

Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar
Ökológiai Tanszék, Biológiai Intézet

**Kutyák cerebellumának mágneses rezonanciás képalkotáson
(MRI) alapuló volumetriai elemzése**

Készítette: Földes Katalin

Témavezető: dr. Garamvölgyi Rita PhD
Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézet

Budapest
2010

Tartalomjegyzék

TARTALOMJEGYZÉK	1
1. BEVEZETÉS	2
1.1. ÖSSZEFOGLALÓ A KUTYÁK EPILEPSZIÁJÁRÓL.....	2
1.2. KISAGY (CEREBELLUM).....	4
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	6
2.1. A CEREBELLUM TÉRFOGAT-VÁLTOZÁSAI.....	6
2.2. A HIPPOCAMPUS TÉRFOGAT VÁLTOZÁSAI	8
2.3. AZ AMYGDALA TÉRFOGAT VÁLTOZÁSAI	9
2.4. A THALAMUS TÉRFOGAT VÁLTOZÁSAI	9
2.5. EGYÉB TERÜLETEK TÉRFOGAT VÁLTOZÁSAI	10
2.6. TOVÁBBI MÓDSZEREK AZ EPILEPSZIA AZONOSÍTÁSÁBAN	10
3. ANYAG ÉS MÓDSZER	12
3.1. MÁGNESES REZONANCIÁS KÉPALKOTÁS.....	12
3.2. SAJÁT VIZSGÁLATOK	15
3.2.1. Alanyok	15
3.2.2. Mérések.....	16
3.2.3. MRI.....	17
3.2.4. Képfeldolgozás	18
3.2.5. Cerebellum kézi átrajzolása	18
4. CÉLKITŰZÉSEK	19
5. EREDMÉNYEK	20
6. KÖVETKEZTETÉS	25
7. ÖSSZEFOGLALÁS	26
8. MELLÉKLETEK	27
9. SUMMARY	34
10. IRODALOMJEGYZÉK	35
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	39
NYILATKOZAT	40

1. Bevezetés

1.1. *Összefoglaló a kutyák epilepsziájáról*

Az epilepszia az állatorvoslás olyan területe, amelyről a mai napig behatároltak az ismereteink. A betegség azonban igen elterjedt, számos fajtát és korcsoportot érint. A kutyapopuláció egészére vonatkozóan a betegség incidenciáját 0,5% és 5,7% közé becsülik. Egyes fajtákban ez a szám lényegesen magasabb lehet. Maga a szó, hogy epilepszia az „epilambanein” görög eredetű szóból származik. Jelentése: meglepetés által megragadva.

„A nemzetközileg elfogadott epileptológiai nomenklátúra-rendszer szerint akkor beszélünk epilepszia betegségről, ha a beteg rohamai krónikusan, sztereotip módon, többnyire ugyanazon klinikai tünetek formájában ismétlődnek, minden látható, kiváltó ok nélkül.” (KISS, 2008) Hirtelen nagy erősségű inger hatására bármely kutyában kialakulhat görcsroham (ictus), de epilepsziáról alacsony ingerküszöbnél beszélünk, melynek hátterében genetikai - vagy szerzett tulajdonságok állnak.

Kétféle rohamtípusról beszélhetünk, melyeknek további altípusai vannak: parciális vagy gócos roham, illetve generalizált roham.

Parciális rohamnál az agyvelő valamely körülírt területéről erednek a kóros elektromos kisülések. Két típusa van: a) elemi parciális roham és b) komplex parciális roham. Elemi parciális roham bármely agylebenyből kiindulhat, és a tudat nem érintett. Ezzel szemben komplex parciális roham esetén beszűkült a tudatállapot és általában a limbikus rendszer rohamát jelzi. Elemi parciális rohamok tünetei: vívóállás, végtagok ujjperceinek heves nyalogatása, orrjáraton hangjelenség mellett levegő be- és kifújása, falvédő, párna stb. nyalogatása. Komplex parciális rohamok tünetei: éjszakai nyugtalan járkálás, hasi katasztrófa tünetei, dühkitörés, hiperszexualitás. Pszichikai tünetek: félelemérzet, agresszió (lehet roham előtti és/vagy utáni), ok nélküli ugatás és/vagy körbeszaladás.

Generalizált roham során a görcsök az egész testre kiterjednek. Két típusát különíthetjük el: a) primer generalizáció és b) szekunder generalizáció. Primer generalizáció esetén kezdettől fogva mindkét agyfélteke részt vesz az epilepsziás rohamban. Szekunder generalizáció során viszont eleinte csak valamely agylebeny területén figyelhető meg a működészavar, ami később áttérjed az összes idegsejtre. Ha generalizált roham alkalmával a

kutya elveszíti eszméletét, annak két módja lehet: a) az eszméletvesztés nem jár görcsökkel (elrévedés, absence) vagy b) görcsökkel is jár (nagy roham, grand mal). Előbbi esetben a kutya másodperceken át a semmibe réved. Jellegzetes EEG-mintájáról fel lehet ismerni. A grand mal típusú roham az egyik leggyakoribb rohamtípus kutyák esetében. Általában éjszakai órákban jelentkezik. Motoros tünetei: a tudat elvesztése után összeesik az állat, előbb tonicus, majd clonusos görcs halad végig izmain, fejremegés, nyálzás, spontán vizelet- és bélsárürítés. Pszichikai tünetek: a roham lezajlása után egyesek néhány perc alatt rendbe jönnek, mások órákon keresztül agresszivitást, vakságot illetve mozgászavaros tüneteket mutatnak (általában temporális lebeny eredetű rohamoknál) (KISS, 2008).

Az epilepsziának kóros tényezők alapján osztályozva két alapvető típusa létezik: a) idiopathicus vagy primer és b) tüneti vagy más néven szekunder epilepszia.

Az idiopathiás epilepsziánál (IE) ismeretlen a kórok, a genetikai meghatározottság az elsődleges. A kutatók már 1988-ban bizonyítékot találtak arra vonatkozóan, hogy az IE genetikailag öröklődik. Leggyakrabban a golden- és labrador retrieverben mutatkozott egy svájci kutatásban (bár ez az egyik leggyakoribb faj Svájcban), míg keverékekben jóval ritkábban fordult elő (JAGGY-BERNARDINI, 1988). (Ezzel szemben egy hazai kutatásban keverékekben mutatkozott leggyakoribbnak (KISS, 2008)). Öröklődését mutatták ki továbbá beagle-ben, tacsókóban, német és belga juhászban, boxerban, cocker spánielben, ír szetterben, törpe schnauzerben, uszkárban, bernáthegyiben, és szibériai huskyban is (WIERSMA-AYLWARD, 1995). Bármely életkorban jelentkezhet, de leggyakrabban 1-3 éves korban. Nagytestű kutyákban általában súlyosabb lefolyású (JAGGY-BERNARDINI, 1988; KATHMANN- JAGGY, 2003). A genetikai sajátosságok és az agyat károsító hatások aránya a különböző epilepsziákban más és más mértékű, de bármilyen kóroktanú epilepsziáról is legyen szó, e két tényezővel együttesen kell számolni (KISS, 2008).

Szekunder epilepszia kialakulhat intracraniális (agyban keletkező) vagy extracraniális okokból. Intracraniális okok: génrendellenességek, agyi fejlődési rendellenességek pl. veleszületett hydrocephalus, fertőző betegségek, agydaganatok, vérzések, tárolási betegségek. Extracraniális okok: mérgezések, elektrolit zavarok, uraemia, hypoxia, vitaminhiány, alacsony vércukorszint stb. (KISS, 2008).

A görcsroham jelentkezésekor klinikai és neurológiai vizsgálat javasolt. A vizsgálat hosszadalmas, teljes körű kivizsgálást igényel az epilepsziás tünetek okának feltárása. Idiopathikus epilepszia esetén a legfontosabb antiepileptikumok: fenobarbital, kálium-bromid,

illetve diazepam. Elsősorban a fenobarbitalt szokták alkalmazni, mert olcsó, hatékony, kevés mellékhatása és számos alkalmazási módja van. A kálium- bromidot is széles körben lehet használni, további előnye még, hogy májon kívül metabolizálódik, tehát nincs májkárosító hatása. Hátránya, hogy drágább (speciális előállítás igényel), és hatása lassan alakul ki. A diazepam azonnal hat, de hozzászokáshoz vezethet és erősebb mellékhatásai is lehetnek (KATHMANN-JAGGY, 2003). Grand mal típusú rohamok esetén pentobarbital intravénás adása alkalmazható (KISS, 2008). Orvosi szakirodalom alapján rövid felezési idejű antiepileptikumot napjában háromszor érdemes adni, míg hosszú felezési idejű gyógyszer alkalmazásakor a napi kétszeri gyógyszerbevitel is elegendő. A gyógyszeradagokat optimalizálni érdemes arra vonatkozóan, hogy elegendő legyen a gyógyszer mennyisége, de még ne legyen toxikus. Monoterápiával, vagyis egyféle antiepileptikum bevezetésével célszerű megindítani a terápiát. Ha az adott gyógyszer hatástalannak bizonyul, akkor érdemes másikat alkalmazni vagy a biterápiát megindítani (HALÁSZ, 2003).

Az epilepszia megfelelő időben történő felismerése, típusának meghatározása, és kezelése nagyon fontos, mert a betegség idővel egyre súlyosabb tünetekkel jelentkezik, egyre nagyobb mértékben károsodik az agyvelő, amely halálhoz is vezethet.

1.2. Kisagy (*Cerebellum*)

A kisagy (*cerebellum*) a nagyagy nyakszirti lebenyei alatt elhelyezkedő, két féltékéből és az azt összekötő féregből (*vermis*) álló, az érző- és mozgatóműködések összehangolásában, és a mozgató mechanizmusok megfelelő működtetésében résztvevő agyi struktúra (VASTAGH, 2006). Fő funkciói:

- 1) A mozgáskoordináció, mely az érző- és mozgatópályákon át beérkező információk feldolgozásán és a mozgás megfelelő végrehajtásán keresztül valósul meg.
- 2) Az izomtónus szabályozása.
- 3) A mozgások megtanulása.

Szürkésfehér színű, gömb alakú struktúra, mely külső kéreg- és belső fehérállományra tagolható. Előbbi, *cortex cerebelli*, lemezszerű, transzverzális lefutású „kisagyvelő levelekből”, *folia cerebelli*, épül fel. Közöttük találhatunk hasadékokat, *fissurae cerebelli*, és barázdákat, *sulci cerebelli*. Fehérállomány, *corpus cerebelli*, levelekből, *lamina albae*, áll

(FEHÉR, 2004). Két szimmetrikus *hemispheriumra* és az azt összekötő *vermisre* osztható. Három pár *pedunculus* kapcsolja a kisagyat az agytörzshöz, melyek tartalmazzák az agytörzsből jövő és ahhoz futó pályákat. A IV. agykamra a *cerebellumtól* ventrálisan helyezkedik el. Filogenetikailag ősből része az *archicerebellum* (*flocculus*, *vermis nodulosa*), mely az egyensúly megtartásáért felelős. A *paleocerebellum* (*hemispheriumok* elülső része, *vermis anterior* és *posterior*) a járásért, úszásért és egyéb sztereotíp mozgásokért, míg a *neocerebellum* (a kisagy többi része) a finom mozgásokért felelős (WAXMAN, 2005).

A kisagy kéreg három rétegből áll:

1. Molekuláris réteg, *stratum moleculare*
2. Purkinje-sejtek rétege, *stratum gangliosum*
3. Szemcsés réteg, *stratum granulosum*

Hét fő idegsejt típus építi fel: szemcsesejtek, unipoláris ecsetsejtek, Lugaro- sejtek, Golgi-sejtek, csillagsejtek, kosársejtek és Purkinje- sejtek (VASTAGH, 2006).

