacientų, kurių epilepsija pasireiškė klasteriniais priepuoliais arba *status epilepticus*, liga dažniau buvo sunkiau kontroliuojama, didesnis hospitalizacijų skaičius ir intensyvesnio gydymo poreikis. Todėl priepuolių tipo nustatymas pripažįstamas svarbiu prognostiniu veiksniu planuojant diagnostiką, gydymo strategiją ir ilgalaikę pacientų priežiūrą.

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad skirtingų epilepsinių priepuolių tipų paplitimas šunų ir kačių populiacijose nėra vienodas ir kačių epilepsijos klinikinės formos gali skirtis nuo šunų. Tyrimai rodo, kad katėms dažniau nustatomi židininiai ar struktūrinės kilmės epilepsiniai priepuoliai, o klasteriniai priepuoliai ir *status epilepticus* dažniau siejami su nustatomais struktūriniais galvos smegenų pažeidimais [4]. Tai rodo, kad epilepsinių priepuolių tipas gali būti svarbus ne tik prognozuojant ligos eigą, bet ir vertinant galimą kačių epilepsijos etiologiją.

## **1.2. Epilepsijos klinikinės charakteristikos ir epidemiologija**

### **1.2.1. Šunų epilepsijos epidemiologija ir klinikinės charakteristikos**

Epilepsija yra viena dažniausių neurologinių šunų ligų, o jos paplitimas bendroje šunų populiacijoje svyruoja nuo maždaug 0,6 iki 0,75 proc., nors, kai kurių veislių populiacijose, šis rodiklis gali būti žymiai didesnis [40, 41]. Didžiausias sergamumas nustatomas jaunų ir vidutinio amžiaus šunų tarpe, o idiopatinė epilepsija sudaro didžiausią dalį pasikartojančių neprovokuotų epilepsinių priepuolių atvejų [40]. Klinikiniu požiūriu šunų epilepsija dažniausiai pasireiškia generalizuotais toniniais-kloniniais traukuliais, tačiau neretai stebimi ir židininiai epilepsiniai priepuoliai arba jų transformacija į generalizuotus, ypač, ligai progresuojant [8, 42].

Be bendro paplitimo, šunų epilepsijos epidemiologijoje išskiriami ir tam tikri demografiniai bei genetiniai rizikos veiksniai. Keliuose didelės apimties epidemiologiniuose tyrimuose nustatyta, kad epilepsijos išsivystymo rizika gali priklausyti nuo gyvūno amžiaus, veislės ir genetinių veiksnių [40, 41]. Didžiausias idiopatinės epilepsijos paplitimas nustatytas jaunų suaugusių šunų grupėje, dažniausiai, tarp 1–5 gyvenimo metų, tuo tarpu priepuolių pradžia vyresniame amžiuje dažniau siejama su struktūrinės kilmės epilepsija ir galvos smegenų patologija [42].

Kai kuriuose tyrimuose taip pat buvo analizuota lyties ir reprodukcinės būklės reikšmė epilepsijos pasireiškimui. Nors dalis tyrimų parodė šiek tiek didesnę epilepsijos paplitimą patinų tarpe, bendras lyties poveikis epilepsijos pasireiškimui išlieka nevienareikšmis ir gali priklausyti nuo gyvūno rūšies ar veislės [41]. Reprodukcinės būklės įtaka epilepsijos pasireiškimui ir priepuolių dažniui taip pat nėra iki galo aiški, tačiau kai kuriuose tyrimuose diskutuojama apie galimą hormoninių veiksnių reikšmę epilepsijos klinikinei eigai [43].

Veislės predispozicija priskiriama vienam svarbiausių šunų epilepsijos epidemiologinių veiksnių. Padidėjęs idiopatinės epilepsijos paplitimas nustatytas tokių veislių šunims kaip belgų aviganiai, labradoro retriveriai ar vokiečių aviganiai [40]. Kai kurioms veislėms epilepsijos paplitimas gali viršyti 5–10 proc., o tai rodo galimą genetinių veiksnių reikšmę ligos patogenezai [40, 43].

Nepaisant esamų epidemiologinių tyrimų, duomenys apie kai kurių demografinių veiksnių (ypač lyties ir reprodukcinio statuso) reikšmę epilepsijos pasireiškimui išlieka nevienareikšmiai. Be to, vis dar ribotai nagrinėti skirtingų priepuolių tipų ir jų klinikinės eigos tarpusavio ryšiai, ypač vertinant jų progresavimą vienoje pacientų populiacijoje.

### 1.2.2. Kačių epilepsijos epidemiologija ir klinikinės charakteristikos

Skirtinguose retrospektyviniuose klinikiniuose tyrimuose kačių epilepsinių priepuolių paplitimas siekia apie 1–2 proc., tačiau didelė dalis atvejų siejama su struktūriniais galvos smegenų pažeidimais [4, 6]. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad kačių epilepsijos etiologija dažnai skiriasi nuo šunų. Epilepsijos struktūrinės ir reaktyvios priežastys dažniau nustatomos ypač vyresnio amžiaus katėms [6, 7]. Dėl šios priežasties kačių idiopatinės epilepsijos diagnostika dažnai būna sudėtingesnė ir reikalauja išsamesnio klinikinio, laboratorinio ir vaizdinės diagnostikos ištyrimo [7, 44, 45].

Kai kuriuose klinikiniuose tyrimuose taip pat analizuota kačių amžiaus reikšmė priepuolių pradžiai ir epilepsijos etiologijai. Nustatyta, kad jaunoms katėms dažniau diagnozuojama idiopatinė arba neaiškos kilmės epilepsija, kai vyresnio amžiaus kačių epilepsiniai priepuoliai dažniau siejami su struktūrinėmis galvos smegenų patologijomis, įskaitant navikus, uždegiminius procesus ar degeneracinius pokyčius [4, 46].

Klinikinės kačių epilepsijos charakteristikos taip pat gali būti labai įvairios. Skirtingai nei šunų, kačių epilepsiniai priepuoliai dažnai pasireiškia kaip židininiai epilepsiniai priepuoliai, kurie gali pasireikšti motoriniais, autonominiais arba elgesio pokyčiais [7]. Tokie priepuoliai neretai prasideda subtiliais klinikiniais požymiais, pavyzdžiui, snukio raumenų trūkčiojimais, hipersalivacija, vokalizacija, neįprastu elgesiu ar trumpalaikiais dezorientacijos epizodais, todėl jie gali būti sunkiau atpažįstami klinikinės ir neurologinės apžiūros metu [7, 47].

Dėl šios priežasties kačių epilepsija neretai diagnozuojama vėliau nei šunų, o pirminė klinikinė diagnozė gali būti klaidinga, ypač tais atvejais, kai priepuoliai pasireiškia tik elgesio pokyčiais ar trumpalaikiais paroksizminiais epizodais [6, 7]. Kai kuriais atvejais židininiai priepuoliai gali progresuoti ir pereiti į antrinę generalizaciją, ypač esant struktūrinių galvos smegenų pažeidimų [4].

Pastaraisiais metais kačių epilepsijos tyrimuose taip pat vis daugiau dėmesio skiriama smilkininės skilties epilepsijai ir hipokampo pažeidimams. Nustatyta, kad daliai kačių epilepsiniai priepuoliai gali būti susiję su hipokampo nekroze arba smilkininės skilties epilepsija, kuri kliniškai dažnai pasireiškia židininiais priepuoliais su elgesio ir autonominiais simptomais [47].

### 1.3. Magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) panaudojimas gyvūnų epilepsijos diagnostikai

MRT pripažįstama pagrindiniu vaizdinės diagnostikos metodu šunų ir kačių epilepsijai diagnozuoti, nes leidžia neinvaziškai įvertinti galvos smegenų struktūrą ir nustatyti galimus struktūrinius pokyčius smegenyse, kurie sukėlė epilepsinių priepuolių pasireiškimą. Klinikinėje praktikoje MRT ypač svarbi diferencijuojant idiopatinę epilepsiją nuo struktūrinės epilepsijos, kurią sukelia galvos smegenų navikai, uždegimai, kraujagyslių ligos, degeneraciniai ar trauminiai pažeidimai. Literatūroje nurodoma, kad MRT yra jautresnė už kompiuterinę tomografiją nustatant parenchiminiuosius smegenų pažeidimus, ypač užpakalinėje kaukolės duobėje ir smegenų kamieno [48–50].

IVETF rekomendacijose MRT įvardijama kaip būtinas tyrimas pacientų ištyrimui, kurių epilepsiniai priepuoliai prasideda ne tipiniame idiopatinės epilepsijos amžiaus intervale, yra židininiai, progresuojantys arba susiję su nuolatiniais neurologiniais deficitais tarp priepuolių. MRT taip pat rekomenduojama pacientams, kuriems epilepsija yra atspari gydymui arba kai jos klinikinė eiga neatitinka idiopatinės epilepsijos kriterijų. Struktūriniai pokyčiai galvos smegenyse nustatomi reikšmingai dažniau šunų, kurių priepuoliai prasideda vyresniame amžiuje, atvejais, nei jaunų suaugusių šunų [1, 4, 14].

MRT diagnostinė vertė epilepsijos atvejais priklauso ne tik nuo indikacijų, bet ir nuo naudojamų tyrimo protokolų bei magnetinio lauko stiprumo. Standartiniai epilepsijos protokoliai veterinarijoje apima T1 sekos vaizdus prieš ir po kontrastinės medžiagos suleidimo, T2 sekos vaizdus, skysčio signalą slopinančią inversinę atkūrimo (FLAIR) (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*) seką bei difuzijos sekos vaizdus, leidžiančius nustatyti ir diferencijuoti edemą, uždegiminius ar išeminius pažeidimus. Mokslinėje literatūroje pažymima, kad aukštesnio magnetinio stiprumo MRT pasižymi didesniu jautrumu aptinkant subtilius struktūrinius pokyčius galvos smegenyse, kurie gali likti nepastebėti naudojant žemesnio magnetinio lauko sistemas [12, 51, 52].

Svarbu pažymėti, kad reikšminga dalis epilepsija sergančių šunų ir kačių MRT tyrimų vaizdų būna be akivaizdžių struktūrinių pokyčių smegenyse. Nustatyta, kad idiopatine epilepsija sergančių pacientų MRT tyrimas dažniausiai būna normos ribose, ir tai ypač būdinga jauniems suaugusiems šunims. Normalūs MRT radiniai tokiais atvejais laikomi svarbiu kriterijumi atmetant struktūrinę epilepsijos kilmę, tačiau jie neatmeta funkcinės epilepsijos diagnozės ir pabrėžia kitų diagnostinių metodų, įskaitant EEG, svarbą [15, 16, 53].

Be diagnostinės vertės, MRT taip pat atlieka svarbų vaidmenį prognozuojant epilepsijos eigą. Kai kurie struktūriniai pažeidimai galvos smege-

nyse, tokie kaip progresuojantys navikai, uždegiminės ligos ar ryškūs difuziniai smegenų pažeidimai, siejami su blogesne prognoze ir mažesniu atsaku į antiepilepsinį gydymą. Tuo tarpu, kaip jau buvo minėta, pacientams, kurių MRT tyrimas neparodo reikšmingų struktūrinių galvos smegenų pažeidimų, dažniau nustatoma idiopatinė epilepsija, leidžianti tikėtis geresnės ilgalaikės ligos kontrolės. Dėl šios priežasties MRT tyrimai plačiai naudojami kliniki- nių sprendimų priėmimo algoritmuose ir vertinant epilepsija sergančių pa- cientų ligos eigą bei prognozę [4, 16].

#### **1.4. Epilepsija sergančių šunų ir kačių galvos smegenų patologijos, nustatomos MRT**

MRT tyrimų duomenimis, epilepsija sergančių šunų ir kačių popula- cijoje nustatomas platus struktūrinių galvos smegenų pažeidimų spektras. Dažniausiai, MRT radiniai apima intrakranijinius navikus, uždegiminius ir infekcinius procesus, kraujagyslių pažeidimus, įgimtus vystymosi sutrikimus bei degeneracinius pokyčius. Retrospektyviniuose tyrimuose nurodoma, kad proc. šunų, kurių epilepsiniai priepuoliai prasideda vyresniame amžiuje, o kačių populiacijoje šis procentas dažnai būna dar didesnis [4, 6, 48].

Tarp dažniausiai MRT nustatomų struktūrinių pažeidimų epilepsija ser- gančių šunų tarpe dominuoja galvos smegenų navikai, ypač meningiomos ir gliomos, kurios dažniausiai diagnozuojamos vidutinio ir vyresnio amžiaus gyvūnams. Literatūros duomenimis, navikinės kilmės epilepsija sudaro reikš- mingą dalį šunų struktūrinės epilepsijos atvejų, o MRT leidžia ne tik nustatyti pažeidimo lokalizaciją ir dydį, bet ir įvertinti kontrastinės medžiagos kaupi- mą, peritumoralinę edemą bei masės efektą. Šie MRT nustatomi požymiai turi didelę reikšmę diferencinei diagnozei ir prognozės įvertinimui [54–56].

Uždegiminės ir infekcinės galvos smegenų ligos taip pat yra dažna epi- lepsinių priepuolių pasireiškimo priežastis, ypač jaunų gyvūnų populiacijoje. MRT radiniai tokiais atvejais gali apimti židinius su padidėjusiu T2 ir FLAIR sekų signalu, kontrastinės medžiagos kaupimąsi žievinėje ar parenchiminėje smegenų dalyse bei difuzinius baltosios medžiagos pakitimus. Šunims daž- niausiai aprašomos imuninės sistemos sutrikimų medijuotos encefalito formos, o katėms – infekcinės kilmės encefalopatijos. Tyrimų duomenimis, uždegiminės ligos sudaro reikšmingą struktūrinės epilepsijos dalį ir dažnai siejamos su blogesne trumpalaike prognoze [57–59].

Nepaisant išsamaus MRT tyrimo, didelė dalis epilepsija sergančių gy- vūnų neturi jokių akivaizdžių struktūrinių pokyčių galvos smegenyse, kaip tai jau buvo aprašyta ankstesniame skyriuje [15, 16, 53].

### **1.5. Epilepsija sergančių pacientų MRT vaizdų morfometrinių analizė: metodikos, radiniai ir klinikinė reikšmė**

Standartinė (vizualinė) MRT vaizdų interpretacija epilepsijos atvejais yra būtina norint nustatyti struktūrinius pažeidimus, tačiau idiopatinės epilepsijos atveju ji, dažnai, neatskleidžia subtilių neuroanatominių pokyčių. Dėl šios priežasties veterinarinėje epileptologijoje vis daugiau dėmesio skiriama morfometrinei MRT vaizdų analizei – tūrio (volumetrijos) matavimams, intensyvumo pasiskirstymo (histogramų) analizei, stereologiniams metodams ir kitoms pusiau automatizuotoms ar automatizuotoms priemonėms. IVETF rekomendacijose pažymima, kad tiksliniams struktūrų (ypač hipokampo) vertinimams reikalingas tinkamai parinktas protokolas ir pjūvių orientacija, nes tai daro tiesioginę įtaką matavimų patikimumui ir palyginamumui tarp tyrimų [12].

Vienas plačiausiai naudojamų MRT vaizdų morfometrinių matavimų šunų epileptologijoje yra hipokampo volumetrija, nes žmonių medicinoje hipokampo atrofija / simetrinės ar asimetrinės hipokampo apimties variacijos siejamos su specifiniais epilepsijos fenotipais. Šunų klinikinę volumetriją nagrinėjančioje mokslinėje literatūroje aprašyta, kad epilepsija sergančių šunų hipokampo tūrio asimetrija gali būti didesnė nei kontrolinėje grupėje: pvz., buvo nustatyta, kad taikant  $> 6$  proc. asimetrijos ribą (naudotą žmonių medicinos praktikoje), 48 proc. (28 / 58) epilepsija sergančių šunų buvo priskirti vienpusės hipokampo atrofijos grupei, o vėlesniuose, didesniuose kohortiniuose tyrimuose, nustatyta, kad apie 35 proc. idiopatine epilepsija sergančių šunų, pagal apibrėžtus santykinius kriterijus, gali turėti kliniškai reikšmingą hipokampo asimetriją [60–62]. Kartu pažymima, kad hipokampo volumetrijai atlikti būtina taikyti tūrio normalizaciją pagal intrakranijinį tūrį ir naudoti aiškiai apibrėžtas anatomines ribas. Vis dėlto, net ir taikant standartizuotus matavimo protokolus, skirtingų vertintojų atliktų matavimų skirtumai gali išlikti reikšmingi, todėl hipokampo volumetrija, veterinarinėje praktikoje, dažniau naudojama kaip mokslinių tyrimų, o ne rutininės klinikinės diagnostikos, metodas [61].

Morfometriniai MRT vaizdų matavimai tampa kliniškai prasmingesni, kai vertinamas jų ryšys su kitais objektyviais neurologinių tyrimų rezultatais, ypač EEG. Tyrime, kuriame buvo atlikta idiopatine epilepsija sirgusių šunų hipokampo volumetrija ir EEG, nustatyta, kad šių šunų hipokampo asimetrijos rodikliai buvo statistiškai patikimai didesni nei kontrolinės grupės šunų, o taikant  $> 6$  proc. slenkstį 56 proc. (23 / 41) epilepsija sergančių šunų buvo priskirti vienpusės hipokampo atrofijos grupei. Svarbi nustatyta klinikinė įžvalga, kad daliai šunų, kurių EEG buvo registruotos epilepsiforminės iškrovos temporalinėse derivacijose, dažnai buvo stebimas ir hipokampo

tūrio sumažėjimo lateralizacijos atitikimas. Tai kelia hipotezę apie šunų „temporalinio tipo“ epilepsijos fenotipų egzistavimą ir galimą struktūrinio-funkcinio ryšio reikšmę [63]. Tokie duomenys palaiko idėją, kad kiekybinė MRT analizė gali būti naudinga ne tik nustatyti ar pažeidimas yra, bet ir kokio tipo epilepsijos fenotipas tikėtinas.

Be hipokampo volumetrijos, veterinarinėje literatūroje aprašomi ir kiti morfometriniai MRT vaizdų matavimai. Stereologinis tūrio vertinimas (Cavalieri principas) buvo taikytas vertinant bendresnės galvos smegenų struktūras (pvz., priekinės smegenų dalies, subarachnoidinės erdvės, šoninių skilvelių tūrį) idiopatine epilepsija sergančių šunų ir kontrolinėje populiacijose. Šiame tyrime reikšmingų bendrų skirtumų tarp grupių pagal vertintas apimtis nebuvo nustatyta, tačiau buvo analizuojami ryšiai su klinikiniais kintamaisiais (pvz., traukulių istorijos trukmė, *status epilepticus* epizodais). Mokslininkai pažymėjo, kad rezultatams įtaką galėjo turėti įvairūs biologiniai ir klinikiniai veiksniai, tokie kaip gyvūno veislė ar individualūs anatominiai struktūrų skirtumai, todėl akcentuotas poreikis atlikti tolesnius, labiau kontroliuojamus tyrimus [64].

Kita perspektyvi smegenų pažeidimų diagnostikos kryptis yra galvos smegenų signalo intensyvumo histogramų analizė, kuria tikimasi objektyviai aprašyti smegenų parenchimos tekstūrą ir signalo intensyvumo pasiskirstymą bei identifikuoti subtilius, vizualiai neįvertinamus skirtumus tarp epilepsija sergančių ir kontrolinių gyvūnų. Nors ši metodika vadinama perspektyvia, jos klinikinis pritaikomumas ir diagnostinis specifiškumas veterinarinėje praktikoje šiuo metu dar yra vertinimo etape [65].

Morfometrinių MRT matavimų klinikinė vertė ypač aktuali tada, kai norima nustatyti potencialius prognostinius rodiklius, susijusius su sunkesnėmis epilepsinėmis būklėmis (pvz., klasteriniais priepuoliais ar *status epilepticus*) arba blogesnėmis baigtimis. Klinikinėje literatūroje SE / CS pripažįstamos svarbiomis rizikingomis būklėmis, o anksti įvertinami klinikiniai veiksniai gali būti susiję su prastesne prognoze (įskaitant baigtis stacionare) [66]. Tuo pačiu, vis dažniau pažymima, kad vien vizualinės MRT analizės gali nepakakti subtiliems pokyčiams nustatyti, todėl kiekybiniai matavimai (pvz., stereologinė volumetrija) gali suteikti papildomos informacijos apie struktūrinius skirtumus tarp klinikinių subpopuliacijų pavyzdžiui, šunų, turėjusių anamnezėje *status epilepticus*, tyrime nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė priekinės smegenų dalies (*Prosencephalon*) apimtis, taip pat aprašyta šoninių skilvelių tūrio tendencija didėti, lyginant su šunimis be *status epilepticus* anamnezės [64]. Be to, priepuolio fazėje tirtų pacientų, su nustatytais pokyčiais MRT vaizduose (susijusiais su epilepsinių priepuolių epizodais), tyrimai rodo, kad po traukulių gali būti nustatomi laikini, židininiai signalo pokyčiai T2 / FLAIR sekose, o įtariamai popriepuoliniai pokyčiai

patikimai dažniau nustatomi šunims, patyrusiems klasterinius priepuolius ar *status epilepticus*, lyginant su šunimis, kuriems pasireiškia savarankiškai praeinantys priepuoliai [53, 67]. Tokie rezultatai pagrindžia morfometrinių MRT matavimų potencialą, kaip papildomą įrankį, ieškant biožymenų ir vertinant jų ryšius su klinikiniais kintamaisiais (priepuolių tipu, SE / CS anamneze, amžiumi, traukulių istorijos trukme), kartu pažymint būtinybę kontroliuoti biologinius ir klinikinius veiksnius, galinčius turėti įtakos gautiems rezultatams.

### **1.6. Elektroencefalografija veterinarijoje: diagnostinė vertė, taikymo galimybės ir praktiniai aspektai**

Elektroencefalografija (EEG) yra neurofiziologinis tyrimo metodas, leidžiantis objektyviai registruoti galvos smegenų bioelektrinį aktyvumą ir nustatyti epilepsiformines iškrovas. Veterinarinėje neurologijoje EEG ypač reikšminga tais atvejais, kai klinikiniai epizodai yra netipiški, trumpi, židininiai ar sunkiai diferencijuojami nuo kitų paroksizminių būklių. IVETF rekomendacijose EEG įvardijama kaip vienu iš tyrimų, reikalingų aukščiausio patikimumo (Tier III) šunų idiopatinės epilepsijos diagnozei patvirtinti [1]. Taip pat nustatyta, kad epilepsija sergančių šunų EEG radiniai gali būti panašūs į žmogaus epilepsijos metu registruojamus pokyčius, o jų aptikimas priklauso nuo priepuolio tipo ir EEG registracijos laiko priepuolio atžvilgiu [68].

Klinikinėje praktikoje EEG svarbiausia diferencijuojant epilepsinius priepuolius nuo kitų paroksizminių epizodų ir vertinant atvejus, kai vien klinikinės apžiūros nepakanka. Ilgesnės trukmės arba vaizdo-EEG registracija gali padidinti diagnostinį jautrumą, nes leidžia sinchroniškai vertinti klinikinį epizodą ir elektroencefalografinius pokyčius. Taip pat pažymima, kad vien subjektyvus šeimininko pateikiamas priepuolių dažnio vertinimas gali skirtis nuo objektyvių, EEG patvirtintų, priepuolinių įvykių, todėl EEG gali būti naudinga ne tik diagnozei, bet ir ligos eigos stebėsenai [69, 70].

Praktinį EEG taikymą veterinarijoje riboja metodologiniai iššūkiai. Tyrimo kokybė priklauso nuo elektrodų išdėstymo, registracijos trukmės, artefaktų kontrolės ir taikytos sedacijos. Dėl šios priežasties literatūroje pabrėžiamas standartizuotų EEG registracijos protokolų poreikis, nes skirtinga metodika apsunkina rezultatų palyginamumą tarp tyrimų ir riboja platesnį EEG integravimą į kasdienę klinikinę praktiką [22, 71–73].

### **1.7. Nekonvulsinių epilepsinių priepuolių ir nekonvulsinio *status epilepticus* diagnostika ir EEG reikšmė**

Nekonvulsiniai epilepsiniai priepuoliai ir nekonvulsinis *status epilepticus* (NCSE) pasireiškia be ryškių motorinių traukulių, todėl jų klinikinis atpažinimas yra sudėtingas. Šios būklės gali pasireikšti pakitusia sąmone, letargija, dezorientacija, elgesio pokyčiais ar neurologiniais deficitais, kurie veterinarinėje praktikoje lengvai gali būti palaikyti popriepuoliniais, metaboliniais ar kitais nespecifiniais sutrikimais [74 – 77].

EEG tyrimo diagnostinė svarba ypač išryškėja kritinėse klinikinėse situacijose, kai po klasterinių priepuolių ar *status epilepticus* gali išlikti nekonvulsiniai epilepsiniai priepuoliai. Tokiais atvejais klinikiniai požymiai dažnai būna nespecifiniai arba visai nepastebimi, o objektyvus EEG vertinimas leidžia nustatyti nekonvulsinius priepuolius ar nekonvulsinę *status epilepticus* būklę [38, 78, 79]. EEG pripažįstama pagrindiniu metodu šių būklių diagnozei patvirtinti, nes tik EEG leidžia objektyviai patvirtinti nuolatinį ar pasikartojantį epilepsiforminį aktyvumą tais atvejais, kai klinikiniai požymiai yra nespecifiniai. Žmonių medicinos ir veterinarinėje mokslinėje literatūroje pažymima, kad neaiškios kilmės sąmonės sutrikimo atvejais EEG turėtų būti atliekama kuo anksčiau po epilepsinių epizodų, o idealiau atveju vykdoma ir tęstinė stebėseną, leidžianti įvertinti ir gydymo efektyvumą [75, 76, 79, 80]. Todėl EEG reikšmė komplikuočių epilepsinių būklių diagnostikoje yra ne pagalbinė, o esminė.

### **1.8. EEG taikymo epilepsijos tyrimuose rezultatai ir esamos žinių spragos**

Iki šiol publikuotuose veterinarinės neurologijos tyrimuose EEG dažniausiai buvo vertinama kaip diagnostinis metodas, skirtas epilepsiforminėms iškrovoms nustatyti ir epilepsinius epizodus diferencijuoti nuo kitų paroksizminių būklių. Nustatyta, kad interiktalinės epilepsiforminės iškrovos šunims registruojamos nevienodai dažnai, o jų aptikimo dažnis priklauso nuo registracijos metodikos, trukmės, priepuolio „artumo“ EEG atlikimo laikui ir taikytos sedacijos [68–70, 72]. Tai rodo, kad EEG diagnostinė vertė yra didelė, tačiau labai priklauso nuo tyrimo aplinkybių.

Kita vertus, EEG veterinarijoje vis dar taikoma ribotai, o ypač trūksta tyrimų, kuriuose ji būtų naudojama ne tik diagnostikai, bet ir gydymo efektyvumui ar komplikuočių epilepsinių būklių valdymui vertinti. Nors naujesnėje mokslinėje literatūroje daugėja darbų apie NCSE paplitimą, EEG naudojimą intensyvios terapijos sąlygomis ir sedacijos protokolų poveikį įrašų kokybei, duomenų apie selektyvų  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistų taikymą epilepsifor-

minio aktyvumo slopinimui bei šio poveikio patvirtinimą EEG tyrimu, veterinarijoje vis dar labai trūksta [22, 38, 71–73, 78, 79].

### **1.9. Epilepsijos gydymo principai veterinarijoje ir antiepilepsinių vaistų apžvalga**

Epilepsijos gydymo pagrindinis tikslas veterinarinėje praktikoje yra sumažinti epilepsinių priepuolių dažnį ir sunkumą, užtikrinant kuo geresnę paciento gyvenimo kokybę. Kadangi, daugeliu atvejų, epilepsija yra lėtinė liga, gydymas yra ilgalaikis ir reikalaujantis individualaus požiūrio, atsižvelgiant į priepuolių tipą, jų dažnį, ligos etiologiją, paciento amžių, gretutines ligas ir galimus nepageidaujamus vaistų poveikius. Gydymo strategijos pasirinkimas ir jos sėkmė glaudžiai yra susiję su epilepsijos rūšimi: idiopatinė, struktūrinė ar nežinomos kilmės epilepsija [1, 81].

Pirmo pasirinkimo vaistais šunų epilepsijai gydyti, dažniausiai, naudojami fenobarbitalis ir kalio bromidas, o kačių – tik fenobarbitalis. Šie vaistai pasižymi gerai ištirta farmakokinetika, įrodyta klinikinė veiksmingumo baze ir plačia taikymo patirtimi. Kalio bromidas dažniau naudojamas kaip papildomas šunų antiepilepsinis vaistas, ypač tais atvejais, kai monoterapija fenobarbitaliu nėra pakankamai efektyvi [42, 82, 83].

Pastaraisiais metais veterinarinėje neurologijoje vis daugiau dėmesio skiriama naujesniems antiepilepsiniams vaistams, tokiems kaip levetiracetamas, zonisamidas ar imepitoinas, kurie pasižymi palankesniu nepageidaujamų poveikių profiliu ir gali būti naudojami kaip papildoma arba, kai kuriais atvejais, alternatyvi terapija. Levetiracetamas dažnai pasirenkamas dėl greitos veikimo pradžios ir santykinai saugaus vartojimo, ypač pacientams, sergantiems klasteriniais priepuoliais ar *status epilepticus*. Tačiau literatūroje nurodoma, kad daliai pacientų ilgainiui gali pasireikšti tolerancijos (pseudo-rezistencijos) reiškinys, todėl būtina individuali gydymo efektyvumo stebėseną [84–86].

Epilepsijos gydymo sėkmė taip pat susijusi su epilepsinių priepuolių sunkumu ir jų pasireiškimo forma. Klasteriniai priepuoliai ir *status epilepticus* laikomi gyvybei pavojingomis būklėmis, reikalaujančiomis skubios ir intensyvios terapijos, o pacientams, patyrusiems tokias būkles, dažniau nustatomas atsparumas standartinei antiepilepsinei terapijai. Tyrimai rodo, kad idiopatinė epilepsija sergančių šunų ir patyrusių klasterinius priepuolius ar *status epilepticus*, ilgalaikė ligos kontrolė dažnai būna sudėtingesnė. Todėl tai parodo poreikį ieškoti papildomų prognostinių rodiklių ir objektyvių ligos sunkumo vertinimo metodų [42, 66].

### 1.10. Fenobarbitalio panaudojimas gyvūnų epilepsijai gydyti

Fenobarbitalis pripažįstamas pirmo pasirinkimo epilepsija sergančių šunų ir kačių antiepilepsiniu vaistu, dėl įrodyto klinikinio veiksmingumo, gerai ištirtos farmakokinetikos ir galimybės objektyviai stebėti gydymą, matuojant vaisto koncentraciją kraujo serume [42]. Skirtingai nei daugelis kitų antiepilepsinių vaistų, fenobarbitalio terapinė koncentracija yra pagrįsta tyrimais, o jos stebėseną leidžia individualizuoti dozę ir vertinti gydymo efektyvumą bei saugumą [82].

Fenobarbitalio veikimo mechanizmas grindžiamas GABA receptorių mediacijos sustiprinimu CNS dėl ko padidėja neuronų membranų slopinimas ir sumažėja epileptogeninis aktyvumas, daugeliu atvejų leidžiantis pasiekti reikšmingą priepuolių kontrolę [87]. Be to, fenobarbitalis slopina glutamato sukeltą neuronų aktyvumą ir moduliuoja natrio kanalų funkciją, taip prisidėdamas prie priepuolių slopinimo [88].

Šunų gydymas fenobarbitaliu, dažniausiai, pradedamas skiriant 2,0–5,0 mg/kg *per os* kas 12 val., o dozė vėliau koreguojama atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir koncentraciją kraujo serume [82, 89]. Terapinė fenobarbitalio koncentracija šunų kraujo serume paprastai laikoma 15–45 µg/ml, tačiau kai kurių pacientų efektyvi priepuolių kontrolė pasiekama tik esant aukštesnėms koncentracijoms, artimoms viršutinei terapinio intervalo ribai [21].

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad fenobarbitalis leidžia pasiekti reikšmingą priepuolių kontrolę maždaug 60–80 proc. šunų, sergančių idiopatine epilepsija, kaip gydymo sėkmę vertinant pasiektą  $\geq 50$  proc. priepuolių dažnio sumažėjimą, lyginant su laikotarpiu iki gydymo pradžios [83]. Tarp-tautinėse gairėse būtent toks kriterijus dažniausiai naudojamas vertinant antiepilepsinio gydymo efektyvumą klinikiniuose tyrimuose ir praktikoje [90].

Fenobarbitalio vartojimas epilepsijai gydyti siejamas ir su galimais nepageidaujama poveikiais, tokiais kaip galimu sedaciniu poveikiu, polifagija, polidipsija ir elgesio pokyčiais, ypač gydymo pradžioje arba didinant dozę [89]. Ilgalais šunų gydymas gali būti susijęs su kepenų fermentų aktyvumo padidėjimu ir, rečiau, hepatotoksiniu poveikiu, todėl, tęsiant gydymą, rekomenduojama reguliariai vertinti kepenų funkcijos rodiklius ir fenobarbitalio koncentraciją kraujo serume [21, 82].

Galimybė objektyviai stebėti fenobarbitalio koncentraciją kraujyje, leidžia kontroliuoti ir žinoti esant pasiektą / nepasiektą terapinę jo koncentraciją ir yra pripažįstama vienu svarbiausių šio vaisto privalumų veterinarinėje epileptologijoje, leidžianti atskirti nepakankamą dozavimą nuo farmakorezistentiškumo ir racionaliai koreguoti gydymo strategiją [90].

### **1.11. Sedacinių ir antiepilepsinių vaistų poveikis EEG tyrimų rezultatams**

EEG interpretaciją reikšmingai veikia tiek antiepilepsiniai, tiek sedaciniai vaistai, todėl jų poveikis turi būti įvertinamas analizuojant EEG duomenis. Antiepilepsiniai vaistai gali slopinti epilepsiforminių iškrovų dažnį ir keisti foninį aktyvumą, todėl ilgalaikis gydymas jais gali sumažinti EEG jautrumą nustatant pataloginį elektrinį galvos smegenų aktyvumą [82, 91, 92]. Dėl šios priežasties EEG rezultatai visuomet turi būti vertinami atsižvelgiant į taikomą gydymą ir jo laiką registracijos atžvilgiu.

Sedaciniai vaistai veterinarinėje neurologijoje dažnai yra būtini atliekant EEG, kad nuraminti gyvūną, tačiau jie taip pat pakeičia ir EEG spektrines charakteristikas. Sedacija gali ne tik encefalogramoje sumažinti judesio artefaktus, bet ir pakeisti patį registruojamą bioelektrinį vaizdą, todėl klinikinis priepuolių užslopinimas nebūtinai reiškia visišką epilepsiforminio aktyvumo išnykimą. Ši aplinkybė ypač aktuali tiriant pacientus po klasterinių priepuolių ar *status epilepticus*, kai būtina atskirti klinikinį pagerėjimą nuo tikro elektroencefalografinio aktyvumo nuslopimo [38, 79, 93, 94].

Sedacijai diagnostinių procedūrų metu atlikti veterinarijoje plačiai naudojami  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistai, tokie kaip medetomidinas ir deksmedetomidinas. Nustatyta, kad medetomidinas ir jo deriniai, pasižymintys sedatyviniu ir analgezinio veikimu, gali pakeisti foninį EEG aktyvumą, dažniausiai, didindami lėto dažnio bangų dominavimą ir, galimai, veikdami epilepsiforminių iškrovų aptikimo jautrumą [71, 95]. Dėl to, norint suderinti tyrimo kokybę ir paciento saugumą, vis dažniau aprašoma vadinamoji „sedacijos-pabudimo“ EEG metodika, paremta trumpalaike sedacija, po kurios registracija tęsiama sedacijai silpnėjant arba pabudimo fazėje, siekiant sumažinti vaistų poveikį EEG signalams [72].

### **1.12. $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistai veterinarijoje: deksmedetomidino veikimo principai ir galimas ryšys su epilepsinio aktyvumo slopinimu**

$\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistai, tokie kaip medetomidinas ir jo aktyvusis enantiomeras deksmedetomidinas dėl ryškaus sedacinio ir analgezinio poveikio bei anesteziją „taupančio“ efekto, yra vieni dažniausiai veterinarinėje praktikoje naudojamų sedacinių vaistų [25]. Deksmedetomidinas plačiai taikomas šunų sedacijai ir kaip bendrosios anestezijos protokolų dalis, o jo farmakokinetinės ir farmakodinaminės savybės yra detalai aprašytos kontroliuotuose eksperimentiniuose ir klinikiniuose tyrimuose [96]. Šios vaistų grupės poveikis siejamas su  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių aktyvacija CNS, ypač *locus*

*coeruleus* srityje, dėl ko slopinama noradrenerginė transmisija ir pasireiškia sedacija bei anksiolizė [97]. Tačiau deksmedetomidino vartojimą riboja būdingi kardiovaskuliniai efektai, tokie kaip bradikardija ir periferinė vazokonstrikcija, todėl prieš atliekant anesteziją klinikinėje praktikoje būtinas kruopštus paciento būklės įvertinimas ir monitoringas [25].

Detaliau analizuojant  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistų farmakodinamiką, nustatyta, kad sedacinis deksmedetomidino poveikis yra glaudžiai susijęs su *locus coeruleus* neuronų aktyvumo slopinimu, kuris laikomas pagrindiniu šio vaisto sukulto sąmonės slopinimo neuroanatominiu mechanizmu [98]. Analgezinis poveikis siejamas su  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių aktyvacija nugaros smegenų lygyje, kur moduluojama nociceptinė transmisija ir sumažinamas aferentinių skausmo signalų perdavimas [98, 99]. Šunų deksmedetomidino farmakokinetika ir farmakodinamika buvo tirta tiek intraveninio, tiek transmukozinio vartojimo atvejais, nustatant prognozuojamą sedacijos pradžią, trukmę bei su tuo susijusius kardiovaskulinių ir kvėpavimo parametrų pokyčius [96].

Vertinant  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistų poveikį epilepsiniam aktyvumui, eksperimentiniuose tyrimuose nagrinėta deksmedetomidino reikšmė *status epilepticus* nutraukimui, ypač tais atvejais, kai epileptinė būklė tampa atspari benzodiazepinams. Viename, plačiai cituojamame, tyrime, naudojant nervų sistemą veikiančius vaistus *status epilepticus* sukelti, nustatyta, kad deksmedetomidinas gali efektyviai nutraukti benzodiazepinams atsparų epilepsinį aktyvumą ir sumažinti su ilgalaikiu *status epilepticus* susijusius neurotoksinio pažeidimo požymius [100].

Taip pat yra duomenų, kad  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistų poveikis epilepsiniam aktyvumui nėra vienareikšmis ir gali priklausyti nuo dozės, taikomo modelio bei epilepsijos tipo. Eksperimentiniuose epilepsijos modeliuose parodyta, kad  $\alpha_2$ -adrenerginė moduliacija gali keisti epilepsiforminių iškrovų pobūdį ir tam tikromis sąlygomis skatinti specifinių epilepsiforminių reiškinių, tokių kaip smailių-bangų iškrovų (angl. *spike-wave discharges*), pasireiškimą [101]. Šie duomenys rodo, kad sedacijos sukeltas klinikinės motorinės raiškos slopinimas nebūtinai atspindi tikrą epilepsinio aktyvumo nutraukimą CNS.

Klinikinėje praktikoje deksmedetomidinas yra plačiai naudojamas pacientų sedacijai diagnostinių procedūrų metu, įskaitant MRT, todėl jo poveikis neurologinei būklei turi svarbią praktinę reikšmę [102]. Žmonių medicinoje aprašyti pavieniai klinikiniai atvejai, kuriuose deksmedetomidino skyrimas buvo siejamas su pagerėjusia *status epilepticus* kontrole, tačiau autoriai pažymi, kad tokie duomenys yra riboti ir neleidžia daryti apibendrintų klinikinių išvadų [103].

## 2. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

### 2.1. Tyrimo planas, vieta ir etiniai aspektai

Disertacija buvo rengiama 2020–2025 metais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Veterinarijos akademijos Veterinarinės patobiologijos katedroje (Kaunas, Lietuva) ir Dr. L. Kriaučeliūno smulkiųjų gyvūnų klinikoje (Kaunas, Lietuva) bei referentinėje neurologijoje smulkiųjų gyvūnų klinikoje „Aisti“ (Vantaa, Suomija), (toliau – Gyvūnų klinikos).

Šis darbas buvo suplanuotas kaip perspektyvinis klinikinio stebėjimo tyrimas veterinarinės neurologijos srityje. Tyrimas buvo atliktas laikantis Lietuvos gyvūnų gerovės užtikrinimo reikalavimų (Nr. B1-866, 2012; Nr. XI-2271, 2012). Tyrimui atlikti buvo gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro Veterinarijos sekcijos komiteto leidimas Nr. 2024-BEC3-T-001.

### 2.2. Analizuojamų pacientų duomenų atranka ir įtraukimo kriterijai

Kad užtikrinti metodinį nuoseklumą, vienodą diagnostinį požiūrį ir duomenų palyginamumą viso tyrimo laikotarpiu, analizuojamų pacientų duomenų įtraukimo / neįtraukimo kriterijai, duomenų registravimo protokolai ir duomenų rinkimo metodai buvo nustatyti ir patvirtinti prieš pradedant pacientų atranką. Abiejose Gyvūnų klinikose buvo taikomi tie patys kriterijai.

#### **Pacientų įtraukimo į tyrimą kriterijai:**

- Pasikartojantys neprovokuoti epilepsiniai priepuoliai, patvirtinti remiantis anamneze ir klinicine informacija;
- Paciento duomenys apie klinikinę ir neurologinę apžiūrą;
- Galimybė atlikti kliniškai būtinus, bazinius laboratorinius tyrimus (hematologinius ir biocheminius);
- Savininko sutikimas leisti atlikti kliniškai būtinus, papildomus diagnostinius tyrimus, įskaitant sedaciją, MRT ir, jei taikytina – elektroencefalografiją bei nuasmenintus pacientų tyrimų duomenis naudoti moksliniuose tyrimuose.

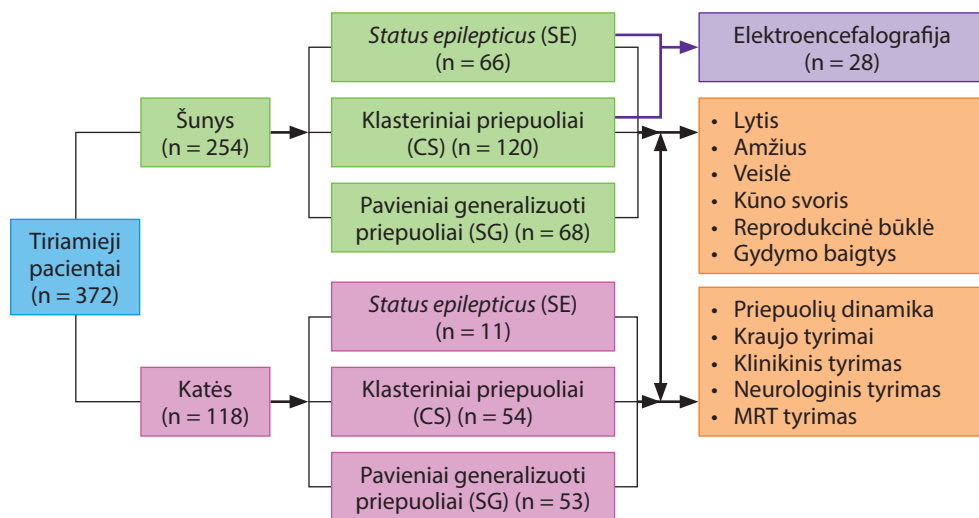
#### **Pacientai nebuvo įtraukiami į tyrimą, jei:**

- Priepuoliai buvo įvertinti kaip ūminiai simptominiai (pvz., dėl hipoglikemijos, elektrolitų disbalanso, toksinių medžiagų poveikio ar ūminių sisteminių ligų);
- Buvo nustatyta sunki sisteminė pagrindinė liga, galinti reikšmingai padidinti sedacijos ar anestezijos riziką;

- Nebuvo galimybės užtikrinti minimalaus diagnostinių duomenų rinkinio pagal patvirtintą tyrimo protokolą.

Į šį tyrimą perspektyviai buvo įtraukiami šunys ir katės, atvykę į Gyvūnų klinikas atlikti neurologinio tyrimo dėl įtariamų ar patvirtintų epilepsinių priepuolių. Per visą laikotarpį į tyrimą iš viso buvo įtraukti 372 pacientai – 254 šunys ir 118 kačių, kuriems buvo įtariama, arba diagnozuota epilepsija. Į tyrimą įtraukti pacientai buvo vertinami pagal vieningą diagnostinį algoritmą, apimančią klinikinę ir neurologinę apžiūrą, kraujo laboratorinius tyrimus bei, esant indikacijoms ir MRT. EEG tyrimas ir fenobarbitalio koncentracijos matavimas buvo atliekami tik daliai į tyrimą įtrauktų šunų. Pacientų įtraukimas į tyrimą nebuvo ribojamas pagal gyvūno veislę, lytį ir amžių, jei buvo įvykdomi kiti, pagrindiniai, įtraukimo kriterijai.

Tiriamųjų įtraukimo į tyrimą, pacientų paskirstymo pagal priepuolių tipus ir atliktų diagnostinių procedūrų seka pateikiama srauto diagramoje (2.2.1 pav.).



**2.2.1 pav.** Tiriamųjų pacientų srauto diagrama pagal priepuolių tipus ir atliktus statistinius charakteristikų skirtumų lyginimus

### 2.3. Tiriamųjų gyvūnų duomenų tinkamumo moksliniam tyrimui įvertinimas

Pacientų duomenų tinkamumas būti įtrauktais į disertacinio darbo tyrimą buvo vertinamas vadovaujantis IVETF patvirtinta išsamia epilepsinių priepuolių charakteristika, detalio anamneze bei klinikinės ir neurologinės apžiūros duomenimis. Šio etapo tikslas buvo patvirtinti, kad stebėti ir aprašyti

priepuoliai atitinka epilepsinių priepuolių kriterijus, priskirti juos atitinkamam priepuolių tipui ir eigos dinamikai, bei įvertinti bendrą paciento klinikinę ir neurologinę būklę.

### **2.3.1. Epilepsinių priepuolių klasifikacija**

Epilepsiniai priepuoliai buvo apibūdinami remiantis savininkų pateikta informacija, klinikinė anamnezė bei, kai tai buvo prieinama, vaizdo medžiaga (pvz., savininkų ar veterinarijos gydytojų užfiksuoti priepuolių epizodai). Priepuolių vertinimas buvo atliekamas norint atskirti epilepsinius priepuolius nuo neepilepsinių, paroksizminių reiškinių ir nustatyti priepuolių klinikinį tipą.

Pagal klinikinę išraišką priepuoliai buvo klasifikuojami vadovaujantis IVEFT rekomendacijomis [1]. Vienoda klasifikacija buvo taikoma visiems į analizę įtrauktiems pacientams, pagal epilepsinių priepuolių tipus: pavieniai generalizuoti (SG), klasteriniai priepuoliai (CS), *status epilepticus* (SE).

### **2.3.2. Anamnezės rinkimas ir priepuolių dinamikos vertinimas**

Tyrimui buvo atrinkti pacientai, iš kurių savininkų buvo surinkta išsami anamnezė apklausiant savininką pagal nustatytą protokolą, registruojant šią informaciją:

- Gyvūno amžius pirmojo epilepsinio priepuolio pasireiškimo metu;
- Laiko tarpas nuo pirmojo priepuolio pasireiškimo iki tyrimo pradžios;
- Priepuolių dažnio dinamika (pvz., epizodiniai priepuoliai, palaipsnis dažnėjimas, perėjimas į klasterinius priepuolius ar *status epilepticus*);
- Ankstesnis (jei buvo) ir esamas antiepilepsinis gydymas bei subjektyvi savininko nuomonė apie gydymo efektyvumą ir priepuolių pokyčius laikui bėgant.

Tokiu būdu surinkta anamnezė, analizuojant duomenis, leido identifikuoti pacientus, kuriems priepuolių pobūdis, laikui bėgant, keitėsi (pvz., nuo retų pavienių priepuolių iki dažnų klasterinių epizodų ar *status epilepticus*), ir pagrindė vėliau atliktos klinikinės analizės pagrįstumą.

### **2.3.3. Klinikinė apžiūra**

Analizuojamų pacientų klinikinės apžiūros metu gauti duomenys buvo vertinami ne kaip atskiri kiekybiniai rodikliai, o apibendrintai, norint nustatyti, ar paciento klinikinė būklė atitiko normos ribas, ar buvo nustatyta bent viena kliniškai reikšminga patologija.

Vėlesnei analizei klinikinės apžiūros rezultatai buvo sugrupuoti į dvi grupes: su pokyčiais ir neturintys nukrypimų nuo fiziologinių normų. Šis grupavimas buvo naudojamas vertinant galimas sąsajas tarp klinikinės būklės ir epilepsinių priepuolių tipo.

Klinikinės apžiūros rezultatai buvo vertinami kartu su anamnezės ir laboratorinių tyrimų rezultatais, norint atmesti galimas ūmines metaboles ar sisteminės priepuolių priežastis.

#### **2.3.4. Neurologinis tyrimas**

Neurologinis tyrimas buvo atliekamas visiems, kurių duomenys buvo įtraukti į tyrimą, pacientams prieš sedaciją ar anesteziją, vadovaujantis veterinarinės neurologijos standartais [5]. Tyrimas apėmė sąmonės būklės, elgesio, laikysenos ir eisenos vertinimą, galvinių nervų funkcijos vertinimą, stovėsenos reakcijų, spinalinių refleksų ir jutimų tyrimą.

Vadovaujantis neurologinio tyrimo duomenimis buvo nustatoma preliminarinė neuroanatominė patologijų lokalizacija ir vertinama, ar pacientui yra požymių, leidžiančių įtarti struktūrinę centrinės nervų sistemos patologiją. Neurologinio tyrimo rezultatai buvo naudojami veterinarijos gydytojui nusprendžiant dėl tolimesnių diagnostinių tyrimų (MRT, EEG) atlikimo tikslingumo.

Neurologinio tyrimo duomenys buvo vertinami nustatant, ar pacientui yra objektyviai įvertinamų neurologinių pakitimų interiktiniu laikotarpiu.

Analizuojant, neurologinio tyrimo rezultatai buvo suskirstyti į normalius, be patologinių pokyčių ir patologinius – su neurologiniais patologiniais pokyčiais, o ši dichotominė klasifikacija buvo naudojama statistinei analizei atlikti, vertinat ryšius tarp nustatytų patologinių neurologinių pokyčių ir epilepsinių priepuolių tipo. Pacientai, kuriems buvo nustatyta *status epilepticus* būklė, atsižvelgiant į ūminę ir kliniškai sunkią jų neurologinę būklę, buvo priskiriami prie būklės su neurologiniais patologiniais pokyčiais, nepriklausomai nuo kitų neurologinio tyrimo radinių.

#### **2.4. Laboratoriniai kraujo tyrimai**

Buvo analizuojami į tyrimą įtrauktų pacientų kraujo laboratorinių tyrimų rezultatai, norint įvertinti bendrą sisteminę gyvūno sveikatos būklę, diferencijuoti galimas metaboles epilepsinių priepuolių priežastis bei įvertinti antiepilepsinio gydymo stebėsenai svarbius rodiklius. Kraujo mėginiai buvo paimami prieš sedaciją ar anesteziją, laikantis standartinių veterinarinės medicinos procedūrų atlikimo gairių.

### **2.4.1. Kraujo morfologiniai ir biocheminiai tyrimai**

Visų į tyrimą įtrauktų pacientų (šunų  $n = 254$ , kačių  $n = 118$ ) kraujo mėginiai buvo surinkti iš *v. cephalica* per periferinės venos kateterį arba venepunkcijos būdu ir ištirti iš karto po paėmimo, laikantis gamintojų rekomendacijų. Biocheminių kraujo tyrimų mėginiai buvo surinkti į vienkartinius mėgintuvėlius su ličio heparinu, ir ištirti automatiniu biocheminiu analizatoriumi IDEXX Catalyst One (IDEXX Laboratories, JAV), naudojant IDEXX Catalyst Chem 17 daugiametrinius reagentų rinkinius. Buvo nustatyti šie rodikliai: alanino aminotransferazė (ALT), albuminas (ALB), šarminė fosfatazė (ALP), amilazė (AMYL), gamma-glutamilttransferazė (GGT), bendrieji baltymai (TP), bendras bilirubinas (TBIL), kalcis (Ca), cholesterolis (CHOL), kreatininas (CREA), simetrinis dimetilargininas (SDMA), gliukozė (GLU), lipazė (LIPA), fosforas (P), kalis (K) ir natris (Na), šlapalas (UREA), globulinai (GLOB), albuminai (ALB) bei albuminų ir globulinų santykis ( $A / G$ ).

Morfologinių kraujo tyrimų mėginiai buvo surinkti į vienkartinius mėgintuvėlius su etilendiamintetraacto rūgšties (EDTA) antikoagulantu (BD Vacutainer, JAV) ir ištirti automatiniu hematologiniu analizatoriumi IDEXX ProCyt Dx (IDEXX Laboratories, JAV). Buvo nustatytas eritrocitų skaičius, hematokritas, leukocitų skaičius ir trombocitų skaičius.

Gauti laboratorinių tyrimų duomenys buvo vertinami pagal pateiktas referencines ribas, atsižvelgiant į gyvūno rūšį.

Disertacinio tyrimo metu laboratorinių tyrimų rezultatai buvo vertinami apibendrintai, klasifikuojant pacientus į dvi grupes: laboratoriniai rodikliai normos ribose ir laboratoriniai rodikliai su kliniškai reikšmingais pokyčiais. Tai leido įvertinti nustatytų pokyčių galimas sąsajas su epilepsinių priepuolių tipu.

