

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

Д-р Дора Константинова Златарева

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

ДИСЕРТАЦИЯ

**За присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР”
по докторска програма „ Рентгенология (Медицинска радиология и
рентгенология)”, в професионално направление 7.1. Медицина
от 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, 2014

Съдържание

Въведение	6
I. Литературен обзор	7
1. Фокална епилепсия	7
<i>1.1. Класификация</i>	7
<i>1.2. Методи на образна диагностика</i>	12
1.2.1. Структурни образни методи - КТ, МР	12
1.2.2. Функционални образни методи – ПЕТ/КТ	14
<i>1.3. Индикации за образни изследвания, протоколи</i>	19
1.3.1. Индикации	19
1.3.2. Протоколи	23
<i>1.4. Локализация на фокалните пристъпи, епилептогенна лезия</i>	25
<i>1.5. МР находки при пациенти с фокална епилепсия</i>	27
1.5.1. Хипокампадна склероза	28
1.5.2. Малформации в кортикалното развитие	31
1.5.3. Тумори	35
1.5.4. Васкуларни малформации	37
1.5.5. Придобити лезии, хипоксично исхемични промени	37
<i>1.6. Стратегии за успешна интерпретация на образите</i>	39
<i>1.7. Неврохирургично лечение</i>	40
2. Наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс	41
<i>2.1. Наследствена фокална епилепсия</i>	41
<i>2.2. Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс</i>	43
3. Синдром на Конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия	44
<i>2.1. Етиология и патогенеза</i>	44
<i>2.2. Клинична картина</i>	45
<i>2.3. Образна диагностика</i>	46
4. Миотонични дистрофии тип 1 и 2	46
<i>3.1. Етиология и патогенеза</i>	47
<i>3.2. Патоанатомични промени в ЦНС</i>	48
<i>3.3. Клинична картина при отделните форми на МД тип 1</i>	48
<i>3.4. Образна диагностика</i>	50
5. Изводи от обзора на литературата	52
II. Цел и задачи	55
III. Контигент и методи на изследване	56
1. Контигент	56
<i>1.1. Пациенти със симптоматична фокална епилепсия</i>	56
1.1.1. Пациенти, при които е проведен магнитен резонанс	56
1.1.2. Пациенти с резистентна симптоматична фокална епилепсия, при които е проведена ПЕТ/КТ	57
<i>1.2. Пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс</i>	57
<i>1.3. Пациенти със синдром конгенитална катаракта, лицев</i>	57

	дисморфизъм, невропатия	
1.4.	Пациенти с миотонична дистрофия тип 1	58
2.	Методи	58
2.1.	Методи на изследване на пациенти със симптоматична фокална епилепсия	58
2.1.1.	Структурни образни методи – Магнитен резонанс	58
2.1.2.	Функционални образни методи – ПЕТ/КТ	64
2.2.	Методи на изследване на пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс	65
2.3.	Методи на изследване на пациенти със синдром на конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия	65
2.4.	Методи на изследване на пациенти с миотонична дистрофия тип 1 и клинично здрави контроли	67
2.4.1.	Образни методи	67
2.4.2.	Неврологично изследване за определяне степента на мускулна слабост при пациенти с миотонична дистрофия тип 1	69
2.5.	Статистически методи	69
IV.	Резултати и обсъждане	70
1.	Образни изследвания на пациенти със симптоматична фокална епилепсия	70
1.1.	Магнитен резонанс при пациенти със симптоматична фокална епилепсия	70
1.1.1.	Демографска и клинична характеристика на изследваните пациенти	70
1.1.2.	Разпределение на резултатите от образните изследвания при целия контингент	74
1.1.3.	МР находки при резистентна на терапия епилепсия	104
1.1.4.	Корелация между ЕЕГ данните и МР находките	108
1.1.5.	Разпределение на резултатите от образните изследвания по възрастови групи	111
1.1.6.	Разпределение на находките според топиката на патологичните промени	118
1.1.7.	Алгоритъм за оценка на МР образите при възрастни пациенти и при деца с фокална епилепсия	118
1.2.	ПЕТ/КТ при пациенти с резистентна симптоматична фокална епилепсия	121
1.2.1.	Латерализация на огнището чрез ПЕТ/КТ и МР	123
1.2.2.	Латерализация на огнището чрез ПЕТ/КТ и ЕЕГ	124
1.2.3.	Латерализация на огнището чрез ЕЕГ, МР и ПЕТ/КТ	125
1.2.4.	Локализация на огнището чрез МР и ПЕТ/КТ и ЕЕГ и МР	127
1.2.5.	Локализация на огнището чрез ЕЕГ, МР и ПЕТ/КТ	129
1.2.6.	Обсъждане	131
2.	Пациенти с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс	134
2.1.	МР изследване на фамилия с мезиална темпоралноядлова епилепсия от град Нова Загора	134
2.2.	МР изследване на фамилия с гранична форма на синдрома на Dravet от село Майско	136
2.3.	МР изследване на фамилия с генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс от село Слънчево	137

2.4.	<i>МР изследване на фамилия с темпоралнодялова епилепсия от София</i>	139
2.5.	<i>МР изследване на фамилия с автозомно доминантна латерална темпоралнодялова епилепсия от село Разград</i>	140
2.6.	<i>МР изследване на фамилия с фокална епилепсия при митохондриална цитопатия с дефицит на комплекс 4 от София</i>	141
2.7.	<i>МР изследване на фамилия с мезиална темпоралнодялова епилепсия, асоциирана с фебрилни гърчове плюс от град Видин</i>	142
2.8.	<i>МР изследване на фамилия с темпоралнодялова епилепсия от село Мадара</i>	145
2.9.	<i>МР изследване на фамилия с генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс от област Пловдив</i>	146
3.	Пациенти със синдром ККЛДН	159
3.1.	<i>Промени в бялото вещество</i>	159
3.2.	<i>Мозъчна атрофия</i>	161
3.3.	<i>Приложение на адаптираната скала на Eichler за оценка на промените</i>	163
3.4.	<i>Обсъждане</i>	167
4.	Пациенти с МД 1	169
4.1.	<i>Промени в бялото вещество</i>	170
4.2.	<i>Мозъчна атрофия</i>	172
4.3.	<i>Корелация на бикаудалния индекс с възрастта на пациентите и съотношение спрямо здрави контроли</i>	173
4.4.	<i>Обсъждане</i>	176
V.	Изводи	179
VI.	Приноси	180
	Литературни източници	181
	Приложения	197
	Публикации и научни съобщения по темата на дисертацията	198

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АВМ - артериовенозни малформации

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. Тази роля е много важна при фармакорезистентна епилепсия. Техническите усъвършенствания на апаратите и създаването на нови секвенции обуславят интереса към проучвания чрез МР при 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 комбинира структурна и функционална информация, но 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. На фона на откритията през последните години 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. Проучванията на МР находки в главния мозък при пациенти с ККЛДН са оскъдни. Считаме, че това обосновава провеждане на проучване и прилагане на скала, оценяваща атрофията и промените в бялото вещество при тези болни, което би било полезно за проследяване на находките.

Миотоничната дистрофия тип 1 е генетично мултисистемно заболяване. Технологичните усъвършенствания на апаратите за МР 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. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. ФОКАЛНА ЕПИЛЕПСИЯ

Епилепсията е хронично мозъчно разстройство с различни етиологии, характеризиращо се с повтарящи се пристъпи, дължащи се на ексцесивни разряди на мозъчните неврони [Миланов 2011; Engel и съавт., 2013]. Световната Лига за борба с епилепсията (International League Against Epilepsy, ILAE) и международното Бюро за епилепсия (International Bureau for Epilepsy, IBE) дефинират епилепсията като „мозъчно разстройство, характеризиращо се с трайно предразположение за генериране на епилептични пристъпи и с невробиологичните, когнитивни, психологични и социални последици от това състояние”. Епилептичните пристъпи са епизоди от внезапно настъпващо количествено и/или качествено разстройство на съзнанието, на сензорната, двигателната и вегетативната функция. Те са израз на хиперсинхронните разряди на кортикалните неврони, а клиничната им манифестация зависи от локализацията им в мозъчната кора и разпространението им в мозъка.

Болестността от епилепсия е около 1% [Bell и Sander 2001; Sander 2003; Tellez-Zenteno и съавт., 2012]. От епилепсия страдат около 50 000 000 човека в света по данни на Световната Здравна Организация [WHO 2012]. В България болните са около 70 000 души. Заболеваемостта е 20-70/100 000, като е най-висока в детската (120-240/100 000) и в старческата възраст (140-150/100 000 след 70г.) [Захариев 2007].

1.1. Класификация

Основните типове епилепсии, епилептични синдроми и видове пристъпи са класифицирани от Световната Лига за борба с епилепсията, ILAE през 1981г. и 1989г. Класификацията на епилепсията има значение и за образната диагностика, тъй като индикациите за изследване и протоколът зависят от вида на епилептичните пристъпи и типовете епилепсии и синдроми.

Класификацията според вида на пристъпите [ILAE 1981] оформя следните три групи: парциални пристъпи (прости, комплексни, с вторична генерализация), генерализирани пристъпи и неклассифицируеми пристъпи. **Според етиологията епилепсията** бива симптоматична, идиопатична и криптогенна [ILAE 1981]. Според **типа на епилепсията и синдромите** разделянето е на парциални епилепсии и синдроми (локализационно свързани, фокални), генерализирани епилепсии и синдроми

(не е необходима образна диагностика), епилепсии и синдроми, неопределено дали са фокални или генерализирани [ILAE 1989].

КЛАСИФИКАЦИЯ СПОРЕД ТИПА НА ЕПИЛЕПСИЯТА И СИНДРОМИТЕ

1. ПАРЦИАЛНИ ЕПИЛЕПСИИ И СИНДРОМИ (локализационно свързани, фокални)
 - **Идиопатични** – Бенигна Роландова епилепсия, бенигна детска епилепсия с окципитални пароксизми и др.
 - **Симптоматични** – темпоралнодялова, фронталнодялова, париеталнодялова, окципиталнодялова
 - **Парциални епилептични синдроми** –Epilepsia partialis continua, енцефалит Rasmussen, синдром на Sturge-Weber
2. ГЕНЕРАЛИЗИРАНИ ЕПИЛЕПСИИ И СИНДРОМИ
 - **Идиопатични**
 - **Криптогенни или симптоматични**
3. ЕПИЛЕПСИИ И СИНДРОМИ, НЕОПРЕДЕЛЕНО ДАЛИ СА ФОКАЛНИ ИЛИ ГЕНЕРАЛИЗИРАНИ
4. СПЕЦИАЛНИ СИНДРОМИ
5. ЕПИЛЕПТИЧЕН СТАТУС- конвулсивен и неконвулсивен

Фокалните епилепсии се групират в идиопатични, *симптоматични* (необходима е образна диагностика: темпоралнодялова, фронталнодялова, париеталнодялова, окципиталнодялова) и *парциални епилептични синдроми* (необходима е образна диагностика): epilepsia partialis continua, енцефалит на Rasmussen, синдром на Sturge-Weber [ILAE 1989]. Според проучването на Banerjee и съавт. (2009) фокалните епилепсии съставляват до 60% от всички епилепсии. Фокалните пристъпи произхождат от кортикални невронни мрежи и остават локализирани в едната хемисфера или произхождат от подкорови структури. В някои случаи фокалните пристъпи се генерират в повече невронални мрежи независимо във всяка хемисфера [Berg и съавт., 2010]. В електроенцефалограмата (ЕЕГ) често се установява фокална находка и белези,

чрез които се локализира епилептичния фокус, но често клиничната диагноза е трудна, т.к. само около 40% по време на пристъп показват корелация в скалповата ЕЕГ [Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията, 2011; Миланов 2011]. Поради тези причини при пациентите с фокална симптоматична епилепсия и при тези с парциални епилептични синдроми е необходима образна диагностика за установяване наличието на морфологичен субстрат. При диагностични затруднения се налага и продължително видео ЕЕГ мониториране за установяване на епилептогенния фокус и съпоставяне на ЕЕГ находките с поведението на пациента.

От **симптоматичните фокални** епилепсии най-честа е **темпоралнодяловата**, чието начало е от детска възраст. Основните причини са тумори, енцефалити, мезиотемпорална склероза, дисплазии и травми, които се установяват чрез МР изследване. Темпоралнодяловите епилепсии (ТДЕ) се делят на медиални (мезиални), съставят 2/3 и латерални (неокортикални) - 1/3. Основните типове пристъпи са прости и комплексни парциални с или без вторична генерализация и с постиктална обърканост [Kwan и Brodie 2000]. При терапевтична резистентност и мезиална темпорална склероза или друга лезия при образното изследване се обсъжда хирургично лечение.

Останалите симптоматични епилепсии се обединяват под наименованието **екстратемпорални** фокални епилепсии. При тях епилептогенните фокуси трудно се определят въз основа на клиничната семиология, затова освен ЕЕГ изследване е необходима образна диагностика, чрез която най-често се установяват тумори и кортикални малформации. Трябва да се отчита и наличието на случаи с двойна патология, при които едната лезия е мезиална темпорална склероза, а другата е най-често екстратемпорално разположена.

При **фронталнодяловите** симптоматични епилепсии пристъпите са прости, комплексни парциални и вторично генерализирани тонично клонични, главно по време на сън. Пристъпите са кратки, с бърза вторична генерализация и изразена моторна манифестация. При **париеталнодяловите** епилепсии пристъпите са прости парциални сетивни или моторни с или без вторична генерализация. Прости парциални пристъпи със зрителни симптоми се наблюдават при **окципиталнодяловите** епилепсии. При МР най-често се установяват кортикални дисплазии, съдови малформации, хипоксично-исхемична енцефалопатия и тумори.

През 2010 ILAE предложи корекция в терминологията и концепциите за епилептичните пристъпи и синдроми, обусловени от развитието на невроизобразяващите техники и молекулярната генетика [Berg и съавт., 2010]. Предложено е да се използва термина фокални пристъпи вместо парциални прости или комплексни. Според предложената ревизия епилепсията се разделя на генетична (предишно название идиопатична), структурна/метаболитна (преди симптоматична) и епилепсия с неизвестна причина (криптогенна). **Генетичните** епилепсии са повечето генерализирани епилепсии както и някои фокални епилепсии като автозомно-доминантната нощна фронтално-дялова епилепсия (ADNFLE), автозомно-доминантна фокална епилепсия със слухови халюцинации (ADPEAF) и др. При **структурна / метаболитна** епилепсия най- често е необходима образна диагностика. Етиологично измененията се групират в структурни лезии при придобити заболявания на ЦНС (инсулти, травми, инфекции, тумори), структурни лезии с генетични причини (много от малформациите в кортикалното развитие, туберозна склероза и др.) и метаболитни причини (напр. епилепсии при левкодистрофии, при лизозомни заболявания и др). Препоръките на ILAE (2010) са по-малко значение да се отдава на локализацията и повече на подлежащата структурна или метаболитна причина [Berg и съавт., 2010], което подчертава необходимостта от невроизобразяване при тези пациенти. С „неизвестна” причина или криптогенни (30%) са епилепсиите, които са най-малко изучената група и те са най- плодотворна област за бъдещи изследвания в образната диагностика и генетиката.

Диагностиката на епилепсията е главно клинична, но образната диагностика, особено магнитният резонанс може да има голямо влияние върху диагностичния процес и проследяване, както и върху терапевтичното планиране. Тази роля става все по-важна при пациенти с рефрактерна епилепсия. Проучванията установяват, че около 30% от пациентите с фокална епилепсия са терапевтично резистентни [Arroyo 2000; Kwan и Brodie 2000]. Чрез магнитен резонанс при тези пациенти се откриват все повече лезии, подходящи за хирургично лечение. Терапевтичната резистентност трябва да се открива рано и третира ефективно, т.к. неконтролираната епилепсия уврежда мозъка и има значителни неблагоприятни социо-икономически последствия и е свързана с повишена смъртност [Pugliatti и съавт., 2007; Tellez-Zenteno и съавт., 2007; Cascino 2009; Coan и Cendes 2013]. Клиничните изпитания показват, че добавянето на нови антиепилептични медикаменти при тази група пациенти редуцира с 30-50% честотата

на пристъпите, но рядко се постига пълен контрол [Kwan и Brodie 2000; Mohanraj и Brodie 2005; Callaghan и съавт., 2007].

Клиничният ход на **фокалната епилепсия в детската възраст** (с изключение на бенигнените фокални епилепсии) и успехът на приложената медикаментозна терапия се определят от етиологията. Spooner и сътр. (2006) доказват, че е малка вероятността за постигане на оптимален контрол само с антиепилептични медикаменти при педиатрични пациенти с установени на МР структурни лезии в мозъка [Spooner, и съавт., 2006]. Още по-малък е шансът при деца с епилептична енцефалопатия. Групата на Tellez-Zenteno (2005) анализира дългосрочният изход след хирургия на епилепсията. Те правят извода, че възможността за точно определяне и тотална резекция на добре ограничената епилептогенна лезия води до изчезване на пристъпите в 60-80% от пациентите с унилатерална мезиотемпорална епилепсия или тумори и в 40-70% при пациенти с кортикални малформации (включително туберозна склероза) [Tellez-Zenteno и съавт., 2005]. В 40-70% свободни от пристъпи са и пациентите след оперативно лечение по повод двойна патология. Хирургичната резекция на находките, установени чрез МР, води до подобряване на когнитивното развитие при тези пациенти, които са свободни от пристъпи. По-ново е проучването на Spencer и сътр. (2008) върху постоперативния контрол на пристъпите при деца и възрастни. Авторите подчертават необходимостта от идентификация на децата, които биха могли да имат полза от хемисферектомия при епилептичната енцефалопатия с хемисфериална или мултилобарна патология (хемимегаленцефалия, синдром на Стърдж-Вебер, енцефалит на Расмусен) [Spencer и Huh 2008]. Редица проучвания са в подкрепа на становището, че много по-малко вероятен е успешният постоперативен контрол при пациенти с МР негативна находка, както и при установени билатерални лезии [Tellez-Zenteno и съавт., 2005; Panigrahi 2008; Spencer и Huh 2008]. Всичко това обуславя необходимостта от образна диагностика за установяване на етиологията възможно в най-ранна възраст при децата с епилепсия дори при наличие на нелатерализирана семиология на пристъпите.

1.2. Методи на образна диагностика при фокална епилепсия

1.2.1. Структурни образни методи – компютърна томография, магнитен резонанс

Главната цел на невроизобразяването при епилептично болните е да се установят структурните аномалии, които изискват специфично лечение (най-често хирургично лечение), както и да се помогне във формулирането на синдроми или етиологична диагноза. **Магнитният резонанс (МР) и компютърната томография (КТ)** са основните методи на образна диагностика при пациентите с епилепсия. Възможността на КТ за диференциране на различните субстрати е сравнително по-малка в сравнение с МР [Bronen и съвт., 1996]. При проучването на Bronen и съвт.(1996), върху 117 пациенти с фармакорезистентна епилепсия, в последствие претърпели хирургично лечение, чувствителността на КТ и МР за установяване на структурни аномалии е съответно 32% и 95%. В съответствие с ILAE ръководствата за невроизобразяване (2010) КТ е метод на избор при пациенти с епилепсия в случаите, когато МР не е наличен или има противопоказания [Berg и съвт., 2010].

Поради широкото разпространение и достъпността при спешни състояния КТ все още има важна роля както при възрастни пациенти, когато е необходима бърза диагноза, така и при деца. Това установяват Hsieh и сътр. (2010) при проучване на ролята на невроизобразяването при деца с новопоявили се афебрилни гърчове. В ранна детска възраст до 35% от тези изследвания може да са с патологични находки. КТ може да позволи идентификация на множество епилептогенни лезии включително и при децата. Такива са обширни кортикални малформации, перивентрикуларна левкомалация, исхемия, хеморагия, травматични промени и други. Но същите автори установяват, че при децата до 1 г. възраст с новопоявили се афебрилни гърчове една трета от нормалните КТ находки биха могли да покажат патологични промени на МР.

Въпреки, че е с по-малка чувствителност за установяване на фокални кортикални дисплазии, КТ превъзхожда МР при установяване на калцификати, напр. при някои етиологии на епилептична енцефалопатия като вродени инфекции или ранен синдром на Стърдж-Вебер. Hsieh и сътр. (2010) препоръчват при всички деца особено до 1 годишна възраст да се предпочита МР предвид високата честота на малформациите в кортикалното развитие.

Магнитният резонанс съчетавайки предимствата на отличния контраст на мекотъканните структури и в частност сиво/бяло вещество и получаването на образи в различни равнини с различни секвенции е предпочитан образен метод за оценка на пациенти с епилепсия [Deblaere и Achten 2008; Demaerel 2008; Duncan 2009; Woermann

и Vollmar 2009; Миланов 2011]. Методът преодолява недостатъците на КТ при изследване на темпоралната област, предоставяйки детайлна информация за латералната и медиалната части, особено важно за пациенти с темпорална фокална епилепсия.

Според новата диагностична схема на лица с епилептични припадъци и епилепсия предложена от ILAE [Engel 2001; Engel 2006]), която цели стандартизиране на описанието на всеки отделен пациент е необходимо да се изясни **локализацията на епилептогенната зона и етиологията**. Образната диагностика има важна роля за изясняване на тези въпроси. Различни автори подчертават необходимостта от корелация на МР установената структурна лезия с клиничните и електрофизиологичните данни, за да се избегне фалшиво положителната локализация на епилептогенния субстрат [Holmes и съавт., 1999; Urbach 2005; Urbach 2013]. С цел получаване на качествени диагностични образи на главния мозък при пациенти с епилепсия почти всички автори препоръчват използването на апарати с напрегнатост на полето поне 1.5Т [Urbach и съавт., 2004; Karis 2008; Urbach 2013]. В последните години се провеждат изследвания за сравняване на 3Т и 1.5Т апарати по отношение диагностиката на епилептично болни. При 3Т магнитните резонанси може да се получи по-високо отношение сигнал/шум и по-добра пространствена резолюция в сравнение с 1.5Т, което определя по-добро качество на образа. Те потенциално са по-сензитивни и специфични при установяване и характеризирание на епилептогенните лезии и могат да окажат влияние върху менажирането на фармакорезистентната епилепсия. Това установява и проучването на Phal и сътр. (2008) при пациенти изследвани на 1.5Т и 3Т апарати. Авторите препоръчват използването на 3Т апарати при пациенти с резистентна на терапия епилепсия и нормална или съмнителна на 1.5Т находка [Phal и съавт., 2008]. При изследване на клиничните предимства на 3Т МР апарати в сравнение с 1.5Т Willinek и сътр. (2008) доказват, че освен за подобряване качеството на образа, по-мощните апарати могат да се използват и за намаляване на времето на изследване.

При МР съчетанието на получаване на образи в различни равнини с различни секвенции предоставя ценна информация, необходима за установяване на патологичните находки у пациенти с фокална епилепсия [Cakirer и съавт., 2002; Urbach и съавт., 2004; Griffiths и съавт., 2005; Jackson 2005]. Коронарните образи са най-полезни при оценка на хипокампа. FLAIR секвенцията е необходима при детекция на

лезии в близост до ликворните пространства като напр. мезиална темпорална склероза и кортикален инфаркт [Jackson 2005; Urbach 2013]. Inversion recovery (IR) образите поради главното им предимство висок контраст сиво/бяло вещество по-добре деференцират границите на хипокампа и са полезни при търсене на малформации в кортикалното развитие [Urbach 2013]. Множество са проучванията върху приложението на триизмерна 3D T1W с висока резолюция (SPGR, MPRAGE). Образите, получени при тази секвенция притежават отличен контраст сиво/бяло вещество и могат да бъдат реконструирани във всяка равнина. Тази секвенция е задължителна при търсене на кортикални малформации, но е полезна и за отчитане визуално или количествено на размерите на хипокампусите [Barkovich и Raybaud 2004; Deblaere и Achten 2008; Colombo и съавт., 2012]. T1 спин ехо секвенцията след апликация на контрастна материя се използва за установяване на нарушение на кръвномозъчната бариера и зоните на хиперваскуларизация. Прилага се при оценка на пространствозаемащи лезии, инфекции, факоматози и други. T2 градиентните образи и секвенциите на възприемчивост (SWI) с техният ефект на възприемчивост са чувствителни на хемосидерин и калцификати и са полезни при търсене на каверноми, оценка на посттравматични лезии и заболявания, асоциирани с калцификати като туберозна склероза [Meiners 2002; Urbach 2013].

1.2.2. Функционални образни методи – ПЕТ/КТ

Структурният магнитен резонанс може да установи патологични промени в 51% според мащабното проучване на Wieshmann (2003) върху 495 пациента с епилепсия. Въпреки, че находките от МР са необходима предпоставка при планиране на хирургично лечение на пациенти с медикаментозно резистентна епилепсия, Carne и сътр. 2004 намират, че в около 30% от пациентите с темпоралнодялова епилепсия МР може да бъде негативен. Това се потвърждава и от Duncan (2010).

