

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА**

Д-р Дора Константинова Златарева

**ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА ПРИ ФОКАЛНА
ЕПИЛЕПСИЯ И НЯКОИ НАСЛЕДСТВЕНИ
НЕВРОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР”

**по докторска програма „ Образна диагностика”
професионално направление 7.1. Медицина
област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт**

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ

Проф. Д-р Васил Георгиев Хаджидеков, дм

Проф. Д-р Ивайло Людмилов Търнев, дмн

София, 2014г.

Дисертационният труд е написан на 199 стандартни страници и включва 49 фигури, 23 таблици и 1 приложение. Библиографският списък съдържа 331 литературни източника, от които 14 български и 317 чуждестранни.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен Катедрен съвет на Катедрата по образна диагностика към Медицински факултет, Медицински университет – София на 26.05.2014г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 30.10.2014г. от 13.30ч. в Аудиторията на Клиниката по неврология - УМБАЛ „Александровска”- София, съобразно заповед на ректора РК36-1171/07.07.2014, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Васил Хаджидеков, дм – вътрешен член за МУ
2. Проф.д-р Ивайло Търнев, дмн - вътрешен член за МУ
3. Проф. д-р Иван Иванов, дм - външен член за МУ
4. Доц. Д-р Лъчезар Петров, дм - външен член за МУ
5. Доц. Милан Тотев, дм - външен член за МУ

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-София и са на разположение на интересующите се в Секретариата на Клиниката по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска”, бул. „Св. Георги Софийски”1, София 1431

Номерацията на таблиците и фигурите в автореферата не съответства на тази в дисертационния труд.

Съдържание

Въведение	6
I. Цел и задачи	7
II. Контингент и методи на изследване	8
1. Контингент	8
1.1. Пациенти със симптоматична фокална епилепсия	8
1.1.1. Пациенти, при които е проведен магнитен резонанс	8
1.1.2. Пациенти, при които е проведена ПЕТ/КТ	8
1.2. Пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс	8
1.3. Пациенти със синдром конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия	9
1.4. Пациенти с миотонична дистрофия тип 1	9
2. Методи	9
2.1. Методи на изследване на пациенти със симптоматична фокална епилепсия	9
2.1.1. Структурни образни методи – Магнитен резонанс	9
2.1.2. Функционални образни методи – ПЕТ/КТ	12
2.2. Методи на изследване на пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс	12
2.3. Методи на изследване на пациенти със синдром на конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия	13
2.4. Методи на изследване на пациенти с миотонична дистрофия тип 1 и клинично здрави контроли	13
2.4.1. Образни методи	13
2.4.2. Неврологично изследване за определяне степента на мускулна слабост при пациенти с миотонична дистрофия тип 1	15
2.5. Статистически методи	15
III. Резултати и обсъждане	16
1. Образни изследвания на пациенти със симптоматична фокална епилепсия	16
1.1. Магнитен резонанс при пациенти със симптоматична фокална епилепсия	16
1.1.1. Демографска и клинична характеристика на изследваните пациенти	16
1.1.2. Разпределение на резултатите от образните изследвания при целия контингент	18
1.1.3. МР находки при резистентна на терапия епилепсия	29
1.1.4. Корелация между ЕЕГ данните и МР находките	31
1.1.5. Разпределение на резултатите от образните изследвания по възрастови групи	33
1.1.6. Разпределение на находките според топиката на патологичните промени	34
1.1.7. Алгоритъм за оценка на МР образите при възрастни и деца	35
1.2. ПЕТ/КТ при пациенти с резистентна симптоматична фокална епилепсия	37

1.2.1.	Латерализация на огнището чрез ПЕТ/КТ и МР	38
1.2.2.	Латерализация на огнището чрез ПЕТ/КТ и ЕЕГ	39
1.2.3.	Латерализация на огнището чрез ЕЕГ, МР и ПЕТ/КТ	39
1.2.4.	Локализация на огнището чрез МР и ПЕТ/КТ и ЕЕГ и МР	40
1.2.5.	Локализация на огнището чрез ЕЕГ, МР и ПЕТ/КТ	40
1.2.6.	Обсъждане	42
2.	Пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс	43
2.1.	<i>МР на фамилия с мезиална темпоралнодялова епилепсия от гр. Нова Загора</i>	43
2.2.	<i>МР на фамилия с гранична форма на синдрома на Dravet от с. Майско</i>	44
2.3.	<i>МР на фамилия с генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс от с. Слънчево</i>	45
2.4.	<i>МР на фамилия с темпоралнодялова епилепсия от гр. София</i>	46
2.5.	<i>МР на фамилия с автозомно доминантна латерална темпоралнодялова епилепсия от с. Разград</i>	47
2.6.	<i>МР на фамилия с фокална епилепсия при митохондриална цитопатия с дефицит на комплекс 4 от гр. София</i>	47
2.7.	<i>МР на фамилия с мезиална темпоралнодялова епилепсия, асоциирана с фебрилни гърчове плюс от гр. Видин</i>	48
2.8.	<i>МР на фамилия с темпоралнодялова епилепсия от с. Мадара</i>	50
2.9.	<i>МР на фамилия с генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс от област Пловдив</i>	50
3.	Пациенти със синдром ККЛДН	51
3.1.	<i>Промени в бялото вещество</i>	52
3.2.	<i>Мозъчна атрофия</i>	53
3.3.	<i>Приложение на адаптираната скала на Eichler</i>	54
3.4.	<i>Обсъждане</i>	56
4.	Пациенти с МД 1	58
4.1.	<i>Промени в бялото вещество</i>	59
4.2.	<i>Мозъчна атрофия</i>	61
4.3.	<i>Корелация на бикаудалния индекс с възрастта на пациентите и съотношение спрямо здрави контроли</i>	62
4.4.	<i>Обсъждане</i>	64
IV.	Изводи	66
V.	Приноси	67
	Приложения	68
	Публикации и научни съобщения по темата на дисертацията	69

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АВМ - Артериовенозна малформация

АД - Автозомно доминантно

ГЕФГ+ - Генетичната епилепсия с фебрилни гърчове +

ДНЕТ - Дисембриопластичен невроепителиом

ЕЕГ - Електроенцефалограма

ККЛДН - Синдром на конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия

КТ - Компютърна томография

МД - Миотонична дистрофия

МКР - Малформации в кортикалното развитие

МР- Магнитен резонанс

ПЕТ/КТ - Позитрон емисионна томография, съчетана с компютърна томография

ФМТДЕ - Фамилна мезиална темпоралнодялова епилепсия

ФКД - Фокална кортикална дисплазия

ФЛТДЕ - Фамилна латерална темпоралнодялова епилепсия

ХИЕ - Хипоксично-исхемична енцефалопатия

ХИП - Хипоксично-исхемични промени

ХС - Хипокампалната склероза

FLAIR – Fluid Attenuation Inversion Recovery

IBE - International Bureau for Epilepsy

ILAE - International League Against Epilepsy

IR - Inversion recovery

3D T1 SPGR - Spoiled Gradient Echo

18FDG PET/CT - 18 Fluoro deoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography

ВЪВЕДЕНИЕ

Епилепсията е често неврологично заболяване с голямо медико-социално значение. В около 60% епилепсиите са фокални. Диагностиката на заболяването е главно клинична, но образната диагностика, особено магнитният резонанс (МР) може да има голямо влияние върху диагностичния процес, проследяването и терапевтичното планиране. Техническите усъвършенствания на апаратите и създаването на нови секвенции обуславят интереса към МР проучвания и прилагане на специфични за епилепсия протоколи. Същевременно съществува необходимост от единен модел за анализиране на образите. При пациенти с фокална епилепсия хибридните методи като позитрон емисионна томография, съчетана с компютърна томография (ПЕТ/КТ), могат да идентифицират епилептогенната зона при преценка и планиране на хирургично лечение. Методът е създаден сравнително скоро, поради което е необходимо по-нататъшно натрупване на данни и клинично приложение.

Генетичните фактори участват в патогенезата на около 47% от епилепсиите. Образната диагностика на пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс има важна ролята при фенотипизирането. Провеждането на проучване на МР находки в главния мозък при тези болни би спомогнало за идентифициране на нови форми на епилепсия.

Синдромът на конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия (ККЛДН) е комплексно генетично автозомно-рецесивно заболяване. МР изследвания на главния мозък при тези болни са единични. Считаме, че това обосновава провеждане на проучване и прилагане на скала, оценяваща атрофията и промените в бялото вещество, което би било полезно за проследяване на находките.

Миотоничната дистрофия тип 1 е генетично мултисистемно заболяване. Усъвършенстванията на МР апарати предоставят възможност за бъдещи проучвания върху находките в главния мозък при тези болни и търсенето на корелации с невромускулния статус и генетичното състояние на пациентите.

I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящата работа е да се проучи ролята на образната диагностика при фокална епилепсия и някои наследствени неврологични заболявания.

За изпълнение на целта си поставяме следните задачи:

1. Да се проучи вида и локализацията на магнитнорезонансните находки при пациенти с фокална епилепсия
2. Да се проучат магнитнорезонансните образи при пациенти с медикаментозно резистентна епилепсия
3. Да се установи степента на корелацията на магнитнорезонансната находка с други инструментални изследвания
4. Да се определи ролята на магнитнорезонансното изследване при фокална епилепсия при различните възрастови групи
5. Да се създаде протокол за анализ на магнитнорезонансната находка при фокална епилепсия
6. Да установи ролята на магнитнорезонансното изследване при генетични епилепсии
7. Да се предложи скала за магнитнорезонансна оценка на мозъчната атрофия и промените в бялото вещество при пациенти с ККЛДН
8. Да се приложат метрични методи за магнитнорезонансна оценка на мозъчната атрофия при МД1

II. КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

1. КОНТИНГЕНТ

Всички пациенти над 18г. (за децата- родителите или настойниците) са попълнили и подписали информирано съгласие за провеждане на магнитнорезонансно или ПЕТ/КТ изследване.

1.1. Пациенти със симптоматична фокална епилепсия

1.1.1. Пациенти, при които е проведен магнитен резонанс

За периода 2007 - 2013г е проведен МР на главен мозък на 268 амбулаторни пациента със симптоматична фокална епилепсия. Пациентите са на възраст от 0г. до 73г., средна възраст 19.30 ± 16.83 г., (SD = 16.837). В проучването са включени пациенти, отговарящи на следните критерии: Амбулаторни пациенти с клинична диагноза епилепсия, анамнестични, клинични и/или ЕЕГ данни за фокална епилепсия, чиито аксиални и коронарни МР образи са симетрични

Изключващи критерии:

1. Недиагностицирана епилепсия
2. Генерализирана епилепсия, фебрилни гърчове, бенигна Роландова епилепсия, идиопатична окципитална епилепсия
3. Асиметрични МР образи

1.1.2. Пациенти, при които е проведена ПЕТ/КТ

За периода 2011-2013г проведохме позитронна емисионна томография с 18 флуор деоксиглюкоза, съчетана с компютърна томография (18F FDG ПЕТ/КТ) при 35 пациента с доказана епилепсия за локализиране на епилептогенното огнище. От тях 24 пациента са с медикаментозно резистентна епилепсия.

1.2. Пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс

МР на главен мозък е проведен при 38 пациенти от различни фамилии с генетична епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове

плюс. Всички пациенти са с клинична диагноза епилепсия и проведено електроенцефалографско изследване и генетичен анализ.

1.3. Пациенти със синдром на конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия

Магнитен резонанс на главен мозък е проведен на 20 пациента със синдром конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия. Всички пациенти са с клинично и генетично доказан синдром ККЛДН.

1.4. Пациенти с миотонична дистрофия тип 1

На 33 пациента с миотонична дистрофия тип 1 е проведена магнитнорезонансна томография. Всички пациенти са с генетично доказана миотонична дистрофия тип 1. Магнитен резонанс е проведен и на контролна група от 33 клинично здрави индивиди. Двете изследвани групи (случаи и контроли) са съпоставими по възраст и пол.

2. МЕТОДИ

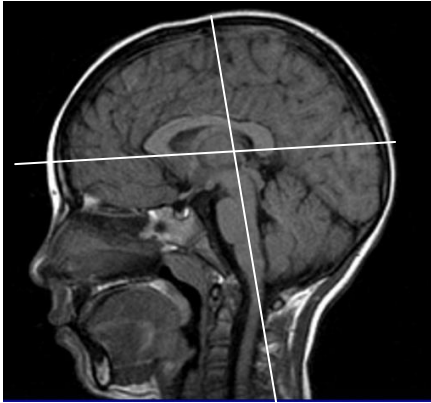
2.1. Методи на изследване на пациенти със симптоматична фокална епилепсия

2.1.1. Структурни образни методи – Магнитен резонанс

Магнитният резонанс е проведен на апарат с висока напрегнатост на полето. Двеста тридесет и осем пациента са изследвани на апарат 1.5T Signa Excite General Electric Medical System, Milwaukee, USA, а при 30 деца изследването е проведено на 1.5T Philips Intera Achieva, Best, The Netherlands (Department of Pediatric Neuroradiology, G. Gaslini Children's Research Hospital, Генуа, Италия). Пациентите над 18г., както и децата, които са в състояние да съдействат за изследването не са седирани. По-малките деца на възраст от 0г. най-често до 4-5г., както и тези с ментална ретардация са седирани или е приложена анестезия след писмено съгласие от страна на родителите или настойниците.

Използвана е стандартна бобина за глава тип "bird cage". Главата на пациентите е позиционирана в стандартно симетрично положение. Позиционирането и ориентиране на аксиалните и коронарните срезове е според топиката на епилептогенното огнище.

При пациенти с огнище в моторната или сензорната кора или дорзалната част на фронталния лоб, аксиалните срезове са ориентирани по линията предна-задна комисура (AC-PC line) (**фигура 1**). Коронарните FLAIR срезове са паралелни на ствола, но коронарните T2 срезове са перпендикулярни на дългата ос на хипокампусите.



Фигура 1 - ориентация на аксиалните срезове по линията предна-задна комисура и на коронарните FLAIR срезове паралелно на ствола

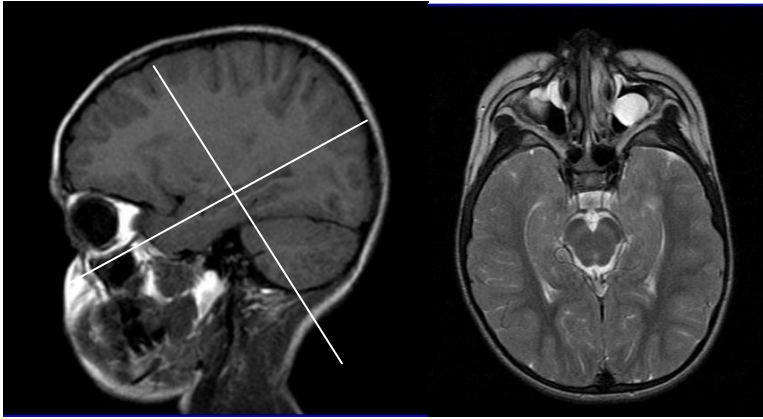
Протоколът на изследване при **огнище в моторната или сензорната кора или дорзалната част на фронталния лоб** е представен по-долу

1. Sag T1W
2. Ax T2W според AC PC line
3. Cor FLAIR паралелно на мозъчния ствол
4. Cor T2W перпендикулярно на дългата ос на хипокампусите
5. Cor 3D SPGR тънки срезове, паралелно на мозъчния ствол
6. При пациенти със суспекция за нарушена кръвно-мозъчна бариера е приложена гадолиний-съдържаща контрастна материя и извършена пост-контрастна T1W в аксиална или коронарна равнина, а при пациенти с артериовенозни малформации - МР ангиография (MRA)

При пациенти с **темпорално или окципитално** огнище използвахме модифициран протокол от Chalfont Epilepsy Center, UK.

1. Sag T1W или T1W FLAIR
2. Cor FLAIR перпендикулярно на хипокампуса
3. Cor T2W перпендикулярно на хипокампуса
4. Cor 3D SPGR тънки срезове, перпендикулярно на хипокампуса
5. Ax T2W паралелно на дългата ос на хипокампуса
6. В някои случаи за установяване на хемосидеринови депозити или калцификати се добавя T2* (T2 градиентна секвенция)

На **фигура 2** е онагледена ориентацията на аксиалните срезове по дългата ос на хипокампуса и на коронарните срезове перпендикулярно на дългата ос на хипокампуса. **Фигура 3** представя аксиален симетричен T2W образ за оценка на отделните части на хипокампусите - глава, тяло и опашка



Фигура 2. Сагитален T1 FLAIR образ, ориентация на аксиални и коронарни срезове

Фигура 3 Аксиален T2W образ при пациент с нормален образ

Получените образи са анализирани на работни станции като образите на всички деца са интерпретирани от двама рентгенолози (A.R. и Д.З.), единият от които (A.R.) с 20 годишен опит в невропедиатрията. За установяване наличието на изменения в темпоралния дял първо оценявахме образите за симетричност и в настоящето проучване включихме само пациенти с добре позиционирани срезове. Наличието на хипокампадна склероза бе диагностицирано само при наличието едновременно и на двата признака - атрофия на хипокампуса представена на 3D SPGR секвенцията и повишен сигнална интензитет (на FLAIR секвенцията). Като вариетет в развитието приехме непълната ротация на хипокампусите и асиметрията в размерите им. Пациенти, със съмнение за наличието на билатерална хипокампадна склероза бяха консултирани със специалисти от Chalfont Epilepsy Center, UK. При всички пациенти с мозъчни тумори приложихме гадолиний-съдържаща контрастна материя. При трима пациенти със синдром на Стърдж Вебер разполагахме с предходна компютърна томография, а при една пациентка контролно проведохме КТ поради отказ за извършване на контролен магнитен резонанс.

2.1.2. Функционални образни методи – ПЕТ/КТ

На 24 пациента с резистентна симптоматична фокална епилепсия бе проведена позитрон емисионна томография, съчетана с компютърна томография с радиофармацевтик 18 флуоро деоксиглюкоза (18F FDG ПЕТ/КТ, 18F FDG ПЕТ/СТ). Болните са изследвани на 16 срезове ПЕТ/КТ (General Electric, GE Discovery) по стандартен протокол за мозък. Предварителната подготовка включва глад в продължение на 6 часа. В кубиталната вена бе инжектиран радиофармацевтик 18F-FDG в доза 150-200 MBq в зависимост от теглото на пациента. Скенирането е проведено на 60 мин. по програма за мозък /дебелината на КТ срез 3.3мм/ и атенюационна корекция на разсеяното лъчение. Образите са анализирани на работна станция. Прецизно е нагласен контрастът и параметрите за визуализация на ПЕТ образите, така, че да се открият физиологично активните части на мозъка. Поотделно образите са анализирани от специалист по нуклеарна медицина, от образен диагностик и от неврохирург. Оценявани са поотделно ПЕТ и фузираните ПЕТ/КТ образи, а при пациентите с предходен МР с 3D SPGR образи е проведено сливане на МР и ПЕТ образите. Описанието на находките е извършено след корелация с клиничните и ЕЕГ данни и съгласуване на мнението на тримата специалисти. При оценка на хипометаболитните зони е правено сравнение с контралатералната страна или съседната мозъчна тъкан. Оценките освен качествени са и полуколичествени чрез изчисляване на показател SUV.

2.2. Методи на изследване на пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс

Всички 38 пациента с наследствена фокална епилепсия и с генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс са изследвани на 1.5Т магнитен резонанс Signa Excite, General Electric Medical System, Milwaukee, USA. Използвана е стандартна бобина за глава, а протоколът е идентичен на посочения по-горе за фокална епилепсия с темпоралнодялов произход.