### **2.4.2. Fenobarbitalio koncentracijos kraujo serume nustatymas**

Fenobarbitalio koncentracija buvo nustatoma fenobarbitaliu gydytų šunų kraujo serume.

Tiriamuoju laikotarpiu surinktų kačių atvejų duomenų skaičius buvo per mažas, kad būtų galima užtikrinti pakankamą statistinę analizę, todėl, norint išvengti klaidingų interpretacijų, ši analizė buvo atlikta tik šunims. Kačių pacientų duomenys į fenobarbitalio koncentracijos ir dozės analizę nebuvo įtraukti.

Kraujo mėginiai šiam tyrimui buvo surinkti kaip ir biocheminių kraujo tyrimų. Ne visų pacientų pirminio klinikinio įvertinimo metu buvo atliekamas fenobarbitalio koncentracijos tyrimas. Pacientų, kurie iki tyrimo pradžios fenobarbitaliu nebuvo gydyti, fenobarbitalio koncentracija kraujo serume pirminės apžiūros metu nebuvo tiriama. Jų fenobarbitalio koncentracijos

kraujyje stebėseną buvo pradėdama tik paskyrus gydymą, tai yra ne anksčiau kaip po 10–14 parų nuo gydymo fenobarbitaliu pradžios arba vaisto dozės pakeitimo, tikslu įvertinti įsisotinusią vaisto koncentraciją kraujyje.

Disertacinio tyrimo duomenų analizėje fenobarbitalio koncentracija buvo vertinama trijuose laiko taškuose: T1 – pirmojo fenobarbitalio koncentracijos kraujyje tyrimo metu (10–14 parų nuo gydymo pradžios arba dozės pakeitimo); T2 – po 1 mėnesio nuo gydymo pradžios ar dozės korekcijos; T3 – ilgalaikės stebėsenos metu, paprastai, praėjus 6–12 mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu nustatyta fenobarbitalio koncentracija neatitiko terapinio intervalo arba klinikinė priepuolių kontrolė buvo nepakankama, fenobarbitalio koncentracijos tyrimas buvo kartojamas po dozės korekcijos, laikantis tų pačių laiko intervalų. Pacientų, kuriems buvo pasiekta stabili priepuolių kontrolė ir fenobarbitalio koncentracija atitiko terapinį intervalą, tolesnė koncentracijos stebėseną buvo atliekama kas 6–12 mėnesių, vadovaujantis IVETF rekomendacijomis [39].

Disertacijoje fenobarbitalio koncentracijos kraujyje tyrimo rezultatai pateikiami kaip skaitinės reikšmės  $\mu\text{mol/l}$ . Vadovaujantis tarptautinėmis veterinarinės epilepsijos gydymo rekomendacijomis, terapiniu fenobarbitalio koncentracijos intervalu buvo laikoma 65–150  $\mu\text{mol/l}$  koncentracija. Koncentracijos, mažesnės nei 65  $\mu\text{mol/l}$ , buvo vertinamos kaip subterapinės, o viršijančios 150  $\mu\text{mol/l}$  – kaip viršijančios terapinį intervalą.

Fenobarbitalio koncentracijos kraujyje tyrimų rezultatai ( $n = 62$ ) disertacijoje buvo naudojami statistinei analizei atlikti, kad nustatyti ryšius tarp fenobarbitalio koncentracijos kraujyje, epilepsinių priepuolių tipo ir klinikinės eigos.

## **2.5. Pacientų sedacijos ir anestezijos protokolai MRT ir (arba) EEG tyrimams atlikti**

Sedacijos ir anestezijos protokolai buvo parenkami atsižvelgiant į pacientų klinikinę būklę, epilepsinių priepuolių tipą bei tyrimo pobūdį, norint užtikrinti pakankamą paciento imobilizaciją, saugumą ir tyrimo duomenų kokybę.

### **2.5.1. Sedacijos ir anestezijos protokolai MRT atlikti**

Prieš MRT tyrimą pacientai buvo seduojami 5  $\mu\text{g/kg}$  deksmedetomidino hidrochloridu (Dexdomitor® 0,5 mg/ml, Orion Pharma, Suomija) kartu su 0,4 mg/kg butorfanolio tartratu (Butomidor® 10 mg/ml, Richter Pharma AG, Wels, Austrija), juos abu suleidžiant į raumenį (IM).

Suleidus sedacines medžiagas, pacientai buvo laikomi ir stebimi ramioje aplinkoje iki pasireikš nejaunos lygis, leidžiantis saugiai atlikti tolimesnes procedūras.

Esant poreikiui nejauną gilinti, į veną (IV) bendrajai anestezijai sukelti buvo leidžiamas 1–4 mg/kg propofolis (Propofol® 10 mg/ml, Fresenius Kabi, Švedija), titruojant iki bus pasiektas anestezijos gylis, leisiantis atlikti endotrachėjinę intubaciją.

Po intubacijos anestezija buvo palaikoma inhaliaciniu anestetiku sevo-fluranu (Sevoflurane®, Abbott Laboratories), maišomu su 100 proc. deguonimi, arba, kai klinikinė situacija to reikalauja, papildomomis propofolio boliusinėmis dozėmis viso MRT tyrimo metu. Procedūros metu pacientai buvo monitoruojami, vertinant gyvybinius parametrus.

### **2.5.2. Sedacijos protokolas EEG registracijai ir vėlesniam MRT tyrimui**

Pacientų, kuriems buvo atliekamas EEG tyrimas, sedacija, kaip diagnostinio ir terapinio algoritmo dalis, atliekama esant klasteriniams epilepsiniams priepuoliams arba *status epilepticus* būklei. Sedacija atliekama norint užtikrinti paciento saugumą, sumažinti motorinį aktyvumą ir sudaryti sąlygas kokybiškai elektroencefalogramos registracijai.

Šiems pacientams sedacija buvo sukurta IM naudojant 10 µg/kg deksmedetomidino hidrokloridą (Dexdomitor® 0,5 mg/ml, Orion Pharma, Suomija). Po suleidimo pacientai buvo laikomi ramioje aplinkoje ir stebimi iki pasireikš sedacija.

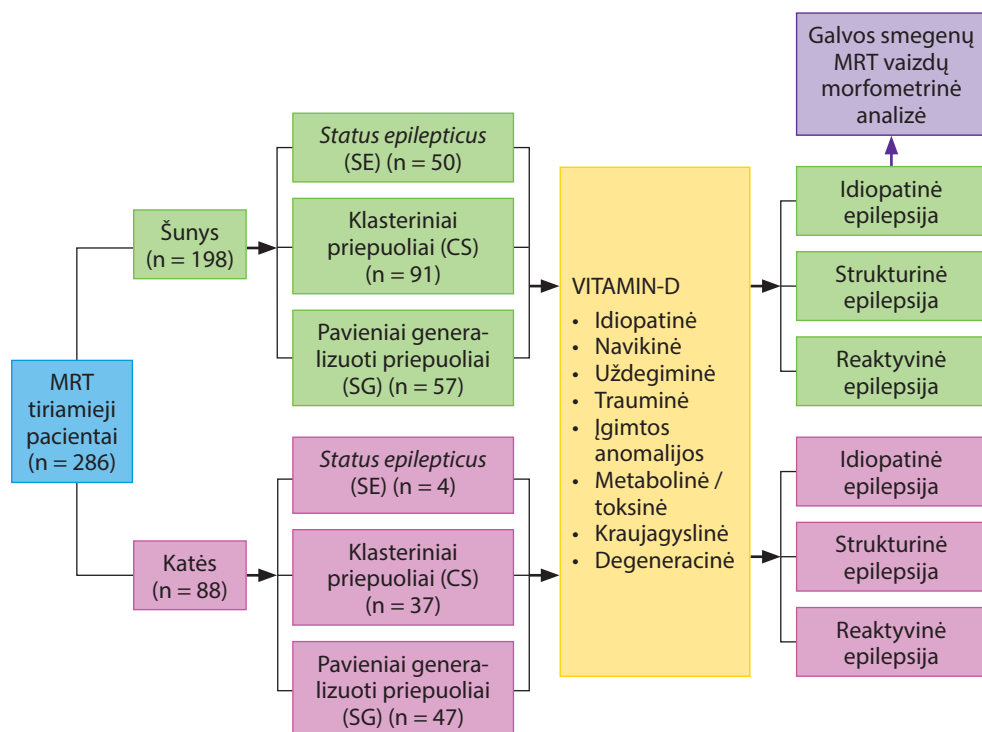
Iš karto, po sedacijos pradžios, buvo imami kraujo mėginiai laboratoriniams tyrimams ir prijungiami EEG elektrodai. Elektroencefalogramos registracija buvo atliekama taikant penkių elektrodų metodiką, vertinant elektroencefalografinį aktyvumą sedacijos metu [104].

Po elektroencefalogramos užregistravimo, vadovaujantis klinikinio gydymo antiepileptiniais vaistais protokolu, pacientams IV buvo skiriami fenobarbitalis (5 mg/kg) ir levetiracetamas (60 mg/kg). Esant poreikiui, atsižvelgiant į klinikinę paciento būklę, fenobarbitalio boliusinės dozės kartojamos kas 20 min.

Jei po sedacijos ir antiepileptinių vaistų skyrimo paciento klinikinė būklė stabilizuojasi ir yra indikacijų atlikti MRT tyrimą, bendrosios anestezijos indukcijai IV naudojama 1–4 mg/kg propofolio (Propofol® 10 mg/ml, Fresenius Kabi, Švedija), titruojant iki pakankamo anestezijos gylio. Po endotrachėjinės intubacijos anestezija palaikoma viso MRT tyrimo metu pagal anksčiau aprašytą MRT anestezijos protokolą.

## 2.6. Magnetinio rezonanso tomografijos atlikimo metodika

MRT tyrimai buvo atliekami Gyvūnų klinikose naudojant atviro tipo Hitachi Aperto Lucent (0,4 T) ir Esaote Vet-MR Grande (0,2 T) magnetinio rezonanso tomografus, bet naudojant tą patį epilepsijai diagnozuoti pritaikytą protokolą [12]. Tiriamųjų įtraukimo į MRT tyrimą srauto diagrama, vaizduojanti pacientų paskirstymą pagal priepuolių tipą bei galutines diagnostines kategorijas, pateikiama 2.6.1 pav.



**2.6.1 pav.** Tiriamųjų pacientų srauto diagrama pagal taikytą vaizdinę diagnostiką ir suskirstymą į priepuolių tipus bei kilmės priežastis

### 2.6.1. Magnetinio rezonanso tomografijos tyrimo protokolai ir sekos

MRT tyrimo protokolai buvo sudaryti vadovaujantis IVEFT rekomendacijomis epilepsija sergančių gyvūnų ištyrimui. Tyrimo metu buvo atliekamos šios galvos smegenų vaizdavimo sekos:

- T2 sekos (T2W) vaizdai sagitalinėje, dorsalinėje ir transversalinėje plokštumose;

- T1 sekos (T1W) vaizdai transversalinėje plokštumoje prieš kontrastinės medžiagos suleidimą;
- FLAIR sekos vaizdai transversalinėje plokštumoje;
- T1 sekos (T1W) vaizdai transversalinėje plokštumoje po kontrastinės medžiagos suleidimo [12].

Kontrastavimui buvo naudojama gadolinio pagrindo kontrastinė medžiaga gadobutolis (Gadovist® 1,0 mmol/ml, Bayer AG, Vokietija), po 0,1 ml/kg IV.

### **2.6.2. MRT vaizdų vertinimas ir pacientų skirstymas pagal nustatytą epilepsiją sukėlusią priežastį**

MRT tyrimo, kaip antro lygmens diagnostinio tyrimo atlikimo tikslas pacientui, yra skirtas nustatyti struktūrinius galvos smegenų pažeidimus ir diferencijuoti epilepsiją sukėlusias priežastis. Tyrimas buvo atliekamas vadovaujantis Tarptautinės veterinarinės epilepsijos darbo grupės (IVEFT) rekomendacijomis [12]. Vertinimo metu buvo analizuojama galvos smegenų struktūrų simetrija, parenchimos signalų intensyvumas, skilvelių sistema, subarachnoidinės erdvės bei galimi židininiai ar difuziniai struktūriniai pokyčiai.

Į šį tyrimą buvo įtraukti 198 šunų ir 88 kačių MRT vaizdai, kurių savininkai buvo davę sutikimą atlikti MRT tyrimą epilepsiją sukėlusiai priežastiai nustatyti.

Pacientai, kuriems MRT tyrimas buvo atliktas, pagal IVEFT epilepsijos etiologinę klasifikaciją buvo suskirstyti į 3 grupes:

1. Pacientų, kuriems MRT tyrimu struktūrinių galvos smegenų pažeidimų nenustatyta, vaizdai buvo vertinami kartu su anamnezės, klinikinės bei neurologinės apžiūrų duomenimis ir jie priskirti idiopatinei epilepsijos grupei;
2. Pacientai, kuriems MRT tyrimu buvo nustatyti struktūriniai galvos smegenų pažeidimai, buvo priskiriami struktūrinės epilepsijos grupei;
3. Pacientai, kuriems MRT tyrimu struktūrinių pokyčių nenustatyta, bet encefalopatiją patvirtino kraujo tyrimų rezultatai, buvo priskiriami reaktyviosios epilepsijos grupei [1].

Į tyrimą taip pat buvo įtraukti ir 56 šunų ir 29 kačių duomenys, kuriems MRT tyrimas nebuvo atliktas, o šie pacientai disertaciniame tyrime buvo priskirti nežinomos kilmės epilepsijos grupei, nes nebuvo galimybės jiems įvertinti struktūrinės galvos smegenų patologijos.

Papildomai, visų pacientų, nepriklausomai nuo MRT tyrimų rezultatų, epilepsinių priepuolių diferencinei diagnostikai buvo taikomas VITAMIN-D

mnemoninis terminas išdėstantis epilepsijos priežastis neatsitiktine tvarka, leidžiantis sistemiskai įvertinti galimas kraujagyslinės, uždegiminės, trauminės, anormalinės, metabolinės / toksinės, idiopatinės, neoplastinės ir degeneracinės kilmės priepuolių priežastis. Toks nuoseklus sisteminis algoritmas sudarė pagrindą vėlesnei statistinei analizei ir rezultatų interpretacijai atlikti.

## **2.7. Magnetinio rezonanso tomografijos vaizdų morfometrinio vertinimo atlikimo metodika**

MRT vaizdų morfometriniai matavimai buvo atliekami norint įvertinti atitinkamų galvos smegenų struktūrų tūrinius parametrus ir jų ryšius su klinikiniais požymiais, nes tik MRT vaizde matomi smegenų struktūriniai pokyčiai, kurių pakanka klinikinėje praktikoje diagnozei patvirtinti, moksliniu požiūriu nėra pakankami smegenyse esantiems mikropokyčiams nustatyti.

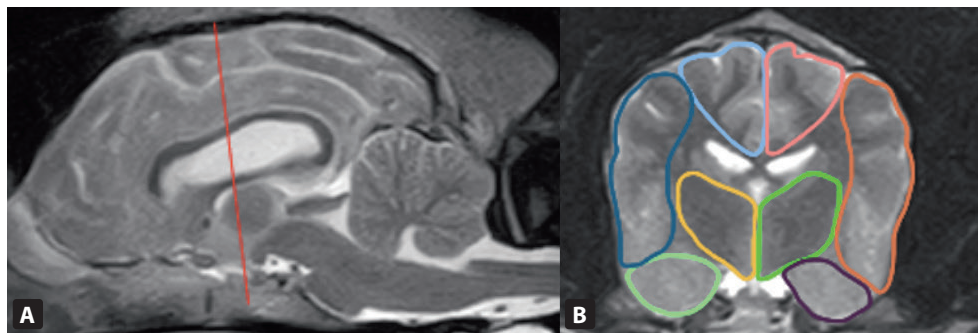
Morfometrinei analizei buvo naudojami ( $n = 21$ ) paciento T2 sekos (T2W) transversaliniai MRT šunų galvos smegenų vaizdai, kuriuose buvo užtikrintas pakankamas minkštųjų audinių kontrastas tiksliam anatominių ribų identifikavimui. Tiriamųjų galvos smegenų MRT morfometrinė analizė buvo galima tik tiems pacientams, kuriems nenustatyta jokių struktūrinių pokyčių smegenyse, ir jie buvo priskirti, idiopatinei epilepsijos grupei.

Tiriamųjų morfometriniai matavimai buvo lyginami su sveikų (kontrolinių) šunų morfometrinių matavimų rezultatais, kuriems MRT buvo atliktas ne dėl neurologinių sutrikimų, o dėl kitų priežasčių, pvz.: viršutinių kvėpavimo takų, ausų, dantų ir kitų patologijų.

Kačių MRT vaizdų morfometriniai matavimai disertacijoje nebuvo analizuojami dėl metodinių apribojimų, susijusių su mažesniu galvos smegenų tūriu ir didesne tūrio segmentavimo paklaidų rizika MRT vaizduose, bei ribotu standartizuotų morfometrinių rodiklių taikymu kačių epilepsijos kontekste.

### **2.7.1. MRT vaizdų analizės programinė įranga ir ROI / VOI principai**

MRT vaizdų morfometrinė analizė buvo atliekama naudojant DICOM peržiūros ir matavimų programą „Horos“ (v3.2.6, Horos Project, Annapolis, MD, USA). Programoje rankiniu būdu buvo pažymimos reikšmingos (ROI) sritys kiekviename pjūvyje, o struktūrų tūris buvo apskaičiuojamas taikant VOI principą – t. y. sumuojant pjūviuose pažymėtų plotų reikšmes ir jas dauginant iš pjūvio geometrijos (pjūvio storio ir tarp sluoksnių atstumo) [65], (2.7.1.1 pav.).



**2.7.1.1 pav. Smegenų skilčių segmentavimo pavyzdys  
šuns galvos smegenų MRT vaizde**

Sagitalinėje projekcijoje (A) pažymėta transversalinio pjūvio vieta (raudona linija), o transversalinėje projekcijoje (B) ROI kontūru pažymėtos skirtingos smegenų skiltys.

### **2.7.2. Vertinamos struktūros, matuojami parametrai ir jų tūrio apskaičiavimas**

Kiekybinės analizės metu buvo vertinamos 6 priekinių smegenų skilčių ir skilčių porų (kairės ir dešinės) sritys: kaktinė skiltis (*lobus frontalis*), momeninė skiltis (*lobus parietalis*), smilkininė skiltis (*lobus temporalis*), gumburas (*thalamus*), hipokampus (*hippocampus*), kriaušinė skiltis (*lobus piriformis*).

Papildomai buvo apskaičiuojamas: bendras galvos smegenų tūris – normalizacijai, skilčių asimetrijos rodiklis, normalizuotas VOI santykis (struktūros tūris / bendras smegenų tūris), taikytas, kad sumažinti kūno svorio ir smegenų dydžio skirtumų įtaką, kaip, kad yra rekomenduojama MRT vaizdų morfometrinių tyrimų metodikoje [65].

Kiekvienos vertinamos struktūros tūris buvo apskaičiuojamas taikant pjūvių sumavimo metodą naudojant atstumą tarp MRT pjūvių, pagal formulę:

$$V = \sum_{i=1}^n A_i \times s,$$

kur: V – vertinamos struktūros tūris;  
 $A_i$  – ROI plotas i-ajame pjūvyje ( $\text{mm}^2$ );  
s – atstumas tarp pjūvių (mm);  
n – pjūvių skaičius.

Skaiciavimams atlikti naudotas kiekvienos DICOM serijos meta duomenyse nurodytas pjūvio storis (t) ir atstumas tarp pjūvių (s). Kai  $s > t$ , tarpfluoksnis buvo laikomas (g),  $g = s - t$ .

Visuose MRT tyimuose pjūvio storis buvo 3,5 mm, o atstumas tarp pjūvių – 4,0 mm, todėl tarpsluoksnis sudarė 0,5 mm. Tūrio skaičiavimui buvo naudojamas pilnas atstumas tarp pjūvių (s), kaip, kad yra rekomenduojama morfometrinių MRT tyimų metodikoje [65].

### **2.7.3. Smegenų skilčių tūrio normalizacija pagal bendrą galvos smegenų tūrį**

Kad sumažinti įvairovę tarp skirtingų individų, susijusių su bendru galvos smegenų dydžiu, atskirų smegenų skilčių struktūrų tūriai buvo normalizuojami pagal bendrą galvos smegenų tūrį tam naudojant normalizuoto VOI santykio formulę:

$$VOI_{\text{norm.}} = \frac{V_{\text{struktūros}}}{V_{\text{smegenų}}},$$

kur:  $VOI_{\text{norm.}}$  – normalizuotas tūris;

$V_{\text{struktūros}}$  – vertinamos struktūros tūris;

$V_{\text{smegenų}}$  – bendras galvos smegenų tūris.

### **2.7.4. Kairės ir dešinės smegenų skilčių asimetrijos vertinimas**

Smegenų skilčių pusių asimetrijai įvertinti buvo apskaičiuojamas skilčių asimetrijos santykis, lyginant kairiojo ir dešiniojo skilčių tūrius pagal skilčių asimetrijos santykio formulę [60]:

$$AR = \frac{\text{Max} (V_{\text{kair.}}, V_{\text{deš.}})}{\text{Min} (V_{\text{kair.}}, V_{\text{deš.}})},$$

kur:  $AR$  – asimetrijos santykis;

$V_{\text{kair.}}$  – kairės pusės skilties tūris;

$V_{\text{deš.}}$  – dešinės pusės skilties tūris.

Didesnės asimetrijos santykio reikšmės rodė ryškesnį skilčių tūrio skirtumą.

### 2.7.5. Pakartotinis MRT vaizdų struktūrų segmentavimas ir tūrio skaičiavimas

Norint sumažinti rankinio segmentavimo atsitiktinę paklaidą, MRT vaizdų kiekvienos struktūros segmentavimas ir tūrio skaičiavimas yra atliekamas du kartus, o galutinė tūrio reikšmė nustatyta kaip dviejų matavimų aritmetinis vidurkis. Matavimų pakartojamumas vertinamas apskaičiuojant dviejų matavimų santykinį skirtumą (proc.) pagal formulę:

$$\Delta \text{ (proc.)} = \frac{|V_1 - V_2|}{V_1 + \frac{V_2}{2}} \times 100,$$

kur:  $\Delta$  – matavimų santykinis skirtumas;  
 $V_1$  – pirmojo tūrio matavimo reikšmė;  
 $V_2$  – antrojo tūrio matavimo reikšmė.

## 2.8. Elektroencefalografijos (EEG) atlikimo metodika

EEG tyrimas buvo taikomas kaip papildomas funkcinis diagnostinis metodas, skirtas objektyviai įvertinti epilepsija sergančių pacientų smegenų bioelektrinę veiklą, ypač esant nustatytai *status epilepticus* būklei.

EEG tyrimas buvo integruotas į epilepsijos klinikinę diagnostinę ir terapinę algoritmą, tai yra buvo naudojamas kompleksiskai vertinant kartu klinikinius, vaizdinės diagnostikos ir laboratorinių tyrimų rezultatus. EEG tyrimas buvo taikytas tik tiems pacientams, kuriems jis buvo kliniškai būtinas ir įmanomas techniškai (buvo galima prijungti daviklius nekeliant rizikos gyvūnui ir įrangos sugadinimui). EEG įrašai buvo registruojami naudojant *Galileo Be Light Peripheral Configuration* EEG sistemą (EBNeuro, Firenze, Italy).

Atsižvelgiant į tai, kad EEG duomenų interpretacijai būtina pakankama imtis ir homogeniška tiriamųjų grupė, siekiant išvengti nepagrįstų išvadų, analizė buvo vykdoma tik šunų grupėje.

### **2.8.1. Elektroencefalografijos tyrimo taikymo indikacijos ir vieta diagnostiniame algoritme**

EEG tyrimas yra atliekamas pacientams, kuriems: 1) buvo nustatyta *status epilepticus* būklė; 2) kuriems buvo norima įvertinti epilepsiforminės smegenų veiklos pobūdį sedacijos metu; 3) kuriems EEG tyrimas galėjo suteikti papildomos informacijos priimant klinikinį sprendimą ar priepuolio baigtis yra objektyvi. Todėl EEG tyrimas buvo atliekamas prieš MRT tyrimą, norint: 1) išvengti inhaliacinių anestetikų poveikio EEG signalui; 2) įvertinti smegenų bioelektrinę veiklą sedacijos sąlygomis; 3) objektyviai nustatyti, ar klinikiniai traukulių požymiai atitinka epilepsiforminę veiklą EEG įrašė; 4) įvertinti, ar epilepsinis priepuolis galvos smegenyse nutrūksta, ir jei nutrūksta, kada?

### **2.8.2. Sedacijos protokolas elektroencefalografijos registracijos metu**

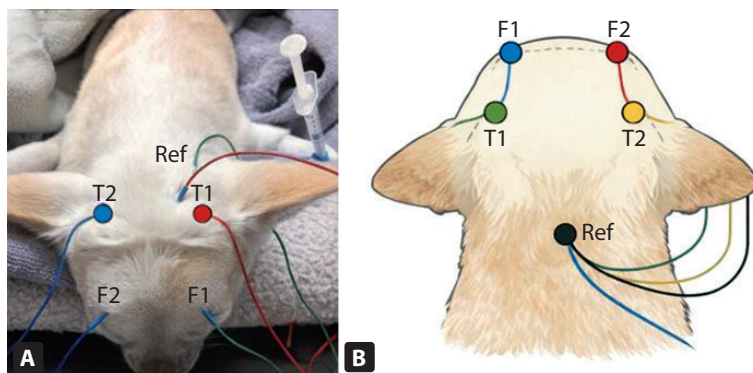
Norint sumažinti paciento motorinį aktyvumą ir sustabdyti kliniškai matomą priepuolio simptomatiką EEG registracijos metu buvo taikoma sedacija deksmedetomidino hidrochloridu, skiriant 10 µg/kg dozę, vaistą suleidžiant IM. Pacientai nebuvo intubuojami ir nebuvo taikoma inhaliacinė anestezija. Paciento klinikinė būklė buvo nuolat stebima visos procedūros metu.

### **2.8.3. Elektrodoų skaičius ir išdėstymas**

EEG registracija buvo atliekama naudojant penkių elektrodoų metodiką [104]. Elektrodoai buvo tvirtinami:

- kairės pusės frontalinėje srityje;
- dešinės pusės frontalinėje srityje;
- kairės pusės temporalinėje srityje;
- dešinės pusės temporalinėje srityje;
- referentinis / įžeminimo elektrodas pakaušio centre.

Elektrodoų išdėstymas parenkamas atsižvelgiant į šuns galvos genotipinius anatominius ypatumus, kad užtikrinti dvišalį smegenų bioelektrinės veiklos įvertinimą. Penkių elektrodoų išdėstymo schema pateikiama 2.8.3.1 pav.



**2.8.3.1 pav.** Penkių elektrodų išdėstymo schema atliekant encefalografinį tyrimą

(A) Klinikinė EEG registracijos situacija su penkių elektrodų išdėstymu ant šuns galvos paviršiaus ir (B) schematinis penkių EEG elektrodų išdėstymas: kairės frontalinės srities elektrodas (F1), dešinės frontalinės srities elektrodas (F2), kairės temporalinės srities elektrodas (T1), dešinės temporalinės srities elektrodas (T2) bei referentinis elektrodas (Ref).

#### 2.8.4. Elektroencefalografijos registravimo eiga

EEG registracija pradedama kaip galima anksčiau po sedacijos pradžios. Vertinant spontanišką smegenų bioelektrinę veiklą EEG signalai registruojami nepertraukiamai.

Registracijos metu buvo fiksuojami galimi smegenų elektrinės veiklos pokyčiai, atkreipiant dėmesį į: bazinės EEG veiklos pobūdį, epilepsiforminių iškrovų buvimą ar nebuvimą ir signalo simetriškumą tarp kairiojo ir dešiniojo pusrutulių.

#### 2.8.5. Elektroencefalografijos duomenų vertinimas ir kriterijai

EEG įrašai buvo vertinami vizualiai, atsižvelgiant į bazinės smegenų bioelektrinės veiklos pobūdį, galimus artefaktus ir epilepsiforminių iškrovų buvimą. Epilepsiformine veikla buvo laikomos paroksizminės, staiga atsirandančios, morfologiškai aiškiai išsiskiriančios iškrovos (pvz., smailės-aštrios bangos, smailės-lėtos bangos kompleksai), kurios kartojosi ir buvo registruojamos nuosekliai.

Vertinant sedacijos poveikį, buvo fiksuojamas epilepsiforminės veiklos buvimas ar nebuvimas po deksmedetomidino suleidimo ir, kai epilepsiforminė veikla išnykdavo, buvo registruojamas laikas iki jos išnykimo. EEG interpretacija buvo atliekama kompleksiskai, kartu su klinicine informacija (anamneze, priepuolio tipu ir klinicine būkle EEG registracijos metu), tačiau EEG rezultatai nebuvo naudojami kaip vienintelis kriterijus epilepsiją sukėlusiai priežasčiai nustatyti.

## 2.9. Statistinė analizė

Duomenų rinkimas ir statistinė analizė buvo atliekami naudojant *Microsoft® Excel 2019* ir *IBM SPSS Statistics® Edition 29* (2022) programinę įrangą. Aprašomoji statistika buvo taikyta visiems kintamiesiems, apskaičiuojant dažnius, vidurkius ir standartinius nuokrypius (SD) arba medianas, interkvartilinę diapazoną (Q1–Q3).

Duomenų pasiskirstymo normalumas buvo vertinamas taikant Kolmogorovo-Smirnovo testą arba Shapiro-Wilk. Kiekybiniai kintamieji atitiko normalųjį pasiskirstymą, todėl rezultatai pateikiami kaip vidurkis, standartinis nuokrypis (SD). Tais atvejais, kai duomenys neatitiko normaliojo pasiskirstymo, rezultatai pateikiami kaip mediana, nurodant reikšmių intervalą ir interkvartilinę diapazoną (Q1–Q3).

Inferencinei statistinei analizei buvo taikomi Chi kvadrato ( $\chi^2$ ) testas kategoriniams kintamiesiems palyginti ir Mann-Whitney U neparametriniams kiekybiniais duomenimis analizuoti arba Stjudento t-testas, esant normaliam skirstiniui. Ryšiams analizuoti buvo apskaičiuotas Pirsono arba Spirmano koreliacijos koeficientas. Buvo nurodomas 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI), o statistiškai reikšmingais rezultatai buvo laikomi, kai  $p < 0,05$ .

### 3. TYRIMŲ REZULTATAI

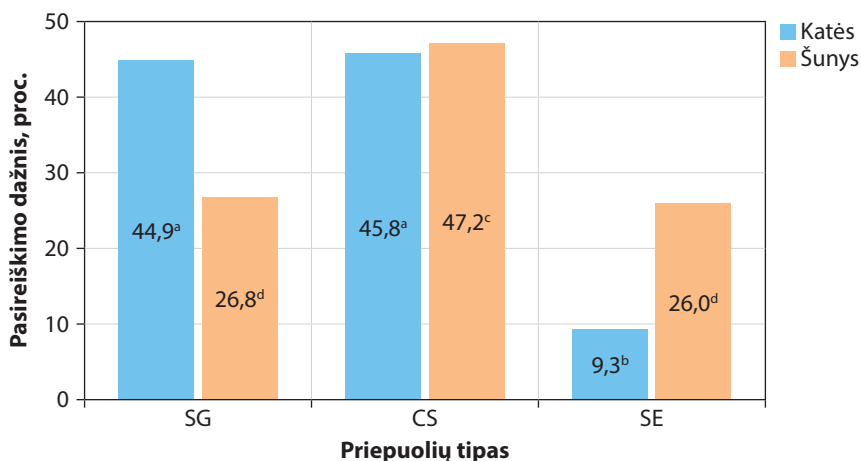
Į tyrimą iš viso buvo įtraukti 372 gyvūnų, iš jų 254 šunų ir 118 kačių, duomenys. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp skirtingose Gyvūnų klinikoje surinktų ir išanalizuotų tyrimų duomenų, nenustatėme ( $p > 0,05$ ), todėl toliau tyrimų rezultatuose pateikiami visų analizuojamųjų pacientų tyrimų rezultatai yra apjungti ir analizuojami kaip viena bendra imtis.

#### 3.1. Epilepsinių priepuolių tipų pasiskirstymo ypatumai tiriamosiose šunų ir kačių grupėse

Epilepsinių priepuolių tipų pasiskirstymas šunų ir kačių grupėse pateikiamas 3.1.1 pav. Klasteriniai epilepsiniai priepuoliai šunų grupėje buvo nustatyti dažniausiai, tai yra 47,2 proc. ( $n = 120$ ) tiriamųjų. Pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai nustatyti 26,8 proc. ( $n = 68$ ) šunų, o *status epilepticus* būklė nustatyta tik 26,0 proc. ( $n = 66$ ) tirtų šunų.

Šunų grupėje klasteriniai epilepsiniai priepuoliai pasireiškė 1,8 karto dažniau negu pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai ( $p < 0,001$ ) ir 1,8 karto dažniau negu *status epilepticus* būklė ( $p < 0,001$ ). Reikšmingo skirtumo tarp pavienių generalizuotų epilepsinių priepuolių ir *status epilepticus* pasireiškimo dažnio šunų grupėje nenustatyta.

Kačių grupėje klasteriniai epilepsiniai priepuoliai taip pat nustatyti dažniausiai, tai yra 45,8 proc. ( $n = 54$ ). Pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai nustatyti 44,9 proc. ( $n = 53$ ), tačiau *status epilepticus* būklė pasireiškė tik 9,3 proc. ( $n = 11$ ) kačių. Klasteriniai epilepsiniai priepuoliai katėms nustatyti 4,9 karto dažniau negu *status epilepticus* ( $p < 0,001$ ). Pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai nustatyti 4,8 karto dažniau negu *status epilepticus* ( $p < 0,001$ ), o tarp pavienių generalizuotų ir klasterinių epilepsinių priepuolių pasireiškimo dažnio tarp kačių, patikimo skirtumo nenustatyta.



**3.1.1 pav.** Epilepsinių prieuolių tipų pasireiškimo dažnio palyginimas tarp tiriamųjų gyvūnų rūšių, proc.

SG – pavieniai generalizuoti; CS – klasteriniai prieuoliai; SE – *status epilepticus*. <sup>a</sup> lyginant su <sup>b</sup> –  $p < 0,001$ ; <sup>c</sup> lyginant su <sup>d</sup> –  $p < 0,001$ .

Palyginus epilepsinių prieuolių tipų pasiskirstymą tarp šunų ir kačių, nustatyta, kad katėms 1,7 karto dažnesni buvo pavieniai generalizuoti epilepsiniai prieuoliai ( $p < 0,001$ ), tačiau *status epilepticus* būklė 2,8 kartus dažniau pasireiškė šunims ( $p < 0,001$ ). Klasterinių epilepsinių prieuolių dažnis tarp šunų ir kačių nesiskyrė.

## 3.2. Epilepsinių prieuolių tipų pasireiškimo dažnis priklausomai nuo gyvūnų lyties ir reprodukcinės būklės

### 3.2.1. Šunys

Iš 254 į tyrimą įtrauktų epilepsija sirgusių šunų 141 (55,5 proc.) buvo patinai, iš kurių 69,5 proc. ( $n = 98$ ) buvo nekastruoti, o 30,5 proc. ( $n = 43$ ) – kastruoti. Patelės bendroje imtyje sudarė 44,5 proc. ( $n = 113$ ), iš kurių 63,7 proc. ( $n = 72$ ) patelių buvo nekastruotos, o 36,3 proc. ( $n = 41$ ) – kastruotos.

Skirtingų epilepsinių prieuolių tipų pasireiškimo dažnio priklausomybės nuo gyvūnų lyties nenustatėme. Tačiau pavieniai generalizuoti epilepsiniai prieuoliai 11,8 proc., o klasteriniai epilepsiniai prieuoliai 15,0 proc. pasireiškė dažniau patinams nei patelėms. *Status epilepticus* būklės pasireiškimo dažnio skirtumų tarp gyvūnų lyčių taip pat nenustatyta, bet ir šie traukuliai 3,0 proc. dažnesni buvo patinams.

Skirtingų epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo dažnis priklausomai nuo gyvūnų reprodukcinės būklės patikimai nesiskyrė. Tačiau reprodukciškai aktyviems šunims (tiek patinams, tiek patelėms) pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai nustatyti 20,6 proc., klasteriniai epilepsiniai priepuoliai – 33,4 proc., o *status epilepticus* būklė net 48,7 proc. dažniau nei kastruotiems gyvūnams.

### **3.2.2. Katės**

Iš 118 į tyrimą įtrauktų epilepsija sirgusių kačių 63 (53,4 proc.) buvo patelės iš kurių 82,5 proc. (n = 52) buvo sterilizuotos, o 17,5 proc. (n = 11) – nesterilizuotos. Patinai bendroje imtyje sudarė 46,6 proc. (n = 55), iš kurių 89,1 proc. (n = 49) buvo kastruoti ir 10,9 proc. (n = 6) – nekastruoti.

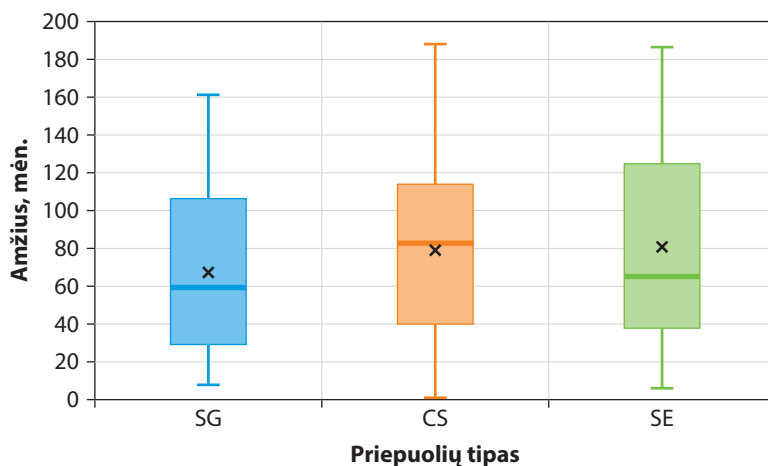
Skirtingų epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo dažnio priklausomybės nuo kačių lyties nenustatėme. Tačiau pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai 1,8 proc., o klasteriniai epilepsiniai priepuoliai 14,8 proc. dažniau pasireiškė patinams nei patelėms. *Status epilepticus* būklės pasireiškimo dažnio skirtumų tarp kačių lyčių taip pat nenustatyta, tačiau šie traukuliai 0,8 proc. dažniau, priešingai nei šunų grupėje, pasireiškė patelėms.

Patikimų epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo dažnio skirtumų tarp skirtingos reprodukcinės būklės gyvūnų nenustatyta. Tačiau, reprodukciškai aktyviems katinams ir katėms pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai nustatyti 15,1 proc., klasteriniai epilepsiniai priepuoliai – 11,1 proc., o *status epilepticus* būklė net 27,3 proc. dažniau nei kastruotiems ar sterilizuotiems gyvūnams.

## **3.3. Epilepsinių priepuolių tipo pasireiškimo dažnis priklausomai nuo gyvūnų amžiaus**

### **3.3.1. Šunys**

Šunų amžius, vizito į kliniką metu, tarp skirtingų epilepsinių priepuolių tipų grupių, įvertinimui naudojant Kruskal-Wallis testą, reikšmingai nesisiskyrė ( $p > 0,05$ ). Pavienius generalizuotus epilepsinius priepuolius patyrusių šunų amžiaus mediana buvo 59 mėn. (Q1–Q3: 25–111 mėn.), klasterinius epilepsinius priepuolius patyrusių šunų – 84 mėn. (Q1–Q3: 43–132 mėn.), o *status epilepticus* – 76 mėn. (Q1–Q3: 40–125 mėn.) (3.3.1.1 pav.).



**3.3.1.1 pav.** Šunų amžiaus (mėn.) sąsaja su epilepsinių priepuolių tipo pasireiškimu

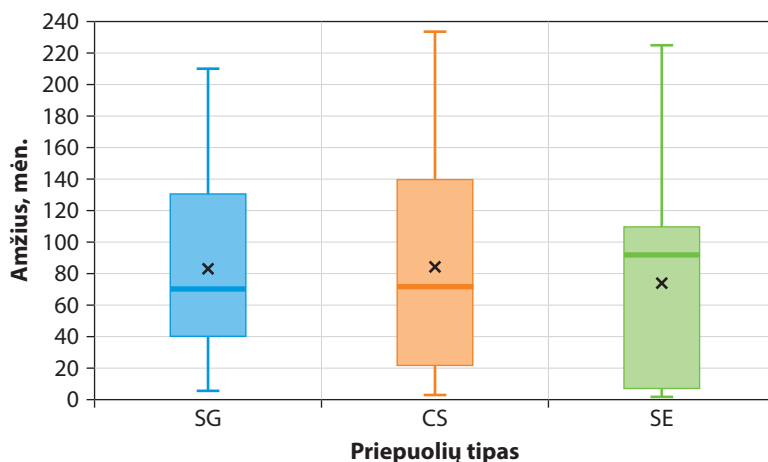
SG – pavieniai generalizuoti; CS – klasteriniai priepuoliai; SE – *status epilepticus*.

Didžiausia amžiaus mediana buvo klasterinius epilepsinius priepuolius patyrusių šunų, tuo tarpu pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai dažniau nustatyti jaunesniems gyvūnams. *Status epilepticus* būklė pasireiškė įvairaus amžiaus šunims, bet dažniau buvo nustatoma vyresniame amžiuje.

### 3.3.2. Katės

Kačių amžius vizito į kliniką metu tarp skirtingų epilepsinių priepuolių tipų grupių, įvertinimui naudojant Kruskal-Wallis testą, statistiškai reikšmingai taip pat nesiskyrė ( $p > 0,05$ ). Pavienius generalizuotus epilepsinius priepuolius patyrusių kačių amžiaus mediana buvo 68 mėn. (Q1–Q3: 37–145 mėn.), klasterinius epilepsinius priepuolius – 70 mėn. (Q1–Q3: 24–138 mėn.), o *status epilepticus* – 92 mėn. (Q1–Q3: 27–120 mėn.) (3.3.2.1 pav.).

Nors reikšmingų skirtumų nenustatyta, *status epilepticus* priepuolius patyrusių kačių amžiaus mediana buvo didžiausia, tuo tarpu pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai dažniau nustatyti jaunesniems gyvūnams. *Status epilepticus* būklė pasireiškė įvairaus amžiaus katėms, tačiau dažniau buvo nustatoma vyresniame amžiuje.



**3.3.2.1 pav.** *Kačių amžiaus (mėn.) sąsaja su epilepsinių priepuolių tipo pasireiškimu*

SG – pavieniai generalizuoti; CS – klasteriniai priepuoliai; SE – *status epilepticus*.

### 3.4. Epilepsinių priepuolių tipų pasireišimo dažnis priklausomai nuo tiriamųjų gyvūnų kūno svorio

#### 3.4.1. Šunys

Tirtų šunų kūno svorio mediana buvo 10,95 kg (intervalas 1,70–61,50 kg). Lyginant epilepsinių priepuolių tipų pasireišimo dažnumą skirtingo kūno svorio gyvūnams buvo nustatyta, kad pavienius generalizuotus epilepsinius priepuolius patyrė didžiausio svorio šunys, tai yra tie, kurių kūno svorio mediana buvo 16,45 kg ( $Q1 = 7,05$ ;  $Q3 = 25,45$ ), klasteriniai epilepsiniai priepuoliai pasireiškė 12,10 kg ( $Q1 = 8,40$ ;  $Q3 = 20,00$ ) kūno svorio gyvūnams, o *status epilepticus* būklė nustatyta mažiausio svorio šunims – 9,85 kg ( $Q1 = 4,10$ ;  $Q3 = 19,80$ ). Tačiau reikšmingų kūno svorio skirtumų tarp skirtingus epilepsinius priepuolius patyrusių pacientų grupių taip pat nenustatyta.

Norėdami detaliau įvertinti kūno svorio ir epilepsinių priepuolių tipų sąsają, šunis perskirstėme į dvi kūno svorio grupes: sveriančius mažiau nei 25 kg ir sveriančius 25 kg ar daugiau. Tačiau ir šis grupavimas nepatvirtino, kad epilepsinių priepuolių tipą galėtų nulemti gyvūno kūno svoris ( $p = 0,337$ ) (3.4.1.1 lentelė).

### 3.4.1.1 lentelė. Šunų kūno svorio sąsaja su epilepsinių priepuolių tipu

| Šunų grupė | Pavieniai generalizuoti,<br>n (proc.) | Klasteriniai priepuoliai,<br>n (proc.) | Status epilepticus,<br>n (proc.) |
|------------|---------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| ≥ 25 kg    | 50 (73,5)                             | 99 (82,5)                              | 53 (80,3)                        |
| < 25 kg    | 18 (26,5)                             | 21 (17,5)                              | 13 (19,7)                        |

### 3.4.2. Katės

Tirtų kačių kūno svorio mediana buvo 4,0 kg (intervalas 0,54–9,80 kg). Vertinant epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo dažnumą skirtingo kūno svorio katėms nustatyta, kad pavienius generalizuotus epilepsinius priepuolius patyrusių kačių kūno svorio mediana buvo 4,0 kg (Q1 = 3,5; Q3 = 4,95). Klasterinius epilepsinius priepuolius patyrusių kačių kūno svorio mediana taip pat siekė 4,0 kg (Q1 = 3,5; Q3 = 5,0), o *status epilepticus* būklė nustatyta mažesnio kūno svorio katėms – 3,5 kg (Q1 = 3,0; Q3 = 4,9). Vis dėlto reikšmingų kūno svorio skirtumų tarp skirtingus epilepsinius priepuolius patyrusių kačių grupių nenustatyta.

Sugrupavus kates į dvi kūno svorio grupes: sveriančias mažiau nei 5 kg ir sveriančias 5 kg ar daugiau, reikšmingo ryšio tarp kūno svorio ir epilepsinių priepuolių tipo (3.4.2.1 lentelė) nenustatyta.

### 3.4.2.1 lentelė. Kačių kūno svorio sąsaja su epilepsiniu priepuolių tipu

| Kačių grupė | Pavieniai generalizuoti,<br>n (proc.) | Klasteriniai priepuoliai,<br>n (proc.) | Status epilepticus,<br>n (proc.) |
|-------------|---------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| < 5 kg      | 42 (79,2)                             | 41 (75,9)                              | 9 (81,8)                         |
| ≥ 5 kg      | 11 (20,8)                             | 13 (24,1)                              | 2 (18,2)                         |

## 3.5. Gyvūno veislės įtaka epilepsinių priepuolių pasireiškimo dažniui ir tipui

### 3.5.1. Šunys

Tiriamąjoje šunų grupėje buvo identifikuotos 33 skirtingos veislės, iš kurių, daugiausiai buvo mišrūnų. Tarp tyrime dalyvavusių grynaveislių šunų, daugiausiai buvo registruota čihuahua, prancūzų buldogų, miniatiūrinių šnaucerių ir Bostono terjerų veislių gyvūnų.

Įvertinę epilepsinių priepuolių tipų pasiskirstymą tarp skirtingų veislių gyvūnų, aiškios kurios nors vienos veislės predispozicijos konkrečiam priepuolių tipui nenustatėme (3.5.1.1 lentelė). Tačiau buvo pastebėta, kad klasteriniai priepuoliai dominavo miniatiūrinių šnaucerių veislės šunims, sudarydami daugiau nei 80 proc. atvejų, o tarp tokių veislių kaip suomių laphundai,

Stafordšyro bulterjerai ir labradoro retriveriai, klasteriniai priepuoliai viršijo 50 proc. atvejų veislėje. Mišrūnų grupėje, kurių buvo daugiausiai, klasteriniai epilepsiniai priepuoliai taip pat nustatyti dažniausiai. Atkreiptinas dėmesys, kad tarp 69 kitų skirtingų veislių atstovų, klasteriniai priepuoliai taip pat buvo dominuojantys ir sudarė daugiau nei 48 proc.

Pavieniai generalizuoti priepuoliai dažniausiai buvo nustatyti Bostono terjerų grupėje (5 atvejai iš 11), *status epilepticus* būklė dažniausiai (7 atvejai iš 16), pasireiškė čihuahua veislės šunims. Tačiau, dėl labai didelio skirtingų veislių kiekio ir labai mažų narių skaičiaus veislių grupėse, išsami statistinė veislės ir epilepsinių priepuolių tipo pasireiškimo sąsajų analizė tarp veislių nebuvo atliekama.

### 3.5.1.1 lentelė. Epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo dažnio palyginimas tarp skirtingų šunų veislių

| Veislė                  | Pavieniai<br>generalizuoti,<br>n (proc.) | Klasteriniai<br>priepuoliai,<br>n (proc.) | <i>Status<br/>epilepticus</i> ,<br>n (proc.) | Iš viso |
|-------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|---------|
| Mišrūnas                | 9 (26,5)                                 | 16 (47,1)                                 | 9 (26,5)                                     | 34      |
| Čihuahua                | 5 (31,3)                                 | 4 (25,0)                                  | 7 (43,8)                                     | 16      |
| Prancūzų buldogas       | 5 (33,3)                                 | 7 (46,7)                                  | 3 (20,0)                                     | 15      |
| Miniatiūrinis šnaučeris | 1 (9,1)                                  | 9 (81,8)                                  | 1 (9,1)                                      | 11      |
| Bostono terjeras        | 5 (45,5)                                 | 3 (27,3)                                  | 3 (27,3)                                     | 11      |
| Stafordšyro bulterjeras | 1 (11,1)                                 | 5 (55,6)                                  | 3 (33,3)                                     | 9       |
| Mopsas                  | 1 (12,5)                                 | 4 (50,0)                                  | 3 (37,5)                                     | 8       |
| Labradoro retriveris    | 2 (28,6)                                 | 4 (57,1)                                  | 1 (14,3)                                     | 7       |
| Suomių laphundas        | 3 (42,9)                                 | 4 (57,1)                                  | 0 (0,0)                                      | 7       |
| Kitos 69 veislės*       | 37 (25,9)                                | 69 (48,3)                                 | 37 (25,9)                                    | 143     |

\*Kitos veislės – akita, amerikiečių Stafordšyro terjeras, Australų kelpis, Australų aviganis, barbetas, basendžis, biglis, barzdotasis kolis, Belgų aviganis, bišonas frizė, juodasis rusų terjeras, Bolonės bišonas, borderkolis, borderterjeras, bulterjeras, kernterjeras, kanė korsas, kavalieriaus karaliaus Karolio spanielis, kinų kuoduotasis šuo, kinų kuoduotasis šuo (pūkuotoji atmaina), cirneko dell'Etna, kokerspanielis, taksas, taksas (miniatiūrinis ilgaplaukis), taksas (šiurkščiaplaukis), dalmatinas, dobermanas, bordo dogas, anglų springerspanielis, fildspanielis, lygiaspalvis retriveris, vokiečių aviganis, vokiečių špicas (vidutinis), auksaspalvis retriveris, Briuselio grifonas, Havanos bišonas, sibiro haskis, airių seteris, italų kurtas, Džeko Raselo terjeras, keeshondas (volšpicas), kromforlenderis, Maltos bišonas, miniatiūrinis pinčeris, Naujosios Škotijos retriveris (toleris), papiljonas, valų korgis pembrokas, pinčeris, pudelis, portugalų podengas, portugalų vandens šuo, pumi, rotveileris, rusų spanielis, rusų toiterjeras, Šetlando aviganis, minkštaplaukis kviečių spalvos terjeras, ispanų vandens šuo, špicas, švedų valhundas, Tatrų kalnų šuo, Tibeto mastifas, Tibeto spanielis, vižlas, Vakarų Škotijos baltasis terjeras, vipetas, baltasis šveicarų aviganis, Jorkšyro terjeras.

### 3.5.2. Katės

Tiriamajoje kačių populiacijoje buvo identifikuotos kelios skirtingos veislės, tačiau didžiąją dalį taip pat sudarė mišrūnės. Tarp tyrime dalyvavusių grynaveislių kačių dažniausiai buvo registruotos Birmos, britų trumpaplaukės ir Meino meškėnų veislių katės.

Įvertinus epilepsinių priepuolių tipų pasiskirstymą tarp skirtingų veislių kačių, aiškios kurios nors vienos veislės predispozicijos konkrečiam priepuolių tipui nenustatyta (3.5.2.1 lentelė). Mišrūnių grupėje, kuri buvo gausiausia, dažniausiai registruoti klasteriniai epilepsiniai priepuoliai, o *status epilepticus* nustatytas rečiausiai.

Pavienių generalizuotų epilepsinių priepuolių santykinai daugiau nustatyta britų trumpaplaukių ir Meino meškėnų grupėse, tuo tarpu Birmos veislės katėms buvo registruoti visi trys epilepsinių priepuolių tipai. Išsami statistinė veislės ir epilepsinių priepuolių tipo pasireiškimo sąsajų analizė nebuvo atliekama dėl didelės veislių įvairovės ir mažo narių skaičiaus veislėje.

#### 3.5.2.1 lentelė. Epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo dažnio palyginimas tarp skirtingų kačių veislių

| Veislė             | Pavieniai generalizuoti, n (proc.) | Klasteriniai priepuoliai, n (proc.) | Status epilepticus, n (proc.) | Iš viso |
|--------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------|
| Mišrūnės           | 41 (42,7)                          | 47 (49,0)                           | 8 (8,3)                       | 96      |
| Britų trumpaplaukė | 2 (66,7)                           | 1 (33,3)                            | 0 (0,0)                       | 3       |
| Birmos             | 2 (50,0)                           | 1 (25,0)                            | 1 (25,0)                      | 4       |
| Meino meškėnas     | 2 (66,7)                           | 0 (0,0)                             | 1 (33,3)                      | 3       |
| Kitos veislės*     | 6 (54,5)                           | 4 (36,4)                            | 1 (9,1)                       | 11      |

\*Kitos veislės – Devon Rex, Manx, Norvegų miškinė katė, ocicat, Persų, ragdoll, Rusų mėlynoji, sfinksas, Siamo, Sibiro katė.