Все още не съществува единен стандартен мултимодален протокол за изследване на пациентите с темпоралнодялова епилепсия, при които МР е негативен или МР находката не е сигурна. В тези случаи функционалните изследвания доставят необходимата информация за латерализация на засегнатата хемисфера и локализация на епилептичния фокус. През последните години редица изследвания се извършват, за да

се уточни ролята на отделните неинвазивни методи за латерализация и локализация. Проучванията на Doelken и съавт. (2007), Knowlton и съавт. (2008), Chernov и съавт. (2009) установяват, че съответствието на различните образни методи за локализация на епилептичния фокус увеличават сигурността в коректната хемисферна латерализация. Uijl и съавт. (2008) провеждат едно от най-големите проучвания за ролята на основните неинвазивни тестове при педооперативната селекция на пациентите. Авторите доказват, че анамнезата и рутинната ЕЕГ находка не оказват значително влияние върху решението за оперативно лечение. Но съпадението на МР находката с икталните и интериктални ЕЕГ находки за дълъг период коректно идентифицират кандидатите за хирургично лечение. Видео ЕЕГ мониториране по-малко допринася за диагнозата. Изводите, до които Uijl достига са, че в случаите, когато МР находката съответства на дълговременните ЕЕГ промени не са необходими по-нататъшни тестове.

Последните години локализацията на епилептичния фокус продължава да е предизвикателство в случаите на негативен МР, билатерална темпорална епилепсия и екстратемпорална епилепсия [Zhang и съавт., 2014]. Различни авторски колективи изследват ролята на функционалните образни методи. Изводите от тези проучвания са, че методи като позитрон емисионна томография съчетана с компютърна томография (18FDG ПЕТ/КТ, 18FDG ПЕТ/СТ), еднофотонна емисионна компютърна томография (СПЕКТ, СПЕСТ), МР спектроскопия и функционален магнитен резонанс (фМР) могат да допринесат за предхирургичното планиране на пациенти с епилепсия [Spencer 1994; Widjaja и Raybaud 2008; la Fougere и съавт., 2009; Zhang и съавт., 2013; 2014].

Протонната МР спектроскопия измерва метаболитите като N-acetylaspartate (NAA), choline, creatinine, lactate, gamma-aminobutyric acid (GABA) glutamate. По този начин е възможно да се латерализира епилептичния фокус при 80-90% от пациентите с темпорална епилепсия [Salmenpera и Duncan 2005; Paciorek и съавт., 2007]. Пациентите с мезиална темпорална склероза показват намаление на NAA и увеличаване на холина (choline), креатинин и мио-инозитол ипсилатерално. Но при 20-50% от пациентите с унилатерална темпорална епилепсия се установяват двустранни темпорални промени на МР спектроскопия. През 2009 Chernov намира наличие на лактат на страната на епилептогенната зона в съчетание с намаление на NAA [Chernov, и съавт., 2009]. Все още не е известна ролята на МР спектроскопията като предиктор на изхода от

хирургично лечение на темпоралната епилепсия. Неясно е и значението ѝ за диагностика при екстратемпорална епилепсия [Panigrahi 2008].

Функционалният МР се извършва при хирургичното планиране при лезии, близо до елоквентна кора, с доказана семиологично и ЕЕГ епилептогенност. При този метод се визуализира регионалната мозъчна активност [Medina и съавт., 2005]. По този начин може да се латерализира language dominance по неинвазивен начин при около 80% от пациентите [Salmenpera и Duncan 2005]. Чрез функционалния МР се идентифицира сензоримоторния кортекс, което е важно при планиране на неокортикални резекции [Ashtari и съавт., 2005]. ФМР също може да се използва за прехирургична оценка на темпоралната епилепсия, за определяне на доминантната хемисфера, за да се намалят когнитивните последствия след предна темпорална резекция [Medina и съавт., 2007; Binder и съавт., 2008]. Много малко са българските публикации за функционалния МР. Те са предимно обзори [Димова 2007]. В България колектив провежда сравнение на функционалния МР и Wada тест в малка серия от пациенти [Минкин 2010].

18F-FDG позитрон емисионна томография съчетана с компютърна томография при изследване на пациенти с епилепсия

¹⁸F-деоксиглюкоза ПЕТ/КТ (18F-FDG ПЕТ/КТ, 18F-FDG ПЕТ/СТ) е хибриден метод за изобразяване и количествен анализ на разпределението на позитрон-излъчващи радионуклиди в тъканите. ¹⁸F-FDG е радиофармацевтик, аналог на глюкозата, който се поема от метаболитно активните клетки. Нивото на поглъщане е пропорционално на метаболитната активност [Кароог и съавт., 2004]. Основният недостатък на ПЕТ е липсата на анатомични детайли, което се преодолява при съчетание с мултидетекторен КТ. По този начин е възможно да се диференцира нормалното от патологичното натрупване на радиофармацевтика в тъканите. След съответни реконструкции КТ, образите с коригирана атенюация и некоригираните образи се представят на работна станция. Това дава възможност за мултипланарни реконструкции в аксиална, коронарна и сагитална равнина и разглеждане на КТ и ПЕТ образите поотделно или след сливането им. Извършва се качествена и количествена оценка на патологичните промени. ПЕТ/КТ образите се анализират визуално и полуколичествено с помощта на асиметрични индекси. За сигнификантни се приемат стойности с над 15% разлика

между засегнатата и здрава страна, тъй като съществуват малки физиологични разлики [Garibotto и съавт., 2013].

Тази хибридна методика намира най-често приложение за стадиране на онкологични пациенти, но при ЦНС тя се използва все по-често за прехирургична оценка на пациентите с фармакорезистентна епилепсия. При известна от КТ или МР патология в главния мозък може да се проведе ПЕТ/КТ за установяване на епилептогенната зона, когато находката от електроенцефалографията не съвпада изцяло с патологичния субстрат. Ограниченията на метода са свързани с трудностите за изследване в икталния период, високата цена и трудната достъпност поради малкия брой апарати.

ПЕТ/КТ днес се препоръчва от Ръководствата на Европейската асоциация по Нуклеарна медицина (EANM 2009) за рутинно използвана методика в прехирургичната оценка на пациенти с медикаментозно резистентна епилепсия [Varrone, Asenbaum et al. 2009]. Тъй като пространствената разделителна способност на ПЕТ е 4-8мм, различна за различните производители и поради факта, че ¹⁸F FDG ПЕТ промените са по-големи от актуалната зона на начало на пристъпите, определянето на границите при хирургичното лечение не може се извърши само въз основа на ПЕТ образите. Според Carne и съавт. (2004) по-скоро ПЕТ находките помагат за латерализиране и локализиране на фокуса в МР негативните случаи и може да насочи към поставяне на интракраниални електроди [Carne и съавт., 2004]. Понастоящем ¹⁸F FDG ПЕТ/КТ има доказана роля в прехирургичната оценка на различни типове епилепсия както за диагнозата, така и прогностично [Lerner и съавт., 2009; Wong и съавт., 2010; Moosa и съавт., 2013]. ПЕТ/КТ се използва за установяване на динамичните промени във функциите на невроните, свързани с епилептичните пристъпи [La Fougere и съавт., 2009]. Метаболитните промени интериктално се представят като хипометаболитни зони [Juhasz и Chugani 2003; Chandra и съавт., 2006] и фокус на повишен метаболизъм иктално. При ТДЕ зоните на хипометаболизъм се установяват ипсилатерално на зоната на начало на пристъпа (seizure onset zone), но обхващат площ по-голяма от МР находката. Това се обяснява с разликата във функционалния и структурния метод на изследване [Wang 2011].

Чрез различни софтуерни програми е възможно корегистрация на ПЕТ/КТ с МРТ. Много от находките, които са трудни за диагностика чрез МР се установяват благодарение на сливането с ПЕТ/КТ образите. При тези хибридни методи е възможна

корелация между структурните промени, установени чрез МР и метаболитните изменения при ПЕТ. Ролята на ПЕТ/КТ самостоятелно или в корегистрация с МР е обект на различни научни изследвания. Върху приложението при пациенти с мезиална темпорална склероза, двойна патология, с малформации в кортикалното развитие, мозъчни тумори и туберозна склероза работят различни колективи [Kim и съавт., 2000; Uijl и съавт., 2007; Lee и Salamon 2009]. Изследванията на Salamon (2008) доказват, че при случаи на фокална кортикална дисплазия тип 1 и липсваща или несигурна МР находка, ПЕТ/КТ корегистрирана с МР подобрява диагностиката и редуцира необходимостта от инвазивна диагностика.

Чувствителността на ПЕТ/КТ при пациенти с нормален МР образ според проучванията на Widjaja (2013) сред деца с резистентна на лечение епилепсия, се оценява на около 65%, а специфичността на 94%. Други резултати са получени при възрастни пациенти в проучването на Lee от 2005г. - чувствителността на метода анализирана чрез статистически параметрични карти е 44% при пациенти с терапевтично резистентна епилепсия и нормална МР находка. 18FDG PET/CT е по-полезен за латерализиране, отколкото за локализиране на епилептичния фокус [Panigrahi 2008]. Пациентите с мезиална темпорална склероза показват понижен глюкозен метаболизъм в целия темпорален лоб, докато тези с мезиобазални темпорални тумори имат само леко понижен метаболизъм. Не е установена корелация между степента на хипометаболизъм и локализацията на епилептогенния фокус. Едностранният фокален темпорален хипометаболизъм на 18FDG PET/CT е предиктор за добър изход след хирургия за ТДЕ [Salmenpera и Duncan 2005]. Въпреки това липсата на унилатерални промени не изключва добър постоперативен изход. Симетричният билатерален темпорален хипометаболизъм, изразеният екстратемпорален кортикален и таламичен хипометаболизъм са свързани с по-висока честота на постоперативните епилептични пристъпи. 18FDG PET/CT има по-ниска сензитивност за латерализиране на епилептичните фокуси при екстратемпоралната епилепсия в сравнение с темпоралнодяловата епилепсия. Според различните проучвания точна локализация чрез МР и интериктален ПЕТ се постига в различна степен. Резултатите на Hwang (2001) установяват коректна локализация при темпоралнодялова епилепсия за МР и ПЕТ съответно 64% и 87%, а при екстратемпорална епилепсия – 57% и 71%. Изследванията на Kim и сътр. (2009) при ТДЕ установяват коректна локализация чрез МР в 83%, а интериктален ПЕТ- в 73%. За екстратемпоралните епилепсии данните са

съответно МР-84%, интериктален ПЕТ – 68%. Всички тези резултати показват трудността при установяване на епилептогенните фокуси, особено при екстратемпоралната епилепсия [Lai и съавт., 2010]. В едно от последните проучвания на Kassem и сътр. (2013) при лезионни МР чувствителността на МР за локализация на огнището е 72%, докато при интерикталният ПЕТ е 83%. При липса на МР лезии чувствителността на ПЕТ е до 82%. По данни на Liew и сътр. (2009) при МР негативни пациенти има добра корелация между ПЕТ хипометаболизъм и ЕЕГ латерализация, а при двустранни темпорални ЕЕГ фокуси ПЕТ помага за латерализацията.

В България в проучванията за ролята на ПЕТ/КТ участвахме и ние. [Minkin и съавт., 2012a; K. Minkin и съавт., 2012б; K. Минкин и съавт., 2013].

Конструирани са хибридни ПЕТ/МР апарати, които макар и само няколко в света показват голям потенциал за клинична и изследователска работа [Ratib и Beyer 2011; Garibotto и съавт., 2013].

Цитираните по-горе данни обосновават продължаването на изследвания върху ролята на отделните образни методи за локализация на епилептогенната зона.

1.3. Индикации за образни изследвания, протоколи

1.3.1. Индикации

Според ILAE (1997г) „всеки пациент с епилепсия би трябвало да има в идеалната ситуация, висококачествен МР”. Диагностиката при МР зависи от много фактори. Един от най-важните е правилно подбраните индикации [Deblaere и Achten 2008]. Диагностичната стойност на МР при откриването на лезии, предизвикващи епилептични припадъци варира от 12,7% до 17% при пациенти с новодиагностицирана епилепсия според проучванията на Berg и съавт. (2000) или първи епилептичен припадък [King и съавт., 1998]. Колективът на Griffiths (2005) установява, че при провеждане на оптимален по отношение на протокол и позициониране МР на пациенти с фокална епилепсия процентът се повишава до 26%. Най-висок успех (65-83%) в детекцията на епилептогенни лезии се наблюдава при пациенти с терапевтично резистентна темпоралноядлова епилепсия, които се обсъждат за хирургично лечение.

Това са изводите от проучванията на Urbach (2004), Sakirer (2002) и Lefkopoulos (2005). Според съществуващите доказателства МР не е индициран при пациенти с първична идиопатична генерализирана епилепсия, деца с фебрилни гърчове и при част от фокалните епилепсии - бенигна Роландова епилепсия и идиопатичните окципитални епилепсии [King и съавт., 1998; Bernal и Altman 2003].

Според **Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията (2011)** На **спешни** невроизобразяващи изследвания подлежат:

1. Пациенти, получили за първи път епилептични припадъци, с нововъзникнал огнищен неврологичен дефицит; увреда на съзнанието (с или без данни за интоксикация); температура; травма на главата; персистиращо главоболие; анамнеза за неоплазма; анамнеза за прием на антикоагуланти; позитивност за HIV; наличие на парциални пристъпи при пациенти над 40г.
2. Пациенти с известна епилепсия при: съмнение за мозъчно-структурни лезии на базата на прогресиращ неврологичен дефицит; увреда на съзнанието (с или без интоксикация); температура; черепномозъчна травма; персистиращо главоболие; анамнеза за неоплазма; анамнеза за прием на антикоагуланти; промяна в типа на припадъците; прогресиращ интелектуален дефицит

Националният консенсус за диагностика и лечение на епилепсията [Миланов 2011] и ILAE (1997, 1998, 2009) [1997; 1998; Gaillard и съавт., 2009] определят и индикациите за провеждане на КТ и МР на главен мозък при пациенти с епилепсия. **КТ** на главен мозък е показан в условия на спешност, както и за визуализиране на мозъчни калцификати (при туберозна склероза и др.). КТ с контрастна материя се използва за диференциране на мозъчен тумор, артерио-венозна малформация. Повторни КТ изследвания се провеждат при прогресиращи промени в неврологичния статус, терапевтична резистентност.

МР на главен мозък според Националният консенсус за диагностика и лечение на епилепсията и ILAE (1997, 1998, 2009) се определя като средство на избор при пациентите с епилепсия поради възможност за визуализиране на малки по обем лезии (кортикални дисплазии, хетеротопия), хипокампадна склероза, неоплазми. Методът е показан за пациенти с фокална епилепсия с изключение на доказаните идиопатични детски фокални епилепсии; както и за новоизявила се епилепсия след 25г. възраст за

уточняване на симптоматична етиология. Повторни МР изследвания са показани при терапевтична резистентност на епилепсията и/или прогресиращи промени в неврологичния статус.

При фокалните епилепсии и някои неопределени синдроми се осъществяват допълнително и МР ангиография при съмнение за артериовенозни малформации (АВМ), функционални невроизобразяващи изследвания- SPECT и PET за установяване на локална хипо/хиперперфузия и хипо- или хиперметаболизъм

Новата диагностична схема на лица с епилептични припадъци и епилепсия създадена от ILAE [Engel 2001; Engel 2006] цели стандартизиране на описанието на всеки отделен пациент и улесняване в клиничния подход и е с мултиосев-синдромно ориентиран подход (5 оси): 1. Иктална феноменология, 2. Вид на пристъпите, 3. Епилептичен синдром, 4. Етиология, 5. Изход, увреждане

При всеки пациент е необходимо да се изясни **локализацията на епилептогенната зона** (фокална, мултифокална и генерализирана). Това е възможно чрез провеждане на МР, КТ, PET, функционален МР, МР спектроскопия и метаболитни изследвания. Фокалната зона може да бъде фронтална, прероландова, темпорална (неокортикална или мезиотемпорална). Съществуват и мултилобарна (фронтотемпорална, темпоропариеална, фронтотемпорална, темпоропариеалноокципитална), хемисферна мултифокална и генерализирана. За изясняване на **етиологията** се провеждат **образни изследвания**. Но не всяка установена на МР лезия при пациент с епилепсия е епилептогенна. Някои от находките могат да нямат връзка с пристъпите. Поради тези причини дори когато се установи лезия на МР все още е необходимо използване на други методи (видео EEG мониториране и/или корелация със семиологията на пристъпите) за верификация, че находката от образните методи е причина за епилептичните пристъпи. Проблем представлява и определянето на епилептогенната зона в случаите на двойна или множествена патология, когато са необходими допълнителни изследвания [Rosenow и Luders 2001]. В случаите, когато двете или множеството лезии са много близо една до друга определяне на епилептогенната зона може да се извърши с инвазивна EEG.

Проучването на Krumholz и съвт. (2007) показва, че EEG находките след първи непровокиран епилептичен пристъп са патологични в 8-50% от случаите. МР открива

значителни патологични находки при поне 10-15% от пациентите [Pohlmann-Eden и Newton 2008; Wiebe, Tellez-Zenteno и съавт., 2008]. Около 25% от пациентите с първи пристъп имат ЕЕГ- доказани генетични епилепсии и при тях МР по определение не открива патологични лезии. Кога и как пациент с първи пристъп трябва да има образнодиагностично изследване зависи не само от наличността на съответната апаратура, но и от предполагаемата етиологична причина. Според повечето автори при пациенти с остри симптоматични пристъпи е необходима бърза диагностика и адекватна терапия и при тези пациенти нативната КТ за изключване на неочаквано заболяване е понякога достатъчна. Това е отразено и в Препоръките за менажиране на първи епилептичен пристъп [Beghi, 2008].

Според Urbach (2013) при пациенти с клинични и ЕЕГ данни, насочващи към генетични епилепсии, МР на главен мозък по рутинен протокол се извършва, за да се изключи наличието на друга неочаквана лезия (Urbach 2013). Същият автор препоръчва при пациенти с непровокирани фокални пристъпи прилагането на специализиран за епилепсия МР протокол.

През 2009 г е създадено и публикувано Ръководство за образна диагностика при деца с новопоявила се епилепсия [Gaillard и съавт., 2009]. Година по-късно Hsieh и сътр. изследват ролята на образната диагностика (КТ и МР) при 317 деца на възраст до 2 години с новопоявили се пристъпи [Hsieh и съавт., 2010]. Изводите, които авторите правят потвърждават и препоръките от ръководството за образна диагностика. С изключение на децата с фебрилни гърчове, МР е индициран при всички деца под две годишна възраст, тъй като клиничната и ЕЕГ информация за латерализирането може да бъде оскъдна в тази възраст. МР винаги е необходим при наличие на данни за фокална епилепсия, освен споменатите по-горе два вида - бенигна Роландова епилепсия и идиопатичните окципитални епилепсии. Особено полезен е магнитният резонанс при деца с епилептична енцефалопатия, при които пристъпите са с недобър контрол или са съчетани с изоставане в развитието. Други индикации са влошаването или прогресията на пристъпите, промяна в типа и характера на пристъпите (pattern), промяна в неврологичния дефицит, статус епилептикус или повишено интракраниално налягане. При случаите на белези на факоматози провеждането на МР е задължително [Gaillard и съавт., 2009; Hsieh и съавт., 2010].

1.3.2. Протоколи

Съществуват различни протоколи на изследване на пациенти с епилепсия. Различен е подходът при МР изследване на пациент с първи епилептичен пристъп или новодиагностицирана епилепсия от този при фокална епилепсия, резистентна на терапия. При първата група пациенти се провежда обикновено рутинно изследване на главния мозък - сагитална T1W, аксиална T2W и аксиална или коронарна FLAIR секвенция. Коронарната равнина е предпочитана за FLAIR секвенцията при пациенти с епилепсия [Deblaere и Achten 2008; Urbach 2013]. Рутинно не се прилага гадолиний за контрастно усилване. Колективът на Elster уточнява през 1991г. ролята на контрастното усилване при пациенти с резистентна на лечение епилепсия. Само в случаите, когато клиничната картина насочва към възпалителни заболявания (напр. менингит) или пространствозаемащи процеси или васкуларни лезии се препоръчва да се прилага контрастно усилване с гадолиний [Elster и Mirza 1991].

Съществува проблемът с пропускане диагностицирането на епилептогенни лезии. Изследването на Von Oertzen и съавт. (2002) доказва, че стандартният протокол за изследване на главния мозък не е оптимален за откриване на повечето от лезиите при пациенти с резистентна на лечение епилепсия. Направено е сравнение между находките при стандартния и специфичния за епилепсия МР протокол, като образите са интерпретирани от не-експерти рентгенолози и експерти рентгенолози в областта на епилепсията. Чувствителността на описанията на не-експертите, интерпретиращи стандартния МР за фокални лезии (39%) и на експерти, на които били предоставени МР образи по стандартен протокол (50%) значително се повишава, когато образите, получени при специализирания протокол се интерпретират от експерт рентгенолози (91%). Хипокампалната склероза при това проучване е пропусната в 86% от случаите при провеждане на стандартен МР. Стандартният МР не успява да демонстрира 57% от фокалните лезии. Въпреки доказаната висока чувствителност на МР като метод това проучване илюстрира значението на прилагането на оптимизиран протокол върху диагностичната чувствителност.

Все още не е утвърден единен протокол за МР изследване на пациенти с фокална епилепсия и съществуват вариации сред отделните епилептични центрове [Sisodiya и съавт., 2009]. Общоприето е мнението, че протоколът трябва да е съобразен с конкретния пациент и клиничната информация, която е предоставена [Urbach 2005;

Urbach 2013]. Сагиталната равнина често се използва за установяване на патология в Силвиевата бразда и перисилвиево. Коронарните образи, перпендикулярни на дългата ос на хипокампуса са полезни за изследване на темпоралните дялове, аксиалните и коронарните срезове- за останалите дялове на мозъка [Woermann и Vollmar 2009].

Според Deblaere оптимизираният протокол за пациенти с епилепсия трябва да включва освен стандартния протокол поне още една коронарна секвенция (T2W и/или FLAIR секвенция) и триизмерна 3D T1W с висока резолюция (SPGR, MPRAGE) [Deblaere и Achten 2008]. Същият автор препоръчва да се добави градиентна T2 секвенция (T2*) към протокола, за да се установят хемосидеринови депозити, малки каверноми или васкуларни малформации. Urbach и съавт. (2004) прилагат различен МР протокол при изследването на пациенти с терапевтично резистентна епилепсия за хирургично планиране. Протоколът се състои от 3D T1W (1.1мм), аксиална FLAIR (5мм), аксиална T2W (5мм). Аксиалните серии са ориентирани или по дългата ос на хипокампа (при повечето пациенти) или по линията предна-задна комисура, според семиологията на пристъпите и данните от ЕЕГ. Ориентацията паралелна на линията, свързваща двете комисури се използва при огнище, разположено в моторния, сензорния кортекс или дорзалната част на фронталния дял. Коронарните секвенции са T2W FSE (3мм), FLAIR (2мм) и T1IR (5мм). Ориентирането на коронарните срезове е перпендикулярно на аксиалните, когато последните са паралелни на хипокампитите. При ориентация на аксиалните срезове по линията предна-задна комисура, коронарните FLAIR образи са паралелни на ствола, но коронарните T2W са перпендикулярни на дългата ос на хипокампитите. В случаите, когато се установява лезия, различна от хипокампаална склероза, се провеждат аксиални и/или коронарни T1W секвенции (5мм) преди и след апликация на контрастна материя. Lefkopoulos и съавт. (2005) изследват пациенти с медикаментозно резистентна фокална епилепсия чрез аксиална T1W SE (8мм), аксиална PD/T2W (8мм), коронарна T2W FSE (4-5мм, перпендикулярно на хипокампусите), коронарна FLAIR (4-5мм), коронарна IR (4-5мм), а при пространствозаемащ процес се добавя и аксиална T1W SE след апликация на гадолиний. В изследванията на Sakirer и сътр. (2002) се използват следните секвенции: аксиална T1W SE (5мм), аксиална PD/T2W (5мм), коронарна T2W FSE (3мм), коронарна FLAIR (3мм), сагитална T1W SE (5мм). За някои пациенти с кортикални малформации допълнително е проведена 3D SPGR секвенция в коронарна равнина с

дебелина на среза 1мм. Контраст-усилена T1W SE секвенция е използвана при тумори, васкуларни малформации и енцефалити [Cakirer и съавт., 2002].

1.4. Локализация на фокалните пристъпи, епилептогенна лезия

Локализацията на фокалните епилептични пристъпи (без или с еволюция до вторични генерализирани) може да насочи образния диагностик към локализацията на епилептогенната лезия. Тази информация е необходима, за да се приложи при планирането и интерпретирането на МР изследване. При фокалните пристъпи аурата и/или клиничните симптоми често посочват областта от мозъка, където се генерират епилептичните припадъци [Urbach 2005; Foldvary-Schaefer и Unnwongse 2011]. Темпоралнодяловите пристъпи и тези произлизащи от пре- и постцентралните гируси са лесни за локализиране в сравнение с пристъпите, с начало от другите лобове. Пристъпите с начало фронтален дял бързо генерализират и най-често се срещат по време на сън. Повечето пациенти с париеалнодялови пристъпи нямат признаци, насочващи към тази локализация. Най-малката група (под 10%) от пациентите в епилептичните центрове са тези с окципиталнодялова епилепсия. Пристъпите с начало от окципиталния дял бързо се разпространяват към предните области. Почти при всички се срещат като субективни симптоми зрителни феномени. Трябва да се има в предвид, че данните получени при интервюиране на пациентите и техните близки, може да са непълни или оскъдни. Най-обективният начин за събиране на клинични данни за локализацията на началото на пристъпа е видео ЕЕГ записът на типичните пристъпи. Според Urbach (2013д) МР находките, които начално са определени като нелезионна зона, трябва отново да се оценят, когато се получи нова клинична информация. Същото е валидно и когато на по-късен етап се получи информация за локализацията чрез ПЕТ, СПЕКТ или магнетоенцефалография.