Működéséből következik, hogy a *cerebellum* károsodásával (atrófia) romlik a mozgáskoordinációs képesség, melyet cerebelláris ataxiának nevezünk. A tünetek és azok mértéke függ a károsodás helyétől (SCHMAHMANN, 2004). Az *archicerebellum* károsodása bizonytalan járással, és imbolygó állással járó tüneteket eredményez. Kialakulhat nystagmus is. A *paleocerebellum* és *neocerebellum* léziói a lézióval azonos oldali ügyetlen mozgást eredményeznek. *Cerebelláris* károsodás esetén megfigyelhető továbbá aszinergia, dysmetria, intenciós tremor, adiadochokinézis is. Ezek a tünetek megfigyelhetők epilepsziás roham során és/vagy után. Kisagyi károsodást okozhat daganat, kisagyi infarktus, ödéma, és epilepszia is (WAXMAN, 2005).

2. Irodalmi áttekintés

Ismereteink szerint jelenleg nincs a szakirodalomban olyan tanulmány, amely a különböző fajtájú és eltérő agyi elváltozással rendelkező kutyák kisagyanak méreteit MRI felvételek alapján feldolgozta volna. Számos tanulmány használja azonban az MRI mérési technológiát a humán diagnosztikában, hogy a különböző epilepsziákhoz kapcsolódva demonstrálja a térfogat veszteséget a kortikális- és subkortikális struktúrákban.

Humán pácienseken végzett kutatások igazolták, hogy az ismétlődő rövid epilepsziás rohamok összeadódó hatása agyi károsodáshoz, atrófiához vezet. Az agy több területén mutattak ki térfogat változást. Ilyen a *cerebellum*, a *hippocampus*, a *thalamus*, az *amygdala* és a *striatum* (SZABÓ et al., 2003.).

2.1. A *cerebellum* térfogat-változásai

A kisagyi atrófia egy olyan neuropatológiai abnormalitás, mely gyakori a krónikus epilepsziás páciensek körében. Bár a kutatók nem mindig találtak kapcsolatot az epilepsziával, általánosabb az a nézet, hogy a krónikus epilepszia közvetlen következménye, és ezt már 1825-ben feljegyezték. Sőt, Spielmeyer szerint a *hippocampus* szklerózis mellett a *cerebelláris* atrófia a leggyakoribb kóros elváltozás krónikus epilepsziásokban (HERMANN et al., 2005). A kvantitatív MRI térfogat technikák révén karakterizálni lehet a *cerebelláris* atrófia jelenlétét, fokát, és prediktorait krónikus epilepsziás páciensekben.

Lawson és munkatársai úgy találták, hogy a kisagy térfogat 10 %-kal kisebb az epilepsziás páciensekben, mint az egészséges emberekben. A *cerebelláris* atrófia mértékét eredményeik szerint szignifikánsan befolyásolja a kor, a nem, az epilepszia időtartama, és az intellektuális gyengeség mértéke. De Marco és munkatársainak kutatásában a páciensek 35.7 %-ának volt kisagyi atrófiája. A *cerebelláris* atrófia szignifikáns prediktora az epilepszia időtartamának- és a phenytoin (PHT) gyógyszer kezelésének hossza. Ugyanakkor Luef és kutatócsoportja szerint a kisagy térfogat veszteség nem korrelál a klinikai tünetekkel, és a PHT túladagolás nem feltétlenül okoz kisagyi degenerációt. Sandok és munkatársai a páciensek

25.9 %-ában talált *cerebelláris* térfogat-vesztést. Az epilepszia időtartama ebben a kutatásban is előrejelezte a kisagyi atrófia mértékét. Hermann és kollégái egy másik vizsgálatban kimutatták, hogy a generalizált tónusos-klónusos (GTC) rohamok száma és a *cerebelláris* atrófia összefüggésben áll egymással. ANCOVA elemzésben statisztikusan kimutatható eredményt kaptak arra vonatkozóan, hogy amint az epilepszia időtartama nő, csökken a *cerebellum* térfogata. Ugyancsak szignifikáns csökkenést figyeltek meg a teljes kisagyvelő térfogatban a krónikus temporális lebeny epilepsziásoknál (TLE) (HERMANN et al., 2005). Számos más tanulmányban leírták, hogy a *cerebelláris* térfogatok szignifikánsan csökkentek TLE-ás páciensekben (SZABÓ et al., 2003; LAWSON et al., 2000; SANDOK et al., 2000; DE MARCO et al., 2003). Margerison és Corsellis szerint, akik 55 TLE-ás beteget vizsgáltak, a *hippocampusban* lévő károsodás a *cerebellumban*, *amygdalában*, *thalamusban* és *cerebrális cortexben* lévő károsodásból adódik (HERMANN et al., 2005). Egy 2001-ben közölt kutatásban 3.0 %-os térfogat-változást azonosítottak kisagyban, melyből szignifikáns térfogatcsökkenést négy páciensben mutattak ki krónikus és újonnan diagnosztizált epilepsziások körében (LIU et al., 2001). Lemieux és munkatársai szerint az átlagos térfogat-változás a *cerebellumban* nagyobb, mint 3.8 cm^3 (LEMIEUX et al., 2000). A kisagyi szürkeállomány térfogatában bilaterálisan, a *hemispherákban* pedig uni- és bilaterálisan is térfogatcsökkenést tapasztaltak (MCDONALD et al., 2008). Az *amygdalát*, *nucleus caudatust* és a *cerebellumot* jellemző térfogat-arányváltozások, melyek a tonico-clonusos görcsrohamok intenzitásával állnak összefüggésben, arra utalnak, hogy ezek epilepszia alatti sérülések vagy predisponáló faktorok a másodlagos generalizáció kialakulásában (SZABÓ et al., 2006). A kisagyi atrófia függ az epilepszia mértékétől (HERMANN et al., 2005; LAWSON et al., 2000; SANDOK et al., 2000; DE MARCO et al., 2003).

A phenytoin az egyik leggyakrabban használt antiepileptikus gyógyszer embereknél. Magas hatékonyság jellemzi mind parciális, mind generalizált rohamok esetén. A *cerebelláris* atrófia több kutatás szerint korrelál a phenytoin kezelés időtartamával. De Marco és kutatócsoportjának eredménye szerint a közepesen vagy erősen atrófiás páciensek voltak hosszabb ideig phenytoin kezelésnek kitéve (hosszabb ideig, nagyobb total dózis)- tehát ezeknek a phenytoin szintje statisztikailag magasabb volt. Idősebb páciensekben a *cerebelláris* atrófia gyakoribb, vagyis a kor vagy a roham időtartama is számít a kezelésre használt antiepileptikum mellett a kisagy károsodásának mértékénél (DE MARCO, 2003). Hasonló eredményt kapott McLain és kutatócsoportja (LEMIEUX, et al., 2000).

Ezzel szemben számos esetben nem találtak kapcsolatot a phenytoin kezelés és *cerebelláris* atrófia között (HERMANN et al., 2005; LAWSON et al., 2000; DE MARCO et al., 2003). Továbbá nem találtak szignifikáns térfogat-csökkenést a *cerebellum* esetében Szabó és munkatársai (SZABÓ et al., 2006). Hasonló eredményt kaptak angol és német kutatók, akiknek a célja az volt, hogy egy új eljárást dolgozzanak ki a normalizált kisagy térfogat meghatározására 3D-s MRI módszert alkalmazva, azért, hogy megvizsgálják a *cerebelláris* atrófia előfordulásának gyakoriságát epilepsziás betegekben.

Három fontos eredmény született:

1. Az általuk leírt módszer segíthet a vizuálisan jelentkező atrófia megítélésében és kvantifikálásában.
2. A *cerebelláris* atrófia előfordulása a prospektíven vizsgált epilepsziás betegekben nem gyakoribb, mint a kontrollokban.
3. Az atrófia szorosan összefügg az epilepsziás szindróma fennállásának időtartamával és a rohamok számával (HAGEMANN, 1999).

Összefoglalva elmondható, hogy irodalmi adatok szerint a humán gyakorlatban a *cerebellum* egy jól megfogható, jól körülhatárolt agyterület, aminek az epilepszia betegségben is van jelentősége. Kutyák esetében feltételezésünk szerint ez ugyancsak így van, ezért foglalkozunk ezzel az agyterülettel vizsgálatunkban. Továbbá a rendelkezésünkre álló, illetve a gyakorlatban használt MR felvételeken a kisagy egyszerűen és pontosan mérhető: nem igényel speciális síkot, illetve a térfogatváltozást mutató struktúrák közül a legnagyobb (ami a kutyáknál tapasztalható kis méreteknél nem elhanyagolható szempont).

2.2. A *hippocampus* térfogat változásai

A *hippocampus* a laterális agyvelőkamrák alján, a csíktolt test mögött medialisán helyezkedik el (FEHÉR, 2004). A limbikus rendszer része, mely terület felelős a memória- és a téri tájékozódás megfelelő működéséért. Az egyik leggyakoribb epilepsziát kiváltó betegség a temporalis mesialis sclerosis, mely a *hippocampusban* alakul ki (VÖRÖS, 2004). Ennek oka, hogy a *hippocampusban* alacsonyabb az epilepsziás aktivitás-küszöb, mint más kortikális területen (WAXMAN, 2005). A finom elváltozások (pl. atrophia) megfelelő detektálása

speciális, a *hippocampusra* fókuszált MR-vizsgálati protokollt igényelnek, amelyek a *hippocampus* tengelyére döntött speciális szekvenciákat is tartalmaznak a spinechó-szekvenciákon kívül (VÖRÖS, 2004).

3.1% -os *hippocampális* térfogat-változást azonosítottak egy 2001-es kutatásban epilepsziás páciensek körében (LIU et al., 2001). Egy másik vizsgálatban a jobb *hippocampális* térfogatokat kisebbnek találták a jobb temporális lebeny epilepsziás betegeknél, a bal *hippocampus* térfogatok pedig a bal temporális lebeny epilepsziás betegeknél voltak kisebbek, összehasonlítva az egészséges alanyokkal (SZABÓ et al., 2003). A *hippocampális* térfogatban ipsilaterális térfogatcsökkenés figyelhető meg az epilepsziás roham gócpontjához viszonyítva (MCDONALD et al., 2008; SZABÓ et al., 2006). Továbbá a *hippocampális* térfogatvesztés a temporális lebeny epilepszia időtartalmával nő. (SZABÓ et al., 2003).

2.3. Az amygdala térfogat változásai

Az *amygdala* a mediális temporális lebenyben helyezkedik el, mely kapcsolatban áll a *hypothalamussal* és a *bulbus olfactoriussal* is. Az agyvelő limbikus rendszerhez tartozó része, mely az emocionális folyamatok szabályozásában vesz részt (WAXMAN, 2005).

Az *amygdala* károsodását mutatták ki kóros mediális temporális lebeny epilepsziás betegek 30-50 %-ában (MCDONALD et al., 2008). Az *amygdaláris* térfogatvesztés szintén nő az epilepszia időtartalmával (SZABÓ et al., 2003). Ugyanakkor az *amygdalában* nem találtak szignifikáns térfogatcsökkenést és a csökkenés nem korrelált az epilepszia időtartamával sem Szabó és munkatársainak kutatásaiban (SZABÓ et al., 2003; SZABÓ et al., 2006).

2.4. A thalamus térfogat változásai

A *thalamus* a diencephalon része, előtte helyezkedik el a *nucleus caudatus*, dorsalis felületét pedig az *Ammon-szarv* borítja (FEHÉR, 2004). Szerepe van többek között számos érzésféleség (pl. fájdalomérzet) szabályozásában (WAXMAN, 2005).