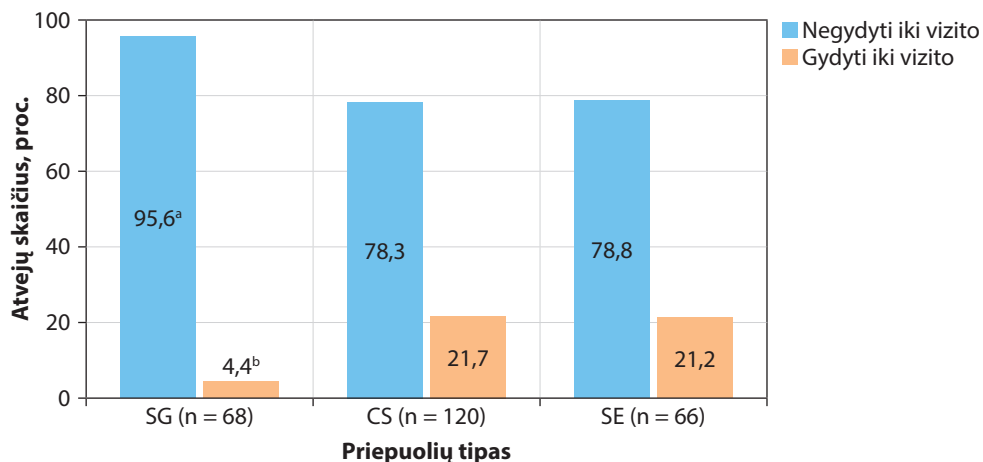
### 3.6. Šunų klinikinių bei laboratorinių tyrimų rodiklių ypatumai skirtingų epilepsinių priepuolių pasireiškimo metu

#### 3.6.1. Šunų epilepsinių priepuolių tipai ligos pradžioje ir jų progresavimo eiga

Tyrimo metu buvo vertinama, ar pacientui nustatytas epilepsijos priepuolis buvo pasireiškęs pirmą kartą, kai savininkas dėl to kreipėsi į kliniką, ar pacientas jau buvo gydytas dėl tų pačių priežasčių anksčiau. Buvo vertinamas pradinis epilepsinių priepuolių tipas ir jo tolesnė eiga.

Dauguma (83,1 proc.), iš visų į tyrimą įtrauktų šunų ( $n = 254$ ), dėl epilepsijos priepuolių pasireiškimo į kliniką buvo atvežti pirmą kartą, o 16,9 proc. sudarė jau ir anksčiau gydyti pacientai.

Pirmą kartą į kliniką atvežtiems, iki tol negydytiems, šunims pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai nustatyti ne tik, kad dažniausiai, bet ir net 21,7 kartų patikimai dažniau ( $p < 0,005$ ), nei anksčiau jau gydytiems pacientams. Dažniau 3,6 karto jiems buvo nustatyti ir klasteriniai epilepsiniai priepuoliai) nei anksčiau jau gydytiems pacientams. Pažymėtina, kad anksčiau jau gydytų šunų grupėje, klasteriniai priepuoliai ar *status epilepticus* jau dominavo įtraukimo į tyrimą metu (3.6.1.1 pav.).



**3.6.1.1 pav.** *Epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo skirtumai iki tiriamojo vizito į kliniką negydytiems ir prieš tai jau gydytiems šunims*

SG – pavieniai generalizuoti; CS – klasteriniai priepuoliai; SE – *status epilepticus*. <sup>a</sup> lyginant su <sup>b</sup> –  $p < 0,005$ .

Tolesnė priepuolių eigos analizė parodė, kad 56,4 proc. pacientų priepuolių tipas progresavo į sunkesnes formas, o klasterinių priepuolių progresija į *status epilepticus* buvo statistiškai reikšminga ( $p < 0,05$ ) (3.6.1.1 lentelė).

**3.6.1.1 lentelė. Šunų epilepsinių priepuolių tipo pasireiškimo kaita ligos pradžioje ir tiriamojo vizito metu**

| <b>Epilepsinių priepuolių tipas ligos pradžioje</b> | <b>Epilepsinių priepuolių tipas tiriamojo vizito metu</b> | <b>Epilepsinių priepuolių tipo tiriamojo vizito metu pasireiškimo, proc.</b> |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Židininiai                                          | CS / SG                                                   | 55,6 / 44,4                                                                  |
| Pavieniai generalizuoti (SG)                        | Išliko SG → CS → SE                                       | 43,5 → 36,7 → 19,7                                                           |
| Klasteriniai (CS)                                   | Išliko CS → SE                                            | 73,2 → 26,8*                                                                 |
| <i>Status epilepticus</i> (SE)                      | Išliko SE                                                 | 100,0                                                                        |

\* –  $p < 0,05$ .

**3.6.2. Epilepsija sirgusių šunų kraujo laboratorinių tyrimų pokyčiai ir pasiskirstymas tarp skirtingų epilepsinių priepuolių tipų**

Kraujo tyrimų rezultatai buvo įvertinti visiems 254 šunims. Bent vieno hematologinio arba biocheminio kraujo rodiklio nukrypimai nuo referentinių verčių buvo nustatyti 16 (6,3 proc.) tiriamųjų, o likusių 238 (93,7) šunų kraujo tyrimų rodikliai atitiko fiziologines ribas.

Lyginant kraujo tyrimų rodiklių nukrypimų dažnį tarp epilepsinių priepuolių tipų grupių, bendras nukrypimų nustatymo dažnis nesiskyrė. Tačiau, tarp šunų, kuriems buvo nustatyti bent vieno kraujo tyrimo rodiklio nukrypimai, *status epilepticus* grupėje tokie pokyčiai nustatyti statistiškai reikšmingai dažniau, lyginant su kitomis priepuolių grupėmis ( $p < 0,05$ ). Tai yra *status epilepticus* grupėje buvo 2 kartus daugiau atvejų su pakitusiais kraujo tyrimų rodikliais, lyginant su klasterinių priepuolių grupe, ir 10 kartų daugiau, lyginant su pavienių generalizuotų priepuolių grupe.

Nustatyti kraujo tyrimų rodiklių nukrypimai buvo heterogeniški ir apėmė pavienius hematologinių arba biocheminių parametrų pokyčius, tačiau specifinio rodiklio, kuris būtų statistiškai reikšmingai susijęs su konkrečiu epilepsinių priepuolių tipu, nenustatyta (priedų 1 lentelė).

**3.6.3. Šunų klinikinės apžiūros rezultatų palyginamasis vertinimas tarp epilepsinių priepuolių tipų**

Klinikinės apžiūros metu nustatyti įvairūs bendriniai patologiniai pokyčiai, tokie kaip hipertermija, hipotermija, gleivinių spalvos pakitimai, dehidratacija, širdies ritmo ar pulso pokyčiai, kvėpavimo dažnio pokyčiai, pilvo skausmingumas palpuojant, padidėję limfmazgiai bei bendras silpnumas, kurie tiesioginio ryšio su epilepsija neturėjo, buvo registruoti 7,1 proc. ( $n = 18$ ) tiriamųjų šunų, o likusiems 92,9 proc. ( $n = 236$ ) pacientų klinikinės apžiūros rezultatai atitiko fiziologinę normą. Klinikinės apžiūros metu

nustatyti patologiniai pokyčiai buvo pavieniai ir heterogeniški, todėl nesudarė specifinio pasikartojančio klinikinių požymių modelio.

Vertinant pagal epilepsinių priepuolių tipą, pavieniai patologiniai klinikinės apžiūros pokyčiai nustatyti 15,2 proc. ( $n = 10$ ) iš 66 *status epilepticus* grupės pacientų, 5,9 proc. ( $n = 4$ ) iš 68 pavienių generalizuotų priepuolių grupės ir 3,3 proc. ( $n = 4$ ) iš 120 klasterinių priepuolių grupės pacientų. Patologiniai klinikinės apžiūros pokyčiai statistiškai reikšmingai dažniau nustatyti *status epilepticus* grupėje, palyginti su kitomis epilepsinių priepuolių tipų grupėmis ( $p < 0,05$ ).

#### **3.6.4. Šunų neurologinės apžiūros rezultatų palyginamasis vertinimas tarp epilepsinių priepuolių tipų**

Neurologinės apžiūros metu patologiniai neurologiniai pokyčiai nustatyti 59,1 proc. ( $n = 150$ ) tiriamųjų šunų, o 40,9 proc. ( $n = 104$ ) pacientų neurologinės apžiūros rezultatai atitiko fiziologinę normą.

Vertinant pagal epilepsinių priepuolių tipą, patologiniai neurologiniai pokyčiai nustatyti 83,3 proc. iš 66 *status epilepticus* grupės pacientų, 53,3 proc. iš 120 klasterinių priepuolių grupės, bei 45,6 proc. iš 68 pavienių generalizuotų priepuolių grupės pacientų.

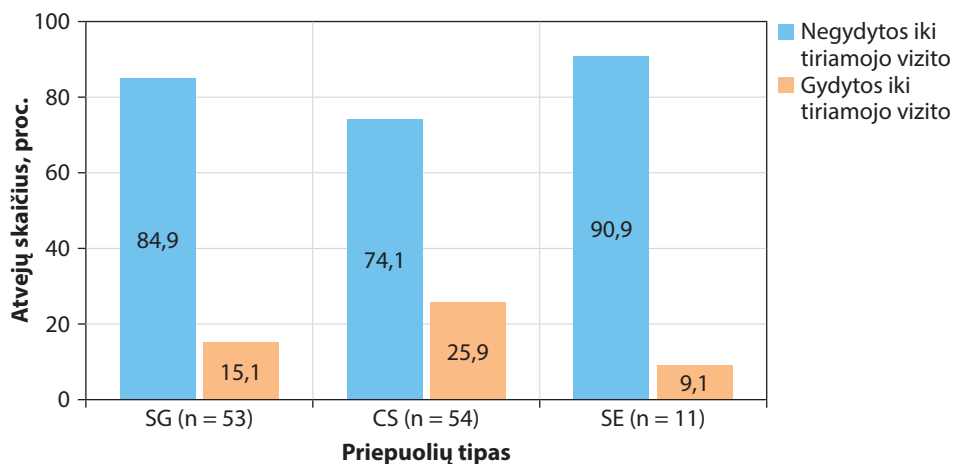
Patologiniai neurologiniai pokyčiai reikšmingai dažniau nustatyti ir *status epilepticus* grupėje, palyginti su kitomis epilepsinių priepuolių tipų grupėmis ( $p < 0,05$ ).

### **3.7. Kačių klinikinių bei laboratorinių tyrimų rodiklių ypatumai skirtingų epilepsinių priepuolių pasireiškimo metu**

#### **3.7.1. Kačių epilepsinių priepuolių tipai ligos pradžioje ir jų progresavimo eiga**

Iki tiriamojo vizito dauguma kačių dėl epilepsijos nebuvo gydytos. Ankstesnio gydymo dažnis tarp skirtingų epilepsinių priepuolių tipų grupių reikšmingai nesiskyrė, vadinasi ankstesnis gydymas nebuvo susijęs su galutiniu priepuolių tipu (3.7.1.1 pav.).

Tolimesnė priepuolių eigos analizė parodė, kad daliai pacientų priepuolių tipas progresavo į sunkesnes klinikines formas. Nustatyta sąsaja tarp pradinio epilepsinių priepuolių tipo ir tolimesnės jų eigos ( $\chi^2 = 98,42$ ;  $df = 6$ ;  $p < 0,001$ ), rodanti, kad priepuolių pradžios forma turėjo prognostinę reikšmę (3.7.1.1 lentelė). Didžioji dalis kačių nuo ligos pradžios patyrė generalizuotus epilepsinius priepuolius, o židininė priepuolių pradžia nustatyta rečiau. Tačiau būtent židininiai priepuoliai 1,2 karto dažniau progresavo į pavienius generalizuotus nei į klasterinius.



**3.7.1.1 pav.** Epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo skirtumai iki tiriamojo vizito į kliniką negydytiems ir prieš tai jau gydytiems katėms

SG – pavieniai generalizuoti; CS – klasteriniai priepuoliai; SE – *status epilepticus*.

Kačių, kurių priepuoliai prasidėjo pavieniais generalizuotais priepuoliais, klinikinė eiga buvo nevienalytė: progresija į klasterinius priepuolius buvo 15 kartų dažnesnė nei progresija į *status epilepticus*.

Klasterinių priepuolių pradžia buvo susijusi su maždaug 15 kartų didesne tikimybe išlikti toje pačioje klinikinėje grupėje nei progresuoti į *status epilepticus*, tačiau progresavimas į sunkiausią *status epilepticus* klinikinę formą užfiksuotas.

*Status epilepticus* pradžia visais atvejais išliko tokios pačios formos, kas rodo stabilų sunkios klinikinės eigos modelį nuo pat ligos pradžios.

**3.7.1.1 lentelė.** Kačių epilepsinių priepuolių tipo pasireiškimo kaita ligos pradžioje ir tiriamojo vizito metu

| Epilepsinių priepuolių tipas ligos pradžioje | Epilepsinių priepuolių tipas tiriamojo vizito metu | Epilepsinių priepuolių tipo tiriamojo vizito metu pasireiškimo, proc. |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Židininiai                                   | SG / CS / SE                                       | 47,8 / 39,1 / 13,0                                                    |
| Pavieniai generalizuoti                      | Išliko SG → CS → SE                                | 72,4 → 25,9 → 1,7                                                     |
| Klasteriniai                                 | Išliko CS → SE                                     | 93,8 → 6,2                                                            |
| <i>Status epilepticus</i>                    | Išliko SE                                          | 100,0                                                                 |

### **3.7.2. Epilepsija sirgusių kačių kraujo laboratorinių tyrimų pokyčiai ir pasiskirstymas tarp skirtingų epilepsinių priepuolių tipų**

Kraujo tyrimų rezultatai buvo įvertinti visų 118 epilepsija sirgusių kačių. Daugumos, 66,1 proc., tirtų gyvūnų hematologinių ir biocheminių rodiklių vertės atitiko referentines ribas, tačiau 33,9 proc. pacientų buvo nustatyti bent vieno kraujo tyrimo rodiklio nukrypimai nuo fiziologinių normų.

Kačių, kurioms nustatyti bent vieno kraujo tyrimo rodiklio nukrypimai, *status epilepticus* grupėje tokie pokyčiai buvo registruojami dažniau nei pavienių generalizuotų ar klasterinių epilepsinių priepuolių grupėse. *Status epilepticus* grupėje bent vieno laboratorinio rodiklio nukrypimas nustatytas apie 1,6 karto dažniau nei pavienių generalizuotų priepuolių grupėje ir apie 1,4 karto dažniau nei klasterinių priepuolių grupėje. Specifinio rodiklio, kuris būtų statistškai reikšmingai susijęs su konkrečiu epilepsinių priepuolių tipu, nenustatyta (priedų 2 lentelė).

### **3.7.3. Kačių klinikinės apžiūros rezultatų palyginamasis vertinimas tarp epilepsinių priepuolių tipų**

Klinikinės apžiūros metu nustatyti įvairūs patologiniai pokyčiai buvo registruoti 6,8 proc. ( $n = 8$ ) tiriamųjų kačių, o likusių 93,2 proc. ( $n = 110$ ) pacientų klinikinės apžiūros rezultatai atitiko fiziologinę normą. Klinikinės apžiūros metu nustatyti patologiniai pokyčiai buvo pavieniai ir heterogeniški, ir nesudarė specifinio pasikartojančio klinikinių požymių modelio.

Vertinant pagal epilepsinių priepuolių tipą, pavieniai patologiniai klinikinės apžiūros pokyčiai nustatyti 27,3 proc. iš 11 *status epilepticus* grupės pacientų, 7,5 proc. iš 53 pavienių generalizuotų priepuolių grupėje ir 1,9 proc. iš 54 klasterinių priepuolių grupėje.

Klinikiniai patologiniai pokyčiai dažniau nustatyti *status epilepticus* grupėje, palyginti su kitomis epilepsinių priepuolių tipų grupėmis ( $\chi^2 = 9,43$ ;  $df = 2$ ;  $p = 0,009$ ).

### **3.7.4. Kačių neurologinės apžiūros rezultatų palyginamasis vertinimas tarp epilepsinių priepuolių tipų**

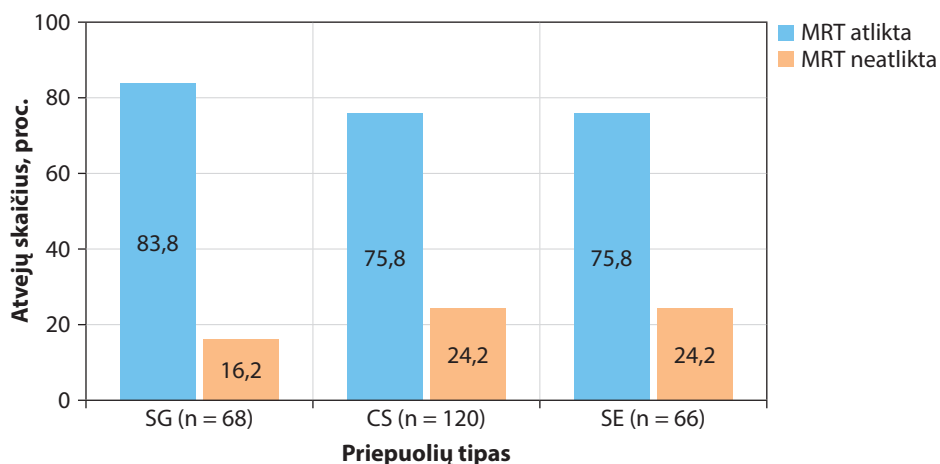
Patologiniai neurologiniai pokyčiai nustatyti 52,5 proc. ( $n = 62$ ) tiriamųjų kačių, o 47,5 proc. ( $n = 56$ ) pacientų neurologinės apžiūros rezultatai atitiko fiziologinę normą.

Vertinant pagal epilepsinių priepuolių tipą, patologiniai neurologiniai pokyčiai nustatyti 100 proc. visų 11-os, *status epilepticus* grupės pacientų, 57,4 proc. iš 54 klasterinių priepuolių grupės bei 37,7 proc. iš 53 pavienių generalizuotų priepuolių grupės pacientų.

Patologiniai neurologiniai pokyčiai statistškai reikšmingai buvo dažnesni *status epilepticus* grupėje, palyginti su kitomis epilepsinių priepuolių tipų grupėmis ( $\chi^2 = 15,11$ ;  $df = 2$ ;  $p < 0,001$ ).

### 3.8. Šunų magnetinio rezonanso tomografija nustatytų pokyčių ir epilepsiją sukėlusių priežasčių tarpusavio sąsajų su priepuolių tipu analizė

Magnetinio rezonanso tomografija (MRT) buvo atlikta 198 (78,0 proc.) šunų iš 254 tiriamųjų. Atlikto MRT dažnis tarp skirtingų epilepsinių priepuolių tipams priklausiusių šunų grupių reikšmingai nesiskyrė (3.8.1 pav.).



#### 3.8.1 pav. MRT atlikimo dažnio skirtumai šunims pagal nustatytą epilepsinių priepuolių tipą

SG – pavieniai generalizuoti; CS – klasteriniai priepuliai; SE – *status epilepticus*.

Struktūriniai galvos smegenų pokyčiai nustatyti 46,5 proc. ( $n = 92$ ) atvejų, o 53,5 proc. ( $n = 106$ ) atvejų pataloginių pokyčių nenustatyta. Absoliučiai daugiausiai struktūrinių pokyčių registruota klasterinių priepuolių grupėje (3.8.1 lentelė).

**3.8.1 lentelė.** MRT metu nustatytų struktūrinių šunų galvos smegenų pokyčių pasiskirstymas pagal epilepsinių priepuolių tipą

| <b>Epilepsinių priepuolių tipas</b>      | <b>Atvejų skaičius, n</b> | <b>Nustatyti struktūriniai galvos smegenų pokyčiai, proc.<br/>(nuo visų atvejų su nustatytais pokyčiais)</b> |
|------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pavieniai generalizuoti priepuoliai (SG) | 27                        | 29,3                                                                                                         |
| Klasteriniai priepuoliai (CS)            | 37                        | 40,2                                                                                                         |
| <i>Status epilepticus</i> (SE)           | 28                        | 30,5                                                                                                         |
| Iš viso                                  | 92                        | 100,0                                                                                                        |

Vadovaujantis anksčiau pateiktais klinikinio, laboratorinio ir neurologinio vertinimo bei MRT diagnostinio tyrimo rezultatais, visi pacientai (n = 254) buvo suskirstyti į grupes pagal epilepsiją sukėlusią priežastį (VITAMIN-D) (3.8.2 lentelė).

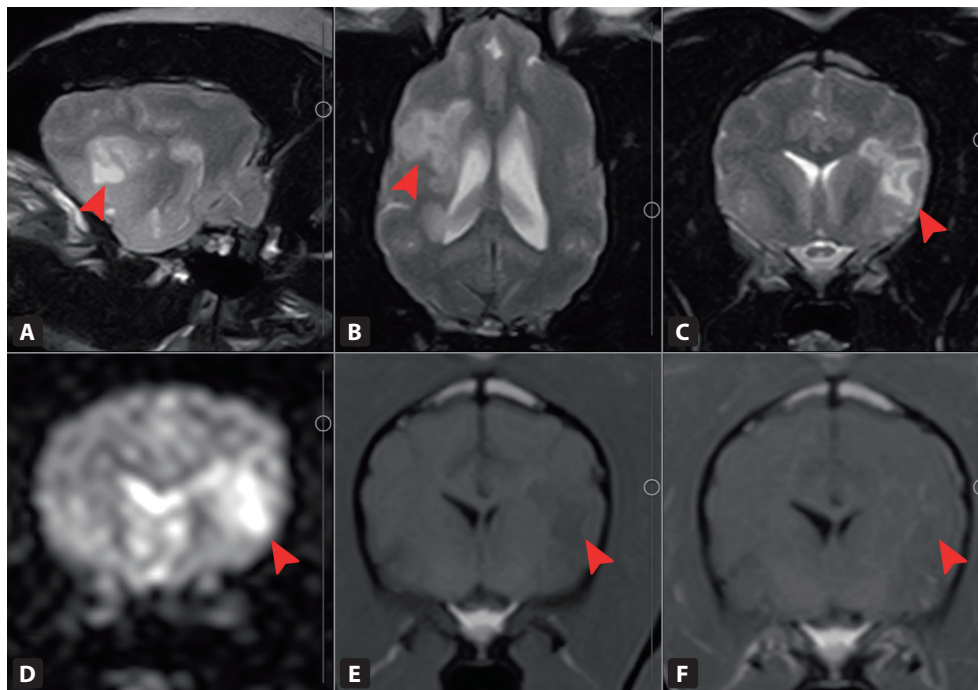
**3.8.2 lentelė.** Šunų epilepsijos klasifikacija pagal epilepsiją sukėlusią priežastį (VITAMIN-D klasifikacija)

| <b>Epilepsijos klasifikacija pagal sukėlusią priežastį</b> | <b>Atvejų skaičius</b> |              |
|------------------------------------------------------------|------------------------|--------------|
|                                                            | <b>n</b>               | <b>proc.</b> |
| Idiopatinė                                                 | 116*                   | 45,7         |
| Nežinomos kilmės                                           | 56                     | 22,1         |
| Navikinė                                                   | 41                     | 16,1         |
| Uždegiminė                                                 | 29                     | 11,4         |
| Trauminė                                                   | 4                      | 1,6          |
| Įgimtos anomalijos                                         | 5                      | 2,0          |
| Metabolinė / toksinė                                       | 2                      | 0,8          |
| Kraujagyslinė                                              | 1                      | 0,4          |
| Degeneracinė                                               | 0                      | 0,0          |
| Iš viso                                                    | 254                    | 100,0        |

\* – p < 0,05.

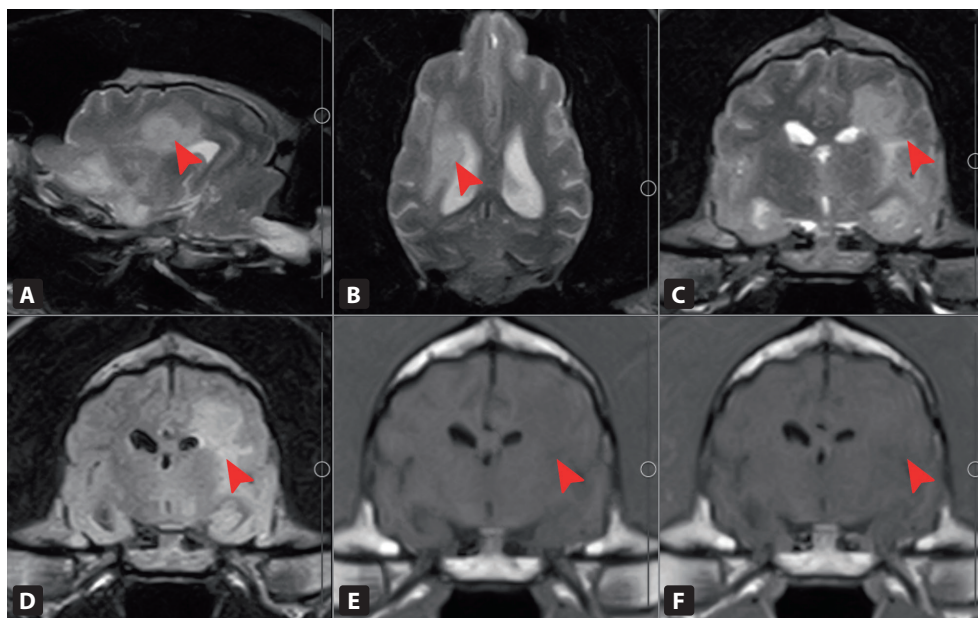
Pagal epilepsiją sukėlusią priežastį 45,67 proc. (n = 116) šunų buvo priskirti idiopatinės epilepsijos grupei, 0,78 proc. (n = 2) reaktyvinės epilepsijos (metabolinei), bei 31,49 proc. (n = 80) – struktūrinės epilepsijos grupei, kurią sudarė navikinė, uždegiminė, trauminė / toksinė, įgimtų anomalijų ir kraujagyslinė, epilepsijų rūšys, ir kurios šiame darbe analizuojamos arba atskirai, arba junginyje – kaip struktūrinė epilepsija. Likusių 22,0 proc. (n = 56) atvejų epilepsijos kilmė nebuvo nustatyta, todėl jie priskirti nežinomos kilmės epilepsijos grupei.

Struktūrinės epilepsijos grupei buvo priskirtos įvairios patologijos tokios kaip: išeminis galvos smegenų infarktas (3.8.2 pav.), granulominis meningoencefalitas (3.8.3 pav.), nekrotizuojantis meningoencefalitas, kvadrigeminė cista, hidrocefalija (3.8.4 pav.), smegenų sutrenkimas / kontūzija, pirminis ir metastatinis galvos smegenų navikas.



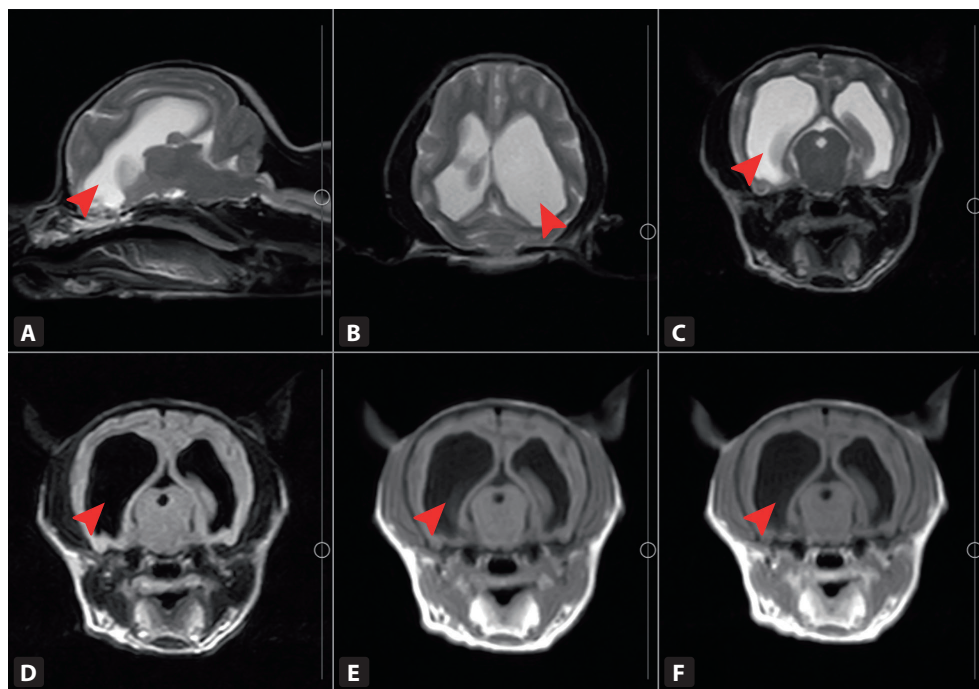
**3.8.2 pav.** Šuns galvos smegenų infarktas MRT vaizde

(A) Sagitalinė T2 projekcija; (B) dorsalinė T2 projekcija; (C) transversalinė T2 projekcija; (D) transversalinė DWI projekcija; (E) transversalinė T1 projekcija; (F) transversalinė T1 pokontrastinė projekcija. Raudona rodyklė žymi patologijos vietą skirtingų projekcijų sekose.



**3.8.3 pav.** Šuns galvos smegenų granulominis meningoencefalitas  
MRT vaizde

(A) Sagitalinė T2 projekcija; (B) dorsalinė T2 projekcija; (C) transversalinė T2 projekcija; (D) transversalinė FLAIR projekcija; (E) transversalinė T1 projekcija; (F) transversalinė T1 pokontrastinė projekcija. Raudona rodyklė žymi patologijos vietą skirtingų projekcijų sekose.



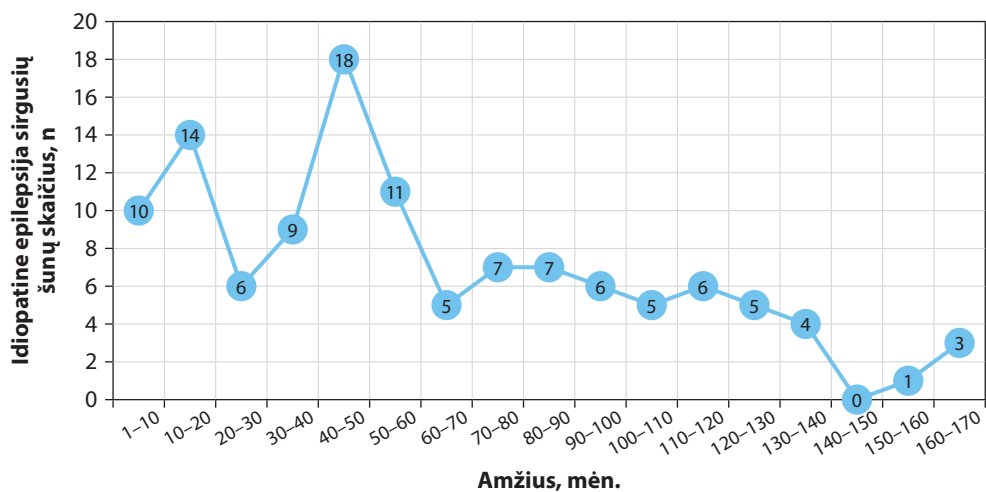
**3.8.4 pav.** Šuns galvos smegenų hidrocefalija MRT vaizde

(A) Sagitalinė T2 projekcija; (B) dorsalinė T2 projekcija; (C) transversalinė T2 projekcija; (D) transversalinė FLAIR projekcija; (E) transversalinė T1 projekcija; (F) transversalinė T1 pokontrastinė projekcija. Raudona rodyklė žymi patologijos vietą skirtingų projekcijų sekose.

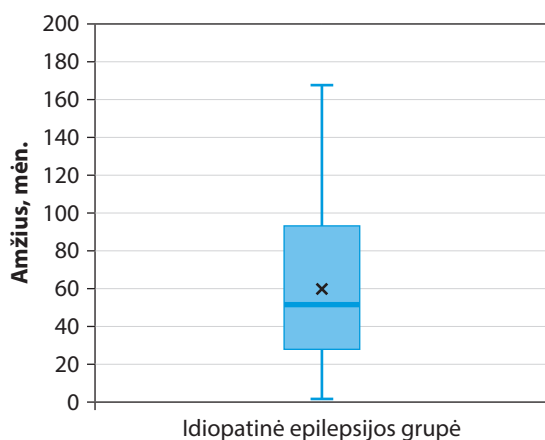
Idiopatinė epilepsija pasireiškė maždaug 2,8 karto dažniau nei navikinė ir 4 kartus dažniau nei uždegiminė. Nežinomos kilmės epilepsija nustatyta 2 kartus rečiau nei idiopatinė, tačiau dažniau nei uždegiminė ar navikinė (3.8.2 lentelė).

### **3.8.1. Šunų epilepsiją sukėlusių priežasčių priklausomybė nuo gyvūno amžiaus**

Idiopatine epilepsija sergančių šunų amžiaus vidurkis buvo  $60,6 \pm 41,9$  mėn., mediana – 52 mėn. (tarpkvartilinis plotis – 66 mėn.), amžius svyravo nuo 2 iki 168 mėn., o vidurkio 95 proc. pasikliautinis intervalas buvo 52,9–68,2 mėn. (3.8.1.1 ir 3.8.1.2 pav.).

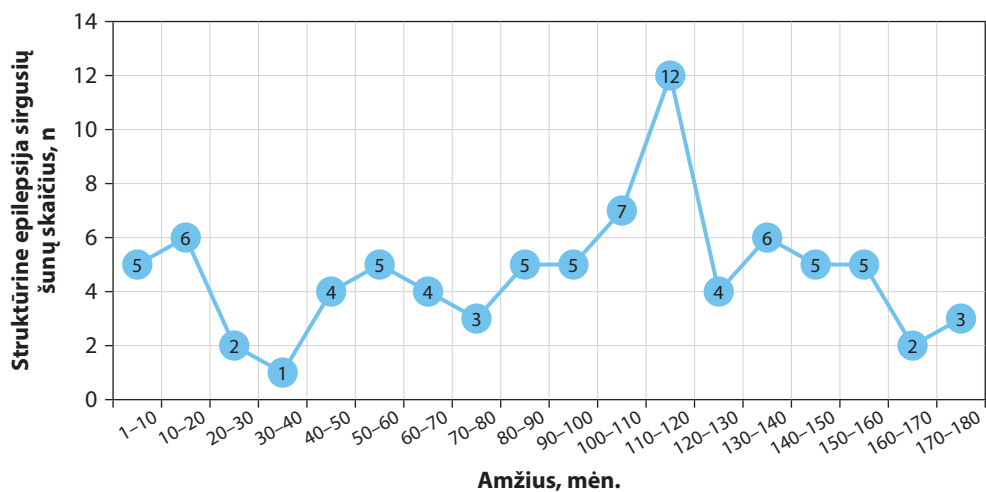


**3.8.1.1 pav.** Idiopatinės epilepsijos atvejų skaičiaus pasiskirstymas pagal šunų amžiaus grupę

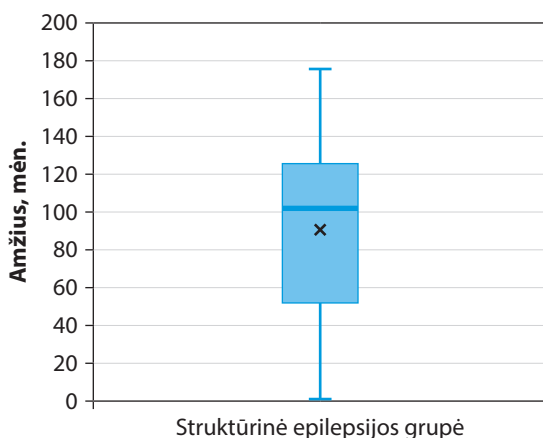


**3.8.1.2 pav.** Tiriamųjų šunų amžiaus pasiskirstymo histograma idiopatinės epilepsijos grupėje

Struktūrine epilepsija sergančių šunų amžiaus vidurkis buvo  $91,1 \pm 48,1$  mėn., mediana – 102 mėn. (tarpkvartilinis plotis – 74 mėn.), amžius svyravo nuo 1 iki 176 mėn., o vidurkio 95 proc. pasikliautinis intervalas buvo 80,4–101,7 mėn. (3.8.1.3 ir 3.8.1.4 pav.).



**3.8.1.3 pav.** Struktūrinės epilepsijos atvejų skaičiaus pasiskirstymas pagal šunų amžiaus grupę



**3.8.1.4 pav.** Tiriamųjų šunų amžiaus pasiskirstymo histograma struktūrinės epilepsijos grupėje

Lyginant šunų amžių tarp idiopatinės, struktūrinės epilepsijos grupių, nustatyta, kad amžiaus pasiskirstymas reikšmingai skiriasi (Kruskal-Wallis testas:  $H = 33,79$ ;  $p < 0,001$ ).

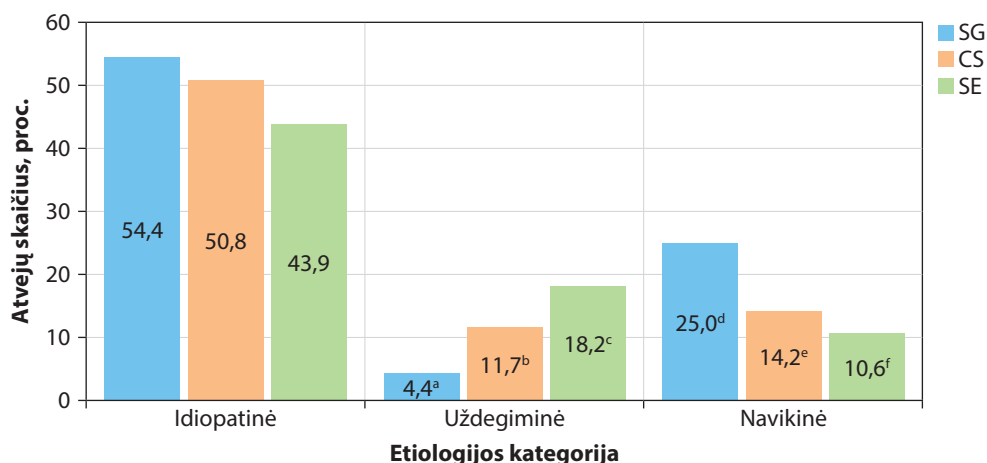
Atlikus porinius palyginimus taikant Mann-Whitney U testą su Bonferroni korekcija nustatyta, kad idiopatine epilepsija sergančių šunų amžiaus mediana, vizito metu, buvo 53,0 mėn. ( $Q1-Q3$ : 30,0–94,0), tuo tarpu struktūrinė epilepsija sergančių šunų – 113,5 mėn. ( $Q1-Q3$ : 91,3–141,3), o nežinomos kilmės epilepsija sergančių šunų – 89,0 mėn. ( $Q1-Q3$ : 38,0–141,0).

Idiopatine epilepsija sergančių šunų amžiaus mediana reikšmingai skyrėsi tiek nuo struktūrinių epilepsija sergančių šunų ( $U = 1524,5$ ;  $p < 0,001$ ), tiek nuo nežinomos kilmės epilepsija sergančių gyvūnų amžiaus ( $U = 1954,5$ ;  $p = 0,005$ ). Tuo tarpu reikšmingo amžiaus skirtumo tarp struktūrinės ir nežinomos kilmės epilepsija sergančių šunų nenustatyta ( $U = 1350,5$ ;  $p = 0,578$ ).

Vertinant epilepsinių priepuolių tipo ir epilepsiją sukėlusios priežasties sąsają, idiopatinės epilepsijos pasireiškimo dažnumas tarp SG, CS ir SE priepuolių grupių nesiskyrė.

Uždegiminės epilepsijos grupėje *status epilepticus* būklė nustatyta dažniau nei kitų priepuolių tipų atvejais ( $p < 0,05$ ), o pavieniai generalizuoti priepuoliai – nors reikšmingai, bet rečiau ( $p < 0,05$ ) nei klasteriniai priepuoliai ir *status epilepticus* būklė.

Navikinės epilepsijos grupėje nustatyta priešinga tendencija nei uždegiminėje: pavieniai generalizuoti priepuoliai nustatyti dažniau ( $p < 0,05$ ), o *status epilepticus* – rečiau ( $p < 0,05$ ) (3.8.1.5 pav.).

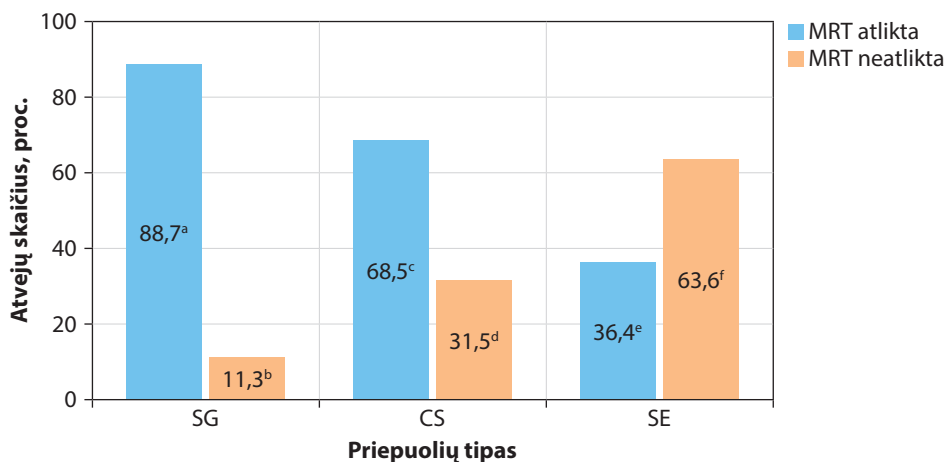


**3.8.1.5 pav.** Epilepsinių priepuolių tipų pasiskirstymas pagal idiopatinę, uždegiminę ir navikinę etiologiją šunims

SG – pavieniai generalizuoti; CS – klasteriniai priepuoliai; SE – *status epilepticus*. <sup>a</sup> lyginant su <sup>b</sup> ir <sup>c</sup>; <sup>c</sup> lyginant su <sup>b</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>d</sup> lyginant su <sup>e</sup> ir <sup>f</sup>; <sup>f</sup> lyginant su <sup>e</sup> –  $p < 0,05$ .

### 3.9. Kačių magnetinio rezonanso tomografija nustatytų pokyčių ir epilepsiją sukėlusių priežasčių tarpusavio sąsają su priepuolių tipu analizė

MRT buvo atlikta 88 (74,6 proc.) kačių iš 118 tiriamųjų. Atlikto MRT dažnis tarp skirtingiems epilepsinių priepuolių tipams priklausiusių kačių grupių reikšmingai skyrėsi ( $p < 0,005$ ) (3.9.1 pav.).



**3.9.1 pav.** MRT atlikimo dažnio skirtumai katėms pagal epilepsinių priepuolių tipą

SG – pavieniai generalizuoti; CS – klasteriniai priepuoliai; SE – *status epilepticus*. <sup>a</sup> lyginant su <sup>b</sup>; <sup>c</sup> lyginant su <sup>d</sup>; <sup>e</sup> lyginant su <sup>f</sup> –  $p < 0,005$ .

Struktūriniai galvos smegenų pokyčiai nustatyti 15,9 proc. ( $n = 14$ ) atvejų, o 84,1 proc. ( $n = 74$ ) atvejų pataloginių pokyčių nenustatyta. Struktūrinių pokyčių nustatymo dažnis tarp epilepsinių priepuolių tipų grupių nesiskyrė. Tačiau absoliučiai daugiausiai struktūrinių pokyčių registruota pavienių generalizuotų priepuolių grupėje (3.9.1 lentelė).

**3.9.1 lentelė.** MRT metu nustatytų struktūrinių kačių galvos smegenų pokyčių pasiskirstymas pagal epilepsinių priepuolių tipą

| Epilepsinių priepuolių tipas             | Atvejų skaičius, n | Nustatyti struktūriniai galvos smegenų pokyčiai, proc.<br>(nuo visų atvejų su nustatytais pokyčiais) |
|------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pavieniai generalizuoti priepuoliai (SG) | 9                  | 64,3                                                                                                 |
| Klasteriniai priepuoliai (CS)            | 2                  | 14,3                                                                                                 |
| Status epilepticus (SE)                  | 3                  | 21,4                                                                                                 |
| Iš viso                                  | 14                 | 100,0                                                                                                |

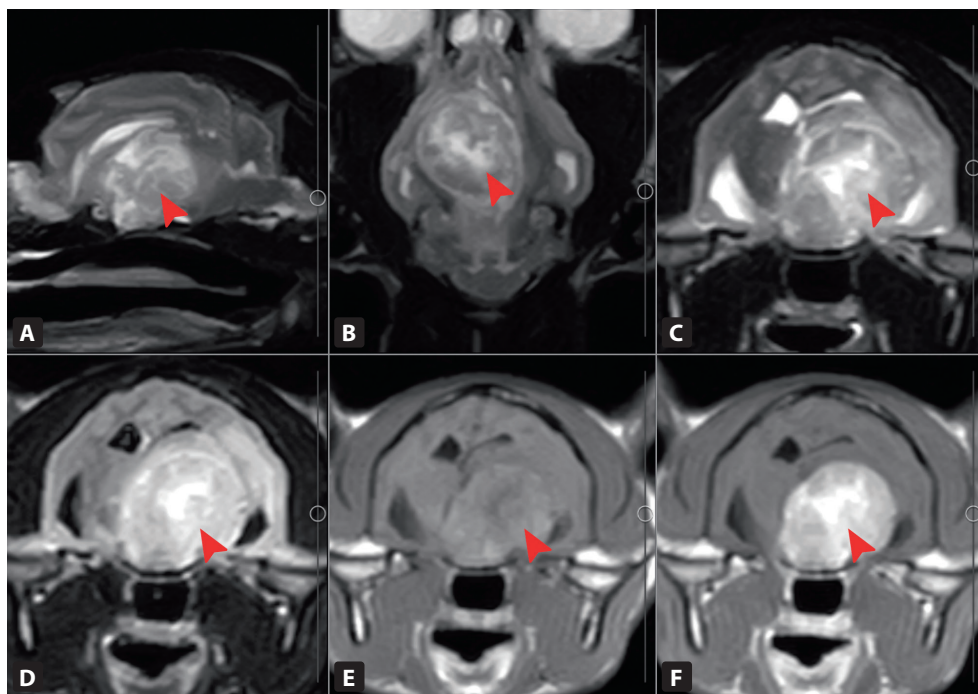
Vadovaujantis anksčiau pateiktais klinikinio, laboratorinio ir neurologinio vertinimo bei MRT diagnostinio tyrimo rezultatais, visi pacientai ( $n = 118$ ) buvo suskirstyti į grupes pagal epilepsiją sukėlusią priežastį (VITAMIN-D) (3.9.2 lentelė). Idiopatinės epilepsijos grupei buvo priskirtos 72 katės (61,0 proc.), 3 katės (2,5 proc.) – reaktyvinės epilepsijos (metabolinė / toksinė) grupei, o 11,9 proc. ( $n = 14$ ) kačių nustatyta struktūrinė epilepsija,

kurią sudarė navikinė, uždegiminė ir įgimtų anomalijų epilepsijų rūšys, ir kurios šiame darbe analizuojamos arba atskirai, arba junginyje – kaip struktūrinė epilepsija. Likusių 24,6 proc. (n = 29) atvejų epilepsijos kilmė nebuvo nustatyta, todėl jie priskirti nežinomos kilmės epilepsijos grupei.

Struktūrinės epilepsijos grupei buvo priskirtos įvairios patologijos tokios kaip: išeminis difuzinis galvos smegenų infarktas, nežinomos kilmės meningoencefalitas, smegenų sutrenkimas / kontūzija, pirminis ir metastatinis galvos smegenų navikas (3.9.2 pav.).

**3.9.2 lentelė.** *Kačių epilepsijos klasifikacija pagal epilepsiją sukėlusią priežastį (VITAMIN-D klasifikacija)*

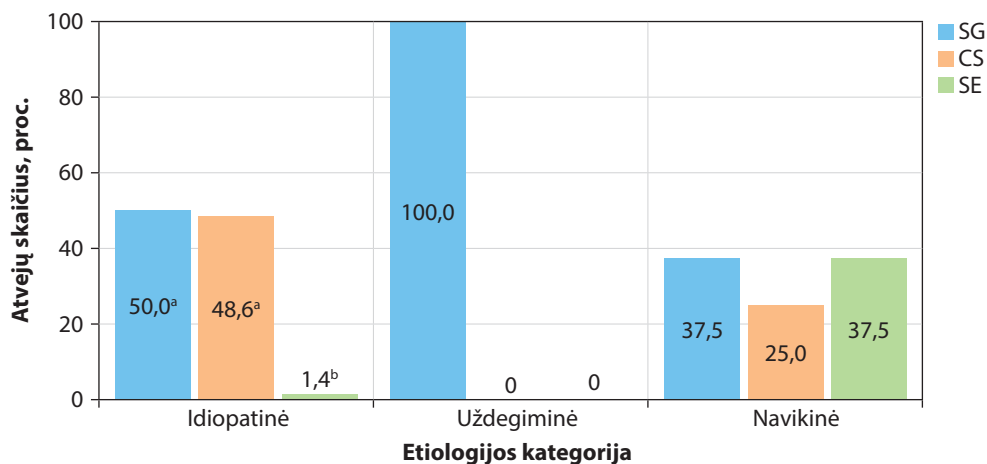
| Epilepsijos klasifikacija pagal sukėlusią priežastį | Atvejų skaičius |       |
|-----------------------------------------------------|-----------------|-------|
|                                                     | n               | proc. |
| Idiopatinė                                          | 72              | 61,0  |
| Nežinomos kilmės                                    | 29              | 24,6  |
| Navikinė                                            | 6               | 5,1   |
| Uždegiminė                                          | 6               | 5,1   |
| Metabolinė / toksinė                                | 3               | 2,5   |
| Įgimtos anomalijos                                  | 2               | 1,7   |
| Kraujagyslinė                                       | 0               | 0,0   |
| Trauminė                                            | 0               | 0,0   |
| Degeneracinė                                        | 0               | 0,0   |
| Iš viso                                             | 118             | 100,0 |



**3.9.2 pav.** *Katės galvos smegenų navikas MRT vaizde*

(A) Sagitalinė T2 projekcija; (B) dorsalinė T2 projekcija; (C) transversalinė T2 projekcija; (D) transversalinė FLAIR projekcija; (E) transversalinė T1 projekcija; (F) transversalinė T1 pokontrastinė projekcija. Raudona rodyklė žymi patologijos vietą skirtingų projekcijų sekose.

Idiopatinė epilepsija pasireiškė 12 kartų dažniau nei navikinė ir uždegiminė, bei apie 2,4 kartus dažniau nei nežinomos kilmės epilepsija. Nežinomos kilmės epilepsija nustatyta apie 4,8 karto dažniau nei navikinės ir uždegiminės kilmės epilepsija (3.9.2 lentelė, 3.9.3 pav.).

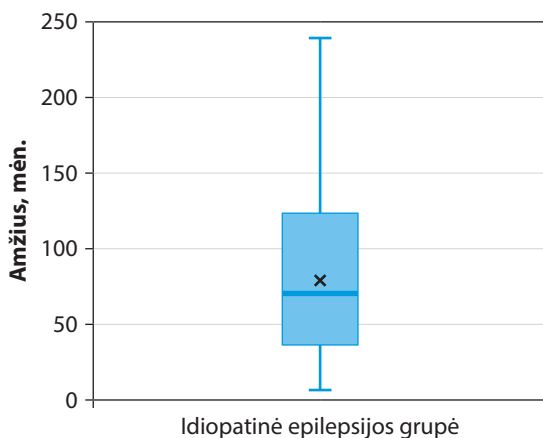


**3.9.3 pav.** *Epilepsinių priepuolių tipų pasiskirstymas pagal idiopatinę, uždegiminę ir navikinę etiologiją katėms*

SG – pavieniai generalizuoti; CS – klasteriniai priepuoliai; SE – *status epilepticus*. <sup>a</sup> lyginant su <sup>b</sup> –  $p = 0,006$ .

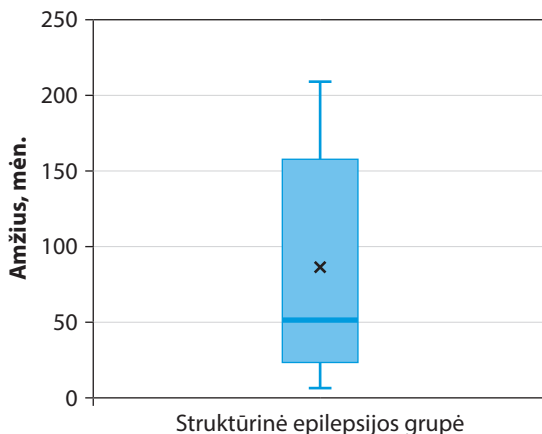
### 3.9.1. Kačių epilepsiją sukėlusių priežasčių priklausomybė nuo gyvūno amžiaus

Idiopatine epilepsija sergančių kačių amžiaus vidurkis buvo  $67,8 \pm 48,6$  mėn., mediana – 60 mėn. (tarpkvartilinis plotis – 78 mėn.), amžius svyravo nuo 3 iki 192 mėn., o vidurkio 95 proc. pasikliautinis intervalas buvo 56,4–79,2 mėn. (3.9.1.1 pav.).