Епилептогенната лезия е лезия, установена чрез образнодиагностични методи, която предизвиква епилептичните пристъпи [Rosenow и Luders 2001]. Въпреки, че рентгенологът не може да определи дали дадена находка наистина предизвиква пристъпи, някои от лезиите типично са асоциирани с епилептични пристъпи и терминът „епилептогенната лезия” е подходящ [Urbach 2013д]. За да се получи

освобождаване от пристъпите след хирургично лечение е необходимо в някои случаи не само **епилептогенната лезия**, но и перилезионната тъкан да бъдат отстранени. Т.е. трябва **епилептогенната зона** да бъде отстранена. Тя се дефинира като кортикална област, необходима за генериране на пристъпи. **Зоната на начало на пристъпа (seizure onset zone)** е част от мозъка, където започва икталната ЕЕГ активност. Епилептогенната лезия обикновено донякъде съвпада поне частично със зоната на начало на пристъпа и следователно е добър индикатор за нейната локализация. Ирритативната зона е част от кортекса, която генерира интериктална ЕЕГ активност. Елоквентен кортекс е кортикална област с важни функции като езикови, моторни и зрителни. Симптоматогенната област е част от мозъка, в която епилептогенната активност води до клинични симптоми. Когато епилептогенната активност се разпространява бързо, епилептогенната лезия и симптоматогенната област могат да бъдат далече една от друга [Rosenow и Luders 2001]. Друг използван термин е зоната на функционален дефицит- област от кортекса, която по време на интерикталния период не функционира нормално, което се отчита чрез неврологичен преглед, неврофизиологични тестове и функционално изобразяване или чрез неепилептиформни ЕЕГ или магнитоенцефалографски (МЕГ) патологични находки.

Съществуват различни публикации, доказващи необходимостта от корелация на МР установената структурна лезия с клиничните и електрофизиологичните данни, за да се избегне фалшиво положителната локализация на епилептогенния субстрат [Holmes и съавт., 1999; Urbach 2005; Urbach 2013д, Urbach 2013е]. Едно от големите проспективни проучвания на Doescher и сътр. (2006) анализира находките при 181 деца с новопоявили се епилептични пристъпи. Авторите установяват съвпадение между ЕЕГ и МР в 37%. Интересното е, че 42% от децата с нормална ЕЕГ находка имат структурна лезия на МР. Авторите правят извода, че нормалната ЕЕГ находка при деца с първи пристъп не изключва МР лезия. Проучването на Kassem и сътр. (2013) доказва съвпадение на видео ЕЕГ и МР за локализация на огнището до 72%. Съществуват публикации на единични случаи с едностранна мезиална темпорална склероза и контралатерално начало на пристъпа на скалповата ЕЕГ [Mintzer и съавт., 2004; Tezer и съавт., 2011].

1.5. МР находки при пациенти с фокална епилепсия

Различия съществуват и в отделните проучвания за честотата на установимите патологични находки при пациенти с фармакорезистентна епилепсия. Най-голямото проспективно проучване е на Urbach и съавт. от 2004г. Установени са лезии в 83% от пациентите, но голяма част от болните вече са имали предходен МР с установена лезия и предварително са били селектирани за предхирургична обработка. Lefkopoulos и съавт. (2005) установяват лезии в 65% от пациентите с рефрактерни на лечение парциални пристъпи. Sakirer и съавт. (2002) намират патология в 70%, а Zentner и съавт. (1995) - в 82,7% от пациентите. При деца проучванията са по-малко на брой и едни от последните са на Hsieh и сътр. (2010) и на Amirsalari и сътр. (2012), но пациентите са с различен тип епилепсия. Установимите находки на КТ са около 30% , а чрез МР – 30% при Hsieh и сътр. (2010) и съответно 28% при Amirsalari (2012).

В България Капрелян (2012) докладва серия от 49 пациента с фармакорезистентна епилепсия като патологичен субстрат се установява у 73,5%, но пациентите са от различни групи - с парциални, вторично и първично генерализирани тонично-клонични гърчове [Kaprelyan 2012].

От всичко изложено по-горе произтича необходимостта от по-нататъшни изследвания, които да уточнят МР позитивните находки при пациенти с фокална епилепсия.

1.5.1. Хипокампална склероза

Хипокампалната склероза (ХС) е най-честата причина за терапевтично резистентна темпоралнодялова епилепсия. Проучването на Semah и съавт. (1998) установява, че пациентите с ХС имат най-висока степен на терапевтична резистентност заедно с темпоралнодялова епилепсия. Хирургичното лечение за някои типове на фармакорезистентна епилепсия може да бъде алтернатива и новостите в образната диагностика спомагат значително за успеха на това лечение [Engel и съавт., 2003]. Базирайки се на едноцентровото проучване за ефикасността на хирургичното лечение

при пациенти с дългогодишна темпоралнодялова епилепсия, Американската Академия по Неврология препоръчва хирургичното лечение за някои типове епилепсии [Engel и съавт., 2003]. По-специално това се отнася за МТДЕ, най-честата форма на човешка епилепсия и най-резистентната на терапия. Последното мултицентрично проучване за ранната хирургична терапия при медикаментозно резистентна епилепсия потвърждава тези препоръки, но следва да се отчита факта, че са проследени само 38 пациента [Engel и съавт., 2012]. Ролята на МР при пациенти с МТДЕ при установяване на ХС се състои в позитивната предиктивна стойност за изхода на епилепсията след хирургично лечение [Spencer и съавт., 2005; Kelemen и съавт., 2006; Smyth и съавт., 2007; Spencer и Huh 2008]. Изброените по-горе научно доказани факти подчертават значението на МР върху менажирането на пациента и ролята на адекватна образна диагностика.

Съвременните схващания са, че генетически определената възприемчивост и понесена травма или увреда индуцират темпоромезиалните пристъпи и хипокампаалната склероза. Аргумент в тази полза е фактът, че 1/3 от индивидите без епилептични припадъци във фамилията с фамилна темпоралнодялова епилепсия имат хипокампаална склероза на МР [Kobayashi и съавт., 2002]. Разпространението на хипокампаалната склероза се градира от Bluemcke и съавт. (2007) в три класа като около 90% от пациентите, понесли селективна амигдалохипокампаектомия с МР установена склероза са от клас 1а и 1б. Измененията при тези пациенти могат да се установят на добре позиционирани T2 и FLAIR образи с висока резолюция. Само 3-5% от пациентите имат атипични варианти, които са без значима атрофия и могат да бъдат установени само поради загуба на вътрешната структура на хипокампуса [Urbach 2013].

На FLAIR секвенцията отношението сигнал/шум е по-високо в сравнение с T2 секвенцията, но трябва да се отчита факта, че нормалните лимбични структури имат висок FLAIR сигнал в сравнение с останалия кортекс [Hirai и съавт., 2000]. T2 секвенцията е необходима за детайлна оценка на вътрешната структура на хипокампа. Винаги е полезно да се прави сравнение на двата хипокампуса, за да се оцени наличието на атрофия и сигнални промени.

Едно от последните проучвания през 2011 установява за губа на вътрешната структура на хипокампуса [Howe и съавт., 2010]. Това е в потвърждение на предходните изследвания [Oppenheim и съавт., 1998], но се доказва и загуба на дигитациите на главата на хипокампуса. Wieser и ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy (2004)

посочват наличието на дилатация на темпоралното рогче на латералния вентрикул, което се среща и у здрави индивиди като вариант и дори контралатерално на хипокампалната склероза, което е фалшива латерализираща находка. Хипокампална склероза с атрофия, но без хиперинтенсни промени се установява в 5% от пациентите, но най-вероятно поради незадоволителното качество на образите не се визуализира повишеният сигнален интензитет [Urbach 2013]. Хипокампалната склероза като инцидентна находка е изключително рядка. Labate и съавт. (2010) и Menzler и съавт. (2010) установяват, че много рядко като у здрави индивиди може да се срещне повишен сигнален интензитет на хипокампуса, но почти никога не в съчетание с атрофия. При възрастни пациенти може често да се установи различна степен на атрофия на хипокампуса и повишен сигнал на FLAIR образите. Все още остана неясен хистологичният субстрат и според проучванията на Ala и съавт. (2000) и Nelson и съавт. (2011) е възможно това да се дължи на нормалния процес на стареене или така наречената чиста хипокампална склероза, която се среща в 10% от индивиди над 85г.

Оптималното изобразяване на хипокампа се осъществява чрез 2-3мм паракоронарни образи, перпендикулярно на дългата ос на хипокампа. Досега „златният стандарт“ включваше коронарна T1IR и коронарна FLAIR секвенция [Jackson и съавт., 1993; Jack и съавт., 1996]. Но днес с по-добрата резолюция и високото отношение сигнал/шум при MP с висока напрегнатост на полето-1.5 и повече Тесла, започват да се предпочитат T2W образи с висока резолюция, с или без инвертиране на контраста, за да се очертае вътрешната структура на хипокампа [Sawaishi и съавт., 2005].

ХС се характеризира с невронна загуба и глиоза [Briellmann и съавт., 2002; Wieser 2004]. Типичните находки при склероза на хипокампа са висок сигнал на FLAIR и T2W секвенциите, нисък сигнал на T1W секвенциите и намаление на обема [Jackson и съавт., 1993; Bronen 2002; Gupta 2009]. Проучването на Briellman и съавт. (2002) демонстрира, че високият сигнал на FLAIR и T2W секвенциите се дължи на дентална глиоза и не е в зависимост от степента на атрофия.

Колективите на Meiners (1999), Chan (1997) и Urbach (2005) си поставят за цел да изследват наличието и на други изменения, свързани с хипокампалната склероза. Те достигат до заключението, че освен хипокампална склероза понякога се наблюдава и атрофия на ипсилатералното мамиларно тяло и форникса, дилатация на ипсилатералното темпорално рогче, намаление обема на темпоралния дял и атрофия на

коллатералното бяло вещество [Chan и съавт., 1997; Meiners и съавт., 1999; Urbach и съавт., 2005]. Често се установява и атрофия на целия темпорален дял и по-значимо на предната му част. Там е увеличен сигналният интензитет в бялото вещество и така е заличено разграничаването със сивото вещество. Според последния Консенсус за класификация на фокалната кортикална дисплазия предложен от Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission това може да се счита за лека форма на малформация на кортикалното развитие [Blumcke и съавт., 2011]. Но според най-новите проучвания на 7T МР апарати, проведени от Schijns и сътр. (2011) се приема, че това е резултат от нарушената и задържана миелинизация. В подкрепа е фактът, че липсата на разграничаване на сиво и бяло вещество се среща у индивиди с понесена травма или увреда на мозъка и начало на пристъпите преди 2 годишна възраст.

Чувствителността на МР за установяване на ХС чрез качествена оценка е 80-90%, а чрез количествените методи- 90-95%.

Jackson и съавт. (2005) описват три различни варианта на ХС. Първият вариант е класическият тип ХС („чиста ХС“) при който се намира патология само в хипокампа. При втория тип има сигнални промени и в тъканите около хипокампа, подобни на ХС (ХС+). Третият тип се среща в случаите, когато различен тип патология като тумор, посттравматични промени и други е в съчетание с ХС. Нарича се +ХС, което подсказва, че ХС е вторична, вероятно последствие от ефекта на епилептичните припадъци върху ипсилатералния хипокамп. Последният тип се открива все по-често и достига до 30% от случаите на ХС [Jackson 2005]. По-горе изложените факти пораждат необходимостта образният диагностик при откриване на ХС да потърси и друга лезия в същата хемисфера, която може да е епилептогенна. Според Cendes F. и съавт. (1998) двойната патология се среща в 8-22% от случаите на хирургично лекуваните пациенти. В тяхната серия пациенти най-често се среща комбинацията ХС и кортикална дисгенезия.

Проучванията на Malter и съавт. (2013) установяват в 10-20% от пациентите билатерална хипокампадна склероза, която би могла да бъде пропусната, ако се разчита само на сравнението. В тези случаи, както и когато не се установяват структурни аномалии при пациент със съмнение за МГДЕ, може да се извърши изчисление на обема на хипокампа (МР волуметрия) [Bernasconi и съавт., 2004], или T2 релаксометрия [Bernasconi и съавт., 2000] и МР спектроскопия на хипокампа

[Kuzniecky 2004], което може да помогне в латерализирането на МГДЕ. Но тези техники не са достъпни за повечето рентгенолози, трудоемки са и не се използват рутинно в практиката. Чрез тези количествените методи чувствителността на МР се повишава само с 5% и достига до 90-95% [Vattipally и Bronen 2004].

1.5.2. Малформации в кортикалното развитие (МКР)

МКР са известни още като кортикални дисплазии или болести на невронната миграция. Разделянето им на групи е според стадия, в който е било нарушено кортикалното развитие. Те се установяват все по-често при пациентите с фармакорезистентна епилепсия, най-често деца и млади хора. МКР съставляват 10-50% от находките при предоперативно проведените МР изследвания при епилептично болните деца и 4-25% от възрастните [Barkovich и съавт., 2001].

Пионер в тези изследвания е Barkovich, който още през 1992 описва характеристиките на хетеротопията на сиво вещество. Интересът към тези малформации се увеличава все повече поради революционните открития в молекулярната биология и възможността за *in vivo* диагностика с МР техники с висока резолюция [Barkovich и Raybaud 2004a; Barkovich и Raybaud 2004б; Barkovich 2010)]. Досега най-подробната класификация и най-широко приложима е тази на Barkovich и съавт. (2001). Barkovich и Raybaud (2004a), Ruggieri и съавт. (2004), Palmiini и съавт. (2004) и Colombo и съавт. (2003) препоръчват за изобразяване на кортикални малформации да се използва секвенция с висока резолюция- градиентна обемна 3DT1 (SPGR, MPRAGE). Според тези автори са необходими и FLAIR и T2W секвенции поне в две взаимно перпендикулярни равнини. За оценка на МКР Barkovich и Raybaud (2004б) препоръчват използването на различни секвенции при изследване на деца в различна възраст. Според Barkovich в случаите, когато съществува съмнение, е уместно повторно изследване в по-късна възраст [Barkovich и Raybaud 2004].

Класификация на МКР според Barkovich и съавт. (2001)

1. Малформации, дължащи се на абнормална невронална и глиална пролиферация или апоптоза

- А. Намалена пролиферация/увеличена апоптоза : микроцефалия
- Б. Повишена пролиферация/ намалена апоптоза : мегаленцефалия
- В. Абнормална пролиферация (абнормални клетъчни типове)
 - не- неопластични (туберозна склероза, кортикална дисплазия с балонни клетки, хемимегаленцефалия)
 - неопластични клетки (свързани с дезорганизиран кортекс) : ДНЕТ, ганглиоглиом, ганглиоцитом
- 2. Малформации, дължащи се на абнормална невронална миграция
 - А. Лизенцефалия/ субкортикална „банд” хетеротопия
 - Б. “Cobble stone” комплекс
 - В. Хетеротопия (субепендимална, субкортикална, маргинална глионевронална)
- 3. Малформации, дължащи се на абнормална кортикална организация
 - А. Полимикрогирия и шизенцефалия
 - Б. Кортикална дисплазия без „ балонни” клетки
 - В. Микродисгенезии
- 4. Малформации в кортикалното развитие, неклассифицирани другаде

Необходимо е да се има предвид, че размерите на епилептогенната зона могат да бъдат по-големи от тези на структурните аномалии, видими на МР и, че епилептогенната зона, може да не корелира директно с малформацията, а да бъде на разстояние от нея [Holmes и съавт., 1999; Widdess-Walsh и съавт., 2006]. Следователно при тези малформации понякога се налага инвазивно електрофизиологично изследване (субдурални или дълбоки електроди) при предхирургичната оценка [Panigrahi 2008]. Най-често срещаните се МКР са хетеротопия, лизенцефалия, пахигирия, полимикрогирия, шизенцефалия и фокална кортикална дисплазия.

Хетеротопията представлява струпване на нормална сива мозъчна материя на различна от нормалната локализация по пътя на миграция от вентрикуларната стена до нормалната позиция на кортекса. Тези нодули са изоинтенсни на сивото вещество на всички секвенции. Епилептичните пристъпи може да се генерират в хетеротопичните

неврони или в надлежащия кортекс, в който тези неврони липсват или в кортекса, съдържащ тези неврони в случаите на субкортикална хетеротопия [Kirschstein и съавт., 2003]. Хетеротопията може да бъде изолирана или част от генетични синдроми като тризомия 18, тризомия 21 и др. Субependималната или перивентрикуларната хетеротопия се среща изолирано или в комбинация с други аномалии в развитието, най-често агенезия на корпус калозум и Chiari II малформация [Barkovich и Raybaud 2004a]. Субкортикалната хетеротопия е много хетерогенна група и най-често пациентите имат епилепсия [Barkovich и Kjos 1992; Barkovich 2000; Barkovich и Kuzniecky 2000]. Образната характеристика е както при субependималната хетеротопия и разпределението на нодулите варира от локализирани групи до обширни субкортикални ивици от нодули сиво вещество. Някои автори считат band хетеротопията за лека форма на лизенцефалия. Лизенцефалията е най-типичната малформация в резултат на задържане на невроналната миграция. При пълната лизенцефалия- комплетна (агирия), сулката напълно липсва, при непълната лизенцефалия (пахигирия) са представени само няколко широки гируса, ограничени от плитки сулкуси [Barkovich и Raybaud 2004b]. Досега са открити няколко генетични мутации като причина за лизенцефалия и образните им характеристики се различават в зависимост от предизвикващата мутация. Ролята на образния диагностик е да опише в детайли най-много и най-малко ангажираните части на мозъка и възможните малформации на церебелума и корпус калозум. Всички тези находки насочват към генетични изследвания пациента.

Полимикрогирията е често срещана МКР при пациенти с терапевтично резистентна епилепсия. По-рядко се среща шизенцефалията и тя често е асоциирана с полимикрогирия [Barkovich 2010]. МР характеристиките на полимикрогирията са различни в зависимост от миелинизацията на мозъка. Най-често засегната е задната перисилвиева област. Един от най-известните описани билатерални симетрични полимикрогирия синдроми е билатералната перисилвиева полимикрогирия [Kuzniecky и съавт., 1993].

Шизенцефалията се характеризира с цепнатина, тапицирана от дисморфично сиво вещество, разположена от пиалната повърхност на мозъка до вентрикула. Различават се шизенцефалия тип “open lip” (широк дефект) и “closed lip” (тесен дефект). Диагностицирането на втория вариант понякога е трудно [Deblaere и Achten 2008].

В класификацията на Barkovich и Kuzniecky от 2001 не е обособена като отделна група фокалната кортикална дисплазия (ФКД). ФКД е локализирана малформация, която често е асоциирана с резистентна на терапия епилепсия и все по-често се оперира в епилептичните центрове. ФКД е най-честа причина за медикаментозно резистентна екстратемпорална епилепсия особено у децата [Bast и съавт., 2006]. През 2004 панел от специалисти предложи класификация, базирана на хистологичните находки [Palmini и съавт., 2004]. Днес находките от невроизобразяването, клиничните и ЕЕГ данни корелират със съществуващата класификация. Според Palmini и съавт. (2004) съществуват леки форми на МКР, които не могат да бъдат установени с настоящите МР техники и диагнозата обикновено е ретроспективна. Класификацията от 2004 разделя ФКД на тип I- без дисморфични неврони и тип II - дисморфични неврони без (тип IIА) или с балонни клетки (тип IIБ). Tassi и съавт. (2002) и Colombo и съавт. (2003) провеждат изследвания при пациенти с ФКД. Те описват МР находките при ФКД тип I- фокална хипоплазия и умерено изразени промени в сигналния интензитет на съседното бяло мозъчно вещество. Често се среща ипсилатерална ХС. Най-често ФКД тип I се среща в темпоралния дял.

ФКД тип IIА е трудна за диагностика чрез структурен МР. При нея се установява промяна в релефа и дебелината на кортекса и неясна граница към субкортикалното бяло вещество. Според проучванията на Wagner и съавт. (2011) този тип дисплазия се установява визуално в 65%, докато при ФКД тип IIБ сензитивността на МР е 91% .

ФКД тип IIБ или тип Taylor е най-често локализирана екстратемпорално [Tassi и съавт., 2002; Colombo и съавт., 2003; Palmini и съавт., 2004]. Счита се, че тези лезии притежават вътрешна епилептогенност. Този тип е най-често установимата ФКД на МР. МР характеристиките на ФКД тип Taylor са : фокална зона на задебелена кора, неясна граница сиво/бяло мозъчно вещество, повишен сигнален интензитет на T2W и FLAIR образите (по-често при тип IIБ) и екстензия на кортикална тъкан с повишен сигнален интензитет от кортикалната повърхност към вентрикула, т.нар. transmantle sign [Barkovich и съавт., 1997; Urbach и съавт., 2002; Widdess-Walsh и съавт., 2006]. През 2002 Tassi и съавт. доказват, че ФКД тип II има по-добра прогноза след хирургично лечение, затова авторите предполагат, че предварителната диагноза чрез МР би била важна за хирургичното планиране и прогноза. Palmini и съавт. (2004)

посочват, че ако началните резултати се потвърдят ще се увеличи необходимостта от МР диференциране на отделните типове ФКД.

Според последната класификация на ФКД създадена от ILAE през 2011 предишната класификация на Palmini 2004 се разширява с добавяне на трета група, която е асоциирана с принципно епилептогенна лезия [Blumcke и съавт., 2011]. Тази група ФКД се дели на IIIA- ФКД в комбинация с хипокампадна склероза, IIIB- ФКД в съчетание с тумори асоциирани с епилепсия, IIIC- ФКД в съчетание с васкуларни малформации, IIID – ФКД в комбинация с епилептогенна лезия придобита в детството като травматични промени, исхемични промени или енцефалити.

Представените по-горе изменения и допълнения в класификациите са в следствие на резултатите от образни и хистологични изследвания, което подчертава необходимостта от допълване на знанията и продължаване на изучаването на честотата, клиничното значение и образните характеристики на МКР.

1.5.3. Тумори

В около 20% от пациентите с дългогодишен ход на медикаментозно резистентна епилепсия се установяват интрааксиални тумори [Urbach и съавт., 2004; Bien и съавт., 2013]. Тези тумори най-често са доброкачествени и може да се отличават от останалите детски тумори [Packer, 2008]. При деца до 3г. супратенториалните тумори се асоциират с епилептична енцефалопатия както показват изследванията на Gaggero и съавт. (2009). Clusmann и съавт. (2004) посочват, че туморите, свързани с хронична епилепсия се откриват сравнително лесно при прилагане на стандартен за изследване на главен мозък протокол. Дисембриопластичните невроепителиоми (ДНЕТ) и ганглиоглиомите са тумори, често асоциирани с резистентна на лечение епилепсия. Край тези лезии могат да бъдат разположени кортикални зони с абнормална цитоархитектоника и големи дисморфични неврони. И двата вида тумори имат добра прогноза след хирургично лечение.

Ганглиоглиомите могат да се срещат във всяка възраст, но най-често при деца и млади хора, най-често в темпорален лоб. Те са най-честите тумори, предизвикващи фармакорезистентна епилепсия. Най-често са темпорално разположени. Изследванията

на Majores и съавт. от 2008г. доказват, че екстратемпоралната локализация, мъжкият пол и възраст под 40г са лоши прогностични фактори за следоперативния изход. Според Provenzale и съавт. (2000) обемът на тумора и особено кистичната част при деца под 10г. е значително по-голям, в сравнение с този при възрастни. 85% от тези тумори са I степен според Световната Здравна Организация (WHO grade I) [Majores, von Lehe et al. 2008]. На МР се представят като добре ограничена кортикална лезия, често частично кистична с малък или липсващ перифокален едем. Контрастното усилване варира от липса до интензивно хомогенно усилване [Urbach 2013a].

При ДНЕТ на МР се установява добре ограничена кортикална лезия, най-често в темпоралния дял. Не се наблюдава мас ефект или перифокален едем [Urbach 2013a]. Най-често откриването на тумора е преди 20 годишна възраст и най-честият симптом е дългогодишна анамнеза за терапевтично резистентна фокална епилепсия. Fernandez и съавт. (2003) описват като характерни белези за ДНЕТ триъгълната или клиновидна на кортикално разположена лезия и наличието на септи, изоинтензни на сивото вещество. Рядко се наблюдава контрастно усилване, но калцификатите се срещат в 30% от случаите [Koeller и Henry 2001].