2.3. Методи на изследване на пациенти със синдром на конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия

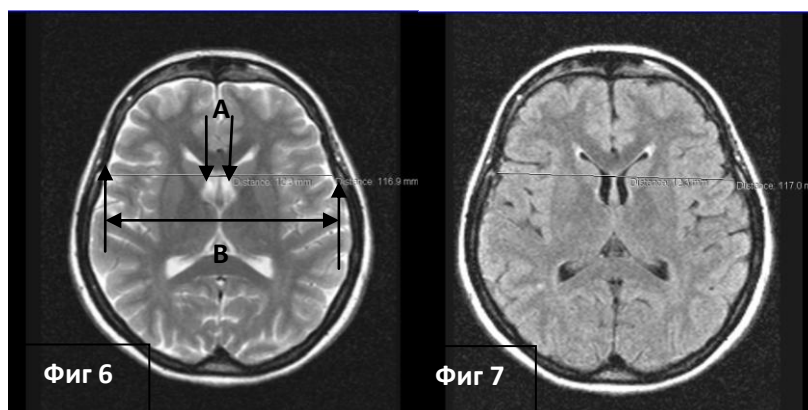
Двадесет пациента със синдром ККЛДН са изследвани на 1.5T магнитен резонанс Signa Excite, General Electric Medical Systems, Milwaukee, USA. Използвана е стандартна бобина за глава с 256x256 или 512x512 матрица, дебелина на срезове 5мм и разстояние между тях 0.8 до 1мм. Протоколът на изследване се състои от сагитална T1 секвенция, коронарна FLAIR секвенция, коронарна и аксиална T2 секвенция. Аксиалните срезове са паралелни на линията предна-задна комисура, а коронарните са перпендикулярни. За оценка на находките приложихме точкова система, използвана при пациенти с метахроматична левкодистрофия [Eichler и съавт., 2009], която адаптирахме според измененията при пациентите с ККЛДН. (Приложение 1). Системата е базирана на измененията в бялото вещество и наличието на церебрална и церебеларна атрофия. Супратенториалното бяло вещество е разделено на фронтална, предна темпорална и париетоокципитална област, а всяка област - на перивентрикуларен, централен и субкортикален (U- влакна) регион. Кортикоспиналните проекционни влакна са оценявани на ниво вътрешна капсула за предно и задно краче и на ниво понс за ствола. Максималният брой точки е 33 и съответства на най-изразените изменения. Хиперинтенсните промени в бялото вещество са оценени с 0т. – липсващи, 1т.- фини и 2т.- плътни, със значителен интензитет. Тежестта на общата мозъчна атрофия е градирана като 1 – разширени вентрикули или субарахноидни пространства, 2 - разширение на вентрикулите и на външните субарахноидни пространства, 3 - значително разширение на вентрикулната система.

2.4. Методи на изследване на пациенти с миотонична дистрофия тип 1 и клинично здрави контроли

2.4.1. Образни методи

На 33 пациента с МД тип 1 и на 33 клинично здрави контроли проведохме магнитен резонанс на апарат 0.5T Gyroscan Intera Philips Medical Systems, Best, The Netherlands. Използвана е стандартна бобина

за глава. Протоколът на изследване е съставен от следните секвенции: сагитална T1, аксиална T2, аксиална FLAIR. За оценка на хиперинтенсните промени в бялото мозъчно вещество при пациентите с МД тип 1 използвахме полуколичествената скала за възрастови промени в бялото вещество (age-related white matter change score ARWMC score), която Romeo прилага при пациенти с това заболяване [Wahlund и съавт., 2001, Romeo и съавт., 2010] Скалата оценява промените на T2 и FLAIR образите по следния начин: 0 - липсващи, 1- фокални лезии, 2 - начални конфлуиращи, 3 - дифузно ангажиране на фронтални, париетоокципитални, инфратенториални, темпорални и инсуларни области. Лезиите в базалните ганглии са градираны като 0- липсващи, 1 - една фокална лезия над 5мм, 2- повече от една лезия, 3- конфлуиращи лезии. Оценяват се и двете хемисфери като минималния размер на лезиите е 3мм. Тежестта на общата мозъчна атрофия е градирана като 1 – разширени вентрикули или субарахноидни пространства, 2 - разширение на вентрикулите и на външните субарахноидни пространства. Наличието на дилатирани субарахноидни пространства използвахме също и като самостоятелен показател. Като отделен показател отчитахме липсата или наличието на ангажиране на темпоралните дялове. Като показател за сравнение на размерите на латералните вентрикули (мозъчната атрофия) на пациенти и контроли използвахме стойността на бикаудалния церебровентрикуларен индекс-отношението на бикаудалния диаметър към ширината на двете хемисфери на същото ниво. На **фигури 4 и 5** е представен начинът на измерване на индекса.



Фигура 4. Аксиален T2W образ. **Фигура 5.** аксиален FLAIR образ. Бикаудален церебровентрикуларен индекс A/B - отношението на най-малкото разстояние между капут нуклеи каудати и ширината на двете хемисфери на същото ниво.

2.4.2. Неврологично изследване за определяне степента на мускулна слабост при пациенти с МД тип 1

Използвана е Muscle Impairment Rating Scale (MIRS) за оценка на мускулната слабост [Mathieu и съавт., 2001]: 1- Без мускулна слабост; 2- Лека мускулна слабост; 3- Предимно дистална мускулна слабост; 4 - Изразена дистална и лека до умерена проксимална слабост; 5 – Тежка дистална и проксимална мускулна слабост.

2.5. Статистически методи

Събраната първична информация е въведена и обработени с помощта на статистически софтуерен пакет IBM SPSS Statistics версия 19.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано $p < 0,05$. Използвани са следните методи за анализ и обработка:

- **Дескриптивен анализ** за таблично и графично представяне на разпределенията на променливите
- **Графичен анализ** – кръгови, стълбовидни диаграми, Scatter plots и др. за визуализация на получените резултати
- **Вариационен анализ** – за изчисляване на средни величини и показатели на разсейване
- **Алтернативен анализ** - за изчисляване на относителни дялове за качествени показатели
- **T-критерий на Стюдънт** за проверка на хипотези между две независими извадки
- **Тестове за изследване на разпределения**- Kolmogorov Smirnov
- **Тест χ^2 и екзактен тест на Фишер** за проверка на хипотези за наличие на връзка между категоријни променливи
- **Корелационен анализ** – за проверка наличието на линейна зависимост между количествени признаци

Графичното представяне на резултатите е извършено чрез статистически пакет IBM SPSS Statistics версия 19.0 и Microsoft Office Excel 2007.

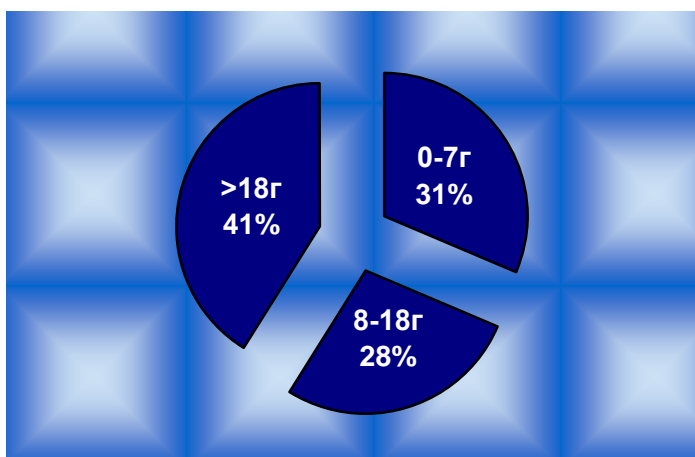
III. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Образни изследвания на пациенти със симптоматична фокална епилепсия

1.1. *Магнитен резонанс при пациенти със симптоматична фокална епилепсия*

1.1.1. Демографска и клинична характеристика на изследваните пациенти

От изследваните 268 пациента 125 (46.6%) са жени, а 143 (53.4%) са мъже. Пациентите са на възраст от 0г. до 73г. средна възраст $19,30 \pm 16,83$ г. (SD = 16.837). Според този критерий са оформени следните групи пациенти: деца от 0г. до 7г. (n=84, 31.3%), деца от 8г до 18г (n=74, 27.6%) и възрастни, които са с най-голям относителен дял (над 18г, n=110, 41.1%). Общо децата са 158 и съставляват 58.9%. Разпределението на болните по възраст е представено на **фигура 6**.



Фигура 6. Графично представяне на разпределението по възрастови групи

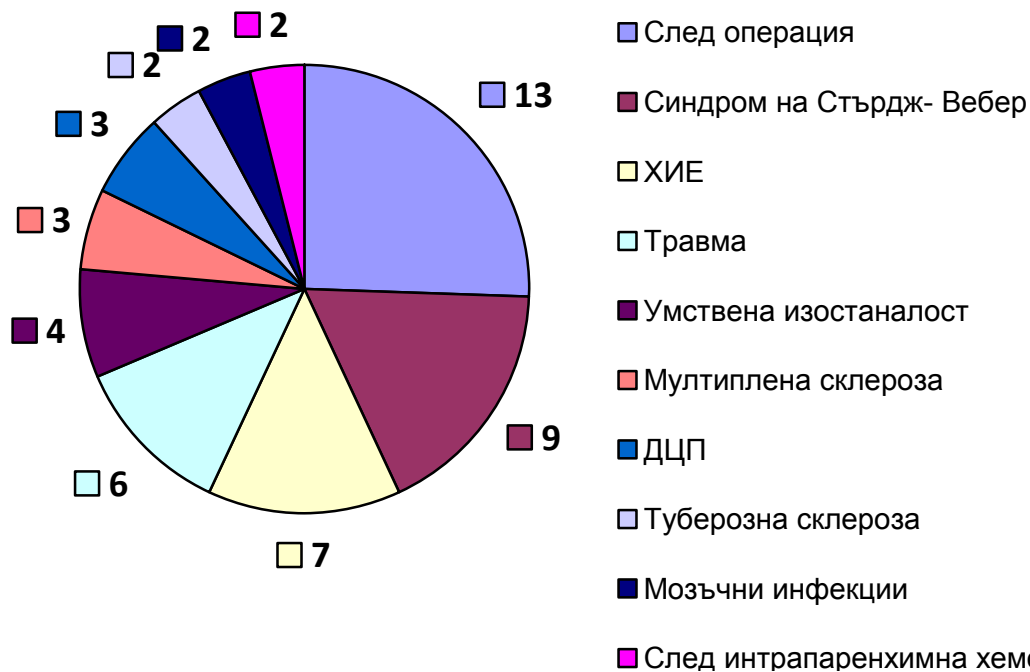
Наличието на патологична ЕЕГ находка е критерий за разпределение на пациентите в две групи. По-голям брой пациенти имат патологична фокална ЕЕГ находка – (n= 208, 77,61%), а при 60 пациента (22.39%) електроенцефалографското изследване не показва специфични промени или е нормално. В зависимост от латерализацията на ЕЕГ находката пациентите са разделени на следните 4 групи: десностранна находка, левостранна находка, двустранни находки, различни огнища. Не се установява статистически значима разлика по отношение на левостранна десностранна латерализация. По отношение на

локализацията най-голям относителен дял имат пациентите с темпорално огнище, следвани от пациенти с темпоропарияетално огнище. Общият брой пациенти с огнище, ангажиращо темпоралния дял самостоятелно или в комбинация с други дялове е 162 (60.45% от всички пациенти). В зависимост от семиологията на пристъпите и данните от ЕЕГ групирането е в две категории - с темпоралнодялова епилепсия, които са с най-голям относителен дял и екстратемпорална епилепсия. Пациентите са разделени в 2 групи: с медикаментозно резистентна епилепсия и добър медикаментозен контрол на пристъпите. Резултатите са представени в **Таблица 1**. Не се открива статистически значима зависимост между локализацията на епилептичното огнище и рефрактерността на терапия ($p=0.525$).

Таблица 1. Клинична характеристика на пациентите

Вид епилепсия	Брой (N)	%
Темпоралнодялова	205	76,5
Екстратемпорална	63	23,5
Общо	268	100
Ефект от лечение		
Медикаментозно резистентна епилепсия	89	33,2
Нерезистентна епилепсия	179	66,8
Общо	268	100

Петдесет и един от болните (19%) имат анамнеза за предходни заболявания, ангажиращи главния мозък, които биха могли да са причина за епилептичните пристъпи. Разпределението на тези пациенти е представено на **фигура 7**. От тези пациенти 50 (98.03%) имат МР находка.

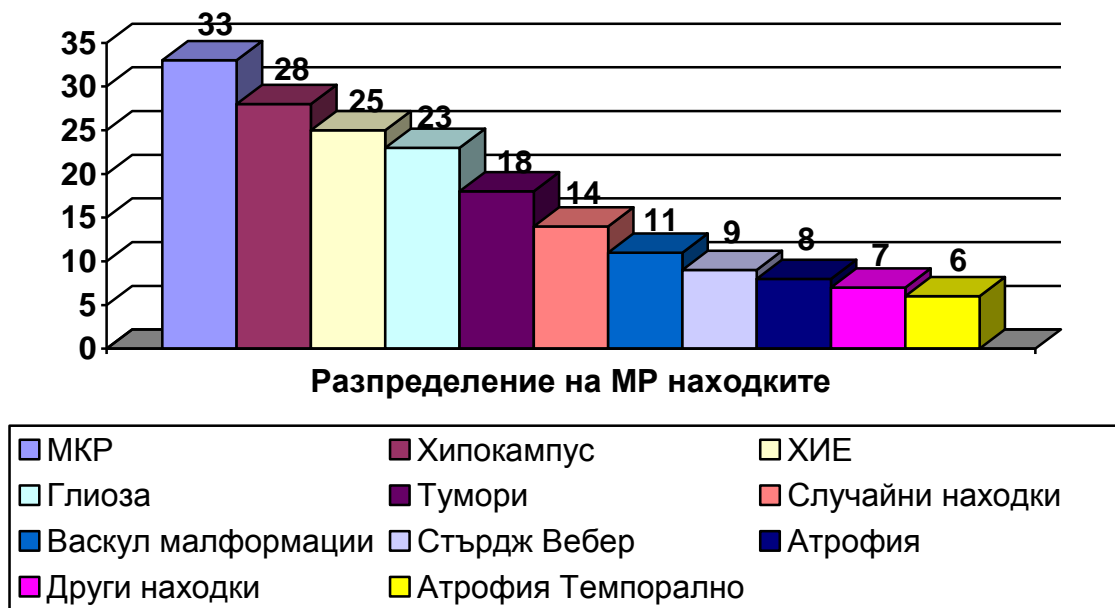


Фигура 7. Графично представяне на разпределението на пациентите по брой според наличието на анамнеза за предходни заболявания

1.1.2.Разпределение на резултатите от образните изследвания при целия контингент

В настоящото проучване превалира броят на пациентите с патологична магнитнорезонансна находка (n=166, 61,9%). Честотата е по-висока в сравнение с проучването на Wieshmann и съавт. (2003) и Nakami и съавт. (2013). По-малка честота на структурните промени установяват Hsieh и съавт. (2010) и Berg и съавт. (2009) при деца с епилепсия. За разлика от цитираните изследвания, нашето проучване обхваща по-широк контингент амбулаторни пациенти с фокална епилепсия - деца и възрастни. На **фигура 8** е представено разпределението на МР находките сред 166 пациента. Най-голям е относителният дял на установените МКР, следвани от патологични промени в хипокампусите и хипоксично-исхемични промени. Общият брой на МР находките е 179 поради съчетание на някои от тях.

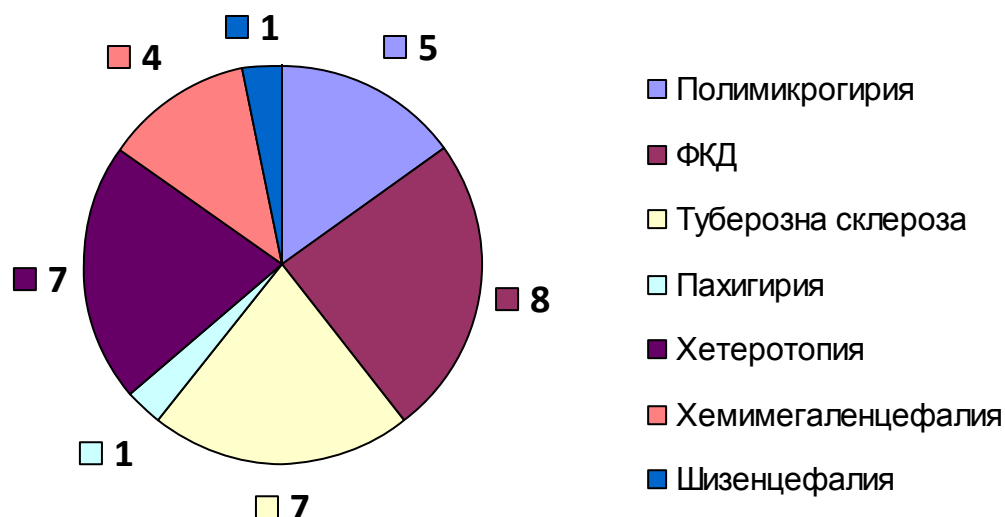
Разпределение на магнитнорезонансните находки



Фигура 8 Разпределение на магнитнорезонансните находки по брой

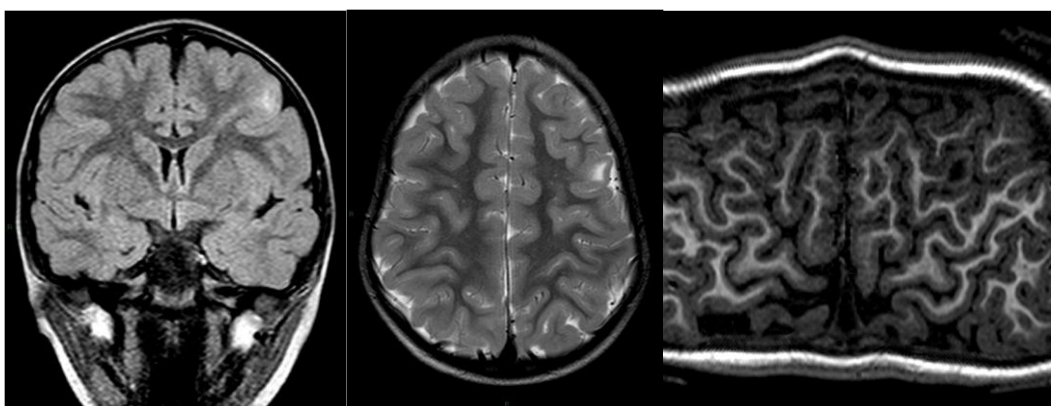
Малформации на кортикалното развитие

Малформациите на кортикалното развитие са най-честата патология, в настоящото проучване, както сред целия контингент, така и сред пациентите под 18г. Това се различава от резултатите, получени от Rahimian и сътр (2006) и Verma и съавт. (2013). Причината е в профила на изследваните от нас пациенти - преобладаващата част са под 18г, което обяснява голямата честота на МКР и на хипоксично исхемичните промени. При пациенти с фокална епилепсия МКР се установяват в 3-12% според различните критерии за селекция на пациентите и протоколите на изследване [Everitt и съавт. 1998, Semah и съавт. 1998, Li и съавт. 1995]. Честота до 25%, предимно ФКД, се установява в хирургичните серии [Tassi и съавт., 2002; Bast и съавт., 2006]. Отделните МКР сме групирани по класификацията на Barkovich (2001). В изследваната от нас серия пациенти наблюдавахме 7 групи МКР: полимикрогирия, ФКД, туберозна склероза, пахигирия, хетеротопия на сиво вещество, хемимегаленцефалия и шизенцефалия. **Фигура 9** демонстрира разпределението на находките.



Фигура 9. Графично представяне на разпределението на пациентите с малформации на кортикалното развитие по брой според различните находки.

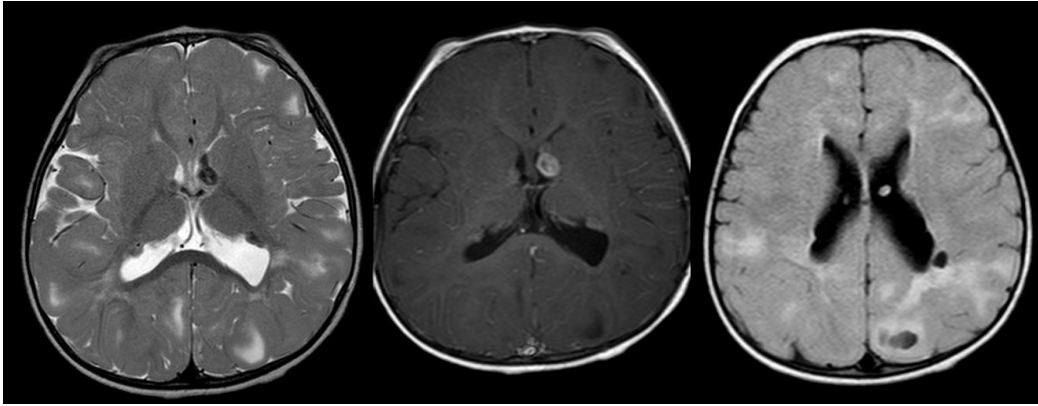
Най-голям е относителният дял на пациентите с ФКД (n=8). От тях 7 са с ФКД тип 2Б- тип Тейлър (**Фиг. 10**). Следват пациентите с туберозна склероза (n=7) (**Фиг.11**) и хетеротопия (n=7). Най- рядка патология е пахигирия и шизенцефалия (n=1).