**3.9.1.1 pav.** *Tiriamųjų kačių amžiaus pasiskirstymo histograma idiopatinės epilepsijos grupėje*

Struktūrine epilepsija sergančių kačių amžiaus vidurkis buvo  $84,7 \pm 52,3$  mėn., mediana – 79 mėn. (tarpkvartilinis plotis – 88 mėn.), amžius svyravo nuo 4 iki 204 mėn., o vidurkio 95 proc. pasikliautinis intervalas buvo 56,6–112,8 mėn. (3.9.1.2 pav.).



**3.9.1.2 pav.** Tiriamųjų kačių amžiaus pasiskirstymo histograma struktūrinės epilepsijos grupėje

Lyginant kačių amžių tarp idiopatinės, struktūrinės ir nežinomos kilmės epilepsijos grupių, nustatyta, kad amžiaus pasiskirstymas statistiškai reikšmingai skiriasi (Kruskal–Wallis testas:  $H = 12,64$ ;  $p = 0,002$ ).

Atlikus porinius palyginimus taikant Mann-Whitney U testą su Bonferroni korekcija nustatyta, kad idiopatine epilepsija sergančių kačių amžiaus mediana vizito metu buvo 60,0 mėn. ( $Q1$ – $Q3$ : 24,0–96,0), tuo tarpu struktūrine epilepsija sergančių kačių – 79,0 mėn. ( $Q1$ – $Q3$ : 36,0–124,0), o nežinomos kilmės epilepsija sergančių kačių – 70,0 mėn. ( $Q1$ – $Q3$ : 30,0–120,0).

Idiopatine epilepsija sergančių kačių amžiaus mediana statistiškai reikšmingai skyrėsi nuo struktūrine epilepsija sergančių kačių ( $U = 268,5$ ;  $p = 0,004$ ). Tuo tarpu patikimo amžiaus skirtumo tarp idiopatinės ir nežinomos kilmės epilepsijos grupių bei tarp struktūrinės ir nežinomos kilmės epilepsijos grupių nenustatyta.

Vertinant epilepsinių priepuolių tipo ir epilepsiją sukėlusios priežasties sąsają nustatyta reikšminga priklausomybė tarp priepuolių tipo ir etiologinės kategorijos ( $\chi^2 = 14,48$ ;  $p = 0,006$ ).

Idiopatinė epilepsija dominavo pavienių generalizuotų ir klasterinių priepuolių grupėse – atitinkamai 76,6 proc. ( $n = 36$ ) ir 92,1 proc. ( $n = 35$ ) atvejų. Tuo tarpu *status epilepticus* grupėje idiopatinė epilepsija nustatyta vos vienai katei.

Priešingai, struktūrinė epilepsija reikšmingai dažniau ( $p < 0,05$ ) nustatyta *status epilepticus* grupėje, kur ji sudarė 75,0 proc. atvejų, palyginti su 19,1 proc. pavienių generalizuotų ir 5,3 proc. klasterinių priepuolių grupėse.

Reaktyvinės kilmės epilepsija nustatyta tik pavieniais atvejais ir sudarė 4,3 proc. pavienių generalizuotų bei 2,6 proc. klasterinių priepuolių grupėse, o *status epilepticus* atvejais nenustatyta nei karto.

### **3.9.2. Epilepsijos etiologijos sąsajų su priepuolių tipu palyginimas tarp šunų ir kačių**

Buvo nustatyta reikšminga sąsaja epilepsijos etiologinių grupių (idiopatinės, struktūrinės, metabolinės / toksinės ir nežinomos kilmės) pasiskirstymo tarp gyvūnų rūšių ( $\chi^2 = 14,85$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,002$ ). Šunims dažniau buvo nustatoma struktūrinė epilepsija (29,9 proc.; 76 iš 254), o katėms – idiopatinė epilepsija (61,0 proc.; 72 iš 118). Metabolinės / toksinės epilepsijos atvejų skaičiai tarp gyvūnų rūšių reikšmingai nesiskyrė. Nežinomų priežasčių sukeltų epilepsijos atvejų 2,5 proc. daugiau nustatyta kačių grupėje (24,6 proc., 29 iš 118, nei šunų grupėje – (22,1 proc., 56 iš 254). Patikimo statistinio skirtumo tarp gyvūnų grupių nustatyta nebuvo ( $\chi^2 = 0,17$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,683$ ).

## **3.10. Šunų ir kačių, gydytų nuo epilepsijos, gydymo baigtys**

### **3.10.1. Šunys**

Gydymo baigtys iš 254 tyrimuose dalyvavusių pacientų buvo nustatytos 62,2 proc. šunų ( $n = 158$ ). Išanalizavę žinomos ligos baigties pacientų atvejus nustatėme, kad 52,5 proc. ( $n = 83$ ) gydytų šunų priepuoliai tapo kontroliuojami, o 13,9 proc. ( $n = 22$ ) reikėjo reikšmingų gydymo korekcijų, o 4,4 proc. ( $n = 7$ ) nugaišo gydymo eigoje. Tačiau 29,2 proc. ( $n = 46$ ) gyvūnų buvo eutanazuoti. Iš jų 54,3 proc. ( $n = 25$ ) dėl blogos prognozės plačiąja prasme (pvz.: didelis smegenų navikas ir kt.), o dėl nevaldomų epilepsinių priepuolių (refraktorinė epilepsija ir kt.) – 45,7 proc. ( $n = 21$ ) šunų.

Vertinant eutanazijos panaudojimą priklausomai nuo epilepsinių priepuolių tipo grupės, kuriai priklausė pacientas, nustatyta, kad eutanazija dažniausiai buvo atlikta *status epilepticus* grupės pacientams ( $p < 0,05$ ), lyginant su kitomis priepuolių grupėmis. Klasterinių priepuolių grupėje pagrindinė eutanazijos priežastis buvo bloga prognozė (vėlyva ligos fazė su radikaliais galvos smegenų pokyčiais ir kt.) (63,2 proc.), o *status epilepticus* grupėje – refrakteriški priepuoliai (52,4 proc.). Pavienių generalizuotų priepuolių grupėje abi eutanazijos panaudojimo priežastys pasiskirstė vienodai po 50 proc.

Idiopatinė epilepsija sirgusių šunų, kurie buvo eutanazuoti, amžiaus intervalas buvo platus: vidutinis amžius buvo 53 mėn., mediana – 40 mėn., o

amžiaus ribos svyravo nuo 12 iki 129 mėn. Eutanazuotų šunų, kuriems pasireiškė struktūrinė epilepsija, vidutinis amžius buvo 94 mėn., mediana – 108 mėn., o amžiaus ribos – nuo 1 iki 162 mėn..

### **3.10.2. Katės**

Gydymo baigtis buvo žinoma tik 35 katėms (29,7 proc.) iš 118. Iš jų, 68,6 proc. kačių liga buvo sukontroliuota pasiekus priepuolių kontrolę, 8,6 proc. kačių buvo eutanazuotos dėl nevaldomų priepuolių ar ligos progresavimo, 8,6 proc. reikėjo keisti vaistus dėl nepageidaujamų reiškinių, 8,6 proc. nugaišo stebėjimo laikotarpiu, o 5,7 proc. reikėjo didinti vaistų nuo epilepsijos dozę.

Lyginant gydymo baigtis tarp epilepsinių priepuolių tipų, priepuolių kontrolė nustatyta 66,7 proc. kačių, kurioms pasireiškė pavieniai generalizuoti priepuoliai, 77,8 proc. kačių, kurioms pasireiškė klasteriniai priepuoliai, ir 40,0 proc. kačių, kurioms pasireiškė *status epilepticus*.

Eutanazija dažniausiai buvo taikyta klasterinių priepuolių (11,1 proc.) ir *status epilepticus* (20,0 proc.) grupėse, o vaistų keitimas dėl nepageidaujamų reiškinių buvo nustatytas tik pavienių generalizuotų priepuolių grupėje (25,0 proc.). Dėl mažų pogrupių imčių statistiškai reikšmingos sąsajos tarp epilepsinių priepuolių tipo ir gydymo baigties nenustatyta.

### **3.10.3. Gydymo baigčių palyginimas tarp šunų ir kačių**

Lyginant sėkmingos priepuolių kontrolės dažnį tarp šunų ir kačių, nustatyta, kad priepuolių kontrolė buvo pasiekta 52,5 proc. gydytų šunų ir 68,6 proc. gydytų kačių, bet reikšmingo skirtumo tarp rūšių nenustatyta ( $\chi^2 = 2,37$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,124$ ).

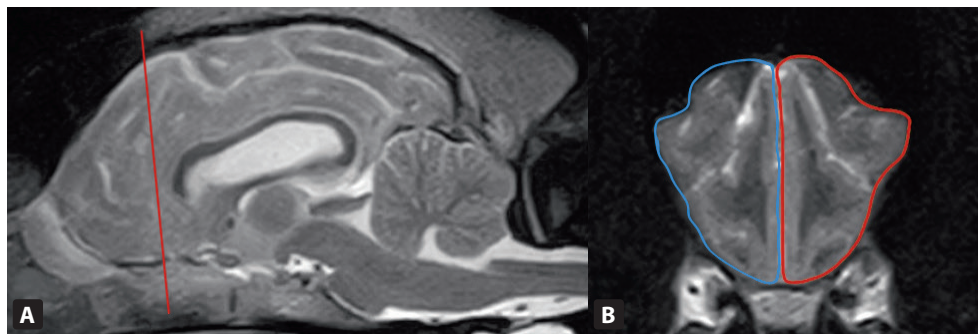
Palyginus eutanazijos panaudojimo dažnumą tarp rūšių, nustatyta, kad eutanazija buvo taikyta 29,2 proc. gydytų šunų ir 8,6 proc. gydytų kačių, kas parodė, kad eutanazija dažniau atliekama šunims ( $\chi^2 = 5,34$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,021$ ).

## **3.11. Idiopatine epilepsija sergančių šunų galvos smegenų MRT morfometrinė analizė**

MRT morfometrinė analizė buvo atlikta šunims, kuriems magnetinio rezonanso tyrimo metu nebuvo nustatyta struktūrinių galvos smegenų pakitimų ir kurie buvo priskirti idiopatinės epilepsijos grupei CS ir SE priepuolių tipui. Gauti rezultatai buvo lyginami su sveikų pacientų tyrimų rezultatais.

### 3.11.1. Morfometriniai pokyčiai idiopatine epilepsija sergančių šunų galvos smegenų kaktinėje skiltyje

Buvo vertinti kairės ir dešinės (3.11.1.1 pav.) kaktinės smegenų skilties tūriai, bendras kaktinės skilties tūris, normalizuotas kaktinės skilties tūris bei kaktinės skilties asimetrijos santykis.



**3.11.1.1 pav.** Kaktinės skilties kairės ir dešinės pusės segmentavimo pavyzdys šuns galvos smegenų MRT vaizde

Sagitalinėje projekcijoje (A) pažymėta transversalinio pjūvio vieta (raudona linija), o transversalinėje projekcijoje (B) ROI kontūru pažymėtos raudona linija – kairės, o mėlyna – dešinės pusės skiltys.

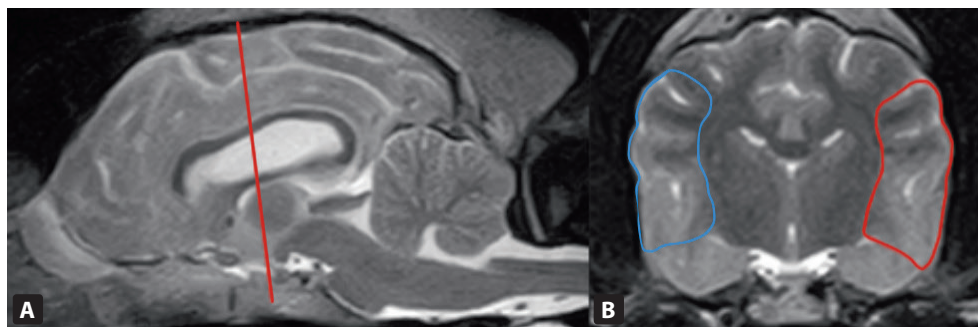
Idiopatine epilepsija sergančių šunų ir sveikų šunų tyrimų rezultatų palyginimui taikytas Mann-Whitney U testas. Normalizuoto galvos smegenų kaktinės skilties tūrio rodiklis reikšmingai ( $p < 0,001$ ) skyrėsi tarp idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų šunų. Kairės ir dešinės skilties pusių tūriai, asimetrijos santykis, bendro skilčių tūrio skirtumas tarp sergančių ir sveikų šunų nebuvo reikšmingi (3.11.1.1 lentelė).

**3.11.1.1 lentelė.** Galvos smegenų kaktinės skilties morfometrinių rodiklių palyginimas tarp idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų šunų

| Rodiklis, mm <sup>2</sup>              | Idiopatinė epilepsija,<br>M (SD) | Sveiki šunys,<br>M (SD) | p       |
|----------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---------|
| Kairės kaktinės skilties tūris         | 46,89 (10,62)                    | 48,01 (6,61)            | > 0,05  |
| Dešinės kaktinės skilties tūris        | 47,15 (10,76)                    | 48,26 (6,77)            | > 0,05  |
| Bendras kaktinės skilties tūris        | 94,05 (21,37)                    | 96,28 (13,38)           | > 0,05  |
| Normalizuotas kaktinės skilties tūris  | 129,5 (32,69)                    | 168,63 (12,62)          | < 0,001 |
| Kaktinės skilties asimetrijos santykis | 1,009 (0,008)                    | 1,007 (0,005)           | > 0,05  |

### 3.11.2. Idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų šunų galvos smegenų smilkininės skilties morfometrinių pokyčių palyginimas

Buvo vertinti kairės ir dešinės (3.11.2.1 pav.) smilkininės skilties tūriai, bendras smilkininės skilties tūris, normalizuotas smilkininės skilties tūris bei smilkininės skilties asimetrijos santykis.



**3.11.2.1 pav.** *Smilkininės skilties kairės ir dešinės pusės segmentavimo pavyzdys šuns galvos smegenų MRT vaizde*

Sagitalinėje projekcijoje (A) pažymėta transversalinio pjūvio vieta (raudona linija), o transversalinėje projekcijoje (B) ROI kontūru pažymėtos raudona linija – kairės, o mėlyna – dešinės pusės skiltys.

Pagal normalizuotą smilkininės skilties tūrį nustatytas reikšmingas skirtumas tarp idiopatine epilepsija sergančių šunų ir kontrolinės grupės ( $p < 0,001$ ). Tuo tarpu smilkininės skilties asimetrijos santykis, kairės ir dešinės bei bendras skilties tūris tarp grupių nesiskyrė ( $p > 0,05$ ) (3.11.2.1 lentelė).

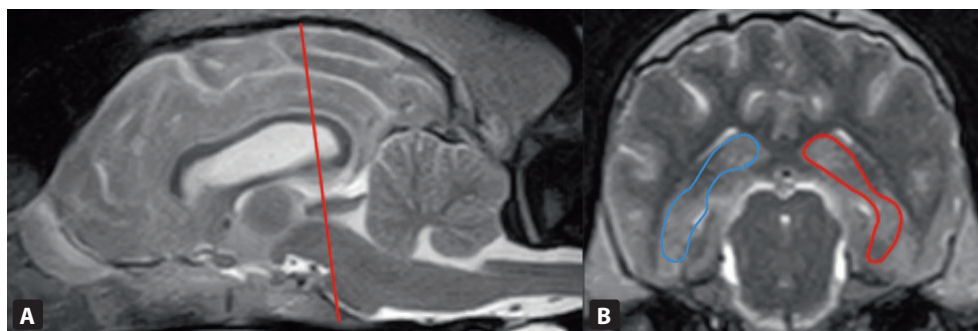
**3.11.2.1 lentelė.** *Smilkininės skilties morfometrinių rodiklių palyginimas ir statistinis reikšmingumas tarp idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų šunų*

| Rodiklis, mm <sup>2</sup>                 | Idiopatinė epilepsija, M (SD) | Sveiki šunys, M (SD) | p       |
|-------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|---------|
| Kairės smilkininės skilties tūris         | 45,30 (8,51)                  | 27,38 (5,11)         | > 0,05  |
| Dešinės smilkininės skilties tūris        | 45,27 (8,48)                  | 27,37 (5,04)         | > 0,05  |
| Bendras smilkininės skilties tūris        | 90,57 (16,99)                 | 54,76 (10,15)        | > 0,05  |
| Normalizuotas smilkininės skilties tūris  | 122,48 (15,68)                | 95,81 (12,78)        | < 0,001 |
| Smilkininės skilties asimetrijos santykis | 1,003 (0,003)                 | 1,004 (0,003)        | > 0,05  |

### 3.11.3. Idiopatine epilepsija sergančių šunų hipokampo morfometriniai pokyčiai

Buvo įvertinti kairiojo ir dešiniojo hipokampo (3.11.3.1 pav.) tūriai, bendras hipokampo tūris, normalizuotas hipokampo tūris bei hipokampo asimetrijos rodiklis.

Idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų šunų hipokampo asimetrijos santykis ( $p = 0,006$ ) bei kairiojo, dešiniojo ir bendro hipokampo tūrių morfometrinių rodiklių skirtumai ( $p < 0,01$ ) buvo statistiškai reikšmingi. O normalizuoto hipokampo tūrio skirtumas tarp grupių nesiskyrė (3.11.3.1 lentelė).



**3.11.3.1 pav.** Hipokampo skilties kairės ir dešinės pusės segmentavimo pavyzdys šuns galvos smegenų MRT vaizde

Sagitalinėje projekcijoje (A) pažymėta transversalinio pjūvio vieta (raudona linija), o transversalinėje projekcijoje (B) ROI kontūru pažymėtos raudona linija – kairės, o mėlyna – dešinės pusės skiltys.

**3.11.3.1 lentelė.** Hipokampo morfometrinių rodiklių palyginimas tarp idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų šunų

| Rodiklis, mm <sup>2</sup>      | Idiopatinė epilepsija,<br>M (SD) | Sveiki šunys,<br>M (SD) | p      |
|--------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------|
| Normalizuotas hipokampo tūris  | 18,8 (4,22)                      | 16,46 (2,11)            | > 0,05 |
| Hipokampo asimetrijos santykis | 1,16 (0,16)                      | 1,04 (0,03)             | 0,006  |
| Kairiojo hipokampo tūris       | 8,79, (2,57)                     | 6,01 (1,36)             | 0,003  |
| Dešiniojo hipokampo tūris      | 8,83 (2,64)                      | 6,01 (1,49)             | 0,004  |
| Bendras hipokampo tūris        | 17,63 (4,88)                     | 12,02 (2,85)            | 0,003  |

### 3.11.4. Idiopatine epilepsija sergančių šunų galvos smegenų gumburo, kriaušinės ir momeninės skilčių morfometriniai pokyčiai

Atlikus smegenų gumburo, kriaušinės ir momeninės skilčių morfometrinę analizę bei gumburo srities, kriaušinės ir momeninės skilčių normalizuotų tūrių ir asimetrijos santykių palyginimą tarp idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų šunų, skirtumų tarp grupių nenustatyta, todėl morfometrinių matavimų rezultatai pateikiami apibendrintai (3.11.4.1 lentelė).

**3.11.4.1 lentelė.** Momeninės, kriaušinės, gumburo skilčių morfometrinių rodiklių palyginimas tarp idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų tiriamųjų

| Struktūra         | Rodiklis, mm <sup>2</sup> | Idiopatinė epilepsija, M (SD) | Sveiki šunys, M (SD) | p     |
|-------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------|-------|
| Momeninė skiltis  | Normalizuotas tūris       | 63,29 (8,82)                  | 61,44 (8,81)         | 0,567 |
|                   | Asimetrijos santykis      | 1,01 (0,009)                  | 1,007 (0,001)        | 0,176 |
| Kriaušinė skiltis | Normalizuotas tūris       | 16,77 (2,87)                  | 16,06 (1,67)         | 0,511 |
|                   | Asimetrijos santykis      | 1,02 (0,01)                   | 1,025 (0,03)         | 0,601 |
| Gumburo sritis    | Normalizuotas tūris       | 35,24 (5,89)                  | 36,77 (3,42)         | 0,148 |
|                   | Asimetrijos santykis      | 1,02 (0,01)                   | 1,039 (0,03)         | 0,074 |

### 3.12. Fenobarbitalio naudojimo monitoravimas gydant šunis nuo epilepsijos

Fenobarbitalio dozavimo ir koncentracijos monitoravimo analizė buvo atlikta šunims, kuriems bent vieną kartą buvo nustatyta fenobarbitalio koncentracija kraujyje (n = 62).

#### 3.12.1. Fenobarbitalio dozės nustatymas pagal priepuolių tipą

Pradinės ir tęstinės fenobarbitalio dozės (mg/kg) buvo palygintos tarp pavienių generalizuotų (SG), klasterinių (CS) ir *status epilepticus* (SE) priepuolių grupių. Tiek pradinės, tiek tęstinės fenobarbitalio dozės tarp SG, CS ir SE grupių, vertinimui naudojant Kruskal-Wallis metodą, statistiškai reikšmingai nesiskyrė (3.12.1.1 lentelė).

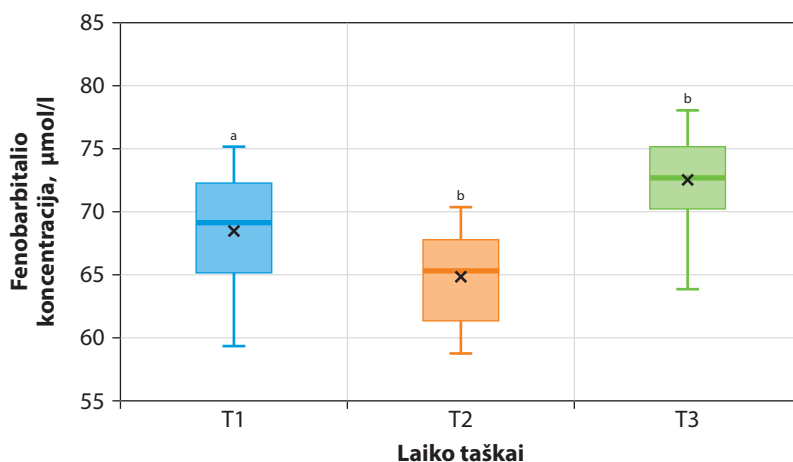
**3.12.1.1 lentelė.** Fenobarbitalio dozės (mg/kg) pagal priepuolių tipą

| Fenobarbitalio dozė, mg/kg | Pavieniai generalizuoti (n = 42), M (SD) | Klasteriniai priepuoliai (n = 14), M (SD) | <i>Status epilepticus</i> (n = 6), M (SD) |
|----------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Pradinė dozė               | 2,12 (0,44)                              | 2,21 (0,71)                               | 2,15 (0,37)                               |
| Tęstinė dozė               | 2,27 (0,63)                              | 2,77 (1,04)                               | 2,37 (0,58)                               |

### 3.12.2. Fenobarbitalio koncentracijos kitimo dinamika epilepsija sergančių pacientų kraujyje

Fenobarbitalio koncentracijos kraujyje buvo vertintos trijuose laiko taškuose: pirmojo kontrolinio tyrimo metu praėjus 10–14 d. po vaisto paskyrimo (T1), praėjus vienam mėnesiui nuo gydymo pradžios ar dozės korekcijos (T2) ir praėjus 3–4 mėnesiams nuo gydymo pradžios (T3).

Porinių matavimų analizė, naudojant Wilcoxon porinių rangų testą, parodė, kad fenobarbitalio koncentracija statistiškai reikšmingai padidėjo nuo T1 iki T2 matavimų ( $p = 0,022$ ) ir nuo T1 iki T3 matavimų ( $p = 0,007$ ). Tuo tarpu koncentracijų skirtumas tarp T2 ir T3 matavimų statistiškai reikšmingas nebuvo (3.12.2.1 pav.).



**3.12.2.1 pav.** Fenobarbitalio koncentracijos kraujyje skirtumai skirtingais gydymo monitoravimo laiko taškais T1–T3

<sup>a</sup> lyginant su <sup>b</sup> –  $p < 0,05$ .

Fenobarbitalio koncentracijų pasiskirstymas skirtingose epilepsinių priepuolių tipų grupėse kiekviename laiko taške tarp SG, CS ir SE grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (3.12.2.1 lentelė).

**3.12.2.1 lentelė.** Fenobarbitalio koncentracijos dinamika T1, T2, T3 laiko taškuose pagal epilepsinių priepuolių tipą

| Laiko taškas | n  | Pavieniai generalizuoti, M (SD) | n  | Klasteriniai priepuoliai, M (SD) | n | Status epilepticus, M (SD) | p       |
|--------------|----|---------------------------------|----|----------------------------------|---|----------------------------|---------|
| T1           | 43 | 71,44 (28,32)                   | 14 | 59,99 (37,92)                    | 5 | 58,88 (42,30)              | > 0,327 |
| T2           | 21 | 67,40 (30,18)                   | 6  | 60,95 (9,01)                     | 2 | 64,60 (42,00)              | > 0,963 |
| T3           | 13 | 74,12 (32,52)                   | 5  | 67,80 (25,76)                    | 1 | 95,00                      | > 0,856 |

**3.12.3. Fenobarbitalio dozės ir koncentracijos kraujyje koreliacijos įvertinimas T1, T2, T3 laiko taškuose**

Vertinant tęstinės fenobarbitalio dozės (mg/kg) ir fenobarbitalio koncentracijos kraujyje tarpusavio ryšį, reikšminga teigiama koreliacija buvo nustatyta tik T3 laiko taške ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,013$ ). T1 ir T2 laiko taškuose statistiškai reikšmingo ryšio tarp vaisto dozės ir koncentracijos kraujyje nenustatyta ( $p > 0,05$ ).

**3.12.4. Fenobarbitalio dozės korekcijos ir koncentracijos kraujyje įtaka epilepsijos gydymo baigčiai**

Dozės korekcijų dažnis tarp SG, CS ir SE priepuolių grupių nesiskyrė. Šunų, kurių gydymo metu buvo atlikta dozės korekcija, nekontroliuojamų priepuolių dažnis buvo mažesnis, palyginti su šunų, kurių dozė nebuvo koreguota. Nustatytas reikšmingas ryšys tarp fenobarbitalio dozės korekcijos fakto ir gydymo baigties ( $p = 0,049$ ).

Gydymo baigtis (priepuoliai išnyko, priepuoliai kontroliuojami, priepuoliai nekontroliuojami) pagal fenobarbitalio koncentraciją kraujyje ir priepuolių tipą (SG, CS ir SE) statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Reikšmingų skirtumų taip pat nenustatyta ir tarp kontroliuojamų (įskaitant išnykusius) ir nekontroliuojamų atvejų pagal pradinę ir tęstinę fenobarbitalio dozę bei fenobarbitalio koncentraciją kraujyje T1, T2 ir T3 laiko taškuose ( $p > 0,05$ ).

**3.13. Šunų status epilepticus kontrolė  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistu deksmedetomidinu ir klinikinio efektyvumo įvertinimas bei patvirtinimas EEG**

Elektroencefalografijos tyrimas atliktas 28 šunims, kuriems pasireiškė komplikotos (CS ir SE) epilepsinių priepuolių formos. Klasteriniai priepuoliai sudarė 64,3 proc. ( $n = 18$ ), o status epilepticus – 35,7 proc. ( $n = 10$ ) atvejų.

Pagal epilepsiją sukėlusią priežastį 67,9 proc. iš 28 atvejų buvo priskirti idiopatinei epilepsijai, 21,4 proc. – struktūrinei epilepsijai, o 10,7 proc. – nežinomos kilmės epilepsijai.

### **3.13.1. EEG įrašų trukmė ir registracijos aplinkybės**

EEG įrašo trukmė buvo fiksuota 28 tirtų pacientų. EEG įrašų trukmės mediana buvo 21,1 min. ( $Q1 = 20,3$ ;  $Q3 = 26,0$ ), o reikšmės svyravo nuo 4,1 iki 44,8 min. Atlikus Mann-Whitney testą, EEG įrašų trukmė statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp CS ir SE grupių.

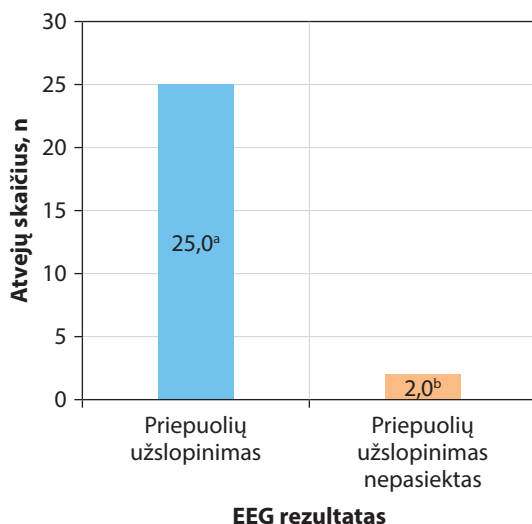
### **3.13.2. Epilepsiforminės veiklos nustatymas**

EEG aprašymuose epilepsiforminė arba priepuolinio tipo elektrinė veikla buvo nustatyta 85,7 proc. ( $n = 24$ ) tirtų šunų. Epilepsiforminė veikla CS grupėje buvo registruota 83,3 proc. ( $n = 15$ ), o SE grupėje – 90,0 proc. ( $n = 9$ ) atvejų. Naudojant Fisher tikslųjį testą reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta.

Iš 24 šunų, kuriems EEG registruota epilepsiforminė veikla, 62,5 proc. ( $n = 15$ ) priklausė idiopatinės epilepsijos, 25,0 proc. ( $n = 6$ ) – struktūrinės epilepsijos, o 12,5 proc. ( $n = 3$ ) nežinomos kilmės, pagal epilepsiją sukėlusią priežastį, grupėms. Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp etiologinių grupių nenustatyta.

### **3.13.3. Šunų *status epilepticus* būklės slopinimo, sukeliant bendrąją nejautrą $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistu deksmedetomidinu, efektyvumo įvertinimas elektroencefalografijos būdu**

EEG tyrimo metu, arba iš karto po EEG įrašymo pradžios, taikyta sedacija  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistais. Buvo įvertinta 27 šunų klinikinė priepuolių eiga. Sedacijos metu klinikinis epilepsinių priepuolių užslopinimas buvo užregistruotas 92,6 proc. pacientų. Šio rodiklio 95 proc. pasikliautinis intervalas buvo 76,0–98,2 proc. Klinikinio priepuolių užslopinimo dažnis reikšmingai viršijo atsitiktinį 50 proc. tikimybės lygį (binominis testas,  $p < 0,001$ ) (3.13.3.1 pav.).



**3.13.3.1 pav.**  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistu deksmedetomidinu sukeltos sedacijos, slopinant šunų status epilepticus, efektyvumo įvertinimas EEG

<sup>a</sup> lyginant su <sup>b</sup> –  $p < 0,001$ .

Priepuolių kontrolė stebėjimo laikotarpiu nebuvo pasiekta 7,4 proc. pacientų ( $n = 2$ ), kurių vienas gyvūnas nugaišo dėl sedacijos metu išsivysčiusio kvėpavimo nepakankamumo, o kitas buvo eutanazuotas.

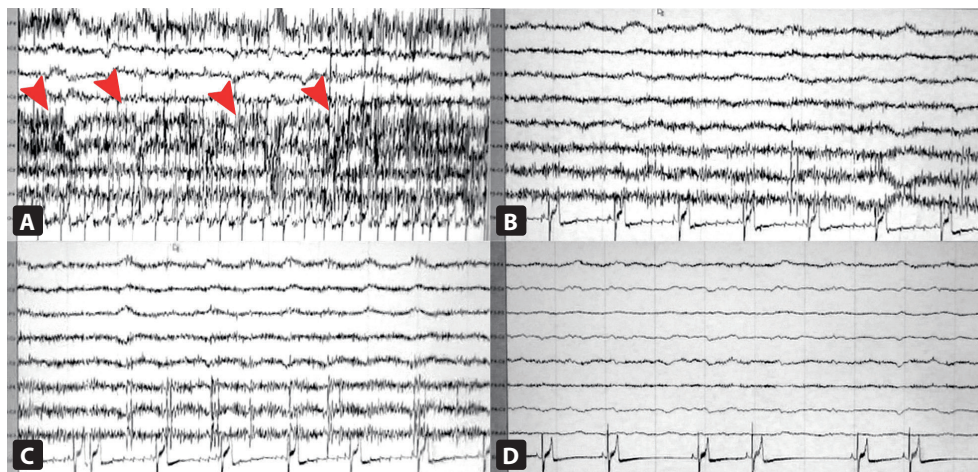
Tarp 25 pacientų, kuriems sedacijos metu buvo pasiektas klinikinis priepuolių užslopinimas 32,0 proc. priepuoliai atsinaujino per artimiausias dienas ar savaites po EEG tyrimo (nuo 1 dienos iki 5 savaičių). Likusiems 68,0 proc. pacientų stebėjimo laikotarpiu priepuolių nepasireiškė.

Kiekybiškai įvertinti epilepsiforminės veiklos pokyčius EEG įrašo metu taikant sedaciją  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistais, buvo galima 32,0 proc. pacientų. Epilepsiforminės veiklos nuslopimas arba visiškas išnykimas po  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonisto skyrimo nustatytas 3 iš 8 šunų (37,5 proc.), epilepsiforminė veikla išliko arba vėl pasireiškė 4 iš 8 šunų (50,0 proc.), o vienu atveju (12,5 proc.) buvo registruotas tik klinikinis priepuolių užslopinimas, neleidęs patikimai įvertinti EEG aktyvumo pokyčių.

Atvejais, kuriuose buvo galima tiksliai nustatyti tiek vaisto suleidimo momentą, tiek epilepsiforminės veiklos slopinimo pradžią EEG įrašė ( $n = 2$ ), epilepsiforminės veiklos nuslopimo latencija truko 6 min. ir 2–4 min.

Vienu atveju epilepsiforminė veikla EEG įrašė buvo registruota praėjus 16 min. po  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonisto suleidimo. Vienam pacientui epilepsiforminė ir klinikinė motorinė priepuolio veikla buvo nutraukta tik po propofolio skyrimo.

Epilepsiforminės veiklos pokyčiai EEG įrašė prieš epileptiforminės veiklos slopinimą (A) ir po (D) epilepsiforminės veiklos slopinimo  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistais pateikiami 3.13.3.2 pav.



**3.13.3.2 pav.** Elektroencefalografinio aktyvumo pokyčiai šuniui epilepsinio priepuolio metu ir priepuolį nutraukus

(A) EEG įrašo fragmentas, registruojant epilepsiforminę veiklą su spyglių ir aštriųjų bangų kompleksais (raudonos rodyklės). (B) ir (C) EEG įrašo fragmentas po  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonisto sukeltos sedacijos, kai epilepsiforminė veikla slopinama. (D) Epilepsiforminė veikla išnyksta.

## 4. TYRIMO REZULTATŲ APIBENDRINIMAS

Šiuo disertaciniu darbu įvertinome šunų ir kačių galvos smegenų pokyčių ir epilepsiją sukėlusią priežastį tarpusavio ryšį su priepuolių tipu, taip pat šios ligos pasireiškimo sąsajas su gyvūnų rūšimi, amžiumi, veisle ir reprodukcine būkle. Tyrimo metu atlikome šunų galvos smegenų MRT vaizdų morfometrinių analizę, nustatėme fenobarbitalio dozės ir koncentracijos kraujyje įtaką gydymo baigčiai bei EEG tyrimu pagrindėme  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonisto deksmedetomidino efektyvumą kontroliuojant šunų *status epilepticus*.

### 4.1. Epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo sąsaja su gyvūno rūšimi

Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad tiek šunų, tiek kačių grupėse dažniausiai pasireiškė klasteriniai epilepsiniai priepuoliai. Šunims šio tipo priepuoliai nustatyti 1,8 karto dažniau negu pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai ir taip pat 1,8 karto dažniau negu *status epilepticus* ( $p < 0,001$ ). Tarp pavienių generalizuotų epilepsinių priepuolių ir *status epilepticus* pasireiškimo dažnio reikšmingo skirtumo nenustatyta ( $p > 0,05$ ).

Panašias tendencijas aprašo ir kiti šioje srityje dirbantys mokslininkai: Thomas WB [105] nurodo, kad daugumai epilepsija sergančių šunų pavieniai arba klasteriniai epilepsiniai priepuoliai pasireiškia dažniausiai, o *status epilepticus* nustatomas rečiau. Hülsmeier ir kt. [2] nurodo, kad klasteriniai priepuoliai yra dažna idiopatinės epilepsijos klinikinė išraiška ir gali būti nustatomi apie 20–40 proc. epilepsija sergančių šunų. *Status epilepticus* būklė pripažįstama rečiau pasireiškiančia šunims, nei kiti priepuolių tipai, tačiau pažymima, kad tai yra kliniškai sunkiausia epilepsijos forma, kuri klinikiškuose tyrimuose nustatoma maždaug 10–25 proc. epilepsija sergančių šunų [32].

Kačių grupėje klasterinių ir pavienių generalizuotų epilepsinių priepuolių dažnis mūsų tyrimų atveju, buvo panašus, tačiau abu šie priepuolių tipai buvo nustatyti beveik 5 kartus dažniau negu *status epilepticus* ( $p < 0,001$ ). Pakozdy ir kt. [4] taip pat nustatė, kad dažniausiai katėms diagnozuojami pavieniai ir klasteriniai epilepsiniai priepuoliai, o *status epilepticus* būklė yra nustatoma rečiau. Taip pat aprašoma, kad *status epilepticus* būklės pasireiškimas, dažniau siejamas su struktūriniais galvos smegenų pažeidimais ir neurologiniais sutrikimais.

Palyginę skirtingų rūšių gyvūnus tarpusavyje mes nustatėme, kad katėms pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai pasireiškė dažniau negu

šunims, o *status epilepticus* būklė patikimai dažniau nustatyta šunų grupėje ( $p < 0,001$ ). Tai rodo, kad epilepsinių priepuolių klinikinė išraiška gali skirtis priklausomai nuo gyvūnų rūšies, o priepuolių tipas gali būti svarbus klinikinis rodiklis, leidžiantis įvertinti ligos sunkumą ir prognozę.

#### **4.2. Epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimo priklausomybė nuo gyvūno lyties ir reprodukcinės būklės**

Apibendrinami savo tyrimų rezultatus, analizuojančius kokią sąsają su epilepsijos ir jos priepuolių tipu turi gyvūnų lytis ir reprodukcinė būklė (kastruotas / nekastruotas) nustatėme, kad reikšmingų epilepsijos pasireiškimo dažnio skirtumų tarp lyčių nebuvo ( $p > 0,05$ ). Panašius rezultatus gavo ir kiti tyrėjai, kurie nurodė, kad epilepsija gali pasireikšti abiejų lyčių gyvūnams, bet reikšmingi skirtumai tarp patinų ir patelių yra nustatomi retai [41, 106, 107]. Tai patvirtina, kad lytis nėra reikšmingas veiksnys, įtakojantis epilepsijos pasireiškimą šunų ir kačių tarpe, tačiau, yra duomenų, kad tam tikrų šunų veislių patinams epilepsija nustatoma dažniau. Mokslininkas Kathmann su bendraautorais [108], nustatė dažnesnį epilepsijos paplitimą tarp Berno zenenhundų veislės šunų patinų, o tyrėjas Viitmaa ir kt. [109] panašias tendencijas aprašė suomių špicų veislės šunims. Taip pat yra nustatyta, kad auksaspalvių retriverių ir Airių vilkogaudžių patinai epilepsija sirgo dažniau nei patelės. Tokie rezultatai leidžia manyti, kad tam tikrais atvejais gyvūno lyties sąsaja su polinkiu sirgti epilepsija gali būti įtakota genotipo, arba ir lyčiai specifinių išsiriamų hormonų savitumų ir jų poveikio epileptogeniniams procesams [110, 111].

Vertindami gyvūno reprodukcinės būklės reikšmę epilepsijos pasireiškimo dažniui, reikšmingos kastracijos įtakos epilepsijos pasireiškimui ar priepuolių tipui mes taip pat nenustatėme. Tai patvirtina ir kiti autoriai, nurodydami, kad reprodukcinė būklė nėra reikšmingas epilepsijos rizikos veiksnys [112]. Tačiau yra tyrimų, rodančių galimą lytinių hormonų įtaką epilepsijos pasireiškimui: Van Meervenne ir kt. [113] nustatė ryšį tarp rujos ir epilepsinių priepuolių pasireiškimo, o Monteiro ir kt. [9] nustatė, kad nekastuoti šunys dažniau patyrė klasterinius epilepsinius priepuolius nei kastruoti. Tai rodo, kad hormonai gali turėti įtakos epilepsijos klinicinei išraiškai, nors jų reikšmė kol kas dar išlieka diskutuotina.

Kačių grupėje, kaip ir šunų, reikšmingos lyties ar reprodukcinės būklės įtakos epilepsijos pasireiškimo dažniui, mes nenustatėme. Yra teigiama, kad epilepsija sergančių kačių patinų ir patelių pasiskirstymas yra panašus, o lytis nelaikoma reikšmingu epilepsijos rizikos veiksniu [6, 114]. O'Neill ir kt. [107] taip pat nenustatė reikšmingo ryšio tarp reprodukcinės būklės ir epilep-

sijos pasireiškimo dažnio. Tai rodo, kad kačių epilepsijos išsivystymui didesnę reikšmę turi kiti veiksniai, tokie kaip amžius ar struktūriniai galvos smegenų pažeidimai.

#### **4.3. Epilepsijos priepuolių tipų pasireiškimo dažnio sąsaja su gyvūnų kūno svoriu**

Mokslinėje literatūroje pateikiami duomenys apie galimą kūno svorio įtaką epilepsijos pasireiškimui yra nevienareikšmiai. Kai kurie autoriai nurodo, kad didesnio kūno svorio šunų epilepsijos priepuolių epizodai gali pasireikšti dažniau arba būti sunkesni. Saito ir kt. [10] nustatė, kad didesnio kūno svorio šunims dažniau pasireiškė *status epilepticus* epizodai. Erlen ir kt. [115] taip pat teigia, kad didesnio kūno svorio šunys turėjo didesnę epilepsinių priepuolių pasireiškimo riziką nei mažesnio kūno svorio gyvūnai. Tačiau mūsų tyrimo rezultatai nepatvirtino reikšmingos kūno svorio ir epilepsinių priepuolių tipo tarpusavio sąsajos, nors pavienius generalizuotus epilepsinius priepuolius patyrusių šunų kūno svorio mediana buvo didesnė nei klasterinius priepuolius ar *status epilepticus* patyrusių pacientų. Analizuojant šunis pagal kūno svorio grupes taip pat nenustatėme, kad gyvūno kūno svoris galėtų įtakoti epilepsinių priepuolių klinikinę išraišką.

Kačių grupėje taip pat nenustatėme reikšmingos kūno svorio įtakos epilepsinių priepuolių pasireiškimui. Skirtingus epilepsinių priepuolių tipus patyrusių kačių kūno svorio medianos buvo panašios, o statistinė analizė neparodė reikšmingo ryšio tarp kūno svorio ir epilepsinių priepuolių tipo ( $p = 0,871$ ). Panašius rezultatus pateikia ir kiti autoriai, kurie taip pat nenustatė reikšmingo ryšio tarp kačių kūno svorio ir epilepsijos [107]. Tai rodo, kad kačių grupėje kūno svoris nėra svarbus veiksnys, galintis įtakoti epilepsinių priepuolių klinikinę išraišką.

#### **4.4. Gyvūnų veislės įtaka epilepsijos priepuolių tipų pasireiškimo dažniui**

Mokslinėje literatūroje nurodoma, kad kai kurios šunų veislės gali turėti genetinį polinkį epilepsijai. Mūsų tyrtyje šunų grupėje identifikavome 33 skirtingas veisles, tačiau didžiausią dalį sudarė mišrūnai. Tarp grynaveislių dažniausiai dėl epilepsijos pasireiškimo buvo registruoti čihuahua, prancūzų buldogų, miniatiūrinių šnaucerių ir Bostono terjerų veislės šunys. Įvertinę epilepsinių priepuolių tipų pasiskirstymą tarp skirtingų veislių šunų, aiškios kurios nors vienos veislės predispozicijos konkrečiam epilepsinių priepuolių tipui nenustatėme, nors kai kurių veislių grupėse ir buvo pastebėti tam tikri

priepuolių tipų dominavimo skirtumai. Tikėtina, kad reikšmingų skirtumų tarp veislės ir epilepsinių priepuolių tipo nebuvo gauta ir dėl didelės veislių įvairovės bei nedidelio atskirų veislių atstovų skaičiaus grupėse. Tačiau Kathmann ir kt. [108] nustatė idiopatinės epilepsijos paplitimą Berno zenenhundų veislės, o Viitmaa ir kt. [109] panašias tendencijas aprašė suomių špicų šunų veislei. Taip pat veislės predispozicija epilepsijai aprašyta auksaspalvių retriverių [116], Airių vilkogaudžių [111] bei italų spinonų šunų veislėms [117]. Tačiau, nors priešingai nei mūsų tyrime, daugumoje kitų tyrimų analizuojamas bendras epilepsijos paplitimas veislėje, o ne skirtingų epilepsinių priepuolių tipų pasireiškimas, mūsų tyrimo rezultatai, neparodę aiškios konkrečios veislės predispozicijos tam tikram epilepsinių priepuolių tipui, iš dalies sutampa su literatūroje pateikiama informacija.

Kačių grupėje taip pat buvo didelė veislių įvairovė, tačiau, kaip ir šunų grupėje, didžiąją dalį sudarė mišrūnės. Tarp grynaveislių kačių dažniausiai registravome Birmos, britų trumpaplaukių ir Meino meškėnų veislės kates. Įvertinę epilepsinių priepuolių tipų pasiskirstymą tarp skirtingų veislių kačių, reikšmingos kurios nors vienos veislės predispozicijos konkrečiam epilepsinių priepuolių tipui taip pat nenustatėme. Tikėtina, kad tai įtakojo ir nedidelis grynaveislių kačių skaičius veislių grupėse.

Mūsų rezultatus, kad, aiški konkrečių veislių predispozicija sirgti epilepsija nustatoma retai, patvirtina ir kiti tyrėjai [6, 107], kurių tyrimuose epilepsija taip pat vyravo tarp mišrūnių kačių, o grynaveislių kačių skaičius buvo palyginti nedidelis. Tiek mūsų, tiek kitų tyrėjų rezultatai rodo, kad kačių grupėje epilepsija pasireiškia nepriklausomai nuo veislės, o veislės įtaka epilepsinių priepuolių tipui išlieka nepakankamai iširta.

#### **4.5. Gyvūnų amžiaus įtaka epilepsijos ir jos priepuolių tipų pasireiškimo dažniui**

Epilepsijos pradžios amžius dažnai siejamas su epilepsiją sukėlusiomis priežastimis [42]. Idiopatinė epilepsija dažniausiai diagnozuojama šunims nuo 6 mėnesių iki 6 metų amžiaus, o priepuolių atsiradimas vyresniame amžiuje gali būti susijęs su didesne struktūrinės epilepsijos išsivystymo tikimybe [42]. Mes savo tyrimu nustatėme, kad nors reikšmingų amžiaus skirtumų tarp skirtingus epilepsinius priepuolius patyrusių pacientų grupių nebuvo ( $p > 0,05$ ), tačiau pavienius generalizuotus epilepsinius priepuolius patyrusių šunų amžiaus mediana buvo mažesnė (mediana 59 mėn.) nei klasterinius priepuolius ar *status epilepticus* patyrusių gyvūnų (mediana 76 mėn.). Cagnotti ir kt. [66] taip pat nustatė panašų epilepsijos atvejų pasiskirstymą skirtingose amžiaus grupėse. Kiti autoriai [31, 118] nurodo, kad

epilepsija sergančių šunų amžiaus mediana svyruoja nuo 30 iki 44 mėnesių, priklausomai nuo veislės. Mūsų tyrime nustatyta didesnė sergančiųjų amžiaus mediana gali būti susijusi su tuo, kad į tyrimą buvo įtraukti įvairios etiologijos epilepsijos atvejai, įskaitant pacientus, kuriems priepuoliai pasireiškė vyresniame amžiuje.

Kačių grupėje reikšmingos amžiaus įtakos epilepsinių priepuolių tipui taip pat nenustatyta ( $p > 0,05$ ). Nors *status epilepticus* patyrusių kačių amžiaus mediana buvo didžiausia, statistinė analizė reikšmingų skirtumų tarp skirtingų priepuolių tipų grupių neparodė. Pákozdy ir kt. [23], Stanciu ir kt. [119] bei Wahle ir kt. [44] nurodo, kad kačių skirtingų epilepsinių priepuolių tipų pasiskirstymas nėra tiesiogiai susijęs su gyvūno amžiumi.

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad kačių epilepsijos atvejais dažniausiai analizuojamas ryšys tarp gyvūno amžiaus ir epilepsijos etiologijos, o ne priepuolių tipo. Schriebl ir kt. [6] pažymi, kad vyresniame amžiuje pasireiškiantys epilepsiniai priepuoliai dažniau gali būti susiję su struktūriniais galvos smegenų pažeidimais arba [107], kad amžius yra vienas svarbiausių epidemiologinių veiksnių vertinant epilepsiją kačių grupėje, tačiau jis nebūtinai lemia konkretaus epilepsinių priepuolių tipo pasireiškimą.

#### **4.6. Epilepsinių priepuolių tipai ligos pradžioje ir jų progresavimo eiga**

Mūsų tyrimas parodė, kad dauguma pacientų šunų iki tiriamojo vizito į kliniką dėl epilepsijos priepuolių pasireiškimo, anksčiau dėl tos priežasties dar nebuvo gydyti, o pavieniai generalizuoti epilepsiniai priepuoliai šioje grupėje buvo nustatyti reikšmingai dažniau ( $p < 0,05$ ) negu anksčiau jau nuo epilepsijos gydytų pacientų. Pastarųjų šunų grupėje vizito į mūsų kliniką metu dominavo klasteriniai priepuoliai ir *status epilepticus* ( $p < 0,05$ ). Tolesnė ligos eigos stebėsenos analizė parodė, kad daugiau kaip 50 proc. šunų priepuolių tipas progresavo į sunkesnes klinikines formas, o klasterinių priepuolių progresija į *status epilepticus* būklę buvo reikšminga ( $p < 0,05$ ). Šie rezultatai leidžia suprasti, kad ligos pradžioje dažniau pasireiškia lengvesnės epilepsijos klinikinės formos, kurios, ligai progresuojant, linkusios komplikotis į sunkesnės epilepsijos išraiškos formas.

Panašias tendencijas aprašo ir Thomas [120], kuris nurodo, kad tiek šunų, tiek kačių epilepsinių priepuolių semiologija laikui bėgant gali keistis, o pradinis priepuolio tipas ne visada atspindi ir prognozuoja vėlesnę ligos klinikinę eigą. Šunų idiopatinės epilepsijos eigos progresavimas ypač gerai aprašytas Weissl ir kt. [121] atliktame Australijos aviganių veislės šunų tyrime, kuriame nustatyta, kad šiai veislei būdinga vidutinio sunkumo ir sunki

klinikinė eiga, dažnai pasireiškianti klasterinių priepuolių progresavimu į *status epilepticus*. IVETF [39] taip pat pažymima, kad ligos pradžioje pasireiškusi ankstyva intensyvesnė priepuolių eiga ir didelis dažnis yra susiję su sunkesne tolesne epilepsijos ligos kontrole ir todėl, ankstyvas priepuolių tipo ir dažnio įvertinimas, turi svarbią klinikinę reikšmę.

Kačių tyrimas mums taip pat parodė, kad dauguma pacientų iki tiriamojo vizito nebuvo gydyti, tačiau ankstesnis gydymas nebuvo susijęs su galutiniu priepuolių tipu. Tačiau reikšminga sąsaja tarp pradinio epilepsinių priepuolių tipo ir tolesnės jų eigos, ligai progresuojant, buvo nustatyta ( $p < 0,001$ ). Tai parodė, kad priepuolių pradžios tipas turi patikimą prognostinę reikšmę: nes židininiai priepuoliai dažniau progresavo į pavienius generalizuotus nei į klasterinius, o daliai kačių, kurioms pradžioje buvo nustatyti pavieniai generalizuoti priepuoliai, vėliau išsivystė klasteriniai priepuoliai ar net *status epilepticus* būklė.

Didžajai daliai į mūsų tyrimą įtrauktų kačių, kurių liga prasidėjo klasteriniais priepuoliais, ir toliau jie išliko toje pačioje klinikinėje grupėje (klasterinių), o, 2 pacientams, priepuoliai progresavo į *status epilepticus*.

Mokslinėje literatūroje apie kačių epilepsiją dažniau analizuojamas ryšys tarp kačių amžiaus, neurologinės būklės ar priežasties, kurie galėjo įtakoti epilepsijos pasireiškimą ar jos eigą. Pákozdy ir kt. [23] bei Thomas [120] nurodo, kad priepuolių semiologija katėms gali greitai kisti ir komplikuotis, todėl pradinis klinikinis vaizdas ne visada atspindi tikrąją tolesnę ligos eigą. Dėl šios priežasties mūsų gauti duomenys turi papildomą reikšmę, nes parodo ne tik tai, kad priepuolių tipas ligos pradžioje yra susijęs su tolesne klinikine eiga, bet ir leidžia kiekybiškai įvertinti šios progresijos kryptis kačių populiacijoje.