В около 50% от пациентите с първични или вторични тумори на главния мозък се наблюдават епилептични припадъци [Schaller и Ruegg 2003]. Мозъчните тумори се срещат в 2-4% при диагностика на епилептогенните субстрати. МР има до 100% чувствителност за откриване на неоплазми, 68% от които са локализирани в темпоралните дялове при пациенти с епилепсия [Bronen и съавт., 1996].

1.5.4. Васкуларни малформации

Васкуларните малформации съставят 5% от епилептогенните субстрати. Според Bronen и съавт. (1995) чувствителността на МР за детекцията им е близка до 100%. Двете най-често срещани васкуларни лезии свързани с епилепсия са артериовенозните малформации (АВМ) и каверномите. Типичният образ на АВМ поради наличието на “flow void” от съдовете е на сгрупирани множество нагънати и окръглени безсигнални

зони. Липсва или има малък мас ефект, но понякога се среща периферна глиоза. Тромбозирането, калцификатите и хеморагиите са чести вторични промени.

Най-честият симптом (около 40%) на супратенториалните каверноми са епилептичните пристъпи [Awad и Jabbour 2006; Gross и съвт., 2011]. Съществува и потенциален риск от кървене и/или фокален неврологичен дефицит [Awad и Jabbour 2006]. Типичният образ на каверномите е хипоинтензен пръстен от хемосидерин (по-добре видим на градиентните секвенции), разположен около център със смесен сигнална интензитет от разпадни продукти на хемоглобина в различен стадий на разграждане [Urbach и Krings 2013]. Градиентните секвенции (T2*) са особено полезни за установяването на малки каверноми. В 15-54% каверномите са множествени и от тях 50-80% са фамилни [Rivera и съвт., 2003].

1.5.5. Придобити лезии, хипоксично исхемични промени

Образната характеристика на инфекциите, инсултите и посттравматичните промени, предизвикващи епилепсия не се различават от тези при останалите пациенти. Като прогностичен фактор за развитие на епилепсия при инсултно болните се установява наличието на хеморагия. Градиентните секвенции (T2*) трябва да се прибавят към протокола при посттравматична епилепсия, за установяване на хемосидерин, особено при ангажиране на фронтобазалните и темпоралните дялове. Глиозата е краен резултат от различни фокални и дифузни поражения на централната нервна система. Тя е следствие от травма, инфекции и инфаркти. Rasmussen енцефалит, перинаталният инсулт и синдромът на Sturge-Weber са примери за дифузно засягане, което може да ангажира цялата хемисфера и да доведе до атрофията ѝ. МР находките при глиоза са неспецифични. Установява се повишен сигнална интензитет на T2W и FLAIR образите, понижен на T1W, което може да бъде съчетано с намаление на обема, енцефаломалация, разширение на сулкусите и вентрикулите [Deblaere и Achten 2008].

Хипоксично-исхемична енцефалопатия (ХИЕ), хипоксично-исхемични промени (ХИП): Дифузните или фокални деструктивни лезии на мозъка съставят голяма група от патологични процеси при деца, представящи се с епилептични пристъпи [Но и съвт., 1998]. Видът на находките зависи от времето на поражение на мозъка. Рано настъпилите увреди във фетуса (до 6-тия месец) водят до формиране на гладкостенна

поренцефална кухина с минимална или без глиална реакция на съседния мозъчен паренхим [Barkovich 2000]. Може да има комуникация с вентрикулите и/или със субарахноидното пространство. Съседният кортекс може да бъде атрофичен или диспластичен. Изследванията на групата на Но и съавт. (1998) установяват, че поренцефалията е асоциирана често с ипсилатерална ХС или билатерална ХС. Мозъчните увреди по време на перинаталния и постнаталния период водят до енцефаломалация или улегирия. Енцефаломалацията може да бъде микро- или макрокистична. Често при ХИЕ се установява перивентрикуларна левкомалация. 25-50% от пациентите с тази находка имат епилепсия, най-често с множествени фокуси [Humphreys и съавт., 2007]. На МР перивентрикуларната левкомалация се характеризира с атрофия на бялото вещество, дълбоки сулкуси, уголемени и с неравни контури тригонуми на латералите вентрикули и перивентрикуларни, обикновено перитригонални хиперинтенсни промени [Urbach 2013г]. Тялото и сплениума на корпус калозум са изтънени. През 2009 Li и колектив изследват промените в бялото вещество при доносени деца и в 23% от пациентите установяват перивентрикуларна левкомалация. При субкортикалната левкомалация измененията ангажират предимно субкортикалното бяло вещество. При улегирията измененията са по-изразена атрофия на гирусите в дълбочина и по-малко по повърхността. Обикновено измененията са симетрични и имат предилекция към париеалните и окципиталните области. Според Urbach (2013г) най-полезна за демонстриране на измененията е FLAIRсеквенцията.

1.6. Стратегии за успешна интерпретация на образите при пациенти с епилепсия

Прилагането на специален протокол, старателно търсене на патология и внимателната преценка на образите са необходими условия за успешната интерпретация на находките при епилептично болните. Някои от абнормалностите се представят като леки асиметрии в мозъчната структура, затова е необходимо неврорентгенологът да може да диференцира нормалните варианти от патологичните промени. Арахноидните кисти и кистите на хороидалната фисура трябва да се диференцират от патологични

процеси [Arroyo и Santamaria 1997]. Нормален вариант, който се среща в 10-15% е киста на хипокампа на сулкус [Vattipally и Bronen 2004; Vattipally и Bronen 2006]. Сигналният интензитет на сивото и бялото мозъчно вещество при дете с незавършена миелинизация може да доведе до погрешна интерпретация [Vattipally и Bronen 2004].

Други потенциални източници на грешка при интерпретацията се срещат при оценка на хипокампа. Коректната интерпретация зависи от прецизното позициониране на главата на пациента в МР. Сигналният интензитет на хипокампусите на FLAIR секвенцията е лекостепенно по-висок, отколкото този на кортекса при здрави индивиди и това може да доведе до погрешно диагностициране на билатерална ХС при пациент с епилепсия. Конфигурацията на хипокампа може да бъде вариабилна [Vattipally и Bronen 2006]. При агенезия на корпус калозум може да се срещне непълна хипокампа ротация.

Необходимо е да се прави диференциална диагноза, за да се избягват капаните – „pitfalls”. Постикталните промени могат да се представят в кортекса, хипокампа или сплениума на корпус калозум като фокални или мултифокални хиперинтензитети на T2W образите или като ограничена дифузия [Bronen 2002; Mirsattari и съавт., 2003; Gupta 2009]. Морфологични и сигнални промени в хипокампусите също се установяват и при рекурентни фокални или фебрилни пристъпи [Sokol и съавт., 2003]. Vattipally и Bronen (2006) разглеждат стратегиите за успешна интерпретация на МР находките. При хиперинтензен хипокампус на T2W и FLAIR секвенциите трябва да се разграничи ХС от тумор. Измененията насочващи към неоплазма включват хетерогенен сигнал и разпространение на патологичните промени не само в хипокампуса, но и в парахипокампа бяло вещество. Има случаи, при които е трудно диференцирането на МКР една от друга или от нормални структури. Трудно е разграничаването на полимикрогирията от спектъра на пахигирията/лизенцефалията [Deblaere и Achten 2008]. Диференциална диагноза на перивентрикуларните находки, изоинтенсни на сивото вещество на T1 секвенцията са перивентрикуларната хетеротопия и субependималните хамартоми при туберозна склероза.

Съществува т. нар. двойна патология – ХС и екстрахипокампа лезия. Често се пропуска оценката на хипокампа при установяване на друга лезия. ХС е честа инцидентна находка при нарушенията в кортикалното развитие [Vosti и съавт., 2003].

Много от епилептогенните находки са трудно видими и лесно могат да бъдат пропуснати. Необходим е системен подход при интерпретацията на образите [Bronen и съавт., 1997]. Bronen въвежда схема за интерпретация при епилептично болния пациент. Започва се с оценка на хипокампа, следва оценка за симетричност. Анализират се перивентрикуларните области и периферните части на хемисферите (мозъчната кора). Лезии като тумор, васкуларна малформация, посттравматични промени също трябва да бъдат изключени. Тези находки могат да бъдат инцидентни или да са епилептогенен субстрат (с или без наличие на ХС). Все още продължават да съществуват различия не само в протоколите на отделните центрове за лечение на епилепсията, а и в методите и схемите на интерпретация на образите.

1.7. Неврохирургично лечение

Неврохирургично лечение се провежда при около 10-15% от епилептично болните: при терапевтично резистентни форми, уточнена епилептогенна зона, локализирана в „тиха“ корова област и липса на контраиндикации [Engel и съавт., 2003]. Този вид лечение се предприема след предварителна мултидисциплинарна оценка на базата на извършени прехирургични изследвания по протокол [Миланов 2011]. Счита се, че оперативното отстраняване на цялата видима на МР лезия би довело до свободен от пристъпи по-нататъшен живот, но това не винаги е така. Понякога в случаи на парциална резекция поради локализация в елоквентната кора също се постига пълен контрол над пристъпите. По-комплицирани са случаите, при които независимо от пълната резекция на лезията епилептичните пристъпи продължават. Най-често това се наблюдава при кортикалните дисплазии и травматичната епилепсия. Обяснението е, че най-често кортикалната дисплазия е само „върхът на айсберга“ и околната тъкан също е променена, но в по-малка степен и е негативна на МР [Rosenow и Luders 2001].

Метод на избор за образна диагностика при пациенти с фокална епилепсия е магнитният резонанс. Индикациите за МР са точно определени, но все още съществуват различия при протоколите на изследване и по отношение честотата на установимите патологични находки при пациенти с фармакорезистентна фокална епилепсия. При негативни МР находки хибридните методи- ПЕТ/КТ и сливане на

образите с МР идентифицират епилептогенната зона, което е необходимо за преценка и планиране на хирургично лечение.

2. Наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс

2.1. *Наследствена фокална епилепсия*

Генетичните фактори участват в патогенезата на около 47% от епилепсиите [Sander 2007]. При по-голямата част от идиопатичните (генетични) епилепсии, унаследяването е комплексно и различни гени оказват малък ефект в комбинация с фактори на околната среда. Малък е броя на епилептични синдроми, които се унаследяват моногенно, като те съставляват около 2% от всички пациенти с идиопатична епилепсия [Weber и Lerche 2008]. През последното десетилетие са идентифицирани различни парциални епилептични синдрома, унаследяващи се автозомно доминантно (АД), включени в предложението за нова класификация на ILAE [Engel 2001; Berg и съавт., 2010]. Това са АД нощна епилепсия на фронталния лоб (нормален МР) [Scheffer и съавт., 1994; Combi и съавт., 2004], АД фокална епилепсия със слухови симптоми, фамилна мезиална темпорална епилепсия, фамилната окципитотемпорална епилепсия, фамилната фокална епилепсия с променливи огнища и фокалната епилепсия с перицентрални спайкове.

Диагностицирането на фамилните фокални епилепсии е важно за клиничната практика и може да повлияе на терапията на конкретния пациент и на прогнозата на заболяването [Picard и съавт., 2000]. Проведените до момента генетични изследвания, доказват генетичната хетерогенност на фамилните фокални епилепсии и необходимостта от нови изследвания за по-пълното идентифициране на гените, както и на други негенетични фактори, обуславящи развитието на даден епилептичен фенотип. Фамилните епилепсии на темпоралния дял се разделят на два типа в зависимост от семиологията на пристъпите, генетичните и МР характеристики- латерална темпоралнодялова епилепсия (ФЛТДЕ, FLTLE, наречена още АД фокална епилепсия със слухови симптоми) и мезиална темпоралнодялова епилепсия (ФМТДЕ, FMTLE). Тези два типа са включени в предложената от ILAE нова класификация на

эпилептичните синдроми [Berg и съавт., 2010]. ФЛТДЕ е бенигнен епилептичен синдром като при повечето пациенти МР изследването е нормално. При проучването на бразилска фамилия се установяват малформации в латералните части на темпоралния дял при около 53% от засегнатите индивиди с дисгенезия на латералните темпорални гируси (вкл. при асимптомните носители на мутацията) [Kobayashi, и съавт., 2003]. Левият темпорален дял на тези пациенти изглежда уголемен и понякога се установява протрузия на мозъчния паренхим латерално (енцефалоцеле подобно). Все още не е известно значението на тези структурни аномалии за епилептогенезата.

Tessa и съавт. (2007) установяват фракционирана анизотропия в левия латерален темпорален кортекс при voxel-based анализ на дифузионен МР при осем пациента с АДЛТЕ, което предполага наличието на кортикална малформация. Синдромът се унаследява автозомно-доминантно с непълна пенетрантност [Michelucci и съавт., 2003]. При около 50% от фамилията е установена мутация в LGI1 гена, локализиран в дългото рамо на 10 хромозома [Michelucci и съавт., 2003; Berkovic и съавт., 2004].

Фамилната мезиална темпоралнодялова епилепсия е описана за първи път от Berkovic и съавт. през 1994 г. като бенигнен епилептичен синдром. В последствие се откриват фамилии с не толкова доброкачествено протичане на епилепсията и предшествващи усложнени фебрилни гърчове, както и изразена хипокампадна склероза. ФМТДЕ се разделя на три основни групи- бенигнена (МР изследването е нормално [Hedera и съавт., 2007]), ФМТДЕ асоциирана с ХС [Kobayashi и съавт., 2003] и ФМТДЕ, асоциирана с фебрилни пристъпи, без ХС [Depoindt и съавт., 2002].

В България Angelicheva, Tournev и съавт. (2009) изследват фамилна темпоралнодялова епилепсия съчетана с лекостепенен интелектуален дефицит. Унаследяването е АД. Заболяването се проявява с комплексни парциални пристъпи и честа вторична генерализация. Идентифициран е нов локус в 5q31.3-q32.

В България са проведени изследвания и на фамилия пациенти с АД епилепсия с произход мезиален темпорален дял [Azmanov и съавт., 2011]. Установен е нов фокус в хромозома 7p21.3, който е специфичен за фамилията.

При ФМТДЕ асоциирана с ХС са чести комплексните парциални пристъпи. При МР се установява различна по степен хипокампадна склероза дори и при асимптомните членове на засегнатите фамилии [Kobayashi и съавт., 2002]. При пациенти с

рефрактерни на лечение епилептични пристъпи ХС е най-изразена и се среща най-често [Kobayashi и съавт., 2003]. Наличието на МР данни за ХС както при асимптомни така при болни членове на фамилията предполагат възможността за унаследяване на тези патологични промени без задължително да се развива епилепсия [Kobayashi и съавт., 2002]. При 29% от болните се срещат рефрактерни пристъпи [Kobayashi и съавт., 2003]. До момента единственият идентифициран кандидат локус е картиран върху хромозома 18p11.31 при една фамилия с мезиална темпорално-дялова епилепсия и хипокампадна склероза [Maurer-Morelli и съавт., 2012].

През 2001 година Vaulas и съавт. описват френска фамилия с темпорално-дялова епилепсия, асоциирана с фебрилни гърчове, без МР данни за хипокампадна склероза. Подобен фенотип е описан по-късно от Claes и съавт. (2004) при друга фамилия. Унаследяването е автозомно доминантно с 80 % пенетрантност, като е налице и изразена фенотипна хетерогенност. Прогнозата обикновено е добра, но са описани и единични пациенти с медикаментозно-резистентни пристъпи [Claes и съавт., 2004].

Автозомно-доминантна роландова епилепсия с речева диспраксия е описана за първи път от Sheffer и съавт. (1995). Генетичната основа на синдрома не е напълно изяснена.

2.2. Генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс

Генетичната епилепсия с фебрилни гърчове + (ГЕФГ+), известна преди като генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс, е фамилен епилептичен синдром с начало в детска възраст и хетерогенен фенотип с изразени интра- и интер-фамилни вариации. Описана е за първи път през 1997 година при австралийска фамилия с различен по тежест фенотип, вариращ от фебрилни гърчове, през генерализирани епилепсии до най-тежкия спектър на синдрома (миоклонично-астатична епилепсия и синдром на Dravet) [Scheffer и Berkovic 1997]. По-късно семейства с ГЕФГ+ са описани по целия свят, включително Сърбия, България, Тунис, Южна Америка и много азиатски държави [Pineda-Trujillo и съавт., 2005; Иванов и съавт., 2005; Търнев и съавт., 2007]. Понастоящем са идентифицирани мутации в няколко гена. Описани са общо четири различни мутации в SCN1B гена. Най-често откриваните мутации при ГЕФГ+ са в SCN1A гена. Понастоящем са установени над 200 различни мутации в

SCN1A гена, предимно погрешносмислени мутации [Zuberi и съавт., 2011]. Мутациите са асоциирани с пълния спектър на ГЕФГ+ фенотипа: миоклонично-астатична епилепсия, синдром на Dravet, парциални пристъпи, фебрилни гърчове, фебрилни гърчове плюс и други типове генерализирани епилептични пристъпи. Описаните гени и мутации се идентифицират само при 20% от големите фамилии с ГЕФГ+, като 10% от тях са мутации в SCN1A гена [Wallace и съавт., 2001]. Това означава че все още има много главни гени, които предстои да бъдат открити.

Магнитнорезонансното изследване на главен мозък почти винаги е нормално. В случаите с парциални пристъпи, както бе отбелязано по-горе, може да има хипокампадна склероза, но при тях винаги е налице предшестваща анамнеза за фебрилни гърчове [Kimura и съавт., 2005]. При синдромът на Dravet, който е част от фенотипния спектър на генетичната епилепсия с фебрилни гърчове плюс МРТ изследването обикновено е нормално, рядко се откриват неспецифични промени като лека локална или генерализирана корова атрофия.

3. СИНДРОМ НА КОНГЕНИТАЛНА КАТАРАКТА, ЛИЦЕВ ДИСМОРФИЗЪМ, НЕВРОПАТИЯ

3.1. Етиология и патогенеза

Синдромът конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия е комплексно генетично заболяване с автозомно-рецесивен тип на унаследяване. Заболяването е типично за ромския етнос, като за първи път е описано от Търнев И. и сътр. при българските роми [Tournev и съавт., 1999; Търнев И. и съавт., 2005]. Последващите години Varon и съавт. (2003) и Morag и съавт. (2004) установяват случаи и при пациенти от ромски произход от други европейски страни, както и при имигранти в Германия, Италия, Австрия и САЩ. Честотата достига 1% до 7% сред копанарите. Търнев и съавт. (2001) установяват, че пациентите са хомозиготни по отношение на мутация в STDP1- гена, локализиран върху 18q хромозома [Tournev и съавт., 2001]. През 2003г колективът на Varon доказва, че генът кодира протеин-фосфатаза, чийто единствен известен субстрат е РНК полимеразата II. Количеството на тази протеин-фосфатаза е ключов механизъм за регулация на генната експресия. Заболяването се

причислява към групата на транскрипционните синдроми и е единственият известен до момента дефект, директно засягащ РНК–полимераза II медираната генна експресия.

3.2. Клинична картина

Основните клинични характеристики на заболяването описани от Tournev и съавт. (1999) са: вродени двустранни катаракти, микрокорнея, лицев дисморфизъм, първична хипомиелинизация на периферните нерви, изоставане в умственото развитие, хипогонадизъм и нисък ръст. Психомоторното развитие е забавено, като се установява когнитивно функциониране в рамките на граничен интелект-лека умствена изостаналост. Основният неврологичен дефицит се проявява като симетрична дистална периферна предимно моторна невропатия, прогресираща с възрастта до тежка инвалидизация [Tournev и съавт., 1999]. Хистологично изследване на биопсичен материал от периферен нерв установява първична хипомиелинизация с последваща демиелинизация/ ремиелинизация и аксонална дегенерация на нервите, прогресиращи с възрастта. Измененията в ЦНС се характеризират със засягане на кортикоспиналните пътища с двустранни патологични рефлексии от групата на екстензорно-тоничните, хореични хиперкинезии, лека атаксия, умствено изоставане, неизяснен когнитивен дефицит. Някои от пациентите имат и церебеларно засягане. ЕЕГ изследването установява дифузна бавновълнова активност. Диагнозата на заболяването е клинична и се подкрепя от резултатите от електрофизиологичното изследване и МР. Дефинитивната диагноза е молекулярна- генетично изследване.

3.3. Образна диагностика

Сравнително малко проучвания са правени върху МР находките в ЦНС при пациенти с ККЛДН. Първоначалните изследвания установяват МР находки при 16 от 17 пациенти [Tournev и съавт., 1999; Tournev 2001]. Най-честите находки са дифузна церебрална и спинална атрофия, дилатация на латералните вентрикули, изтъняване на корпус калозум. При някои от пациентите се наблюдава и атрофия на продълговатия мозък. Измененията са по-изявени с напредване на възрастта. При някои от децата с това заболяване МР находката е нормална. Не толкова честа находка са хиперинтенсните на

T2 и FLAIR секвенциите изменения в бялото мозъчно вещество перивентрикулярно. По-рядко се наблюдава и малкомозъчна атрофия. При двама пациенти Търнев и Гергелчева (2005) описват преобладаващо засягане на фронталните дялове. МР на главен мозък при 4 деца с ККЛДН на възраст от 5 месеца до 15 години установява патологични промени у три. Измененията се характеризират с церебрална, церебеларна атрофия, изоставане в миелинизацията и атрофия на цервикалния миелон.

При едно друго проучване Kalaydjieva и съавт. (2005) не установяват промени при стандартно проведен магнитен резонанс. Но на diffusion tensor МР се демонстрира аксонална загуба във вермиса и продълговатия мозък.

Последните години в България се провеждат изследвания на когнитивен, психологичен и поведенчески профил на пациентите с конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия синдром в зависимост от възрастта и структурните промени в ЦНС при МР [Чамова 2011; Златарева 2012]. Чамова (2012) установява, че по-тежките промени на МРТ, оценени чрез модифицираната скала на Eichler и съавт. (2009) са свързани със значимо по-тежко засягане на вербалната памет.

4. МИОТОНИЧНА ДИСТРОФИЯ ТИП 1 И ТИП 2

Миотоничните дистрофии тип 1 (МД 1, болест на Steinert) и тип 2 (PROMM) са генетични мултисистемни заболявания с автозомно-доминантен тип на унаследяване и непълна пенетрантност. Клиничната презентация се състои в миотонични феномени, прогресираща мускулна слабост и атрофия, катаракта, кардиомиопатия, гонадна атрофия и когнитивни нарушения. При болестта на Steinert (МД 1) е по-типична слабостта на дисталните мускули, докато при PROMM (МД 2) клиничната картина е по-лека и се засягат преобладаващо проксималните мускули. Честотата на МД 1 е 1/20 000. МД 2 се среща преобладаващо в страните от северна Европа и Германия, където болестността е близка до тази при МД 1 [Machuca-Tzili и съавт., 2005]. Съществуват четири форми на болестта на Steinert, разграничени според началото и тежестта на клиничната симптоматика [Harper 2004]: конгенитална (около 14% от пациентите с МД тип 1), детска, класическа и лека. Основна особеност, отличаваща МД 2 от МД тип 1 е липсата на конгенитална форма.

4.1. Етиология и патогенеза

МД 1 се обуславя от нестабилни мутации на dystrophy myotonic protein kinase (DMPK) гена, локализиран върху 19q13.3 хромозома. Brook и съавт. (1992) установяват амплификация на тринуклеотидни CTG-повторения в DMPK-гена. Нормално броят на тези повторения варира между 5 и 37. При брой над 50 настъпва клинична изява на заболяването. Установено е, че колкото е по-голям е този брой, толкова по-рано започва и по-тежко протича заболяването. Наблюдава се антиципацията- по-ранно начало и по-тежка клинична изява във всяко следващо поколение, поради увеличаването на CTG-повторенията в поколенията [Modoni и съавт., 2004]. Установява се по-тежка клинична изява, ако генът се унаследи от майката. Генът при МД 1 кодира протеин киназа, локализирана в специфични клетъчни структури на скелетната, сърдечната мускулатура и невроните, асоциирани с междуклетъчната проводимост и предаването на импулсите [Harper 2004].

МД 2 се обуславя от експанзия на CCTG- нуклеотидни повторения в интрон 1 на ZNF9 (Zinc Finger protein 9) гена [Liquori и съавт., 2001; Modoni и съавт., 2004]. Клиничната картина при PROMM е по-лека, но броят на амплификациите може да достигне от 75 до 11 000. Миотоничните дистрофии са първият пример за РНК медирано заболяване- образува се мутантна иРНК с директен токсичен ефект върху клетките [Osborne и Thornton 2006] главно в мускулите и мозъка. МД тип 1 се причислява към генетично детерминирани таупатии [de Leon и Cisneros 2008]. Независимо от факта, че различни генни локуси са отговорни за двете форми на миотонична дистрофия, фенотипът им е сходен.

4.2. Патоанатомични промени в ЦНС

Патоанатомично най-типични са неврофибрилерните дегенерации, лезиите на подкоровото бяло мозъчно вещество, с увреждане на миелиновите обвивки при относително запазени аксони, както и коровата атрофия [Di Costanzo и съавт., 2001; Di Costanzo и съавт., 2002]. За пациенти с конгенитална форма на МД 1 по-типични са коровата атрофия, хипоплазия на corpus callosum и вентрикуломегалията [Di Costanzo

и съавт., 2002]. Тенденцията за симетрично сливане на лезиите на бялото мозъчно вещество и прогресираща вентрикуломегалия, която по своята тежест корелира с продължителността на заболяването, предполагат бавно прогресиращ процес на демиелинизация [Di Costanzo и съавт., 2002; D'Angelo и Bresolin 2006]. Той е възможно да е вследствие на нарушен процес на образуване на миелиновите обвивки по време на феталното развитие. Неврофибрилерните дегенерации се откриват в лимбичната система, мозъчния ствол, хипокампуса, енториналния кортекс и в темпоралните корови зони [Modoni и съавт., 2008].