Фигура 10А, Б, В. Момиче на 4г. с фокална кортикална дисплазия тип Taylor в левия гирус фронталис медиус. **10А.** Коронарен FLAIR образ. **10Б.** Коронарен T2 образ, **10В.** curv реконструкция

Установените от нас находки са групирани по класификацията на Barkovich (2001): 1. МКР поради абнормална невронална и глиална пролиферация или апоптоза, 2. МКР абнормална невронална миграция, 3. Малформации поради абнормална кортикална организация. В изследвания контингент те са представени съответно: 18 пациента (54,55%) от група 1 (основно ФКД и туберозна склероза); 8 пациента (24,24%)- от група 2; 7 пациента (21,21%)- от група 3. Резултатите ни са

подобни на тези на Papayannis и сътр. (2012), но се отличават от данните на Pascual- Castroviejo и съавт. (2003), изследвали деца с МКР, при които преобладават пациентите от трета група. Обяснението е различие във възрастта на пациентите в отделните проучвания.



Фигура 11 А, Б, В. Момче на 10г. с туберозна склероза. **11А.** Аксиален Т2 образ, **11Б.** Аксиален Т1 образ след контрастно усилване, **11В.** Аксиален FLAIR образ. Субependимални нодули, кортикални, субкортикални тубери, радиални ивици в бялото вещество, овални кистични лезии.

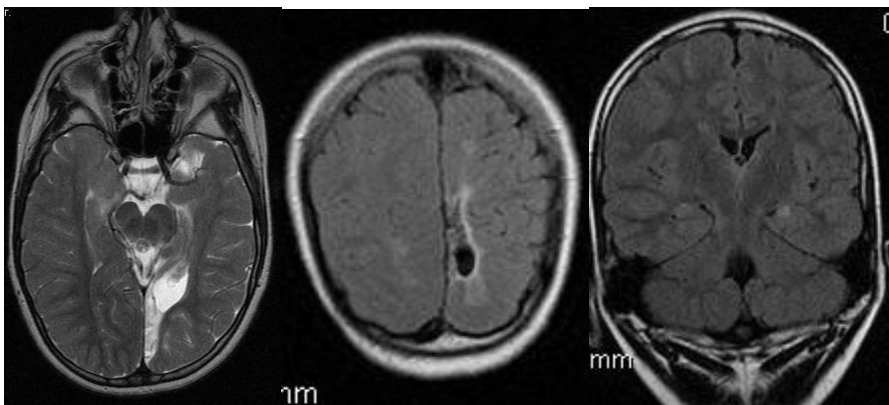
Най-голям относителен дял са пациентите с ангажиране на двете хемисфери (n=8, от тях 7– с туберозна склероза). Следваща най-честа локализация е фронтално. В нашата серия пациенти преобладава екстратемпоралната локализация на ФКД, както и по данни на други автори [Tassi и съавт., 2002; Colombo и съавт., 2003; Palmìni и съавт., 2004]. Счита се, че тези лезии притежават вътрешна епилептогенност. В изследваните от нас пациенти най-често полимикрогирията е с перисилвиево разположение, което е и най-честата локализация [Barkovich 2010].

Патологични промени в хипокампусите и темпоралния дял, мозъчна атрофия

При 28 пациента (10,4% от всички пациенти и 16,9% от МР находките) установяваме промени в хипокампусите. Четири пациента са с двустранна склероза, а двама са с атрофия на хипокампусите, но без данни за глиоза. Според приетите от нас критерии хипокампадна склероза установихме при 26 пациента. Хипокампадна склероза е втората по честота структурна аномалия сред изследваните от нас пациенти. За поставяне на диагнозата ние приемаме за необходимо

наличието на: хипокампадна атрофия и повишен синален интензитет [Jackson и съавт., 1993; Kobayashi и съавт., 2003]. В настоящото проучване не се установява статистически значима разлика в латерализацията на находките. Не се установява статистически достоверна зависимост между пола и латерализацията ($p > 0,05$).

Пет от изследваните пациенти са с двойна патология - хипокампадна склероза и друга МР находка. При двама от тези пациенти установяваме комбинация с ипсилатерална глиоза. (Фиг. 12).



Фигура 12. 10г. пациент с двойна патология, **12А.** Аксиален T2 образ, **12Б,** **В.** Коронарен FLAIR образ. ХС, глиоза вляво окципитално парасагитално, дилатация на окципитално рогче на ипсилатералния латерален вентрикул.

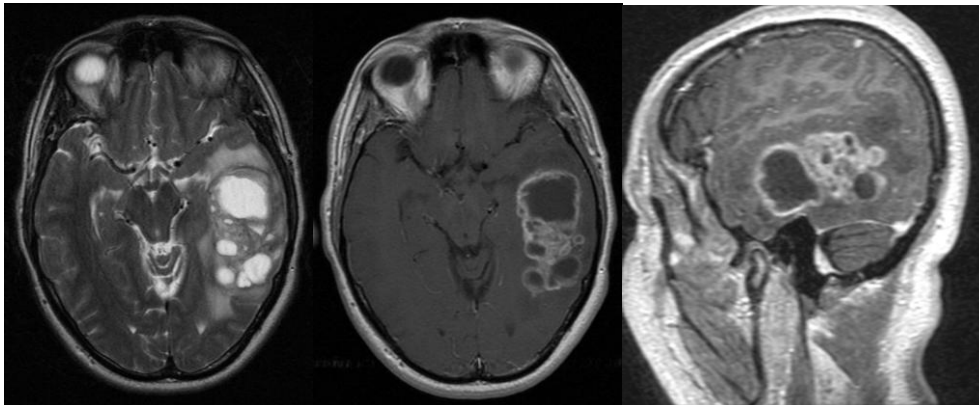
Считаме качествените показатели и визуалната оценка на хипокампуса за достатъчни, както препоръчват и повечето автори [Vattipally и Bronen 2006; Woermann и Vollmar 2009]. Честотата на установената от нас хипокампадна склероза е близка до резултатите получените от други колективи [Rahimian 2006] и по-високи от получените от Verma и съавт. (2013). По-висока е честотата при проучване на находките на пациенти с фармакорезистентна епилепсия [Cakirer и съавт., 2002; Urbach и съавт., 2004; Lefkoroulos и съавт., 2005].

В настоящото проучване атрофия на темпоралния дял се установява при 6 пациента. Мозъчна атрофия се установява при 8 пациента.

Тумори

Пациентите с тумори на главния мозък са 18 (10,8% от всички пациенти с установени МР промени, 6,72% от всички пациенти). Пациентите са на възраст $33,28 \pm 22,14$ г. Резултатите ни са аналогични на данните от други проучвания [Verma и съавт., 2013, Rahimian и съавт., 2006; Nakami и съавт., 2013]. Туморите са честа причина за фокална епилепсия [Liigant

и съавт., 2001]. Туморите са обединени в следните групи: астроцитомии, дисембриопластичен невроепителиален тумор (ДНЕТ), ганглиоглиом, менингеом, неизвестен вид тумор. Най-голям е относителния дял на пациентите с астроцитомии – 1/2 (n=9, 50%). (Фигура 13).



Фигура 13 А, Б, В. Мъж на 48г с мултиформен глиобластом вляво темпорално. **13А.** Аксиален Т2 образ, **13Б, В.** Т1 аксиален и сагитален образ след контрастно усилване. Туморът повишава сигналния си интензитет периферно като централно се запазват хиподенсни зони с неправилна форма. Изразен е перифокалният едем.

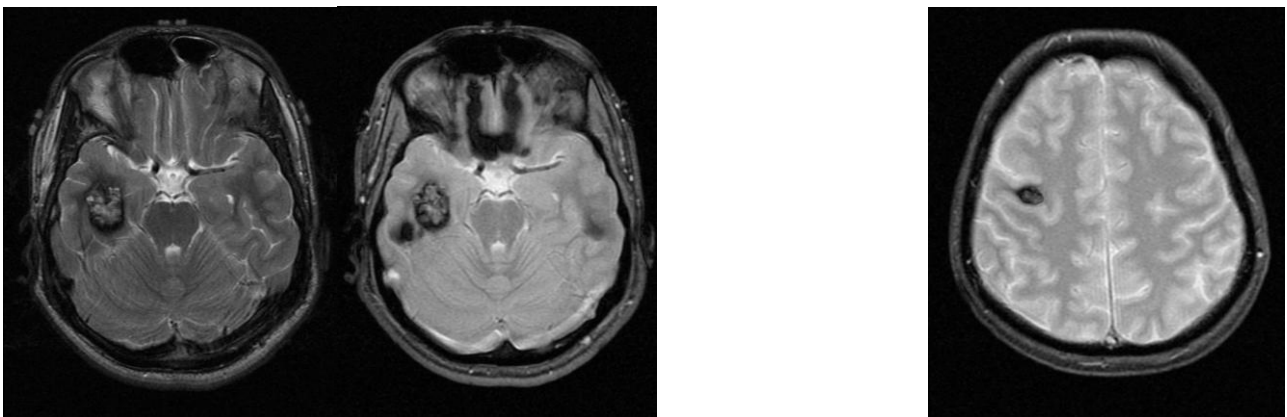
Четири пациента са с ДНЕТ, два са с ганглиоглиомии. Общо тези пациентите съставят една трета от болните с тумори. Резултатите ни са съпоставими с тези на Sakirer и съавт. (2002) и Lefkopoulos и съавт. (2005) и по-ниски от тези на Urbach и сътр. (2004). В настоящото проучване менингеомии са установени при 2 болни. Тъй като локализацията им е темпорална и съвпада с клиничните и ЕЕГ данни за латерализация на огнището ги приехме за епилептогенни находки.

От 10 пациента с темпорална локализация 6 са с интрааксиални тумори-астроцитомии. Най-честа локализация е темпорално, фронтотемпорално, темпороокципитално, и темпоропариетално (77,8%). Това е в подкрепа на изводите от различни проучвания, че при пациенти с фокална епилепсия най-чести са темпоралните находки [Lefkopoulos и съавт., 2005; Urbach и съавт., 2004; Sakirer и съавт., 2002].

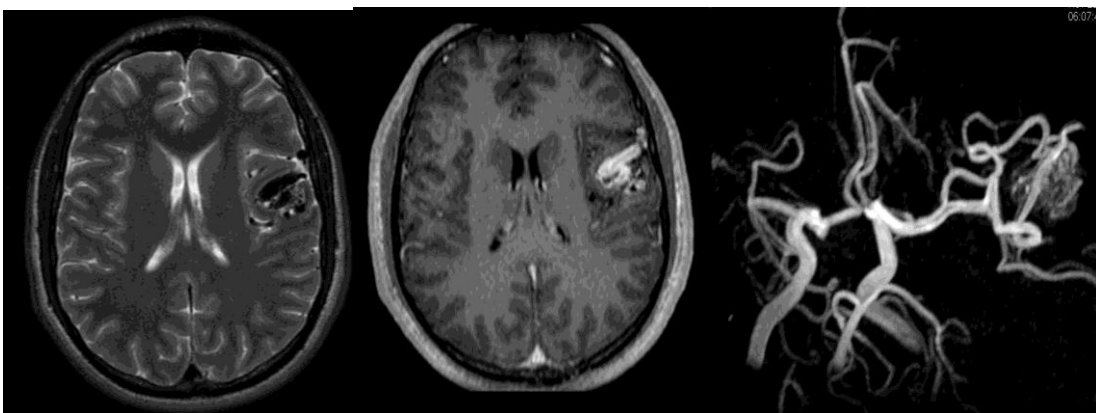
Васкуларни малформации

Васкуларни малформации диагностицирахме при 11 пациента с фокална епилепсия (6,6% от пациентите с МР изменения). Честотата на тези находки е близка до резултатите на някои автори [Sakirer и съавт., 2002; Lefkopoulos и съавт., 2005; Urbach и съавт., 2004] и е по-висока в

сравнение с други [Lee, 1998; Rahimian и съавт., 2006; Nakami и съавт., 2013]. При 8 от изследваните установихме каверноми, а при 3 - артериовенозни малформации. (Фигури 14, 15). Резултатите ни се отличават от данните на Lefkoroulos и сътр. (2005), при които преобладават АВМ. Един пациент е с множествени двустранни супра- и субтенториални каверноми. Множествените каверноми могат да бъдат спорадични или фамилни форми. При нашия пациент липсва фамилна анамнеза. В достъпната литература малко източници представят спорадични форми на множествени каверноми [Coban и съавт., 2008]. В проведеното от нас проучване най-голям е относителният дял на каверномите, ангажиращи темпоралния дял самостоятелно или в комбинация със съседни дялове- общо 54,5%. Тези данни са близки до резултатите на Lefkoroulos и съавт., (2005) и различни от Sakirer и съавт. (2002), при които каверномите са само фронтални.



Фигура 14А, Б Пациент на 19г. с каверном вдясно темпорално, аксиални образи. **14А.** T2 секвенция, **14Б.** Градиентна секвенция (GRE) Типичен образ- хипоинтенсна периферия от хемосидерин, **14В.** Мъж на 40г. с каверном в десния прецентрален гирус, аксиална GRE.



Фигура 15А, Б, В. Мъж на 27г с АВМ вдясно темпорално, **15А.** Аксиален T2 образ, **15Б.** Аксиален T1 образ след контрастно усилване, **15В.** 3D TOF ангиография.

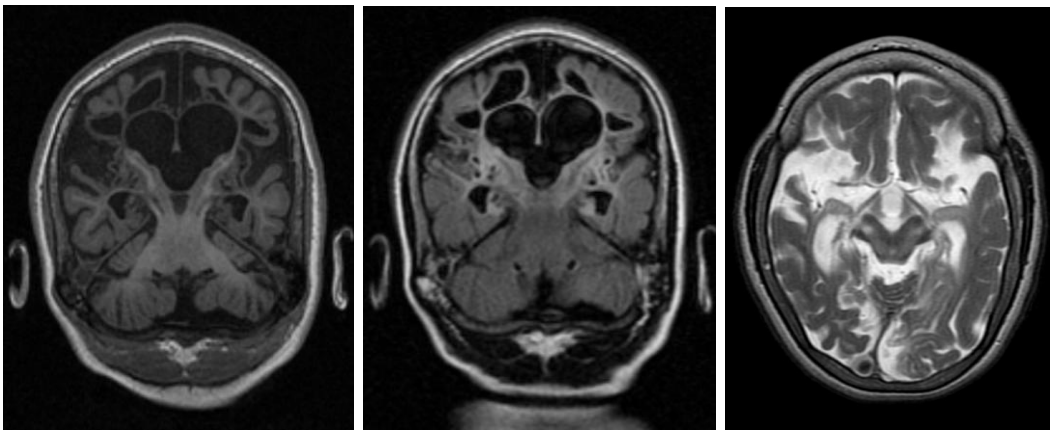
MP образите на васкуларните малформации са типични и позволяват не само диагностицирането, но и диференцирането им една от друга, което е от значение при терапевтичното планиране [Vattipally и Bronen 2006]. При всички пациенти с установени от нас каверноми прилагахме и градиентни секвенции за търсене на множественост [Parizel, 2006, Vattipally и Bronen 2004]. Нашите препоръки са MP образите при пациенти с епилепсия да бъдат разгледани от рентгенолог преди привършване на изследването и при необходимост допълнени с други секвенции- T2*, 3D TOF MP ангиография.

Хипоксично-исхемична енцефалопатия, хипоксично-исхемични промени

Хипоксично-исхемични промени установихме при 25 пациента (9,3% от всички изследвани, 15,5% от MP находките). При 8 (32%) от пациентите има данни от анамнезата и медицинската документация за ХИЕ, но при 17 (68%) не е представена медицинска документация, суспектна за ХИЕ. Разликата не е статистически значима ($p>0,05$). При наличие на анамнеза за хипоксия-исхемия при 70-95% от пациентите се установяват характерни MP промени [Sie и съавт. 2000]. Най-голям е относителният дял на пациентите с перивентрикуларна левкомалация ($n=11$, 44%). При повечето от тези пациенти локализацията на находките е перивентрикуларна, двустранна, което е в съответствие с данните на Sie и съавт. (2000). Проучванията на различни автори установяват, че перивентрикуларните промени са типични за недоносени деца при лекостепенна до умерена хипотензия и хипоксия [Sie и съавт., 2000; Cabaј и съавт., 2012]. В настоящото проучване при двама от изследваните измененията са едностранни, но и при двете деца има клинични и анамнестични данни за ХИЕ. Тази локализация е характерна за деца родени между 36-38 гестационна седмица [Cabaј и съавт., 2012]. Перивентрикуларна левкомалация установяваме при 2 деца под 2 год. Диференциране на перивентрикуларните промени от немиелинизираното бяло вещество при здрави деца до 2г. може да бъде трудно и изисква опит при интерпретация на образите [Sie и съавт., 1997; Barkovich 2005].

Поренцефални кисти са диагностицирани при 4 деца. Кистите са по-чести при недоносените и при по-продължителна и високостепенна

исхемия. В настоящето проучване най-честата локализация е в басейна на средните мозъчни артерии, както установяват и Guzzetta и сътр. (2006). Мултикистична енцефалопатия установяваме при 4 деца. Резултатите ни са близки до тези на Sie и съавт. (2000). Находките са двустранни, ангажиращи фронталния дял самостоятелно или в комбинация (фронтотемпорално). При две пациентки се установи двойна патология - съчетание на мултикистични промени и двустранна мезиална темпорална склероза (**Фиг. 16**). Улегирия бе диагностицирана при двама пациента. Резултатите ни са сходни на тези на Kuchukhidze и съавт. (2008). Тази находка е сравнително рядка, но типичният образ позволява поставянето на диагноза и без предходни данни за хипоксично-исхемични състояния [Urbach и съавт., 2005].



Фигура 16. МР на главен мозък на 7г момиче. Мултикистична енцефалопатия. Двустранна хипокампадна склероза. **Фиг.16А, Б.** Коронарен 3D SPGR, FLAIR, **Фиг.16В.** Аксиален T2 образ.

При 2 пациента установихме Watershed – тип промени в главния мозък. Barkovich (2005) и Chao (2006) намират тези изменения характерни за лека до умерена хипотензия при родените в термин деца. Настоящото проучване установи ангажиране на базалните ганглии в 8% от пациентите с ХИЕ. Тъй като в проучваната от нас серия най-голяма е честотата на перивентрикуларната левкомалация и мултикистичната енцефалопатия двустранните промени преобладават (n=14, 56%). Най-честата локализация на промените е перивентрикуларно, следват промените, ангажиращи самостоятелно или в комбинация темпоралния дял.

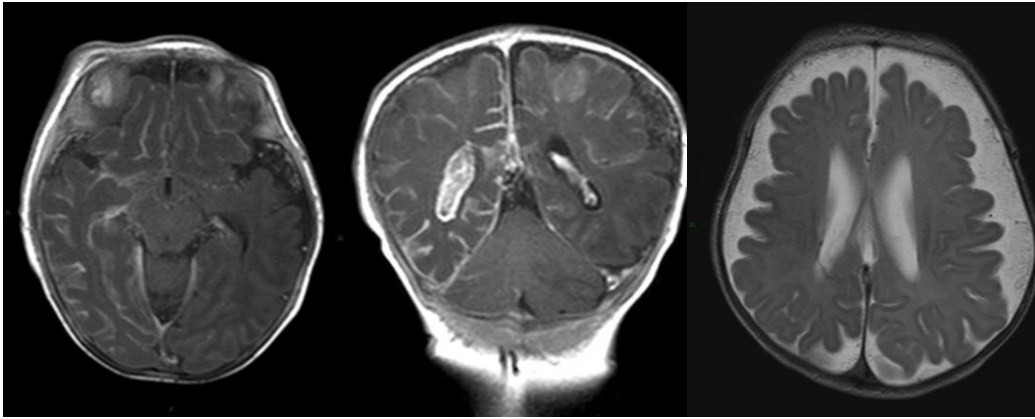
Посттравматична, постоперативна глиоза, глиоза без предходна анамнеза

Пациентите, при които е установена глиоза са 23 (13,9% от пациентите с МР находка). Глиозата като група изменения на МР образи обединява последиците от понесена травма, операция, инфекция, а също и случаи без предходна анамнеза. В нашата серия глиозата е сравнително честа находка, подобно на резултатите на други автори [Cakirer и съавт., 2002; Verma и сътр., 2013; Rahimian и сътр., 2006]. Тук отново се наблюдава тенденцията за по-често ангажиране на темпоралния дял. При 11 пациента (47,8%) находката е разположена в темпоралния дял самостоятелно (n=6) или в съчетание със съседни области (n=5).