#### **4.7. Epilepsija sergančių šunų ir kačių kraujo laboratorinių tyrimų pokyčių sąsajos su epilepsinių priepuolių tipais**

Mokslinėje literatūroje nurodoma [1, 122, 123], kad daugumos epilepsija sergančių šunų rutininiai hematologiniai ir biocheminiai kraujo rodikliai išlieka normos ribose. Todėl jie yra minimalios diagnostinės vertės dalis, naudojami norint atmesti tik galimas metaboles ar sistemes priepuolius sukėlusias priežastis. Specifinio, būdingo epilepsija sergančių šunų, laboratorinio profilio iki šiol nustatyta nebuvo.

Mūsų tyrimai taip pat patvirtino šiuos faktus, nes tik 16 mūsų tirtų šunų ir 36 katėms buvo nustatyti pavieniai kraujo hematologinių ar biocheminių parametrų nukrypimai nuo normos, o specifinio prognostinio rodiklio, charakteringo konkrečiai epilepsinių priepuolių tipo grupei, nenustatėme. Tačiau

nustatėme tai, kad šunys, kuriems buvo nustatyti bent vieno hematologinio ar biocheminio kraujo rodiklio pokyčiai, reikšmingai dažniau buvo pacientai, patyrę *status epilepticus* klinikinę epilepsijos būklę ( $p < 0,05$ ).

Despa ir kt. [124] taip pat nustatė, kad epilepsija sergančių šunų kraujyje gali padidėti neutrofilų ir limfocitų santykis, nepriklausomai nuo epilepsiją sukėlusios priežasties ar klinikinės formos, tačiau kiti uždegimo rodikliai, tokie kaip C reaktyvusis baltymas, buvo pakitę tik mažai daliai pacientų, sergančių klasteriniais priepuoliais. Tiek mūsų, tiek kitų tyrėjų rezultatai parodė, kad kraujo rodiklių pokyčiai gali būti susiję su epilepsijos klinikinės eigos sunkumu, tačiau nėra pakankamai specifiški, kad galėtų būti naudojami priepuolių tipui prognozuoti.

Kačių tyrimas mums taip pat neparodė reikšmingos sąsajos tarp laboratorinių kraujo rodiklių nukrypimų ir epilepsinių priepuolių tipo. Nors, kaip ir šunų grupėje, kačių, kurioms nustatėme pavienius hematologinius ar biocheminius kraujo rodiklių pokyčius, specifinio rodiklio, susijusio su konkrečiu epilepsinių priepuolių tipu, taip pat nenustatėme. Vis dėlto pastebėjome, kad *status epilepticus* būklėje esančių kačių kraujo rodiklių nukrypimai buvo dažnesni nei kitų priepuolių tipų grupėse. Panašias tendencijas aprašė ir Moore [125], nurodydamas, kad sunkesnės kačių epilepsijos formos dažniau gali būti susijusios su sisteminiais ar metaboliniais pokyčiais organizme. Todėl mūsų tyrimo rezultatai papildo šį teiginį ir šios srities žinias.

#### **4.8. Klinikinės ir neurologinės apžiūros metu nustatytų pokyčių sąsaja su epilepsinių priepuolių tipu**

Mūsų tyrimo rezultatai parodė, kad epilepsija sergančių šunų klinikinės apžiūros metu kitų reikšmingų pataloginių klinikinių pokyčių nenustatyta. Tik mažai daliai pacientų buvo nustatyti pavieniai bendriniai klinikiniai pokyčiai, tokie kaip kūno temperatūros svyravimai, gleivinių spalvos pakitimai, širdies ar kvėpavimo dažnio pokyčiai bei bendras silpnumas. Tačiau nustatėme, kad tokie klinikiniai pokyčiai reikšmingai dažniau pasireiškė *status epilepticus* būklę patyrusiems šunims, palyginti su kitų epilepsinių priepuolių tipų grupėmis ( $p < 0,05$ ).

Panašias tendencijas aprašo ir kiti autoriai [45, 126], nurodydami, kad po užsitiesusio, sunkaus pasikartojančio epilepsinio aktyvumo dažniau gali išsivystyti įvairūs sisteminiai pataloginiai pokyčiai, susiję su padidėjusiu intrakranijiniu spaudimu, hipertermija, metaboliniais ar rūgščių-šarmų pusiausvyros sutrikimais.

Pataloginiai neurologiniai radiniai mūsų tyrime buvo nustatyti daugiau nei 50 proc. epilepsija sirgusių šunų, o jų pasireiškimo dažnis reikšmingai

skyrėsi tarp skirtingų epilepsinių priepuolių tipų grupių ( $p < 0,05$ ). Dažniausiai neurologiniai sutrikimai buvo registruoti *status epilepticus* patyrusių pacientų grupėje ( $p < 0,05$ ), o pavienius generalizuotus epilepsinius priepuolius patyrusių šunų grupėje neurologiniai pokyčiai buvo nustatyti reikšmingai rečiau ( $p < 0,05$ ) nei klasterinių ir *status epilepticus*. Žinant, kad mūsų tyrimų imtys buvo pakankamai didelės, lyginant su kitų tyrėjų analizuojamomis imtimis (254: 60–100), mūsų rezultatai leidžia teigti, kad sunkesnės epilepsijos formos gali būti susijusios su didesniu CNS funkcijos sutrikimo laipsniu.

Literatūroje taip pat nurodoma, kad neurologinės apžiūros radiniai yra svarbi epilepsija sergančių pacientų diagnostikos dalis ir gali padėti įvertinti galimą smegenų pažeidimo lokalizaciją ar ligos sunkumą. Schrieffl ir kt. [6] bei Pákozdy ir kt. [4] tyrimuose neurologiniai sutrikimai dažniau buvo registruojami pacientams, kuriems epilepsija susijusi su sunkesne klinicine eiga arba struktūriniais galvos smegenų pažeidimais. Stanciu ir kt. [119] taip pat pabrėžia, kad neurologinės apžiūros metu nustatyti sutrikimai gali būti svarbūs vertinant epilepsijos klinikinę išraišką ir diferencijuojant galimas priepuolių priežastis.

Mūsų atveju, panašios tendencijos buvo nustatytos ir kačių grupėje. Daugumos kačių klinikinės apžiūros rezultatai buvo normalūs, tačiau pavieniai patologiniai pokyčiai dažniau registruoti pacientams, patyrusiems *status epilepticus*. Analogiškai, neurologinės apžiūros metu patologiniai neurologiniai radiniai reikšmingai dažniau nustatyti *status epilepticus* patyrusių kačių grupėje ( $p < 0,05$ ). Šie rezultatai sutampa su kitų autorių duomenimis, rodančiais, kad sunkesnės epilepsijos formos gali būti susijusios su dažnesniais neurologiniais ir sisteminiais klinikiniais sutrikimais [6, 119].

Svarbu pažymėti, kad dauguma ankstesnių kačių epilepsijos tyrimų neurologinių ir klinikinių radinių dažnį analizuoja pagal epilepsijos etiologiją, o ne pagal epilepsinių priepuolių tipą. Todėl mūsų tyrimo rezultatai suteikė naujų įžvalgų ir papildė esamus duomenis, parodydami, kad neurologinių ir bendrinių klinikinių pokyčių dažnis gali būti susijęs ir su epilepsinių priepuolių klinicine forma bei jų sunkumu.

#### **4.9. Pokyčių, nustatytų MRT, galvos smegenyse ir epilepsijos etiologijos sąsajos su priepuolių tipu**

MRT tyrimo atlikimo dažnis tarp skirtingus epilepsinius priepuolių tipus patyrusių šunų grupių reikšmingai nesiskyrė. Beveik pusei MRT tirtų šunų nustatėme struktūrinius galvos smegenų pažeidimus, tačiau jų pasiskirstymas pagal priepuolių tipą neparodė tiesioginės konkretaus priepuolio tipo sąsajos

su pačiu struktūrinių pažeidimų nustatymo faktu. Vis dėlto, vertinant etiologines kategorijas (VITAMIN-D), paaiškėjo, kad idiopatinė epilepsija buvo dažniausiai nustatoma šunų priepuolius sukėlusį priežastis ( $p < 0,05$ ). Tačiau analizuodami pagal atskiras etiologines grupes ir priepuolių tipus, uždegiminės kilmės epilepsijos atvejais dažniau nustatėme *status epilepticus* ( $p < 0,05$ ), o navikinės kilmės epilepsijos atvejais – pavienius generalizuotus priepuolius ( $p < 0,05$ ). Struktūrinė epilepsija sergančių šunų amžiaus mediana buvo reikšmingai didesnė negu idiopatinė epilepsija sergančių šunų ( $p < 0,05$ ). Šie rezultatai parodė, kad vien priepuolių tipas ne visada leidžia spręsti apie struktūrinių pažeidimų buvimą, o etiologinė analizė, ypač kartu vertinant paciento amžių, suteikia daugiau diagnostinės informacijos.

Iš dalies panašius rezultatus pateikia ir Dewey & da Costa [86] su kitais autoriais [127]. Jie pažymi, kad veterinarijos neurologijos praktikoje MRT yra pagrindinis metodas leidžiantis diferencijuoti idiopatinę epilepsiją nuo struktūrinės. Armasu ir kt. [14] nustatė, kad vyresnio amžiaus šunų ir šunų, kuriems pasireiškia sunkesni klinikiniai priepuolių tipai, struktūriniai pažeidimai galvos smegenyse MRT nustatomi dažniau, negu idiopatinės epilepsijos atvejais.

Atkreiptinas dėmesys, kad daugelyje esamų publikacijų uždegiminė ir navikinė epilepsija dažniausiai nagrinėjamos bendrai, kaip struktūrinė epilepsija, todėl tiesioginių palyginimų su mūsų gautais rezultatais, kuriuose šios, epilepsiją sukėlusios priežastys, buvo analizuotos atskirai, nėra. Dėl šios priežasties, mūsų nustatyta priešinga tendencija uždegiminėje ir navikinėje grupėse gali būti pripažįstama reikšmingu indėliu į neurologijos mokslą.

Kačių grupėje MRT buvo atlikta taip pat didelei daliai ( $n = 88$ ) pacientų, tačiau, skirtingai nei šunims, tyrimo atlikimo dažnis tarp priepuolių tipų grupių reikšmingai skyrėsi ( $p < 0,05$ ). Rečiausiai MRT buvo atlikta *status epilepticus* patyrusioms katėms, o tai, tikėtina, susiję su sunkesne jų klinicine būkle.

Nors pačių struktūrinių pažeidimų nustatymo dažnis tarp skirtingų kačių priepuolių grupių reikšmingai nesiskyrė, epilepsijos etiologijos analizė parodė aiškią sąsają tarp priepuolių tipo ir epilepsiją sukėlusios priežasties: idiopatinė epilepsija dominavo pavienių generalizuotų ir klasterinių priepuolių grupėse ( $p < 0,05$ ), o *status epilepticus* grupėje reikšmingai dažniau buvo nustatyta struktūrinė epilepsija ( $p < 0,05$ ). Be to, idiopatinė epilepsija sirgusios katės buvo jaunesnės už struktūrinę epilepsiją sergančias kates ( $p < 0,05$ ). Šie rezultatai parodė, kad kačių atveju epilepsijos priepuolių tipas gali turėti didesnę diagnostinę vertę epilepsiją sukėlusios priežasties prognozavimui, negu vien tik MRT nustatyti struktūriniai galvos smegenų pokyčiai.

Šie mūsų rezultatai, daugeliu aspektų, sutampa su ankstesniais kačių epilepsijos tyrimais, kuriuose Schriefl ir kt. [6] bei Pákozdy ir kt. [4] nustatė,

kad struktūrinė epilepsija katėms dažnesnė vyresniame amžiuje ir dažniau siejama su sunkesne klinicine išraiška. Hazenfratz ir Taylor [45] pažymėjo, kad kačių idiopatinė epilepsija dažniau diagnozuojama jaunesniems gyvūnams, o kiti autoriai teigia, kad struktūrinė epilepsija dažnesnė vyresniems pacientams ar esant sunkesnei klinicinei eigai [23, 127, 128]. Tačiau, mūsų tyrime idiopatinė epilepsija sudarė didžiausią dalį visų kačių atvejų, o tai viršija ankstesniuose tyrimuose nurodytas [4, 6, 128] idiopatinės epilepsijos proporcijas, kurios dažniausiai sudaro apie 20–30 proc. visų kačių epilepsijos atvejų. Tokį skirtumą galėjo lemti mūsų tiriamųjų pobūdis, tai yra, kad dalis metabolinių ar toksinių atvejų galėjo būti atmesti dar pirminėje grandyje, taip pat mažesnis MRT atlikimo dažnis *status epilepticus* grupėje.

Taip pat svarbu pažymėti, kad ankstesniuose kačių epilepsijos tyrimuose [4, 6, 128–130] dažniausiai analizuojama bendra etiologijos ir klinikinių požymių sąsaja, tačiau duomenų apie MRT atlikimo dažnumo skirtumus skirtingus priepuolių tipus patyrusioms katėms praktiškai nėra.

#### 4.10. Epilepsija sirgusių šunų ir kačių gydymo baigtys

Epilepsinių priepuolių kontrolę mums pavyko pasiekti 83 (52,5 proc.) gydytų šunų, kurių gydymo baigtis buvo žinoma, tačiau 33,6 proc. pacientų buvo eutanazuoti arba nugaišo gydymo laikotarpiu. Eutanazija dažniau buvo taikyta *status epilepticus* patyrusiems pacientams, palyginus su kitų epilepsinių priepuolių tipų grupėmis ( $p < 0,05$ ). Šie rezultatai parodė, kad sunkesnės epilepsijos klinikinės formos yra tiesiogiai susijusios su blogesne ligos prognoze ir didesne gydymo nesėkmės rizika.

Panašias tendencijas aprašė ir anksčiau tyrimus atlikęs Zimmermann ir kt. [8], kuriuose nurodoma, kad *status epilepticus* būklė, pasireiškusi šunims, yra susijusi su padidėjusia ankstyvos mirties rizika ir dažniau pasireiškia pacientams, kurių epilepsija pasižymi sunkesne klinicine eiga. Fentem ir kt. [131] taip pat nustatė, kad *status epilepticus* yra vienas svarbiausių veiksnių, didinančių šunų ankstyvo mirtingumo riziką sergant epilepsija. Šie mokslininkai taip pat pažymėjo, kad vyresnis gyvūno amžius *status epilepticus* epizodo metu taip pat gali būti susijęs su blogesne gydymo ir išgyvenimo prognoze. Mes taip pat nustatėme, kad eutanazuoti šunys, sirgę struktūrine epilepsija, buvo vyresni nei eutanazuoti, sirgę idiopatine epilepsija pacientai. Nors šis skirtumas nebuvo patikimas, panašią tendenciją aprašė ir Cagnotti ir kt. [66], kurie nustatė, kad susirgimo epilepsija pradžia viršijanti vadinamąją idiopatinės epilepsijos amžiaus intervalo (6–72 mėn.) ribą, taip pat gali būti susijusi su blogesne ligos prognoze.

Vertinant eutanazijos atlikimo pasirinkimo priežastis nustatėme, kad klasterinių priepuolių grupėje dažniau dominavo sprendimai eutanazuoti pacientą dėl blogos bendros prognozės, kurią patvirtindavo pažengusių struktūrinių pokyčių galvos smegenyse nustatymas MRT, o *status epilepticus* grupėje – dėl dažniau registruojamų refrakterinių, gydymui atsparių priepuolių. Tai rodo, kad skirtingi epilepsinių priepuolių tipai gali būti susiję ir su skirtingų klinikinių sprendimų, dėl gydymo nutraukimo, priėmimu.

Kačių grupėje gydymo baigtis buvo žinoma 29,7 proc. pacientų, tai yra daugiau nei dvigubai rečiau negu šunų grupėje. Tačiau daugumai (66,7 proc.) kačių epilepsinių priepuolių kontrolė buvo pasiekta. Blogesnės gydymo baigtys, įskaitant eutanaziją ar mirtį stebėjimo laikotarpiu, dažniau taip pat buvo registruojamos pacientams, kuriems pasireiškė *status epilepticus*. Nors dėl mažų pogrupių imčių statistškai reikšmingos sąsajos tarp epilepsinių priepuolių tipo ir gydymo baigties katėms nenustatėme, tendencija, kad sunkesnės epilepsijos formos yra susijusios su blogesne ligos prognoze, taip pat pasitvirtino.

Literatūroje pažymima [45, 128], kad kačių epilepsijos tyrimuose gydymo baigtys, dažniausiai, analizuojamos pagal epilepsiją sukėlusią priežastį, o ne pagal epilepsinių priepuolių tipą. Vis dėlto ACVIM [42] rekomendacijose pabrėžiama, kad *status epilepticus* yra viena pavojingiausių epilepsijos klinikinių formų, susijusi su didžiausia mirtingumo rizika, o klasteriniai priepuoliai taip pat reikalauja intensyvesnės klinikinės priežiūros dėl didelės pasikartojimo rizikos [79].

Mūsų tyrimo rezultatai iš dalies patvirtino šias išvagas, nes blogesnes gydymo baigtis mes taip pat dažniau registravome kačių *status epilepticus* grupėje. Tačiau, manome, kad dėl ribotos pacientų ligos eigos stebėjimo galimybių, kas veterinarijos praktikoje yra labai dažnas reiškinys, nes sprendimą priima gyvūno savininkas, ir nedidelio pacientų skaičiaus, patikimų išvadų, apie epilepsinių priepuolių tipo įtaką epilepsijos gydymo baigčiai nustatyti, daryti negalime. Tam reikalingi didesnės apimties perspektyviniai tyrimai.

#### **4.11. Idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų šunų galvos smegenų MRT vaizdų morfometrinių matavimų pokyčiai skirtingose priepuolių grupėse**

MRT yra vienas svarbiausių diagnostinių metodų vertinant epilepsija sergančių gyvūnų galvos smegenis, nes leidžia ne tik nustatyti makroskopinius struktūrinius pokyčius galvos smegenyse, bet sudaro galimybę atlikti ir subtilius kiekybinius regioninius smegenų struktūrų vertinimus. IVEFT [12] savo rekomendacijose pažymi, kad epilepsijai skirti MRT protokolai turi

būti pakankamai jautrūs net smulkiems struktūriniais pokyčiams nustatyti, nes idiopatinės epilepsijos atvejais įprastinė radiologinė analizė dažnai neparodo net ir akivaizdžių pataloginių pokyčių smegenyse. Todėl pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama kiekybiniais MRT vaizdų vertinimo metodams, tokiems kaip volumetrija ar histogramų analizė, kurie leidžia detaliam identifikuoti smegenų struktūros skirtumus tarp epilepsija sergančių ir sveikų gyvūnų. Štai Huaijantug ir kt. [65] atliktame tyrime kiekybinė MRT morfometrinė analizė buvo taikyta įvairių smegenų sričių, tokių kaip: kaktinės, smilkininės, momeninės, piriforminės, gumburo ir hipokampo, tūriams vertinti, norint nustatyti galimus epilepsija sergančių šunų smegenų regioninius morfometrinius skirtumus.

Atlikta idiopatinė epilepsija sirgusių šunų MRT morfometrinė analizė parodė, kad vertinant absoliučius kaktinės ir smilkininės skilčių tūrius reikšmingų skirtumų tarp epilepsija sergančių ir sveikų šunų nenustatyta, tačiau, taikant tūrio normalizaciją pagal bendrą smegenų dydį, šiose srityse išryškėjo statistiškai reikšmingi skirtumai ( $p < 0,001$ ). Tai rodo, kad idiopatinė epilepsija nėra susijusi su ryškiais makrostruktūriniais pokyčiais, tačiau gali būti siejama su subtiliais, santykiniais regioniniais smegenų architektūros pakitimais, kurie tampa matomi tik taikant kiekybinius vertinimo metodus.

Tokie rezultatai atitinka naujesnių tyrimų kryptį, kur pabrėžiama, kad pažangūs MRT metodai (pvz., voxel-based morphometry, DTI) leidžia identifikuoti mikrostruktūrinius ar funkcinius pokyčius net ir tais atvejais, kai įprastinis MRT vertinimas išlieka normalus [50]. Be to, parodyta, kad skirtingose smegenų srityse (įskaitant frontales ir temporalinės skilties struktūras) gali būti nustatomi santykiniai tūriniai ar signaliniai pokyčiai, susiję su epilepsija sergančių šunų smegenų reorganizacija [65].

Klinikiniu požiūriu tai reiškia, kad epilepsijos metu gali vykti difuziniai ar regioniskai nevienodi neuroninių tinklų pokyčiai, kurie nėra pakankami sukelti akivaizdžius struktūrinius pažeidimus, tačiau gali keisti smegenų funkciją ir didinti epileptogeninių tinklų formavimosi tikimybę. Tokie pakitimai gali paaiškinti priepuolių kilmę pacientams, kurių MRT vaizdas vertinamas kaip „normalus“, ir pagrindžia kiekybinių MRT metodų taikymo svarbą klinikinėje praktikoje [12, 50, 132].

Reikšmingiausius pokyčius mūsų tyrime nustatėme hipokampo srityje. Hipokampus laikomas viena svarbiausių epileptogenezeje dalyvaujančių galvos smegenų struktūrų, nes priklauso limbinei sistemai ir pasižymi dideliu jautrumu sužadinimo ir slopinimo pusiausvyros sutrikimams [50, 132, 133]. Šioje srityje lengvai formuojasi hiperjautrūs neuronų tinklai, galintys inicijuoti ir palaikyti epileptiforminį aktyvumą, todėl hipokampo morfologiniai pokyčiai dažnai laikomi galimu struktūriniu epileptogeninio židinio atspindžiu [133, 134]. Padidėjusi hipokampo asimetrija kliniškai gali rodyti nevie-

nodą abiejų pusrutulių struktūrinę reorganizaciją, susijusią su neuronų praradimu, glioze, sinaptinės architektūros persitvarkymu ar kitais ilgalaikiais epilepsinio proceso nulemtais pokyčiais [60, 62, 134]. Tokie pakitimai gali lemti nevienodą elektrinio aktyvumo sklaidą ir sudaryti prielaidas priepuolių generavimui bei pasikartojimui [50, 132].

Kuwabara ir kt. [60] atliko 58 epilepsija sergančių šunų hipokampo volumetrinę analizę ir nustatė, kad epilepsija sergantys šunys pasižymi didesne hipokampo asimetrija nei kontroliniai gyvūnai, buvo nustatyta ir hipokampo atrofija. Panašius rezultatus pateikia ir Estey su bendraautoriais [62], kurie nustatė, kad nors bendras hipokampo tūris tarp epilepsija sergančių ir sveikų šunų reikšmingai nesiskyrė, tačiau idiopatine epilepsija sergantys šunys dažniau pasižymėjo hipokampo asimetrija.

Mūsų tyrimo rezultatai iš dalies sutampa su šiais duomenimis, nes taip pat nustatėme reikšmingą hipokampo asimetriją idiopatine epilepsija sergančių šunų grupėje ( $p = 0,006$ ). Tačiau skirtingai nei minėtuose tyrimuose, mūsų tyrime nustatyti didesni kairiojo ( $p = 0,003$ , dešiniojo ( $p = 0,004$ ) ir bendro ( $p = 0,003$ ) hipokampo tūrio rodikliai epilepsija sergančių šunų grupėje. Šie duomenys leidžia manyti, kad hipokampo struktūriniai pokyčiai gali atspindėti skirtingą epilepsijos eigą ir aktyvumą, todėl jų vertinimas gali būti naudingas klinikinėje praktikoje vertinant ligos sunkumą ir progresavimą.

Momeninės, kriaušinės ir gumburo sričių morfometrinių analizė skirtumų tarp idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų šunų neatskleidė ( $p > 0,05$ ). Tai rodo, kad šios smegenų struktūros idiopatinės epilepsijos patogenezėje dalyvauja mažiau arba jų morfologiniai pokyčiai yra per subtilūs, kad būtų aptinkami taikant šią vertinimo metodiką.

Reikia pažymėti, kad epilepsija sergančių šunų galvos smegenų MRT vaizdų kiekybinė morfometrinių analizė, veterinarinėje neurologijoje, vis dar yra gana reta. Didžiausias dėmesys skiriamas struktūrinių pažeidimų diagnostikai arba epilepsijos etiologijai, o ne kiekybinei smegenų struktūrų analizei. Nors, tokie tyrimai kaip hipokampo volumetrija ar regioninė smegenų morfometrija yra svarbūs norint geriau suprasti epilepsijos patofiziologiją ir nustatyti galimus epileptogeninius smegenų regionus.

Atsižvelgiant į ribotą mokslinės literatūros, analizuojančios epilepsija sergančių gyvūnų kiekybinius pokyčius galvos smegenyse, kiekį, mūsų gautieji tyrimų rezultatai pateikia naujos informacijos ir išplečia žinias apie idiopatinę epilepsiją sergančių šunų regioninius smegenų morfometrinius pokyčius ir hipokampo struktūrinių pokyčių svarbą epilepsijos patogenezėje.

#### 4.12. Fenobarbitalio naudojimo šunims monitoravimas gydant nuo epilepsijos

Fenobarbitalis yra pirmo pasirinkimo antiepilepsinis vaistas šunų epilepsijai gydyti, o jo terapinis gydymo monitoravimas yra svarbi gydymo dalis, norint užtikrinti optimalų terapinį poveikį, bet išvengti toksinių koncentracijų. Mokslinėje literatūroje pažymima, kad dėl individualių farmakokinetinių skirtumų tarp pacientų fenobarbitalio koncentracija kraujyje gali reikšmingai skirtis net esant panašioms terapinėms dozėms, todėl rekomenduojamas reguliarus vaisto koncentracijos kraujyje monitoravimas [42, 135, 136].

Savo tyrime mes vertinome antiepilepsinio vaisto fenobarbitalio dozės ir koncentracijos ryšį T1, T2, T3 laiko taškuose, kurie sutapo su nurodomais literatūroje [39, 42, 136], bei terapinį poveikį epilepsija sergančių šunų kraujyje.

Nustatėme, kad šunų pavienių generalizuotų, klasterinių ir *status epilepticus* priepuolių gydymui mūsų naudotos pradinė ir tęstinė fenobarbitalio dozės nesiskyrė ( $p > 0,05$ ). Tai parodė, kad praktikoje skiriama fenobarbitalio dozė gali būti tiesiogiai nesiejama su epilepsinių priepuolių klinikiniu tipu. Panašius rezultatus pateikia ir ankstesni tyrimai [39, 42, 82, 136], kuriuose nurodoma, kad fenobarbitalio dozė dažniausiai parenkama pagal gyvūno kūno svorį ir klinikinį atsaką į gydymą, o ne pagal priepuolių tipą ar jų sunkumą. Podell su bendraautoriais [42] ACVIM rekomendacijose pažymi, kad pradinė šunų epilepsijos gydymo fenobarbitaliu dozė dažniausiai svyruoja apie 2–3 mg/kg kas 12 val., ir vėliau, atsižvelgiant į sukeltą klinikinį poveikį bei koncentraciją kraujyje, yra koreguojama.

Mūsų atveju, fenobarbitalio koncentracija šunų kraujyje reikšmingai padidėjo ( $p = 0,022$ ) tarp pirmojo kontrolinio tyrimo, atlikto praėjus 10–14 d. po vaisto paskyrimo (T1) lyginant su koncentracija, nustatyta praėjus vienam mėnesiui nuo gydymo pradžios (T2). Koncentracija didėjo ( $p = 0,007$ ) ir laikotarpyje tarp T1 ir T3 (3–4 mėn. nuo gydymo pradžios) matavimo taškų, tačiau tarp T2 ir T3 matavimo taškų fenobarbitalio koncentracija, gydomų šunų kraujyje, nesiskyrė. Tai rodo, kad didžiausi fenobarbitalio koncentracijos pokyčiai vyksta ankstyvuojų gydymo laikotarpiu, iki kol pasiekama stabilioji vaisto koncentracija. Šis mūsų rezultatas atitinka fenobarbitalio farmakokinetikos ypatumus, kad fenobarbitalis pasižymi santykinai ilgu pusinės eliminacijos periodu, todėl stabilioji koncentracija kraujyje pasiekama tik po kelių savaičių nuo gydymo pradžios [136].

Didėjant dozei, didėjo ir fenobarbitalio koncentracija kraujyje, bet tai, mūsų atveju, buvo pasiekta tik praėjus vidutiniškai 3,5 mėn. nuo gydymo pradžios (T3) ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,013$ ). Tikėtina, kad taip vyksta todėl, kad

gydymo pradžioje fenobarbitalio farmakokinetika dar nėra nusistovėjusi, todėl dozės ir koncentracijos kraujyje santykis gali būti nepastovus. Be to, individualūs metaboliniai skirtumai tarp pacientų taip pat gali įtakoti vaisto koncentracijos svyravimą nors ir esant panašioms dozėms. Tai patvirtina ir Boothe su bendraautoriais [136] tyrimai, teigiantys, kad tarp pacientų gali būti dideli individualūs fenobarbitalio metabolizmo skirtumai, todėl dozės ir koncentracijos santykis ne visada yra tiesinis, ypač ankstyvoje gydymo fazėje.

Rekomenduojamas terapinis fenobarbitalio koncentracijos intervalas šunims yra maždaug 15–40 µg/ml, o reguliari koncentracijos kontrolė leidžia koreguoti jo dozę ir pasiekti optimalų terapinį efektą [42]. Mes, reikšmingą ryšį, nustatėme tarp fenobarbitalio dozės korekcijos ir gydymo baigties ( $p = 0,049$ ). Pacientų, kurių gydymo metu vaisto dozė buvo pakoreguota, nekontroliuojamų priepuolių (*status epilepticus*) dažnis buvo mažesnis nei pacientų, kurių dozė nebuvo koreguota. Šis mūsų rezultatas dar kartą patvirtino klinikinio fenobarbitalio terapinės koncentracijos monitoravimo svarbą. Kiti tyrimai [39, 42, 79] taip pat nurodo, kad norint pagerinti priepuolių kontrolę ir sumažinti blogų ligos baigčių skaičių, gydymo dozė turi būti koreguojama individualiai, ir būti pagrįsta reguliariu stebėjimu. Tačiau mes patikimo ryšio tarp fenobarbitalio koncentracijos kraujyje ir gydymo baigties nenustatėme ( $p > 0,05$ ). Tai rodo, kad priepuolių kontrolė priklauso ne tik nuo vaisto koncentracijos, bet ir nuo kitų veiksnių, tokių kaip epilepsiją sukėlusios priežastys, ligos trukmė, individualus vaisto metabolizmas ar kitų antiepilepsinių vaistų naudojimas. Literatūroje taip pat pažymima [42], kad net pasiekus terapinę fenobarbitalio koncentraciją daliai pacientų priepuoliai gali išlikti nekontroliuojami, todėl tokiu atveju gali būti reikalingas kombinuotas gydymas ar kitų antiepilepsinių vaistų pridėjimas.

#### **4.13. EEG panaudojimas šunų *status epilepticus* kontrolės $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistais klinikinio efektyvumo įvertinimui**

Mūsų tyrime EEG buvo atlikta tik šunims, kuriems pasireiškė komplikuoti epilepsinių priepuolių tipai – klasteriniai priepuoliai ir *status epilepticus*. Toks tiriamųjų atrankos principas yra pagrįstas kliniškai, nes būtent šiose grupėse EEG gali turėti didžiausią praktinę naudą pacientui, ypač vertinant aktyvų epileptiforminį aktyvumą ar įtariant užsitęsusią elektrinę priepuolių veiklą. Nors EEG registracijos trukmė tarp CS ir SE priepuolių grupių nesiskyrė, epileptiforminė arba priepuolinio tipo elektrinė veikla buvo nustatyta net 85,7 proc. tirtų šunų. Mūsų tiriamųjų imtis pasižymėjo tuo, kad į ją

buvo įtraukti tik sunkesnėmis epilepsijos formomis sirgę pacientai, todėl nustatytas epileptiforminės veiklos dažnis buvo didesnis nei daugelyje ankstesnių veterinarinių tyrimų. Tikėtina, kad šį skirtumą lėmė būtent tiriamųjų atrankos ypatumai, o ne metodiniai ar techniniai veiksniai.

Ankstesni tyrimai rodo, kad įprastų trumpų interiktalinių EEG registracijų šunims diagnostinis jautrumas dažnai yra ribotas [68–70]. Brauer ir kt. [26] nurodė, kad trumpalaikiai EEG įrašai interiktalinėje fazėje epileptiforminę veiklą leidžia nustatyti mažiau nei trečdaliui šunų, sergančių epilepsija, o Akos ir kt. [137] epileptiforminius iškrovimus nustatė tik 12,5 proc. tirtų šunų. Todėl mūsų gautas 85,7 proc. epileptiforminės veiklos nustatymo dažnis greičiausiai atspindi ne bendrą EEG jautrumą visų formų epilepsijoje, bet būtent tai, kad buvo tiriami kliniškai sunkesni pacientai, kuriems pasireiškė klasteriniai priepuoliai ar *status epilepticus*, ir kurių epileptiforminis aktyvumas, tikėtina, buvo intensyvesnis ar artimesnis klinikinei priepuolio fazei. Ši aplinkybė yra svarbi interpretuojant rezultatus ir kartu rodo, kad EEG panaudojimas gali būti ypač naudingas ne rutininėje visų epilepsija sergančių šunų patikroje, o tikslinėse, kliniškai sudėtingesnėse situacijose, tokiose kaip *status epilepticus* būklė.

Mūsų tyrime epileptiforminės veiklos nustatymo dažnis tarp klasterinių priepuolių ar *status epilepticus* grupių nesiskyrė, taip pat reikšmingų skirtumų nenustatyta ir tarp etiologinių grupių. Tai rodo, kad komplikuoūtų epilepsijos formų atvejais pats epileptiforminio aktyvumo registravimo faktas gali būti labiau susijęs su dabartine klinikine būkle nei su galutine etiologine klasifikacija. ACVIM [41] rekomendacijose pažymima, kad EEG idealiau atveju turėtų būti atliekama pacientams, kurių sąmonės būklė sutrikusi arba kai įtariamas nekonvulsinis *status epilepticus*, nes būtent tokiose situacijose vien tik klinikinis vertinimas gali būti nepakankamas. Todėl mūsų rezultatai iš esmės patvirtina šių rekomendacijų klinikinę logiką: esant sunkioms priepuolių formoms EEG gali suteikti svarbios objektyvios informacijos apie išliekančią epileptiforminį aktyvumą.

Atskiras, ir itin svarbus, mūsų darbo aspektas buvo  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistų panaudojimas EEG tyrimo metu bei jų poveikio įvertinimas ne tik klinikiniu, bet ir elektroencefalografiniu pagrindu. Rezultatai parodė, kad klinikinis priepuolių užslopinimas sedacijos  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistais metu buvo pasiektas 92,6 proc. šunų, o šis dažnis reikšmingai viršijo atsitiktinį 50 proc. tikimybės lygį ( $p < 0,001$ ). Tai parodė, kad praktiškai taikyta sedacija  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistais buvo labai veiksminga klinikinei priepuolių kontrolei trumpuoju laikotarpiu. Vis dėlto, kai buvo vertinamas ne vien klinikinis, bet ir pats EEG aktyvumas, gautas vaizdas buvo nevienalytis: tik daliai pacientų buvo stebėtas aiškus epileptiforminės veiklos nuslopimas ar išnykimas, o daliai aktyvumas išliko arba vėl greitai pasireiškė. Ši neati-

tiktis tarp klinikinio ir elektroencefalografinio atsako yra labai svarbi, nes rodo, kad motorinių priepuolio požymių išnykimas nebūtinai reiškia visišką pataloginio elektrinio aktyvumo nutraukimą [74, 76, 78]. Būtent todėl EEG turi papildomą vertę vertinant gydymo efektyvumą komplikuočių epilepsijos formų metu.

Mokslinių ar klininių turimų apie  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistų panaudojimą šunų klasterinių priepuolių ar status epileptikus būklei slopinti, EEG pokyčius stebint realiomis klinikinėmis sąlygomis, mūsų žiniomis nėra. Skelbiama informacija, dažniausiai, apsiriboja arba techniniais EEG registracijos metodų vertinimais, arba eksperimentiniais modeliais. Pvz., publikacijoje [138] apie mažų medetomidino ar deksmedetomidino dozių naudojimą šunų sedacijai sukelti, atliekant elektroencefalografijos registraciją, teigiama, kad šiais vaistais sukelta sedacija gali pagerinti EEG įrašo kokybę, nes eliminuoja ar sumažina judesio artefaktus. Tačiau atlikti tyrimai nevertina šių anestetikų panaudojimo kaip aktyvaus gydomojo metodo *status epilepticus* slopinti. 2024 m. publikuotas darbas [72] apie EEG su sedacijos pertraukomis (angl. *sedation-awakening*) protokolus taip pat rodo, kad sedacijos pagrindu paremti protokolai gali būti kliniškai naudingi kartotiniams EEG įrašams, tačiau ir čia pagrindinis tikslas yra diagnostika, o ne epilepsijos priepuolių slopinimo veiksmingumo analizė.

Todėl mūsų darbas yra išskirtinis tuo, kad vertinome  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonisto deksmedetomidino taikymą ne tik kaip techninę priemonę EEG registracijai palengvinti, bet ir kaip potencialiai veiksmingą priemonę klininių epilepsijos priepuolių slopinimui, bei, daliai pacientų, priepuolių slopinimui elektroencefalografijos užrašymo metu.

Vertinant patį  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistų prieštraukulinį poveikį, literatūroje pateikiama informacija nėra vienalytė. Eksperimentiniuose modeliuose parodyta, kad deksmedetomidinas gali slopinti kai kurių tipų traukulius ir mažinti su jais susijusį neuronų pažeidimą [139]. Tai reiškia, kad  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistų poveikis epileptiforminiam aktyvumui gali priklausyti nuo epilepsijos modelio, smegenų tinklų įsitraukimo, vaisto dozės ir klinikinės situacijos.

Tuo vadovaujantis, mūsų gauti rezultatai taip pat neturėtų būti interpretuojami kaip galutinis įrodymas, jog  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistų grupė universaliai slopina elektroencefalografinį epileptiforminį aktyvumą. Tačiau jie aiškiai rodo, kad klinikinėje praktikoje  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistai gali būti naudingi slopinant motorinę priepuolių išraišką ir, kai kuriais atvejais, mažinant EEG matomą priepuolio aktyvumą.

Svarbu pažymėti ir tai, kad mūsų tyrime daliai pacientų priepuoliai po sėkmingo pradinio užslopinimo atsinaujino per artimiausias dienas ar savaites. Tai rodo, kad vienkartinis klinikinis atsakas į sedaciją  $\alpha_2$ -adrenorecep-

torių agonistais nebūtinai reiškia ilgalaikę priepuolių kontrolę, o pati sedacija, tikėtina, veikė kaip ūminė simptominė intervencija, bet ne kaip ilgalaikę ligos eigą pakeičiantis gydymas. ACVIM [79] rekomendacijose taip pat pabrėžiama, kad komplikuočių priepuolių tipų gydymas turi būti daugiapakopis, apimantis ne tik ūminį priepuolio nutraukimą, bet ir tolesnę atkryčio prevenciją bei nuolatinį antiepilepsinį gydymą. Todėl mūsų rezultatai turėtų būti vertinami būtent šiame kontekste – kaip įrodantys gerą trumpalaikį klinikinį sedacijos  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistu deksmedetomidinu efektyvumą, tačiau nepakankami vieni patys užtikrinti ilgalaikę ligos kontrolę.

Apibendrinant galima teigti, kad mūsų tyrimas parodė didelį EEG informatyvumą komplikuočių epilepsijos formų atvejais ir atskleidė, kad  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonisto deksmedetomidino taikymas EEG tyrimo metu gali būti labai veiksmingas klinikinei priepuolių kontrolei. Tačiau kartu nustatyta, kad klinikinis priepuolių užslopinimas ne visada sutampa su elektroencefalografinės veiklos išnykimu. Kadangi literatūroje praktiškai nėra klinikinių tyrimų, kurie sistemingai vertintų  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistų poveikį šunų EEG aktyvumui CS ir SE metu, mūsų rezultatai gali būti reikšmingu indėliu į veterinarinės epileptologijos srities plėtojimą ir būti pagrindu tolesniems perspektyviniams tyrimams.

## IŠVADOS

1. Jaunesniems šunims dažniau ( $p < 0,001$ ) pasireiškė idiopatinė epilepsija nei struktūrinė. Ligos eigoje nustatyta reikšminga klasterinių priepuolių progresija į *status epilepticus* ( $p < 0,05$ ), o šunų ir kačių lytis, reprodukcinė būklė, veislė ir kūno svoris reikšmingos įtakos epilepsijos ir jos priepuolių tipų pasireiškimui neturėjo.
2. Patologiniai neurologiniai, klinikiniai ir hematologiniai bei biocheminiai kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai dažniausiai nustatyti šunų ir kačių *status epilepticus* grupėje, palyginti su kitomis epilepsinių priepuolių tipų grupėmis ( $p < 0,05$ ). Specifinių, epilepsijos tipą atspindinčių, kraujo biožymenų nenustatyta.
3. MRT nustatyta, kad dažniausiai diagnozuojama šunų idiopatinė (45,7 proc.), rečiau – struktūrinė (31,5 proc.), o rečiausiai (22,1 proc.) nežinomos kilmės epilepsija. Epilepsijos etiologija turėjo reikšmingos įtakos epilepsinių priepuolių tipui. *Status epilepticus* dažniau, o pavieniai generalizuoti priepuoliai rečiau nustatyti uždegiminės kilmės epilepsijos metu ( $p < 0,05$ ). Navikinės kilmės epilepsijos atvejais dažniau registruoti pavieniai generalizuoti priepuoliai nei *status epilepticus* ( $p < 0,05$ ).
4. Idiopatine epilepsija sergančių šunų galvos smegenyse nustatyti reikšmingi regioniniai morfometriniai pokyčiai: normalizuoto kaktinės ir smilkininės skilčių tūrio skirtumai tarp idiopatine epilepsija sergančių ir sveikų šunų ( $p < 0,001$ ), bei hipokampo asimetrija ir didesni hipokampo tūrio rodikliai epilepsija sergančių šunų grupėje ( $p = 0,006$ ;  $p < 0,01$ ).
5. Fenobarbitalio koncentracija šunų kraujyje didėjo gydymo eigoje ir buvo susijusi su doze tik stabilizavus vaisto farmakokinetiką. Fenobarbitalio koncentracija reikšmingai padidėjo tarp T1 ir T2 ( $p = 0,022$ ) bei T1 ir T3 ( $p = 0,007$ ) tyrimų laiko taškų, o reikšminga teigiama koreliacija tarp dozės ir koncentracijos nustatyta tik T3 taške ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,013$ ).
6.  $\alpha_2$ -adrenoreptorių agonistu deksmedetomidinu sukelta šunų sedacija buvo efektyvi slopinant *status epilepticus* klinikinę išraišką. Klinikinis epilepsinių priepuolių užslopinimas  $\alpha_2$ -adrenoreptorių agonistu deksmedetomidinu buvo pasiektas 92,6 proc. pacientų ir reikšmingai viršijo atsitiktinį 50 proc. tikimybės lygį ( $p < 0,001$ ), o EEG tyrimas patvirtino epilepsiforminės veiklos slopinimą  $\alpha_2$ -adrenoreptorių agonistais.

## REKOMENDACIJOS

1. Galvos smegenų MRT tyrimą rekomenduojama taikyti šunų ir kačių epilepsijos diagnozei patvirtinti, nepriklausomai nuo gautų klinikinių ir neurologinių tyrimų rezultatų.
2. Pasireiškus aiškiai epilepsijos klinikai, bet MRT nenustačius akivaizdžių makroskopinių galvos smegenų struktūrinių pokyčių, rekomenduojama atlikti MRT vaizdų morfometrinę analizę. Šio tyrimo įtraukimas į rutininę klinikinę praktiką leistų sukaupiti didesnes standartizuotas duomenų imtis, kurios pasitarnautų nustatant subtilius struktūrinius pokyčius epilepsija sergančių šunų galvos smegenyse bei identifikuoti galimus naujus epilepsijos biožymenis.
3. Šunų klasterinių priepuolių ar *status epilepticus* gydymo pradžioje rekomenduojama taikyti kombinuotą terapiją, skiriant papildomą trumpalaikį antiepilepsinį vaistą, kol bus pasiekta terapinė fenobarbitalio koncentracija. Pasiekus stabilų terapinį lygį, rekomenduojame papildomą gydymą palaipsniui nutraukti ir tęsti monoterapiją, kartu reguliariai stebint vaisto koncentraciją kraujyje bei klinikinį atsaką.
4. Komplikotos eigos epilepsija sergančių šunų sedacijai rekomenduojame  $\alpha_2$ -adrenoreceptorių agonistą deksmedetomidiną. Šis preparatas užtikrina personalo ir paciento saugumą intensyvių / pasikartojančių priepuolių metu bei stabilizuoja būklę prieš atliekant diagnostinius ar gydomuosius veiksmus.

# SUMMARY

## INTRODUCTION

Epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases in dogs and cats, characterized by recurrent unprovoked seizures resulting from abnormal, synchronized neuronal activity in the brain [1]. The clinical significance of epilepsy is determined not only by recurrent single seizures but also by more severe seizure types, such as cluster seizures (CS) and status epilepticus (SE), which are classified as critical neurological conditions [1]. However, published scientific studies to date lack research in which specific identified seizure types are consistently and quantitatively evaluated in terms of their occurrence and distinguishing characteristics within a unified study population.

Epidemiological studies indicate that the prevalence of epilepsy in the general dog population is approximately 0.6–0.75%, but in breeds such as Border Collies or Belgian Shepherds, the disease occurs more frequently and may exceed 5–10%. This suggests a potentially significant influence of genetic factors on disease development [2, 3]. Despite numerous existing epidemiological studies, there is still a lack of comprehensive studies in which epidemiological, clinical, and diagnostic factors are evaluated together with epilepsy etiology and clinical expression of seizures within a single patient population. In addition, there is limited information in veterinary practice regarding the relationships between different seizure types, laboratory parameters, and etiological factors.

Epilepsy in cats is diagnosed less frequently; however, in contrast to dogs, structural epilepsy, especially in older age, is relatively more common in cats and may account for up to 50% of epilepsy cases [4]. Due to these species differences, epilepsy diagnostics and etiological differentiation in clinical practice require a systematic and standardized diagnostic approach [5]. Despite existing clinical studies, information on the epidemiological and clinical characteristics of feline epilepsy remains limited, and most publications are based on relatively small retrospective patient groups [6, 7]. Studies on feline epilepsy also lack comprehensive complex analysis. In the scientific literature, the relationship between age, neurological status, or cause in epileptic cats is more frequently analyzed, as these factors may influence the occurrence or course of epilepsy; however, there are limited quantitative results regarding changes in specific seizure types during disease progression.

It has been established that CS and SE are common complications of idiopathic epilepsy in dogs and may occur in up to 40–60% of epileptic patients during the course of the disease, and their occurrence is associated with a poorer prognosis and a higher risk of euthanasia or death [8, 9]. It has been determined that dogs with idiopathic epilepsy have a significantly higher risk of developing SE, which may be associated with early onset of seizures or ineffective treatment [10]. With prolonged epileptic activity, secondary metabolic, hemodynamic, and neurotoxic pathological processes develop, which may lead to irreversible neuronal damage and permanent neurological deficits or even death of the animal [11]. It is important to note that blood tests in differential diagnostics are most often used to identify metabolic or reactive causes of epilepsy; however, analysis of routine parameters in relation to different seizure types is rare in the scientific literature.

Determining the cause of epilepsy is one of the most important stages of diagnostics, as treatment strategy, prognosis, and the need for further investigation directly depend on it [5]. Magnetic resonance imaging (MRI) is the most sensitive and specific imaging diagnostic method for identifying structural brain changes associated with the cause of epilepsy, including tumors, inflammation, degeneration, and others [12]. Studies show that structural epilepsy is identified in approximately 20–30% of dogs with epilepsy, and the frequency of structural changes increases in older animals and in the presence of neurological deficits between seizures [13, 14]. Therefore, the International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) [1] emphasizes the importance of applying a standardized epilepsy-specific MRI protocol to ensure reliable etiological diagnosis and to differentiate idiopathic epilepsy from epilepsy caused by structural brain lesions [5, 12]. This means that MRI allows identification of structural brain changes in dogs and cats with epilepsy, which are essential for determining the cause of epilepsy, differential diagnosis, and prognosis evaluation. However, the fact that MRI findings are often normal in cases of idiopathic epilepsy indicates the limitations of standard image analysis in detecting subtle or functional abnormalities. This creates the basis for performing more detailed MRI measurements and morphometric image analysis in epilepsy studies [15, 16].

Antiepileptic treatment is the main method of epilepsy management, and phenobarbital, due to its proven efficacy, availability, and favorable pharmacokinetic profile, remains the first-line drug for epilepsy in dogs and cats [17, 18]. Phenobarbital monotherapy allows complete or significant seizure control in approximately 60–80% of dogs with epilepsy; however, despite treatment, CS or SE may still persist in some patients [18, 19]. Monitoring phenobarbital concentration in the patient's blood is an essential part of

treatment, as due to individual pharmacokinetic differences, this concentration may vary significantly between patients even when similar doses are administered, and insufficient concentration is one of the most common causes of ineffective treatment [17, 20]. Excessively high phenobarbital concentrations may have hepatotoxic effects or cause other adverse effects (sedation, coordination disturbances, etc.). Therefore, regular evaluation of phenobarbital concentration in the blood allows optimization of treatment and reduction of complication risk [21]. Determination of therapeutic phenobarbital concentration enables objective evaluation of treatment effectiveness and its relationship with the clinical expression of epilepsy [18]. However, studies evaluating the relationships between different seizure types and phenobarbital dose and serum concentration are limited.

Electroencephalography (EEG) is the only diagnostic method that allows direct recording of brain electrical activity and objective confirmation of epileptiform activity; therefore, it is justifiably considered the gold standard in epilepsy diagnostics, especially in the evaluation of status epilepticus and non-convulsive seizures [22]. It has been established that in some patients, non-convulsive epileptic activity may persist after clinically controlled seizures, which cannot be detected by routine clinical neurological examination but can be identified by EEG, ensuring a more accurate assessment of brain functional status and treatment effectiveness [23]. However, performing EEG in animals often requires sedation or general anesthesia; therefore, it is important to select sedation protocols that minimally affect epileptiform activity and allow reliable interpretation of results [22].  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists, such as medetomidine or dexmedetomidine, are widely used in veterinary medicine due to their sedative and anesthetic effects. Studies show that they can be safely used in neurological examinations and help suppress neuronal electrical activity. Their clinically significant effect on epileptic activity and control of status epilepticus has been demonstrated [24, 25]. Considering this, the application of EEG together with controlled sedation in clinical practice provides the opportunity to objectively evaluate the effectiveness of epileptic activity suppression and to better understand epilepsy pathogenesis and treatment effects [23, 26]. In veterinary medicine, there is currently a lack of systematic clinical studies evaluating the ability of dexmedetomidine to terminate status epilepticus confirmed by electroencephalographic data; therefore, this area remains relevant and insufficiently studied.

According to the above-mentioned information the aim and objectives of this study were formulated as follows.

## **Aim of the study**

To evaluate the associations between seizure types of epilepsy in dogs and cats with epidemiological factors and etiology, to perform morphometric analysis of brain MRI images in dogs, and to determine the effectiveness of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists during status epilepticus using EEG monitoring.

## **Objectives of the study:**

1. To evaluate the significance of epidemiological factors for the occurrence of epilepsy and its seizure types in dogs and cats.
2. To determine the dominant seizure types at the onset and during the course of the disease in dogs and cats with epilepsy by analyzing clinical and neurological examination data, and to assess the prognostic value of blood tests and their differences during status epilepticus, single generalized, and cluster seizures.
3. To determine the causes of epilepsy in dogs and cats using an epilepsy-specific MRI protocol.
4. To perform morphometric analysis of brain MRI images in dogs with epilepsy without structural brain changes and in healthy dogs, and to evaluate and compare the volumetric parameters of corresponding brain regions.
5. To determine the concentration of the antiepileptic drug phenobarbital used for treatment in the blood of dogs with epilepsy, and to evaluate the relationship between its dose and concentration at T1, T2, and T3 time points, as well as its therapeutic effect.
6. To perform EEG-based analysis of the clinical effectiveness of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist (dexmedetomidine) in controlling status epilepticus in dogs.

## **Scientific novelty of the study**

In this study, within a unified patient population, the relationships between epidemiological, clinical, laboratory, and etiological factors of epilepsy in dogs and cats with different types of epileptic seizures, which have been insufficiently analyzed in the literature to date, were comprehensively evaluated.

In contrast to many studies in which inflammatory and neoplastic epilepsy in dogs and cats are analyzed together as structural epilepsy, in our study they were analyzed separately and revealed a specific etiological difference, showing that inflammation-induced epilepsy is associated with a significantly more severe course (status epilepticus) compared to tumor-induced epilepsy (single generalized seizures). This knowledge provides new

clinical value in differentiating seizure types according to etiology, allows better prediction of seizure severity, and enables more targeted treatment.

Although blood tests are not specific biomarkers of epilepsy, they are critically important in differential diagnostics. Our study newly revealed that changes in blood parameters are statistically significantly more frequent and more pronounced in the status epilepticus groups of dogs and cats compared to single seizures.

Evaluation of the dynamics of phenobarbital dose and concentration during treatment in dogs showed that these parameters are not directly related to the clinical type of seizures. This expands existing knowledge, allowing understanding that individual dosing should be oriented to clinical presentation rather than only seizure type.

Using morphometric analysis of brain MRI images in dogs, subtle structural brain changes were identified for the first time in patients in whom no structural lesions were detected by conventional MRI. Although MRI in clinical practice is sufficient for diagnosing major pathologies, morphometric analysis allows detection of microstructural changes, opening new possibilities for early diagnostics.