4.3. Клинична картина при отделните форми на болестта на МД тип 1

Леката форма се характеризира клинически с катаракта, минимален до липсващ мускулен дефицит или захарен диабет. СТГ повторенията са между 50 и 150 [Machuca-Tzili и съавт., 2005].

При класическата форма началото е към 20-30, по-рядко след 40 годишна възраст. Броят на тринуклеотидните повторения е 300-1000. Прогресията е сравнително бавна. Характеризира се с миотонични прояви, мускулната слабост и атрофия в лицевите мускули и дисталните части на крайниците. Засягат се очите, диафрагмата, сърдечносъдовата (ССС) и гастроинтестиналната система [Harper 2004].

При миотоничната дистрофия на ранното детство началото е между 1 и 10 години. Децата са с нормално пре- и постнатално развитие през първата година, като патологичните отклонения (генерализирана мускулна слабост, засягаща основно лицето и дисталните части на крайниците) се установяват около прохождането. Водещ е когнитивния дефицит. Чести са проявите от страна на ССС с риск от внезапна сърдечна смърт [Machuca-Tzili и съавт., 2005].

Конгениталната форма се наблюдава по-често при новородените от майки с МД. Броят на СТГ- повторенията надхвърля 1500. Тази форма е летална в около 16% от случаите. При раждането се установява лицева диплегия, генерализирана слабост, хипотония и респираторен дистрес [Harper 2004]. Моторното развитие на тези деца е забавено. До 11-годишна възраст се появяват клинически и миотоничните феномени.

50-60% от децата са с умствено изоставане. Още при раждането се установява мозъчна атрофия, хипотрофия на corpus callosum и вентрикулна дилатация.

Клиничната картина при PROMM е сходна, но по-лека от тази при класическата форма на МД 1, с миотония, мускулна дистрофия, катаракта, диабет, ритъмни и проводни нарушения. Дистрофията засяга основно проксималните мускули, не се асоциира с тежки атрофии на мускулите на лицето и предмишниците. Антиципацията е много по-слабо изразена в сравнение с МД 1 [Machuca-Tzili и съавт., 2005].

Когнитивни нарушения: При пациенти с болестта на Steinert измененията могат да варират от умствено изоставане при конгениталната форма до специфични когнитивни и поведенчески нарушения, чести при класическите форми [Modoni и съавт., 2004]. При PROMM проявите от страна на ЦНС са по-слабо проучени.

Съществуват различни теории по отношение на това дали когнитивните нарушения, че са с прогресиращ или непрогресиращ характер. Противоречиви са данните по отношение на факта дали когнитивният дефицит при класическата форма е резултат на дегенеративен процес [Annane и съавт., 1998]. Умствено изоставане с непрогресиращ характер се наблюдава при конгениталната форма [Harper 2004; Modoni и съавт., 2004]. При деца с тази форма се установяват мозъчна атрофия, хипоплазия на corpus callosum и вентрикулна дилатация още след раждането, които корелират с тежестта на умствено [Кио и съавт., 2005]. Според проучванията на Martinello (1999) съвкупността от мускулно засягане, ментална ретардация и МРТ находката обуславят възможността конгениталната форма на МД 1 да се отнесе към миоенцефалопатиите. Все още не е ясно дали спектърът на когнитивните нарушения при МД тип 2 е сходен с тези при болестта на Steinert [Meola и съавт., 2003].

Според изследванията на D'Angelo (2006) когнитивните абнормности не корелират с промените в МРТ находката. Диагнозата на заболяването е клинична и се подкрепя от резултатите от електрофизиологичното изследване и МР. Дефинитивната диагноза е молекулярна-генетично изследване.

В България проучвания за генотип-фенотипните корелации и когнитивните нарушения при пациенти с МД тип 1 и 2 са проведени от Чамова (2012).

4.4. Образна диагностика

Измененията в главния мозък могат да бъдат представени чрез МР и функционални невроизобразяващи методи- еднофотонна емисионна компютърна томография, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) и позитронна емисионна компютърна томография. Кортикалната атрофия, дилатацията на вентрикулите, хиперинтенсните фокуси в бялото мозъчно вещество, неспецифични или в предната част на темпоралните дялове са най-честите находки, описани при пациенти с МД 1. Въпреки големия брой на съобщенията, честотата, локализацията и морфологията на тези МР находки и връзката им с началото и продължителността на заболяването, невромускулния статус и генетичното състояние остават твърде противоречиви [Abe и съавт., 1994; Corsi и съавт., 1994; Damian и съавт., 1994; Bachmann и съавт., 1996; Miaux и съавт., 1997; Ogata и съавт., 1998; Chang и съавт., 1998; Martinello и съавт., 1999; Di Costanzo и съавт., 2002; Kassubek и съавт., 2003; Antonini и съавт., 2004; Kornblum и съавт., 2004; Kuo и съавт., 2005; Vielhaber и съавт., 2006; Kuo и съавт., 2008]. Различни промени в ЦНС са описани и при МД 2, но всички автори са единодушни, че степента на мозъчна атрофия и площта на хиперинтенсните фокуси в бялото вещество са значително по-малки в сравнение с МД1 [Hund и съавт., 1997; Meola и съавт., 1999; Kassubek и съавт., 2003; Meola и съавт., 2003; Kornblum и съавт., 2004; Vielhaber и съавт., 2006].

Romeo и съавт. (2010) установяват голяма честота на хиперинтенсните фокуси в бялото вещество при пациенти с МД 1 (80%) като половината от тези болни са с дифузни и почти симетрично промени темпорополарно и инсуларно, както и в предходните проучвания. Но проучването установява, че тези МР находки не показват корелация с СТГ експанзията нито със специфични когнитивните промени. Въпреки това СТГ експанзията корелира с дифузните субкортикални промени, особено във фронталния дял. Авторите предполагат съществуването на поне два вида лезии при МД1 пациентите: в предната част на темпоралния дял и инсулата и разположени извън тези зони. Първият тип изменения се предполага, че са получени във феталния период, те са вродени и са свързани с нарушена миграция и матурация на невроните, което не оказва значимо влияние на когнитивния профил. Вторият тип изменения в бялото вещество са свързани с възрастта, което е в подкрепа на разглеждането на МД1 като прогерично заболяване [Romeo, Pegoraro et al. 2010]. Измененията при МД 2 са по-леки- несиметрично е ангажирано субкортикалното бяло вещество. Измененията не са

дифузни и не е описано засягане на предната част на темпоралните дялове. Същите автори доказват, че SPECT е по-малко специфичен за МД в сравнение с МР.

Магнитно резонансните находки при пациенти с МД тип I се проучват от колективите на Di Costanzo (2002) и Kassubek (2003). Те установяват корова атрофия, промени в подкоровото бяло мозъчно вещество по типа на демиелинизации, основно във фронталните дялове и предните части на темпоралните дялове, калцификати в базалните ганглии. Според Di Costanzo и съавт. (2002) за пациенти с конгенитална форма на МД 1 по-типични са коровата атрофия, хипоплазия на corpus callosum и вентрикуломегалията. Лезии в подкоровото бяло мозъчно вещество при тези пациенти се откриват в по-напреднала възраст. Куо и съавт. (2005) намират за характерни за заболяването хиперинтензните лезии в бялото вещество краниодорзално от тригонума. Изследванията на Bachmann и съавт. (1996) и Kornblum и съавт. (2004) при класическата форма на болестта на Steinert установяват, че по-характерни са хиперинтензните на T2 секвенцията зони, разположени подкорово темпорално, фронтално и перивентрикуларно. При изследване на мозъчния паренхим на болни от МД 1 и МД 2 на 3D T1W секвенции се установява, че при болестта на Steinert мозъчната атрофия е много по-тежко изразена в сравнение със съответни по възраст здрави контроли. При болни с PROMM тези изменения са по-слабо изразени и съществува тясна корелация с възрастта на пациентите, което е типично и за здравите контроли [Romeo и съавт. 2010].

Meola и съавт. (1999) провеждат SPECT и PET изследвания на мозъка на пациенти с МД 1 и установяват двустранно намалена перфузия и редуциран глюкозен метаболизъм в нуклеус каудатус и таламус, горен мезиален фронтален кортекс, преден цингуларен, орбитофронтален, ретроспленниален кортекс, темпоропариеталните дялове.

Магнитният резонанс е метод на избор за образна диагностика при пациенти с редки наследствени неврологични заболявания. Сравнително малко проучвания са правени върху находките в ЦНС при пациенти с ККЛДН и все още не са проследявани чрез МР изменененията в главния мозък. Противоречиви са данните по отношение на честотата, локализацията и морфологията на МР находките при МД1 и МД2 и връзката с началото и продължителността на заболяването, невромускулния статус и генетичното състояние. Изложените по-горе литературни данни обясняват необходимостта от продължаване на проучването на МР находките и проследяване на по-големи групи пациенти.

5. Изводи от обзора на литературата

Фокалните епилепсии съставляват до 60% от всички епилепсии. От **симптоматичните фокални** епилепсии най-честа е **темпоралнодяловата**. Около 30% от пациентите с фокална епилепсия са терапевтично резистентни. Чрез магнитен резонанс при тях се откриват все повече лезии, подходящи за хирургично лечение. При всеки отделен пациент е необходимо да се изясни **локализацията на епилептогенната зона и етиологията**. Образната диагностика има важна роля за изясняване на тези въпроси. **Магнитният резонанс (МР) е метод на избор за образна диагностика при пациенти с епилепсия**. Необходима е корелация на МР установената структурна лезия с клиничните и ЕЕГ данни, за да се избегне фалшиво положителната локализация на епилептогенния субстрат.

Противоречиви са данните за честотата на структурните лезии при пациенти с резистентна на терапия епилепсия. Все още не е утвърден единен протокол за МР изследване на пациенти с фокална епилепсия. Различни са и методите на интерпретация на образите.

При негативни МР находки при пациентите с медикаментозно резистентна епилепсия се използват хибридните методи- ПЕТ/КТ и сливане на образите с МР за идентифициране на епилептогенната зона, което е необходимо за преценка и планиране на хирургично лечение. Все още не съществува единен стандартен мултимодален протокол за изследване на тези пациенти, както и при несигурна МР находка. В тези случаи функционалните изследвания доставят необходимата информация за латерализация на засегнатата хемисфера и локализация на епилептичния фокус.

Продължават проучванията върху ролята на отделните неинвазивни методи (ПЕТ/КТ самостоятелно или в корегистрация с МР) за латерализация и локализация. Последните години локализацията на епилептичния фокус продължава да е предизвикателство в случаите на негативен МР, билатерална темпорална епилепсия и екстратемпорална епилепсия. Различия съществуват и в данните по отношение на чувствителността на ПЕТ/КТ при пациенти с нормален МР образ. Проблем представлява и определянето на

эпилептогенната зона в случаите на установена чрез магнитен резонанс двойна или множествена патология, когато са необходими допълнителни изследвания като ПЕТ/КТ.

Генетичните фактори участват в патогенезата на около 47% от епилепсиите. Диагностицирането на фамилен фокален епилепсия е важно за клиничната практика, т.к. може да повлияе на терапията на конкретния пациент и на прогнозата на заболяването. Проведените до момента генетични изследвания, доказват генетичната хетерогенност на фамилен фокален епилепсия и необходимостта от нови изследвания за по-пълното идентифициране на гените, отговорни за развитието на даден епилептичен фенотип. В България също са извършени проучвания за фенотипизиране на фамилен фокален епилепсия като са идентифицирани нови локуси. Образната диагностика на пациентите с наследствена фокална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс би била полезна при фенотипизиране на пациентите за причисляването на пациентите към вече известни синдроми, както и за идентифициране на нови форми на епилепсия.

Сравнително малко проучвания са правени върху МР находките в главния и гръбначния мозък при пациенти с ККЛДН като сериите с пациенти са малки. Най-честите находки 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. Не толкова честа находка са хиперинтенсните на T2 и FLAIR секвенциите изменения в бялото мозъчно вещество перивентрикулярно. Не са проведени лонгитудинални проучвания за динамиката на измененията и не е прилагана скала или система за оценка на находките.

Промените в главния мозък на пациенти с миотонична дистрофия тип 1 са били обект на множество клинични и неврорентгенологични проучвания. Кортикалната атрофия, дилатацията на вентрикулите, хиперинтенсните фокуси в бялото мозъчно вещество, неспецифични или в предната част на темпоралните дялове са най-честите находки, описани при пациенти с МД 1. Въпреки големия брой проучвания, честотата, локализацията и морфологията на тези МР находки и връзката с началото и продължителността на заболяването, невромускулния статус и генетичното състояние са твърде противоречиви. В България е проведено едно проучване за генотип-

фенотипните корелации и когнитивните нарушения при пациенти с ККЛДН и при МД тип 1 и 2.

II. 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

III. КОНТИНГЕНТ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

1. КОНТИНГЕНТ

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 пациента със симптоматична фокална епилепсия. Пациентите са на възраст от 0г. до 73г., средна възраст 19.30 ± 1.03 г, ($SD = 16.837$). Изследваните са амбулаторни пациенти с епилепсия, насочени от невролози, неврохирурзи или педиатри за установяване на структурни аномалии в главния мозък. Пациентите над 18г. или техните родители са

подписали информирано съгласие за провеждане на изследването. В проучването са включени пациенти, отговарящи на следните критерии

Включващи критерии:

1. Амбулаторни пациенти
2. С клинично потвърдена епилепсия
3. Анамнестични, клинични и/или електроенцефалографски данни за фокална епилепсия
4. Пациенти, чиито аксиални и коронарни МР образи са симетрични

Изключващи критерии:

1. Пациенти, без поставена диагноза епилепсия
2. Пациенти с генерализирана епилепсия
3. Пациенти с фебрилни гърчове
4. Пациенти с бенигна Роландова епилепсия
5. Пациенти с идиопатична окципитална епилепсия
6. Пациенти, чиито МР образи са асиметрични или със значими двигателни артефакти

1.1.2. Пациенти с резистентна симптоматична фокална епилепсия, 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. Всички пациенти над 18г. са попълнили и подписали информирано съгласие за провеждане на ПЕТ/КТ изследване. Писменото съгласие е получено след подробно запознаване с начина на провеждане на изследването и отговаряне на въпроси за изключване на противопоказанията. За децата (под 18г.) родителите или настойниците са попълнили и подписали информираното съгласие.

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

Магнитнорезонансна томография на главен мозък е проведена при 38 пациенти с генетична епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс, които принадлежат към различни фамилии. При всички пациенти е поставена клинично диагноза епилепсия, проведено е електроенцефалографско изследване и генетичен анализ. Всички пациенти над 18г. са попълнили и подписали информирано съгласие за провеждане на магнитнорезонансно изследване. Писменото съгласие е получено след подробно запознаване с начина на провеждане на изследването и отговаряне на въпроси за изключване на противопоказанията, свързани с магнитното поле. За децата (под 18г.) родителите или настойниците са попълнили и подписали информираното съгласие.

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 конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия. Преди провеждане на изследването е подписано информирано съгласие от пациентите или техните родители.

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. Всички пациенти над 18г. са попълнили и подписали информирано съгласие за провеждане на магнитнорезонансно изследване. Писменото съгласие е получено след подробно запознаване с начина на провеждане на изследването и отговаряне на въпроси за

изключване на противопоказанията. За пациенти под 18г. родителите или настойниците са попълнили и подписали информираното съгласие.

2. МЕТОДИ

2.1. *Методи на изследване на пациенти със симптоматична фокална епилепсия*

2.1.1. Структурни образни методи – Магнитен резонанс

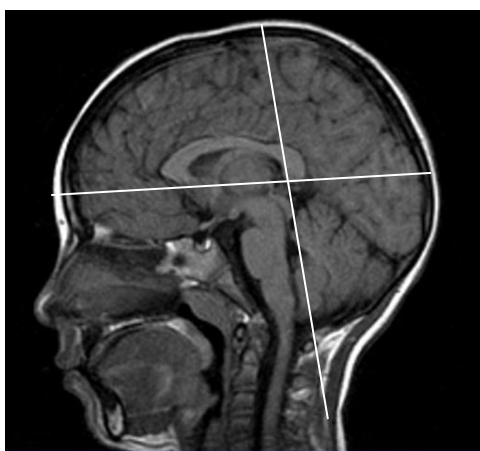
Магнитният резонанс е проведен на апарат с висока напрегнатост на полето. Двеста тридесет и осем пациента са изследвани на апарат 1.5T Signa Excite General Electric Medical System, Milwaukee, USA, а при 30 деца изследването е проведено на 1.5T Philips Intera Achieva, Best, The Netherlands (Department 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, което е необходимо и задължително условие при изследване на пациенти с епилепсия. Симетричността в образите осигурява по-голяма степен на сигурност при оценка на различията в размерите на контралатералните структури, особено важно за пациенти с темпоралнодялова епилепсия. В протоколите, които използвахме са приложени следните секвенции - T1 в сагитална равнина, T1 FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) в сагитална равнина, T2 FLAIR в коронарна равнина, 3D SPGR (Spoiled Gradient Echo) в коронарна равнина, T2 в коронарна равнина.

След запознаване с наличната медицинска документация са използвани различни протоколи в зависимост от клиничната диагноза, наличието на предшествващи заболявания или понесени оперативни интервенции на главния мозък. Ключов момент

за решението за позициониране и ориентиране на аксиалните и коронарните срезове е топиката на огнището (според семиологичните и ЕЕГ данните).

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). Коронарните FLAIR срезове при същата група болни са позиционирани паралелно на ствола, но коронарните T2 срезове са перпендикулярни на дългата ос на хипокампусите. На **фигура 1** е представена ориентацията на аксиалните срезове по линията предна-задна комисура и на коронарните FLAIR срезове паралелно на ствола.



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

В **таблица 1** са посочени използваните секвенции и параметрите на МР изследване.

Таблица 1. Технически параметри на изследване на пациенти с фокална епилепсия с огнище в моторната или сензорната кора или дорзалната част на фронталния лоб

Секвенция	T1SE	T2W FSE	T2 FLAIR	T2W FSE	3D SPGR
Равнина	сагитална	аксиална	коронарна	коронарна	коронарна
Ориентация на срезовете	Срединна линия	Предна/задна комисура	Паралелно на ствола	Перпендикулярно на хипокампуса	Паралелно на ствола
TR ms	450	3500	11000	3900	11
TE ms	22	102	140	102	5

TI ms	0	0	2200	0	450
Slice thickness/spacing (mm)	5.0/1	5/0	5/0	5/0	1.5/0
FOV (cm)	24	24	24	24	24
Matrix	256x256	512x256	256x192	512x256	320x224
Number of slices	19-22	20-28	24-28	24-28	116-124
Acquisition time (min)	1.43	1.40	3.41	1.48	6.13

Легенда: T1 SE – T1 Spin Echo, T2 FLAIR– T2 Fluid Attenuation Inversion recovery, T2W FSE – T2weighted Fast Spin Echo, 3D SPGR 3D Spoiled Gradient Echo, TR – време на репетиция, TE – ехо време, TI – време на инверсия, Slice thickness/spacing - дебелина на среза, разстояние между срезове, FOV – зрително поле, Matrix-матрица, Number of slices – брой срезове, Acquisition time– време за получаване на образите.

Протоколът на изследване при пациенти с **огнище в моторната или сензорната кора или дорзалната част на фронталния лоб** е систематизиран по-долу:

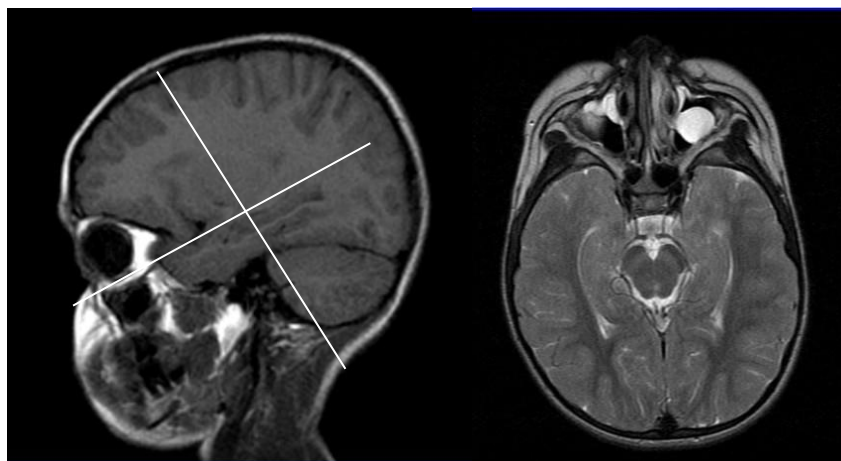
1. Sag T1W
2. Ax T2W според AC PC line
3. Cor FLAIR паралелно на мозъчния ствол
4. Cor T2W перпендикулярно на дългата ос на хипокампусите
5. Cor 3D SPGR тънки срезове, паралелно на мозъчния ствол
6. При пациенти с тумори или суспекция за нарушена кръвно-мозъчна бариера е приложена гадолиний-съдържаща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

При пациенти с фокална епилепсия и огнище, локализирано **темпорално или окципитално** 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)

Ориентацията на аксиалните срезове по дългата ос на хипокампуса осигурява по-точна оценка на всичките му части - глава, тяло и опашка на един или два последователни среза и дава възможност за сравнение с контралатералната страна при съмнение за атрофия. Коронарните срезове са ориентирани перпендикулярно на дългата ос на хипокампуса, за да се използва стандартен ъгъл на сечение на темпоралните структури.

На **фигура 2** представена 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 на който се оценяват отделните части на хипокампусите- глава, тяло и опашка

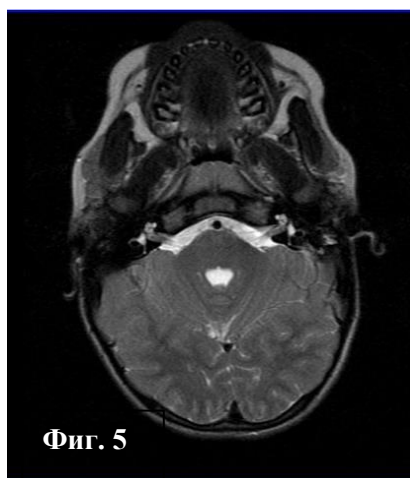
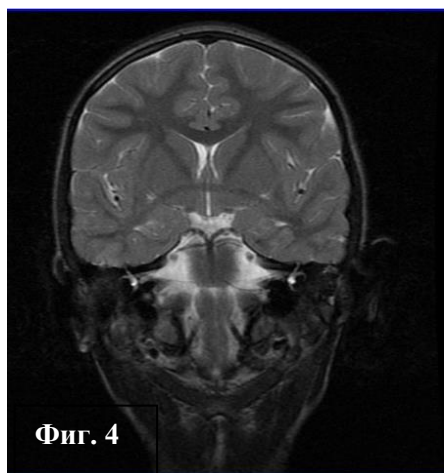


Фигура 2. Сагитален T1 FLAIR образ, ориентация на аксиални и коронарни срезове

Фигура 3 Аксиален T2W образ при пациент с нормален образ.

На **фигура 4, 5** са представени съответно коронарен и аксиален образ, които демонстрират симетричност на структурите вляво и вдясно. Едновременното визуализиране на вътрешните слухови канали се използва като критерий за оценка на

симетричността на образите. В проучването сме включили образи на пациенти, отговарящи на този критерий.



Фиг. 4. Коронарен T2 образ, **Фиг.5** Аксиален T2 образ. Симетричност на структурите

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.

В **таблица 2** са посочени използваните секвенции и параметрите на скениране

Таблица 2. Технически параметри на изследване на пациенти с фокална епилепсия с темпорално или окципитално огнище

Секвенция	T1FLAIR	T2 FLAIR	T2W FSE	3D SPGR	T2W FSE
Равнина	сагитална	коронарна	коронарна	коронарна	аксиална
Ориентация на срезове	Срединна линия	Перпендикулярно на хипокампуса	Перпендикулярно на хипокампуса	Перпендикулярно на хипокампуса	Дълга ос на хипокампуса
TR ms	2000	11000	3900	11	3500
TE ms	24	140	102	5	102
TI ms	750	2200	0	450	0

Sl. thickness/ spacing, mm	5.0/1	5/0	5/0	1.5/0	5/0
FOV (cm)	24	24	24	24	24
Matrix	256x256	256x192	512x256	320x224	512x256
Number of slices	19-22	24-28	24-28	116-124	20-28
Acquisition time (min)	0.38	3.41	1.48	6.13	1.40

Легенда: T1 FLAIR– T1 Fluid Attenuation Inversion recovery, T2 FLAIR – T2 Fluid Attenuation Inversion recovery, T2W FSE – T2weighted Fast Spin Echo, 3D SPGR 3D spoiled Gradient Echo, TR – време на репетиция, TE- ехо време, TI – време на инверсия, Sl. thickness/ spacing - дебелина на среза, разстояние между срезове, FOV – зрително поле, matrix –матрица, Number of slices – брой срезове, Acquisition time – време за получаване на образите.