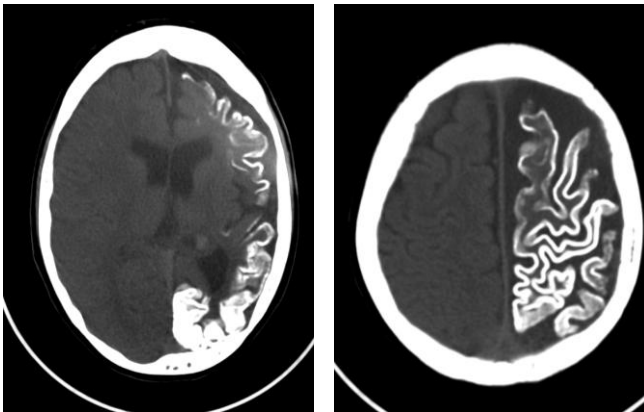
Синдром на Стърдж Вебер

При 9 от пациентите (5,4% от пациентите с МР находка, 3,4% от всички изследвани) установихме изменения, характерни за синдрома на Стърдж Вебер. Осем от тези пациенти са с медикаментозно резистентна епилепсия. Атрофия, глиоза и калцификати изразени в различна степен според различните възрасти се установяват при всички пациенти. На постконтрастните T1 секвенции се демонстрира характерното лептоменингеално усилване (**Фигура 17**). Четири от изследваните пациенти са с ангажиране на лява хемисфера (44,4%), при трима (33,3%) измененията са локализирани само в дясно, а при двама (22,2%) са двустранни. Двустранни промени се срещат в 20- 31% от пациентите [Lo,2012; Osborn, 2013].

При една пациентка на компютърна томография установихме типичните гириформени калцификати (**Фигура 18**). При всички пациенти бяха ангажирани няколко дяла - най-често окципитотемпоропариетално като при двама бе засегната цялата лява хемисфера. Нашите резултати са в потвържение на становището за по-честото ангажиране на дорзалните отдели [Romanowski и съавт.,1998]. Въпреки, че синдромът е рядка факоматоза интересът към него е обусловен поради честата асоциация с епилепсия (75-90%) и наличието на рефрактерни на терапия случаи при около 60% от случаите [Di Rosso и съавт., 2006]. В настоящото проучване при 8 от 9 пациента (88,89%) епилепсията е медикаментозно резистентна.



Фигура 17 А, Б, В. МР на пациент на 18 мес. със синдром на Стърдж Вебер. **17А.** Аксиален Т1, **17Б.** Коронарен Т1 образ с контрастна материя. Лептоменингеално усилване двустранно фронтотемпорално, вдясно окципитално и темпорално, хипертрофия на десен плексус хороидеус **17В.** Аксиален Т2 образ – двустранна мозъчна атрофия.



Фигура 18А, Б. Компютърна томография на главен мозък на момиче на 11г със синдром на Стърдж Вебер. Множество гириформени калцификати, ангажиращи цялата лява хемисфера, която се представя атрофична.

Синдромът на Стърдж Вебер е рядък и проучванията са върху малки серии пациенти, поради което са необходими по-нататъшни изследвания за разкриване на връзките между патофизиологията и невроизобразяването.

Други клинично значими находки

Сред клинично значимите находки обединени в групата „други“ са 3 пациента с мултиплена склероза и 4 пациента с малформации на корпус калозум. Епилептичните пристъпи може да се наблюдават като първи симптом на мултиплена склероза или по време на пристъп [Sokic, 2001; Poser и Brinar, 2003; Sponsler, 2011]. Епилепсията е три до шест пъти по-честа при пациенти с мултиплена склероза в сравнение с нормалната популация възрастни пациенти. Патоанатомичният субстрат е свързан с

възпаление и демиелинизация в кортекса и юкстакортикалното бяло мозъчно вещество.

В настоящото проучване при четири от децата установяваме малформации на корпус калозум. Всички тези пациенти са с ретардация на умственото развитие, а при едно дете (на 2 години) се установи и изоставане на миелинизацията за съответната възраст.

Случайни находки

Случайни находки открихме при 14 от изследваните пациенти (5,2% от всички пациенти, 7,8% от МР находки). В групата на случайните находки сме обединили арахноидни кисти без корелация с клиничната и ЕЕГ находка; малки - под 3мм хиперинтенсни фокуси в бялото мозъчно вещество, без клинично значение; киста на пинеалната жлеза; киста на хороидалната фисура.

1.1.3. МР находки при резистентна на терапия епилепсия

В изследваната от нас група пациенти установихме статистически значима **корелация** между наличието на медикаментозно резистентна епилепсия и магнитнорезонансна патологична находка ($p < 0.001$). Резултатите са представени в **таблица 2**. От 89 пациента с фармакорезистентна епилепсия МР находки с клинично значение се установяват при 70 пациента (78,7%). Според различни автори честотата варира от 65% до 83% [Cakirer и съавт., 2002; Urbach и съавт., 2004; Lefkopoulos и съавт., 2005; Kassem и съавт., 2013]. Независимо от постиженията в образната диагностика 20-30% от пациентите с медикаментозно резистентна фокална епилепсия имат нормален МР образ [Duncan, 2010].

В настоящото проучване не се установяват сигнификантни разлики по отношение честотата на медикаментозно резистентна епилепсия сред трите възрастови групи ($p > 0.05$). Разпределението на магнитнорезонансните находките по възрастови групи при пациенти с медикаментозно резистентна епилепсия не показва сигнификантни разлики, което съответства и на резултатите на Yu и съавт. (2012). От 70 пациента с медикаментозно резистентна епилепсия, които имат

промени при магнитен резонанс, 48 са с темпоралнодялова епилепсия (68,6%) и 22 са с екстратемпорално огнище (31,4%). Разликата е статистически значима ($p=0.03$).

Таблица 2. Корелация между МР находка, медикаментозна резистентност на епилепсията и локализация

Подгрупи		МР находка		P	
		Норма	Структурна лезия		
Медикаментозно резистентна фокална епилепсия	Нерезистентна епилепсия	83	96	0,0001	
	Резистентна	Общо	19	70	0,0001
		ТДЕ		48	0,03
		Екстратемпорална		22	
	Общ брой	102	166		

Легенда: ТДЕ- темпоралнодялова епилепсия

Най-голям е относителният дял на пациентите с малформации на кортикалното развитие ($n=26$, 78,8% от пациентите с МКР, 29,21% от всички пациенти с резистентна епилепсия), което свързваме със средната възраст на изследваните $19,30 \pm 16,83$ г и преобладаването на пациенти до 18г. Незначително по-малък е броят на пациентите, при които установихме мезиална темпорална склероза ($n=23$), която е сред най-честите находки по литературни данни [Urbach и съавт. 2004; Sakirer и съавт., 2002; Lefkopoulos и съавт., 2005]. **Таблица 3** онагледява МР находки при пациенти с фармакорезистентна епилепсия. Общият брой е по-голям от 70 поради комбиниране на някои находки. Настоящото проучване установява статистически значима корелация между наличието на малформации в кортикалното развитие и резистентна на терапия епилепсия и между хипокампадна склероза и фармакорезистентна епилепсия ($p = 0,0001$). Тези резултати потвърждават и най-честите причини за медикаментозно резистентна епилепсия според установените МР находки и патологични субстрати [Urbach 2004, Lee 1995]. В настоящото проучване по-голямата част от

пациентите с хипокампадна склероза (n=23, 88,46%) и с кортикални малформации (78,8%) имат резистентна на лечение епилепсия.

Таблица 3. Магнитнорезонансни находки при фармакорезистентна епилепсия

Находка	Брой (N)
Хипокампадна склероза	23
Атрофия на темпорален дял	1
МКР	26
Тумори	4
Васкуларни малформации	3
ХИЕ	5
Глиоза	5
Синдром на Стърдж Вебер	8
Случайни находки	1
Общо	76

Проучванията на редица автори сред терапевтично резистентни пациенти установяват най-често хипокампадна склероза- 22-25%, следвана от МКР-12-19%. [Cakirer и съавт., 2002; Urbach и съавт., 2004; Lefkoroulos и съавт., 2005]. Изследванията са провеждани след предварителна селекция на пациентите в специализирани центрове за хирургия на епилепсията при различни протоколи на МР, което обяснява различията помежду им и с нашите резултати.

1.1.4. Корелация между ЕЕГ данните и МР находките

Установява се корелация между ЕЕГ данните и МР находките ($p=0.002$). От 208 пациента с ЕЕГ фокуси, магнитнорезонансни находки се установяват при 139 (66,8%). Резултатите са представени в **таблица 4**.

Таблица 4. Разпределение на пациентите според ЕЕГ и МР находка

		ЕЕГ находка		P
		Норма	ЕЕГ фокус	
МР находка	Норма	33	69	
	Структурна лезия	27	139	0,002
	Общо	60	208	

Противоречия съществуват в данните за съответствие между скалповата ЕЕГ и потенциално епилептогенната лезия, установена на магнитен резонанс. Най-често са проучвани пациенти с различни типове пристъпи, но често селектирани по възраст [Накати и съавт., 2013].

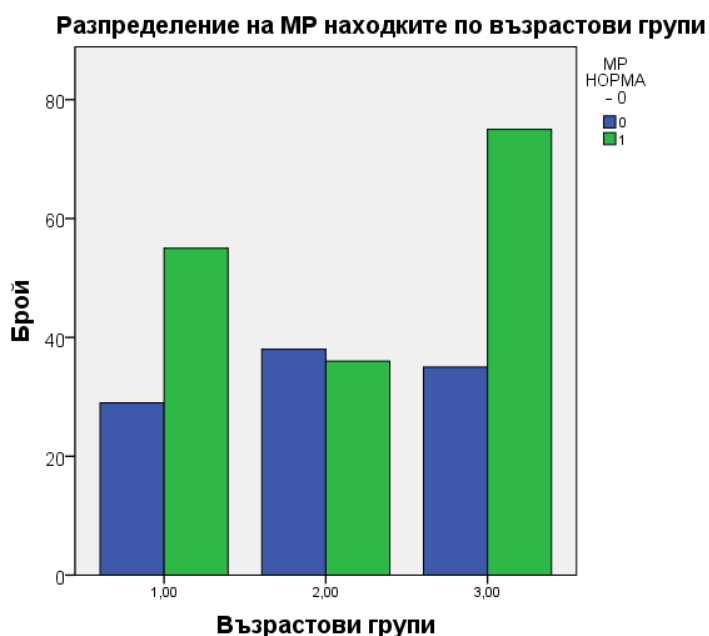
При анализ на данните за **латерализация** на огнището от електроенцефалограмата и съпоставяне с магнитнорезонансната находка се установи следната закономерност. От 98 десностранни находки на ЕЕГ при 48 пациента (48,98%) се диагностицира находка, разположена в дясна хемисфера, а при 12 пациента (12,2%) находките са двустранни. От 108 ЕЕГ находки в ляво при 56 изследвани (51,85%) МР находка показва същата латерализация, а при 8 пациента (7,4%) МР измененията засягат и двете хемисфери.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ОГНИЩЕТО ЧРЕЗ ЕЕГ И МАГНИТЕН РЕЗОНАНС

В настоящото проучване при 42% от пациентите с темпорални епилептогенни огнища според ЕЕГ данните, се установяват МР находки, обхващащи темпоралния дял самостоятелно или в комбинация със съседните области. В изследвания от нас контингент 58,9% са деца. Локализацията на епилептогенната зона при деца може да бъде трудна. Симптомите при темпоралнодялова епилепсия особено при малки деца често са атипични, което може да се обясни с бързото разпространение на разрядите към фронталния дял. [Lee и съавт., 2010]. От друга страна диагнозата на екстратемпоралната епилепсия е предизвикателство не само при децата, но и при възрастните [Yu и съавт, 2012].

1.1.5. Разпределение на резултатите от образните изследвания по възрастови групи

Съществува статистически значима разлика в честотата на установяване на МР находки сред отделните възрастови групи при пациенти с фокална епилепсия ($p = 0.02$). На **фигура 19** е онагледено разпределението на находките по възрастови групи. Най-голям е относителният дял на пациентите от възрастовата група над 18г. При 75 от тях се установяват патологични МР находки. Най-малък е дялът на пациентите на възраст от 8-18г. ($n=36$). Данните корелират с тези на други автори [Urbach и съавт., 2004; Yu и съавт., 2012].



Фигура 19. Разпределението на находките по възрастови групи

Разпределението на отделните магнитнорезонансни находки по възрастови групи е представено на **таблица 5**. Нашите резултати потвърждават връзката между отделните МР находки и възрастта на пациентите. Изключение представлява хипокампалната склероза, при която не установяваме статистически значима разлика сред отделните възрастови групи ($p=0.054$). Като тенденция установяваме хипокампалната склероза като по-рядка патология при децата във възрастовата група 0-7г., а най-честа - сред възрастните. Получените от нас резултати корелират с тези на други автори [Yu и съавт., 2012]. Настоящото проучване установява статистически значима разлика в

честотата на малформациите в кортикалното развитие сред отделните възрастови групи ($p=0.001$). Най-голям е относителният дял на деца на възраст от 0-7г., най-малък е броят на възрастните, което съответства на данните на други автори [Terra-Bustamante и съавт., 2005; Papayannis и съавт., 2012]. Статистически значима е разликата в честотата на мозъчните тумори сред отделните възрастови групи. Най-голям е дялът на пациентите на възраст над 18г.

Таблица 5. Разпределение на находките по възрастови групи

Субгрупи (год./ брой)	0г.-7г.	8г.-18г.	>18г.	P
МР находки общо	55	36	75	0,02
Хипокампална склероза	4	9	15	0,054
МКР	19	8	6	0,001
Тумори	2	3	13	0,019
ХИЕ	14	5	5	0,01
Глиоза	3	3	17	0,004

При хипоксично-исхемична енцефалопатия също установяваме статистически значимо превалиране на относителният дял на деца до 7г., което потвърждава данните на Kuchukhidze и съавт., (2008). Глиозата е най-честа при болни над 18г. като разликата с другите групи е статистически значима ($p=0,004$). Това обясняваме с постоперативни и посттравматични промени, по-чести с напредване на възрастта.

1.1.6.Разпределение на находките според топиката на патологичните промени

От 166 пациента с МР находки при 75 (45,18%) измененията ангажират темпоралния дял самостоятелно или в комбинация с други дялове. Различни автори установяват по-голяма честота [Sakirer и съавт., 2002, Lefkoroulios и съавт., 2005]. Това би могло да се обясни с профила на пациентите (медикаментозно резистентна епилепсия) и с различната честота на патологичните промени. В нашето проучване високият дял на пациентите с ХИЕ и МКР, при които се намират екстратемпорални находки също дават обяснение на получените резултати.

1.1.7.Алгоритъм за оценка на МР образите при възрастни и деца

Въз основа на получените от нас резултати при проучване на пациенти с фокална епилепсия **създадохме алгоритъм за оценка на МР образите при деца и възрастни с фокална епилепсия**, който тествахме според най-често установимите патологични промени

Алгоритъм за оценка на МР образите при възрастни пациенти с фокална епилепсия

1. Оценка на симетричността на образите и липса на двигателни артефакти
2. Оценка на темпорален дял
 - Хипокампадна склероза
 - Атрофия на темпорален дял
 - Двойна патология
3. Оценка за наличието на малформации в кортикалното развитие
 - Асиметрия в размерите на голямомозъчните хемисфери
 - Сулкуси
 - Гириси
 - Перивентрикуларни области
 - Бяло мозъчно вещество
 - Дебелина на сиво мозъчно вещество
 - Граница сиво/бяло вещество
 - Комуникации вентрикули-субарахноидни пространства
4. Оценка за наличието на тумори, глиоза, постоперативни и посттравматични промени
5. Оценка за наличието на промени при хипоксично-исхемична енцефалопатия
6. Оценка наличието на васкуларни малформации

Алгоритъмът **при деца (под 18г)** с фокална епилепсия се различава по реда на анализиране на образите, поради разликата в честотата на установимите МР промени

1. Оценка на симетричността на образите и липса на двигателни артефакти
2. Оценка за наличието на малформации в кортикалното развитие
 - Асиметрия в размерите на голямомозъчните хемисфери
 - Сулкуси
 - Гируси
 - Перивентрикуларни области
 - Бяло мозъчно вещество
 - Дебелина на сиво мозъчно вещество
 - Граница сиво/бяло вещество
 - Комуникации вентрикули-субарахноидни пространства
3. Оценка за наличието на промени при хипоксично-исхемична енцефалопатия
4. Оценка за наличието на тумори, глиоза, постоперативни и посттравматични промени
5. Оценка за наличието на васкуларни малформации
6. Оценка на темпорален дял
 - Хипокампадна склероза
 - Атрофия на темпорален дял
 - Двойна патология

Тези разлики в алгоритъма за анализиране на образите имат значение поради различията в начина на протичане на изследването при деца и възрастни. При деца основният фактор е времето на изследване и стремежът ни е бил то да бъде максимално кратко, т.к. пациентите или са седирани или в анестезия, или не успяват дълго да съдействат. При деца рентгенологът винаги присъства по време на изследването за

контрол на образите и промяна в реда на секвенциите според индивидуалния пациент. При получаване на първите секвенции след разглеждане на образите от сагиталните T1SE или T1FLAIR и коронарната T2 FLAIR секвенция при липса на значими артефакти от движение и асиметрия се провежда 3D SPGR секвенция. Последната е подходяща за оценка на малформации в кортикалното развитие, които са много чести при деца с фокални епилепсии, но интерпретацията на образите изисква липса на двигателни артефакти. Задължително се провежда коронарна и аксиална T2 секвенция и в случаите, когато се установят зони, суспектни за калцификати или хемосидеринови депозити се прилага и T2*. Оценката за наличие на хипокампадна склероза изисква повече време и не винаги е постижима по време на самото изследване, но тази диагноза се среща значително по-рядко при деца. Тъй като информацията предоставена от FLAIR секвенцията е диагностична както за глиоза, тумори, посттравматични промени, така и за хипоксично-исхемична енцефалопатия на практика анализирането на образите по време на изследването е първо въз основа на тази секвенция. При възрастни алгоритъмът за анализиране на образите започва с оценка на темпоралните дялове и хипокампуса, т.к. това е и най-честата патология, установена в настоящото проучване.

При разглеждане на образите на деца с фокална епилепсия на работната станция много повече време се отделя за установяване на малформации в кортикалното развитие. Препоръчваме анализирането да започва именно с тях, тъй като те са и най-честата патология според нашето проучване. Разликите при анализиране на образите по време на изследването и след приключването му са продиктувани както от необходимостта от съкращаване времето на престой в апарата, така и от особеностите при изследването на деца.

1.2. ПЕТ/КТ при пациенти с резистентна симптоматична фокална епилепсия

ПЕТ/КТ на главен мозък е проведена при 24 пациента с медикаментозно резистентна епилепсия за латерализация и локализация на епилептогенното огнище. Резултатите са съпоставени с

данните от ЕЕГ и проведения в друго лечебно заведение магнитен резонанс на главен мозък. Пациентите са на възраст от 1,5г. до 47г., средна възраст $17,88 \pm 12,46$ г. От изследваните 10 (41,7%) са жени, а 14 (58,3%) са мъже. Деца са 12 (50%). При проведеното видео ЕЕГ мониториране епилептични пристъпи са регистрирани при 21 пациента, но при 2 пациента зоната на начало на пристъпа не е ясно обособена. Магнитният резонанс бе интерпретиран като нормална находка при 10 пациента (41,7%), а с патологични промени при 14 пациента (58,3%). От пациентите с патологична МР находка 13 (93%) имат хипометаболитни зони при ПЕТ/КТ като зависимостта е статистически значима ($p=0,017$). От 10 пациента с криптогенна епилепсия (без МР изменения) 5 са без зони на хипометаболизъм и 5 са ПЕТ/КТ позитивни.

1.2.1. Латерализация на огнището чрез МР и ПЕТ/КТ находка

Зони на хипометаболизъм при ПЕТ/КТ изследване се установяват при 18 пациента (75%). Резултатите са онагледени в **таблица 6**.

Таблица 6. Латерализация на огнището чрез МР и ПЕТ/КТ находка

		Латерализация според МР находка				Общо
		Норма	Дясно	Ляво	Двустранно	
ПЕТ/КТ латерализация	Норма	5	0	1	0	6
	Дясно	3	5	0	0	8
	Ляво	1	0	5	0	6
	Двустранно	1	1	0	2	4
Общо		10	6	6	2	24

По отношение на латерализацията съвпадение между данните от МР и ПЕТ/КТ се установява при 12 пациента. При 5 от тези пациенти огнището е разположено вдясно (83,3% съответствие с МР латерализация), при 5 - вляво, при 2 пациенти огнищата са билатерални (100% съответствие с МР латерализация).