A *thalamus* térfogat csökkenését mutatták ki temporális lebeny epilepsziásokban (TLE), de ez nem állt összefüggésben az epilepszia időtartalmával (SZABÓ et al., 2003). A *thalamikus* térfogatok szignifikánsan kisebbek voltak bilaterálisan, (SZABÓ et al., 2003; SZABÓ et al., 2006; MCDONALD et al., 2008) illetve uni- és bilaterálisan (MCDONALD et al., 2008).

2.5. Egyéb területek térfogat változásai

A csíktolt test, a *corpus striatum* a *telencephalon* része, melynek medialis része a *nucleus caudatus*. A csíktolt test lateralis részét a fehérállomány medialis *pallidumra*, és lateralis *putamenre* osztja (FEHÉR, 2004). A *nucleus caudatus* és a *putamen (striatum)* alkotják a *basalis ganglionok* afferenseinek nagy részét (WAXMAN, 2005).

A TLE-nál megfigyelhető térfogatcsökkenés a *striatumban* (SZABÓ et al., 2003). Térfogatcsökkenést találtak uni- és bilaterálisan a *nucleus caudatusban*, a *putamenben* és a *pallidumban* (MCDONALD et al., 2008). Ugyanakkor a térfogat-csökkenés nem volt szignifikáns a *nucleus caudatus* esetében több kutatás eredménye szerint (SZABÓ et al., 2003; SZABÓ et al., 2006).

2.6. További módszerek az epilepszia azonosításában

Az EEG-vizsgálatoknak - hasonlóan az MRI-hez - nagyon fontos szerepük van az epilepszia diagnosztizálásában. Egy berni kutatóintézetben 125 idiopathiás epilepsziát mutató kutyát vizsgáltak EEG-vel. Az EEG felvételeket alvó állapotban készítik. Ez a módszer hátránya, mivel a kutatók azt tapasztalták, hogy az altatás elősegíti a görcsrohamok kialakulását kutyákban. Ennek ellenére EEG vizsgálatot csak altatott állapotban lehet végezni, mert az elektródák a legkisebb elmozdulást is jelzik, amit a bőr vagy az izmok produkálnak. Továbbá (korábbi feltételezésekkel szemben) az altatás nem fedi el a különböző idegrendszeri elváltozásokat. A szerzők a vizsgált kutyák 86%-ában rohamszerű kisüléseket ismertek fel az EEG-n, melyeket egészséges kutyák esetében soha nem tapasztaltak (JAGGY-BERNARDINI 1988).

Az EEG (50%-os megbízhatóság) és az MRI (80%-os megbízhatóság) vizsgálatok gyakran nem adnak elegendő információt az epilepsziás fókusz helyének meghatározása szempontjából. Továbbá előfordulhat, hogy az MRI által mutatott morfológiai elváltozás nem egyezik meg az EEG alapján kóros tevékenységet mutató agyi területtel. A PET (Positron Emission Tomography) és SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) technikák alkalmasak az epilepszia diagnózis megerősítésére, illetve az epileptogen fókusz lokalizálására. Például PET mérés során a temporális lebeny metabolikus mintázata az epilepszia típusától függően változik. A PET módszer az agyi aktivitás változását vizsgálja a véráram változása útján. Pozitron kibocsátó vegyületet juttatnak a szervezetbe, mely bomlása során gamma foton keletkezik, melyet a PET-scanner detektálni tud (BORBÉLY, 2001; HORVÁTH, et al., 2008). A SPECT széles körben elérhető, egyszerűbb eljárást igényel. Ugyanúgy alkalmas agyterületek térképezésére, de közvetlenül gammasugárzó anyagot juttatnak a szervezetbe. Az epilepsziás rohamok vérátáramlás-fokozódással járnak, melyet mérni lehet a SPECT vizsgálat során. Generalizált rohamoknál a fokozódás globális, parciális rohamokban lokalizálható. A SPECT- és PET vizsgálat eredményei párhuzamban állnak, a metabolizmus és véráramlás összefügg egymással (BORBÉLY, 2001).

A mágneses rezonanciás spektroszkópia (MRS) olyan nem invazív eljárás, mely során a neuronok funkciója, működése becsülhető különböző metabolitok (kreatin, glutamát, laktat) mérése alapján. MRI-vel kombinálva nagyon hatékonyan detektálják az abnormalitásokat.

A diffúziós tensor képalkotás (DTI) a károsodott idegi területek detektálására alkalmas. Olyan MRI eljárás, mellyel azonosítani lehet a vízmozgást az agyban (DUNCAN, 2002).

Az agyi desoxyhaemoglobin koncentráció detektálására alkalmas a funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás (f-MRI). A koncentráció a neurális aktivitástól függ, így a módszer ennek kimutatására alkalmas (WAXMAN, 2005).

3. Anyag és módszer

3.1. Mágneses rezonanciás képalkotás

A mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) olyan eljárás, amely a külső mágneses tér, az elektromágneses hullámok és az anyag hidrogén atommagjai között fellépő kölcsönhatáson alapul. Azért alkalmazható a hidrogén az eljárás során, mert a testet kb. 70 százalékban felépítő víz egyik alkotója a hidrogén.

A mágneses rezonancia jelenségéhez két tudós nevét köthetjük: Bloch és Purcell, akik 1946-ban egymástól függetlenül fedezték fel a jelenséget. Jackson 1967-ben már embereken alkalmazta az eljárást. 1972-ben Lauterbur vízmintáról, később élő állatokról alkotott 2D-ös képet. Napjainkra nélkülözhetetlen eszközzé vált az orvostudományban, a biokémiában és biofizikában. Egyre nagyobb homogén mágneses tereket állítanak elő, illetve egyre jobb minőségű képek készíthetők a technika fejlődésével (BERÉNYI et al.,1997).

Két fő jelenségről beszélhetünk képalkotás során: a T1 és T2 relaxációról.

T1 relaxáció

A hidrogén atommagok mágneses térbe helyezve mágnesezetté válnak, beállnak a külső mágneses térrel párhuzamos irányba (egyensúlyi állapotba kerülnek). Rádiófrekvenciás jelek hatására az atommagok magasabb energiájú, gerjesztett állapotba kerülnek, a mágnesezettség iránya eltolódik merőleges irányba. Az atommagok csak a kapott energia leadásával kerülhetnek vissza az egyensúlyi állapotba. Az energia leadás leginkább a környezetén keresztül valósul meg (ezt méri a készülék). Ezt a folyamatot nevezzük T1 relaxációnak, ahol T1 exponenciális időfüggéssel megadható relaxációs állandó. Mivel az agy fehérállományának víztartalma alacsonyabb a szürkeállományénál, a fehér-állományban a T1 relaxáció gyorsabb. A T1 időfaktorú képeken a fehérállomány világosabb a szürkeállományánál (BERÉNYI et al.,1997).

T2 relaxáció

Az x - y síkba forgatott mágneses momentumok forgó mozgásnak a frekvenciája a Larmor-frekvencia. Mivel a mágneses tér nem teljesen homogén, időben és térben is egy fluktuáló mágneses tér alakul ki. A különböző atommagokra emiatt eltérő Larmor-frekvencia lesz érvényes. Az x - y síkba forgatott momentumok azonos fázissal indulnak, de lassan különbözővé válnak. A mágneses momentumok vektori összege egy egyre kisebb összeget eredményez, a különböző atommagok mozgása szinkronizálódik, és az elektromágneses hullámok egyre gyengülő jelet adnak. Ezt a relaxációt hívjuk T2 relaxációnak. A T2 súlyozással készült képeken a szürkeállomány világosabb a fehérállománynál.

A fázis különbségek kiküszöbölésére szolgál a refókuszálás, mely során kapott jelet spin-echónak nevezzük. Az eljárás során egy plusz 180° -os forgatást alkalmaznak (BERÉNYI et al., 1997).

Egyéb szekvenciák: Az IR szekvencia bizonyos szövetek jelének kioltására alkalmas, míg a FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) víz elnyomásos T2 súlyozott IR szekvencia, amely jól detektálja a finom fehérállományi elváltozásokat (VÖRÖS, 2004).

Az MRI eljárásnál fellépő problémák:

- költséges
- nehezen hozzáférhető
- előfordulhatnak a képeken műtermékek
- pacemakerrel rendelkezők illetve klausztrófóbiások számára nem ajánlott
- a csont rosszul, a gyorsan áramló vér pedig nem jeleníthető meg

Előnyei:

- a szöveti kontrasztkülönbségekről széles körű információt ad, amely jó térbeli felbontással párosul
- pontos anatómiai tájékozódásra ad lehetőséget
- biztonságos, nem jelent terhelést a szervezet számára

- közepes és nagy artériák kontrasztanyag adása nélkül is értékelhetők (VÖRÖS, 2004; WAXMAN, 2005)

Az MRI berendezés

Az MRI elektromágneses jeleket használ igen kis energiákon. A berendezés fő része a mágnes, melynek közepén fekszik a beteg. Kétféle technikai megoldás létezik: az alagút és a nyitott rendszerű mágnes.

Az alagút rendszer úgy képzelhető el, mint egy henger, melynek közepén helyezkedik el a páciens. A nyitott mágnes tágasabb térrel rendelkezik. Az alagút rendszerű mágnes térereje általában 1.0, 1.5, vagy 3 Tesla. A nyitott mágnesé: 0.1-0.3 Tesla. A térerő az MR berendezés egyik legfontosabb tulajdonsága, mert ez határozza meg a nyerhető jel erősségét, a kép minőségét és a mérés idejét. Minél nagyobb a térerősség, annál kedvezőbbek az említett tulajdonságok (MARTOS- ZARÁND, 2004).

Kontrasztanyagok

Az MR felvételek jeltartalma a kontrasztanyag típusától függően változhat. A kontrasztanyagok javítják a kóros folyamatok kimutathatóságát. Ennek háttérében az a tulajdonságuk áll, hogy megváltoztatnak valamely MR paramétert (pl. protondenzitás). A kontrasztanyagok többsége ezért mágneses tulajdonságú. Egy jó kontrasztanyag a következő tulajdonságokkal rendelkezik:

- valamely szövet vagy folyamat halmozza
- alacsony a toxicitása
- stabil vegyület
- teljesen kiürül a szervezetből

Intravénásan vagy szájon át is alkalmazhatjuk. A mágneses tulajdonság alapján paramágneses és ferromágneses kontrasztanyagokról beszélhetünk. A paramágneses kontrasztanyagok makromolekulákhoz kötött gadolínium tartalmú kelátok. A kontrasztanyag a vérrel a

szövetekhez jut, ahol halmozódását különböző folyamatok befolyásolják. A superparamágneses kontrasztanyag vasoxid szemcsék vizes keveréke. Általában phagocytosis útján halmozódik, a T2 súlyozott felvételeken nagy jelvesztést okoz (MARTOS- ZARÁND, 2004).

3.2. Saját vizsgálatok

3.2.1. Alanyok

A vizsgálatban résztvevő fajták: angol cocker spániel, bullmasztiff, kuvasz, amerikai staffordshire terrier, beagle, pumi, törpe schnauzer, tascsó, yorkshire terrier, west highland white terrier, berni pásztorkutya, dalmata, skót juhászkutya, pekingi palotapincsi, papillon, bichon havanese, parson russell terrier, francia bulldog, shar-pei, brüsszeli griffon, labrador retriever, puli, mopsz, magyar vizsla, angol bulldog, mudi, boxer és keverék. A legtöbb fajtából 1 adatunk van, leggyakoribb fajták a mintában: amerikai staffordshire terrier (4 db), yorkshire terrier (4 db), beagle (3 db), és tascsó (3 db).