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 вариант в развитието приехме непълната ротация на хипокампусите и асиметрията в размерите им. При пациенти, при които имаше съмнение за наличието на билатерална хипокампадна склероза поради липса на асиметрия в размерите и значителна билатерална редукция на хипокампусите наличието на повишен сигнална интензитет бе основанието за поставяне на тази диагноза. Тези пациенти бяха консултирани със специалисти от Chalfont Epilepsy Center, UK.

Наличието на малформации в кортикалното развитие бе установено след щателна оценка на сулкусите, гирусите, перивентрикуларните области, бялото мозъчно вещество, дебелината на сивото вещество и границите между сиво и бяло вещество. Поставянето на диагноза малформации в кортикалното развитие бе въз основа на типичните за всяка отделна нозология признаци при МР.

При пациенти с хипоксично-исхемична енцефалопатия групирането на находките извършихме според локализацията и типичните МР признаци. За разлика от тази група при всички пациенти с мозъчни тумори приложихме гадолиний-съдържаща контрастна материя за оценка на целостта на кръвно-мозъчната бариера, отношението към съседните структури и прецизно определяне на размерите.

При трима пациенти със синдром на Стърдж Вебер разполагахме с предходна компютърна томография, а при една пациентка контролно проведохме КТ поради отказ от страна на майката за извършване на повторен магнитен резонанс.

2.1.2. Функционални образни методи – ПЕТ/КТ

На 24 пациента с резистентна симптоматична фокална епилепсия е 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 ПЕТ/КТ скенер (16 срезов, Discovery, General Electric, GE Discovery). Изследването е проведено 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 60мин. 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 електрофизиологичните данни и съгласуване на мнението на тримата специалисти (по нуклеарна медицина, образна диагностика и неврохирургия).

При оценка на хипометаболитните зони е правено сравнение с контралатералната страна или съседната мозъчна тъкан. Оценките освен качествено са и полуколичествено и 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 1.5T 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 темпоралноядлов 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. Параметрите на скениране и ориентацията на срезове са представени в **таблица 3**.

Таблица 3. Технически параметри на изследване на пациенти със синдром ККЛДН

Секвенция	T1 SE	T2 FLAIR	T2W FSE	T2W FSE
Равнина	сагитална	коронарна	аксиална	коронарна
Ориентация на срезове	По срединна линия	Паралелно на ствола	По предна/задна комисура	Паралелно на ствола
TR ms	440- 620	9000-11000	3520-5000	3900
TE ms	9-14	120-140	106-115	102

TI ms	0	2200	0	0
Slice thickness/ spacing (mm)	5.0/1	5/0	5/0	5/0
FOV (cm)	24	24	24	24
Matrix	256x256	256x192	512x256	512x256
Number of slices	19-22	24-28	20-28	24-28
Acquisition time (min)	1.43	3.41	1.40	1.48

Легенда: T1 SE- T1 Spin Echo, T2 FLAIR- T2 Fluid Attenuation Inversion recovery, T2W FSE - T2weighted Fast Spin Echo, TR – време на репетиция, TE- ехо време, TI – време на инверсия, Slice thickness/ spacing - дебелина на среза, разстояние между срезове, FOV – зрително поле, matrix-матрица, Number of slices – брой срезове, Acquisition time- време за получаване на образите.

За анализ на МР находките са използвани аксиална T2W и коронарна FLAIR секвенция. Ориентацията на аксиалните срезове е по линията предна-задна комисура, а коронарните са перпендикулярни на аксиалните срезове. За оценка на МР находките приложихме точкова система, използвана при оценка на пациенти с метакроматична 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. Като от своя страна всяка област е разделена 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 0 точки – 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. Добавихме 3-та точка към оценката за общомозъчна атрофия с цел да градираме високостепенната дилатация на вентрикулите, която наблюдавахме при някои пациенти.

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. В **таблица 4** са представени параметрите на скениране и ориентацията на срезове на отделните секвенции.

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 конfluиращи, 3- дифузно ангажиране на фронтални, париетоокципитални, инфрастенториални, темпорални и инсуларни области. Лезиите в базалните ганглии са градиращи като 0- липсващи, 1 - една фокална лезия над 5мм, 2- повече от една лезия, 3- конfluиращи лезии. Оценяват се и двете хемисфери като минималния размер на лезиите е 3мм.

Таблица 4. Технически параметри на изследване на пациенти с миотонична дистрофия тип 1

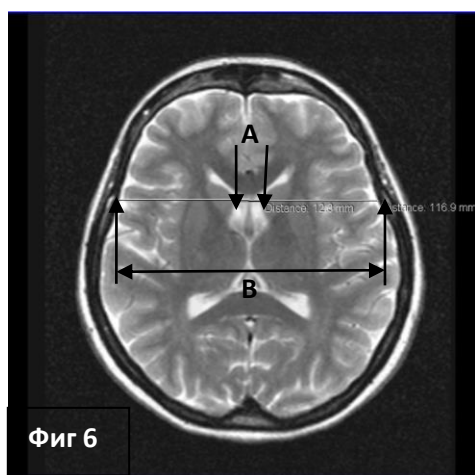
Секвенция	T1 SE	T2 FLAIR	T2W FSE
Равнина	сагитална	аксиална	аксиална
Ориентация на срезове	Срединна линия	Предна/задна комисура	Предна/задна комисура
TR ms	400	5000	4060-5000
TE ms	15-17	98-120	90

TI ms	0	2200	0
Slice thickness/spacing (mm)	4.0/0.8	5/1	5/1
FOV (cm)	24	24	24
Matrix	256x256	256x256	512x320
Number of slices	26-28	20-24	20-24
Acquisition time (min)	5.31	6.45	5.58

Легенда: T1 SE- T1 Spin Echo, T2 FLAIR- T2 Fluid Attenuation Inversion recovery, T2W TSE - T2 weighted Turbo Spin Echo, TR – време на репетиция, TE- ехо време, TI – време на инверсия, Slice thickness/ spacing - дебелина на среза, разстояние между срезове, FOV – зрително поле, matrix- матрица, Number of slices – брой срезове, Acquisition time- време за получаване на образите.

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 6 и 7** е представен начинът на измерване на индекса.



Фиг 6



Фиг 7

Фигура 6. Аксиален T2W образ. **Фигура 7.** аксиален FLAIR образ. Измерване на бикаудалния церебровентрикуларен индекс – 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 миотонична дистрофия тип 1

Използвана е Muscle Impairment Rating Scale (MIRS) – 5 степенна скала 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 проверена, кодирана и въведена в компютърна база данни за по-нататъшна статистическа групировка и анализ. Данните са въведени 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 статистически 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 категорийни 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.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

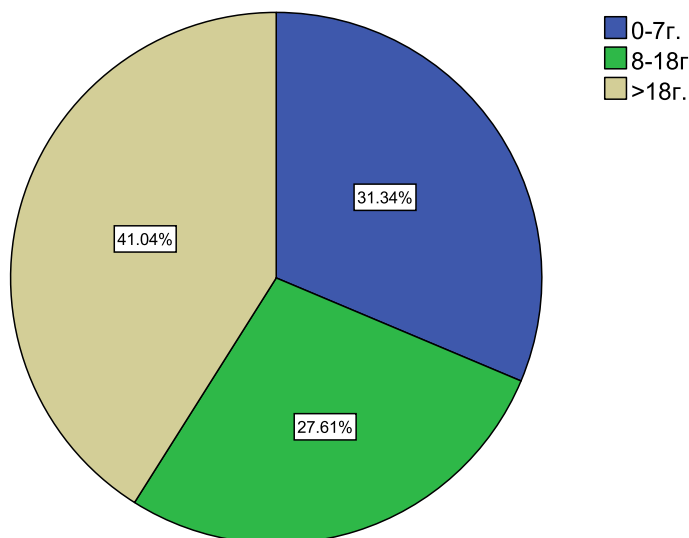
1. Образни изследвания на пациенти със симптоматична фокална епилепсия

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. 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 8**.

Разпределение на пациентите по възрастови групи



Фигура 8. Графично представяне на разпределението на пациентите по възрастови групи.

Наличието на патологична електроенцефалографска 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. Разпределението по този показател е представено в **таблица 5**. Разпределението дясно/ляво е относително равномерно: 47,1% имат латерализация вдясно, 51,9%- латерализация вляво. От таблицата се вижда, че най-голям относителен дял имат пациентите с темпорално огнище (n=97, 36,2% от всички пациенти, 46,6% от пациентите с ЕЕГ находка), следвани от пациенти с темпоропарияетално огнище (n=47, 17,5% от всички, съответно 22,6% от тези с ЕЕГ находка) и болни с огнище във фронталния дял (n=27, 10,1%, съответно 13%). Най-малък е процентът на изследваните при които огнището е установено окципитопарияетално или имат различни огнища. Общият брой пациенти с огнище, ангажиращо темпоралния дял самостоятелно или в комбинация със съседните дялове е 162 (60,45% от всички и 77,88% от пациентите с ЕЕГ находки).

Таблица 5. Характеристика на ЕЕГ находката

Латерализация	Брой (N)	%
Дясно	98	47,1
Ляво	108	51,9
Двустранно	1	0,5
Различни огнища	1	0,5
Общо	208	100
Локализация		
Темпорално	97	46,6
Темпоропариеално	47	22,6
Фронтално	27	13,0
Темпороокципитално	8	3,8
Окципитопариеално	1	0,5
Окципитално	5	2,4
Фронтотемпорално	10	4,8
Париеално	12	5,8
Различни огнища	1	0,5
Общо	208	100

В зависимост от семиологията на пристъпите и данните от проведената електроенцефалограма пациентите са групирани в две категории - с темпоралнодялова епилепсия, които са с най-голям относителен дял и екстратемпорална епилепсия. Пациентите са разделени в 2 групи: резистентна на медикаментозно лечение епилепсия и добър медикаментозен контрол на пристъпите. Резултатите са представени в **Таблица 6.**

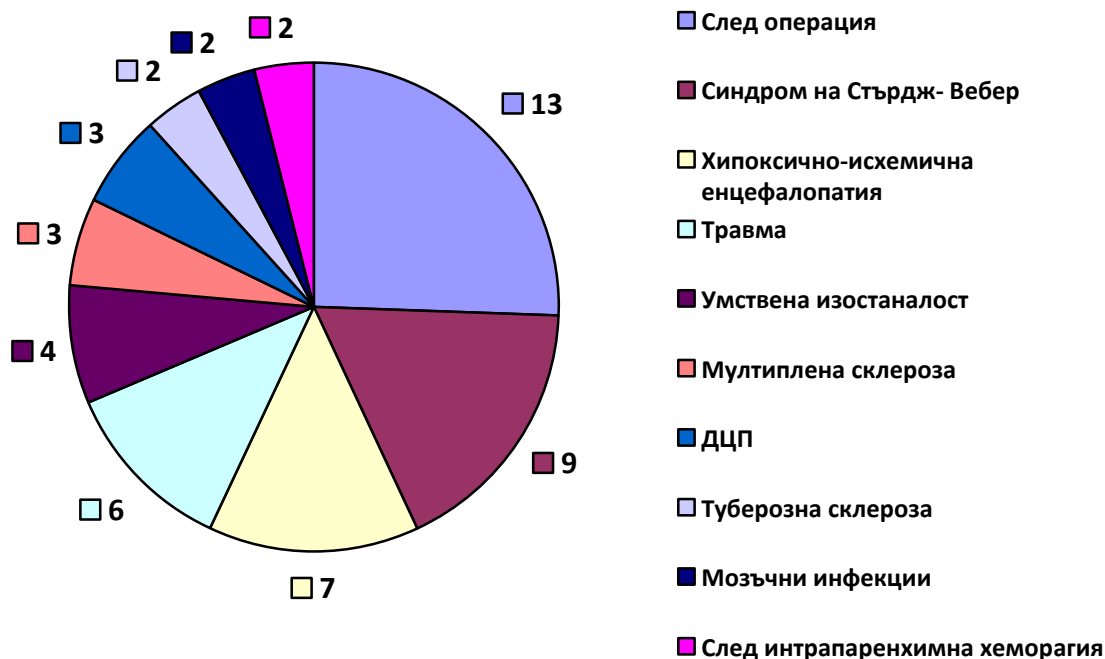
Таблица 6. Клинична характеристика на пациентите

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

Не се установява корелация между резистентна епилепсия и темпоралнодялова епилепсия. В проучваната от нас серия 66 от пациентите рефрактерни на терапия са с темпоралнодялова епилепсия (74,2% от медикаментозно рефрактерните пациенти), а 23 (25,8%) са с огнище извън темпоралния дял. Не се открива статистически значима зависимост между локализацията на епилептичното огнище (темпорално или екстратемпорално) и рефрактерността към терапия ($p=0.525$).

Разпределението на пациентите с анамнеза за предходни заболявания е представено на **фигура 9**. Петдесет и един от пациентите (19%) имат анамнеза за предходни заболявания, ангажиращи главния мозък, които биха могли да са причина за епилептичните пристъпи. От тези пациенти 50 (98.03%) имат МР находка. В анамнезата на пациентите за предходни заболявания най-често са посочени, операции по повод мозъчен тумор ($n=13$), синдром на Стърдж- Вебер ($n=9$), хипоксично-исхемична енцефалопатия (ХИЕ) ($n=7$), понесени травма ($n=6$), детска церебрална парализа (ДЦП) ($n=3$), умствена изостаналост ($n=4$), мултиплена склероза ($n=3$), туберозна склероза ($n=2$), понесена интрапаренхимна мозъчна хеморагия ($n=2$), понесени мозъчни инфекции ($n=2$).



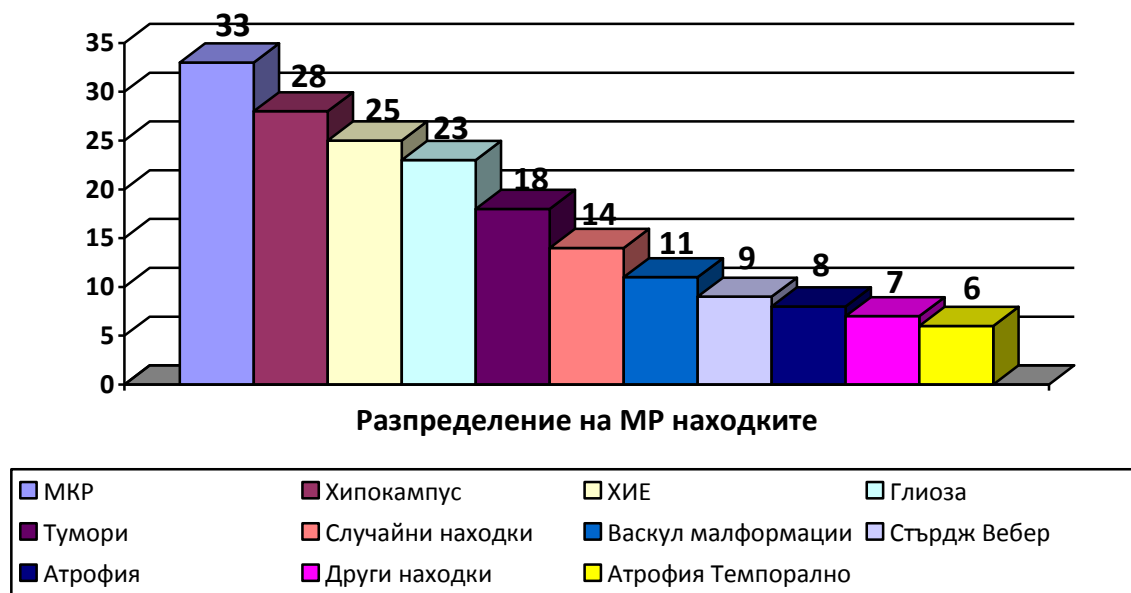
Фигура 9. Графично представяне на разпределението на пациентите по брой според наличието на анамнеза за предходни заболявания

1.1.2. Разпределение на резултатите от образните изследвания при целия контингент

В настоящото проучване превалява броя на пациентите с патологична магнитнорезонансна находка ($n=166$, 61,9%). На **фигура 10** е представено разпределението на МР находките сред 166 пациента. Находките са обединени в следните групи- изменения в хипокампусите, атрофия на темпоралния дял, мозъчна атрофия, кортикални малформации, тумори, васкуларни малформации, хипоксично-исхемична енцефалопатия, глиоза, синдром на Стърдж Вебер, случайни находки, други клинично значими находки. Най-голям е относителният дял установените малформации на кортикалното развитие ($n=33$, 12,3% от всички пациенти, 19,9% от пациентите с МР находка), следвани от патологични промени в хипокампусите ($n=26$, 9,7%, съответно 15,7%) и хипоксично-исхемична енцефалопатия ($n=25$, 9,3%, 15,5%). Пациентите с тумори на главния мозък са 18 (6,7%, 10,8%), а тези със случайни находки са 14 (5,2%, 7,8%). Най-малък е броят на пациентите с други клинично

значими находки (n=7, 2,6%, 4,2%) и на тези при които се установява атрофия на темпоралния дял (n=6, 2,2%, 3,6%).

Разпределение на магнитнорезонансните находки



Фигура 10 Разпределение на магнитнорезонансните находки по брой

Общият брой на МР находките е 179 поради съчетание на някои от тях. При една пациентка наред с хипокампалната склероза се установява и случайна находка-единичен малък хиперинтензен фокус в бялото вещество фронтално. При двама пациента се наблюдава двойна патология, при 6 от пациентите с мозъчна атрофия има съчетание с хипоксично-исхемична енцефалопатия, а при 2 болни атрофията на темпоралния дял е комбинирана с хипокампална склероза. Постоперативната глиоза при 2 пациента е съчетана с резидуален тумор.

В настоящото проучване превалява броят на пациентите с патологична магнитнорезонансна находка - 61,9%. Резултатите ни са с по-висока честота на МР находките в сравнение с проучването на Wieshmann и съавт. (2003) върху 495 амбулаторни пациенти с епилепсия, но там пациентите са разнородна група : с генерализирана, фокална епилепсия, единични пристъпи. Wieshmann установява структурни аномалии у 54% от пациентите с фокална епилепсия. В това изследване са включени КТ и МР образи, като само част от последните са по специализиран за

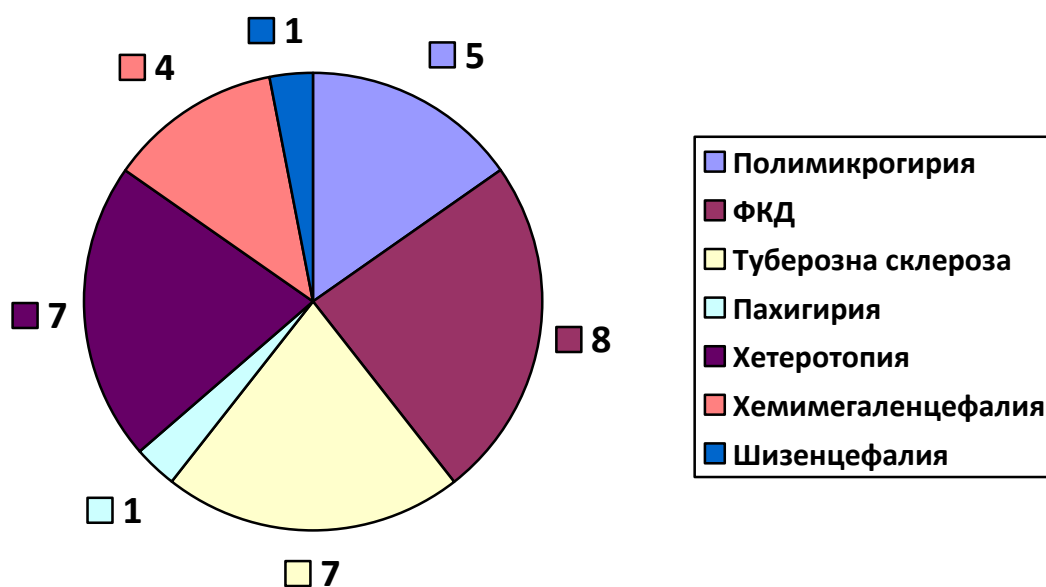
епилепсия протокол, което предполага по-голяма честота на установимите структурни промени. Проучването на Rahimian и съавт. (2006) сред 198 пациенти с фокална епилепсия и специфичен протокол на изследване установява патологични МР находки у 36% от пациентите. Структурните промени при деца с епилепсия са изследвани от Hsieh и съавт. (2010) и Berg и сътр. (2009), които също установяват по-малка честота. Nakami и сътр. (2013) детектират МР промени при 53% от пациентите с фокални пристъпи сред група възрастни с новопоявили се епилептични пристъпи. При техните резултати най-голям е дялът на глиоза и енцефаломалация (49%), сравнително по-малък е броят на пациентите с тумори (15%), каверноми (9%) и мезиална темпорална склероза (9%). За разлика от цитираните изследвания, нашето проучване не е само върху пациенти с медикаментозно резистентна епилепсия, а обхваща по-широк контингент: амбулаторни пациенти с фокална епилепсия- деца и възрастни. Целта ни е била да определим честотата на отделните находки, получени чрез приложения от нас протокол на изследване и да ги характеризираме според създадения от нас алгоритъм за анализиране на образите.

Малформации на кортикалното развитие

От 166 пациента с МР находки малформации в кортикалното развитие се установяват при 33 (19,9%). Малформациите на кортикалното развитие са най-честата патология, която установяваме в нашето проучване, както сред целия контингент, така и сред пациентите под 18г. Това се различава от резултатите, получени от Rahimian и сътр (2006), при които най-честата патология е хипокампалната склероза, следвана от исхемични промени и тумори, а МКР са два пъти по-рядка находка от хипокампалната склероза. Verma и съавт. (2013) провеждат изследване в третичен център, но в развиващите се страни от третия свят (патология в 68,2% от пациентите). Това обяснява и голямата честота на грануломатозните лезии, следвани от фокални глиозни /енцефаломалатични промени, а значително по-редки са МКР и хипокампалната склероза. Причината за получените от нас резултати откриваме в профила на пациентите- преобладаващата част са под 18г, което обяснява голямата честота на МКР и на хипоксично исхемичните промени. Ние установяваме МКР при 5,5 % от пациентите над 18г. Резултатите ни са аналогични на други проучвания [Papaouannis и съавт., 2012]. При пациенти с фокална епилепсия МКР се установяват в 3-12%, в

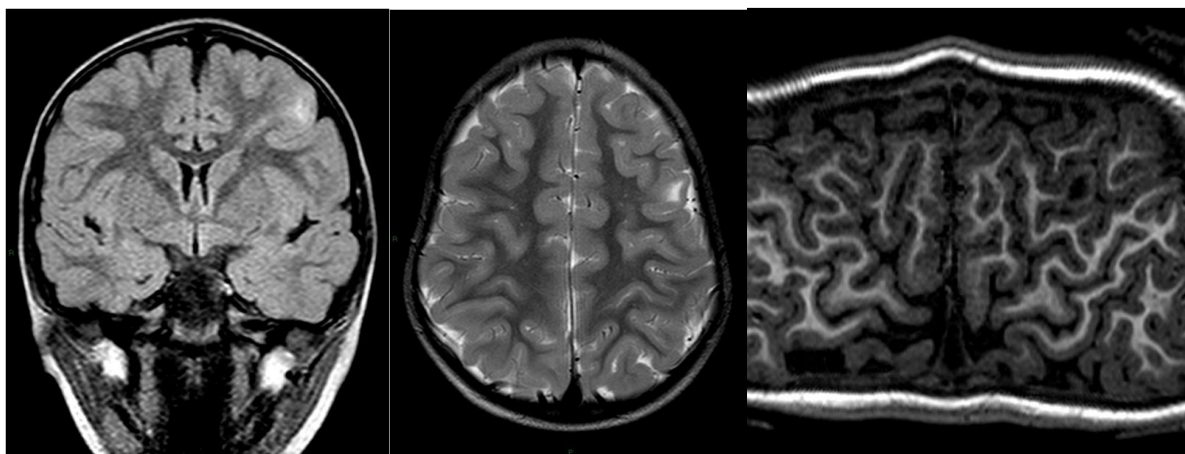
зависимост от различните критерии за селекция на пациентите и протоколите на изследване [Everitt и съавт. 1998, Semah и съавт. 1998, Li и съавт. 1995]. Честота до 25%, предимно ФКД, се установява в хирургичните серии [Tassi и съавт., 2002; Bast и съавт., 2006].

Отделните малформации ние сме разделили по групи според класификацията на Barkovich 2001 [Barkovich и съавт., 2001]. Използвахме тази класификация тъй като тя е базирана на клиничните и МР находките, без да са необходими генетични изследвания. В изследваната от нас серия пациенти наблюдавахме 7 групи МКР: полимикрогирия, ФКД, туберозна склероза, пахигирия, хетеротопия на сиво вещество, хемимегаленцефалия и шизенцефалия. На **фигура 11** е демонстрирано разпределението на отделните находки.