In this dissertation, for the first time in veterinary medicine, a systematic analysis of the effects of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists on EEG activity in dogs during cluster seizures and status epilepticus was performed. Until now, fragmented data have dominated in the scientific literature; therefore, this study fills an essential knowledge gap in the field of veterinary epileptology. The originality and scientific value of this study are supported by the fact that clinical suppression of seizures does not always coincide with the cessation of pathological electroencephalographic activity. This insight allows a new interpretation of the pharmacodynamic effect of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine and substantiates the necessity of EEG not only for diagnosis but also for evaluation of therapeutic response. These results form a new methodological basis for further prospective studies and contribute to the development of more advanced epilepsy management strategies.

The results of the dissertation expand existing knowledge on the relationships between epilepsy etiology and clinical expression and substantiate the importance of applying more advanced diagnostic methods in veterinary neurology.

## **2. RESEARCH MATERIALS AND METHODS**

### **2.1. Study design, location, and ethical aspects**

The dissertation was prepared between 2020 and 2025 at the Department of Veterinary Pathobiology of the Veterinary Academy at the Lithuanian University of Health Sciences (Kaunas, Lithuania) and at Dr. L. Kriaučeliūno's Small Animal Clinic (Kaunas, Lithuania) and at the "Aisti" Small Animal Clinic (Vantaa, Finland), (hereinafter referred to as the Animal Clinics).

This study was designed as a prospective clinical observational study in the field of veterinary neurology. The study was conducted in accordance with the Lithuanian animal welfare regulations (No. B1-866, 2012; No. XI-2271, 2012). Approval for the study was obtained from the Veterinary Section of the Bioethics Centre of the Lithuanian University of Health Sciences (Approval No. 2024-BEC3-T-001).

### **2.2. Selection of patient data and inclusion criteria**

To ensure methodological consistency, a uniform diagnostic approach, and data comparability throughout the study period, data from the patients under analysis inclusion / exclusion criteria, data recording protocols, and data collection methods were established and approved prior to patient recruitment. The same criteria were applied in both Animal Clinics.

#### Inclusion criteria for patient enrolment:

- Recurrent unprovoked epileptic seizures confirmed based on medical history and clinical information;
- Availability of clinical and neurological examination data;
- Possibility to perform clinically indicated basic laboratory tests (hematological and biochemical);
- Owner consent to perform clinically necessary additional diagnostic procedures, including sedation, MRI and, where applicable, EEG, as well as consent to use anonymized patient data for scientific research.

#### Exclusion criteria:

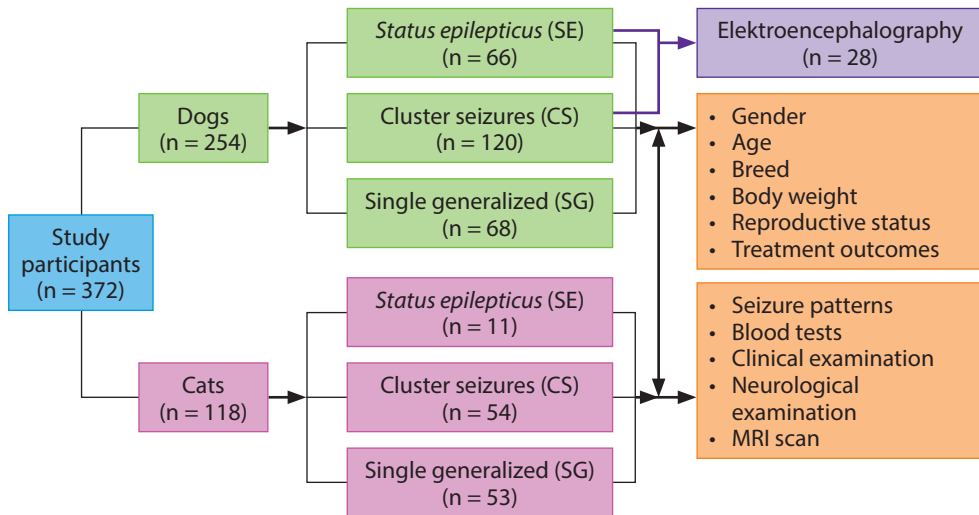
- Seizures classified as acute symptomatic (e.g., due to hypoglycemia, electrolyte imbalance, toxic exposure, or acute systemic diseases);
- Presence of a severe underlying systemic disease significantly increasing the risk of sedation or anesthesia;
- Inability to obtain the minimum required diagnostic dataset according to the approved study protocol.

Dogs and cats presented to the Animal Clinics for neurological evaluation due to suspected or confirmed epileptic seizures were prospectively enrolled in the study. A total of 372 patients were included during the study period, comprising 254 dogs and 118 cats with suspected or diagnosed epilepsy.

All enrolled patients were evaluated using a standardized diagnostic algorithm, including clinical and neurological examination, blood laboratory testing, and, where indicated, MRI. EEG examination and phenobarbital concentration measurement were performed only in a subset of the dogs included in the study.

Patient inclusion was not restricted by breed, gender, or age, provided that the main inclusion criteria were met.

The study enrolment process, patient classification according to seizure types, and the sequence of diagnostic procedures performed are presented in the flowchart (Fig. 2.2.1).



**Fig. 2.2.1.** Flowchart of study patients according to seizure types and statistical comparisons of characteristic differences performed

### 2.3. Evaluation of the suitability of study animal data for scientific analysis

The suitability of patient data for inclusion in the dissertation study was evaluated based on the comprehensive characterization of epileptic seizures approved by IVETF, detailed medical history, and data from clinical and neurological examinations. The aim of this stage was to confirm that the observed and described episodes met the criteria for epileptic seizures, to

assign them to the appropriate seizure type and progression pattern, and to assess the overall clinical and neurological condition of the patient.

### **2.3.1. Classification of epileptic seizures**

Epileptic seizures were characterized based on information provided by owners, clinical history, and, when available, video recordings (e.g., seizure episodes recorded by owners or veterinarians). Seizure evaluation was performed to differentiate epileptic seizures from non-epileptic paroxysmal events and to determine the clinical seizure type.

Seizures were classified according to their clinical presentation following IVETF recommendations (1). A uniform classification was applied to all patients included in the study.

Types of epileptic seizures: single generalized (SG) epileptic seizures, cluster seizures (CS), *status epilepticus* (SE).

### **2.3.2. Collection of medical history and evaluation of seizure dynamics**

Patients included in the study had a detailed medical history collected through owner interviews using a standardized protocol, recording the following information:

- Age of the animal at the onset of the first epileptic seizure;
- Time interval from the first seizure to the beginning of the study;
- Dynamics of seizure frequency (e.g., episodic seizures, gradual increase in frequency, progression to CS or SE);
- Previous (if any) and current antiepileptic treatment, as well as the owner's subjective assessment of treatment effectiveness and changes in seizure patterns over time.

The collected medical history enabled the identification of patients whose seizure patterns changed over time (e.g., from infrequent isolated seizures to frequent cluster episodes or *status epilepticus*) and supported the validity of the subsequent clinical analysis.

### **2.3.3. Clinical examination**

Data obtained during the clinical examination of the analyzed patients were evaluated not as separate quantitative parameters but in an aggregated manner, in order to determine whether the patient's clinical condition was within normal limits or whether at least one clinically significant abnormality was present.

For further analysis, clinical examination results were grouped into two categories: with abnormalities and without abnormalities relative to physiological norms. This grouping was used to assess possible associations between clinical condition and seizure type.

Clinical examination results were evaluated in conjunction with medical history and laboratory findings in order to exclude potential acute metabolic or systemic causes of seizures.

#### **2.3.4. Neurological examination**

Neurological examination was performed in all patients prior to sedation or anesthesia, in accordance with veterinary neurology standards [5]. The examination included assessment of consciousness, behavior, posture and gait, cranial nerve function, postural reactions, spinal reflexes, and sensory responses.

Based on the neurological examination findings, a preliminary neuroanatomical localization of lesions was determined, and it was assessed whether there were indications suggestive of structural pathology of the central nervous system. The results of the neurological examination were used by the clinician to determine the necessity of further diagnostic investigations (MRI, EEG).

Neurological findings were evaluated to determine whether the patient exhibited objectively identifiable neurological abnormalities during the interictal period.

For analysis, neurological examination results were categorized as normal (without pathological findings) or abnormal (with neurological abnormalities). This dichotomous classification was used for statistical analysis to evaluate associations between neurological abnormalities and seizure type. Patients diagnosed with *status epilepticus*, due to the acute and clinically severe nature of their neurological condition, were classified as having neurological abnormalities regardless of other neurological examination findings.

#### **2.4. Blood laboratory tests**

Blood laboratory investigations were performed in the enrolled patients to assess the overall systemic health status of the animal, to differentiate potential metabolic causes of epileptic seizures, and to evaluate parameters relevant for monitoring antiepileptic treatment. Blood samples were collected prior to sedation or anesthesia, in accordance with standard guidelines for veterinary procedures

### **2.4.1. Hematological and biochemical blood analysis**

Blood samples from all patients included in the study (dogs  $n = 254$ , cats  $n = 118$ ) were collected from the cephalic vein (v. *cephalica*) via a peripheral venous catheter or by venipuncture and were analyzed immediately after collection in accordance with the manufacturers' recommendations.

Samples for biochemical analysis were collected into single-use tubes containing lithium heparin and analyzed using an automated biochemical analyzer IDEXX Catalyst One (IDEXX Laboratories, USA) with IDEXX Catalyst Chem 17 multi-parameter reagent kits. The following parameters were measured: alanine aminotransferase (ALT), albumin (ALB), alkaline phosphatase (ALP), amylase (AMYL), gamma-glutamyl transferase (GGT), total protein (TP), total bilirubin (TBIL), calcium (Ca), cholesterol (CHOL), creatinine (CREA), glucose (GLU), lipase (LIPA), symmetric dimethylarginine (SDMA), phosphorus (P), potassium (K) and sodium (Na) ions, urea (UREA), albumins (ALB), globulins (GLOB), and the albumin/globulin ratio (A/G).

Samples for hematological analysis were collected into single-use tubes containing ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) anticoagulant (BD Vacutainer, USA) and analyzed using an automated hematology analyzer IDEXX ProCyte Dx (IDEXX Laboratories, USA). The following parameters were determined: RBC, HTC, HGB, WBC, and PTL.

The obtained laboratory data were evaluated according to the provided reference ranges, taking into account the species of the animal.

In the dissertation, laboratory data were analyzed in a generalized manner by classifying patients into two groups: laboratory parameters within reference ranges and laboratory parameters with clinically significant abnormalities. This classification enabled the assessment of potential associations between detected abnormalities and seizure type.

### **2.4.2. Determination of phenobarbital concentration in blood serum**

Phenobarbital concentration was determined in the blood serum of dogs treated with phenobarbital. The number of feline cases collected during the study period was too small to ensure sufficient statistical analysis; therefore, to avoid misinterpretation, this analysis was performed only in the dog group. Data from feline patients were not included in the analysis of phenobarbital concentration and dose.

Blood samples for this analysis were collected in the same manner as for biochemical testing. Phenobarbital concentration was not measured in all patients during the initial clinical evaluation. In patients not previously

treated with phenobarbital, serum phenobarbital concentration was not assessed at the initial examination. Monitoring of phenobarbital concentration in these patients was initiated only after treatment had been started, i.e., no earlier than 10–14 days after the initiation of phenobarbital therapy or after a dose adjustment, in order to assess the steady-state concentration of the drug in the blood.

In the data analysis of the dissertation, phenobarbital concentration was evaluated at three time points: T1 – at the first measurement of phenobarbital concentration in blood (10–14 days after treatment initiation or dose adjustment); T2 – one month after treatment initiation or dose adjustment; T3 – during long-term follow-up, typically 6–12 months after treatment initiation. If the measured phenobarbital concentration did not fall within the therapeutic range or clinical seizure control was insufficient, the measurement was repeated after dose adjustment following the same time intervals. In patients with stable seizure control and phenobarbital concentrations within the therapeutic range, further monitoring was performed every 6–12 months in accordance with IVETF recommendations.

In the dissertation, phenobarbital concentration results are presented as numerical values in  $\mu\text{mol/L}$ . According to international veterinary epilepsy treatment guidelines, the therapeutic range of phenobarbital concentration was considered to be 65–150  $\mu\text{mol/L}$ . Concentrations below 65  $\mu\text{mol/L}$  were considered subtherapeutic, whereas concentrations above 150  $\mu\text{mol/L}$  were considered above the therapeutic range.

Phenobarbital concentration data ( $n = 62$ ) were used in statistical analysis to determine associations between blood phenobarbital concentration, seizure type, and clinical course.

## **2.5. Sedation and anesthesia protocols for magnetic resonance imaging and / or electroencephalography**

Sedation and anesthesia protocols were selected based on the patients' clinical condition, seizure type, and the nature of the diagnostic procedure, in order to ensure adequate patient immobilization, safety, and quality of the obtained data.

### **2.5.1. Sedation and anesthesia protocol for magnetic resonance imaging**

Prior to MRI, patients were sedated with 5  $\mu\text{g/kg}$  dexmedetomidine hydrochloride (Dexdomitor® 0.5 mg/mL, Orion Pharma, Finland) combined with 0.4 mg/kg butorphanol tartrate (Butomidor® 10 mg/mL, Richter Pharma AG, Wels, Austria), both administered intramuscularly (IM).

Following administration of the sedative agents, patients were kept and monitored in a calm environment until an adequate level of sedation was achieved to safely perform further procedures.

If deeper anesthesia was required, propofol (Propofol® 10 mg/mL, Fresenius Kabi, Sweden) at a dose of 1–4 mg/kg was administered intravenously (IV) for induction of general anesthesia, titrated to achieve a sufficient depth of anesthesia allowing endotracheal intubation.

After intubation, anesthesia was maintained using the inhalational anesthetic sevoflurane (Sevoflurane®, Abbott Laboratories), delivered with 100% oxygen, or, when clinically indicated, with additional bolus doses of propofol throughout the MRI procedure. During the procedure, patients were monitored by assessing vital parameters.

### **2.5.2. Sedation protocol for electroencephalography recording and subsequent MRI**

Sedation of patients undergoing electroencephalography (EEG), as part of the diagnostic and therapeutic algorithm, was performed in cases of CS or SE. Sedation was applied to ensure patient safety, reduce motor activity, and enable high-quality EEG recording.

In these patients, sedation was induced intramuscularly using 10 µg/kg dexmedetomidine hydrochloride (Dexdomitor® 0.5 mg/mL, Orion Pharma, Finland). After administration, patients were kept in a calm environment and monitored until sedation was achieved.

Immediately after the onset of sedation, blood samples were collected for laboratory analysis and EEG electrodes were applied. Electroencephalographic recording was performed using a five-electrode methodology, evaluating brain electrical activity during sedation [104].

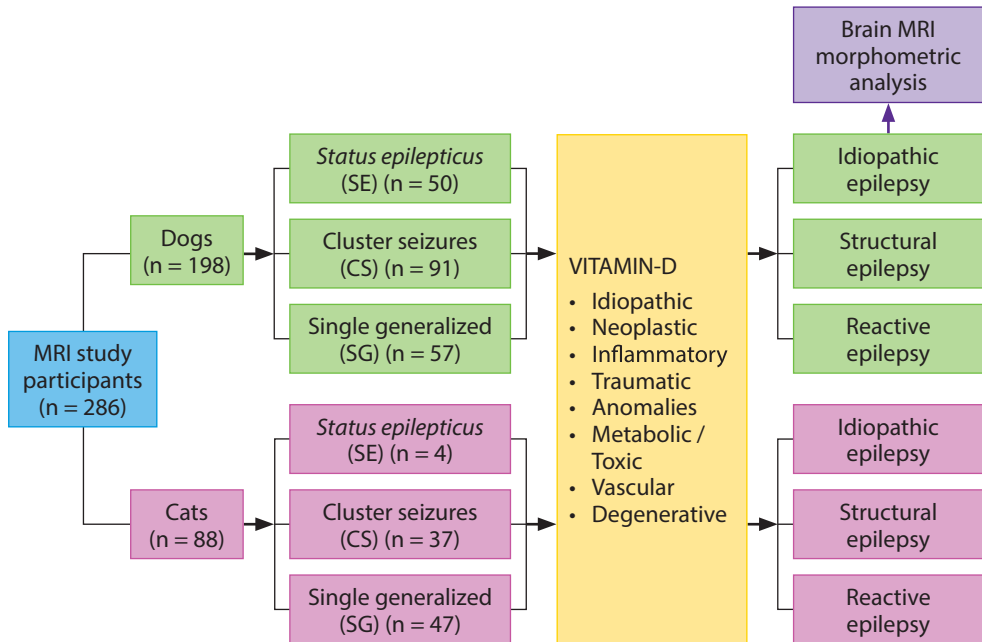
Following EEG recording, according to the clinical antiepileptic treatment protocol, patients received intravenous phenobarbital (5 mg/kg) and levetiracetam (60 mg/kg). If required, depending on the clinical condition, bolus doses of phenobarbital were repeated every 20 minutes.

If, after sedation and administration of antiepileptic drugs, the patient's clinical condition stabilized and there were indications for MRI, general anesthesia was induced intravenously with propofol (1–4 mg/kg; Propofol® 10 mg/mL, Fresenius Kabi, Sweden), titrated to an adequate depth of anesthesia. After endotracheal intubation, anesthesia was maintained throughout the MRI procedure according to the previously described MRI anesthesia protocol.

## 2.6. Magnetic resonance imaging methodology

MRI examinations were performed at the Animal Clinics using open-type magnetic resonance imaging systems, Hitachi Aperto Lucent (0.4 T) and Esaote Vet-MR Grande (0.2 T), applying the same epilepsy-specific imaging protocol [12].

A flowchart illustrating the inclusion of patients in the MRI study, as well as their distribution according to seizure type and final diagnostic categories, is presented in Fig. 2.6.1.



**Fig. 2.6.1.** Flowchart of study patients according to applied imaging diagnostics and classification by seizure type and etiology

### 2.6.1. Magnetic resonance imaging protocol and sequences

The MRI protocol was established in accordance with IVETF recommendations for the evaluation of animals with epilepsy. The following brain imaging sequences were performed:

- T2-weighted (T2W) images in sagittal, dorsal, and transverse planes;
- T1-weighted (T1W) images in the transverse plane before contrast administration;
- FLAIR sequence images in the transverse plane;
- T1-weighted (T1W) images in the transverse plane after contrast administration [12].

For contrast enhancement, a gadolinium-based contrast agent, gadobutrol (Gadovist® 1.0 mmol/mL, Bayer AG, Germany), was administered intravenously at a dose of 0.1 mL/kg.

### **2.6.2. Evaluation of MRI findings and classification of patients according to epilepsy etiology**

MRI, as a second-tier diagnostic modality, was performed to identify structural brain lesions and to differentiate the underlying causes of epilepsy. The examination was conducted in accordance with the recommendations of the International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) [12]. During evaluation, brain structure symmetry, parenchymal signal intensity, ventricular system, subarachnoid spaces, and the presence of focal or diffuse structural abnormalities were assessed.

MRI data from 198 dogs and 88 cats, whose owners consented to MRI examination for determination of epilepsy etiology, were included in this study.

Patients who underwent MRI were classified into three groups according to the IVETF etiological classification of epilepsy:

1. Patients with no structural brain abnormalities detected on MRI were evaluated together with medical history, clinical, and neurological findings and were classified as having idiopathic epilepsy;
2. Patients with structural brain abnormalities detected on MRI were classified as having structural epilepsy;
3. Patients with no structural abnormalities on MRI but with encephalopathy confirmed by blood test results were classified as having reactive epilepsy [1].

Additionally, data from 56 dogs and 29 cats in whom MRI was not performed were included in the study. These patients were classified as having epilepsy of unknown origin, as structural brain pathology could not be assessed.

Furthermore, for all patients, regardless of MRI findings, the VITAMIN D a mnemonic term presenting the causes of epilepsy in a non-random order was applied for differential diagnosis of epileptic seizures, enabling systematic evaluation of possible vascular, inflammatory, traumatic, anomalous, metabolic/toxic, idiopathic, neoplastic, and degenerative causes. This structured diagnostic approach provided the basis for subsequent statistical analysis and interpretation of results.

## **2.7. Methodology of MRI morphometric image analysis**

MRI morphometric measurements were performed to evaluate the volumetric parameters of specific brain structures and their relationships with clinical features, as structural changes visible on MRI that are sufficient for clinical diagnosis are not, from a scientific perspective, adequate to detect subtle microstructural alterations in the brain.

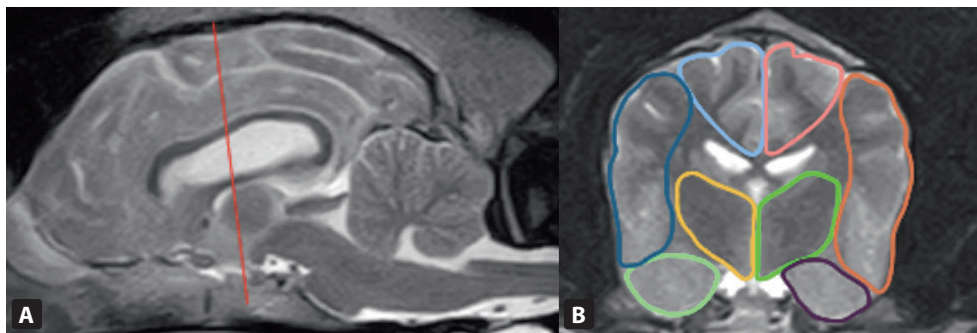
For morphometric analysis, transverse T2-weighted (T2W) MRI brain images from 21 canine patients were used, ensuring sufficient soft tissue contrast for accurate identification of anatomical boundaries. Morphometric analysis of brain MRI images was performed only in patients without any detectable structural abnormalities, who were therefore classified as having idiopathic epilepsy.

The morphometric measurements of the study subjects were compared with those of healthy (control) dogs, in which MRI was performed for reasons unrelated to neurological disorders, such as upper respiratory tract, ear, dental, or other pathologies.

Morphometric analysis of feline MRI images was not included in this dissertation due to methodological limitations related to smaller brain volume, higher risk of segmentation errors in MRI images, and limited applicability of standardized morphometric parameters in the context of feline epilepsy.

### **2.7.1. MRI image analysis software and ROI/VOI principles**

MRI morphometric analysis was performed using the DICOM viewer and measurement software “Horos” (v3.2.6, Horos Project, Annapolis, MD, USA). Relevant regions of interest (ROI) were manually delineated on each slice, and structural volumes were calculated using the volume of interest (VOI) principle, i.e., by summing the measured areas across slices and multiplying them by slice geometry (slice thickness and interslice gap) [65]. (Fig. 2.7.1.1).



**Fig. 2.7.1.1.** Example of brain lobe segmentation in a canine brain MRI image

In the sagittal projection (A), the location of the transverse slice is indicated (red line), while in the transverse projection (B), different brain lobes are delineated using ROI contour.

### 2.7.2. Structures evaluated, measured parameters, and volume calculation

During quantitative analysis, six regions of the forebrain lobes and paired structures (left and right) were evaluated: frontal lobe (*lobus frontalis*), parietal lobe (*lobus parietalis*), temporal lobe (*lobus temporalis*), thalamus (*thalamus*), hippocampus (*hippocampus*), and piriform lobe (*lobus piri-formis*).

Additionally, the following parameters were calculated: total brain volume – for normalization purposes; lobe asymmetry index; and normalized VOI ratio (structure volume / total brain volume), applied to reduce the influence of body weight and brain size differences, as recommended in MRI morphometric methodology [65].

The volume of each evaluated structure was calculated using the slice summation method, taking into account the distance between MRI slices, according to the formula:

$$V = \sum_{i=1}^n A_i \times s,$$

where: V – volume of the structure under evaluation;  
 $A_i$  – ROI area at the  $i$ -th cross-section ( $\text{mm}^2$ );  
 $s$  – distance between cross-sections (mm);  
 $n$  – number of cross-sections.

For calculations, the slice thickness (t) and interslice distance (s) specified in the metadata of each DICOM series were used. When  $s > t$ , the interslice gap was defined as (g), where  $g = s - t$ .

In all MRI examinations, the slice thickness was 3.5 mm, and the interslice distance was 4.0 mm, resulting in an interslice gap of 0.5 mm. The full interslice distance (s) was used for volume calculations, as recommended in MRI morphometric methodology [65].

### **2.7.3. Normalization of brain lobe volumes to total brain volume**

To reduce variability between individuals related to overall brain size, the volumes of individual brain structures were normalized to total brain volume using the normalized VOI ratio formula:

$$VOI_{\text{norm.}} = \frac{V_{\text{structure}}}{V_{\text{brain}}},$$

where:  $VOI_{\text{norm.}}$  – normalized volume;

$V_{\text{structure}}$  – volume of the structure being assessed;

$V_{\text{brain}}$  – total brain volume.

### **2.7.4. Assessment of left–right brain lobe asymmetry**

To evaluate hemispheric asymmetry of brain lobes, a lobe asymmetry ratio was calculated by comparing the volumes of the left and right lobes using the asymmetry ratio formula [60]:

$$AR = \frac{\text{Max} (V_{\text{left}}, V_{\text{right}})}{\text{Min} (V_{\text{left}}, V_{\text{right}})},$$

where: AR – asymmetry ratio;

$V_{\text{left}}$  – volume of the left lobe;

$V_{\text{right}}$  – volume of the right lobe.

Higher values of the asymmetry ratio indicated a more pronounced difference in lobe volumes.

### **2.7.5. Repeated segmentation and volume calculation of MRI structures**

To reduce random error associated with manual segmentation, segmentation and volume calculation of each structure were performed twice, and the final volume value was determined as the arithmetic mean of the two measurements.

Measurement repeatability was assessed by calculating the relative difference (%) between the two measurements using the formula:

$$\Delta (\%) = \frac{|V_1 - V_2|}{V_1 + \frac{V_2}{2}} \times 100,$$

where:  $\Delta$  – relative difference between measurements;

$V_1$  – value of the first volume measurement;

$V_2$  – value of the second volume measurement.

## **2.8. Electroencephalography (EEG) methodology**

EEG was used as an additional functional diagnostic method to objectively evaluate the bioelectrical activity of the brain in patients with epilepsy, particularly in cases of SE.

EEG was integrated into the clinical diagnostic and therapeutic algorithm of epilepsy, meaning that it was applied as part of a comprehensive evaluation together with clinical, imaging, and laboratory findings. EEG was performed only in patients for whom it was clinically indicated and technically feasible (i.e., electrodes could be safely applied without risk to the animal or damage to the equipment). EEG recordings were obtained using the Galileo Be Light Peripheral Configuration EEG system (EBNeuro, Firenze, Italy).

Taking into account that interpretation of EEG data requires a sufficient sample size and a homogeneous study group, in order to avoid unsupported conclusions, the analysis was performed only in the dog group.

### **2.8.1. Indications for EEG and its role in the diagnostic algorithm**

EEG was performed in patients:

1. Diagnosed with *status epilepticus*.
2. In whom evaluation of epileptiform brain activity during sedation was required.
3. In whom EEG could provide additional information for clinical decision-making or objective assessment of seizure termination.

Therefore, EEG was performed prior to MRI in order to:

1. Avoid the influence of inhalational anesthetics on EEG signals.
2. Evaluate brain bioelectrical activity under sedation.
3. Objectively determine whether clinical seizure manifestations correspond to epileptiform activity on EEG recordings.
4. Assess whether epileptic activity in the brain has ceased and, if so, determine the timing of its cessation.

### **2.8.2. Sedation protocol during EEG recording**

To reduce patient motor activity and suppress clinically visible seizure manifestations during EEG recording, sedation with dexmedetomidine hydrochloride was administered at a dose of 10 µg/kg intramuscularly (IM). Patients were not intubated, and inhalational anesthesia was not used. The patient's clinical condition was continuously monitored throughout the procedure.

### **2.8.3. Number and placement of electrodes**

EEG recording was performed using a five-electrode methodology [104]. Electrodes were placed at the following locations:

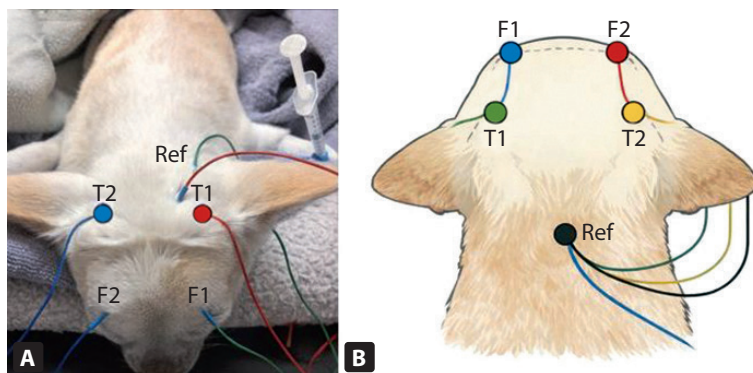
- left frontal region;
- right frontal region;
- left temporal region;
- right temporal region;
- reference/ground electrode at the occipital midline.

Electrode placement was adapted to the anatomical characteristics of the canine skull to ensure bilateral assessment of brain bioelectrical activity. The five-electrode placement scheme is presented in Fig. 2.8.4.1.

### **2.8.4. EEG recording procedure**

EEG recording was initiated as early as possible after the onset of sedation. Spontaneous brain bioelectrical activity was recorded continuously.

During recording, potential changes in brain electrical activity were monitored, with particular attention to the characteristics of baseline EEG activity, the presence or absence of epileptiform discharges, and signal symmetry between the left and right hemispheres.



**Fig. 2.8.4.1.** *Five-electrode placement scheme for electroencephalographic recording*

(A) Clinical EEG recording setup with five electrodes placed on the surface of the dog's head and (B) schematic representation of five EEG electrode placement: left frontal electrode (F1), right frontal electrode (F2), left temporal electrode (T1), right temporal electrode (T2), and reference electrode (Ref).

### 2.8.5. Evaluation of EEG data and criteria

EEG recordings were evaluated visually, considering the characteristics of baseline brain bioelectrical activity, potential artifacts, and the presence of epileptiform discharges. Epileptiform activity was defined as paroxysmal, sudden-onset discharges with clearly distinguishable morphology (e.g., spike–sharp waves, spike–slow wave complexes) that were recurrent and consistently recorded.

When evaluating the effect of sedation, the presence or absence of epileptiform activity after dexmedetomidine administration was recorded, and when epileptiform activity disappeared, the time to its cessation was documented. EEG interpretation was performed in conjunction with clinical information (medical history, seizure type, and clinical condition at the time of EEG recording); however, EEG findings were not used as the sole criterion for determining the underlying cause of epilepsy.

## 2.9. Statistical analysis

Data collection and statistical analysis were performed using Microsoft® Excel 2019 and IBM SPSS Statistics® Edition 29 (2022) software. Descriptive statistics were applied to all variables, calculating frequencies, means and standard deviations (SD), or medians and interquartile ranges (Q1–Q3).

Normality of data distribution was assessed using the Kolmogorov–Smirnov or Shapiro–Wilk test. Quantitative variables that followed a normal distribution are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD). When data did

not follow a normal distribution, results are presented as median, including the range and interquartile range (Q1–Q3).

For inferential statistical analysis, the Chi-square ( $\chi^2$ ) test was used for comparison of categorical variables, and the Mann–Whitney U test or Student's *t*-test was applied for analysis of quantitative data. Pearson or Spearman correlation coefficients were calculated to assess relationships. A 95% confidence interval (CI) was reported, and results were considered statistically significant when  $P < 0.05$ .

### 3. RESULTS

A total of 372 animals were included in the study, comprising data from 254 dogs and 118 cats. No statistically significant differences were found between the data collected and analyzed at different veterinary clinics ( $P > 0.05$ ); therefore, the data from all patients analyzed are combined and analyzed as a single group in the results below.

#### 3.1. Distribution of seizure types in the studied dog and cat populations

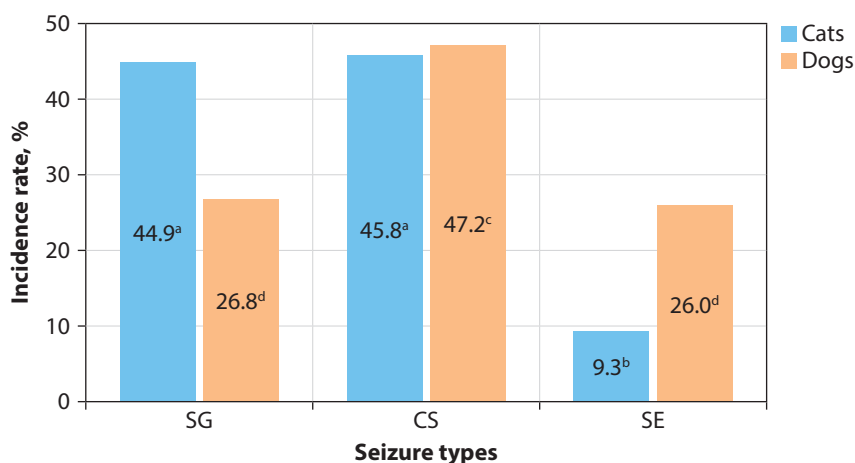
All subjects were classified into three groups according to seizure type: SG, CS, and SE. The distribution of seizure types in dogs and cats is presented in Fig. 3.1.1.

In the dog group, CS were the most common, observed in 47.2% ( $n = 120$ ) of subjects. SG seizures were identified in 26.8% ( $n = 68$ ) of dogs, while SE was observed in 26.0% ( $n = 66$ ) of cases.

In dogs, occurred 1.8 times more frequently than SG seizures ( $P < 0.001$ ) and 1.8 times more frequently than SE ( $P < 0.001$ ). No statistically significant difference was found between the frequencies of SG seizures and SE in the dog group.

In the cat group, CS were also the most common, accounting for 45.8% ( $n = 54$ ). SG seizures were observed in 44.9% ( $n = 53$ ) of cats, whereas SE occurred in only 9.3% ( $n = 11$ ).

CS in cats were 4.9 times more frequent than SE ( $P < 0.001$ ). SG seizures were 4.8 times more frequent than SE ( $P < 0.001$ ). No statistically significant difference was found between the frequencies of SG and CS in cats.



**Fig. 3.1.1.** Comparison of seizure type frequencies between studied animal species

SG – single generalized; CS – cluster seizures; SE – *status epilepticus*. <sup>a</sup> vs <sup>b</sup> –  $P < 0.001$ ; <sup>c</sup> vs <sup>d</sup> –  $P < 0.001$ .

When comparing the distribution of seizure types between dogs and cats, it was found that SG seizures were 1.7 times more frequent in cats ( $P < 0.001$ ), whereas SE occurred 2.8 times more frequently in dogs ( $P < 0.001$ ). No difference was observed in the frequency of CS between dogs and cats.

### 3.2. Frequency of seizure types according to sex and reproductive status

#### 3.2.1. Dogs

Of the 254 epileptic dogs included in the study, 141 (55.5%) were males, of which 69.5% ( $n = 98$ ) were intact and 30.5% ( $n = 43$ ) were neutered. Females comprised 44.5% ( $n = 113$ ) of the sample, of which 63.7% ( $n = 72$ ) were intact and 36.3% ( $n = 41$ ) were spayed.

When evaluating the association between seizure type frequency and sex, no statistically significant differences were identified between males and females. However, SG seizures were 11.8% more frequent and CS 15.0% more frequent in males compared to females. No significant differences were found in the frequency of SE between sexes, although these seizures were 3.0% more frequent in males.

When assessing the association between seizure type frequency and reproductive status, no statistically significant differences were found. However, in reproductively intact dogs (both males and females), SG seizures were observed 20.6% more frequently, CS 33.4% more frequently, and SE 48.7% more frequently compared to neutered or spayed animals.

### **3.2.2. Cats**

Of the 118 epileptic cats included in the study, 63 (53.4%) were females, of which 82.5% (n = 52) were spayed and 17.5% (n = 11) were intact. Males comprised 46.6% (n = 55) of the sample, of which 89.1% (n = 49) were neutered and 10.9% (n = 6) were intact.

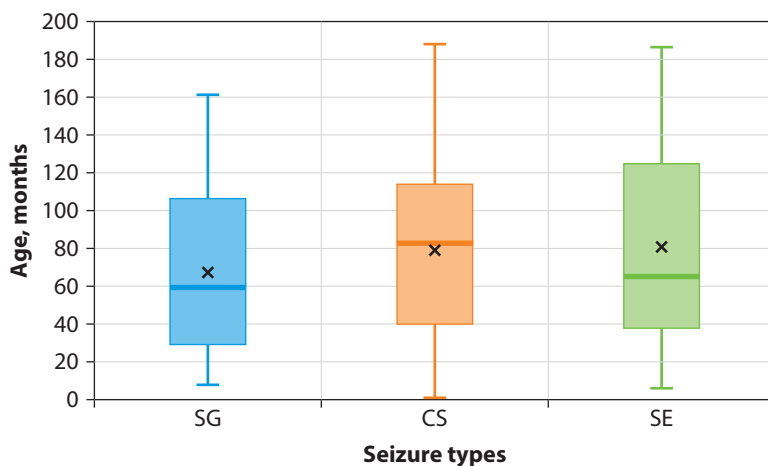
When analyzing the association between seizure type frequency and sex, no statistically significant differences were found between males and females. However, SG seizures were 1.8% more frequent and CS 14.8% more frequent in males than in females. No significant differences were observed in the frequency of SE between sexes, although these seizures were 0.8% more frequent in females, in contrast to the dog group.

When evaluating the association between seizure type frequency and reproductive status, no statistically significant differences were found. However, in reproductively intact cats, SG seizures were observed 15.1% more frequently, CS 11.1% more frequently, and SE 27.3% more frequently compared to neutered or spayed animals.

## **3.3. Frequency of seizure types according to age**

### **3.3.1. Dogs**

The age of dogs at the time of clinical presentation did not differ significantly between seizure type groups when assessed using the Kruskal-Wallis test ( $P > 0.05$ ). The median age of dogs with SG seizures was 59 months (Q1–Q3: 25–111 months), for CS 84 months (Q1–Q3: 43–132 months), and for SE 76 months (Q1–Q3: 40–125 months) (Fig. 3.3.1.1).



**Fig. 3.3.1.1.** *Distribution of age (in months) in dogs according to seizure type*

SG – single generalized; CS – cluster seizures; SE – *status epilepticus*.

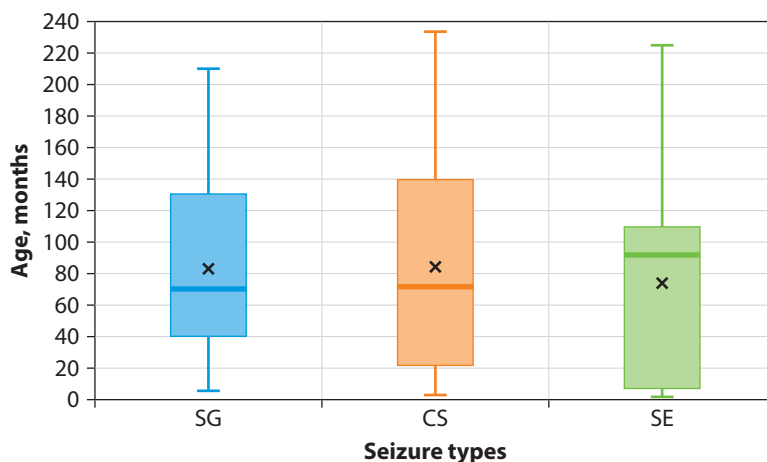
It was found that the highest median age was observed in dogs with cluster seizures, whereas SG seizures were more frequently identified in younger animals. SE occurred in dogs of various ages but was more commonly observed in older individuals.

### 3.3.2. Cats

The age of cats at the time of clinical presentation did not differ significantly between seizure type groups when assessed using the Kruskal-Wallis test ( $P > 0.05$ ).

The median age of cats with SG seizures was 68 months (Q1–Q3: 37–145 months), for CS 70 months (Q1–Q3: 24–138 months), and for SE 92 months (Q1–Q3: 27–120 months) (Fig. 3.3.2.1).

Although no statistically significant differences were found, the highest median age was observed in cats with SE, whereas SG seizures were more frequently identified in younger animals. SE occurred in cats of various ages but was more commonly observed in older individuals.



**Fig. 3.3.2.1.** *Distribution of age (in months) in cats according to seizure type*

SG – single generalized; CS – cluster seizures; SE – *status epilepticus*.

### **3.4. Frequency of seizure types according to body weight of the studied animals**

#### **3.4.1. Dogs**

The median body weight of the studied dogs was 10.95 kg (range 1.70–61.50 kg).

When comparing the frequency of seizure types across different body weight groups, it was found that SG seizures occurred in the heaviest dogs, with a median body weight of 16.45 kg (Q1 = 7.05; Q3 = 25.45). CS were observed in dogs with a median body weight of 12.10 kg (Q1 = 8.40; Q3 = 20.00), whereas SE was identified in the lightest dogs, with a median body weight of 9.85 kg (Q1 = 4.10; Q3 = 19.80).

However, no statistically significant differences in body weight were found between groups of patients with different seizure types.

To further evaluate the relationship between body weight and seizure type, dogs were divided into two groups: those weighing less than 25 kg and those weighing 25 kg or more. This grouping also did not confirm that seizure type is influenced by body weight ( $P = 0.337$ ) (Table 3.4.1.1).

**Table 3.4.1.1.** *Association between body weight in dogs and seizure type*

| Weight group | Single generalized,<br>n (%) | Cluster seizures,<br>n (%) | Status epilepticus,<br>n (%) |
|--------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| ≥ 25 kg      | 50 (73.5)                    | 99 (82.5)                  | 53 (80.3)                    |
| < 25 kg      | 18 (26.5)                    | 21 (17.5)                  | 13 (19.7)                    |

### 3.4.2. Cats

The median body weight of the studied cats was 4.0 kg (range 0.54–9.80 kg).

When evaluating the frequency of seizure types across different body weights, it was found that cats with SG seizures had a median body weight of 4.0 kg (Q1 = 3.5; Q3 = 4.95). Cats with CS also had a median body weight of 4.0 kg (Q1 = 3.5; Q3 = 5.0), whereas SE was observed in cats with lower body weight, with a median of 3.5 kg (Q1 = 3.0; Q3 = 4.9).

However, no statistically significant differences in body weight were found between cat groups with different seizure types.

After grouping cats into two body weight categories (< 5 kg and ≥ 5 kg), no significant association between body weight and seizure type was identified ( $P = 0.871$ ) (Table 3.4.2.1).

**Table 3.4.2.1.** *Association between body weight in cats and seizure type*

| Weight group | Single generalized,<br>n (%) | Cluster seizures,<br>n (%) | Status epilepticus,<br>n (%) |
|--------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| < 5 kg       | 42 (79.2)                    | 41 (75.9)                  | 9 (81.8)                     |
| ≥ 5 kg       | 11 (20.8)                    | 13 (24.1)                  | 2 (18.2)                     |

## 3.5. Influence of breed on the frequency and type of epileptic seizures

### 3.5.1. Dogs

In the studied dog population, 33 different breeds were identified, with mixed-breed dogs being the most common. Among purebred dogs included in the study, the most frequently represented breeds were Chihuahuas, French Bulldogs, Miniature Schnauzers, and Boston Terriers.

Evaluation of seizure type distribution across different breeds did not reveal a clear predisposition of any single breed to a specific seizure type (Table 3.5.1.1). However, it was observed that CS predominated in Miniature Schnauzers, accounting for more than 80% of cases. In breeds such as Finnish Lapphunds, Staffordshire Bull Terriers, and Labrador Retrievers, CS exceeded 50% of cases within the breed.

In mixed-breed dogs, which constituted the largest group, CS were also the most frequently observed. Notably, among representatives of 69 other breeds, CS were also predominant, accounting for more than 48% of cases.

SG seizures were most frequently observed in Boston Terriers (5 out of 11 cases), whereas SE was most commonly identified in Chihuahuas (7 out of 16 cases). However, due to the large number of different breeds and the small sample sizes within individual breed groups, a detailed statistical analysis of associations between breed and seizure type was not performed.

**Table 3.5.1.1.** *Comparison of seizure type frequencies among different dog breeds*

| <b>Breed</b>               | <b>Single generalized, n (%)</b> | <b>Cluster seizures, n (proc.)</b> | <b>Status epilepticus, n (proc.)</b> | <b>Total</b> |
|----------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Mixed breed                | 9 (26.5)                         | 16 (47.1)                          | 9 (26.5)                             | 34           |
| Chihuahua                  | 5 (31.3)                         | 4 (25.0)                           | 7 (43.8)                             | 16           |
| French Bulldog             | 5 (33.3)                         | 7 (46.7)                           | 3 (20.0)                             | 15           |
| Miniature Schnauzer        | 1 (9.1)                          | 9 (81.8)                           | 1 (9.1)                              | 11           |
| Boston Terrier             | 5 (45.5)                         | 3 (27.3)                           | 3 (27.3)                             | 11           |
| Staffordshire Bull terrier | 1 (11.1)                         | 5 (55.6)                           | 3 (33.3)                             | 9            |
| Pug                        | 1 (12.5)                         | 4 (50.0)                           | 3 (37.5)                             | 8            |
| Labrador Retriever         | 2 (28.6)                         | 4 (57.1)                           | 1 (14.3)                             | 7            |
| Finnish Lapphund           | 3 (42.9)                         | 4 (57.1)                           | 0 (0.0)                              | 7            |
| Other 69 breeds*           | 37 (25.9)                        | 69 (48.3)                          | 37 (25.9)                            | 143          |

\*Other breeds – Akita, American Staffordshire Terrier, Australian Kelpie, Australian Shepherd, Barbet, Basenji, Beagle, Bearded Collie, Belgian Shepherd, Bichon Frise, Black Russian Terrier, Bolognese, Border Collie, Border Terrier, Bull Terrier, Cairn Terrier, Cane Corso, Cavalier King Charles Spaniel, Chinese Crested Dog, Chinese Crested Dog (powderpuff variety), Cirneco dell'Etna, Cocker Spaniel, Dachshund, Dachshund (miniature long-haired), Dachshund (wire-haired), Dalmatian, Doberman, Dogue de Bordeaux, English Springer Spaniel, Field Spaniel, Flat-Coated Retriever, German Shepherd, German Spitz (medium), Golden Retriever, Brussels Griffon, Havanese, Siberian Husky, Irish Setter, Italian Greyhound, Jack Russell Terrier, Keeshond (Wolfspitz), Kromfohrlander, Maltese, Miniature Pinscher, Nova Scotia Duck Tolling Retriever, Papillon, Pembroke Welsh Corgi, Pinscher, Poodle, Portuguese Podengo, Portuguese Water Dog, Pumi, Rottweiler, Russian Spaniel, Russian Toy Terrier, Shetland Sheepdog, Soft-Coated Wheaten Terrier, Spanish Water Dog, Spitz, Swedish Vallhund, Tatra Mountain Dog, Tibetan Mastiff, Tibetan Spaniel, Vizsla, West Highland White Terrier, Whippet, White Swiss Shepherd Dog, Yorkshire Terrier.

### 3.5.2. Cats

In the studied cat population, several different breeds were identified; however, the majority consisted of mixed-breed cats. Among purebred cats included in the study, Burmese, British Shorthair, and Maine Coon cats were most frequently represented.

Evaluation of seizure type distribution among different cat breeds did not reveal a clear predisposition of any single breed to a specific seizure type (Table 3.5.2.1). In the mixed-breed group, which was the largest, CS were most frequently observed, whereas SE was the least common.

A relatively higher proportion of SG seizures was observed in British Shorthair and Maine Coon cats, while all three seizure types were recorded in Burmese cats. A detailed statistical analysis of the association between breed and seizure type was not performed due to the wide variety of breeds and the small number of individuals within each breed group.

**Table 3.5.2.1.** *Comparison of seizure type frequencies among different cat breeds*

| Breed             | Single generalized, n (%) | Cluster seizures, n (%) | Status epilepticus, n (%) | Total |
|-------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|-------|
| Mixed breed       | 41 (42.7)                 | 47 (49.0)               | 8 (8.3)                   | 96    |
| British Shorthair | 2 (66.7)                  | 1 (33.3)                | 0 (0.0)                   | 3     |
| Burmese           | 2 (50.0)                  | 1 (25.0)                | 1 (25.0)                  | 4     |
| Maine Coon        | 2 (66.7)                  | 0 (0.0)                 | 1 (33.3)                  | 3     |
| Other breeds*     | 6 (54.5)                  | 4 (36.4)                | 1 (9.1)                   | 11    |

\*Other breeds – Devon Rex, Manx, Norwegian Forest Cat, Ocicat, Persian, Ragdoll, Russian Blue, Sphynx, Siamese, Siberian.

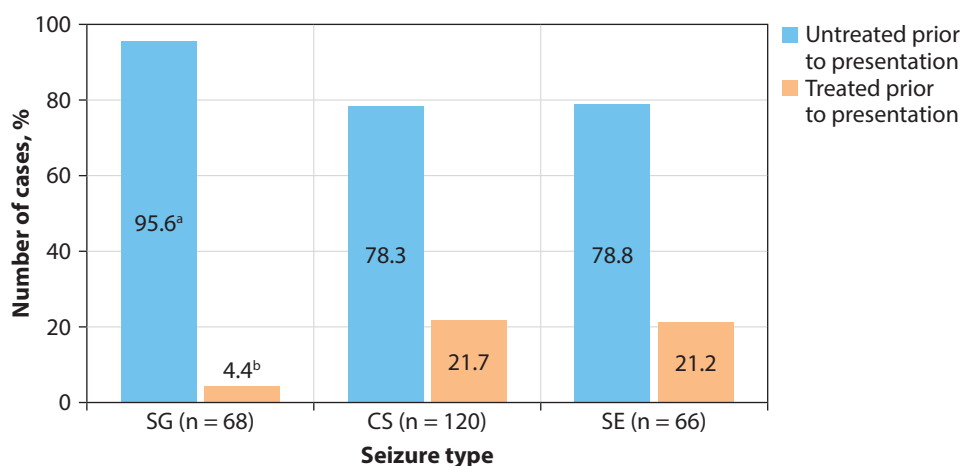
## 3.6. Clinical and laboratory characteristics in dogs with different types of epileptic seizures

### 3.6.1. Seizure types at disease onset and their progression in dogs

The study evaluated whether the epileptic seizure observed in a patient had occurred for the first time at the time of presentation to the clinic or whether the patient had previously received treatment for the same condition. The initial seizure type and its subsequent progression were assessed.

The majority (83.1%) of all dogs included in the study (n = 254) were presented to the clinic for the first time due to epileptic seizures, whereas 16.9% had been previously treated.

In dogs presented for the first time and not previously treated, SG seizures were not only the most common but were also observed 21.7 times more frequently ( $P < 0.005$ ) compared to previously treated patients. CS were also observed 3.6 times more frequently in these dogs compared to previously treated patients. It is noteworthy that in the group of previously treated dogs, CS and SE were already predominant at the time of inclusion in the study (Fig. 3.6.1.1).



**Fig. 3.6.1.1.** Differences in seizure type occurrence in dogs untreated prior to presentation and previously treated before the study visit

SG – single generalized; CS – cluster seizures; SE – *status epilepticus*. <sup>a</sup> vs <sup>b</sup> –  $P < 0.005$ .

Further analysis of seizure progression showed that in 56.4% of patients, seizure type progressed to more severe forms, and progression from CS to SE was statistically significant ( $P < 0.05$ ) (Table 3.6.1.1).

**Table 3.6.1.1.** Changes in seizure type occurrence in dogs at disease onset and at the time of study visit

| Seizure type at disease onset  | Seizure type at the time of study visit | Occurrence, %         |
|--------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
| Focal seizures                 | CS / SG                                 | 55.6% / 44.4%         |
| Single generalized (SG)        | Remained SG → CS → SE                   | 43.5% → 36.7% → 19.7% |
| Cluster seizures (CS)          | Remained CS → SE                        | 73.2% → 26.8%*        |
| <i>Status epilepticus</i> (SE) | Remained SE                             | 100.0%                |

\* –  $p < 0.05$ .

### **3.6.2. Blood laboratory findings in dogs with epilepsy and their distribution across seizure types**

Blood test results were evaluated in all 254 dogs. Deviations from reference values in at least one hematological or biochemical parameter were identified in 16 (6.3%) subjects, whereas in the remaining 238 (93.7%) dogs, laboratory values were within physiological limits.

When comparing the frequency of abnormal blood parameters between seizure type groups, no difference in the overall frequency of abnormalities was observed. However, among dogs with at least one abnormal blood parameter, such changes were significantly more frequent in the SE group compared to other seizure groups ( $P < 0.05$ ). Specifically, the SE group had twice as many cases with abnormal blood parameters compared to the cluster seizure group and ten times more compared to the SG seizure group.

The observed laboratory abnormalities were heterogeneous and included isolated changes in hematological or biochemical parameters; however, no specific parameter was found to be statistically significantly associated with a particular seizure type (Appendix Table 1).

### **3.6.3. Comparative evaluation of clinical examination findings in dogs across seizure types**

Various nonspecific pathological findings were identified during clinical examination, including hyperthermia, hypothermia, changes in mucous membrane color, dehydration, alterations in heart rate or pulse, changes in respiratory rate, abdominal pain on palpation, enlarged lymph nodes, and general weakness. These findings, which were not directly related to epilepsy, were recorded in 7.1% ( $n = 18$ ) of dogs, while in 92.9% ( $n = 236$ ) of patients, clinical examination results were within physiological limits. The detected clinical abnormalities were sporadic and heterogeneous and did not form a consistent clinical pattern.

When evaluated according to seizure type, pathological clinical findings were observed in 15.2% ( $n = 10$ ) of 66 patients in the SE group, 5.9% ( $n = 4$ ) of 68 patients in the SG seizure group, and 3.3% ( $n = 4$ ) of 120 patients in the cluster seizure group.

Pathological clinical findings were significantly more frequent in the SE group compared to other seizure type groups ( $P < 0.05$ ).