1.2.2. Латерализация на огнището чрез ПЕТ/КТ и ЕЕГ

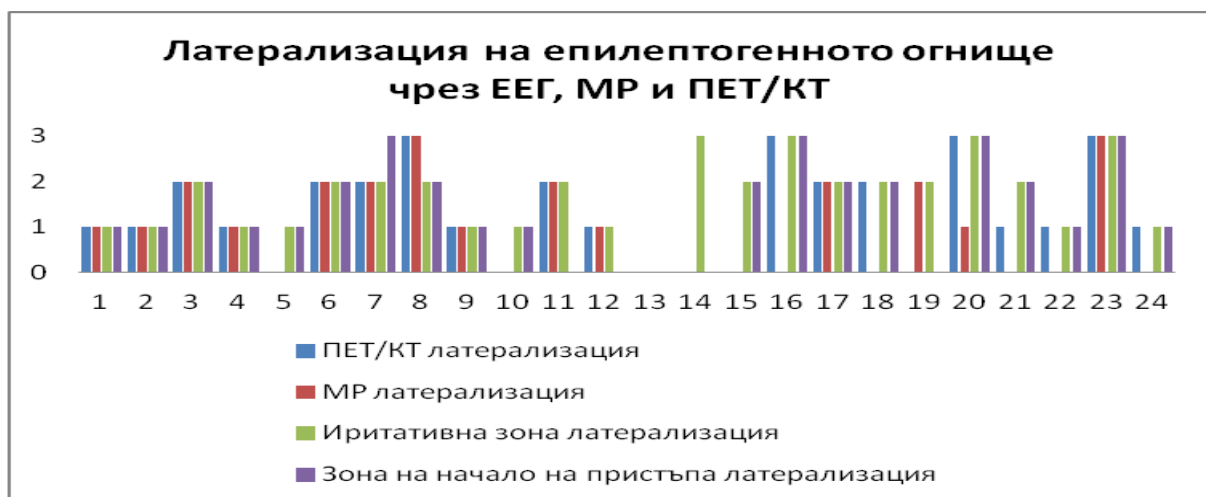
Данните получени чрез ЕЕГ за латерализация на огнището и тези от ПЕТ/КТ са представени на **таблица 7**. При 13 пациента установяваме съвпадение на данните от ЕЕГ и ПЕТ/КТ за латерализация на епилептогенното огнище

Таблица 7. Латерализация на огнището чрез ЕЕГ данни и ПЕТ/КТ находка

		Зона начало на пристъп латерализация				Общо
		Няма	Дясно	Ляво	Двустранно	
ПЕТ/КТ латерализация	Норма	3	2	1	0	6
	Дясно	1	6	1	0	8
	Ляво	1	0	4	1	6
	Двустранно	0	0	1	3	4
Общо		5	8	7	4	24

1.2.3. Латерализация на огнището чрез ЕЕГ, МР и ПЕТ/КТ

Резултатите за латерализация на огнището, получени чрез данните от ЕЕГ изследването, магнитния резонанс и ПЕТ/КТ за всеки пациент са представени на **фигура 20**.



Легенда: 0- нормална находка, 1- десностранно, 2- левостностранно, 3- двустранно
Фигура 20. Графично представяне на латерализацията на епилептогенното огнище чрез ЕЕГ, магнитен резонанс и ПЕТ/КТ

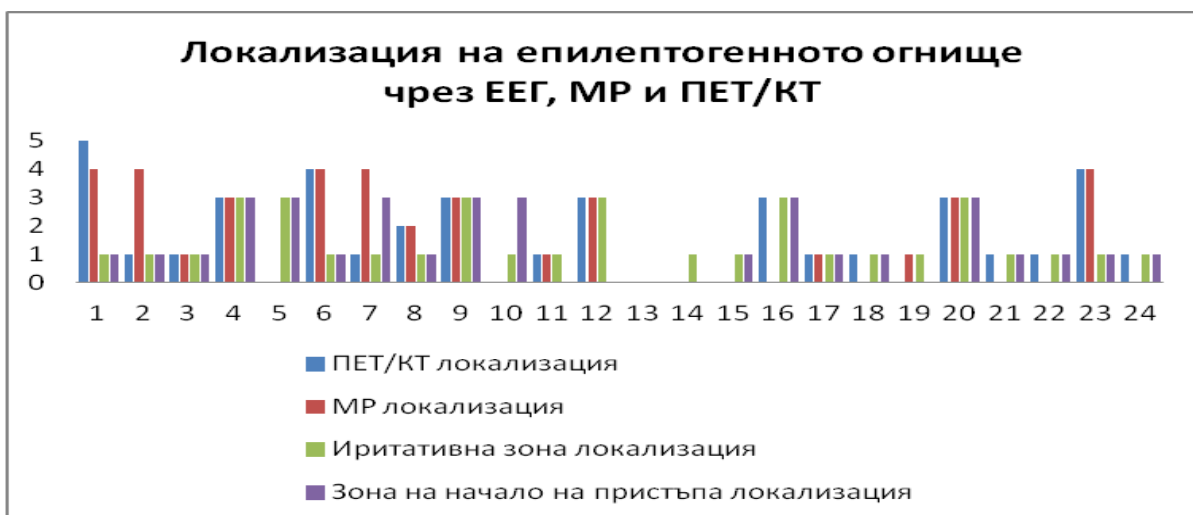
При 8 пациента има съвпадение на данните от ЕЕГ, МР и ПЕТ/КТ (пациенти номер 1 до 4, 6, 9, 17, 23). Предвид клиничните индикации и съответствието на данните от различните изследвания пациенти 1, 2, 3, 4, 9 бяха оперирани. При 3 пациента има само ЕЕГ данни за латерализация на огнището (пациенти 5,10,15). ЕЕГ данните и съответствието с ПЕТ/КТ за левостранно темпорално ангажиране при пациент 18 бяха използвани за хирургично планиране. Съвпадение на данните от ПЕТ/КТ и ЕЕГ за латерализация на огнището установяваме при 13 пациента: при 8 има пълно съвпадение на ЕЕГ МР и ПЕТ/КТ находките, при 4 МР негативни пациенти ПЕТ/КТ съответства на ЕЕГ резултатите (пациенти 16, 18, 22 и 24.)

1.2.4. Локализация на огнището чрез МР и ПЕТ/КТ и ЕЕГ и МР

Съответствие установяваме при 10 пациента (41,66% от всички пациенти, 71,42% от пациентите с МР позитивна находка). При 11 пациента данните от ПЕТ/КТ за локализация на епилептогенното огнище съвпадат с резултатите от ЕЕГ изследването.

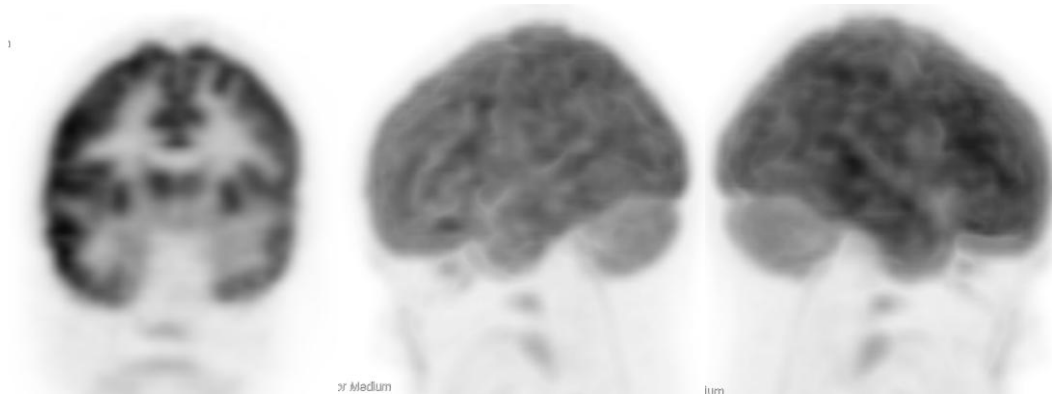
1.2.5. Локализация на огнището чрез ЕЕГ, МР и ПЕТ/КТ

Резултатите за локализация на огнището чрез данните от ЕЕГ изследването, МР и ПЕТ/КТ са демонстрирани на **фигура 21**.



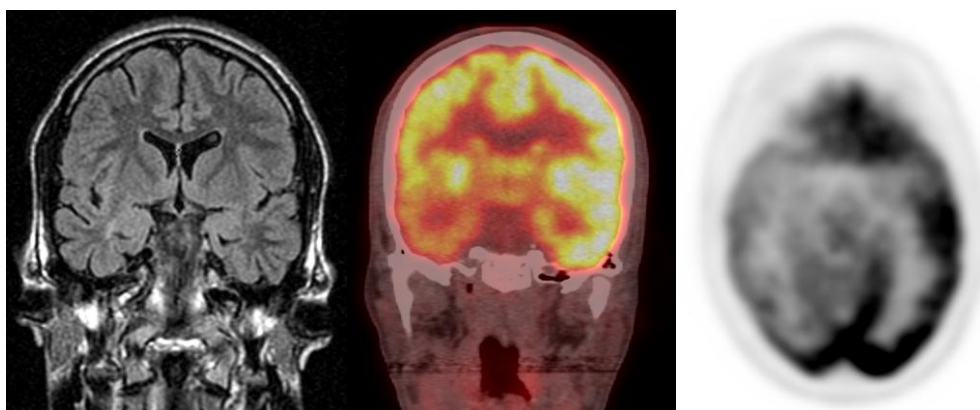
Фигура 21. Графично представяне на локализацията на епилептогенното огнище чрез ЕЕГ, МР и ПЕТ/КТ, **Легенда:** 0- нормална находка, 1- темпорално или темпорално и съседни области, 2- париетално, 3- фронтално и централно, 4- цяла хемисфера, 5- фронтопариетално

При пациенти 3, 4, 9 и 17 се установява съвпадение на локализацията на огнището чрез различните методи. Пациенти 5,10,13,14,15 са МР и ПЕТ/КТ негативни. При пациент 7 с МР данни за дифузна кортикална дисплазия в лява хемисфера, ПЕТ/КТ съответства на ЕЕГ за ангажиране на темпорален дял (**Фигура 22**).



Фигура 22. Момче на 7г. **22А, Б.** ПЕТ в коронарна и сагитална равнина, хипометаболизъм вляво темпорално. **Фигура 22В.** сагитален Maximum Intensity Projection (MIP) образ на нормален глюкозен метаболизъм вдясно

При всичките четири МР негативни пациента (16, 18, 22 и 24), при които ПЕТ/КТ данните за латерализация съвпаднаха с ЕЕГ резултатите има съвпадение и на локализацията на епилептогенното огнище. (**Фигура 23**). Хирургично лечение за отстраняване на епилептогенната зона бе проведено при 6 пациента с хипометаболитни зони. При 5 от 6 оперирани пациенти се наблюдава значителна редукция на епилептичните пристъпи.



Фигура 23. Пациент на 23г. (N 22 от табл.18) **Фиг.23А-** Коронарен FLAIR образ, **Фиг.23.Б,** ПЕТ/КТ в коронарна равнина, **Фиг. 23В-** ПЕТ образ. Хипометаболизъм вдясно темпорално при нормален магнитен резонанс.

1.2.6. Обсъждане

Невроизобразяването в частност МР има съществена роля при пациентите с медикаментозно резистентна епилепсия за прецизно идентифициране на епилептогенните фокуси, които потенциално биха били подходящи за хирургично лечение [Rastogi и съавт., 2008; Widjaja и Raybaud, 2008]. При МР негативни болни функционалните образни методи като ПЕТ/КТ могат да доставят допълнителна информация, която е необходима и при несъответствие между клиничните данни и резултатите от образните изследвания на главен мозък [Lai и съавт., 2010]. ПЕТ находките помагат за латерализиране и локализиране на фокуса при МР негативни случаи и може да насочи към поставяне на интракраниални електроди [Carne и съавт. 2004].

Настоящото проучване установява статистически значима връзка между наличието на патологични промени на магнитния резонанс и установяването на зони на хипометаболизъм на ПЕТ/КТ. Това съответства на резултатите от други проучвания [Kassem и съавт., 2013]. В половината пациенти с МР отрицателна находка установяваме ПЕТ/КТ данни, които кореспондират с ЕЕГ резултатите за латерализация и локализация на епилептогенното огнище. Въпреки, че нашата серия МР негативни пациенти е малка, резултатите ни са съпоставими с тези на Lee и съавт. (2005). Получените от нас резултати за съответствие на локализацията на епилептогенното огнище чрез МР и ПЕТ/КТ са по-ниски от тези на Kassem и съавт. (2013), но съответстват на данните от проучванията на Kim и съавт. (2009) и Hwang и съавт. (2001). Нашето проучване потвърждава изводите на Panigrahi и съавт. (2008), според които 18FDG ПЕТ/СТ е по-полезен за латерализиране, отколкото за локализиране на епилептичния фокус. Несъответствията, които установява настоящото проучване между различните методи за латерализация и локализация биха могли да се обяснят с измерване на различни аспекти от епилептогенния процес: магнитният резонанс установява структурни промени, а ПЕТ/КТ представя изменения в мозъчния метаболизъм [Kassem и съавт., 2013]. От оперираните 6 пациента при трима са установени хипометаболитни промени темпорално. Постигнат е добър постоперативен контрол върху

пристъпите, което потвърждава ролята на ПЕТ/КТ като предиктор за добър изход след хирургия за ТДЕ [Salmenpera и Duncan 2005].

2. Пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс

Магнитен резонанс на главен мозък е проведен на 38 от членовете на различни фенотипно проучени фамилии с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс (ГЕФГ+), известна преди като генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс.

2.1. МР изследване на фамилия с мезиална темпоралнодялова епилепсия от град Нова Загора

От диагностицираните 10 пациента с фамилна мезиална темпоралнодялова епилепсия, картирана върху нов локус на хромозома 7p21.3, магнитен резонанс на главен мозък е проведен при трима болни. Семейството от град Нова Загора принадлежи към субгрупата на турските роми (хорохане рома). Основните видове епилептични пристъпи при всички засегнати индивиди са комплексни парциални пристъпи, протичащи с нарушено съзнание и двигателни автоматизми. Нито един от тримата пациента, провели МР не е имал предходни фебрилни гърчове. Възрастта на пациентите по време на МР изследване е съответно 37г, 36г, 61г. При изследваните от нас трима пациенти не установяваме патологични промени в магнитния резонанс на главния мозък и в частност в темпоралните дялове. Фенотипът при това ромско семейство е подробно описан от Azmanov, Zhelyazkova и сътр. (2011), и Желязкова (2013). Въпреки наличието на известни клинични разлики, както и при другите фамилни мезиални темпоралнодялови епилепсии, описани от Ward и съавт., (2002); Derondt и съавт., (2002); Baulac и съавт., (2001); Claes и съавт., (2004) и при изследваните от нас пациенти не се установява хипокампадна склероза.

2.2. МР изследване на фамилия с гранична форма на синдрома на Dravet от село Майско

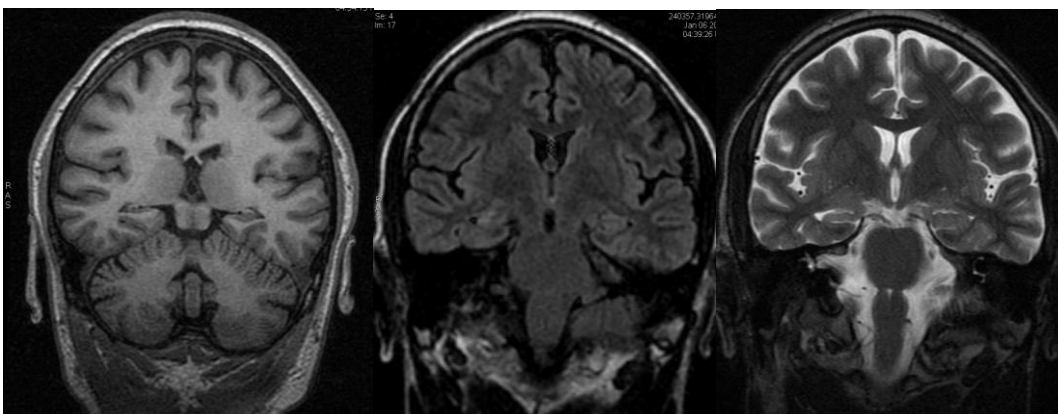
Фенотипно са проучени два индивида (баща и син) [Azmanov и съавт., 2010]. Синът е с медикаментозно-резистентна епилепсия. Началото на епилептичните пристъпи е рано (4,5 месеца) с фебрилни пристъпи и медикаментозно-резистентни парциални и генерализирани тонично-клонични пристъпи. С напредване на възрастта пристъпите са намалели и е постигнат пълен контрол на 12 годишна възраст. При бащата Azmanov и съавт. (2010) описват по-лек фенотип и спонтанно спиране на пристъпите на 12 годишна възраст.

При проведения магнитен резонанс на сина настоящото проучване не установява данни за патологични структурни промени в главния мозък. Молекулярно-генетичните изследвания установяват мутация в р.D194N в SCN1A гена, който е рядък дефект, асоцииран със синдром на Dravet. При бащата, който е с по-лекия фенотип на синдрома на генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс се установява мозаицизъм на тази мутация. Резултатите от магнитния резонанс подкрепят ЕЕГ, генетичните изследвания и анамнезата при поставяне на диагноза на сина гранична форма на синдрома на Dravet. По литературни данни повечето от пациентите със синдром на Dravet имат нормална находка при магнитен резонанс, но при някои се установява лека до умерена дифузна церебрална или церебеларна атрофия [Dravet и съавт., 2005; Jansen и съавт., 2006]. При някои от пациентите образните изследвания на главния мозък са нормални в началото и контролните сравнителни МР установяват мозъчна атрофия [Dravet и съавт., 2005]. Siegler и съавт. (2005) установяват хипокампадна склероза при две трети от децата с клинична диагноза синдром на Dravet като при някои ХС е установена по-късно при първоначално нормален МР. Striano и съавт. (2007) установяват различни патологични промени като кортикална атрофия, церебеларна атрофия, вентрикуломегалия и хиперинтенсни промени в бялото вещество при една пета от пациентите и много рядко ХС и ФКД. В съответствие с данните от други проучвания и при изследвания от нас пациент не установяваме патологични промени, но считаме, че е уместно проследяване на измененията.

2.3. МР изследване на фамилия с генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс от село Слънчево

Семейството е идентифицирано и описано за първи път от Търнев и съавт. (2007). Това е първото проучване на фамилените генерализирани епилепсии сред ромската общност. По-късно Желязкова (2012, 2013) идентифицира нови индивиди от известен преди това клон и от нов клон на фамилията. Семейството е част от Влашката група роми (субгрупата на Калдерашите) с множество близкородствени бракове. Диагностицирани са 19 болни (11 мъже и 8 жени).

Магнитен резонанс на главен мозък бе проведен на 6 пациента. Един пациент бе с МР изследване от 2001г., на което се визуализират посттравматични промени вляво фронтално. При 4 от изследваните в настоящото проучване пациенти не се установяват структурни промени. При един се диагностицират посттравматични енцефаломалатични огнища и глиоза, локализирани периферията на левия гирус супрамаргиналис и гирус темпоралис супериор. Един от пациентите е с МР данни за десностранна мезиална темпорална склероза (**Фигура 24 А, Б, В**). Този пациент е роден на термин, но с тегло 1800гр. и данни за перинатална асфиксия и изоставане в невропсихичното развитие. Пациентът е с комплексни парциални пристъпи с вторична генерализация. Въз основа на анамнезата, ЕЕГ и МР данните Желязкова и сътр. (2012) разграничават този пациент фенотипно от неговите роднини.



Фигура 24А, Б, В, Г. Мъж на 38г. с десностранна мезиална темпорална склероза. Фиг.24А. Коронарен 3DSPGR образ. Фиг.24Б. Коронарен T2 FLAIR Фиг.24В. Коронарен T2 образ – хиперинтензитет и атрофия на десен хипокампус

Генетичните изследвания при пациентите от тази фамилия установяват нов локус на 12p13.33. Установява се автозомно-доминантно унаследяване с непълна пенетрантност. Желязкова и съавт. (2012, 2013) определят фенотипа на изследваното семейство като генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс (GEFS+) с някои атипични прояви и висока честота на фокални пристъпи. Понесената тежка черепно-мозъчна травма при двама от пациентите е причината за парциални пристъпи на фона на наследствен генетичен епилептичен синдром с характерни ЕЕГ промени.