A vizsgálatban 16 szuka és 24 kan vett részt, átlagéletkoruk 5,48 év. Ügyeltünk arra, hogy lehetőleg 1.5 éves vagy annál idősebb (felnőtt) kutyák kerüljenek a mintába, ez két esetben (0.8 és 0.67 év) nem sikerült az adatok szűkössége miatt. 40 kutyát vizsgáltunk tanulmányunkban (n=40), továbbá 28 cadavert. A mintába bekerülő kutyákat véletlen mintavételi módszerrel (véletlen számtáblázat segítségével) kívántuk kiválasztani, de az adatok szűkössége miatt ez csak részben valósulhatott meg. A 40 kutyát négy csoportra osztottuk, csoportonként 10 egyeddel. A négy csoport a következő: 1) negatív, 2) epilepsziás negatív MR-rel, 3) epilepsziás kutyák, melyeknek valamely elváltozás látható az MR-en, illetve 4) nem epilepsziás, de agyi elváltozással rendelkező kutyák (betegek). A 3-as csoport esetében az elváltozás hét esetben hydrocephalus volt (ebből két esetben meningocelelevel társulva), a maradék három esetben pedig: tumor, hernia cerebri, illetve malatia. A 4-es csoport betegségei a következők voltak: agydaganat, hydrocephalus, agylágyulás, cerebellaris ataxia, tetraparesis, tágult laterális agykamrák, foramen magnum fejlődési zavar, vérömleny a nyúltvelőben. A két epilepsziás csoport szétválasztására azért került sor, mert különösen a semmilyen látható elváltozást nem mutató kutyák esetében fontos, hogy azonosítsuk az

esetleges térfogatcsökkenést, amely az epilepszia diagnosztizálásában nagy segítséget nyújtana.

A mért változók az MRI képekhez tartozó kutya populációban: fajta, ivar, kor, testtömeg, marmagasság, kórkép, átlagos transzverzális kisagy térfogat, átlagos transzverzális nagyagy térfogat, átlagos sagittális kisagy térfogat, átlagos sagittális nagyagy térfogat, kisagy térfogat/nagyagy térfogat. Cadaverekhez tartozó változók: kisagy térfogat, nagyagy térfogat, testtömeg.

3.2.2. Mérések

A fizikális vizsgálatokat követő első lépésben az állat testsúlyának meghatározása történik az előkészítő helyiségben található elektronikus mérleg segítségével, amely alapjául szolgál az altatáshoz használt, testsúlykilogrammmra számított altatóanyag beadásához. A premedikációhoz az injekció a kanülálás után, intravénásan került beadásra a karvénába (*vena cephalica antebrachii*). Az anesztézia indukciójára propofolt (Diprivan 1 %-inj. AstraZeneca - Macclesfield, Cheshire, United Kingdom; 6 mg/ttkg) használtunk. A premedikációt követően 3.0-5.0 vol % isoflurán (Foran, 1, klór-2,2,2,-trifluoretil-difluoro-metiléter, CHF₂-O-CHC-CF₃) (Isoflurane-gas, Abbott Lab. Ltd., Queenborough, Kent, England) és 1.5-2 vol % oxigén gázelegyet lélegeznek be a vizsgált állatok a maszkon keresztül, az intubációhoz elengedhetetlen, megfelelő izomrelaxáció eléréséig, amelynek jó markerei a szemhéjreflex renyhülése és a harmadik szemhéj előesése (AUER et al., 2002). A megfelelően relaxált állapot elérése után az állatokat intubáljuk (5-11-es tubus, illetve 2. számú humán komplett respirációs rendszer), majd altatógépre (Penlon párologtató, Ohmeda O₂-N₂O áramlásmérő-szabályozó) kapcsoljuk. Félig nyílt rendszert alkalmaztunk, melynek jellemzője a részleges visszalégzés (ingalégzés), a ballon használata és a CO₂ gáz elnyeletés nélküli kivezetése. A rendszer előnyei: könnyű és mobilis, egyszerű az újrasztérezés, spontán és ellenőrzött légzésre is alkalmas, magas páratartalmat biztosít, és a kis ellenállás miatt bármilyen életkorú állat altatására is alkalmas. Hátránya MRI inkompatibilitása, így az altatógépet az MRI vizsgálóhelyiségen kívül helyeztük el, a gázkeveréket egy 4 m hosszú gégecső vezette az állatokhoz (TÓTH, 1993). Az MRI vizsgálathoz szükséges tartós narkózist 1.5-2.5 vol %-os isoflurán gáz és oxigén vivőgáz (1.5-2 vol %) keverékével értük el. Második lépésben történik az alvó, ellazult kutya speciális antimagnetikus tartóeszközben való rögzítése. Az állatokat a

vizsgálat jellegétől függően pozícionálják. Ezt követően került sor az MRI vizsgálatra. Az előkészítő műveletek a fogadó helyiségben, míg a vizsgálat az MR helyiségben történt. Az 1 állatra eső átlagos vizsgálati idő kb. 15-60 perc. A vizsgálatok egész ideje alatt állatorvosi felügyelet biztosított. A vizsgálat után a kutyákkal még néhány percig oxigéngázt lélegeztettünk be, ezzel is gyorsítva a narkózisból való kiébredést. A vizsgálat után valamennyi állat komplikáció-mentesen ébredt a narkózisból.

3.2.3. MRI

Az MRI megjelenése forradalmasította az epilepsziás páciensek vizsgálatát, mára kulcsszerepe lett az epilepsziás betegek állapotának kiértékelésében (DUNCAN, 2002). A vizsgálatokat a Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézetében végeztük egy Siemens Magnetom Vision Plus és egy Siemens Magnetom Avanto (SIEMENS AG, Erlangen, Germany), 1,5T mágneses terű zárt MR berendezés segítségével. A koponya vizsgálatához koponyatekerccset (CP head coil) használtunk. A képek 2002. és 2009. között készültek. A képek jellemző beállításai az 1. táblázatban olvashatók:

1.táblázat MR képek beállításai

	T1 súlyozott spin echo	T2 súlyozott spin echo	FLAIR
TE (ms)	9,5	110	105
TR (ms)	450	3500	8000
Flip angle (°)	150	150	150
FoV (mm)	350x200	350x350	350x350
Mátrix (pixel)	256x256	256x256	256x256
Slice thickness (mm)	4	4	4

(TR: time of repetition; TE: echo time; FoV: Field of View)

A humán szakirodalomban többnyire T1 súlyozott képeket alkalmaznak. Kutyáknál ezzel szemben azt tapasztaltuk, hogy a T2 súlyozott képek kontrasztossága alkalmasabb az itt

tapasztható kisebb léptékű méretekre. Árát tekintve 50.000-70.000 Ft/vizsgálat a kutya méretétől és kontrasztanyag adásától függően-, hasonlóan a PET vagy SPECT vizsgálatokhoz.

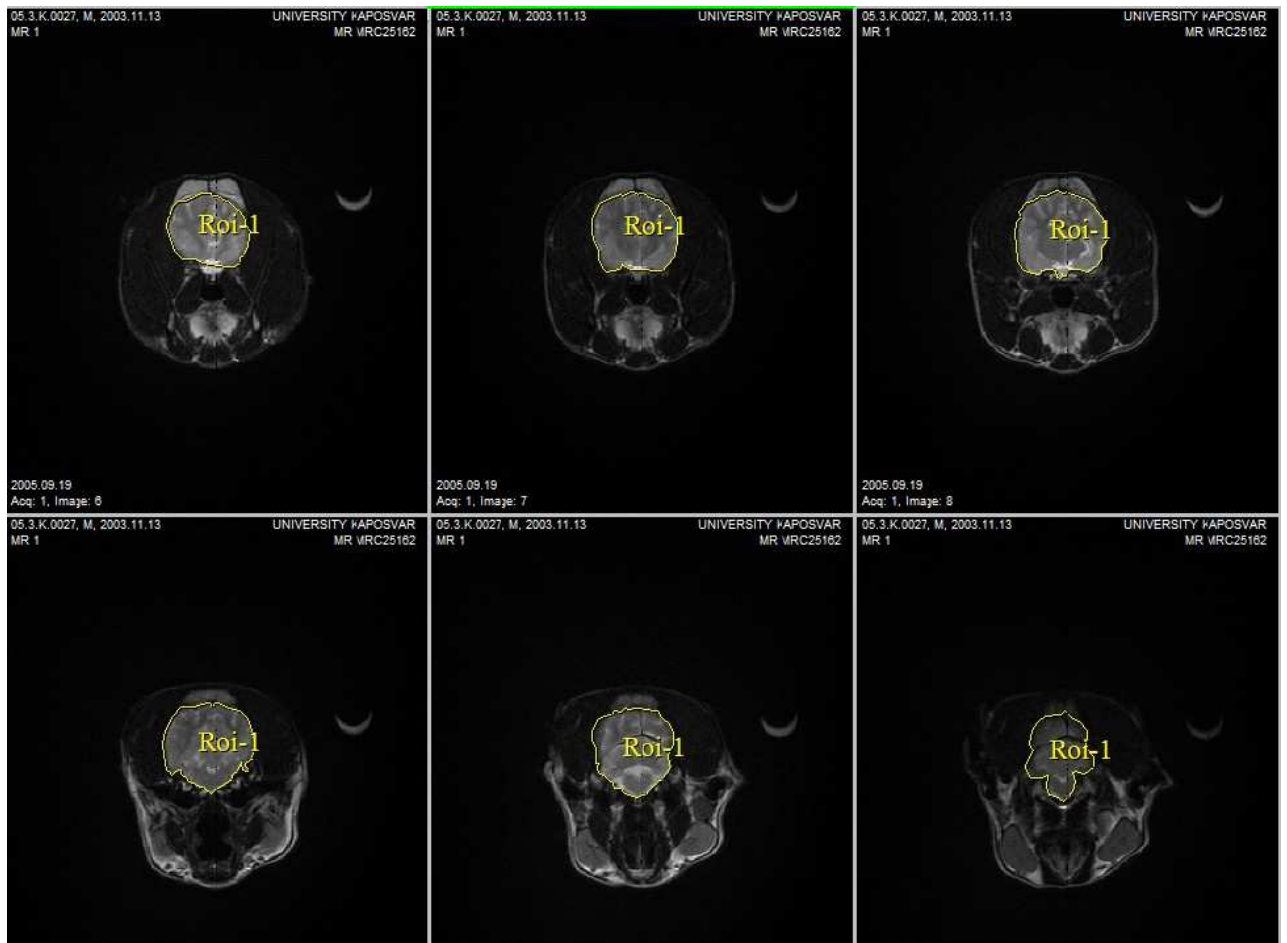
3.2.4. Képfeldolgozás

Az MRI felvételek térfogat-elemzését az Osiris4 nevű program segítségével végeztük (BOGNER, 2003). Ez a program alkalmas Papyrus és DICOM fájlok megjelenítésére, illetve szerkesztésére. Segítségével mérhetünk kontraszt- és intenzitás beállításokat, szöveget, távolságot, éppúgy, mint térfogatot vagy területet. A statisztikai elemzéseket az R és Tinn-R nevű programmal végeztük el. Jelen tanulmányban a térfogatelemzések transversalis és sagittalis síkú T1 és T2 súlyozott spin echo-, illetve FLAIR szekvenciával végzett mérések képein történtek. A térfogatméréseket kisagyon és nagyagyon is elvégeztük. A térfogatmérés kézi kijelöléssel történt az egymást követő szeleteken (MCDONALD et al., 2008). A kutyaokról a két síkban összesen 110 sorozat készült, sorozatonként 7-200 képpel, melyek mindegyikén elvégeztük a nagy- és kisagy kijelölését. Ezen 2D-ös képek területeinek összegzéséből becsüli a program a térfogatókat. A térfogatókat voxel¹ térfogat alapján számolja a program (mm³).