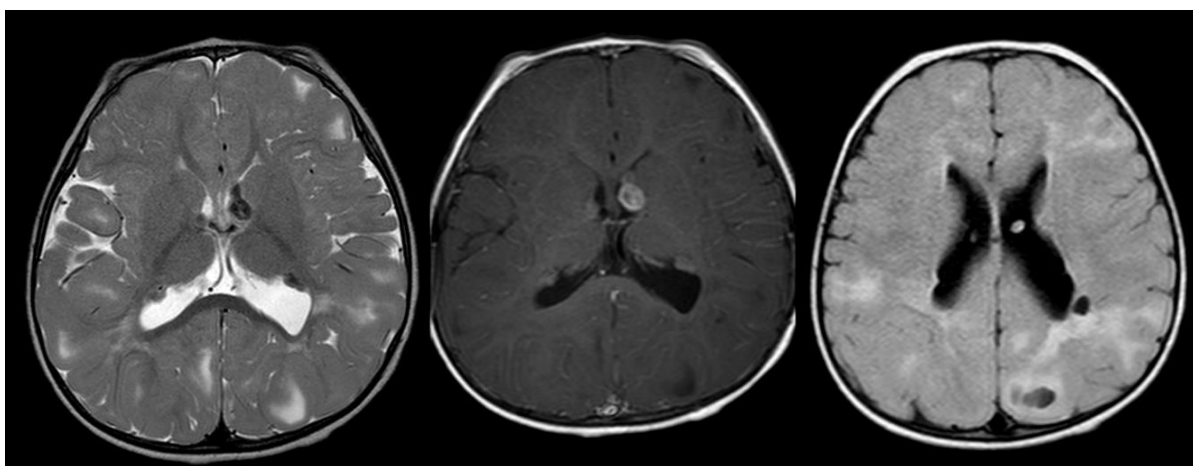


Фигура 11. Графично представяне на разпределението на пациентите с малформации на кортикалното развитие по брой според различните находки.

Най-голям е относителният дял на пациентите с ФКД ($n=8$, 24,2%). От тях 7 са с ФКД тип 2Б- тип Тейлър, (**Фиг. 12**), един е тип 1. Следват пациентите с туберозна склероза ($n=7$, 21,2%) (**Фиг.13**) и хетеротопия ($n=7$, 21,2%). Най- рядка патология е пахигирия и шизенцефалия ($n=1$, 3%).



Фигура 12А, 12Б, 12В. Момиче на 4г. с фокална кортикална дисплазия тип Taylor в левия гирус фронталис медиус. **12А.** Коронарен FLAIR образ. Хиперинтензитет на бялото вещество, достигащ до латералния вентрикул. **12Б.** Коронарен T2 образ, **12В.** curv реконструкция



Фигура 13 А, Б, В. Момче на 10г. с туберозна склероза. **13А.** Аксиален T2 образ, **13Б.** Аксиален T1 образ след контрастно усилване, **13В.** Аксиален FLAIR образ. Субependимални нодули, кортикални, субкортикални тубери, радиални ивици в бялото вещество, овални кистични лезии.

Установените от нас находки са обединени според трите основни групи от класификацията на Barkovich (2001) [Barkovich и съвт., 2001] 1. Малформации, дължащи се на абнормална невронална и глиална пролиферация или апоптоза, 2. Малформации, дължащи се на абнормна невронална миграция, 3. Малформации, дължащи се на абнормална кортикална организация. В изследванията от нас контингентът са представени съответно: 18 пациента (54,55%) от група 1, 8 пациента (24,24%) от група 2, 7 пациента (21,21%) от група 3. В изследваните от нас пациенти най-голям е относителният дял на пациентите с ФКД (n=8, 24,2%). Обяснението на тази находка намираме в честата асоциация с фокална епилепсия, по литературни данни почти

никога ФКД не е случайна безсимптомна находка. В изследвания от нас контингент установихме преобладаване на МКР, дължащи се на абнормална пролиферация или апоптоза (основно фокална кортикална дисплазия и туберозна склероза). Нашите резултати не се различават значително от тези на Papatyannis и сътр. (2012), които изследват възрастни пациенти с фокална епилепсия, предимно комплексни случаи в третичен център. Резултати от настоящото проучване се различават от тези на Pascual-Castroviejo и съавт. (2003), изследвали деца с МКР, при които преобладават пациентите с полимикрогирия и шизенцефалия- трета група по Barkovich. Различията се дължат на възрастта на пациентите в отделните проучвания. Педиатричните пациенти с малформации на кортикалното развитие често имат по-тежки малформации като хемимегаленцефалия, екстензивна полимикрогирия и шизенцефалия, докато при възрастните пациенти преобладава фокалната кортикална дисплазия, хетеротопията и по-леките форми на полимикрогирия и шизенцефалия. Честото съчетание на МКР от трета група с неврологични симптоми е причина за ранна консултация, поради което пациентите рано провеждат магнитен резонанс. Това е и обяснението за превалирането на тази група МКР сред педиатричните пациенти.

В настоящото проучване най- малък е броят на болните с пахигирия и тези с шизенцефалия, като тези резултати са в съответствие с данните от проучването на Papatyannis и сътр (2012). Това са редки патологични промени, наблюдавани предимно у деца, т.к. пациентите с тежки малформации имат малка преживяемост. Според някои изследвания шизенцефалията и полимикрогирията са етиологично свързани с пренатални и перинатални исхемични състояния [Pascual-Pascual и съавт., 2001; 2003; Mejia и съавт., 2008]. В нашата серия не установихме подобна корелация.

Разпределението на кортикалните малформации според топиката е демонстрирано в **таблица 7**. Сравнително равномерно е разпределението на находките левостранно (n=13), десностранно (n=9) и двустранно (n=11). По отношение на топиката на МКР най- голям относителен дял имат пациентите с ангажиране на двете хемисфери- 8 пациента (24,2%). От тях 7 болни са с туберозна склероза и 1 е с пахигирия. Следващата най-честа локализация е фронтално (n=7, 21,2%) : 5 пациента с ФКД, 1 с шизенцефалия и 1 с полимикрогирия. За ФКД е типична екстратемпоралната локализация. В наблюдаваната от нас серия от 8 пациенти с ФКД при 5 е ангажиран фронтален дял, при 1 окципитален дял, при 1 париетален и при 1 темпорален дял. Последната е рядка локализация и в изследваната серия съставя 12,5%. От 5

изследвани с промени локализирани перисилвиево/темпоропариетално 4 са с полимикрогирия и 1 дете е със субкортикална хетеротопия на сиво вещество. Перисилвиевото разположение на находките се установява при 4 пациента с полимикрогирия. При 4 от пациентите се диагностицират окципитално разположени находки. При трима от тях те са хетеротопично разположено сиво мозъчно вещество, а при 1 е фокална кортикална дисплазия. Хетеротопията може да бъде локализирана на различни места в главния мозък по пътя на миграция на сивото вещество от перивентрикуларните области към кортекса. От 7 пациента с хетеротопия при 3 нодулите са разположени окципитално. Тримата пациента от нашия материал с перивентрикуларни находки са с хетеротопия на сиво вещество по контурите на вентрикулите.

Таблица 7. Разпределение на кортикалните малформации според вида, латерализацията и локализацията

Вид кортикална малформация	Брой (N)	%
Полимикрогирия	5	15,2
Фокална кортикална дисплазия	8	24,2
Туберозна склероза	7	21,2
Пахигирия	1	3,0
Хетеротопия	7	21,2
Хемимегаленцефалия	4	12,1
Шизенцефалия	1	3,0
Общо	33	100
Латерализация		
Десностранно	9	27,3
Левостранно	13	39,4
Двустранно	11	33,3
Общо	33	100
Локализация		
Перисилвиево/темпоропариетално	5	15,2
Перивентрикуларно	3	9,1
Париетално	1	3
Фронтално	7	21,2
Темпорално	1	3
Лява хемисфера	3	9,1
Фронтпариетално	1	3
Двета хемисфери	8	24,2
Окципитално	4	12,2
Общо	33	100

При изследваните в настоящото проучване пациенти установихме най-често ангажиране на двете хемисфери. Това се дължи на болните с туберозна склероза и тези

с пахигирия. При туберозната склероза е характерно ангажирането на двете хемисфери, което е обяснение на описаната находка. Пахигирията може да ангажира отделни части от главния мозък, но при изследвания от нас пациент е двустранна. Следващата най-честа локализация е фронтално- при пациенти с ФКД, с шизенцефалия и с полимикрогирия. В нашата серия пациенти преобладава екстратемпоралната локализация на ФКД, което съответства на данните на други автори [Tassi и съавт., 2002; Colombo и съавт., 2003; Palmini и съавт., 2004]. Счита се, че тези лезии притежават вътрешна епилептогенност.

В изследваните от нас пациенти най-често полимикрогирията е с перисилвиево разположение. Това е и най-честата локализация на полимикрогирията по литературни данни [Barkovich 2010]. Ние считаме, че най-полезно за ежедневната практика би било анализирането на МР находки за конкретна патология да започва от местата с най-често ангажиране. При анализ на границата сиво/бяло вещество и оформянето на гирусите и сулкусите след общия оглед детайлната оценка започва с перисилвиевите области.

При изследваните от нас пациенти с фокална епилепсия окципитално разположени находки са хетеротопия на сиво мозъчно вещество и фокална кортикална дисплазия. Хетеротопията може да бъде локализирана на различни места в главния мозък по пътя на миграция на сивото вещество от перивентрикуларните области към кортекса. От пациентите с хетеротопия при близо половината нодулите са разположени окципитално. Въпреки, че серията от пациенти не е голяма, имайки предвид реда на анализ на МР образите, считаме, че при оценка на контурите на вентрикулите, перивентрикуларното и дълбокото бяло вещество трябва да се започне от окципиталните области.

Според нашето проучване перивентрикуларните находки са хетеротопия на сиво вещество по контурите на вентрикулите. Това бързо се установява при оглеждане на образите, когато се обърне внимание на очертанията на вентрикулите както на аксиалните T2 образи, така и по-детайлно на 3D SPGR серията.

При необходимост могат да бъдат направени реконструкции в различни равнини, за демонстриране на патологията, което ние препоръчваме винаги при съмнение за малформации в кортикалното развитие. За наличието на перисилвиева полимикрогирия е полезна сагиталната равнина освен аксиалната както препоръчва и Barkovich (2010). Нашият опит показва, че при суспекция за пахигирията и

хетеротопията на сиво вещество е необходимо извършване на реконструкция в коронарната равнина в допълнение към аксиалната.

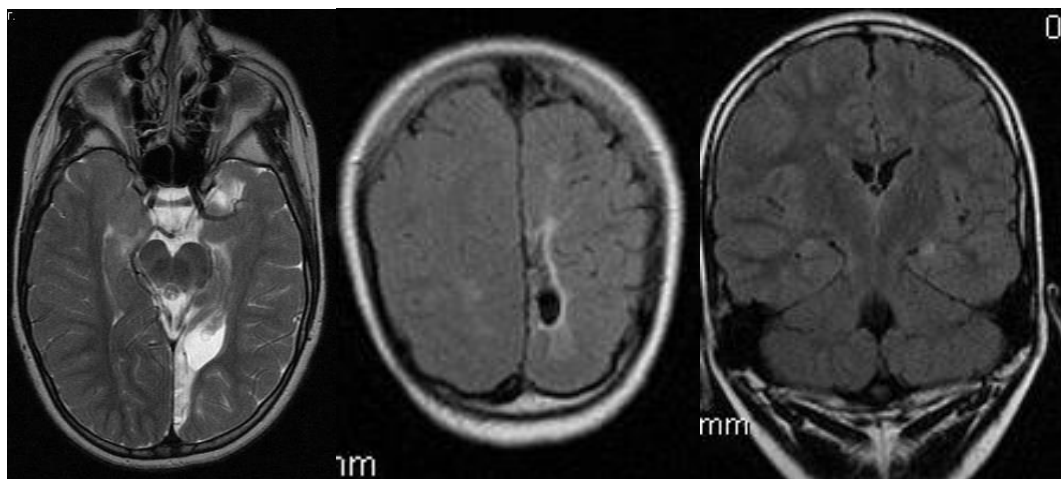
Патологични промени в хипокампусите и темпоралния дял, мозъчна атрофия

На **Таблица 8** е представено разпределението на патологичните находки в хипокампусите и латерализацията. От изследваните болни 28 (10,4% от всички пациенти и 16,9% от МР находките) имат МР установими промени в хипокампусите. От тях десностранната хипокампална склероза е диагностицирана при 12, левостранна при 10. Четири пациента са с двустранна склероза, а двама са с атрофия на хипокампусите, но без данни за глиоза. Според приетите от нас критерии хипокампална склероза установихме при 26 пациента (9,7% от всички пациенти с фокална епилепсия, 15,66% от МР находките) поради липсата на хиперинтенсни промени при 2 от болните.

Таблица 8. Патологични магнитнорезонансни находки в хипокампусите

		Брой (N)	%
Норма		240	89,6
МР находки		28	10,4
Общо		268	100
Хипокампална вдясно	склероза	12	42,9
Хипокампална вляво	склероза	10	35,7
Хипокампална двустранно	склероза	4	14,3
Двустранна глиоза	атрофия без	2	7,1
Общо		28	100

Не се установява статистически значима разлика в латерализацията на находките в хипокампусите. В настоящото проучване десностранна хипокампадна склероза се установява при 4 жени (33,3%) и 8 мъже (66,7%), а левостранна съответно при 4 жени (40%) и 6 мъже (60%). Не се установява статистически достоверна зависимост между пола и латерализацията ($p>0,05$). Пет от изследваните пациенти са с данни за двойна патология - хипокампадна склероза и друга МР находка. При двама пациенти установяваме комбинация на хипокампадна склероза и ипсилатерална глиоза окципитално парасагитално. (Фиг. 14) При две пациентки двустранната хипокампадна склероза е в съчетание с мултикистична хипоксични исхемична енцефалопатия. При една пациентка ипсилатералната мезиална темпорална склероза е комбинирана с поренцефална киста.



Фигура 14. 10г. пациент с двойна патология, **14А.** Аксиален T2 образ, **14Б, В.** Коронарен FLAIR образ. Повишен сигнална интензитет в ляв хипокампус, глиозни промени вляво окципитално парасагитално, дилатация на окципитално рогче на ипсилатералния латерален вентрикул.

Хипокампадна склероза е втората по честота структурна аномалия сред изследваните от нас пациенти. За поставяне на диагнозата ние приемаме за необходимо наличието на два компонента: хипокампадна атрофия и повишен сигнална интензитет [Jackson и съавт., 1993; Kobayashi и съавт., 2003]. Проучването на Labate и сътр. (2006) установява, че 1/3 от пациентите с темпоралноядлова епилепсия и добър терапевтичен отговор имат МР данни за хипокампадна склероза. Това е в потвърждение на факта, че невинаги наличието на хипокампадна склероза означава резистентна на терапия епилепсия. В нашето проучване само 8,33% са с подобна находка сред групата на нерешаемите епилепсии.

Колективът на Labate (2010) четири години по-късно установява, че 25% от клинично здрави контроли имат едностранно или двустранно повишен сигнален интензитет в хипокампусите, докато атрофия самостоятелно или в асоциация с хиперинтензитет се среща изключително при ТДЕ. Проследяването (клинично и с провеждане на 3Т МР) на тези контроли за 5г. период не показва развитие на атрофия нито поява на епилепсия [Labate и съавт., 2013]. Най-голямото проучване за асиметрия в хипокампусите- Dallas Hear Study 2013 установява асиметрия, по-изразена с възрастта на пациентите и мъжкия пол [Lucarelli и съавт., 2013]. Поради посочените по-горе причини, ние поставяме диагноза хипокампадна склероза единствено при съчетание на два МР признака - атрофия и хиперинтензитет при корелация с клиничните данни. Считаме качествените показатели и визуалната оценка на хипокампуса за достатъчни, както препоръчват и повечето автори [Vattipally и Bronen 2006; Woermann и Vollmar 2009]. Според приетите от нас критерии хипокампадна склероза установяваме при 9,7% от всички пациенти с фокална епилепсия, 15,66% от МР находките. Тези резултати са близки и до получените от други колективи при изследване на пациенти с фокална епилепсия [Rahimian 2006] и по-високи от получените от Verma и съавт. (2013), където преобладават грануломатозните лезии. По данни на други автори при проучване на находките на пациенти с фармакорезистентна епилепсия се установява по-голям относителен дял на пациенти с хипокампадна склероза [Sakirer и съавт., 2002; Urbach и съавт., 2004; Lefkopoulos и съавт., 2005]. Отново обяснение за различието откриваме в различния контингент пациенти: освен пациенти с фармакорезистентна епилепсия ние сме включили и бони с добър медикаментозен контрол на пристъпите. В нашето проучване не се установява статистически значима разлика в латерализацията на находките в хипокампусите. Ние не установяваме статистически достоверна зависимост между пола и латерализацията. Според някои проучвания има разлика в степента на увреда и атрофия на хипокампусите както и разлика десностранно /левостранно при мъже и жени. При мъжете измененията са по-изразени [Briellmann и съавт., 2000].

Настоящото проучване не установява статистически значима разлика сред отделните възрастови групи по отношение на установяването на хипокампадна склероза. Тя е най-честа патология сред възрастните и по-рядка при деца 0-7год. Резултатите на други автори установяват статистически значима разлика [Terra-Bustamante и съавт., 2005]. Проучването на Terra-Bustamante и съавт. (2005) върху 37 деца оперирани по повод

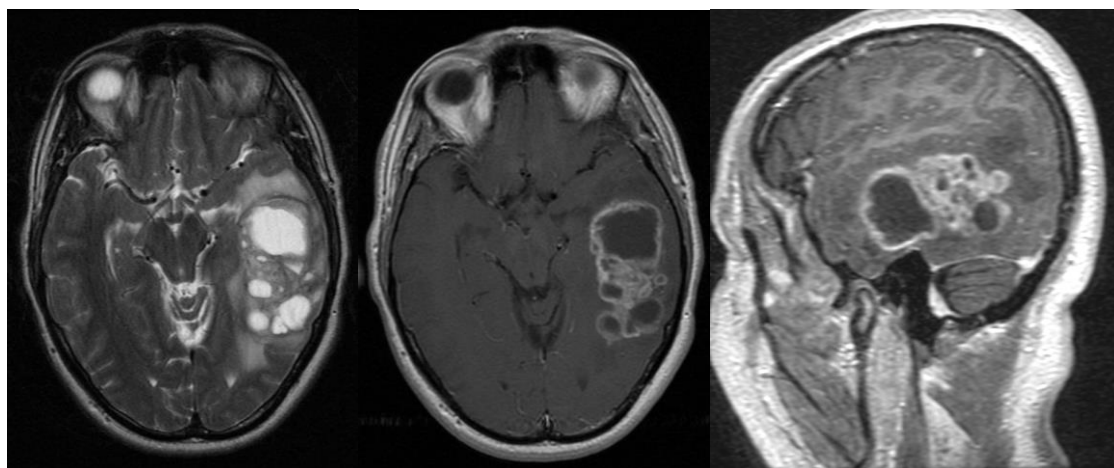
медикаментозно резистентна ТДЕ най-често установява хипокампадна склероза (40%) следвано от изолирани кортикални малформации (23%). Във възрастовата група до 5г. преобладават малформациите в кортикалното развитие, а при децата над 10г. се установява хипокампадна склероза при 78%. Harvey и съавт. (1997) провеждат проучване сред деца с новодиагностицирана темпоралноядлова епилепсия и само при 22% се установява мезиална темпорална склероза.

По отношение на атрофия на темпоралния дял в настоящото проучване пациентите с тази находка са 6 и съставляват 3,6 % от пациентите с МР находки. От тях двама са с левостранна, двама с десностранна и останалите двама - с двустранна атрофия. Като обща група пациенти с мозъчна атрофия се определят 8 пациента, което е 3% от изследваните и 4,8% от болните с МР изменения. От тях 1 пациент е с корова атрофия, 5 пациента са с дифузна атрофия, 1 пациент е с фронтална атрофия, 1 пациент е с двустранна темпорална атрофия, но без промени в хипокампусите.

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. Според характерната МР находка и по данни от медицинската документация от предходни и последващи операции сме групирали туморите в следните 5 групи: астроцитомы, дисембриопластичен невроепителиален тумор (ДНЕТ), ганглиоглиом, менингеом, неизвестен вид тумор. Най-голям е относителния дял на пациентите с астроцитомы – 1/2 (n=9, 50%). (Фиг. 15). От пациентите с астроцитомы 3 са след операция, при 1 е взета биопсия, останалите 5 в следствие са оперирани. Локализацията е темпорална при 6 от пациентите, при 1 е темпороокципитална, при 1- фронтална и при 1- фронтотемпорална. В изследвания от нас контингент преобладават интрааксиалните тумори. На **таблица 9** е демонстрирано разпределението на отделните находки по вид, латерализация и локализация. Четири пациента са с ДНЕТ, един от които (жена на 20г.) е след операция с резидуална формация, а от останалите, в следствие оперирани, едно е дете на 1г и две са деца на 11 години. Два пациента са с ганглиоглиомы, съответно на 13г. с фронтално разположен тумор и на 5г. с париеална локализация. Общо пациентите с ДНЕТ и тези с ганглиоглиомы съставят

една трета (33,3%) от пациентите с фокална епилепсия, при които сме диагностицирали тумори. Менингеоми са установени при 2 болни. При 2 пациента, тъй като локализацията им е темпорална и съвпада с клиничните и ЕЕГ данни за латерализация на огнището и топика приехме, че тези тумори са епилептогенни находки.



Фигура 15 А, Б, В. Мъж на 48г с мултиформен глиобластом вляво темпорално. **15А.** Аксиален Т2 образ, **15Б, В.** Т1 аксиален и сагитален образ след контрастно усилване. Туморът повишава сигналния си интензитет по периферията като централно се запазват хиподенсни зони с неправилна форма. Изразен е перифокалният едем.

Таблица 9. Разпределение на установените тумори според вида, латерализацията и локализацията

Вид тумор	Брой (N)	%
Интрааксиален - астроцитом	9	50,0
ДНЕТ	4	22,2
Ганглиоглиом	2	11,1
Менингеом	2	11,1
Неизвестен тумор	1	5,6
Общо	18	100

Латерализация		
Десностранно	8	44,4
Левостранно	10	55,6
Общо	18	100

Локализация		
Темпорално	10	55,6
Темпороокципитално	1	5,6
Фронтално	2	11,1
Фронтотемпорално	2	11,1
Париетално	2	11,1
Темпоропариетално	1	5,6
Общо	18	100

От 10 пациента с темпорална локализация 6 са с интрааксиални тумори- астроцитомы, 2 са с менингеомы, един пациент е след операция на ДНЕТ и една пациентка е с недоказан хистологично интрааксиален тумор с нетипична МР находка (неизвестен тумор). Общо пациентите с локализация на тумора темпорално, темпороокципитално, фронтотемпорално и темпоропариетално са 14 (77,8% от общия брой на изследваните с установени тумори).

В изследвания от нас контингент пациентите с тумори на главния мозък са 10,8% от всички пациенти с установени МР промени, 6,72% от всички пациенти. 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- до 23% от пациентите с мозъчни тумори имат епилептични пристъпи, най-често във възрастта 30-50г. [Liigant и съавт., 2001]. В настоящото проучване средната възраст на пациентите е 33,28г., което съответства на посочения възрастов диапазон. Нашите изследвания установяват мозъчни тумори при 4,5% от пациентите с фармакорезистентна епилепсия. Тези данни се различават от получените от други автори: при около 20% от пациентите според Urbach и съавт, (2004), Vien и съавт, (2013). Причината за различията според нас е в профила на изследвания контингент при другите проучвания- селектирани за хирургия пациенти, с предходни образни изследвания.

Нашите резултати установяват най-голям относителен дял на пациентите с астроцитомы, като най-честа е темпоралната локализация на туморите. В изследвания от нас контингент преобладават интрааксиалните тумори, които са с най-голяма честота според различните проучвания. Изследванията на Liigant и сътр. (2001) установяват, че туморите разположени фронтално, фронтотемпорално, темпорално и фронтотемпорално са асоциирани с епилептични припадъци. Най-голям дял принадлежи на глиалните тумори, както е и според резултатите от нашето проучване.

Ние установихме дисембриопластични невроепителни тумори (ДНЕТ) при четири пациента три от които деца и ганглиоглиомы при две деца. Тези два вида тумори - ДНЕТ и ганглиоглиомы според различните проучвания са асоциирани с дългогодишен ход на епилептичните пристъпи и честа терапевтична резистентност [Luukken и съавт.,

2003]. В настоящото проучване общо те съставят една трета от пациентите с фокална епилепсия, при които сме диагностицирали тумори. Нашите резултати са съпоставими с резултатите на Sakirer и съавт. (2002) и Lefkoroulos и съавт. (2005). Urbach и сътр (2004) установяват по-голям брой ДНЕТ и ганглиоглиоми при изследване на пациенти в център за хирургия на епилепсията.