При повечето от пациентите с GEFS+ МР находка е нормална като хипокампадна склероза е установена при отделни индивиди с темпоралнодялова епилепсия и фебрилни гърчове (Wallace и съавт., 1996, Maher и McLachlan 1995), както и в проучванията на Scheffer (1997, 2006), при което хипокампадна склероза се установява само при единични индивиди с ТДЕ и GEFS+. Тези данни са в съответствие с нашите резултати. Важно е да се отбележи, че магнитният резонанс не установява хипокампадна склероза в дадения момент на изследване на пациентите, но е възможно в по-късен етап да се установят промени.

2.4. МР изследване на фамилия с темпоралнодялова епилепсия от град София

Angelicheva и съавт. (2009) описват фенотипа на ромска фамилия (10 пациента) с парциален епилептичен синдром със семиологични данни насочващи към произход от темпоралния дял. По-голямата част от пациентите са с лек интелектуален дефицит. Структурата на родословието е както при автозомно-доминантно унаследяване с непълна пенетрантност. Началото на пристъпите е в детска възраст. Преобладават комплексните парциални пристъпи, а при всички болни е наблюдавана вторична генерализация. Чрез генетичен анализ е идентифициран нов локус 5q31.3-q32. Синдромът е класифициран като фамилна темпоралнодялова епилепсия (FTLE).

Ние проведохме магнитен резонанс на главен мозък на 9 пациента. Настоящото проучване не установява данни за хипокампадна склероза или асиметрии в темпоралните дялове. Липсата на МР данни за патологични промени в темпоралните области съответства на данните

на други автори, получени при изследване на пациенти с ФТДЕ [Baulac и съавт., 2001; Nedera и съавт., 2007].

2.5. МР изследване на фамилия с автозомно доминантна латерална темпорално-дядлова епилепсия от село Разград

Пациентите са част от субгрупата на българските роми християни. Желязкова (2013) описва фенотипа при 6 болни в две последователни поколения. При двама пациента (мъже на възраст съответно 14г. и 16г.) бе проведен магнитен резонанс на главен мозък. Не се установяват патологични промени.

Характерен за семейството е епилептичен синдром с начало в ранна детска възраст. Установяват се прости парциални пристъпи със слуховите халюцинации и вторично-генерализирани епилептични пристъпи. Интериктални ЕЕГ абнормности са регистрирани основно темпорално с разпространение и в съседните дялове. Заболяването е със сравнително доброкачествен ход на протичане. Клиничните прояви са сходни на описаните в литературата фамилии с автозомно-доминантна латерална темпорално-дядлова епилепсия [Poza и съавт. 1999; Michelucci и съавт. 2003, 2012]. При проведения анализ за скаченост не се установява локус, който би могъл да бъде свързан с фенотипа при това семейство.

Нормалната МР находка при изследваните в настоящото проучване пациенти е в съответствие с липсата на патологични промени при пациенти с автозомно-доминантна латерална темпорално-дядлова епилепсия [Poza и съавт. 1999; Michelucci и съавт. 2012].

2.6. МР изследване на фамилия с фокална епилепсия при митохондриална цитопатия с дефицит на комплекс 4 от град София

Семейството е от български произход. В три последователни поколения са фенотипизирани девет пациента с епилепсия (пет жени и четирима мъже). Характерен за изследваната фамилия е полиморфен епилептичен синдром с вариации по отношение на възраст на начало на пристъпите, вид на епилептичните пристъпи и начин на протичане на

заболяването. Наблюдава се съчетание с други неепилептични неврологични прояви и придружаващи системни заболявания. Молекулярно-генетични изследвания не идентифицират мутации в гените, кодиращи митохондриалната ДНК. Според Желязкова- Главеева (2013) на този етап фенотипът при българската фамилия може да бъде отнесен към несиндромните митохондриални заболявания, протичащи с епилепсия.

Магнитен резонанс на главен мозък беше проведен при 4 индивида. В настоящото проучване 75% от пациентите са с нормална МР находка за разлика от резултатите на Finsterer и съавт. (2012) при които този процент е значително по-малък. В настоящото проучване при пациентка на 36 г. се установяват единични пунктиформни хиперинтензни в T2 фокуси, които са неспецифични. Установява се и лекостепенна малкомозъчна атрофия, която също е неспецифичен белег, но би могла да се свърже с митохондриално заболяване.

2.7. МР изследване на фамилия с мезиална темпоралнодялова епилепсия, асоциирана с фебрилни гърчове плюс от град Видин

Фамилията от град Видин е от ромски произход и принадлежи към субгрупата на българските роми християни (дасикане рома). Състои се от две подфамилии, свързани по между си посредством брак между двама от членовете ѝ. Фенотипът на 11 пациента с епилепсия (8 от семейството Видин 2А и 3 от семейството Видин 2В) е подробно изследван и описан от Желязкова- Главеева (2013). Магнитен резонанс на главен мозък бе извършен при 6 пациента от семейство Видин 2А и на двама от семейство 2В, като не се установяват хипокампадна склероза или други структурни патологични промени. В първото семейство 2А липсва анамнеза за фебрилни гърчове. Епилептичният синдром е с вероятно автозомно-доминантно унаследяване и относително хомогенен фенотип с комплексни парциални пристъпи и честа вторична генерализация. Семиологията на пристъпите и ЕЕГ промените предполагат в най-голяма степен произход от мезиалния темпорален дял. Фамилията от гр. Видин 2А в голяма степен наподобява фенотипно на семейството от гр. Нова Загора, но не се

установява скаченост с хромозома 7p [Желязкова- Главеева, 2013]. МРТ на главен мозък бе извършен при 6/8 пациенти, като не се установяват хипокампадна склероза или други структурни патологични промени. Получените от нас резултати съответстват и на данните на други автори при пациенти с фамилна темпорално-дялова епилепсия [Berkovic и съавт. 1996], [Striano и съавт. 2008; Hedera и съавт. 2008]. МР находка от настоящото проучване подпомага фенотипизирането на пациентите и дава основание на Желязкова- Главеева (2013) да причисли семейството 2А към бенигнената фамилна темпорално-дялова епилепсия.

За семейство 2В е характерен епилептичен синдром с начало в първата декада на живота, чести комплексни парциални и вторично-генерализирани пристъпи. Установява се интрафамилна вариабилност при протичане на заболяването и автозомно-рецесивно унаследяване. Фенотипът в най-голяма степен наподобява според Желязкова- Главеева (2013) на описаното от Vaulas и съавт. (2001) семейство с МТДЕ асоциирана с фебрилни гърчове, без ХС. Фенотипът на семейството 2В е сходен и с ромската фамилия описана от Angelicheva и съавт., (2009). При МР на главен мозък на двама пациента настоящото проучване не установява хипокампадна склероза, което съответства и на МР находките при фамилни мезиални темпорално-дялови епилепсии (ФМТДЕ), асоциирани с фебрилни пристъпи, без ХС [Deront и съавт., 2002, Vaulas и съавт., 2001]. Липсата на хипокампадна склероза доближава фенотипа им до описаната по-горе софийската фамилия с фамилна темпорално-дялова епилепсия (FTLE) [Angelicheva и съавт., 2009]. В семейството от град Видин (2А и 2В) не е установена скаченост с известните локуси за мезиална темпорално-дялова епилепсия, нито е идентифициран нов локус. Според Желязкова (2013) получените резултати са в подкрепа на становището, че ФМТЕ се унаследяват предимно полигенно, а моногенното унаследяване е по-скоро изключение [Crompton и съавт., 2010]. При проучените от нас пациенти не се установява хипокампадна склероза в съответствие с резултатите на други автори [Vaulas и съавт., 2001, Hedera и съавт., 2007]. При проведения МР на описаното по-горе софийско семейство с фамилна темпорално-дялова епилепсия (FTLE) [Angelicheva, Tournev и съавт., 2009], както и при описаната по-горе фамилия от Нова Загора [Azmanov и съавт., 2011]. също не установяваме хипокампадна склероза.

Получените от нас резултати при фамилията от Видин са в подкрепа на данните от посочените по-горе автори при пациенти с МТДЕ, независимо от липсата или наличието на скаченост с определени локуси.

2.8. *МР изследване на фамилия с темпоралнодялова епилепсия от село Мадара*

Фамилията е от български произход. Фенотипизиране на 6 пациента от три последователни поколения, е извършено от Желязкова- Главеева (2013). Диагностицирана е наследствена фокална епилепсия, с автозомно-доминантно унаследяване и непълна пенетрантност, начало в първото десетилетие на живота и сравнително хомогенен фенотип с вторично-генерализирани тонично-клонични пристъпи. Фенотипът на семейството е различен от описаните до момента форми на наследствена фокална епилепсия. В диференциално диагностичен план Желязкова- Главеева, (2013) обсъжда: 1. Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия 2. Автозомно-доминантна роландова епилепсия с речева диспраксия.

Магнитнорезонансно изследване на главен мозък е осъществено при два индивида: пробанда и неговия баща, като не се установяват патологични промени, което е в съответствие с данните при проучванията на мезиална темпоралнодялова епилепсия [Ward и съавт., 2002; Depondt и съавт., 2002; Baulac и съавт., 2001; Claes и съавт., 2004].

При изследване на пациенти с автозомно-доминантна нощна фронтална епилепсия също най-често не се установяват патологични промени на магнитния резонанс [Cho и съавт., 2003]. Проучването на Nobili и съавт. (2007) установява патологични промени (ФКД) във фронталния дял при половината пациенти с медикаментозно резистентна нощна фронтална епилепсия, които обаче не са с фамилна форма.

2.9. *МР изследване на фамилия с генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс от област Пловдив*

Семейството е от ромски произход и принадлежи към субгрупата на тракийските калайджии. От фенотипизираните 17 пациента от три

последователни поколения МР изследване на главен мозък бе осъществено при трима пациенти. Не се установи хипокампадна склероза нито други патологични промени. Фенотипът на семейството е описан от Желязкова- Главеева (2013). Структурата на семейството предполага автозомно-доминантно унаследяване с непълна пенетрантност. Епилептичният синдром при това семейство отговаря в най-голяма степен на синдрома на генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс [Желязкова-Главеева, 2013], в съответствие с описанията при други фамилии [Scheffer и съавт., 1997, Baulac съавт., 2008]. Основната разлика с описаното по-горе семейство от село Слънчево, с ГЕФГ+ е, че тук липсват парциални пристъпи и почти всички интериктални ЕЕГ записи са нормални. Молекулярно-генетични изследвания в това семейство, включително и за трите локуса съдържащи ГЕФГ+ гени (SCN1A на хромозома 2q24, SCN1B на 19q13 и GABRG2 на 5q34), не дават положителен LOD score. Описаната фамилия потвърждава още веднъж, че ГЕФГ+ е комплексно заболяване с изразена генотипна и фенотипна хетерогенност, дори при фамилии от една и съща етническа група [Желязкова-Главеева, 2013].

МР изследване на главен мозък бе осъществено при трима пациенти. Не се установи хипокампадна склероза нито други патологични промени, което е в съответствие и с данните на други автори [Maher и съавт., 1995; Wallace и съавт., 1996; Scheffer и съавт., 1997].

Получените резултати при МР изследване на пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс доказват още веднъж ролята на образната диагностика при фенотипизиране на пациентите. Магнитнорезонансното изследване на главния мозък при тези болни е необходимо както за причисляването на пациентите към вече известни синдроми, така и за идентифициране на нови форми на епилепсия.

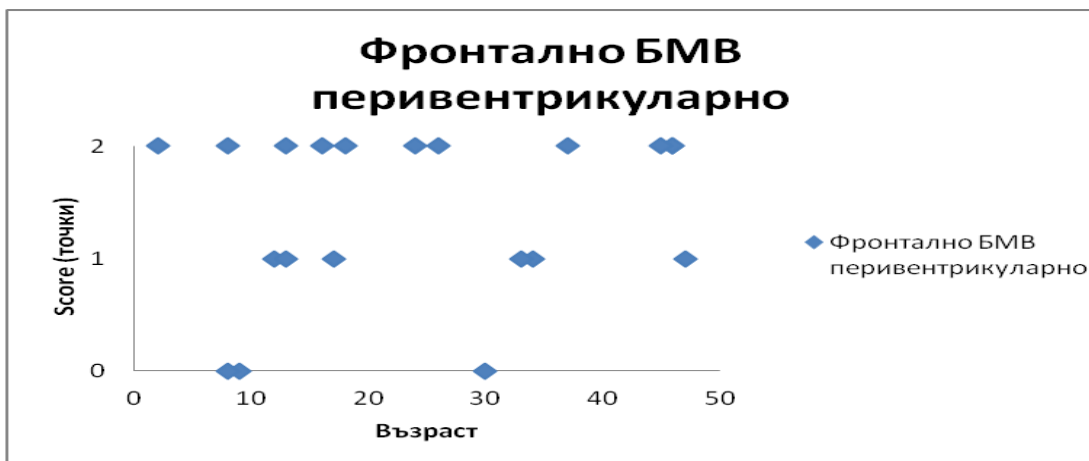
3. Пациенти със синдром конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия

Магнитен резонанс е проведен на 20 пациента със синдром конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия. От тях 10 (50%) са жени и 10 (50%) са мъже. Болните са на възраст от 2г. до 47г.,

средна възраст $24,20 \pm 14,66$ г. От проучваните пациенти 10 са деца- 4 момичета и 6 момчета и 10 са възрастни- (6 жени и 4 мъже). Всички пациенти са с клинично и генетично доказан синдром конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия.

3.1. Промени в бялото вещество

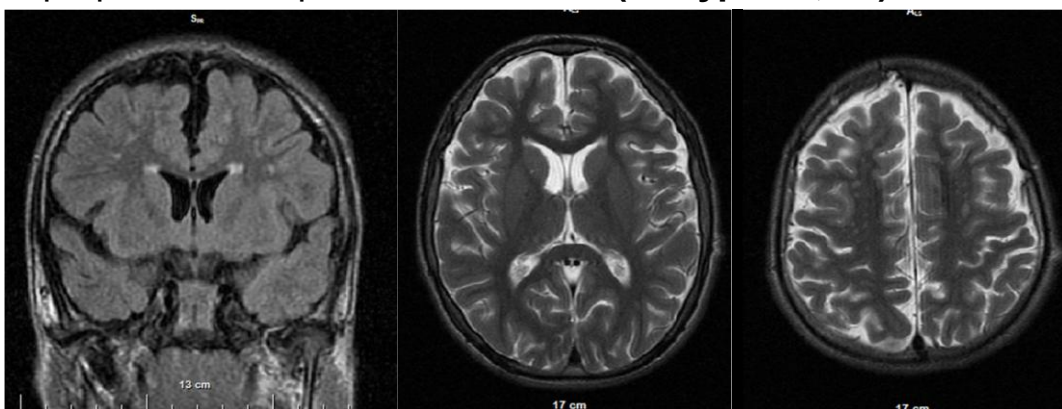
Почти всички от изследваните пациенти са с патологични промени на магнитния резонанс ($n=19$, 95%). Най-честите находки, които са еднакво застъпени сред изследвания контингент, са хиперинтенсните промени в бялото мозъчно вещество (перивентрикуларен, централен или субкортикален (U- влакна) регион) при 18 пациента и мозъчната атрофия също при 18 пациента. Само при две деца (на 8 и на 9 г.) не се установяват изменения в бялото мозъчно вещество. Фокусите на повишен сигнален интензитет, наблюдавани при 18 пациента, са локализирани във фронталното перивентрикуларно бяло вещество (17 пациента) и париетоокципитално перивентрикуларно при 9 пациента. Измененията варират по интензитет- от фини единични до плътни единични или множествени до такива, формиращи перивентрикуларни плътни ивици (оценени с 2т. по модифицираната скала). Разпределението на хиперинтенсните промени във фронталното перивентрикуларно бяло вещество (БМВ) според възрастта на пациента е демонстрирано на **фигура 25**. Фокуси със значително повишен интензитет (плътни – 2т.) се наблюдават по-често фронтално (при 11 от 17 пациенти, 64,7%) и париетоокципитално (7 от 9 пациенти, 77,8%). Повечето от фокусите сформират плътна перивентрикуларна ивица. Измененията превалят при възрастни ($n=7$) в сравнение с децата ($n=4$), но броят на индивидите е много малък, за да се правят статистически достоверни изводи. U –влакната са втората по честота локализация на МР промени. Фронталните U влакна са ангажирани при 7 пациента, а тези в париетоокципиталната област – при 6 пациента.



Фигура 25. Графично представяне- scatter plot на оценката на измененията във фронталното БМВ перивентрикуларно според модифицираната скала на Eichler спрямо възрастта на пациентите

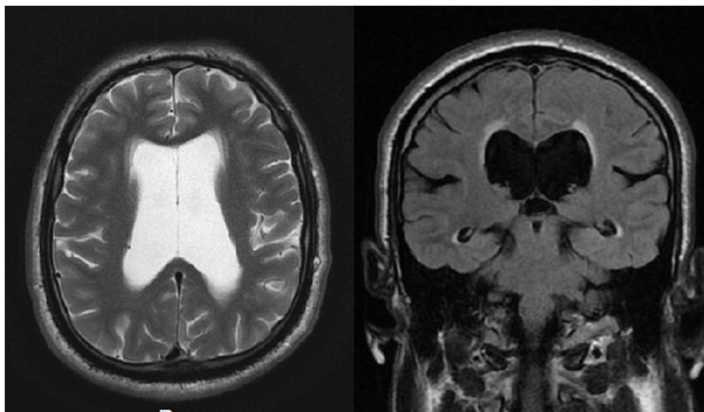
3.2. Мозъчна атрофия

Общомозъчна атрофия се установява при 18 пациента (90%). Находката липсва при две деца, на възраст 4г и 8г. При децата се установяват най-често липса на атрофия (n=2), или атрофия оценена като лекостепенна (1т при 2 пациента) или средностепенна атрофия (n=4). Високостепенна атрофия (3т.) се среща при 4 възрастни пациенти. От пациентите с атрофични промени при 5 установихме високостепенна дилатация на вентрикуларната система в съчетание с разширение на субарахноидните пространства. 4 от тях бяха възрастни. Три от тях имаха оценка над 10т. При 9 пациента оценката на церебралната атрофия бе 2т, при 4 пациента- 1т (**Фигури 26, 27**).

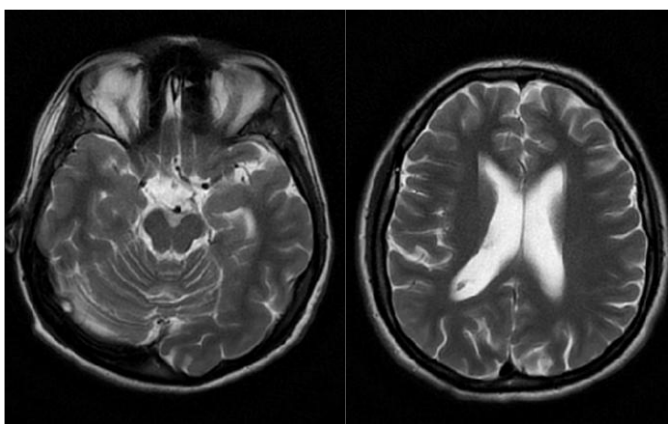


Фигура 26А,Б,В. 13 год. момче с оценка по скалата 7. Перивентрикуларна плътна ивица, плътни субкортикални и перивентрикуларни фокуси фронтално (2точки), дилатация на субарахноидните пространства без значима дилатация на вентрикуларната система (тежест на мозъчната атрофия -1т.).

Церебеларна атрофия се установи при един пациент със значителна церебрална атрофия. (Фигура 28)



Фигура 27А. Аксиален Т2 образ, **Фиг. 27Б.** Коронарен FLAIR образ на 37год. мъж. Високостепенна дилатация на вентрикулите и полекостепенна субарахноидно, плътна ивица перивентрикуларно



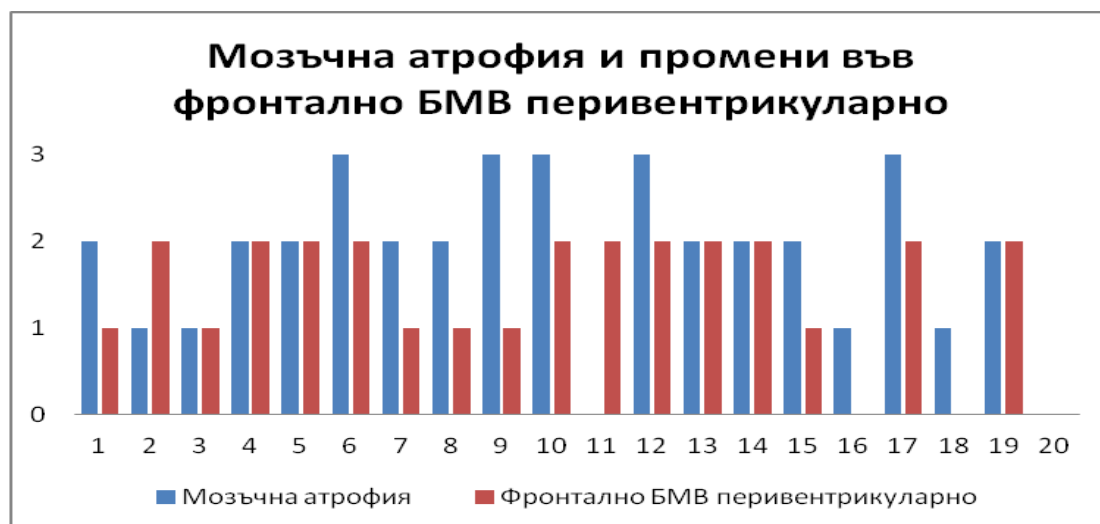
Фигура 28А, Б. Аксиални Т2 образи на 26год. жена с оценка 6т. Церебеларна атрофия и глобална церебрална атрофия с дилатация на субарахноидните пространства и вентрикулната система.