3.2.5. Cerebellum kézi átrajzolása

A cerebellum átrajzolása Pierson és munkatársai által kifejlesztett publikált útmutatáson alapult, vagyis a műveletet végző személy számára ismeretlen a pácienscsoport státusza (HERMANN et al., 2005). Mivel kézi átrajzolással végeztük a méréseket, a szubjektív hibalehetősége fennáll. Az egyes szeleteken az agyterületek határai: cerebrális cortex, opticus chiasmaticus, hypothalamus, hypophysis, lobus piriformis, ventralis híd, pyramidális pályák, oliva magvak, vermis, cerebelláris hemispheriák. A 1. ábrán hat egymást követő szeleten látható a kisagy kijelölése.

¹ A voxel olyan térfogatelem, melynek a jele pixelenként jelenik meg a mátrixon (WAXMAN, 2005).



1. ábra A cerebellum kézi átrajzolása

4. Célkitűzések

A tanulmány célja alapadatok nyerése volt a különböző fajtájú, korú, nemű kutyák kisagyi térfogatairól, valamint annak vizsgálata, hogy az epilepsziás megbetegedések hátterében kisagyi atrófia állhat-e kutyák esetén is, csakúgy, mint humán betegek esetében. A kérdés azért érdekes, mert megválaszolásával MR vizsgálat segítségével kiszűrhető az epilepszia és annak hátterében a cerebelláris atrófia. Az eredményeknek a későbbiekben gyakorlati haszna lehet, alkalmazott kutatásnak tekinthető a vizsgálat. Várhatóan jól jellemzi a kutatás a célpopulációt (az összes epilepsziás kutyát), vagyis jó külső validitással rendelkezik a tanulmány, mert a betegség tünetei mindenhol azonosak.

5. Eredmények

A két síkban kapott térfogat eredményeket összehasonlítottuk 28, MRI-vel nem vizsgált kutya kiboncolt agytérfogatával, mely vizsgálatot a Szent István Egyetem Állatorvos-Tudományi Karának Kórbonctani Tanszékén végeztünk vízkiszorításos módszerrel. A kapott eredmények a 2. táblázatban láthatók:

2. táblázat Átlagos MRI és cadaver térfogatok összehasonlítása

	Cadaver	MRI	Sík
Kisagy	1578 mm ³	12767 mm ³	transzverzális
		5874 mm ³	sagittális
Nagyagy	58142 mm ³	79303 mm ³	transzverzális
		74782 mm ³	sagittális

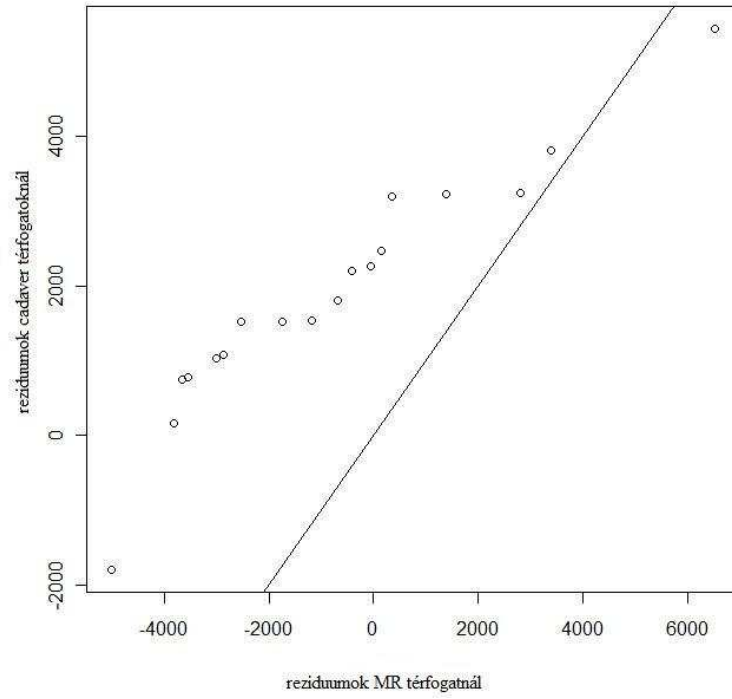
Az átlagos kisagy és nagyagy térfogatok egymáshoz viszonyított arányai a 3. táblázatban olvashatók:

3. táblázat Átlagos kisagy- és nagyagy térfogatok egymáshoz viszonyított arányai MR- és cadaver térfogatok esetén

Cadaver térfogat arány	Transzverzális MR térfogat arány	Sagittális MR térfogat arány
0.27	0.16	0.08

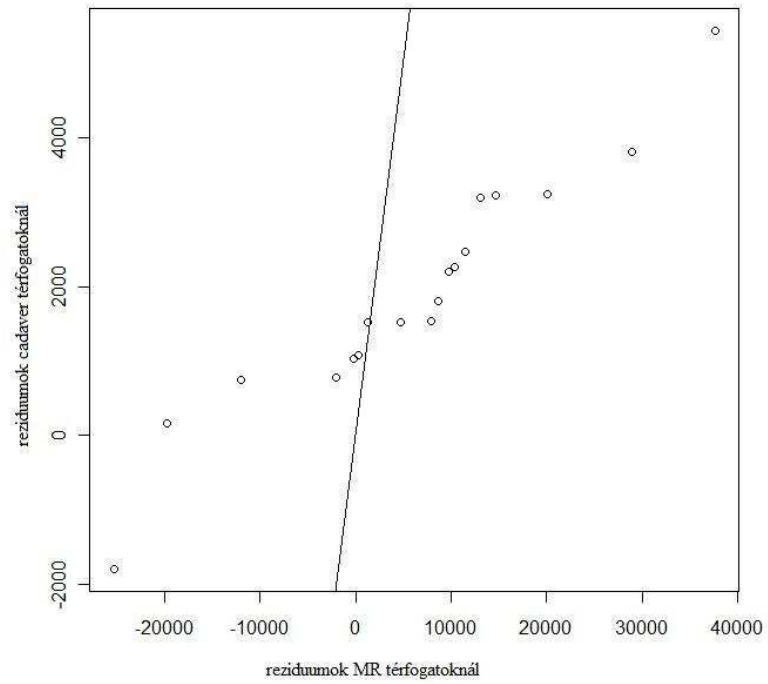
A cadaverekben kapott eredményekhez a transzverzális síkú eredmények hasonlítanak jobban, de itt is látható különbség. Mivel ezek különböző mintákból kapott eredmények, meg kellett vizsgálni, hogy a különbségek valóban a mérési módszerek különbözőségéből adódnak, vagy valamely más tényezőtől. Mivel a testtömegtől függ az agytérfogat (Pearson-féle korreláció: $R=0.78$), ezért testtömegre vett reziduumokat hasonlítottunk össze a kétféle mérési módszernél kis- és nagyagnál is. Az eredmények a 2. és 3. ábrán láthatók:

Testtömegre vett reziduumok kisagy térfogatnál



2. ábra Testtömegre vett reziduumok kisagy térfogatnál

Testtömegre vett reziduumok nagyagy térfogatnál

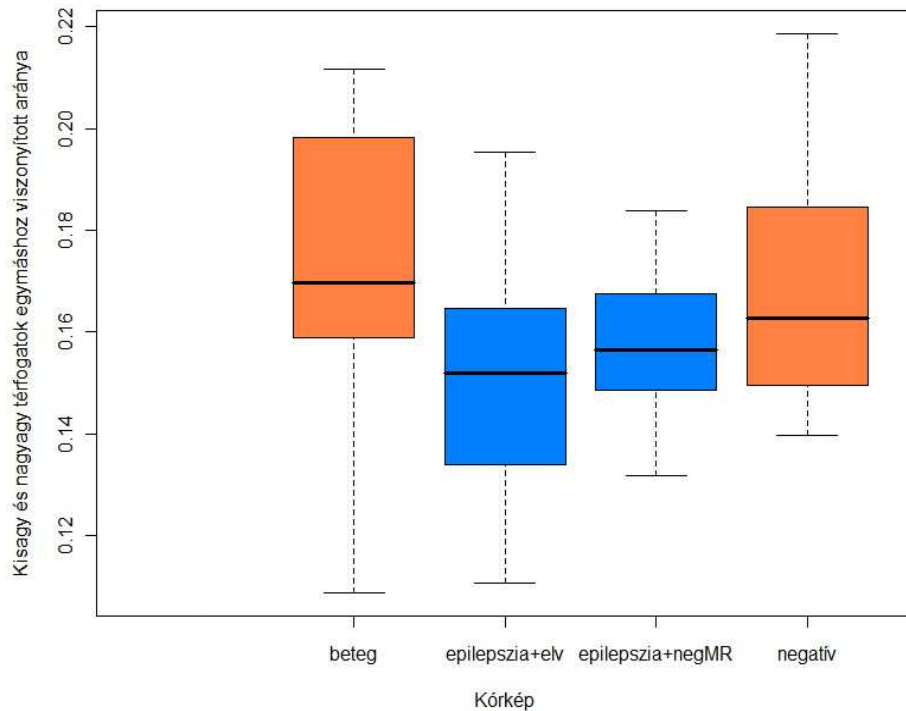


3. ábra Testtömegre vett reziduumok nagyagy térfogatnál

Az eredmények szerint nem a két mintában tapasztalható testtömegek közötti különbség okozza az eltérést a térfogatokban. Azonban addig, amíg nem mérjük meg azonos kutyákon az MR és kivett agytérfogatokat, nem mondhatjuk egyértelműen, hogy az MR mérési módszerből adódik a hiba, lehetséges, hogy valamely ismeretlen változó okozza a torzítást. Az MR képalkotás, majd az azt követő boncolt agyi térfogatmérések gyakorlati kivitelezése rendkívül nehéz, mert kevés állat érkezik úgy MR vizsgálatra, melyeknek a vizsgálatot követő azonnali elaltatása, majd boncolása lehetséges lenne. Mindenesetre a transzverzális síkú eredményeket használjuk a további összehasonlításra, annál is inkább, mert ebben a síkban a legkisebb a vizsgálat torzítása, mely a vizsgáló személy által a síkok felhelyezése során elkövethető szubjektív hibalehetőség. Továbbá transzverzális síkban az átlagos szeletszám 22, míg sagittális síkban 15. A nagyobb szeletszám pontosabb mérést tesz lehetővé, ezért is a transzverzális síkot tekinthetjük relevánsnak.

A kisagy és nagyagy térfogatok egymáshoz viszonyított arányával standardizáltuk az eredményeket. Ez a változó független a marmagasságtól (Pearson-féle korreláció: $R=-0.05$) és a testtömegtől (Pearson-féle korreláció: $R=0.17$).