### **3.6.4. Comparative evaluation of neurological examination findings in dogs across seizure types**

Pathological neurological findings were identified in 59.1% (n = 150) of dogs, whereas 40.9% (n = 104) had normal neurological examination results.

According to seizure type, pathological neurological findings were present in 83.3% of patients in the SE group (n = 66), 53.3% in the cluster seizure group (n = 120), and 45.6% in the SG seizure group (n = 68). Pathological neurological findings were significantly more frequent in the SE group compared to other seizure type groups ( $P < 0.05$ ).

## **3.7. Clinical and laboratory characteristics in cats with different types of epileptic seizures**

### **3.7.1. Seizure types at disease onset and their progression in cats**

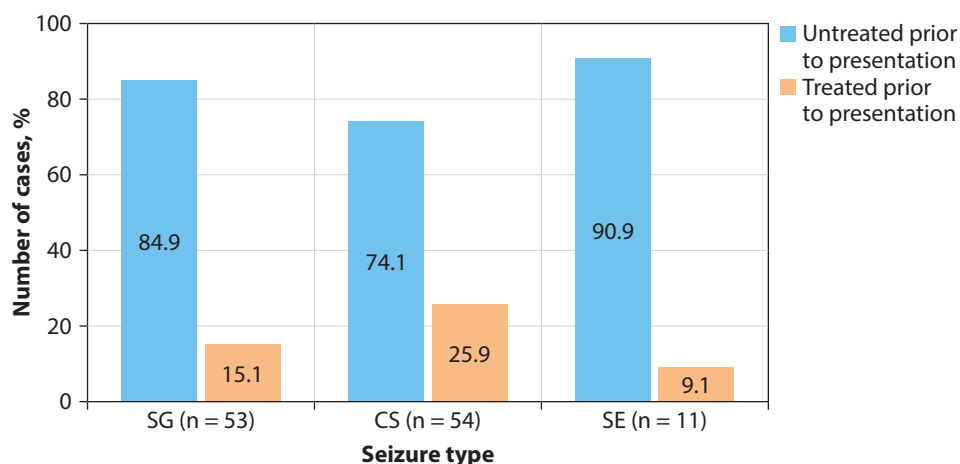
Prior to the study visit, the majority of cats had not been treated for epilepsy. The frequency of previous treatment did not differ significantly between seizure type groups, indicating that prior treatment was not associated with the final seizure type (Fig. 3.7.1.1).

Further analysis of seizure progression showed that in a proportion of patients, seizure type progressed to more severe clinical forms. A significant association was found between the initial seizure type and its subsequent course ( $\chi^2 = 98.42$ ;  $df = 6$ ;  $P < 0.001$ ), indicating that the initial seizure type had prognostic value (Table 3.7.1.1).

The majority of cats experienced generalized epileptic seizures from disease onset, whereas focal onset was less common. However, focal seizures were 1.2 times more likely to progress to SG seizures than to cluster seizures.

In cats in which seizures initially presented as SG seizures, the clinical course was heterogeneous: progression to CS was 15 times more frequent than progression to SE.

The onset of CS was associated with approximately a 15-fold higher likelihood of remaining within the same clinical group than progressing to SE; however, progression to the most severe clinical form, SE, was also observed. In all cases, SE at onset remained unchanged, indicating a stable pattern of severe clinical progression from the very beginning of the disease.



**Fig. 3.7.1.1.** Differences in seizure type occurrence in cats untreated prior to presentation and previously treated before the study visit

SG – single generalized; CS – cluster seizures; SE – *status epilepticus*.

**Table 3.7.1.1.** Changes in seizure type occurrence in cats at disease onset and at the time of study visit

| Seizure type at disease onset | Seizure type at the time of study visit | Occurrence, %         |
|-------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
| Focal seizures                | SG / CS / SE                            | 47.8% / 39.1% / 13.0% |
| Single generalized            | Remained SG → CS → SE                   | 72.4% → 25.9% → 1.7%  |
| Cluster seizures              | Remained CS → SE                        | 93.8% → 6.2%          |
| <i>Status epilepticus</i>     | Remained SE                             | 100.0%                |

### 3.7.2. Blood laboratory findings in cats with epilepsy and their distribution across seizure types

Blood test results were evaluated in all 118 epileptic cats. In the majority of animals (66.1%), hematological and biochemical parameters were within reference ranges; however, deviations from physiological norms in at least one parameter were identified in 33.9% of patients. Among cats with at least one abnormal laboratory parameter, such abnormalities were more frequently observed in the SE group compared to SG and cluster seizure groups. In the SE group, abnormalities were approximately 1.6 times more frequent than in the SG seizure group and 1.4 times more frequent than in the cluster seizure group. No specific parameter was found to be statistically significantly associated with a particular seizure type (Appendix Table 2).

### **3.7.3. Comparative evaluation of clinical examination findings in cats across seizure types**

Various pathological findings were identified during clinical examination in 6.8% (n = 8) of cats, whereas in 93.2% (n = 110) of patients, clinical examination results were within physiological limits. The detected abnormalities were sporadic and heterogeneous and did not form a consistent clinical pattern.

When evaluated according to seizure type, pathological clinical findings were observed in 27.3% of 11 patients in the SE group, 7.5% of 53 patients in the SG seizure group, and 1.9% of 54 patients in the cluster seizure group.

Pathological clinical findings were more frequent in the SE group compared to other seizure type groups ( $\chi^2 = 9.43$ ; df = 2;  $P = 0.009$ ).

### **3.7.4. Comparative evaluation of neurological examination findings in cats across seizure types**

Pathological neurological findings were identified in 52.5% (n = 62) of cats, whereas 47.5% (n = 56) had normal neurological examination results.

According to seizure type, pathological neurological findings were present in 100% of 11 patients in the SE group, 57.4% of 54 patients in the cluster seizure group, and 37.7% of 53 patients in the SG seizure group.

Pathological neurological findings were significantly more frequent in the SE group compared to other seizure type groups ( $\chi^2 = 15.11$ ; df = 2;  $P < 0.001$ ).

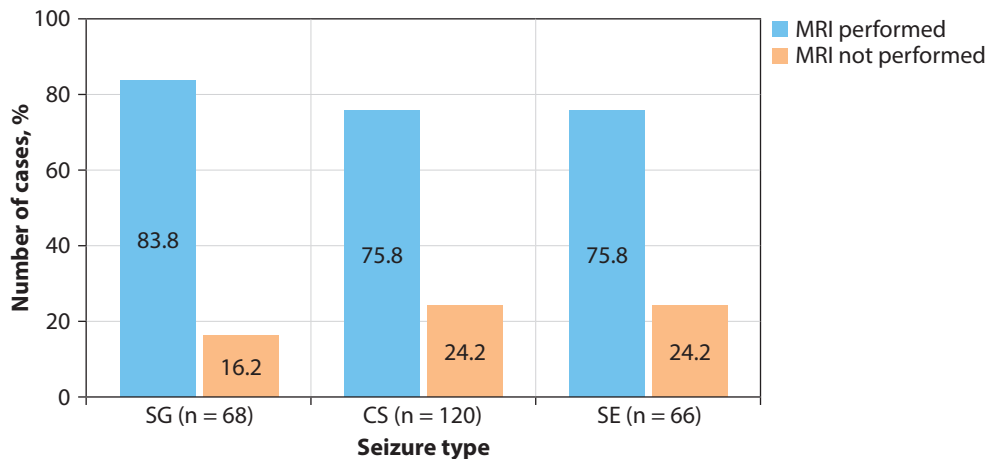
## **3.8. Analysis of MRI-detected changes and their association with epilepsy etiology and seizure type in dogs**

Magnetic resonance imaging (MRI) was performed in 198 (78.0%) of 254 dogs included in the study. The frequency of MRI examinations did not differ significantly between groups of dogs with different seizure types (Fig. 3.8.1).

Structural brain abnormalities were identified in 46.5% (n = 92) of cases, while no pathological changes were detected in 53.5% (n = 106) of cases. The highest number of structural abnormalities was observed in the cluster seizure group (Table 3.8.1).

**Table 3.8.1.** Distribution of structural brain abnormalities in dogs detected by MRI according to seizure type

| Seizure type                   | Number of cases, n | Detected structural brain abnormalities, %<br>(of all cases with identified abnormalities) |
|--------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Single generalized (SG)        | 27                 | 29.3                                                                                       |
| Cluster seizures (CS)          | 37                 | 40.2                                                                                       |
| <i>Status epilepticus</i> (SE) | 28                 | 30.5                                                                                       |
| Total                          | 92                 | 100.0                                                                                      |



**Fig. 3.8.1.** Differences in the frequency of MRI examinations in dogs according to seizure type

SG – single generalized; CS – cluster seizures; SE – *status epilepticus*.

Based on the previously presented results of clinical, laboratory, and neurological evaluation, as well as MRI diagnostic findings, all patients (n = 254) were classified into groups according to the underlying cause of epilepsy (VITAMIN-D classification) (Table 3.8.2).

According to etiology, 45.67% (n = 116) of dogs were classified as having idiopathic epilepsy, 0.78% (n = 2) as reactive (metabolic) epilepsy, and 31.49% (n = 80) as structural epilepsy, which included neoplastic, inflammatory, traumatic/toxic, congenital anomaly, and vascular causes. These types were analyzed either separately or collectively as structural epilepsy in this study.

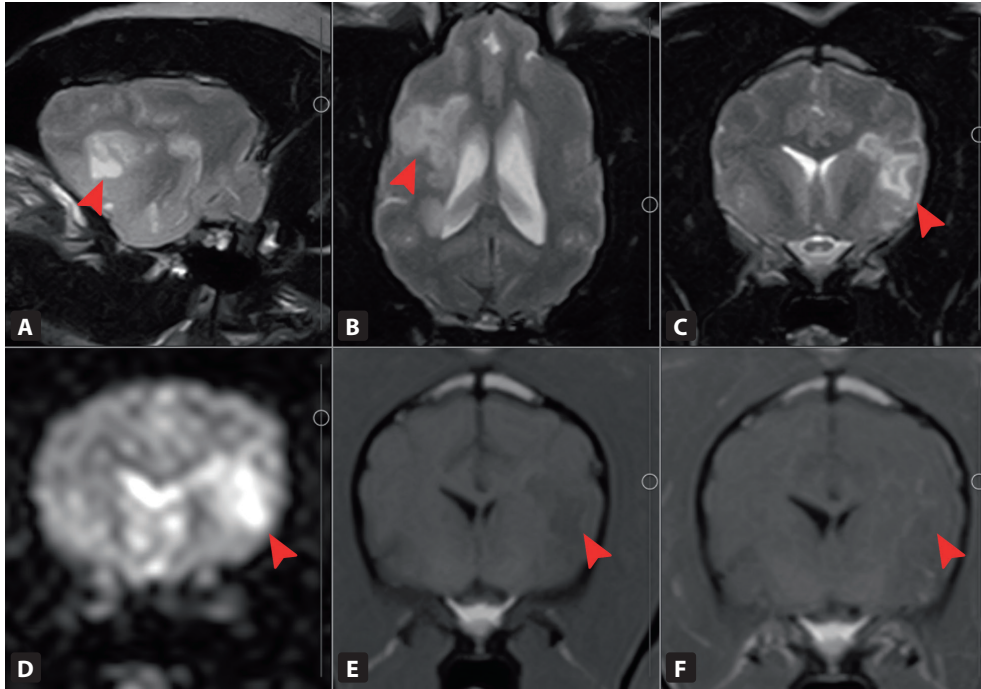
In the remaining 22.0% (n = 56) of cases, the etiology of epilepsy could not be determined, and these cases were therefore classified as epilepsy of unknown origin.

**Table 3.8.2.** *Classification of epilepsy in dogs according to etiology (VITAMIN-D classification)*

| Epilepsy classification according to etiology | Number of cases |       |
|-----------------------------------------------|-----------------|-------|
|                                               | n               | %     |
| Idiopathic                                    | 116*            | 45.7  |
| Unknown origin                                | 56              | 22.1  |
| Neoplastic                                    | 41              | 16.1  |
| Inflammatory                                  | 29              | 11.4  |
| Traumatic                                     | 4               | 1.6   |
| Anomalies                                     | 5               | 2.0   |
| Metabolic / Toxic                             | 2               | 0.8   |
| Vascular                                      | 1               | 0.4   |
| Degenerative                                  | 0               | 0.0   |
| Total                                         | 254             | 100.0 |

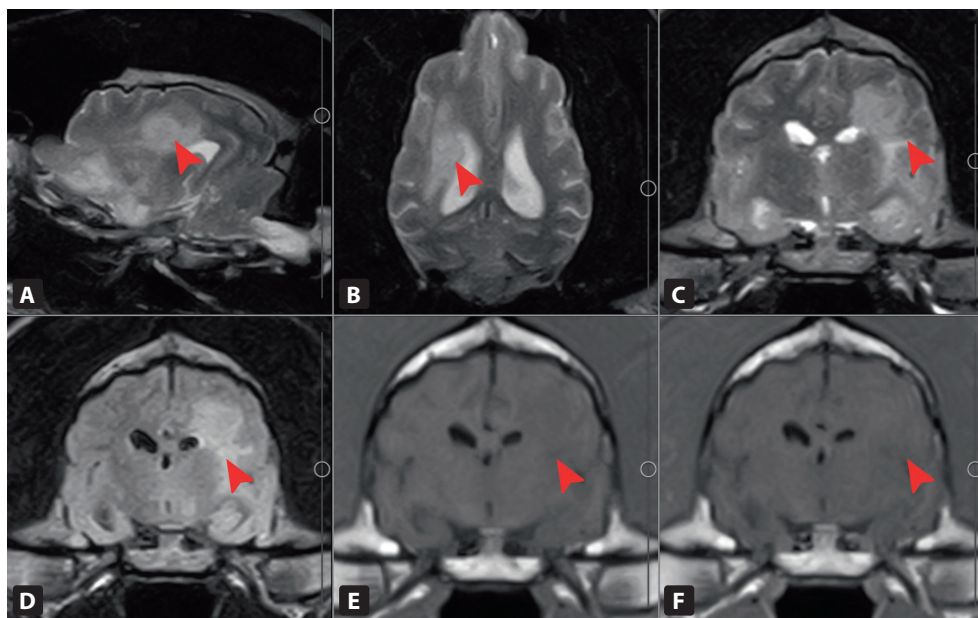
\* –  $P < 0.05$ .

The structural epilepsy group included various pathologies such as ischemic cerebral infarction (Fig. 3.8.2), granulomatous meningoencephalitis (Fig. 3.8.3), necrotizing meningoencephalitis, quadrigeminal cyst, hydrocephalus (Fig. 3.8.4), cerebral concussion/contusion, and primary and metastatic brain tumors.



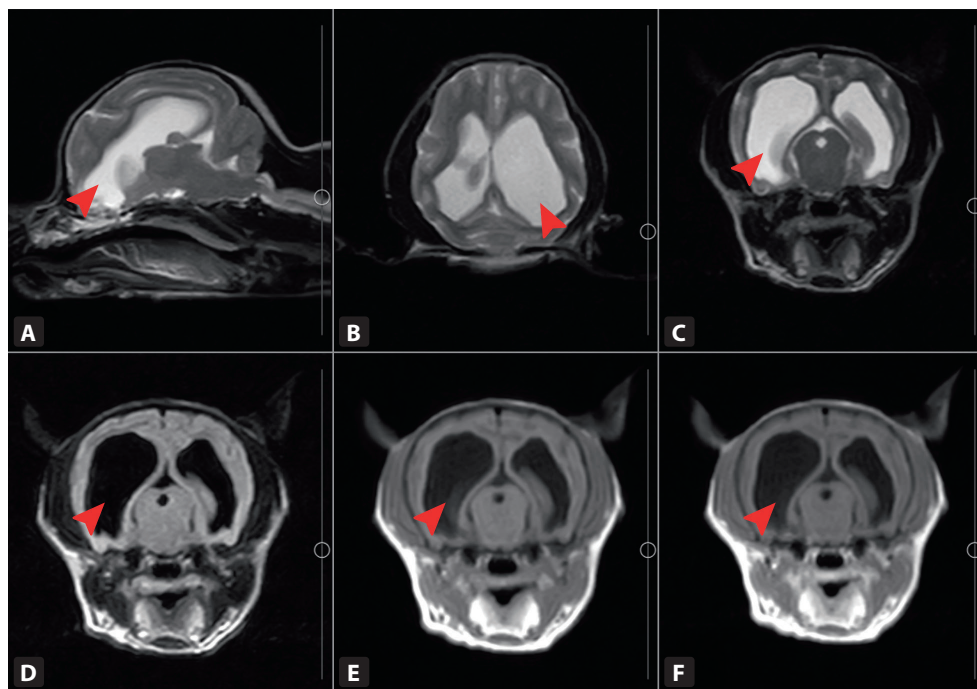
**Fig. 3.8.2.** *Cerebral infarction in a dog on MRI images*

(A) Sagittal T2 projection; (B) dorsal T2 projection; (C) transverse T2 projection; (D) transverse DWI projection; (E) transverse T1 projection; (F) transverse post-contrast T1 projection. The red arrow indicates the location of the lesion in different imaging sequences.



**Fig. 3.8.3.** *Granulomatous meningoencephalitis in a dog on MRI images*

(A) Sagittal T2 projection; (B) dorsal T2 projection; (C) transverse T2 projection; (D) transverse FLAIR projection; (E) transverse T1 projection; (F) transverse post-contrast T1 projection. The red arrow indicates the location of the lesion in different imaging sequences.



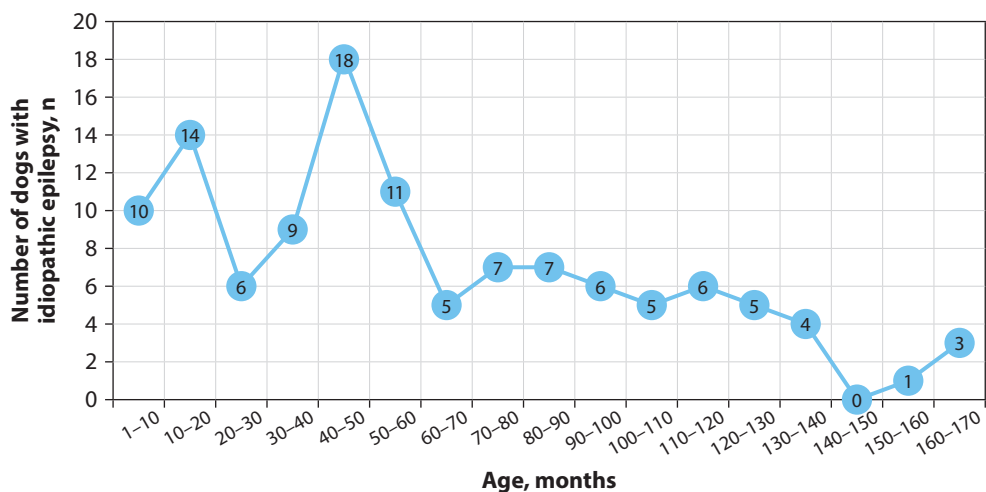
**Fig. 3.8.4.** *Hydrocephalus in a dog on MRI images*

(A) Sagittal T2 projection; (B) dorsal T2 projection; (C) transverse T2 projection; (D) transverse FLAIR projection; (E) transverse T1 projection; (F) transverse post-contrast T1 projection. The red arrow indicates the location of the lesion in different imaging sequences.

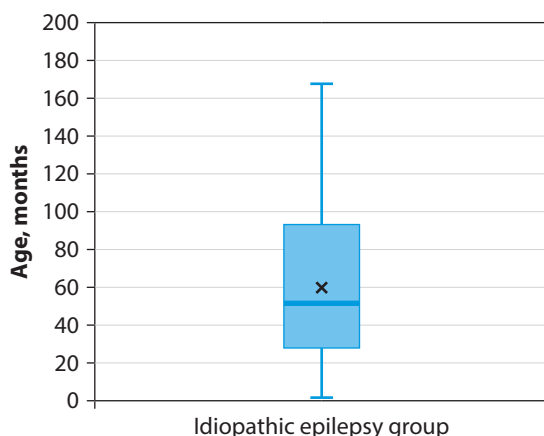
Idiopathic epilepsy occurred approximately 2.8 times more frequently than neoplastic epilepsy and 4 times more frequently than inflammatory epilepsy. Epilepsy of unknown origin was identified twice less frequently than idiopathic epilepsy but more frequently than inflammatory or neoplastic epilepsy (Table 3.8.2).

### **3.8.1. Association between etiology of epilepsy and age in dogs**

The mean age of dogs with idiopathic epilepsy was  $60.6 \pm 41.9$  months, with a median of 52 months (interquartile range – 66 months), ranging from 2 to 168 months. The 95% confidence interval of the mean was 52.9–68.2 months (Figs. 3.8.1.1 and 3.8.1.2).



**Fig. 3.8.1.1.** *Distribution of the number of idiopathic epilepsy cases according to dog age groups*



**Fig. 3.8.1.2.** *Histogram of age distribution of dogs in the idiopathic epilepsy group*

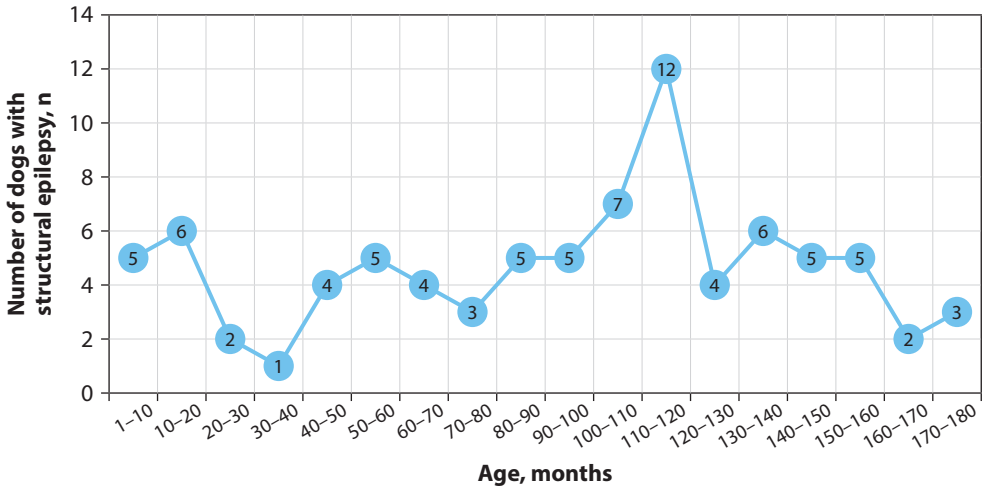
The mean age of dogs with structural epilepsy was  $91.1 \pm 48.1$  months, with a median of 102 months (interquartile range – 74 months), ranging from 1 to 176 months. The 95% confidence interval of the mean was 80.4–101.7 months (Figs. 3.8.1.3 and 3.8.1.4).

Comparison of age between dogs with idiopathic and structural epilepsy revealed a significant difference in age distribution (Kruskal-Wallis test:  $H = 33.79$ ;  $P < 0.001$ ).

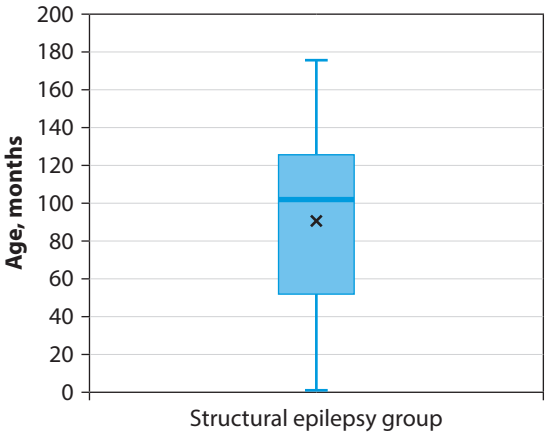
Pairwise comparisons using the Mann-Whitney U test with Bonferroni correction showed that the median age at presentation for dogs with idiopa-

thic epilepsy was 53.0 months (Q1–Q3: 30.0–94.0), whereas for dogs with structural epilepsy it was 113.5 months (Q1–Q3: 91.3–141.3), and for dogs with epilepsy of unknown origin it was 89.0 months (Q1–Q3: 38.0–141.0).

The median age of dogs with idiopathic epilepsy differed significantly both from dogs with structural epilepsy ( $U = 1524.5$ ;  $P < 0.001$ ) and from those with epilepsy of unknown origin ( $U = 1954.5$ ;  $P = 0.005$ ). In contrast, no significant age difference was found between dogs with structural epilepsy and those with epilepsy of unknown origin ( $U = 1350.5$ ;  $P = 0.578$ ).



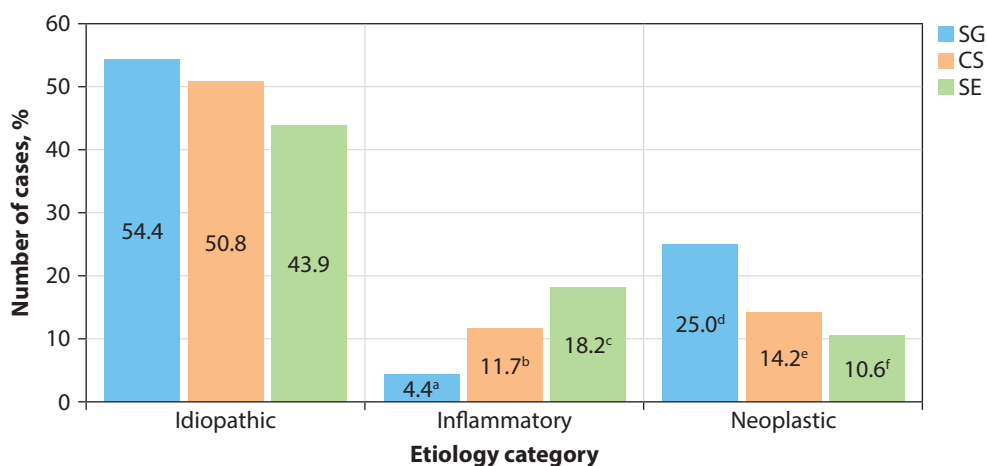
**Fig. 3.8.1.3.** *Distribution of the number of structural epilepsy cases according to dog age groups*



**Fig. 3.8.1.4.** *Histogram of age distribution of dogs in the structural epilepsy group*

When evaluating the association between seizure type and epilepsy etiology, the frequency of idiopathic epilepsy did not differ among SG, CS, and SE seizure groups.

In the inflammatory epilepsy group, SE occurred more frequently than other seizure types ( $P < 0.05$ ), while SG seizures were significantly less frequent ( $P < 0.05$ ) compared to CS and SE. In the neoplastic epilepsy group, the opposite trend was observed compared to the inflammatory group: SG seizures were more frequent ( $P < 0.05$ ), whereas SE was less frequent ( $P < 0.05$ ) (Fig. 3.8.1.5).

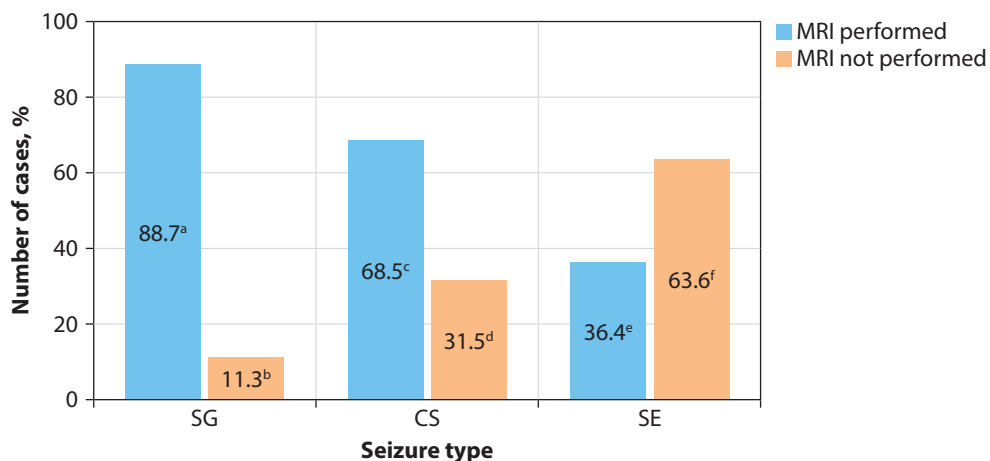


**Fig. 3.8.1.5.** *Distribution of seizure types according to idiopathic, inflammatory, and neoplastic etiology in dogs*

SG – single generalized; CS – cluster seizures; SE – *status epilepticus*. <sup>a</sup> vs <sup>b</sup> and <sup>c</sup>; <sup>c</sup> vs <sup>b</sup> –  $P < 0.05$ ; <sup>d</sup> vs <sup>e</sup> and <sup>f</sup>; <sup>f</sup> vs <sup>e</sup> –  $P < 0.05$ .

### 3.9. Analysis of MRI-detected changes and their association with epilepsy etiology and seizure type in cats

MRI was performed in 88 (74.6%) of 118 cats included in the study. The frequency of MRI examinations differed significantly between groups of cats with different seizure types ( $P < 0.005$ ) (Fig. 3.9.1).



**Fig. 3.9.1.** Differences in the frequency of MRI examinations in cats according to seizure type

SG – single generalized; CS – cluster seizures; SE – *status epilepticus*. <sup>a</sup> vs <sup>b</sup>; <sup>c</sup> vs <sup>d</sup>; <sup>e</sup> vs <sup>f</sup> –  $P < 0.005$ .

Structural brain abnormalities were identified in 15.9% ( $n = 14$ ) of cases, whereas no pathological changes were detected in 84.1% ( $n = 74$ ) of cases. The frequency of structural abnormalities did not differ between seizure type groups. However, the highest absolute number of structural abnormalities was observed in the SG seizure group (Table 3.9.1).

**Table 3.9.1.** Distribution of structural brain abnormalities in cats detected by MRI according to seizure type

| Seizure type                   | Number of cases, n | Detected structural brain abnormalities, % (of all cases with identified abnormalities) |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Single generalized (SG)        | 9                  | 64.3                                                                                    |
| Cluster seizures (CS)          | 2                  | 14.3                                                                                    |
| <i>Status epilepticus</i> (SE) | 3                  | 21.4                                                                                    |
| Total                          | 14                 | 100.0                                                                                   |

Based on the previously presented results of clinical, laboratory, and neurological evaluation, as well as MRI diagnostic findings, all patients ( $n = 118$ ) were classified into groups according to the underlying cause of epilepsy (VITAMIN-D classification) (Table 3.9.2).

A total of 72 cats (61.0%) were classified as having idiopathic epilepsy, 3 cats (2.5%) as reactive epilepsy (metabolic/toxic), and 11.9% ( $n = 14$ ) as structural epilepsy, which included neoplastic, inflammatory, and congenital

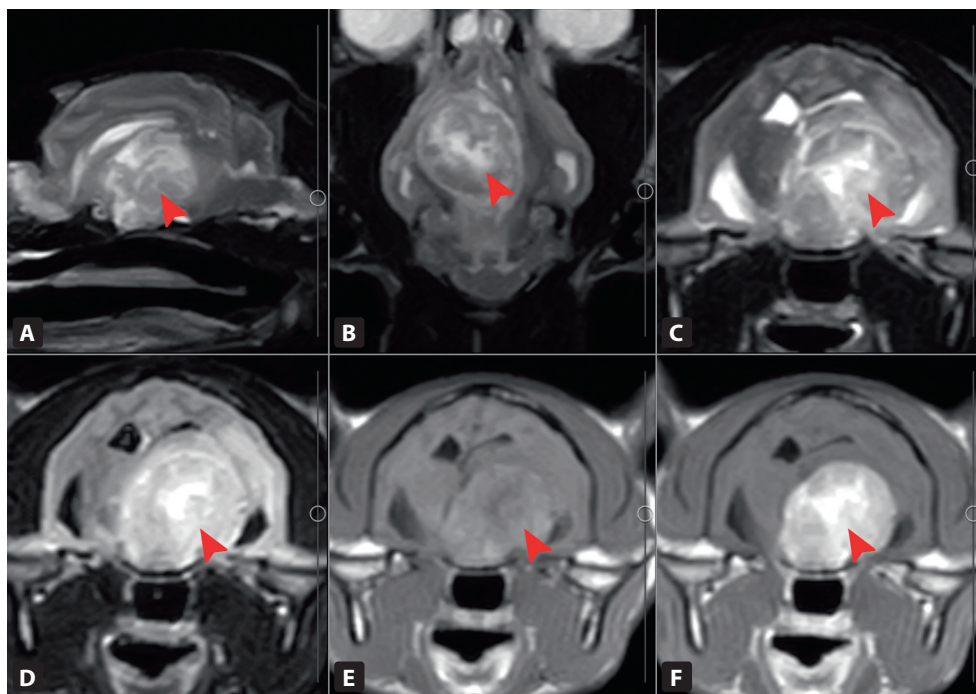
anomaly-related epilepsies. These were analyzed either separately or collectively as structural epilepsy in this study.

In the remaining 24.6% (n = 29) of cases, the etiology of epilepsy could not be determined, and these cases were therefore classified as epilepsy of unknown origin.

The structural epilepsy group included various pathologies such as diffuse ischemic cerebral infarction, meningoencephalitis of unknown origin, cerebral concussion/contusion, and primary and metastatic brain tumors (Fig. 3.9.2).

**Table 3.9.2.** *Classification of epilepsy in cats according to etiology (VITAMIN-D classification)*

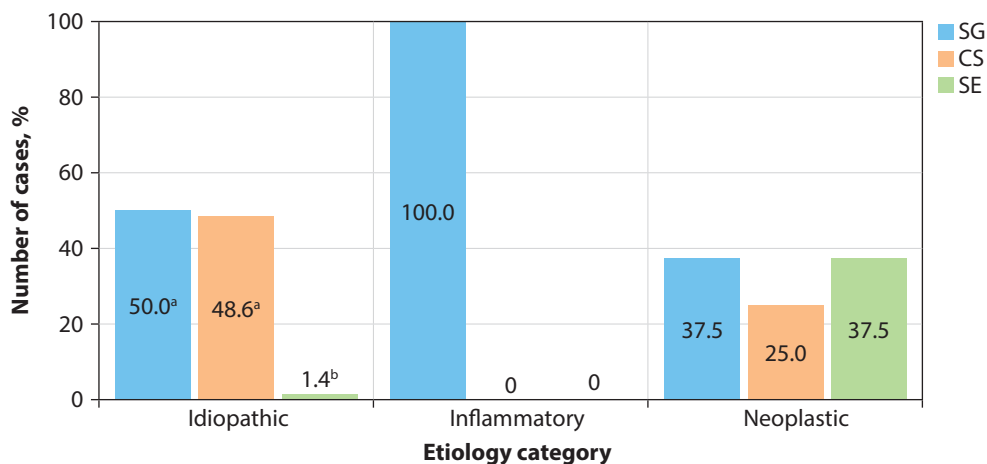
| Epilepsy classification according to etiology | Number of cases |       |
|-----------------------------------------------|-----------------|-------|
|                                               | n               | %     |
| Idiopathic                                    | 72              | 61.0  |
| Unkwon origin                                 | 29              | 24.6  |
| Neoplastic                                    | 6               | 5.1   |
| Inflammatory                                  | 6               | 5.1   |
| Metabolic/Toxic                               | 3               | 2.5   |
| Anomalies                                     | 2               | 1.7   |
| Vascular                                      | 0               | 0.0   |
| Traumatic                                     | 0               | 0.0   |
| Degenerative                                  | 0               | 0.0   |
| Total                                         | 118             | 100.0 |



**Fig. 3.9.2.** *Brain tumor in a cat on MRI images*

(A) Sagittal T2 projection; (B) dorsal T2 projection; (C) transverse T2 projection; (D) transverse FLAIR projection; (E) transverse T1 projection; (F) transverse post-contrast T1 projection. The red arrow indicates the location of the lesion in different imaging sequences.

Idiopathic epilepsy occurred 12 times more frequently than neoplastic and inflammatory epilepsy, and approximately 2.4 times more frequently than epilepsy of unknown origin. Epilepsy of unknown origin was identified approximately 4.8 times more frequently than neoplastic and inflammatory epilepsy (Table 3.9.2, Fig. 3.9.3).

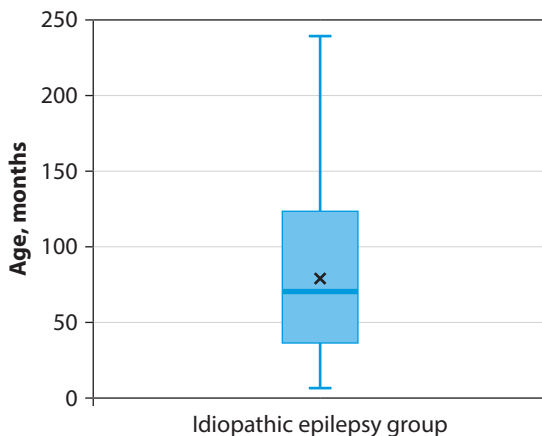


**Fig. 3.9.3.** Distribution of seizure types according to idiopathic, inflammatory, and neoplastic etiology in cats

SG – single generalized; CS – cluster seizures; SE – *status epilepticus*. <sup>a</sup> vs <sup>b</sup> –  $P = 0.006$ .

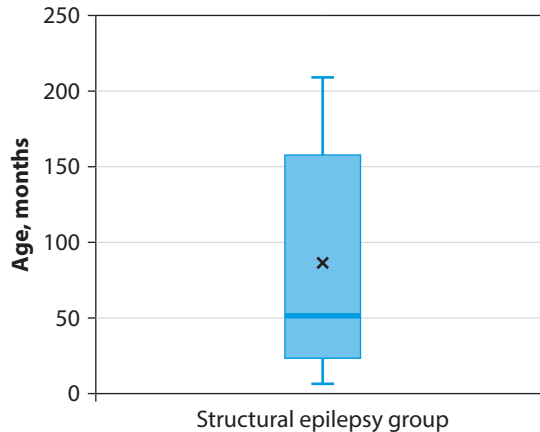
### 3.9.1. Association between etiology of epilepsy and age in cats

The mean age of cats with idiopathic epilepsy was  $67.8 \pm 48.6$  months, with a median of 60 months (interquartile range – 78 months), ranging from 3 to 192 months. The 95% confidence interval of the mean was 56.4–79.2 months (Fig. 3.9.1.1).



**Fig. 3.9.1.1.** Histogram of age distribution of cats in the idiopathic epilepsy group

The mean age of cats with structural epilepsy was  $84.7 \pm 52.3$  months, with a median of 79 months (interquartile range – 88 months), ranging from 4 to 204 months. The 95% confidence interval of the mean was 56.6–112.8 months (Fig. 3.9.1.2).



**Fig. 3.9.1.2.** Histogram of age distribution of cats in the structural epilepsy group

Comparison of age among cats with idiopathic, structural, and epilepsy of unknown origin revealed a statistically significant difference in age distribution (Kruskal–Wallis test:  $H = 12.64$ ;  $P = 0.002$ ).

Pairwise comparisons using the Mann–Whitney U test with Bonferroni correction showed that the median age at presentation for cats with idiopathic epilepsy was 60.0 months (Q1–Q3: 24.0–96.0), whereas for cats with structural epilepsy it was 79.0 months (Q1–Q3: 36.0–124.0), and for cats with epilepsy of unknown origin it was 70.0 months (Q1–Q3: 30.0–120.0).

The median age of cats with idiopathic epilepsy differed significantly from that of cats with structural epilepsy ( $U = 268.5$ ;  $P = 0.004$ ). No significant differences were found between idiopathic and unknown origin groups or between structural and unknown origin groups.

A significant association was identified between seizure type and epilepsy etiology ( $\chi^2 = 14.48$ ;  $P = 0.006$ ).

Idiopathic epilepsy predominated in the SG and cluster seizure groups, accounting for 76.6% ( $n = 36$ ) and 92.1% ( $n = 35$ ) of cases, respectively. In contrast, idiopathic epilepsy was identified in only one cat in the SE group.

Conversely, structural epilepsy was significantly more frequent ( $P < 0.05$ ) in the SE group, where it accounted for 75.0% of cases, compared to 19.1% in the SG seizure group and 5.3% in the cluster seizure group.

Reactive epilepsy was observed only in isolated cases, accounting for 4.3% of SG and 2.6% of cluster seizure groups, and was not identified in any SE cases.

### **3.9.2. Comparison of associations between epilepsy etiology and seizure type in dogs and cats**

A significant association was found between epilepsy etiology groups (idiopathic, structural, metabolic/toxic, and unknown origin) and animal species ( $\chi^2 = 14.85$ ;  $df = 3$ ;  $P = 0.002$ ). Structural epilepsy was more common in dogs (29.9%; 76/254), whereas idiopathic epilepsy was more common in cats (61.0%; 72/118).

The number of metabolic/toxic epilepsy cases did not differ significantly between species. Epilepsy of unknown origin was observed 2.5% more frequently in cats (24.6%; 29/118) than in dogs (22.1%; 56/254), although this difference was not statistically significant ( $\chi^2 = 0.17$ ;  $df = 1$ ;  $P = 0.683$ ).

## **3.10. Treatment outcomes in dogs and cats with epilepsy**

### **3.10.1. Dogs**

Treatment outcomes were determined for 62.2% ( $n = 158$ ) of the 254 dogs included in the study. Among these, seizure control was achieved in 52.5% ( $n = 83$ ) of treated dogs, 13.9% ( $n = 22$ ) required significant treatment adjustments, and 4.4% ( $n = 7$ ) died during treatment.

However, 29.2% ( $n = 46$ ) of dogs were euthanized. Of these, 54.3% ( $n = 25$ ) were euthanized due to poor prognosis (e.g., large brain tumors), and 45.7% ( $n = 21$ ) due to uncontrolled seizures (refractory epilepsy).

Euthanasia was most frequently performed in the SE group ( $P < 0.05$ ) compared to other seizure groups. In the cluster seizure group, the main reason for euthanasia was poor prognosis (63.2%), whereas in the SE group, it was refractory seizures (52.4%). In the SG seizure group, both causes were equally represented (50% each).

The age range of dogs with idiopathic epilepsy that were euthanized was wide: mean age was 53 months, median 40 months, ranging from 12 to 129 months. In dogs with structural epilepsy, the mean age was 94 months, median 108 months, ranging from 1 to 162 months.

### **3.10.2. Cats**

Treatment outcome was known for 35 cats (29.7%) out of 118. Among these, seizure control was achieved in 68.6% of cats, 8.6% were euthanized due to uncontrolled seizures or disease progression, 8.6% required a change

in medication due to adverse effects, 8.6% died during the observation period, and 5.7% required an increase in antiepileptic drug dosage.

When comparing outcomes across seizure types, seizure control was achieved in 66.7% of cats with SG seizures, 77.8% of cats with cluster seizures, and 40.0% of cats with SE.

Euthanasia was most frequently applied in the cluster seizure (11.1%) and SE (20.0%) groups, whereas medication changes due to adverse effects were observed only in the SG seizure group (25.0%). Due to small subgroup sizes, no statistically significant association was found between seizure type and treatment outcome.

### **3.10.3. Comparison of treatment outcomes between dogs and cats**

Comparison of seizure control rates between species showed that seizure control was achieved in 52.5% of treated dogs and 68.6% of treated cats; however, the difference was not statistically significant ( $\chi^2 = 2.37$ ;  $df = 1$ ;  $P = 0.124$ ).

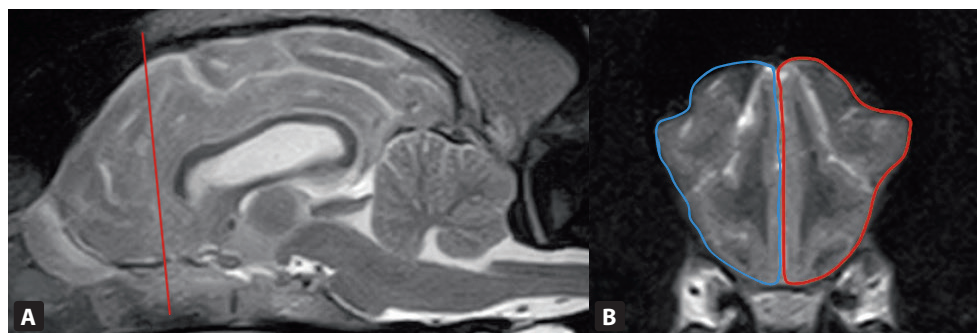
Euthanasia was performed in 29.2% of treated dogs and 8.6% of treated cats, indicating that euthanasia was more frequently applied in dogs ( $\chi^2 = 5.34$ ;  $df = 1$ ;  $P = 0.021$ ).

## **3.11. MRI morphometric analysis of the brain in dogs with idiopathic epilepsy**

MRI morphometric analysis was performed in dogs in which no structural brain abnormalities were detected on magnetic resonance imaging and which were classified into the idiopathic epilepsy group with CS and SE. The obtained results were compared with those of healthy control patients.

### **3.11.1. Morphometric changes in the frontal lobe of dogs with idiopathic epilepsy**

The volumes of the left and right frontal lobes (Fig. 3.11.1.1), total frontal lobe volume, normalized frontal lobe volume, and frontal lobe asymmetry ratio were evaluated.



**Fig. 3.11.1.1.1.** Example of left and right frontal lobe segmentation on a dog brain MRI image

In the sagittal projection (A), the location of the transverse slice is indicated (red line), while in the transverse projection (B), the ROI outlines mark the lobes: red line – left side, blue line – right side.

For comparison between dogs with idiopathic epilepsy and healthy dogs, the Mann-Whitney U test was applied. The normalized frontal lobe volume of the brain differed significantly ( $P < 0.001$ ) between dogs with idiopathic epilepsy and healthy controls.

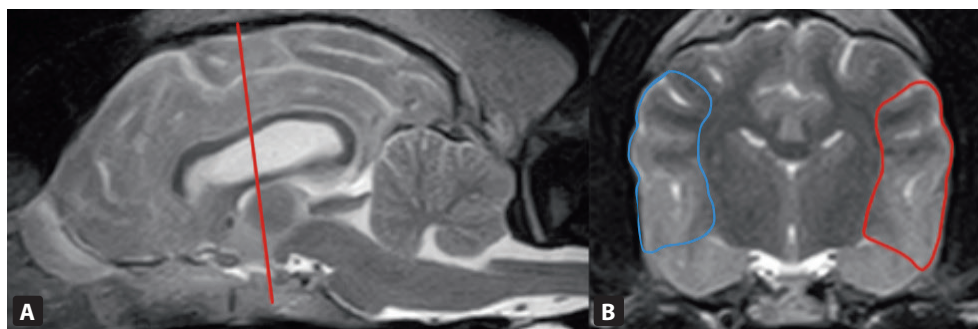
No significant differences were found in the volumes of the left and right lobes, asymmetry ratio, or total frontal lobe volume between diseased and healthy dogs (Table 3.11.1.1).

**Table 3.11.1.1.** Comparison of morphometric parameters of the frontal lobe between dogs with idiopathic epilepsy and healthy dogs

| Parameter, mm <sup>2</sup>      | Idiopathic epilepsy,<br>M (SD) | Healthy dogs,<br>M (SD) | <i>P</i> |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------|----------|
| Left frontal lobe volume        | 46.89 (10.62)                  | 48.01 (6/61)            | > 0.05   |
| Right frontal lobe volume       | 47.15 (10.76)                  | 48.26 (6/77)            | > 0.05   |
| Total frontal lobe volume       | 94.05 (21.37)                  | 96.28 (13/38)           | > 0.05   |
| Normalized frontal lobe volume  | 129.5 (32.69)                  | 168.63 (12/62)          | < 0.001  |
| Frontal lobe asymmetrical ratio | 1.009 (0.008)                  | 1.007 (0.005)           | > 0.05   |

### 3.11.2. Comparison of morphometric changes in the temporal lobe of the brain between dogs with idiopathic epilepsy and healthy dogs

The volumes of the left and right temporal lobes (Fig. 3.11.2.1), total temporal lobe volume, normalized temporal lobe volume, and temporal lobe asymmetry ratio were evaluated.



**Fig. 3.11.2.1.** Example of segmentation of the left and right temporal lobes in a canine brain MRI

In the sagittal projection (A), the location of the transverse slice is indicated (red line), and in the transverse projection (B), the regions of interest (ROI) outlining the lobes are marked: red – left lobe, blue – right lobe.

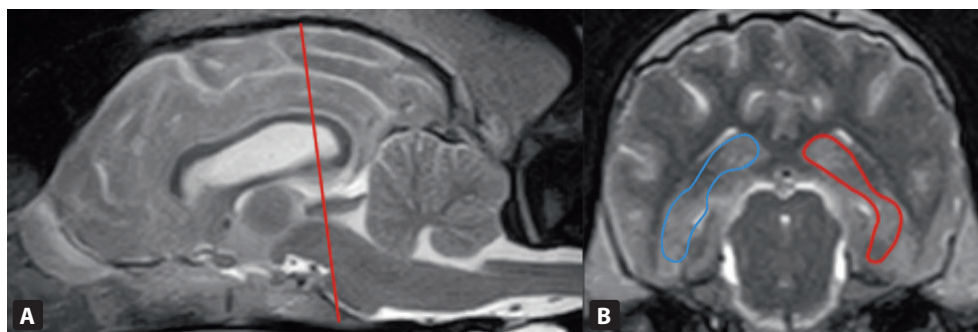
A significant difference in normalized temporal lobe volume was found between dogs with idiopathic epilepsy and the control group ( $P < 0.001$ ). In contrast, no significant differences were observed in the temporal lobe asymmetry ratio, left and right lobe volumes, or total lobe volume between the groups ( $P > 0.05$ ) (Table 3.11.2.1).

**Table 3.11.2.1.** Comparison of temporal lobe morphometric parameters and their statistical significance between dogs with idiopathic epilepsy and healthy dogs.

| Parameter, mm <sup>2</sup>      | Idiopathic epilepsy,<br>M (SD) | Healthy dogs,<br>M (SD) | <i>P</i> |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------|----------|
| Left temporal lobe volume       | 45.30 (8.51)                   | 27.38 (5.11)            | > 0.05   |
| Right temporal lobe volume      | 45.27 (8.48)                   | 27.37 (5.04)            | > 0.05   |
| Total temporal lobe volume      | 90.57 (16.99)                  | 54.76 (10.15)           | > 0.05   |
| Normalized temporal lobe volume | 122.48 (15.68)                 | 95.81 (12.78)           | < 0.001  |
| Temporal lobe asymmetry ratio   | 1.003 (0.003)                  | 1.004 (0.003)           | > 0.05   |

### 3.11.3. Morphometric changes of the hippocampus in dogs with idiopathic epilepsy

The volumes of the left and right hippocampus (Fig. 3.11.3.1), total hippocampal volume, normalized hippocampal volume, and hippocampal asymmetry ratio were evaluated.



**Fig. 3.11.3.1.** Example of segmentation of the left and right hippocampus in a canine brain MRI

In the sagittal projection (**A**), the location of the transverse slice is indicated (red line), and in the transverse projection (**B**), the regions of interest (ROI) outlining the structures are marked: red – left side, blue – right side.

The hippocampal asymmetry ratio ( $P = 0.006$ ), as well as the morphometric parameters of the left, right, and total hippocampal volumes ( $P < 0.01$ ), were significantly different between dogs with idiopathic epilepsy and healthy dogs. In contrast, no significant difference was observed in the normalized hippocampal volume between the groups (Table 3.11.3.1).

**Table 3.11.3.1.** Comparison of hippocampal morphometric parameters between dogs with idiopathic epilepsy and healthy dogs

| Parameter, mm <sup>2</sup>    | Idiopathic epilepsy,<br>M (SD) | Healthy dogs,<br>M (SD) | <i>P</i> |
|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------|----------|
| Normalized hippocampal volume | 18.8 (4.22)                    | 16.46 (2.11)            | > 0.05   |
| Hippocampal asymmetry ratio   | 1.16 (0.16)                    | 1.04 (0.03)             | 0.006    |
| Left hippocampal volume       | 8.79, (2.57)                   | 6.01 (1.36)             | 0.003    |
| Right hippocampal volume      | 8.83 (2.64)                    | 6.01 (1.49)             | 0.004    |
| Total hippocampal volume      | 17.63 (4.88)                   | 12.02 (2.85)            | 0.003    |

### 3.11.4. Morphometric changes in the thalamus, piriform, and parietal lobes in dogs with idiopathic epilepsy

After performing morphometric analysis of the thalamus, piriform, and parietal lobes, and comparing the normalized volumes and asymmetry ratios of these regions between dogs with idiopathic epilepsy and healthy controls, no significant differences were identified between the groups. Therefore, the morphometric results are presented in a summarized form (Table 3.11.4.1).

**Table 3.11.4.1.** Comparison of morphometric parameters of the parietal lobe, piriform lobe, and thalamus between dogs with idiopathic epilepsy and healthy subjects

| Structure       | Parameter, mm <sup>2</sup> | Idiopathic epilepsy, M (SD) | Healthy dogs, M (SD) | P     |
|-----------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------|-------|
| Parietal lobe   | Normalized volume          | 63.29 (8.82)                | 61.44 (8.81)         | 0.567 |
|                 | Asimmetry ratio            | 1.01 (0.009)                | 1.007 (0.001)        | 0.176 |
| Piriform lobe   | Normalized volume          | 16.77 (2.87)                | 16.06 (1.67)         | 0.511 |
|                 | Asimmetry ratio            | 1.02 (0.01)                 | 1.025 (0.03)         | 0.601 |
| Thalamic region | Normalized volume          | 35.24 (5.89)                | 36.77 (3.42)         | 0.148 |
|                 | Asimmetry ratio            | 1.02 (0.01)                 | 1.039 (0.03)         | 0.074 |

### 3.12. Monitoring of phenobarbital use in the treatment of epilepsy in dogs

The analysis of phenobarbital dosing and serum concentration monitoring was performed in dogs in which phenobarbital blood concentration had been measured at least once (n = 62).