3.3. Приложение на адаптираната скала на Eichler за оценка на промените

При изследваните от нас пациенти точките, които се получиха по скалата за тежест варираха от 0 до 18, средна стойност 5,85; стандартно отклонение 4,08. Три пациента (от 37 до 46г) имаха над 10 т. На **таблица 8** е представено обобщение на магнитнорезонансните находки при пациенти с ККЛДН. На **фигура 29** е представено разпределението на най-честите находки – мозъчна атрофия и хиперденсни промени перивентрикуларно фронтално. Установява се тенденция високостепенната мозъчна атрофия, наблюдавана при 5 пациенти да се съчетава главно с плътни хиперинтенсни фокуси оценени с 2т. (при 4 пациенти). От 11 пациенти с плътни хиперинтенсни фокуси (2т.) при 10 мозъчната атрофия е средно или високостепенна.

Таблица 8. Обобщение на МР находки при пациенти с ККЛДН синдром

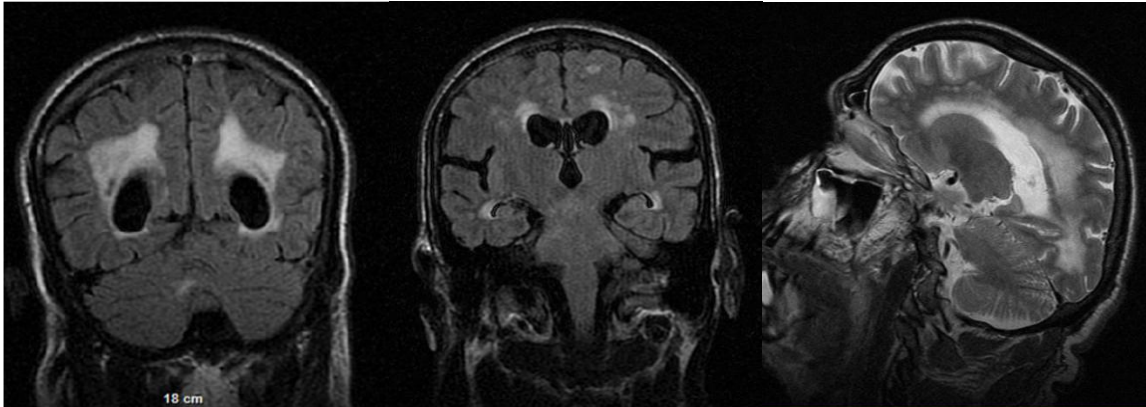
Пациент номер	Възраст	Перивентрикулярно бяло в-во	Проекционни влакна	Атрофия	Церебелум	Точки
1	17	Да	Да	Да	Не	7
2	13	Да	Не	Да	Не	7
3	34	Да	Не	Да	Не	6
4	26	Да	Не	Да	Да	6
5	24	Да	Не	Да	Не	8
6	46	Да	Не	Да	Не	11
7	12	Да	Не	Да	Не	3
8	47	Да	Не	Да	Не	3
9	33	Да	Не	Да	Не	4
10	8	Да	Не	Да	Не	5
11	2	Да	Не	Не	Не	2
12	46	Да	Да	Да	Не	18
13	16	Да	Не	Да	Не	6
14	18	Да	Не	Да	Не	5
15	13	Да	Не	Да	Не	6
16	9	Не	Не	Да	Не	1
17	37	Да	Не	Да	Не	11
18	30	Не	Не	Да	Не	2
19	45	Да	Не	Да	Не	6
20	8	Не	Не	Не	Не	0



Абсциса - пациенти по пореден номер, ордината – точки от 0 до 3 за оценка на мозъчна атрофия и фронтално бяло мозъчно вещество (БМВ) перивентрикулярно.

Фигура 29 Графично представяне на разпределението на мозъчна атрофия и хиперденсните промени перивентрикулярно фронтално

При пациент на 46г. с максималния брой точки- 18, се установиха хиперинтенсни фокуси в понса в съчетание с двустранни плътни фронтални париеални и окципитални кофлуиращи хиперинтенсни фокуси, малки кръгли субкортикални фронтални и париеални фокуси и значително изразена общомозъчна атрофия. (Фигура 30)



Фигура 30. Мъж на 46г. с оценка 18точки. **Фиг.30А, Б** Коронарни FLAIR образи, **Фиг.30В.** Сагитален Т2 образ Двустранни плътни фронтални, париеални и окципитални хиперинтенсни зони, конфлуиращи в задните перивентрикуларни области, малки кръгли субкортикални фронтални фокуси, значителна дилатация на вентрикулите и субарахноидните пространства (мозъчната атрофия - 3т).

3.4. Обсъждане

Сравнително малко проучвания са правени върху МР находките в ЦНС при пациенти с ККЛДН. В предишни изследвания Търнев и съавт. установяват МР промени при 16 от 17 пациенти [Tournev и съавт., 1999, 2001]. Най-честите изменения са дифузна церебрална и спинална атрофия, дилатация на латералните вентрикули, изтъняване на корпус калозум. Измененията са по-изявени с напредване на възрастта. При някои от децата с това заболяване МР находката е нормална. В нашата серия пациенти засягането на бялото мозъчно вещество и церебралната атрофия се установяват при еднакъв брой пациенти (при 18/20 пациента). С напредване на възрастта промените са по-изразени и единствените пациенти без данни за мозъчна атрофия са две деца на възраст 4г и 8г. От друга страна атрофия се установява при останалите 8 деца, от които 2 са с оценка на атрофията 3т, а 4 деца – с 2т. В предходните проучвания [Tournev и съавт. 1999, 2001] измененията в бялото мозъчно вещество не са описани като толкова честа находка,

както при нашата серия пациенти. Този факт може да се обясни с различната напрегнатост на полето при МРТ –0,5Т при предходните изследвания и 1,5Т при настоящето.

При трима от пациентите разполагахме с предходни изследвания, проведени преди 13 г. (1999 г.) и независимо от разликите в качеството на образите се оценява прогресия на мозъчната атрофия при всички пациенти както и увеличението на броя и площта на хиперинтенсните фокуси при един пациент. Така установените промени в бялото мозъчно вещество вероятно са аналогични на демиелинизациите, наблюдавани в периферните нерви. Досега в литературата има описан един случай на прогресивно ангажиране на бяло мозъчно вещество при дете с ККЛДН на 10 г [Cordelli и съавт., 2010].

Наличието на перивентрикуларни хиперинтенсни ивици при повечето пациенти като израз на повишено водно съдържание бяха различно изразени- фини или плътни (1 т. или 2 т.), като не се установи точна корелация между хиперинтенсните лезии в ЦНС и степента на демиелинизация в периферните нерви. Измененията са симетрични и поради липса на хистологично изследване генезата им остава неясна. Може да предпологаме, както колективът на [Cordelli и съавт., 2010], че в основата на измененията на бялото мозъчно вещество стои демиелинизацията както и в периферните нерви. С това може да се свърже като по-късна последица и мозъчната атрофия и загубата на бяло мозъчно вещество наблюдавана при някои от пациентите. При проучването на Kalaydjieva и съавт., (2005) на diffusion tensor МРТ се установява аксонална загуба във вермиса и продълговатия мозък.

Според Търнев и съавт. (2005) при повечето деца се установява церебрална, церебеларна атрофия, изоставане в миелинизацията и атрофия на цервикалния миелон.

В настоящото проучване за оценка на миелинизацията използвахме критериите за миелинизация описани от Barkovich (2000). При изследваните от нас пациенти не се установяват данни за хипомиелинизация или забавяне в миелинизацията за разлика от хипомиелинизацията на периферните нерви [Tournev и съавт., 1999, 2001]. Това може да бъде свързано с широкия възрастов диапазон на

изследваните от нас пациенти, а обичайно нарушенията в миелинизацията се проявяват в ранна детска възраст.

Проучванията на Чамова (2012) не установяват статистически значима връзка между забавянето на скоростта на провеждане по *n.medianus* и градирането на хиперинтенсните промени в субкортикалното бяло вещество (Чамова 2012). Авторите предполагат, че тези промени са аналогични на демиелинизацията и е възможно да прогресират във времето както в случая описан от Cordelli (2010), въпреки, че не се установява прогресия на когнитивните нарушения. Чамова (2012) обяснява по-тежките нарушения в краткосрочната вербална памет при по-тежки промени на МР изследването, с мозъчна атрофия, хиперинтенсни лезии в бялото вещество и дисконекция кора-подкорие.

Настоящото проучване предоставя първото детайлно описание на промените в ЦНС при пациенти с ККЛДН, при което е приложена полуколичествена скала за оценка на измененията. Скалата може да се използва за проследяване динамиката на измененията и диференциране от дегенеративните и възрастни промени в главния мозък. Необходими са по-нататъшни изследвания на пациентите и със съвременни МР техники за откриване на фини промени в бялото мозъчно вещество, допринасящи за изясняване на патогенезата на заболяването.

4. Пациенти с миотонична дистрофия тип 1

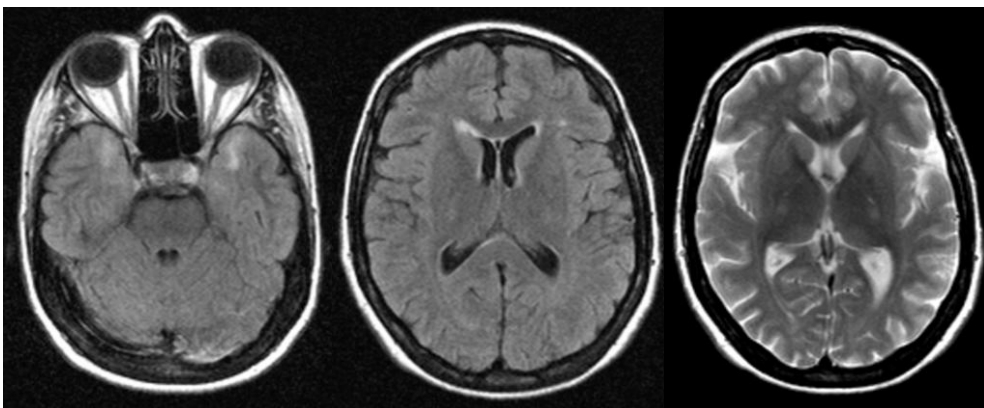
На 33 пациента с миотонична дистрофия тип 1 е проведена магнитнорезонансна томография. Пациентите са на възраст от 15г. до 62г., средна възраст $38,03 \pm 13,91$ г. От изследваните пациенти 16 (48,5%) са жени, а 18 (54,5%) са мъже. Всички пациенти са с клинично и генетично доказана миотонична дистрофия тип 1. МР е проведен и на контролна група от 33 здрави индивиди, съответстващи по възраст и пол на изследваните пациенти. Началото на болестта е от 0г. до 46г., средно $26,55 \pm 13,06$ г. Четирима от проучваните пациенти са деца.

Според броя на амплифицираните CTG повторения болните са разделени на три групи- от 50 до 400 – 11 пациента, 401-800 – 19 пациента, с мозаечно разпределение- 3 пациента. Разпределението на пациентите по групи по отношение на мускулната слабост, градирана чрез MIRS скала е следното:

- 1 - Без мускулна слабост - 3 пациента (9,1%)
- 2 – Лека мускулна слабост – 2 пациента (6%)
- 3- Предимно дистална мускулна слабост – 15 пациента (45,5%)
- 4- Изразена дистална и лека до умерена проксимална слабост – 9 пациента (27,3%)
- 5- Тежка дистална и проксимална слабост – 4 пациента (12,1%)

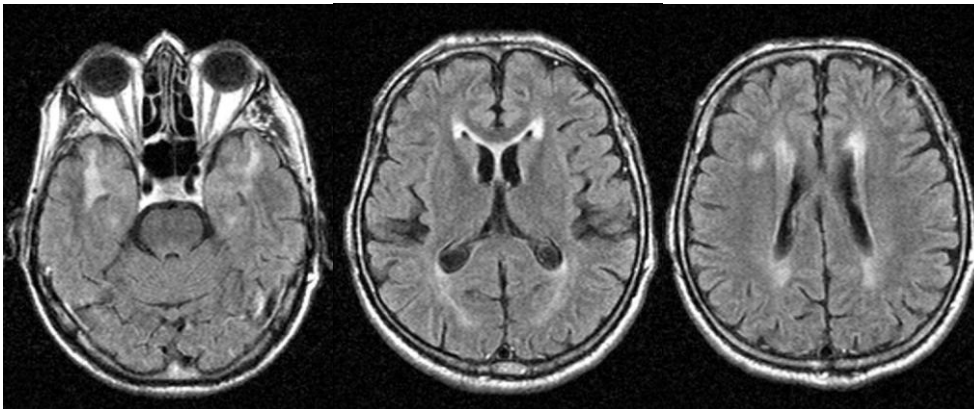
1.1. Промени в бялото вещество

MP находка се установява при 25 пациента (75,8%). Хиперинтензитети в бялото вещество се намират при 21 пациента (63,6%). Единадесет от болните (33,3%) са с промени, оценени с 1т. по полуколичествената скала за възрастови промени в бялото вещество (ARWMC score), [Wahlund 2001, Romeo и съавт., 2010] (**фигура 31**). Десет от изследваните пациенти (30%) са оценени с 2т, т.е. имат начални конфлуиращи хиперинтензитети в бялото вещество (**фигура 32**).



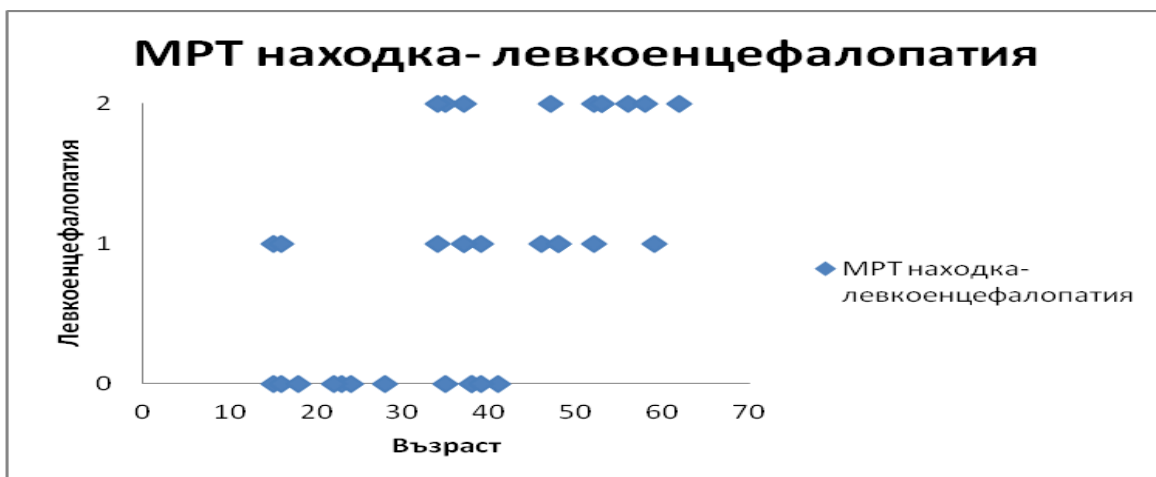
Фигура 31А, Б, В. Пациентка на 37г, CTG повторения – над 401, 3 степен по скалата MIRS. **Фиг.31А, Б.** Аксиални FLAIR образи, **Фиг.31В.** Аксиален T2 образ. Двустранно темпорално хиперинтенсни промени, единичен хиперинтенсен фокус (1т.) вляво фронтално, съответстващо на възрастта BCR

При 10 от пациентите (30%) се установяват промени в бялото мозъчно вещество темпорално (**Фигура 31, 32**). Четири от пациентите с темпорални промени имат и придружаващи начални конфлуиращи промени в бялото вещество, а при 6 се установяват огнищни хиперинтенсни фокуси. При 6 пациента се визуализират начални конфлуиращи хиперинтензитети в бялото вещество без ангажиране на темпоралните дялове.



Фигура 32 А, Б, В. Магнитен резонанс на пациент на 56г, СТГ повторения – до 400, 4 степен по скалата MRS. Аксиални FLAIR образи. Двустранно темпорално и перивентрикулярно фронтално и париетално се визуализират начални конфлуиращи хиперинтенсни промени (2т), нормални субарахноидни пространства, дилатирани латерални вентрикули - BCR 0,16.

Разпределението на находките в бялото мозъчно вещество спрямо възрастта на пациентите е представено на **фигура 33**.

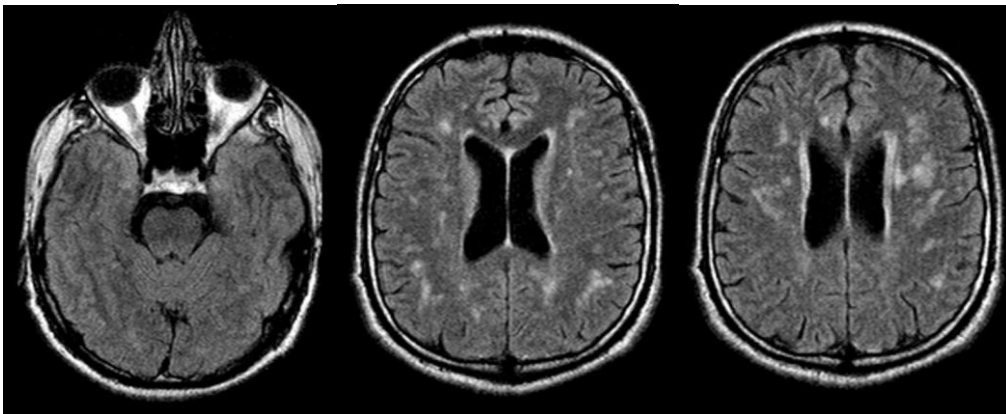


Фигура 33. Корелация между възрастта на пациентите и хиперинтенсните промени в бялото мозъчно вещество, изразена чрез scatter plots

Демонстрира се увеличение на броя и степента на находките с увеличаване възрастта на пациентите. За пациентите до 34г. е характерна липсата на левкоенцефалопатия или наличието на единични хиперинтенсни фокуси (при 2 пациента). Нормална МР находка по отношение на бялото мозъчно вещество не се установява при нито един пациент над 41г. При шест пациента (18%) измененията са оценени като конфлуиращи, а при 4 (12%)- като фокални. При 4 пациента от 10-те с хиперинтенсни промени темпорално не се установява мозъчна атрофия.