A kisagy és nagyagy térfogat egymáshoz viszonyított aránya kórkép szerint



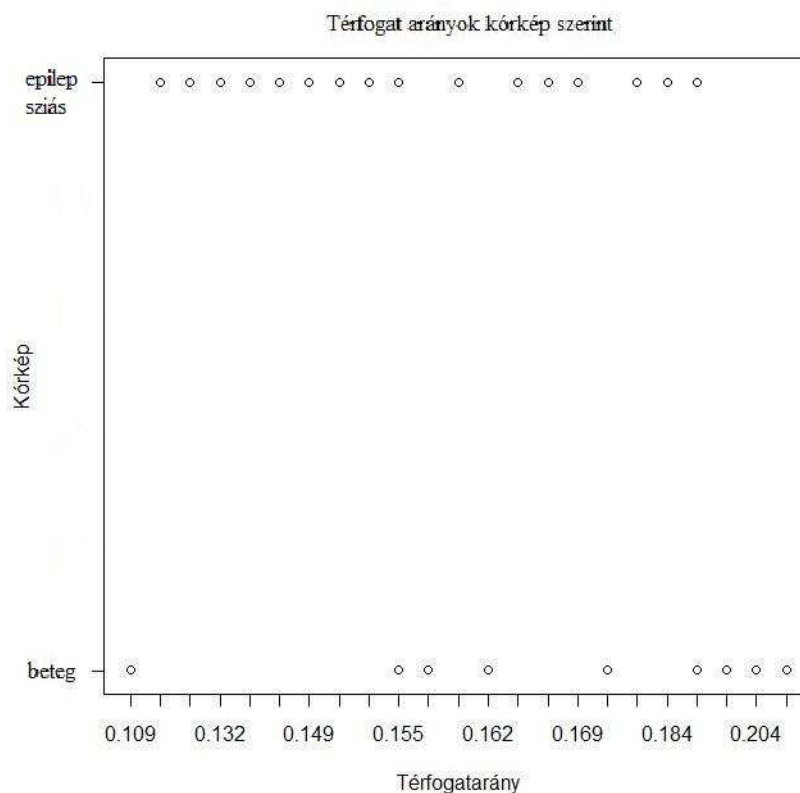
4. ábra A kisagy- és nagyagy térfogatok egymáshoz viszonyított aránya kórkép szerint

(epilepszia+elv=epilepszia és elváltozás is látható az MR képeken; epilepszia+negMR=epilepsziás kutyák, melyeknek nem látható elváltozás az MR képén)

Mivel embereknél és kutyáknál sincs bizonyított ivari dimorfizmus az agyi térfogatfrakciókban, ezért ivaronkénti további összehasonlítást nem végeztünk (EKINCI et al., 2008). A vártan megfelelően csökkenő tendencia mutatkozik a kisagy térfogatban az epilepsziás kutyáknál, de az eredmények nem szignifikánsak (4.ábra). Welch-próbát elvégezve az epilepszia és egyéb, agyi elváltozást is mutató kutyákat összehasonlítva a kontrollal $p=0.11$ -os, az epilepsziás, de elváltozást nem mutató kutyákat összehasonlítva a kontrollal pedig $p=0.15$ -os eredményt kaptunk. Az átlagos térfogat arányok epilepszia és elváltozást mutató MR-nél: 0,150; epilepszia és negatív MR-nél: 0,157; negatívánál: 0,169; és betegnél: 0,173 volt.

Megvizsgáltuk, hogy vajon a beteg és epilepsziás kutyák térfogataránya hasonlít-e egymásra, mivel a gyakorlatban e két csoport megkülönböztetése a célunk. A 5. ábrán látható, hogy a beteg kutyák közül egy kiugróérték van (8 éves brüsszeli griffon szuka hydrocephalussal). A későbbi vizsgálatok során érdemes lesz megvizsgálni, hogy a beteg

csoport térfogat eloszlása szintén homogén-e, és ha nem, akkor mely betegségtípusok térfogat arányai hasonlítanak az epilepsziásokéra.



5. ábra Térfogat arányok epilepsziás és beteg kutyákban

További méréseket végeztünk azonos MR beállítású csoportok szerint a kisagy- és nagyagy jelintenzitás eloszlásainak beteg- és egészséges kutyákon végzett összehasonlítására. A vizsgálat során három csoportba osztottuk a kutyákat, mely csoportokat a repetíciós- és az echo idő alapján válogattuk külön, azért, hogy azonos feltételek mellett lehessen kiértékelni a képeket. A három csoport: 1.) T1 súlyozott 2.) T2 súlyozott és 3.) FLAIR súlyozott képek. ANOVA elemzést használva transzverzális síkban marginálisan szignifikáns ($p=0.067$) különbséget kaptunk az epilepsziás elváltozást mutató- és nem mutató kutyák között az agyi jelintenzitás eloszlásokban a T2 súlyozott szekvenciákat összehasonlítva. Nem találtunk ugyanakkor különbséget a két epilepsziás csoportot a kontroll, illetve beteg csoporttal összehasonlítva.

6. Következtetés

Humán statisztikák szerint fokozatosan nő az epilepsziás betegek száma, és kutyák esetében is hasonló tendencia figyelhető meg (KISS, 2008). A humán epileptológiában is újdonságnak számító, MR képalkotáson alapuló diagnosztikai munka igen korszerű és hatékony módja lehet az epilepszia pontos meghatározására. Vizsgálatunkban rendelkezésre álló, illetve a vizsgálat során kapott adatok kezdeti lépései lehetnek egy nagyobb vizsgálatsorozatnak. Hipotézisünk szerint a kontroll csoporthoz képest az epilepsziás betegcsoportoknak kisebb a kisagyterfogata. Ennek szignifikáns alátámasztásához további vizsgálatok elvégzése szükséges.

A kapott eredményeink szerint az MRI-vel és a vízkiszorításos módszerrel mért térfogatok között különbség van testtömegre standardizálva. Nem tudhatjuk, hogy ezt az eredményt azért kaptuk, mert egy rendelkezésünkre nem álló változóra kellett volna standardizálni (pl. a tarsus hosszától lehet, hogy jobban függ az agy térfogata), vagy mert valóban különböző térfogatértékek kaphatók a két mérési módszerből. Ha az utóbbi eredményt fogjuk kapni, miután elvégeztük azonos kutyákon a kétféle módszerrel a térfogatmérést, akkor illesztett regressziós egyenessel becsülhetjük meg a pontos térfogatot, melyeket az MR képeken mértünk.

A transzverzális síkú metszetek térfogataiban mutatkozó csökkenés alátámasztja a hipotézisünket, mely szerint kisagyi atrófia tapasztalható kutyák epilepsziája esetén, bár az eredmények nem szignifikánsak más kutatások eredményeihez hasonlóan (HAGEMANN, 1999; SZABÓ et al., 2006).

Az eredmény, hogy a jelintenzitás eloszlásban a két epilepsziás csoport között különbség van, azt mutatja, hogy a szöveti vízeloszlás eltérő. Mivel az elváltozás 70%-ban hydrocephalus volt, a kapott eredmény a megnövekedett liquor mennyiséggel magyarázható. (A *cerebellum* megduzzadása vagy nagy állományi léziója a IV. agykamrát összenyomva hydrocephalust okozhat. Ezért gyakori epilepsziás páciensekben ez a betegség.) Az elváltozások lehetnek az epilepszia kiváltói, de egyben a következményei is. Az MRI-n alapuló térfogat elemzés elsősorban az epilepsziás tünetet mutató, de MR képen látható elváltozással nem rendelkező kutyák esetében lenne hasznos módszer a diagnózis meghatározásában.

7. Összefoglalás

A kutyákban előforduló epilepszia a mai napig egy nehezen megfogható betegség, melyről igen keveset tudunk. Az MRI napjainkban az egyetlen olyan nem invazív képalkotó eljárás, melynek segítségével az agy morfológiai és funkcionális sajátosságai egyidejűleg jól vizsgálhatók, melyek segítségünkre lehetnek az epilepszia háttérokainak felderítésében. A jövőben szükségessé válhat a kutyatenyésztő szövetségek bevonásával – különösen az érintett fajták esetében – a fiatal felnőtt korban elvégzett MR szűrővizsgálat elvégzése, mellyel kizárhatóak lesznek a tenyésztésből az epilepsziát örökítő egyedek. Munkánk során számos adatot nyertünk különböző méretű, korú és ivarú kutya agyi térfogatairól, melyeket alapadatnak tekinthetünk. A vizsgálatunk eredményei szerint transzverzális síkban érdemes vizsgálni a kutyákat MR térfogatmérés során. Igazolódni látszik a hipotézisünk, mely szerint epilepsziás kutyákban –csakúgy, mint humán betegek esetén- megfigyelhető a cerebelláris atrófia, bár az eredmények nem szignifikánsak. Különbséget találtunk továbbá a jelintenzitás eloszlásban az agyi elváltozást mutató epilepsziás kutyák és a semmilyen látható tünettel nem rendelkező epilepsziás kutyák között.

A kutatás távlati célja összehasonlítani ugyanazon kutyák MR képeken mért és cadavereken mért térfogatát, hogy bebizonyítsuk a mérési módszer alkalmasságát a kutya diagnosztikában.

8. Mellékletek

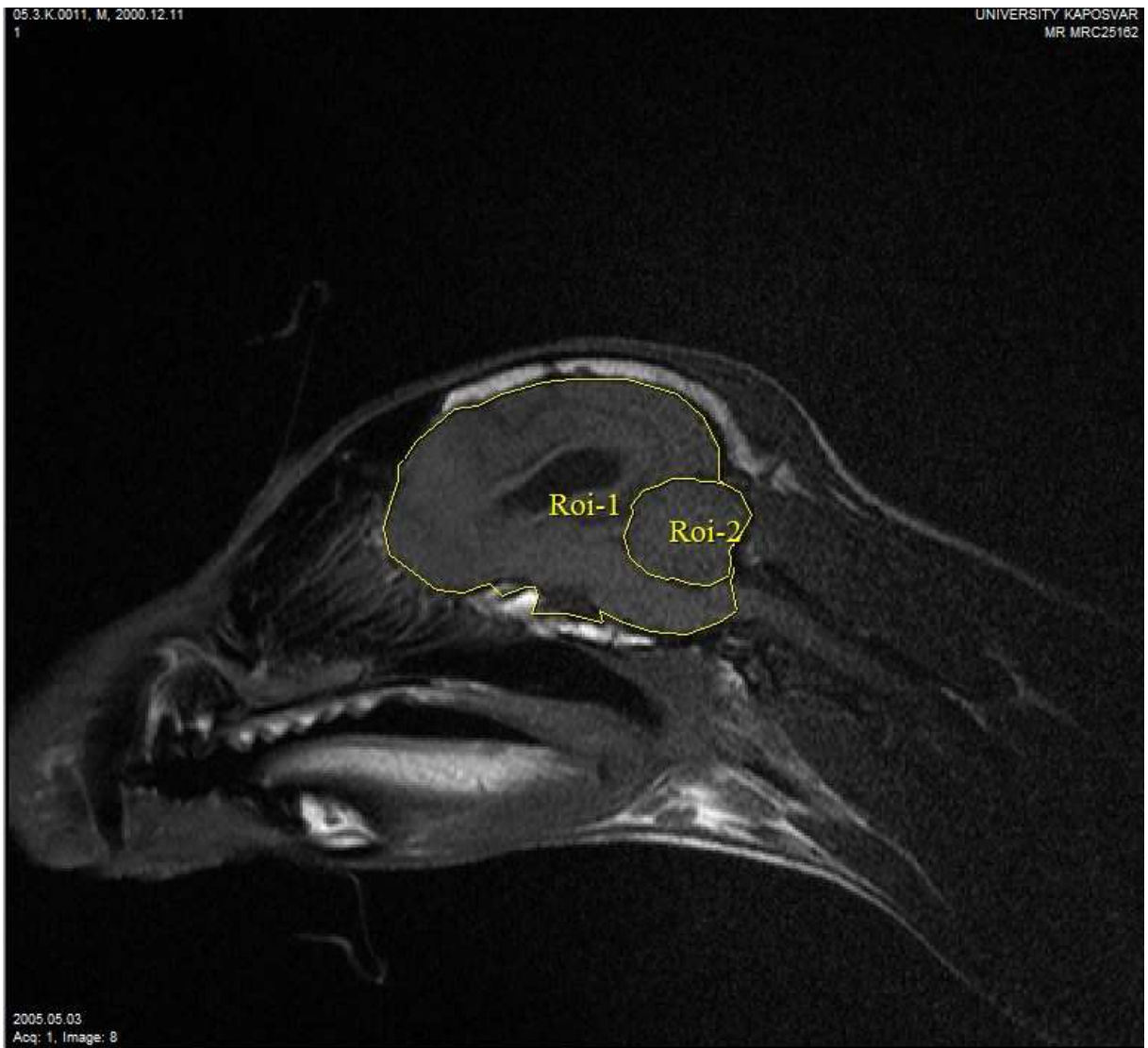
4. táblázat: a vizsgálatba bevont kutyák adatai
6. ábra: Sagittális síkú MRI kép
7. ábra: Transzversális síkú MRI kép
8. ábra: 3D sagittális síkú megjelenítés MVE programmal