#### 3.12.1. Determination of phenobarbital dose according to seizure type

Initial and maintenance phenobarbital doses (mg/kg) were compared between dogs with single SG, CS, and SE. Both initial and maintenance phenobarbital doses did not differ significantly among the SG, CS, and SE groups when evaluated using the Kruskal-Wallis test (Table 3.12.1.1).

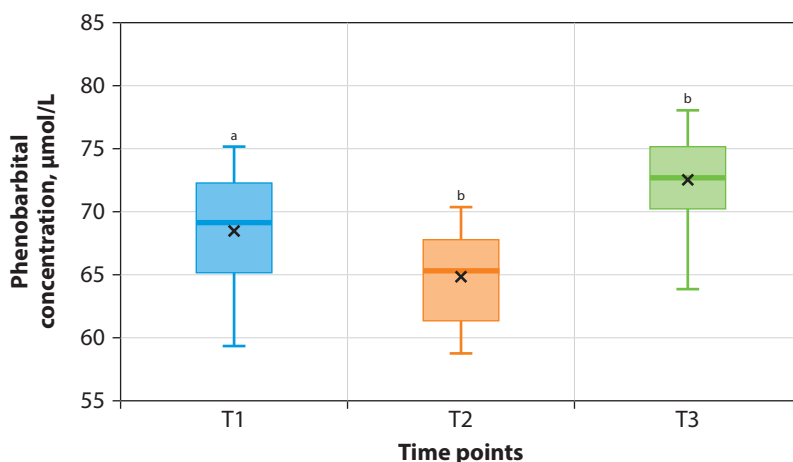
**Table 3.12.1.1.** Phenobarbital dose (mg/kg) according to seizure type

| Phenobarbital dose, mg/kg | Single generalized (n = 42), M (SD) | Cluster seizures (n = 14), M (SD) | Status epilepticus (n = 6), M (SD) |
|---------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Initial dose              | 2.12 (0.44)                         | 2.21 (0.71)                       | 2.15 (0.37)                        |
| Maintenance dose          | 2.27 (0.63)                         | 2.77 (1.04)                       | 2.37 (0.58)                        |

### 3.12.2. Dynamics of phenobarbital concentration changes in the blood of patients with epilepsy

Phenobarbital blood concentrations were evaluated at three time points: at the first follow-up assessment 10–14 days after treatment initiation (T1), one month after treatment initiation or dose adjustment (T2), and 3–4 months after treatment initiation (T3).

Paired measurements analysis using the Wilcoxon signed-rank test showed that phenobarbital concentration increased significantly from T1 to T2 ( $P = 0.022$ ) and from T1 to T3 ( $P = 0.007$ ). In contrast, no statistically significant difference was observed between T2 and T3 measurements (Fig. 3.12.2.1).



**Fig. 3.12.2.1.** Differences in phenobarbital blood concentrations at different monitoring time points (T1–T3)

<sup>a</sup> vs <sup>b</sup> –  $P < 0.05$ .

The distribution of phenobarbital concentrations across different seizure type groups (SG, CS, and SE) did not differ significantly at any time point (Table 3.12.2.1).

**Table 3.12.2.1.** Dynamics of phenobarbital concentrations at T1, T2, and T3 according to seizure type

| Time point | n  | Single generalized, M (SD) | n  | Cluster seizures, M (SD) | n | Status epilepticus, M (SD) | P       |
|------------|----|----------------------------|----|--------------------------|---|----------------------------|---------|
| T1         | 43 | 71.44 (28.32)              | 14 | 59.99 (37.92)            | 5 | 58.88 (42.30)              | > 0.327 |
| T2         | 21 | 67.40 (30.18)              | 6  | 60.95 (9.01)             | 2 | 64.60 (42.00)              | > 0.963 |
| T3         | 13 | 74.12 (32.52)              | 5  | 67.80 (25.76)            | 1 | 95.00                      | > 0.856 |

### 3.12.3. Evaluation of the correlation between phenobarbital dose and blood concentration at T1, T2, and T3 time points

When assessing the relationship between maintenance phenobarbital dose (mg/kg) and blood phenobarbital concentration, a significant positive correlation was identified only at the T3 time point ( $r = 0.56$ ;  $P = 0.013$ ). No statistically significant correlation between dose and blood concentration was observed at T1 and T2 ( $P > 0.05$ ).

### 3.12.4. The impact of phenobarbital dose adjustment and blood concentration on epilepsy treatment outcome

The frequency of dose adjustments did not differ among the SG, CS, and SE seizure groups. Dogs that underwent dose adjustment during treatment had a lower frequency of uncontrolled seizures compared to those whose dose was not adjusted. A significant association was found between the fact of phenobarbital dose adjustment and treatment outcome ( $P = 0.049$ ).

Treatment outcome (seizure-free, controlled seizures, uncontrolled seizures) did not differ significantly according to phenobarbital blood concentration or seizure type (SG, CS, and SE). No significant differences were observed between controlled (including seizure-free) and uncontrolled cases in relation to initial and maintenance phenobarbital dose or phenobarbital blood concentrations at T1, T2, and T3 time points ( $P > 0.05$ ).

## 3.13. Management of status epilepticus in dogs using $\alpha_2$ -adrenergic receptor agonists, and evaluation and confirmation of clinical efficacy via EEG

EEG was performed in 28 dogs presenting with complicated seizure forms (CS and SE). CS accounted for 64.3% ( $n = 18$ ), and SE for 35.7% ( $n = 10$ ) of cases.

According to etiology, 67.9% of cases were classified as idiopathic epilepsy, 21.4% as structural epilepsy, and 10.7% as epilepsy of unknown origin.

### **3.13.1. Duration of EEG recordings and recording conditions**

EEG recording duration was documented for all 28 patients. The median EEG recording duration was 21.1 minutes (Q1 = 20.3; Q3 = 26.0), ranging from 4.1 to 44.8 minutes. According to the Mann–Whitney test, EEG recording duration did not differ significantly between the CS and SE groups.

### **3.13.2. Detection of epileptiform activity**

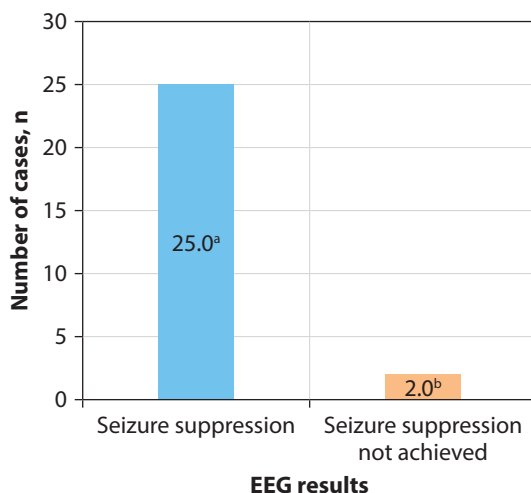
Epileptiform or seizure-type electrical activity was identified in 85.7% ( $n = 24$ ) of the examined dogs. Epileptiform activity was recorded in 83.3% ( $n = 15$ ) of CS cases and 90.0% ( $n = 9$ ) of SE cases. Fisher's exact test showed no significant difference between the groups.

Of the 24 dogs with epileptiform activity, 62.5% ( $n = 15$ ) were classified as idiopathic epilepsy, 25.0% ( $n = 6$ ) as structural epilepsy, and 12.5% ( $n = 3$ ) as epilepsy of unknown origin. No statistically significant differences were found between etiological groups.

### **3.13.3. Evaluation of the effectiveness of SE suppression using $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine assessed by EEG**

During EEG recording, or immediately after its initiation, sedation with  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists was administered. The clinical course of seizures was evaluated in 27 dogs. Suppression of clinical seizure activity during sedation was observed in 92.6% of patients. The 95% confidence interval for this proportion was 76.0–98.2%.

The frequency of clinical seizure suppression was significantly higher than the expected 50% probability level (binomial test,  $P < 0.001$ ) (Fig. 3.13.3.1).



**Fig. 3.13.3.1.** *Effectiveness of sedation induced by  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in suppressing epileptic seizures during EEG recording*

<sup>a</sup> vs <sup>b</sup> –  $P < 0.001$ .

Seizure control during the follow-up period was not achieved in 7.4% of patients ( $n = 2$ ); one animal died due to respiratory failure that developed during sedation, and the other was euthanized.

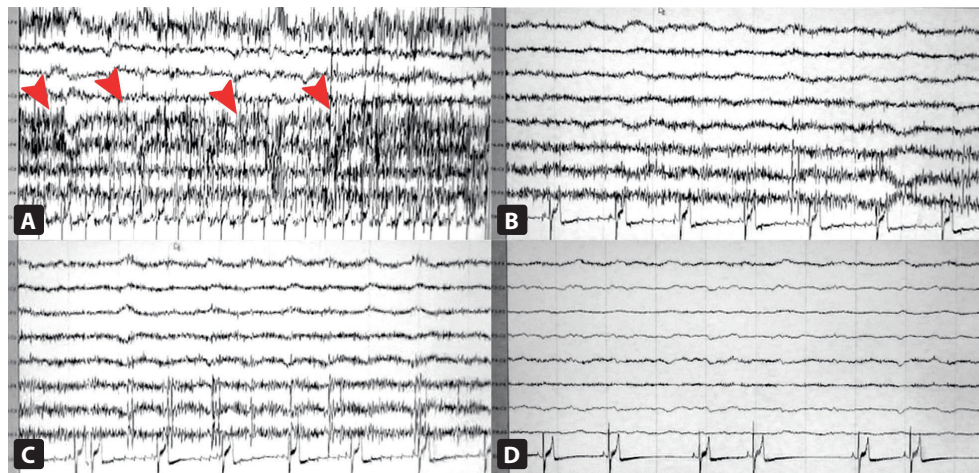
Among the 25 patients in whom clinical seizure suppression was achieved during sedation, seizures recurred in 32.0% of cases within days to weeks after EEG examination (from 1 day to 5 weeks). In the remaining 68.0% of patients, no seizures were observed during the follow-up period.

Quantitative evaluation of changes in epileptiform activity during EEG recording under sedation with  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists was possible in 32.0% of patients. Suppression or complete disappearance of epileptiform activity after administration of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist was observed in 3 out of 8 dogs (37.5%), while epileptiform activity persisted or reoccurred in 4 out of 8 dogs (50.0%). In one case (12.5%), only clinical seizure suppression was observed, which did not allow reliable assessment of EEG activity changes.

In cases where both the exact time of drug administration and the onset of epileptiform activity suppression could be determined ( $n = 2$ ), the latency of suppression was 6 minutes and 2–4 minutes.

In one case, epileptiform activity was recorded on EEG 16 minutes after administration of the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist. In another patient, both epileptiform and clinical motor seizure activity were terminated only after administration of propofol.

Changes in epileptiform activity on EEG before (A) and after (B) suppression with  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists are presented in Fig. 3.13.3.2.



**Fig. 3.13.3.2.** *Changes in electroencephalographic activity in a dog during an epileptic seizure and after seizure termination*

(A) Fragment of the EEG recording showing epileptiform activity with spike and sharp wave complexes (red arrows). (B) and (C) EEG recording fragments after sedation induced by an  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist, demonstrating suppression of epileptiform activity. (D) Complete disappearance of epileptiform activity.

## CONCLUSIONS

1. Idiopathic epilepsy occurred more frequently than structural epilepsy in younger dogs ( $P < 0.001$ ). During the course of the disease, a significant progression of cluster seizures to status epilepticus was observed ( $P < 0.05$ ), while sex, reproductive status, breed, and body weight of dogs and cats did not have a significant influence on the occurrence of epilepsy and its seizure types.
2. Pathological neurological, clinical, and hematological as well as biochemical blood parameter changes were most frequently identified in the status epilepticus group of dogs and cats compared to other seizure type groups ( $P < 0.05$ ). No specific blood biomarkers reflecting epilepsy type were identified.
3. MRI showed that idiopathic epilepsy in dogs was diagnosed most frequently (45.7%), less frequently structural epilepsy (31.5%), and least frequently epilepsy of unknown origin (22.1%). The etiology of epilepsy had a significant influence on seizure type. Status epilepticus was more

frequently, and single generalized seizures were less frequently identified in inflammatory epilepsy ( $P < 0.05$ ). In cases of neoplastic epilepsy, single generalized seizures were more frequently recorded than status epilepticus ( $P < 0.05$ ).

4. Significant regional morphometric changes were identified in the brains of dogs with idiopathic epilepsy: differences in normalized frontal and temporal lobe volumes between dogs with idiopathic epilepsy and healthy dogs ( $P < 0.001$ ), as well as hippocampal asymmetry and higher hippocampal volume values in the group of dogs with epilepsy ( $P = 0.006$ ;  $P < 0.01$ ).
5. Phenobarbital concentration in the blood of dogs increased during the course of treatment and was associated with dose only after stabilization of the drug pharmacokinetics. Phenobarbital concentration significantly increased between T1 and T2 ( $P = 0.022$ ) and between T1 and T3 ( $P = 0.007$ ), while a significant positive correlation between dose and concentration was identified only at the T3 time point ( $r = 0.56$ ;  $P = 0.013$ ).
6. Sedation induced by the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine in dogs was effective in suppressing the clinical expression of status epilepticus. Clinical suppression of epileptic seizures with dexmedetomidine sedation was achieved in 92.6% of patients and significantly exceeded the random 50% probability level ( $P < 0.001$ ), and EEG confirmed suppression of epileptiform activity by  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists.

## RECOMENDATIONS

1. Brain MRI examination is recommended to confirm the diagnosis of epilepsy in dogs and cats, regardless of the results of clinical and neurological examinations.
2. In cases of a clear clinical presentation of epilepsy, but when MRI does not reveal obvious macroscopic structural brain changes, morphometric analysis of MRI images is recommended. The inclusion of this method in routine clinical practice would allow accumulation of larger standardized datasets, which would contribute to the identification of subtle structural changes in the brains of dogs with epilepsy and to the identification of potential new epilepsy biomarkers.
3. At the beginning of treatment of cluster seizures or status epilepticus in dogs, combined therapy is recommended, including the administration of an additional short-term antiepileptic drug until a therapeutic pheno-

barbital concentration is achieved. After reaching a stable therapeutic level, gradual discontinuation of the additional treatment is recommended, continuing with monotherapy while regularly monitoring blood drug concentration and clinical response.

4. For sedation of dogs with complicated epilepsy, the  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist dexmedetomidine is recommended. This agent ensures the safety of both staff and patient during intensive/recurrent seizures and stabilizes the condition before performing diagnostic or therapeutic procedures.

# LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, Pakozdy A, Bhatti SFM, De Risio L, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res.* 2015 Dec; 11(1):182.
2. Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *J Vet Intern Med.* 2010;24(1):171–8.
3. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med.* 2002;16(3):262–8.
4. Pákozdy A, Leschnik M, Sarchahi AA, Tichy AG, Thalhammer JG. Clinical comparison of primary versus secondary epilepsy in 125 cats. *J Feline Med Surg.* 2010 Dec; 12(12):910–6.
5. De Risio L, Bhatti S, Muñana K, Penderis J, Stein V, Tipold A, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res.* 2015 Aug;11:148.
6. Schriefel S, Steinberg TA, Matiassek K, Ossig A, Fenske N, Fischer A. Etiologic classification of seizures, signalment, clinical signs, and outcome in cats with seizure disorders: 91 cases (2000–2004). *J Am Vet Med Assoc.* 2008 Nov;233(10):1591–7.
7. Moore SA. Seizures and epilepsy in cats. *Vet Med.* 2014; 5:41–7.
8. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015 Oct;56(10):1515–23.
9. Zimmermann R, Hülsmeier VI, Sauter-Louis C, Fischer A. Status epilepticus and epileptic seizures in dogs. *J Vet Intern Med.* 2009;23(5):970–6.
10. Monteiro R, Adams V, Keys D, Platt SR. Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. *J Small Anim Pract.* 2012 Sept;53(9):526–30.
11. Saito M, Muñana KR, Sharp NJ, Olby NJ. Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990–1996). *J Am Vet Med Assoc.* 2001 Sept;219(5):618–23.
12. Rusbridge C, Long S, Jovanovik J, Milne M, Berendt M, Bhatti SFM, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force recommendations for a veterinary epilepsy-specific MRI protocol. *BMC Vet Res.* 2015 Aug; 11:194.
13. Bush WW, Barr CS, Darrin EW, Shofer FS, Vite CH, Steinberg SA. Results of cerebrospinal fluid analysis, neurologic examination findings, and age at the onset of seizures as predictors for results of magnetic resonance imaging of the brain in dogs examined because of seizures: 115 cases (1992–2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2002 Mar;220(6):781–4.
14. Armaşu M, Packer RMA, Cook S, Solcan G, Volk HA. An exploratory study using a statistical approach as a platform for clinical reasoning in canine epilepsy. *Vet J.* 2014 Nov;202(2):292–6.
15. Smith PM, Talbot CE, Jeffery ND. Findings on low-field cranial MR images in epileptic dogs that lack interictal neurological deficits. *Vet J.* 2008 Jun;176(3):320–5.

16. Phillipps S, Goncalves R. High-field MRI findings in epileptic dogs with a normal inter-ictal neurological examination. *Front Vet Sci.* 2025 Jan;11.;11:1507861.
17. Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc.* 1995 Jun;206(11):1721–8.
18. Charalambous M, Shivapour SK, Brodbelt DC, Volk HA. Antiepileptic drugs' tolerability and safety-a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs. *BMC Vet Res.* 2016 May; 12:79.
19. Stabile F, van Dijk J, Barnett CR, De Risio L. Epileptic seizure frequency and semiology in dogs with idiopathic epilepsy after initiation of imepitoin or phenobarbital monotherapy. *Vet J.* 2019 Jul; 249:53–7.
20. Podell M. Antiepileptic Drug Therapy and Monitoring. *Top Companion Anim Med.* 2013 May;28(2):59–66.
21. Dayrell-Hart B, Steinberg SA, VanWinkle TJ, Farnbach GC. Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985–1989). *J Am Vet Med Assoc.* 1991 Oct;199(8):1060–6.
22. Luca J, McCarthy S, Parmentier T, Hazenfratz M, Linden AZ, Gaitero L, et al. Survey of electroencephalography usage and techniques for dogs. *Front Vet Sci.* 2023 Jul; 10:1198134.
23. Pakozdy A, Halasz P, Klang A. Epilepsy in Cats: Theory and Practice. *J Vet Intern Med.* 2014;28(2):255–63.
24. Sinclair MD. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J Rev Veterinaire Can.* 2003 Nov;44(11):885–97.
25. Murrell JC, Hellebrekers LJ. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg.* 2005 May;32(3):117–27.
26. Brauer C, Kästner SBR, Schenk HC, Tünsmeier J, Tipold A. Electroencephalographic recordings in dogs: Prevention of muscle artifacts and evaluation of two activation techniques in healthy individuals. *Res Vet Sci.* 2011 Apr;90(2):306–11.
27. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014 Apr;55(4): 475–82.
28. Garosi LS. Cerebrovascular Disease in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010 Jan;40(1):65–79.
29. Brauer C, Jambroszyk M, Tipold A. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Vet J.* 2011 Feb;187(2):272–5.
30. Michael P. Seizures in Dogs. *Vet Clin Small Anim Pract.* 1996 Jul;26(4):779–809.
31. Fredsø N, Toft N, Sabers A, Berendt M. A prospective observational longitudinal study of new-onset seizures and newly diagnosed epilepsy in dogs. *BMC Vet Res.* 2017 Feb; 13(1):54.
32. Bateman SW, Parent JM. Clinical findings, treatment, and outcome of dogs with status epilepticus or cluster seizures: 156 cases (1990–1995). *J Am Vet Med Assoc.* 1999 Nov; 215(10):1463–8.
33. Packer RMA, Shihab NK, Torres BBJ, Volk HA. Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PloS One.* 2014;9(8):e106026.
34. Treiman DM. Generalized convulsive status epilepticus in the adult. *Epilepsia.* 1993;34 Suppl 1: S2-11.
35. Scharfman HE. Epilepsy as an Example of Neural Plasticity. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry.* 2002 Apr;8(2):154–73.

36. Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2005 Aug;25(34):7724–33.
37. Löscher W, Brandt C. Prevention or Modification of Epileptogenesis after Brain Insults: Experimental Approaches and Translational Research. *Pharmacol Rev*. 2010 Dec; 62(4):668–700.
38. Patterson ENE. Status epilepticus and cluster seizures. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2014 Nov;44(6):1103–12.
39. Bhatti SFM, De Risio L, Muñana K, Penderis J, Stein VM, Tipold A, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res*. 2015 Aug; 11:176.
40. Hülsmeyer VI, Fischer A, Mandigers PJJ, DeRisio L, Berendt M, Rusbridge C, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet Res*. 2015 Dec; 11(1):175.
41. Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, Church DB, Brodbelt DC. Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec*. 2013 Mar;172(13): 338–338.
42. Podell M, Volk HA, Berendt M, Löscher W, Muñana K, Patterson EE, et al. 2015 ACVIM Small Animal Consensus Statement on Seizure Management in Dogs. *J Vet Intern Med*. 2016 Mar;30(2):477–90.
43. Ekenstedt KJ, Oberbauer AM. Inherited epilepsy in dogs. *Top Companion Anim Med*. 2013 May;28(2):51–8.
44. Wahle AM, Brühshwein A, Matiassek K, Putschbach K, Wagner E, Mueller RS, et al. Clinical characterization of epilepsy of unknown cause in cats. *J Vet Intern Med*. 2014; 28(1):182–8.
45. Hazenfratz M, Taylor SM. Recurrent seizures in cats: Diagnostic approach – when is it idiopathic epilepsy? *J Feline Med Surg*. 2018 Sep;20(9):811–23.
46. Qahwash M, Heller HLB. Seizure etiologic classification and long-term outcome for cats with juvenile-onset seizures. *J Am Vet Med Assoc*. 2018 Sep;253(6):763–7.
47. Pakozdy A, Halasz P, Klang A, Lörincz BA, Schmidt MJ, Glantschnigg-Eisl U, et al. Temporal lobe epilepsy in cats. *Vet J*. 2023 Jan; 291:105941.
48. De Risio L. Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management. 1<sup>st</sup> ed. Oxford: CAB International; 2014. P. 600.
49. Garosi L, McConnell JF, Platt SR, Barone G, Baron JC, de Lahunta A, et al. Clinical and topographic magnetic resonance characteristics of suspected brain infarction in 40 dogs. *J Vet Intern Med*. 2006;20(2):311–21.
50. Foss KD, Billhymer AC. Magnetic resonance imaging in canine idiopathic epilepsy: a mini review. *Front Vet Sci*. 2024; 11:1427403.
51. Hecht S, Adams WH. MRI of brain disease in veterinary patients' part 1: Basic principles and congenital brain disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2010 Jan; 40(1):21–38.
52. Viitmaa R, Cizinauskas S, Bergamasco LA, Kuusela E, Pascoe P, Teppa AM, et al. Magnetic resonance imaging findings in Finnish Spitz dogs with focal epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2006;20(2):305–10.
53. Nagendran A, McConnell JF, De Risio L, José-López R, Quintana RG, Robinson K, et al. Peri-ictal magnetic resonance imaging characteristics in dogs with suspected idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med*. 2021 Mar;35(2):1008–17.

54. Wisner ER, Dickinson PJ, Higgins RJ. Magnetic resonance imaging features of canine intracranial neoplasia. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc.* 2011;52(1 Suppl. 1): S52-61.
55. Snyder JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, Massicotte C. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986–2003). *J Vet Intern Med.* 2006;20(3):669–75.
56. Dickinson PJ. Advances in diagnostic and treatment modalities for intracranial tumors. *J Vet Intern Med.* 2014;28(4):1165–85.
57. Granger N, Smith PM, Jeffery ND. Clinical findings and treatment of non-infectious meningoencephalomyelitis in dogs: a systematic review of 457 published cases from 1962 to 2008. *Vet J.* 2010 Jun;184(3):290–7.
58. Talarico LR, Schatzberg SJ. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *J Small Anim Pract.* 2010 Mar;51(3):138–49.
59. Wessmann A, Chandler K, Garosi L. Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. *Vet J.* 2009 Jun;180(3):290–303.
60. Kuwabara T, Hasegawa D, Kobayashi M, Fujita M, Orima H. Clinical magnetic resonance volumetry of the hippocampus in 58 epileptic dogs. *Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc.* 2010;51(5):485–90.
61. Milne ME, Anderson GA, Chow KE, O'Brien TJ, Moffat BA, Long SN. Description of technique and lower reference limit for magnetic resonance imaging of hippocampal volumetry in dogs. *Am J Vet Res.* 2013 Feb;74(2):224–31.
62. Estey CM, Dewey CW, Rishniw M, Lin DM, Bouma J, Sackman J, et al. A Subset of Dogs with Presumptive Idiopathic Epilepsy Show Hippocampal Asymmetry: A Volumetric Comparison with Non-Epileptic Dogs Using MRI. *Front Vet Sci.* 2017 Nov;4.
63. Czerwik A, Płonek M, Podgórski P, Wrzosek M. Comparison of electroencephalographic findings with hippocampal magnetic resonance imaging volumetry in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2018 Nov;32(6):2037–44.
64. Watson F, Coppi AA, Volk HA, Packer RMA, Tauro A, Rusbridge C. Comparison of volume of the forebrain, subarachnoid space and lateral ventricles between dogs with idiopathic epilepsy and controls using a stereological approach: Cavalieri's principle. *Canine Med Genet.* 2021 Mar;8(1):3.
65. Huaijantug S, Yatmark P, Chinnabrut P, Rueangsawat N, Wongkumlue A, Teerapan W, et al. Quantitative brain histogram of canine epilepsy using magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2021 Jan;62(1):93–101.
66. Cagnotti G, Ferrini S, Ala U, Bellino C, Corona C, Dappiano E, et al. Analysis of Early Assessable Risk Factors for Poor Outcome in Dogs With Cluster Seizures and Status Epilepticus. *Front Vet Sci.* 2020; 7:575551.
67. Maeso C, Sánchez-Masian D, Ródenas S, Font C, Morales C, Domínguez E, et al. Prevalence, distribution, and clinical associations of suspected postictal changes on brain magnetic resonance imaging in epileptic dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2021 Nov; 260(1):71–81.
68. Berendt M, Høgenhaven H, Flagstad A, Dam M. Electroencephalography in dogs with epilepsy: similarities between human and canine findings. *Acta Neurol Scand.* 1999 May;99(5):276–83.
69. James FMK, Cortez MA, Monteith G, Jokinen TS, Sanders S, Wielaender F, et al. Diagnostic Utility of Wireless Video-Electroencephalography in Unsedated Dogs. *J Vet Intern Med.* 2017 Sep;31(5):1469–76.

70. Ukai M, Parmentier T, Cortez MA, Fischer A, Gaitero L, Lohi H, et al. Seizure frequency discrepancy between subjective and objective ictal electroencephalography data in dogs. *J Vet Intern Med.* 2021 Jul;35(4):1819–25.
71. Utsugi S, Saito M, Sato T, Kunimi M. Relationship between interictal epileptiform discharges under medetomidine sedation and clinical seizures in canine idiopathic epilepsy. *Vet Rec.* 2020 Jul;187(2):67.
72. Wrzosek M, Banasik A, Czerwik A, Olszewska A, Płonek M, Stein V. Use of sedation-awakening electroencephalography in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2024; 38(5):2578–89.
73. Kulgod A, van der Linden D, França LGS, Jackson M, Zamansky A. Non-invasive canine electroencephalography (EEG): a systematic review. *BMC Vet Res.* 2025 Feb; 21(1):73.
74. Trinká E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav EB.* 2015 Aug;49:203–22.
75. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American Clinical Neurophysiology Society’s Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2013 Feb; 30(1):1–27.
76. Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients: indications, limitations, and strategies. *Crit Care Med.* 2013 Apr; 41(4):1124–32.
77. Bauer G, Trinká E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia.* 2010 Feb; 51(2):177–90.
78. Tästensen C, Gutmann S, Loderstedt S, Flegel T, Demeny H, Baum P. Prevalence of nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus in dogs and cats with a history of cluster seizures: A retrospective study. *J Vet Intern Med.* 2024;38(1):238–46.
79. Charalambous M, Muñana K, Patterson EE, Platt SR, Volk HA. ACVIM Consensus Statement on the management of status epilepticus and cluster seizures in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2024;38(1):19–40.
80. Abend NS, Wusthoff CJ, Goldberg EM, Dlugos DJ. Electrographic seizures and status epilepticus in critically ill children and neonates with encephalopathy. *Lancet Neurol.* 2013 Dec;12(12):1170–9.
81. Podell M, Fenner WR, Powers JD. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *J Am Vet Med Assoc.* 1995 Jun;206(11):1721–8.
82. Dewey CW. Anticonvulsant therapy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2006 Sep;36(5):1107–27, vii.
83. Arrol L, Penderis J, Garosi L, Cripps P, Gutierrez-Quintana R, Gonçalves R. Aetiology and long-term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs. *Vet Rec.* 2012 Mar;170(13): 335.
84. Moore SA, Muñana KR, Papich MG, Nettifee-Osborne JA. The pharmacokinetics of levetiracetam in healthy dogs concurrently receiving phenobarbital. *J Vet Pharmacol Ther.* 2011 Feb;34(1):31–4.
85. Rundfeldt C, Tipold A, Löscher W. Efficacy, safety, and tolerability of imepitoin in dogs with newly diagnosed epilepsy in a randomized controlled clinical study with long-term follow up. *BMC Vet Res.* 2015 Sep;11:228.
86. Dewey CW, Costa RC da, Da Costa RC (Editors). *Practical guide to canine and feline neurology.* Third edition. Ames, Iowas: Wiley Blackwell; 2016. P. 629.

87. Löscher W, Rogawski MA. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia*. 2012 Dec;53 Suppl 8:12–25.
88. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci*. 2004 Jul;5(7):553–64.
89. Jukier T, Gross A, Boothe D. Pharmacokinetics and tolerability of a veterinary phenobarbital product in healthy dogs. *Front Vet Sci*. 2024 Jan;10:1307888.
90. Berendt M, Gredal H, Alving J. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy Res*. 2004 Sep;61(1–3):167–73.
91. Blume WT. Drug effects on EEG. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2006 Aug;23(4):306–11.
92. Gettings JV, Mohammad Alizadeh Chafjiri F, Patel AA, Shorvon S, Goodkin HP, Loddenkemper T. Diagnosis and management of status epilepticus: improving the status quo. *Lancet Neurol*. 2025 Jan;24(1):65–76.
93. Brown EN, Purdon PL, Van Dort CJ. General anesthesia and altered states of arousal: a systems neuroscience analysis. *Annu Rev Neurosci*. 2011; 34:601–28.
94. Rossetti AO, Hirsch LJ, Drislane FW. Nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus in the neuro ICU should or should not be treated aggressively: A debate. *Clin Neurophysiol Pract*. 2019 Jan;4:170–7.
95. Itamoto K, Taura Y, Wada N, Takuma T, Une S, Nakaichi M, et al. Quantitative electroencephalography of medetomidine, medetomidine-midazolam and medetomidine-midazolam-butorphanol in dogs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2002 May; 49(4):169–72.
96. Dent BT, Aarnes TK, Wavreille VA, Lakritz J, Lerche P, KuKanich B, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral transmucosal and intravenous administration of dexmedetomidine in dogs. *Am J Vet Res*. 2019 Oct;80(10):969–75.
97. Fairbanks CA, Stone LS, Wilcox GL. Pharmacological profiles of alpha 2 adrenergic receptor agonists identified using genetically altered mice and isobolographic analysis. *Pharmacol Ther*. 2009 Aug;123(2):224–38.
98. Liaquat Z, Xu X, Zilundu PLM, Fu R, Zhou L. The Current Role of Dexmedetomidine as Neuroprotective Agent: An Updated Review. *Brain Sci*. 2021 Jun;11(7):846.
99. Bahari Z, Meftahi GH. Spinal  $\alpha_2$ -adrenoceptors and neuropathic pain modulation; therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2019 Jul;176(14):2366–81.
100. McCarren HS, Arbutus JA, Ardinger C, Dunn EN, Jackson CE, McDonough JH. Dexmedetomidine stops benzodiazepine-refractory nerve agent-induced status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2018 Mar;141:1–12.
101. Sitnikova E, Pupikina M, Rutsikova E. Alpha2 Adrenergic Modulation of Spike-Wave Epilepsy: Experimental Study of Pro-Epileptic and Sedative Effects of Dexmedetomidine. *Int J Mol Sci*. 2023 May;24(11):9445.
102. Di Franco C, Evangelista F, Briganti A. Multiple uses of dexmedetomidine in small animals: a mini review. *Front Vet Sci*. 2023; 10:1135124.
103. Obara S, Kakinouchi K, Honda J, Noji Y, Hanayama C, Murakawa M. Dexmedetomidine administration in a patient with status epilepticus under color density spectral array monitoring. *JA Clin Rep*. 2019 Feb;5(1):12.
104. Redding RW, Prynn RB, Wagner JL. Clinical use of the electroencephalogram in canine encephalitis. *J Am Vet Med Assoc*. 1966 Jan;148(2):141–9.
105. Thomas WB. Idiopathic epilepsy in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2000 Jan;30(1):183–206, vii.

106. Short AD, Dunne A, Lohi H, Boulton S, Carter SD, Timofte D, et al. Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: an epidemiological approach. *Vet Rec.* 2011 Jul; 169(2):48.
107. O'Neill DG, Phillipps SA, Egan JR, Brodbelt D, Church DB, Volk HA. Epidemiology of recurrent seizure disorders and epilepsy in cats under primary veterinary care in the United Kingdom. *J Vet Intern Med.* 2020 Nov;34(6):2582–94.
108. Kathmann I, Jaggy A, Busato A, Bärtschi M, Gaillard C. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *J Small Anim Pract.* 1999 Jul; 40(7):319–25.
109. Viitmaa R, Cizinauskas S, Orro T, Niilo-Rämä M, Gordin E, Lohi H, et al. Phenotype, inheritance characteristics, and risk factors for idiopathic epilepsy in Finnish Spitz dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2013 Oct;243(7):1001–9.
110. Heske L, Nødtvedt A, Jäderlund KH, Berendt M, Egenvall A. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet J.* 2014 Dec;202(3):471–6.
111. Casal ML, Munuve RM, Janis MA, Werner P, Henthorn PS. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med.* 2006;20(1):131–5.
112. Van Meervenne S, Volk HA, Verhoeven PS, Van Ham L, O'Neill DG. Associations between neutering and idiopathic epilepsy in Labrador retrievers and Border collies under primary veterinary care in the UK. *Vet J.* 2019 Oct;252:105354.
113. Van Meervenne S a. E, Volk HA, Van Ham LML. Association between estrus and onset of seizures in dogs with idiopathic epilepsy. *J Vet Intern Med.* 2015 Jan;29(1):251–3.
114. Barnes HL, Chrisman CL, Mariani CL, Sims M, Alleman AR. Clinical signs, underlying cause, and outcome in cats with seizures: 17 cases (1997–2002). *J Am Vet Med Assoc.* 2004 Dec;225(11):1723–6.
115. Erlen A, Potschka H, Volk HA, Sauter-Louis C, O'Neill DG. Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors. *J Vet Intern Med.* 2018 Sep;32(5):1665–76.
116. Srenk P, Jaggy A, Gaillard C, Busato A, Horin P. [Genetic basis of idiopathic epilepsy in the golden retriever]. *Tierarztl Prax.* 1994 m. Dec;22(6):574–8.
117. De Risio L, Newton R, Freeman J, Shea A. Idiopathic epilepsy in the Italian Spinone in the United Kingdom: prevalence, clinical characteristics, and predictors of survival and seizure remission. *J Vet Intern Med.* 2015;29(3):917–24.
118. Santifort KM, Bertijn E, Bhatti SFM, Leegwater P, Fischer A, Mandigers PJJ. Phenotypic Characterization of Idiopathic Epilepsy in Border Collies. *Front Vet Sci.* 2022; 9:880318.
119. Stanciu GD, Packer RMA, Pakozdy A, Solcan G, Volk HA. Clinical reasoning in feline epilepsy: Which combination of clinical information is useful? *Vet J.* 2017 Jul;225:9–12.
120. Thomas WB. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2010 Jan;40(1):161–79.
121. Weissl J, Hülsmeier V, Brauer C, Tipold A, Koskinen LL, Kyöstiä K, et al. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. *J Vet Intern Med.* 2012;26(1):116–25.
122. Bride ME, Samarani F, Grant LE, James FMK. Canine epilepsy/seizure occurrence in primary care and referral populations: a look into the epidemiology across countries. *Front Vet Sci.* 2024 Oct;11.

123. Whole blood trace element and toxic metal concentration in dogs with idiopathic epilepsy and healthy dogs: A case-control study – PubMed. [Internet]. [cited 2026-06-19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36686192/>
124. Despa A, Musteata M, Solcan G. Evaluation of Blood C Reactive Protein (CRP) and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Utility in Canine Epilepsy. *Vet Sci*. 2024 Sep;11(9):408.
125. Moore SA. A clinical and diagnostic approach to the patient with seizures. *Top Companion Anim Med*. 2013 May;28(2):46–50.
126. Munguia GG, Brooks AC, Thomovsky SA, Thomovsky EJ, Rincon A, Johnson PA. Emergency Approach to Acute Seizures in Dogs and Cats. *Vet Sci*. 2024 Jun;11(6):277.
127. Phillipps S, Goncalves R. High-field MRI findings in epileptic dogs with a normal interictal neurological examination. *Front Vet Sci*. 2025 Jan;11:1507861.
128. Prompinichpong K, Suwanna N, Hunprasit V, Thongbai A, Theerapan W, Thengchaisri N, et al. Survival Outcomes and Predictive Factors of Mortality in Feline Epilepsy: A Comprehensive Retrospective Study. *Animals*. 2025 May;15(11).
129. Raimondi F, Shihab N, Gutierrez-Quintana R, Smith A, Trevail R, Sanchez-Masian D, et al. Magnetic resonance imaging findings in epileptic cats with a normal interictal neurological examination: 188 cases. *Vet Rec*. 2017 Jun;180(25):610.
130. Sivolapenko D, Lowrie M. Epileptic seizures in cats: practical approaches to diagnosis. *J Feline Med Surg*. 2026 Feb;28(2):1098612X251407905.
131. Fentem R, de Stefani A, Quintana RG, Alcoverro E, Jones GMC, Amengual-Batlle P, et al. Risk factors associated with short-term mortality and recurrence of status epilepticus in dogs. *J Vet Intern Med*. 2022 Mar;36(2):656–62.
132. Löscher W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2002 Jun;50(1–2):105–23.
133. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014 Aug;40(5):520–43.
134. Kadler GT, zur Linden A, Gaitero L, James FMK. Diffusion tensor imaging for detecting biomarkers of idiopathic epilepsy in dogs. *Front Vet Sci*. 2025 Jan;11:1480860.
135. Green M, Lowrie M. Update on seizure and therapeutic drug monitoring in dogs and cats. In *Pract*. 2022;44(1):22–5.
136. Boothe DM, Dewey C, Carpenter DM. Comparison of phenobarbital with bromide as a first-choice antiepileptic drug for treatment of epilepsy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2012 May;240(9):1073–83.
137. Akos P, Thalhammer JG, Leschnik M, Halász P. Electroencephalographic examination of epileptic dogs under propofol restraint. *Acta Vet Hung*. 2012 Sep;60(3):309–24.
138. Tepper LC, Shores A. Electroencephalographic Recordings in the Canine: Effects of Low Dose Medetomidine or Dexmedetomidine Followed by Atipamezole. *Open J Vet Med*. 2014 Feb;4(2):7–13.
139. Halonen T, Kotti T, Tuunanen J, Toppinen A, Miettinen R, Riekkinen PJ. Alpha 2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, protects against kainic acid-induced convulsions and neuronal damage. *Brain Res*. 1995 Sep;693(1–2):217–24.

## PASKELBTOS PUBLIKACIJOS

**Leidiniuose, referuojamuose Mokslinės informacijos instituto duomenų bazėje „Clarivate Analytics Web of Science“ ir turinčiuose citavimo rodiklių:**

1. **Jankauskas, M.;** Gradeckienė, A.; Čižinauskas, S.; Saalasti, O.; Kvitka, D.; Riškevičienė, V. Extended Analysis of Status epilepticus and Cluster Seizures in Dogs in the Context of Overall Epilepsy Incidence: 254 Cases. *Animals* **2025**, *15*, 2807. <https://doi.org/10.3390/ani15192807>
2. **Jankauskas, M.;** Tamosauskaite, J.; Gradeckienė, A.; Čižinauskas, S.; Kvitka, D.; Riškevičienė, V. Clinical and Diagnostic Features of Feline Epilepsy: Distribution of Seizure Types and Associated Factors. *Animals* **2025**, *15*, 3497. <https://doi.org/10.3390/ani15233497>

**Dalyvavimas tarptautinėse konferencijose:**

1. **Jankauskas, M.;** Burbaitė, E.; Riškevičienė, V. Hippocampus volumetry study of epileptic and control dogs using magnetic resonance imaging WayScience : 3<sup>rd</sup> International Scientific and Practical Internet Conference Ways of Science Development in Modern Crisis Conditions: June 2–3, **2022**, Dnipro, Ukraine. Dnipro: FOP Marenichenko V.V., 2022. ISBN 9786179521874., 2022-06-02, p. 46–46.
2. **Jankauskas, M.;** Jefimovaitė, V.; Juodžentė, D.; Riškevičienė, V. Brain lobes volume measurements in dogs with idiopathic epilepsy and Status epilepticus condition by use magnetic resonance imaging. Students on their Way to Science (undergraduate, graduate, post-graduate students): 18th International Scientific Conference: Collection of Abstracts: April 21, **2023**, Jelgava / Latvia University of Life Sciences and Technologies. Jelgava: Latvia University of Life Sciences and Technologies, 2023-04-21, p. 49–49.

# PRIEDAI

**1 lentelė.** Aprašomoji statistika, atspindinti šunų hematologinių rodiklių pokyčius pagal priepuolių tipą

| Kraujo rodiklis ir matavimo vienetai | Priepuolių tipas | n | M (SD) arba tiksli vertė (t. v.) | Min–Max   | Mediana |
|--------------------------------------|------------------|---|----------------------------------|-----------|---------|
| RBC ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )    | SG               | – | –                                | –         | –       |
|                                      | CS               | 2 | 4,6; 5,1 (t. v.)                 | –         | –       |
|                                      | SE               | 1 | 4,2 (t. v.)                      | –         | –       |
| HCT (proc.)                          | SG               | 1 | 28,0 (t. v.)                     | –         | –       |
|                                      | CS               | 2 | 31,0, 34,0 (t. v.)               | –         | –       |
|                                      | SE               | 1 | 60,0 (t. v.)                     | –         | –       |
| WBC ( $\times 10^9/\text{l}$ )       | SG               | 3 | 18,2 (4,1)                       | 14,2–22,0 | 18,0    |
|                                      | CS               | 2 | 16,0; 19,5 (t. v.)               | –         | –       |
|                                      | SE               | 2 | 21,3 (3,2)                       | 19,0–23,6 | 21,3    |
| PLT ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )    | SG               | 1 | 90,0 (t. v.)                     | –         | –       |
|                                      | CS               | 1 | 85,0 (t. v.)                     | –         | –       |
|                                      | SE               | – | –                                | –         | –       |
| GLU (mmol/l)                         | SG               | 6 | 7,9 (1,4)                        | 6,1–9,8   | 7,6     |
|                                      | CS               | 5 | 8,4 (1,7)                        | 6,5–10,2  | 8,3     |
|                                      | SE               | 3 | 11,5 (4,3)                       | 7,9–16,2  | 10,8    |
| K (mmol/l)                           | SG               | 4 | 3,4 (0,2)                        | 3,1–3,7   | 3,3     |
|                                      | CS               | 3 | 3,5 (0,3)                        | 3,2–3,8   | 3,4     |
|                                      | SE               | 1 | 3,2 (t. v.)                      | –         | –       |
| CREA ( $\mu\text{mol/l}$ )           | SG               | 3 | 190,4 (60,1)                     | 120–260   | 205     |
|                                      | CS               | 3 | 230,2 (50,5)                     | 180–310   | 220     |
|                                      | SE               | 1 | 240,0 (t. v.)                    | –         | –       |
| UREA (mmol/l)                        | SG               | 3 | 11,9 (1,8)                       | 10,1–14,2 | 11,5    |
|                                      | CS               | 4 | 14,5 (5,6)                       | 9,4–22,0  | 13,0    |
|                                      | SE               | 1 | 12,2 (t. v.)                     | –         | –       |

t. v. – nurodyta tiksli vertė, kai buvo užregistruotas tik 1 arba 2 atvejai; SD – standartinis nuokrypis. SG – pavieniai generalizuoti priepuoliai, CS – klasteriniai priepuoliai, SE – status epilepticus. RBC – raudonieji kraujo kūneliai; HCT – hematokritas; WBC – baltieji kraujo kūneliai; PLT – trombocitai; GLU – gliukozė; K – kalis; CREA – kreatininas; UREA – kraujo karbamido azotas.

**2 lentelė.** Aprašomoji statistika, atspindinti kačių hematologinių rodiklių pokyčius pagal priepuolių tipą

| Kraujo rodiklis ir matavimo vienetai | Priepuolių tipas | n | M (SD) arba tiksli vertė (t. v.) | Min–Max     | Mediana |
|--------------------------------------|------------------|---|----------------------------------|-------------|---------|
| RBC ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )    | SG               | 3 | 4,45 (0,10)                      | 4,35–4,55   | 4,44    |
|                                      | CS               | 2 | 4,46; 4,50 (t. v.)               | –           | –       |
|                                      | SE               | 2 | 4,35; 14,90 (t. v.)              | –           | –       |
| HCT (proc.)                          | SG               | 1 | 25,0 (t. v.)                     | –           | –       |
|                                      | CS               | 1 | 26,0 (t. v.)                     | –           | –       |
|                                      | SE               | 1 | 66,0 (t. v.)                     | –           | –       |
| HGB (g/dl)                           | SG               | 1 | 80,0 (t. v.)                     | –           | –       |
|                                      | CS               | 0 | –                                | –           | –       |
|                                      | SE               | 1 | 20,0 (t. v.)                     | –           | –       |
| WBC ( $\times 10^9/\text{l}$ )       | SG               | 2 | 5,40; 21,50 (t. v.)              | –           | –       |
|                                      | CS               | 1 | 4,90 (t. v.)                     | –           | –       |
|                                      | SE               | 1 | 20,50 (t. v.)                    | –           | –       |
| PLT ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )    | SG               | 1 | 89,0 (t. v.)                     | –           | –       |
|                                      | CS               | 1 | 90,0 (t. v.)                     | –           | –       |
|                                      | SE               | 0 | –                                | –           | –       |
| GLU (mmol/l)                         | SG               | 7 | 8,84 (0,18)                      | 8,60–9,10   | 8,90    |
|                                      | CS               | 6 | 7,48 (2,00)                      | 3,40–8,80   | 8,70    |
|                                      | SE               | 4 | 12,75 (4,30)                     | 8,70–17,76  | 9,40    |
| K (mmol / l)                         | SG               | 6 | 3,38 (0,12)                      | 3,30–3,60   | 3,30    |
|                                      | CS               | 5 | 3,46 (0,12)                      | 3,30–3,60   | 3,40    |
|                                      | SE               | 2 | 3,30; 3,30 (t. v.)               | –           | –       |
| CREA ( $\mu\text{mol/l}$ )           | SG               | 4 | 181,50 (72,5)                    | 67,0–231,0  | 214,0   |
|                                      | CS               | 3 | 251,0 (63,0)                     | 201,0–326,0 | 228,0   |
|                                      | SE               | 1 | 223,0 (t. v.)                    | –           | –       |
| UREA (mmol/l)                        | SG               | 4 | 12,55 (0,96)                     | 11,20–13,50 | 12,35   |
|                                      | CS               | 4 | 20,93 (14,70)                    | 11,20–44,60 | 13,4    |
|                                      | SE               | 1 | 11,30 (t. v.)                    | –           | –       |
| SDMA ( $\mu\text{g/dl}$ )            | SG               | 2 | 17,0; 27,0 (t. v.)               | –           | –       |
|                                      | CS               | 0 | –                                | –           | –       |
|                                      | SE               | 0 | –                                | –           | –       |
| ALB (g/l)                            | SG               | 0 | –                                | –           | –       |
|                                      | CS               | 1 | 50,0 (t. v.)                     | –           | –       |
|                                      | SE               | 0 | –                                | –           | –       |

## 2 lentelės tęsinys

| Kraujo rodiklis ir matavimo vienetai | Priepuolių tipas | n | M (SD) arba tiksli vertė (t. v.) | Min–Max | Mediana |
|--------------------------------------|------------------|---|----------------------------------|---------|---------|
| GLOB (g/l)                           | SG               | 1 | 58,0 (t. v.)                     | –       | –       |
|                                      | CS               | 0 | –                                | –       | –       |
|                                      | SE               | 1 | 63,0 (t. v.)                     | –       | –       |
| ALT (U/l)                            | SG               | 1 | 168,0 (t. v.)                    | –       | –       |
|                                      | CS               | 1 | 1000,0 (t. v.)                   | –       | –       |
|                                      | SE               | 0 | –                                | –       | –       |
| ALP (U/l)                            | SG               | 0 | –                                | –       | –       |
|                                      | CS               | 1 | 208,0 (t. v.)                    | –       | –       |
|                                      | SE               | 0 | –                                | –       | –       |
| GGT (U/l)                            | SG               | 0 | –                                | –       | –       |
|                                      | CS               | 1 | 10,0 (t. v.)                     | –       | –       |
|                                      | SE               | 0 | –                                | –       | –       |
| Ca (mmol/l)                          | SG               | 0 | –                                | –       | –       |
|                                      | CS               | 1 | 1,90 (t. v.)                     | –       | –       |
|                                      | SE               | 0 | –                                | –       | –       |
| CHOL (mg/dl)                         | SG               | 0 | –                                | –       | –       |
|                                      | CS               | 2 | 187,0; 187,0 (t. v.)             | –       | –       |
|                                      | SE               | 0 | –                                | –       | –       |

t. v. – nurodyta tiksli vertė, kai buvo užregistruotas tik 1 arba 2 atvejai; SD – standartinis nuokrypis. SG – pavieniai generalizuoti priepuoliai, CS – klasteriniai priepuoliai, SE – status epilepticus. RBC – raudonieji kraujo kūneliai; HCT – hematokritas; HGB – hemoglobinas; WBC – baltieji kraujo kūneliai; PLT – trombocitai; GLU – gliukozė; K – kalis; CREA – kreatininas; UREA – kraujo karbamido azotas; SDMA – simetrinė dimetilarginina; ALB – albuminas; GLOB – globulinai; ALT – alanino aminotransferazė; ALP – šarminė fosfatazė; GGT – gama-glutamilttransferazė; Ca – kalcis; CHOL – cholesterolis.

## CURRICULUM VITAE

**Name, Surname:** **Martinas Jankauskas**  
**Address:** Department of Veterinary Pathobiology, Veterinary Academy, Lithuanian University of Health Sciences (LSMU), Tilžės 18, LT-47181 Kaunas, Lithuania  
**E-mail:** martinas.jankauskas@lsmu.lt

**Education:**

**2020–2026** PhD studies in Agricultural Sciences, Veterinary – A 002, LSMU, Kaunas

**2017–2019** Residency studies in Veterinary Surgery, LSMU

**2012–2017** Master of Veterinary, LSMU

**Professional activities:**

**03/2017–until now** Veterinary surgeon,  
Dr. L. Kriaučeliūnas Small Animal Clinic, LSMU

**09/2019–until now** Lecturer at Veterinary surgery,  
Dr. L. Kriaučeliūnas Small Animal Clinic, LSMU

**03/2017–09/2019** Assistant at Veterinary surgery,  
Dr. L. Kriaučeliūnas Small Animals Clinic, LSMU

## PADĖKA

Dėkoju doktorantūros vadovei prof. dr. Vitai Riškevičienei už labai didelį indėlį rašant disertacinį darbą ir padedant visais klausimais bet kuriuo prireikusių metu.

Esu dėkingas profesiniam mentoriui ECVN dipl. Sigitui Čižinauskui už tai, kiek pavyko pasiekti veterinarijos gydytojo profesinėje veikloje, suformuotą požiūrį ne tik į veterinarijos gydytojo profesiją, bet ir jos aplinką.

Išskirtinę padėką noriu išreikšti klinikos „Aisti“ (Suomija) kolektyvui: išskirtinai ECVN dipl. Sigitui Čižinauskui, veterinarijos gydytojams Janiui Jeserevics ir Olli Saalasti, už bendradabavimą.

Dėkoju disertacijos recenzentams prof. dr. Vytuoliui Žilaičiui ir doc. dr. Dmitrij Kvitka už vertingus patarimus ir rekomendacijas.

Dėkoju Dr. L. Kriaučeliūno smulkiųjų gyvūnų klinikos kolektyvui, buvusiai klinikos vadovei doc. dr. Birutei Karvelienei ir dabartinei klinikos vadovei doc. dr. Daliai Juodžentei už galimybę atsiskleisti klinikiniame darbe ir sudarytas sąlygas studijuoti doktorantūroje.

Dėkoju analitikei, gerb. Eglei Šepetauskienei už pagalbą atliekant statistinius skaičiavimus.

Padėka šeimai, žmonai Akvilei Jankauskienei, sūnui Herkui Jankauskui ir dukrai Heilei Jankauskaitei, Jūs esate mano motyvacija dėl ko verta gyvenime kažko siekti.

Padėka mamai Giedrei Jankauskienei ir tėčiui Virginijui Jankauskui už skatinimą, raginimą bei visokeriopą pagalbą.

Esu dėkingas draugams ir artimais aplinkai už palaikymą ir motyvaciją nesustoti.