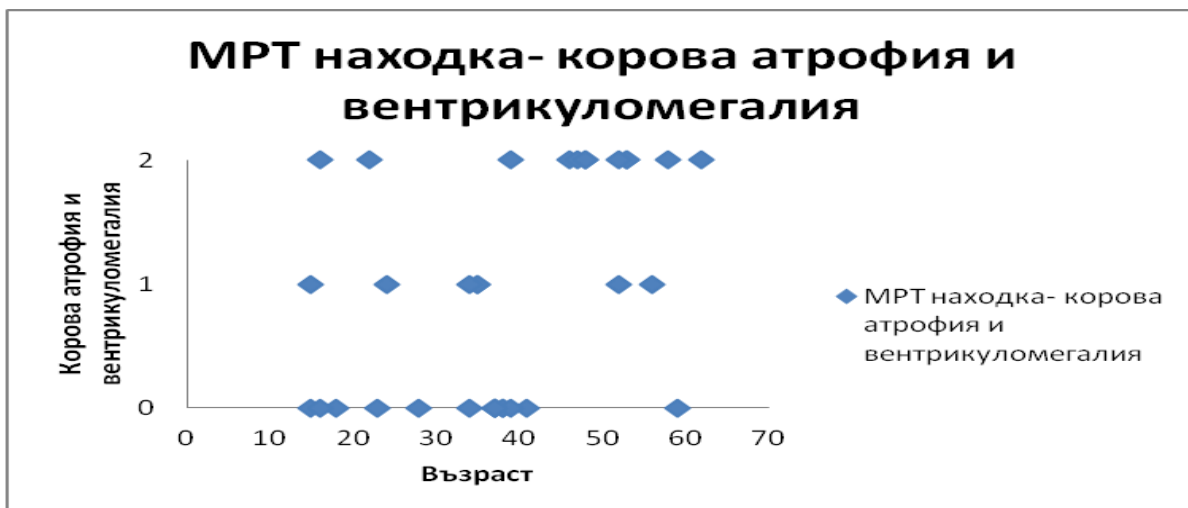
1.2. Мозъчна атрофия

При 14 от изследваните пациенти не се установяват МР данни за мозъчна атрофия. При 7 пациента мозъчната атрофия е лекостепенна и се дължи или на дилатирани вентрикули или на дилатирани субарахноидни пространства. При 12 пациента са дилатирани и вентрикулите и субарахноидните пространства. При 19 от пациентите субарахноидните пространства не са дилатирани. (Фигура 34)



Фигура 34 А, Б, В. МР на главен мозък на пациент на 35г, с мозаечно разпределение на CTG повторения, 3 степен по скалата MIRS. Аксиални FLAIR образи. Двустранно множество начални конфлуиращи хиперинтенсни промени (2т), нормални за възрастта субарахноидни пространства, дилатирани латерални вентрикули, BCR 0,17.

Разпределението на коровата атрофия и вентрикуломегалията спрямо възрастта е представено на **фигура 35**.

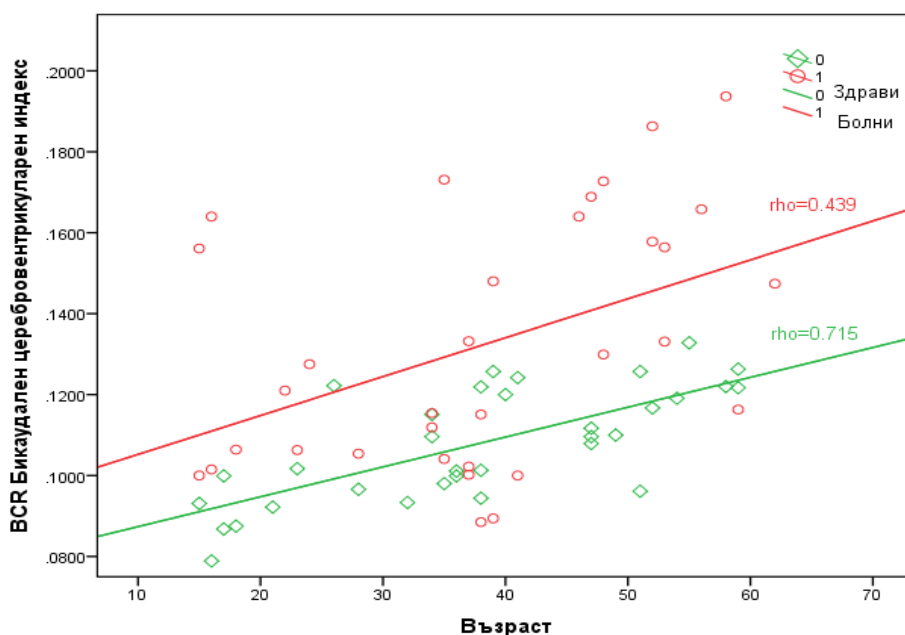


Фигура 35. Корелация между възрастта на пациентите и мозъчната атрофия, изразена чрез scatter plots

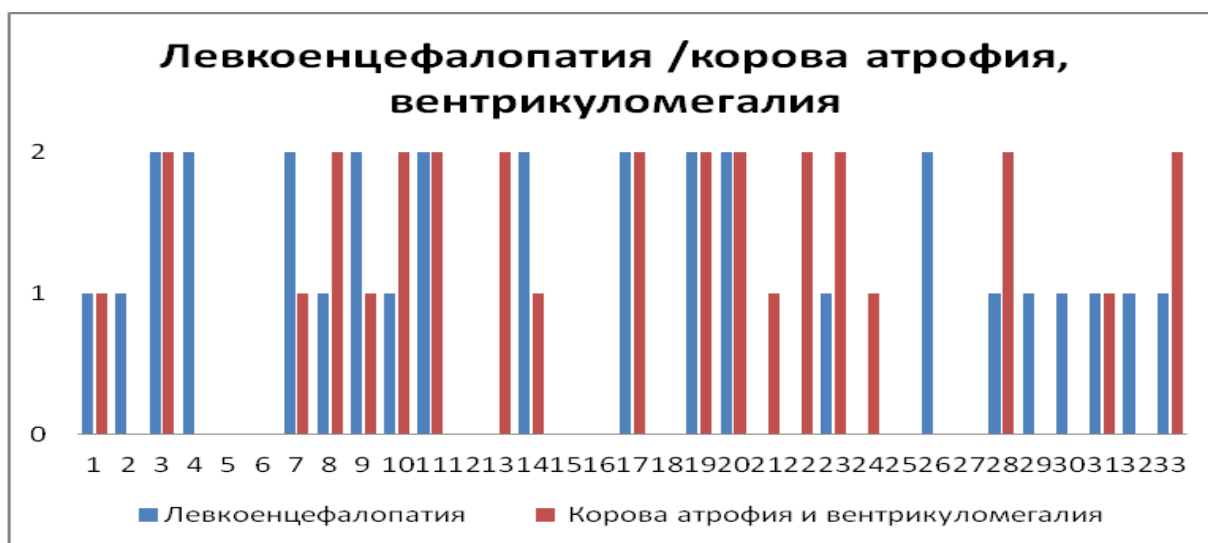
1.3. Корелация на бикаудалния индекс с възрастта на пациентите и съотношение спрямо здрави контроли

Като показател за сравнение на атрофията между пациенти и контроли използвахме стойността на бикаудалния церебровентрикуларен индекс (БЦИ). Настоящото проучване установи сигнификантна разлика по отношение на бикаудалния церебровентрикуларен индекс между болни и здрави индивиди. Средните стойности за пациентите са $0,132 \pm 0,03$ а за здравите контроли стойностите са $0,108 \pm 0,014$. Резултатите са представени графично на **фигура 36**. Налице е силна корелация между (БЦИ) и възрастта при контролите ($\rho=0.715$) и умерена ($\rho=0.439$) при пациентите. На графиката се вижда, че (БЦИ) се увеличава с приблизително еднаква скорост при двете групи, но в пациентската (БЦИ) стартира от по-висока стойност.

На **фигура 37** е представена комбинацията от мозъчна атрофия и промени в бялото вещество при всеки отделен пациент. При 6 от пациентите се наблюдава само левкоенцефалопатия, без мозъчна атрофия. Наблюдава се тенденция при тези пациентите засягането на бялото мозъчно вещество да бъде по-леко. Но броят на пациентите е недостатъчен за статистически достоверни изводи.



Фигура 36. Графично представяне на корелацията бикаудален церебровентрикуларен индекс спрямо възрастта на пациенти и контроли.



Фигура 37. Графично представяне на мозъчната атрофия и промените в бялото вещество при всички изследвани

От диаграмата е видно, че при пациентите с мозъчна атрофия (n=19) най-често се среща еднаква степен на градиране на измененията или по-високостепенна атрофия спрямо левкоенцефалопатията. В изследваната от нас серия пациенти приблизително с еднаква честота установяваме левкоенцефалопатия и мозъчна атрофия. Атрофията е самостоятелна находка или е по-високостепенна или съответства на степента на ангажиране на бялото мозъчно вещество (при 16 пациента).

Левкоенцефалопатията като самостоятелна находка или в по-тежка степен спрямо атрофията установяваме при 9 пациента. Установява се статистически значимо превалиране на степента на атрофия на мозъчните структури спрямо ангажирането на бялото вещество.

Не се установява статистически значима зависимост между броят на СТГ повторенията и МР данните за левкоенцефалопатия. ($p > 0.05$) както и между промените в бялото вещество и степента на мускулна слабост. Настоящото проучване установява статистически значима зависимост между наличието и степента на мозъчна атрофия и възрастта на пациентите ($p < 0.001$), както и между наличието на хиперинтенсни промени в бялото вещество и възрастта на пациентите ($p < 0.001$).

1.4. Обсъждане

С въвеждането на нови секвенции в магнитния резонанс и създаването на апарати с по-висока напрегнатост на полето стана възможно детайлното проучване на промените в главния мозък при пациенти с миотонична дистрофия тип 1. Въпреки големия брой на съобщенията, честотата, локализацията и морфологията на тези МР находки и тяхната връзка с началото и продължителността на заболяването и невромускулния статус и генетичното състояние остават твърде противоречиви [Bachmann и съавт., 1996; Ogata и съавт., 1998; Martinello и съавт., 1999; Di Costanzo и съавт., 2002; Kassubek и съавт., 2003; Antonini и съавт., 2004; Kornblum и съавт., 2004; Куо и съавт., 2005; 2008]. Настоящото проучване установява патологични промени в главния мозък при 2/3 от пациентите като хиперинтенсни промени в бялото вещество се намират при 63,6%. Нашите резултати показват по-малка честота на измененията в сравнение с данните от проучването на Romeo и съавт. (2010), но честотата на темпорално ангажиране е подобна. Получените от нас резултати за промените в бялото вещество се доближават до тези на Bachmann и съавт. (1996) и Kornblum и съавт. (2004) и се различават от тези на Meola и сътр. (1999) и Chang и сътр. (1998).

Настоящото проучване установи сигнификантна разлика между болни и здрави индивиди по отношение степента на мозъчна атрофия, оценена

чрез бикаудалния церебровентрикуларен индекс. Това потвърждава резултатите на Di Costanzo и съавт. (2002), Bachmann и съавт. (1996) и Kornblum и съавт. (2004). Настоящото проучване установява статистически значима зависимост между наличието и степента на мозъчна атрофия и възрастта на пациентите, както и между наличието на хиперинтенсни промени в бялото вещество и възрастта на пациентите. Тези резултати съответстват и на получените от други автори [Bachmann и съавт., 1996; Antonini и съавт., 2004; Minnerop и съавт., 2011]. Настоящото проучване не установява статистически значима зависимост между броят на СТГ повторенията и МР данните за левкоенцефалопатия ($p > 0.05$), както и между промените в бялото вещество и степента на мускулна слабост. Тези резултати са в съответствие на данните на други автори [Antonini и съавт., 2004; Kassubek и съавт., 2003; Di Costanzo и съавт., 2002], но противоположни на получените от Romeo и съавт., (2010) и Куо и съавт., (2008).

Проучванията на колектива на Чамова [Чамова 2011; Чамова 2012] не установяват статистически значима връзка между МР находките и резултатите от невропсихологичните тестове. Същият колектив установява тенденции за по-тежко засягане на вербалната памет и екзекутивните функции при пациенти с по-тежка степен на левкоенцефалопатия. Авторите установяват и по-голяма степен на засягане (но не статистически значима) на зрително-пространствената памет и конструктивните способности при болни с мозъчна атрофия и левкоенцефалопатия. Възможните обяснения биха могли да се свържат с дисконекцията кора-подкорие на базата на промените в бялото мозъчно вещество.

В настоящото проучване върху пациенти с МД 1 не се установява статистически значима корелация между степента на мозъчна атрофия и наличието на хиперинтензитети в бялото вещество. Тези резултати съответстват на описаните от Antonini и съавт. (2004). Това би могло да се обясни с предположението, че мозъчната атрофия и промените в бялото вещество са два независими процеса. За доказване на тази хипотеза са необходими по-нататъшни изследвания и проследяване на пациентите както клинично, така и чрез образни методи.

IV. ИЗВОДИ

От получените резултати и тяхният анализ могат да се направят следните изводи:

1. Настоящото проучване показва, че при пациенти с фокална епилепсия най-често се откриват малформации в кортикалното развитие, хипокампадна склероза и хипоксично-исхемична енцефалопатия.
2. Магнитнорезонансните находки при пациенти с фокална епилепсия обхващат най-често темпоралния дял самостоятелно или в комбинация със съседни мозъчни дялове
3. Настоящото проучване установява статистически значима корелация между наличието на малформации в кортикалното развитие и медикаментозно резистентна епилепсия и между хипокампадна склероза и медикаментозно резистентна епилепсия
4. Установява се статистически достоверна корелация между ЕЕГ огнище и наличието на МР находки
5. Патологичната МР находка корелира статистически достоверно с отклонения на ПЕТ/КТ. ПЕТ/КТ доставя допълнителна информация за локализация на епилептогенното огнище, особено при пациенти с двустранна патология.
6. Предложеният от нас протокол за анализ на магнитнорезонансната находка осигурява изчерпателно описание и акуратен анализ, включително на промени в малки и/или периферни мозъчни структури.
7. Магнитнорезонансната образна диагностика позволява класифицирането на пациенти с генетична фокална епилепсия и идентификация на нови форми.
8. Предложената от нас адаптация на скалата на Eichler оценява степента на мозъчната атрофия и засягане на бялото мозъчно вещество при пациенти с ККЛДН за нуждите на клиничната практика.
9. Адаптирания от нас за магнитнорезонансно изследване бикаудален-церебровентрикуларен индекс показва:
 - a. Сигнификантна разлика при пациенти с МД тип 1 спрямо здрави контроли и
 - b. Корелира с възрастта на пациентите

V. ПРИНОСИ

Методични

- 1. Създаден е протокол за анализ на магнитнорезонансните находки при деца и възрастни с фокална епилепсия**

Научно-приложни

- 2. Дисертационният труд е първото цялостно проучване върху съвременните възможности на образната диагностика при пациенти с фокална епилепсия и някои наследствени неврологични заболявания**
- 3. Проучена е връзката между магнитнорезонансните находки и други инструментални изследвания при пациенти с епилепсия**
- 4. Установени са магнитнорезонансните находки при пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс, което има роля при фенотипизирането на пациентите**
- 5. Приложена е адаптирана скала на Eichler за оценка степента на мозъчната атрофия и засягане на бялото мозъчно вещество при пациенти с ККЛДН**
- 6. Оценена е степента на мозъчната атрофия и засягане на бялото мозъчно вещество при пациенти с миотонична дистрофия тип 1 чрез приложение на метрични и полуколичествени методи. Оценено е влиянието на възрастта върху наблюдаваните промени в ЦНС при пациенти с МД 1.**

Приложение 1. Точкова скала (до 33т.) за оценка на МР находки при пациенти с ККЛДН

Области	Точки			Макс. точки за област
Фронтално бяло вещество				6
Перивентрикуларно	0	1	2	
Централно	0	1	2	
U-влакна	0	1	2	
Париетоокципитално бяло вещество				6
Перивентрикуларно	0	1	2	
Централно	0	1	2	
U-влакна	0	1	2	
Темпорално бяло вещество				6
Перивентрикуларно	0	1	2	
Централно	0	1	2	
U-влакна	0	1	2	
Корпус калозум				4
Коляно	0	1	2	
Сплениум	0	1	2	
Проекционни влакна				6
Задно краче вътрешна капсула	0	1	2	
Предно краче	0	1	2	
Медианно в понс	0	1	2	
Церебрална атрофия	0	1	2	3
Церебелум				2
Бяло вещество	0	1		
Атрофия	0	1		

Публикации и научни съобщения по темата на дисертацията

Научни публикации

1. **Zlatareva D**, Hypoxic-ischemic encephalopathy and epilepsy- imaging findings. Archives of Balkan medicine 2012 Vol 46 (4) Suppl 1, pages186-191
2. Azmanov D., Zhelyazkova S, Radionova M, Morar B, Angelicheva D, **Zlatareva D**, Kaneva R, Tournev I, Kalaydjieva L, Sander J, Focal epilepsy of probable temporal lobe origin in a Gypsy family showing linkage to a novel locus on 7p21.3, Epilepsy Res. (2011), 96, 101-108
3. **Златарева Д.**, Кирова Г., Магнитнорезонансна томография при фокална епилепсия, Сборник Научни трудове на Съюза на учените в България-Пловдив, Серия Г, медицина, фармация и стоматология том XI, Научна сесия медицина и стоматология 5-6. XI. 2009, стр 190-193
4. **Златарева Д.**, Кирова Г., Цеков Хр., Супратенториални каверноми при пациенти с епилепсия - образна диагностика, Научни трудове на Съюза на учените в България- Пловдив, Серия Б Естествени и хуманитарни науки, том XIV, 2012, стр.95-98
5. **Златарева Д.** и съавт. – Магнитнорезонансни находки при конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм невропатия синдром, Рентгенология и радиология 2012, 2, стр.101-106
6. Желязкова С., Радионова М., Morar B, Azmanov D., Ангеличева Д., Гергелчева В., Кънева Р., **Златарева Д.** и съавт., Клинико-генетично проучване на ромска фамилия с генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове + (GEFS+) и нов локус на хромозома 12p 13.33. Неврология и психиатрия 2012, 2, стр. 69-74
7. Чамова Т., Гергелчева В., Райчева М., **Златарева Д.**, Тодоров Т., Чернинкова С., Шопова А., Тодорова А., Търнев И., Генотип-фенотипни корелации на когнитивните нарушения и промените на невроизобразяващите изследвания при пациенти с миотонична дистрофия тип I, Българска неврология 2012, том 13, брой 3, декември, стр. 31-36
8. **Златарева Д.**, Образна диагностика при фокална епилепсия, Рентгенология и радиология 2013, 2:98-108
9. Минкин К., Костадинова И., **Златарева Д.**, Димова П., Литвиненко И.и съавт, Позитронна емисионна томография при пациенти с фармакорезистентна епилепсия, Рентгенология и радиология 2013, 2:109-114
10. **Златарева Д.**, Магнитнорезонансна томография при хипоксично-исхемична енцефалопатия у деца с епилепсия, Наука и младост, Сборник научни съобщения от Конкурсна сесия 2013,стр. 416, 18-20 април 2013, Пловдив
11. **Златарева Д.**, Търнев И., Чамова Т., Хаджидеков В., Магнитен резонанс при редки наследствени неврологични заболявания - конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия синдром и миотонична дистрофия тип 1 и тип 2, Литературен обзор, Рентгенология и радиология 2013, 3:171-177

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ НА КОНГРЕСИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Zlatareva D**, Imaging in children with epilepsy: what the radiologist in training needs to know, Invited speaker, European School of Radiology (ESOR), Paediatric Radiology, 16-18 June, 2011, Sofia
2. **Zlatareva D**, Hypoxic-ischemic encephalopathy and epilepsy- imaging findings, 18th session of the Balkan Medical Days, 16-18 Sept, 2011, Varna, Bulgaria, oral presentation
3. **Zlatareva D**, Neuroimaging in paediatric epilepsy, Invited speaker, XI Balkan Congress of Radiology 3-6 Oct, 2013, Ohrid, Macedonia
4. Minkin K, Kostadinova I, Dimova P, **Zlatareva D**, Garcheva M, Penkov M, Relationship between 18F-FDG PET/CT hypometabolism and epileptogenic zone defined by intracranial EEG, P0419, Annual Congress of EANM, 2012,
5. Metodieva P, Efremova L, **Zlatareva D**, Brain vascular malformation in epileptic patients, International Congress of Medical Sciences, 03-06 May, 2012, Sofia
6. **Zlatareva D**, Chamova T, Tournev I, Severity score system for brain magnetic resonance imaging findings of patients with congenital cataract, facial dysmorphism, neuropathy syndrome, XI Balkan Congress of Radiology 3-6 Oct, 2013, Ohrid, Macedonia -poster
7. **Zlatareva D**, Chamova T, Guergeltcheva V, Bojinova V, Tournev I, Brain magnetic resonance imaging findings of children with congenital cataracts, facial dysmorphism neuropathy syndrome, Serbian Congress of Radiology, 2013, Nis, Serbia – poster
8. **Златарева Д.**, Кирова Г., Иванов В. и съавт. Образна диагностика и епилепсия-проблеми, протоколи и най-чести находки, XIII Конгрес на Българска асоциация по радиология (БАР), 3-5 окт. 2009- орална презентация
9. **Златарева Д.**, Димова П., Търнев И., Минкин К, Малформации на кортикалното развитие при пациенти с епилепсия, XIII Национален конгрес по неврология с международно участие, 16-19 май, 2013, к. к. Златни пясъци, България- постер
10. **Златарева Д.**, Магнитнорезонансни и компютъртомографски образи при туберозна склероза у пациенти с епилепсия, XV Национален конгрес по рентгенология, 26-29 септември 2013, София - постер