4. táblázat: a vizsgálatba bevont kutyák adatai

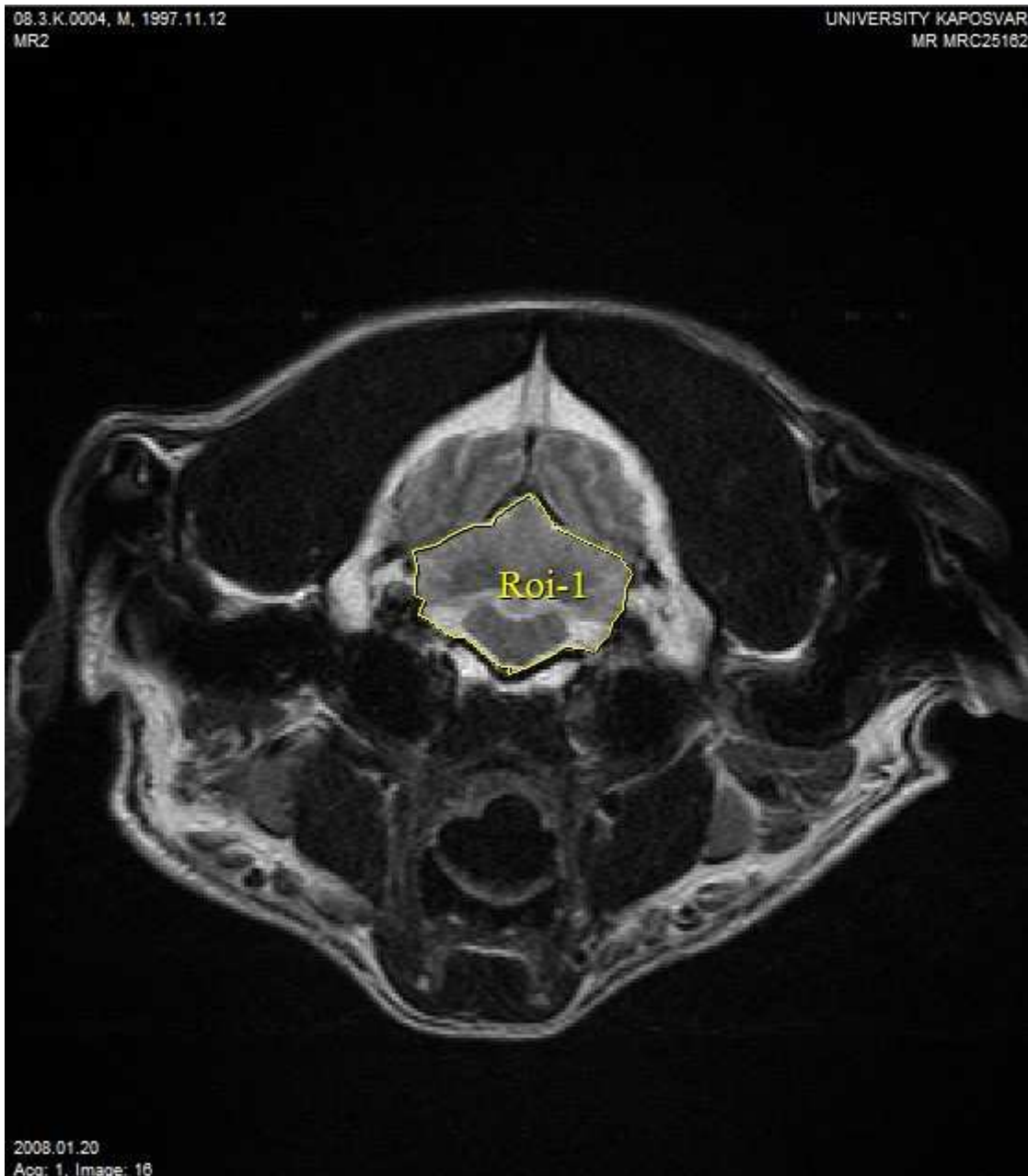
kutyafajta	boxer	angol cocker spániel
Kórkép	epilepszia+elváltozás	beteg
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm³)	7941.79	7812.37
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm³)	-	16329.00
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm³)	133982.95	79231.63
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm³)	-	77156.90
kutyafajta	törpe schnauzer	tacskó
Kórkép	epilepszia+elváltozás	epilepszia+elváltozás
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm³)	5542.21	5826.90
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm³)	11476.26	11962.46
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm³)	65724.05	80553.91
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm³)	58719.47	86808.94
kutyafajta	beagle	berni pásztorkutya
Kórkép	negatív	epilepszia+negMR
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm³)	6359.55	7139.33
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm³)	13801.95	13172.17
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm³)	98962.45	99963.56
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm³)	88024.36	87433.51
kutyafajta	bichon havagnese	parson russel terrier
Kórkép	negatív	epilepszia+negMR
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm³)	3713.75	5311.87
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm³)	7627.09	10625.13
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm³)	55707.08	71074.65
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm³)	53580.55	71546.31
kutyafajta	labrador	amerikai staffordshire terrier
Kórkép	epilepszia+negMR	negatív
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm³)	8219.10	6690.40
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm³)	16067.18	20617.93
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm³)	120165.45	103361.61
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm³)	121916.45	94284.33
kutyafajta	magyar vizsla	angol bulldog
Kórkép	beteg	beteg
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm³)	-	-
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm³)	13988.75	18658.87
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm³)	-	-
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm³)	87998.68	109899.11
kutyafajta	bullmasztiff	amerikai staffordshire terrier
Kórkép	beteg	negatív
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm³)	7516.54	4736.43
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm³)	17347.38	-
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm³)	122080.67	92963.93

Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	106935.45	-
kutyafajta	pumi	yorkshire terrier
Kórkép	negatív	epilepszia+elváltozás
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	4790.73	3568.41
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	11637.51	6759.53
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	75052.69	54073.13
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	70741.35	60977.31
kutyafajta	west highland white terrier	yorkshire terrier
Kórkép	epilepszia+elváltozás	beteg
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	5184.47	3690.31
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	10158.51	-
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	61955.36	63937.06
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	58229.06	-
kutyafajta	pekingi palotapincsi	yorkshire terrier
Kórkép	epilepszia+negMR	epilepszia+negMR
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	4631.98	4905.10
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	7681.27	8434.57
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	54105.67	58255.47
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	45847.41	52568.93
kutyafajta	shar-pei	angol cocker spániel
Kórkép	beteg	negatív
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	7699.40	5710.03
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	15471.52	12589.19
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	84118.80	78293.12
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	75655.86	71715.80
kutyafajta	keverék	puli
Kórkép	negatív	negatív
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	9084.00	5534.03
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	20354.02	15301.92
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	132469.66	-
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	126329.47	79003.82
kutyafajta	amerikai staffordshire terrier	mopsz
Kórkép	negatív	negatív
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	5794.24	4360.81
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	13632.90	-
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	108828.59	-
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	97638.27	-
kutyafajta	tacskó	dalmata
Kórkép	epilepszia+elváltozás	epilepszia+negMR
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	6393.62	6213.93
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	12168.26	13205.97
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	83990.09	97641.84
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	78459.98	91350.08

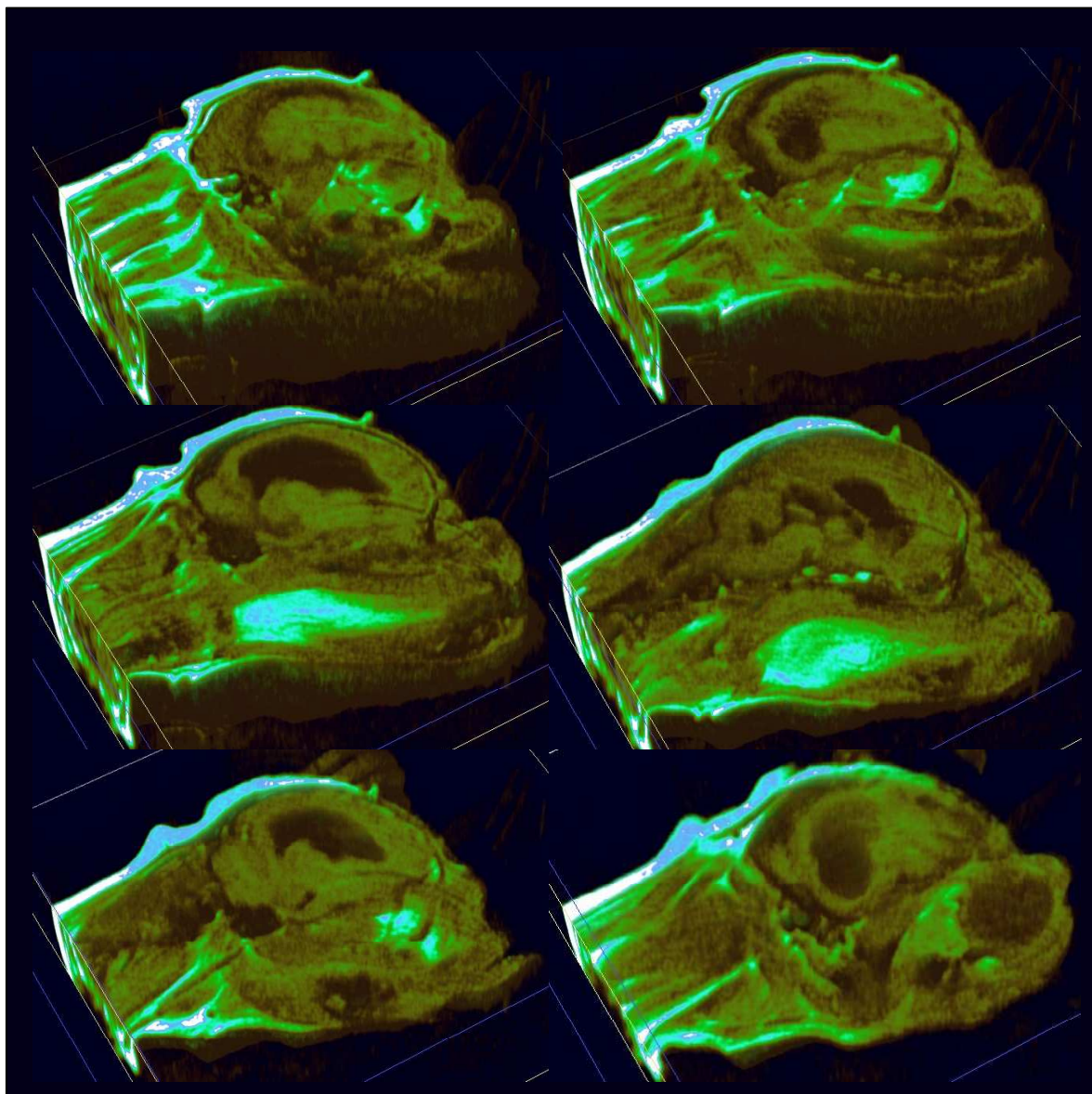
kutyafajta	kuvasz	francia bulldog
Kórkép	epilepszia+elváltozás	beteg
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	7465.81	4933.13
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	-	15790.24
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	92163.94	93472.13
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	-	81053.33
kutyafajta	beagle	tacskó
Kórkép	epilepszia+negMR	beteg
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	8330.30	2975.77
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	16773.64	9576.99
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	98299.77	48797.11
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	91255.68	61638.24
kutyafajta	beagle	keverék
Kórkép	epilepszia+negMR	epilepszia+elváltozás
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	6475.53	-
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	12434.73	13579.98
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	83758.16	-
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	73702.12	89434.29
kutyafajta	yorkshire terrier	skót juhászkutya
Kórkép	epilepszia+elváltozás	beteg
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	3480.43	6854.30
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	6530.67	15724.67
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	54923.99	86009.39
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	50116.76	79290.39
kutyafajta	brüsszeli griffon	papillon
Kórkép	beteg	epilepszia+elváltozás
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	4637.09	-
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	6791.12	-
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	67650.11	-
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	62436.87	-
kutyafajta	amerikai staffordshire terrier mudi	
Kórkép	epilepszia+negMR	epilepszia+negMR
Átlagos sagittális kisagy térfogat (mm3)	6068.93	-
Átlagos transzverzális kisagy térfogat (mm3)	14410.63	10418.49
Átlagos sagittális nagyagy térfogat (mm3)	-	-
Átlagos transzverzális nagyagy térfogat (mm3)	86225.21	68345.98



6. ábra: Sagittális síkú MRI kép



7. ábra Transzversalis síkú MRI kép



8.ábra 3D sagittális síkú megjelenítés

9. Summary

The volumetric evaluation of the canine cerebellum by using magnetic resonance imaging

Background: As far as we know, in the literature there is no such study at the present, which would process the cerebral and cerebellar sizes of different sized dogs based on MR images. The volumetric analyses were performed on sagittal and transversal planes of T2-weighted, T1-weighted spin-echo sequence and FLAIR sequence measurements. *Objective:* Our aim was to obtain basic data of the cerebellar volume of different sized dogs and to examine that cerebellar atrophy could be in the background of epilepsy in the case of dogs just like in the case of human patients. The solution to the problem is interesting because by means of MRI observed epilepsy and cerebellar atrophy can be filtered out. *Methods:* The MR measurements were made in general anaesthesia after a 24-hours fasting. 40 dogs were scanned (n=40), in every group there were 10 entities. The four groups are following: (1) negative, (2) epilepsy with negative MR, (3) epilepsy with positive MR finding and (4) other dogs affected with cerebral or cerebellar disease. We also measured 28 cadaver brain properties. The examination included 16 female and 24 male dogs. Average age was 5.48. The breeds participated in the test: English Cocker Spaniel, Bullmastiff, Kuvasz, American Staffordshire Terrier, Beagle, Pumi, Miniature Schnauzer, Dachshound, Yorkshire Terrier, West Highland White Terrier, Bernese Mountain Dog, Dalmatian, Border Collie, Pekingese, Papillon, Bichon Havanese, Parson Russell Terrier, French Bulldog, Shar-pei, Brussels Griffon, Labrador Retriever, Puli, Mops, Pointer, English Bulldog, Mudi and Mix breed. The volumetric evaluation was made by Osiris software, and the statistical analysis was performed by R and Tinn-R programmes. *Results:* We evaluated datas about cerebral and cerebellar volumetry in different sized dogs using magnetic resonance imaging method. We found a detectable reduction in cerebellar volumetric in the groups of epileptic dogs, but this reduction in the volumetric datas was not statistically significant different in the comparison between the control (negative) and the three invalid groups. We also found a difference (p=0.067) in the MR sign-intensity distribution between epilepsy with negative MR group and epilepsy with positive MR group. The results of this investigation also demonstrate that the most informative plane is the transversal for canine patients. *Conclusion:* In order to support our hypothesis, further data processing is necessary.

10. Irodalomjegyzék

1. AUER U., MOSING M., DUNAY M.P.: Állatorvosi aneszteziológia jegyzet (kutya, macska. 16) SZIE, ÁOTK 2002. p. 67.
2. BERÉNYI E., BOGNER P., HORVÁTH GY., REPA I.: Radiológia. Budapest Springer Hungarica Kiadó Kft, 1997. 260 p.
3. BOGNER P., FÖLDES T., ZÁVODA F., REPA I.: A CT és MR vizsgálatok lehetőségei a szénhidrogénkutatásban ,In: *Magyar Radiológia*, 2003. októberi száma, p. 231-237.
4. BORBÉLY K.: Epilepszia funkcionális képkeltő (PET és SPECT) vizsgálata In: *Orvosi Hetilap*, 2001. 142.44. p. 2405-2414.
5. DE MARCO F. A., GHIZONI E., KOBAYASHI E., LI L. M., CENDES F.: Cerebellar volume and long-term use of phenytoin In: *Seizure*, 2003. 12. p. 312-315.
6. DUNCAN J. S.: Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy In: *Epilepsy Research*, 2002. 50. p. 131-140.
7. EKINCI N., ACER N., AKKAVA A., SANKUR S., KABADAY T., SAHIN B.: Volumetric evaluation of the relations among the cerebrum, cerebellum and brain stem in young subjects: a combination of stereology and magnetic resonance imaging. In: *Surgical and Radiologic Anatomy*, 2008. 30. 6. p. 489-494.
8. FEHÉR GY.: A háziállatok funkcionális anatómiája. Mezőgazda Kiadó, 2004. In: *Kempelen Farkas Digitális Tankönyvtár*. URL: <http://www.tankonyvtar.hu/mezogazdasag/haziallatok-080903-226> Letöltés ideje: 2009.10.10.

9. HAGEMANN G., EVERITT A.D., LEMIEUX L., KRAKOW K., FREE S.L., KENDALL B.E., STEVENS J.M., DUNCAN J.S., SHORVON S. D.: Volumetric MRI of cerebellar atrophy in a prospective study of a community based population with epilepsy. In: The 7th Scientific Meeting & Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine in Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A., 24-28 May 1999.
10. HALÁSZ P.: Az epilepszia krónikus gyógyszeres kezelése. In: *Orvosi Hetilap*, 2003. 144. 51. p. 2535-2538.
11. HERMANN B. P., BAYLESS K., HANSEN R., PARRISH J., SEIDENBERG M.: Cerebellar atrophy in temporal lobe epilepsy In: *Epilepsy & Behavior*, 2005. 7. p. 279–287.
12. HORVÁTH R., KALMÁR ZS., FEHÉR N., FOGARASI A., GYIMESI CS., JANSZKY J.: Brain lateralization and seizure semiology: ictal clinical lateralizing signs In: *Ideggyogy*, 2008. 61.7-8. p. 231-237.
13. JAGGY A., BERNARDINI M.: Idiopathic epilepsy in 125 dogs:a long-term study. Clinical and electro-encephalic findings. In: *Journal of Small Animal Practice*, 1988. 39. p. 23-29.
14. KATHMANN I., JAGGY A.: Idiopathische oder symptomatische Epilepsie?. In: *Der praktische Tierarzt*, 2003. 84. p. 588-593.
15. KISS G.: Kutyák epilepsziáiról mindenkinek. Lélekben Otthon Kiadó, 2008. 176. p. Idézet: p.38.
16. LAWSON JA, VOGGRIN S, BLEASEL AF, COOK MJ, BYE AM.: Cerebral and cerebellar volume reduction in children with intractable epilepsy. In: *Epilepsia*, 2000. 41. p. 1456-62.

17. LEMIEUX L., LIU R. S. N., DUNCAN J. S.: Hippocampal and cerebellar volumetry in serially acquired MRI volume scans In: *Magnetic Resonance Imaging*, 2000. 18. p. 1027-1033.
18. LIU R. S. N., LEMIEUX L., BELL G. S., BARTLETT P., SANDER J. W. A. S., SISODIYA S. M., SHORVON S. D., DUNCAN J. S.: A longitudinal quantitative MRI study of community-based patients with chronic epilepsy and newly diagnosed seizures: methodology and preliminary findings. In: *Neuroimage*, 2001. 14. 1. p. 231-243.
19. MARTOS J., ZARÁND P.: MRI: forradalmi változás az orvosi képi diagnosztikában. In: *Magyar Kémiai Folyóirat*, 2004. 109-110. 3. p. 153-160.
20. MCDONALD C., HAGLER JR. D. J., AHMADIB M. E., TECOMAD E., IRAGUID V., DALEB A. M., HALGREN E.: Subcortical and cerebellar atrophy in mesial temporal lobe epilepsy revealed by automatic Segmentation In: *Epilepsy Research*, 2008. 79. p. 130-138.
21. SANDOK EK, O'BRIEN TJ, JACK CR, SO EL.: Significance of cerebellar atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. In: *Epilepsia*, 2000. 41. p. 1315-20.
22. SCHMAHMANN J. D., M.D.: Disorders of the Cerebellum: Ataxia, Dysmetria of Thought, and the Cerebellar Cognitive Affective Syndrome In: *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 2004. 16. p. 367-378.
23. SZABÓ C. Á., LANCASTER J. L., XIONG J., COOK C., FOX P.: MR Imaging Volumetry of Subcortical Structures and Cerebellar Hemispheres in Normal Persons In: *American Journal of Neuroradiology*, 2003. 24. p. 644-647.
24. SZABÓ C. Á., LANCASTER J.L., LEE S., XIONG J.-H., COOK C., MAYES B.N., FOX P.T.: MR Imaging Volumetry of Subcortical Structures and Cerebellar Hemispheres in Temporal Lobe Epilepsy. In: *American Journal of Neuroradiology*, 2006. November-December 27. p. 2155-2160.

25. TÓTH J.: Állatorvosi anaesthesia. Budapest, Mezőgazda Kiadó, 1993. p. 323-330.
26. VASTAGH CS.: A cerebellum Purkinje sejtrétegének változása posztnatális életkorban. Pécsi Tudományegyetem, Biológia Doktori Iskola, Összehasonlító Neurobiológiai Program, Pécs, 2006.
27. VÖRÖS E.: Mágneses rezonanciás vizsgálatok a neurológiában - I. rész: Az agy vizsgálata. In: *Lege Artis Medicinae*, 2004. 14. 12. p. 873-7.
28. WAXMAN S. G.: Összehasonlító neuroanatómia. MEDICINA KÖNYVKIADÓ RT., Budapest 2005. 404 p.
29. WIERSMA-AYLWARD A.: Canine Epilepsy, 1995. URL: <http://www.k9web.com/dog-faqs/medical/epilepsy.html> Letöltés ideje: 2010. március 20.

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet szeretnék mondani témavezetőmnek, Dr. Garamvölgyi Ritának, témafelvetéséért, a szakmai háttér biztosításáért és nem utolsósorban baráti segítségnyújtásáért. Szeretném megköszönni édesapámnak, Földes Tamásnak, hogy mindig mellettem állt, és hogy bevezetett az Osiris program használatának rejtelseibe. Szeretném megköszönni Tokai Richárd radiográfusnak, hogy időt nem kímélve mindig biztosította számomra az MR mérések megfelelő előkészítését. Köszönöm továbbá a segítséget Dr. Kabai Péternek belső témavezetőmnek, aki mindig elősegítette a munkám haladását. Köszönöm a segítséget Dr. Kis Jánosnak, Dr. Kövér Szilviának, Dr. Lőrincz Borbálának, Jakusch Pál PhD hallgatónak és Dr. Szabó Péternek, akik nélkül nem készülhetett volna el a szakdolgozatom. Szeretném még megköszönni a Kaposvári Egyetem, Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézetének, hogy biztosította számomra a mérési adatok feldolgozási lehetőségét.

Nyilatkozat
a szakdolgozatról

Alulírott(név)

.....(évf.,szak megnevezése)

kijelentem, hogy

.....
.....
.....

című szakdolgozatom saját kutató munkám eredménye. Hozzájárulok, hogy a szerzői jogok tiszteletben tartása mellett a SZIE Állatorvos-Tudományi Könyvtárban és az egyetemi adattárban elhelyezett nyomtatott és elektronikus példányokat az érdeklődők felhasználják az alábbi feltételekkel: (Kérjük aláhúzással jelölni)

Nyomtatott másolható: részben / egészben

Elektronikus megjeleníthető: belső hálózaton / szabad hozzáféréssel, interneten

Aláírás

Budapest,.....