Ние диагностицираме менингеоми при 0,75% от пациентите с фокална епилепсия, (1,2% от пациентите с МР находки. При МР изследване менингеомите са честа находка, която понякога се установяват случайно. При пациентите, изследвани от нас, локализацията им е темпорална и съвпада с клиничните и електрофизиологичните данни за латерализация и локализация на огнището, поради което приемаме, че тези тумори са епилептогенни находки. Според проучването на Lieu 1999 върху пациенти с менингеоми епилептични пристъпи се установяват при една четвърт от пациентите. Данните от нашето проучване съответстват на тези на други автори при предоперативно изследване на пациенти с фокална епилепсия [Urbach и съавт., 2004; Lee и съавт., 1998; Lefkoroulos и съавт., 2005}. Проучването на Sakirer и сътр. (2002) не установява менингеоми в изследваната от тях серия, но пациентите с патологични МР находки при тях са значително по малко (n=73) от нашата серия, което съпоставено с малката честота на тези тумори обяснява находката.

При изследваните от нас пациенти преобладава ангажирането на темпорален дял самостоятелно или в комбинация със съседните дялове - темпороокципитално, фронтотемпорално и темпоропариетално. Това е в подкрепа на становището и изводите от различни проучвания, че при пациенти с фокална епилепсия най-чести са темпоралните находки [Lefkoroulos и съавт., 2005; Urbach и съавт., 2004; Sakirer и съавт., 2002]. В нашето проучване е по-голям относителния дял на пациентите с темпорална епилепсия, което обяснява тенденцията за преобладаване на находките, в частност тумори, ангажиращи самостоятелно или в комбинация темпоралния дял.

При тестването на създадения от нас протокол за анализиране на МР образите при възрастни пациенти, след оценка на темпоралния дял и търсене на МКР се установява наличието и се описват признаците на обемните процеси- тумори. При деца на първо място се анализира наличието на МКР и хипоксично-исхемична енцефалопатия и след това се оценяват обемните процеси. Считаме за необходимост да се спазва посочения ред, т.к. е установено че очевидните лезии (тумори, глиоза, посттравматични промени)

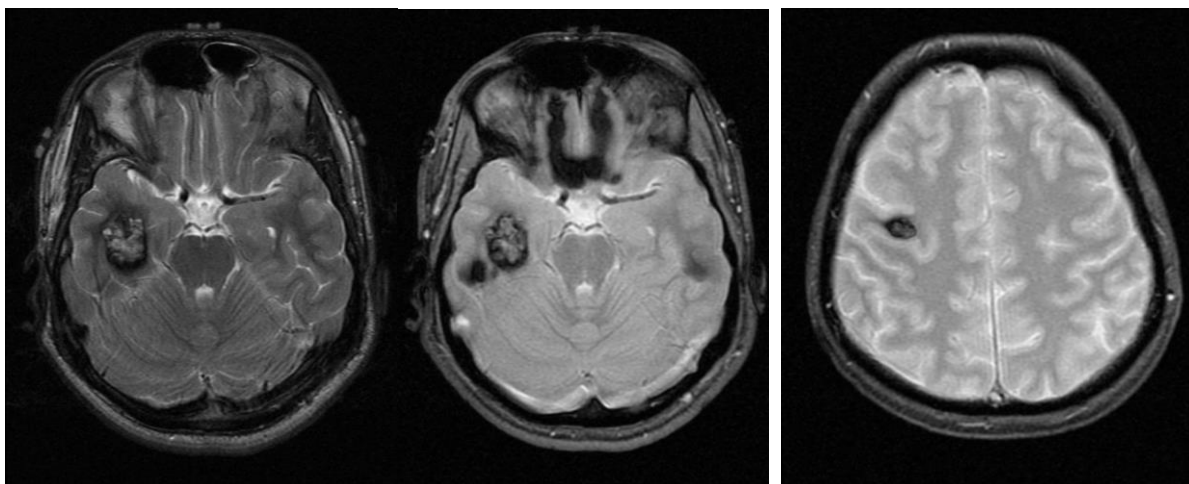
ангажират цялото внимание на образния диагностик и е възможно да се пропуснат други абнормалности (както в случаите с двойна патология) [Vattipally и Bronen 2006].

При описанието на находките винаги се прави корелация с наличната клинична и електрофизиологична информация, за да може най-точно да се отговори на въпросите на клиницистите за латерализация и локализация на епилептогенното огнище. Това е валидно за всички пациенти с епилепсия независимо от вида на установените МР находки.

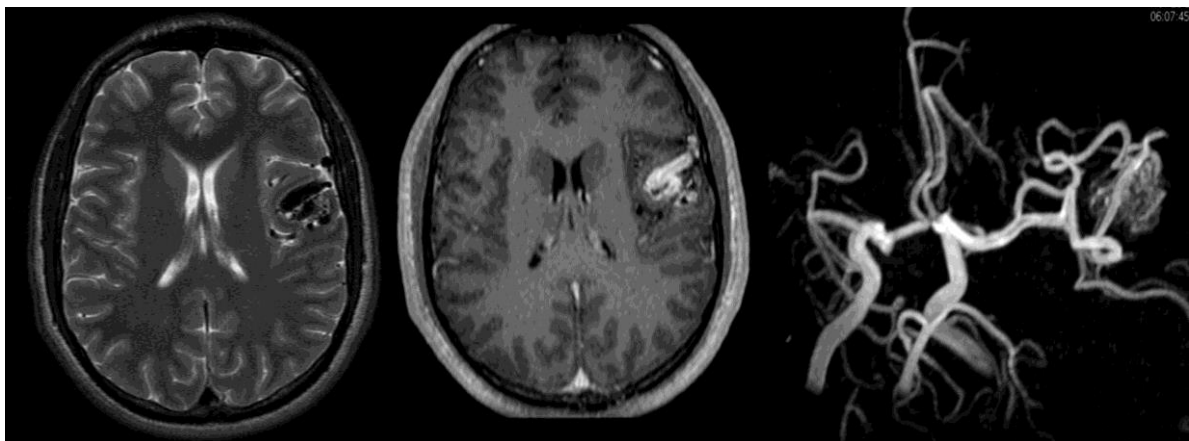
Васкуларни малформации

Васкуларни малформации диагностицирахме при 11 пациента с фокална епилепсия (6,6% от пациентите с МР изменения). При 8 от изследваните (72,7%) установихме каверноми, а при 3 (27,3%) артериовенозни малформации АВМ. **(Фиг.16, 17)** . На **таблица 10** е онагледено разпределението на пациентите по групи според вида васкуларна малформация, латерализацията и локализацията. Десностранна локализация се наблюдава при 6 пациента, левостранна – при 4, като един пациент е с множествени двустранни супра- и субтенториално разположени каверноми.

И тук най-голям е относителният дял на находките, ангажиращи темпоралния дял самостоятелно (n=4, 36,4%) или в комбинация: темпороокципитално (n=1, 9,1%) и супра- и субтенториално (n=1, 9,1%) , общо 6 пациента (54,5%). Пациентът с множествени каверноми бе с хеморагия в един от тях и множество хемосидеринови депозити в останалите, видими добре на градиентните секвенции. За разлика от T2* секвенцията на T2W SE не се установиха част от множеството каверноми при този пациент. При пациентите с АВМ е проведена МР 3D TOF (Time of Flight) ангиография без контрастна материя, а при един пациент е приложена гадолиний-съдържаща контрастна материя и е проведена постконтрастна 3D SPGR секвенция. При двама пациента каверномите са с фронтална локализация, а при други 2 са париетално разположени.



Фигура 16А, Б. Пациент на 19г. с каверном вдясно темпорално, аксиални образи. **16А.** T2 секвенция, **16Б.** Аксиална градиентна секвенция (GRE) Типичен образ с хипоинтенсна периферия от хемосидерин, **16В.** Мъж на 40г. с каверном в десния прецентрален гирус, аксиална градиентна секвенция.



Фигура 17А, Б, В. Мъж на 27г с артериовенозна малформация вдясно темпорално, **17А.** Аксиален T2 образ, **17Б.** Аксиален T1 образ след контрастиране с Гадолиний, **17В.** 3D TOF магнитнорезонансна ангиография. Визуализира се нидус.

Артериовенозните малформации са разположени съответно темпорално, темпороокципитално и париетално. МР образите от васкуларните малформации са типични и позволяват не само диагностицирането, но и диференцирането им една от друга, което е от значение при терапевтичното планиране.

При двама от изследваните пациенти разполагахме с предходни компютъртомографски изследвания, но поради темпоралната локализация и наличието на артефакти в средната черепна ямка измененията не бяха диагностицирани до провеждане на МР.

Таблица 10. Разпределение на васкуларните малформации според вида, латерализацията и локализацията

Вид васкуларна малформация	Брой (N)	%
Каверном	8	72,7
Артериовенозна малформация (АВМ)	3	27,3
Общо	11	100
Латерализация		
Десностранно	6	54,5
Левостранно	4	36,4
Двустранно	1	9,1
Общо	11	100
Локализация		
Темпорално	4	36,4
Париеално	3	27,3
Супра- и субтенториално	1	9,1
Темпороокципитално	1	9,1
Фронтално	2	18,2
Общо	11	100

Васкуларни малформации диагностицирахме при 6,6% от пациентите с МР изменения. Резултатите от настоящото проучване са близки до тези на други автори [Cakirer и съавт., 2002; Lefkopoulos и съавт., 2005; Li и съавт., 1995; Urbach и съавт., 2004]. Lee (1998) установява близо два пъти по-малка честота на васкуларните малформации при пациенти с темпоралноядлова епилепсия. Обяснението за разликите в относителния дял на пациентите в настоящето проучване може да се търсят в профила на контингента- ние сме включили пациенти с темпоралноядлова и с екстратемпорална епилепсия. По-малък е и относителния дял на пациентите в проучването на Rahimian и съавт. (2006). Nakami и съавт. (2013) установяват каверноми в 9% от възрастни пациенти с новопоявили се епилептични пристъпи. Различните резултати сравнени с нашето проучване обясняваме с факта, че ние сме изследвали деца и възрастни.

При две трети от изследваните установяваме каверноми, а при една трета - артериовенозни малформации, което се различава от данните на Lefkopoulos и сътр. (2005), при които преобладават АВМ, докато при Cakirer и съавт. (2002) и при Lee и съавт. (1998) пациентите са разпределени равномерно.

Настоящото проучване не установява сигнификантна разлика по отношение на латерализацията на находките.

В настоящото проучване при повече от половината от пациентите с васкуларни малформации е ангажиран темпоралния дял самостоятелно или в комбинация. Тези данни са близки до резултатите от изследванията на други колективи [Lefkopoulos и съавт., 2005]. Проучването на Sakirer и съавт. (2002) установява каверноми само с фронтално разположение, докато при изследваните от нас пациенти се намират значително по-рядко фронтална и париетална локализация.

Артериовенозните малформации в изследваната от нас серия пациенти са разположени съответно темпорално, темпороокципитално и париетално. Тези резултати са аналогични на получените от Lefkopoulos и съавт. (2005).

При един пациент установяваме множествени двустранни супра- и субтенториално разположени каверноми, акто в една находка се визуализира хеморагия. Множествените каверноми може да бъдат спорадични или фамилни форми (най-често). При нашия пациент липсва фамилна анамнеза. В достъпната литература се срещат малко източници представящи спорадични форми на множествени каверноми [Coban и съавт., 2008].

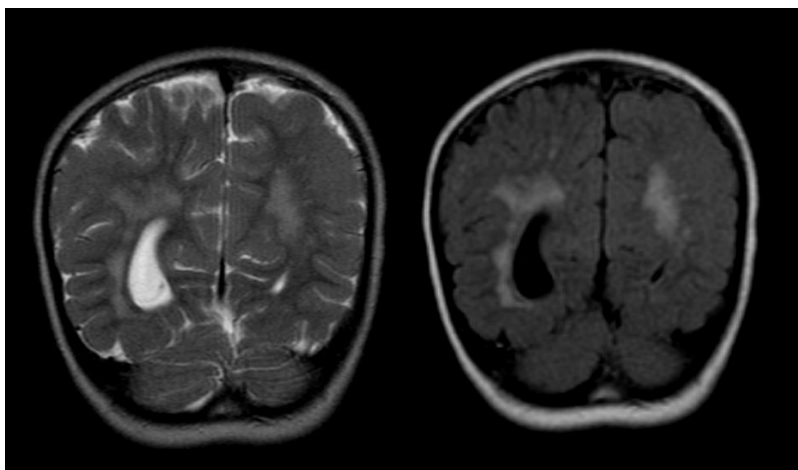
MP образите от васкуларните малформации са типични и позволяват не само диагностицирането, но и диференцирането им една от друга, което е от значение при терапевтичното планиране [Vattipally и Bronen 2006].

При двама от изследваните пациенти предходната компютърна томография не бе установила патологични промени, но проведения от нас магнитен резонанс диагностицира каверноми с темпорална локализация. При всички пациенти с установени от нас каверноми прилагаме и градиентни секвенции за търсене на множествени каверноми, каквито са описани в литературата. Някои от тези находки могат да бъдат пропуснати поради липса на градиентни секвенции. [Parizel, 2006, Vattipally и Bronen 2004]. Това е в потвърждение на нашите препоръки образите от MP изследване при пациенти с епилепсия да бъдат разгледани от образния диагностик преди привършване на изследването и при необходимост допълнени с други секвенции- градиентни- T2*, 3D TOF MP ангиография.

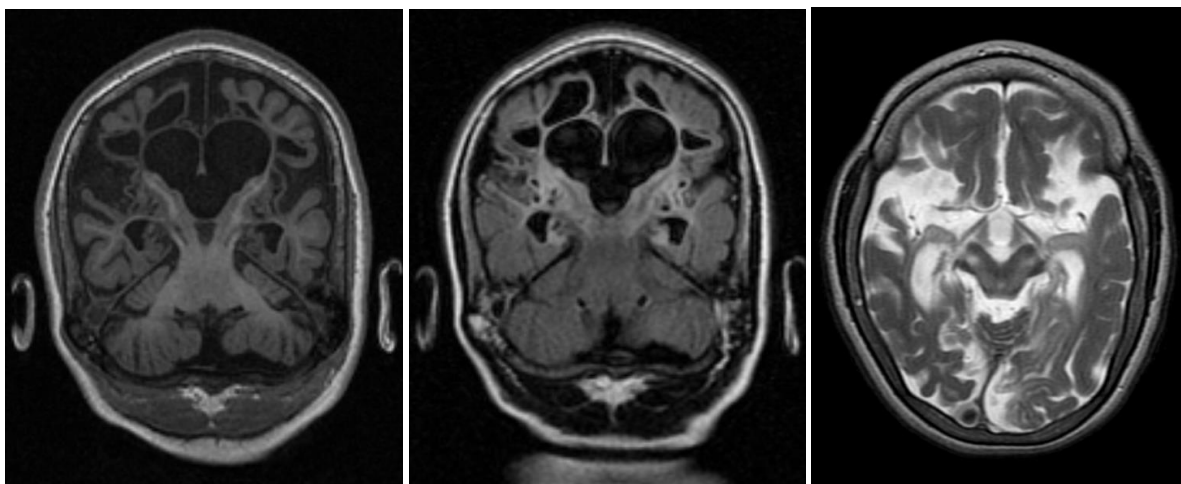
Хипоксично-исхемична енцефалопатия, хипоксично-исхемични промени

Хипоксично-исхемични промени установихме при 25 пациента (9,3% от всички изследвани, 15,5% от МР находките). На **таблица 11** е представено разпределението на отделните находки при пациентите с ХИЕ и фокална епилепсия. 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 ($p>0,05$). Най-голям е относителния дял на пациентите с перивентрикуларна левкомалация ($n=11$, 44%) (**Фиг.18**). При тях локализацията е перивентрикуларна, но двустранни промени се наблюдават не при всички пациенти. При двама от изследваните измененията са съответно вдясно париеално перивентрикуларно и вдясно фронтално, но и при двете деца има клинични и анамнестични данни за ХИЕ. Поренцефални кисти са диагностицирани при 4 деца (16%), при две разположени темпорално, при 1 париетоокципитално и при 1 темпоропариеално.

Мултикистична енцефалопатия установихме при 4 деца (16%). Находките са двустранни, ангажиращи фронталния дял самостоятелно или в комбинация (фронтотемпорално), като при 1 пациент измененията са разположени темпоротемпорално. При две пациентки се установи двойна патология. При тях освен наблюдаваните мултикистични промени се диагностицира и двустранна мезиална темпорална склероза. (**Фиг. 19**) При една от пациентките установяваме и повишен сигнална интензитет в базалните ядра и ствола, което е характерно за ХИЕ при високостепенна хипотензия у недоносени деца. При тази болна освен анамнеза и клинични данни за ХИЕ има и детска церебрална парализа.



Фигура18А, Б. Момче на 3г. Перивентрикуларна левкомалация. Коронарен T2 и FLAIR образ. Значително дилатирано окципитално рогче на десен латерален вентрикул



Фигура 19. МР на главен мозък на 7г момиче. **Фиг.19А, Б.** Коронарен 3D SPGR, FLAIR, **Фиг.19В.** Аксиален Т2 образ. Мултикистична енцефалопатия. Двустранна хипокампална склероза.

Улегирия бе диагностицирана при двама пациента (8% от пациентите с ХИЕ и 0,74% от всички изследвани от нас пациенти с фокална епилепсия). В настоящото проучване единият пациент няма анамнеза за перинатална хипоксия или исхемия. При 2 пациента установихме Watershed –тип промени в главния мозък. Ангажиране на базалните ганглии се диагностицира при 2 пациента.

Тъй като в проучваната от нас серия най-голяма е честотата на перивентрикуларната левкомалация, следвана от мултикистичната енцефалопатия относителният дял на двустранните промени превалява ($n=14$, 56%). Равномерно е разпределението десностранно ($n=5$, 20%) и левостранно ($n=6$, 24%).

Най-честата локализация на промените е перивентрикуларно ($n=8$, 32%), следват промените, ангажиращи самостоятелно ($n=2$) или в комбинация темпоралния дял (темпоропариетално – 1 пациент, темпороокципитално – 2 пациента). При 5 от изследваните (20%) измененията са разположени във фронталния дял.

Таблица 11. Разпределение на находките при хипоксично-исхемична енцефалопатия според вида, латерализацията и локализацията

Вид ХИЕ промени	Брой (N)	%
Поренцефална киста	4	16
Перивентрикуларна левкомалация	11	44
Мултикистична енцефалопатия	4	16
Улегирия	2	8
Watershed -тип	2	8
Базални ганглии	2	8
Общо	25	100

Латерализация		
Десностранно	5	20
Левностранно	6	24
Двуностранно	14	56
Общо	24	100

Локализация		
Темпорално	2	8
Темпоропариеално	1	4
Темпороокципитално	2	8
Париеално	2	8
Фронтално	5	20
Окципитално	1	4
Двуностранно перивентрикуларно	8	32
Фронтотемпорално	1	4
Париеалноокципитално	1	4
Базални ганглии	2	8
Общо	25	100

Хипоксично-исхемичната енцефалопатия е една от най-честите причини за церебрална парализа, епилепсия и други тежки неврологични дефицити у децата. Промените в централната нервна система зависят от тежестта на хипотензията и степента от матурация на мозъка. Хипоксично-исхемична енцефалопатия установихме при 9,3% от всички изследвани, 15,5% от МР находките. Настоящото проучване се различава от резултатите на Verma и сътр. 2013 като относителният дял на тези пациентите при тяхното изследване е 2 пъти по-малък. Това се дължи на преваляване на пациентите с грануломатозни лезии. В сравнение с нашето проучване Urbach и съавт. (2004) намират при два пъти по-малко от пациентите находки, характерни за последиците от хипоксично-исхемична енцефалопатия - улегирия и глиоза. Различията с данните от настоящото проучване обясняваме с факта, че Urbach и сътр. провеждат предоперативно изследване на пациенти с резистентна на терапия епилепсия, а по-

голямата част от промените при ХИЕ не подлежат на оперативно лечение. Lefkopoulos и съавт. (2005) също изследват предоперативно пациенти с фокална епилепсия и получават подобни, по-ниски от нашите резултати. Обяснение за сравнително голямата честота на хипоксично-исхемичните промени в проучвания от нас контингент в сравнение с данните на други автори би могло да бъде по-голямата преживяемост на децата през последните години, родени значително по-рано от термина. В последните 7-8 години значително са усъвършенствани грижите за недоносените деца, което е свързано както с по-голяма преживяемост така и с увеличена честота на някои от патологичните промени в мозъка. От друга страна за диагностицирането на ранните и потенциално възвратими промени в мозъка на недоносени и родени в термин деца е необходима бърза магнитнорезонансна диагностика с МР съвместима анестезиологична апаратура. Предвид сравнително трудния достъп до МР такава не е била осъществена при нито един от пациентите в проучваната серия.

При близо 1/3 от пациентите с промени, характерни за хипоксично-исхемична енцефалопатия има данни от анамнезата и медицинската документация, но при по-голямата част от пациентите не е представена медицинска документация, суспектна за ХИЕ. Други автори установяват МР промени, характерни за хипоксично-исхемична енцефалопатия при наличие за анамнеза за хипоксия-исхемия при 70-95% от пациентите [Sie и съавт. 2000]. Въпреки, че при получените резултати очаквахме по-голям брой от пациентите да бъдат с клинични данни за хипоксично-исхемични промени перинатално, считаме, че има обяснение на несъответствието. Като критерий за предходно заболяване бяхме приели наличието на медицинска документация, а не единствено анамнеза. При част от пациентите не бе предоставена документация относно перинаталния период, при други е възможно клиничната картина да не е била типична.

В настоящото проучване сред пациентите с ХИЕ и фокална епилепсия най-голям е относителният дял на болните с перивентрикуларна левкомалация - около 1/2. При повечето от тези пациенти локализацията на находките е перивентрикуларна, двустранна. Това е в съответствие с данните на Sie и съавт. (2000). Проучванията на различни автори последните години установяват, че перивентрикуларните промени са типични за недоносени деца при лекостепенна до умерена хипотензия и хипоксия [Sie и съавт., 2000; Cabaj и съавт., 2012].

В нашето проучване перивентрикуларна левкомалация установяваме при 2 деца под 2 годишна възраст, останалите пациенти са със завършена миелинизация. Диференциацията 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]. При МР изследване, извършено в по-късна възраст (след 2 годишна възраст) се установяват хиперинтенсни на T2 и FLAIR перивентрикуларни промени с неравни контури и дълбоки сулкуси, достигащи почти до латералните вентрикули. Според различни автори включително и последните проучвания на Cabaj и съавт. (2012), измененията най-често са двустранни и симетрични. Настоящото проучване е в подкрепа на това становище. За разлика от преобладаващите находки при двама от изследваните установяваме едностранни измененията, като и при двете деца има клинични и анамнестични данни за ХИЕ. Опитът на Cabaj и съавт. (2012) показва, че едностранните изменения са характерни за деца родени между 36-38 гестационна седмица.

Поренцефални кисти са диагностицирани при 16%, предимно ангажиращи темпоралния дял. Кистите имат характерен МР образ и не представляват диагностична трудност. Те са сравнително честа находка при деца с енцефалопатия на базата на предходни хипоксично-исхемични състояния. По-чести са при недоносените, отколкото при родените в термин, по-чести са 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). При една пациентка освен поренцефалната киста установяваме и ипсилатерална мезиална темпорална склероза. Това е значително по-рядко от данните, представени от Guzzetta и съавт. 2006, които намират хипокампадна склероза в 95% от случаите на поренцефални кисти. Разликата е, че авторите използват МР волуметрия, а не визуална оценка, както при нашето проучване. В достъпната литература не намерихме други източници с толкова висока честота на двойната патология.

Мултикистична енцефалопатия установяваме при 16%. Резултатите от нашето изследване са влизки до тези на Sie и съавт. (2000). Находките са двустранни, ангажиращи предимно фронталния дял самостоятелно или в комбинация (фронтотриетално).

При две пациентки се установи двойна патология. При тях освен наблюдаваните мултикистични промени се диагностицира и двустранна мезиална темпорална склероза. В достъпната литература не открихме други съобщения за двойна патология с наличие на мултикистична енцефалопатия. При една от пациентките установяваме и повишен сигнален интензитет в базалните ядра и ствола, което е характерно за ХИЕ при високостепенна хипотензия у недоносени деца. При тази болна освен анамнеза и клинични данни за ХИЕ има и детска церебрална парализа.

Улегирия бе диагностицирана при двама пациента (8% от пациентите с ХИЕ и 0,74% от всички изследвани пациенти с фокална епилепсия). Резултатите ни са близки до тези на Kuchukhidze и съавт. (2008). Тази МР находка е сравнително рядка, но има типичен образ, което позволява поставянето на диагноза и без предходни данни за хипоксично-исхемични състояния [Urbach и съавт., 2005]. Малко повече от половината пациенти в серията на Kuchukhidze и съавт. (2008) са с анамнеза за перинатална исхемия. В настоящото проучване броят на пациентите е 2 като единият няма анамнеза за перинатална хипоксия или исхемия.

Настоящото проучване намира Watershed – тип промени в главния мозък (промени на границата на басейните на артериите) при 8% от пациентите. Barkovich (2005) и (Chao 2006) намират тези изменения характерни за лека до умерена хипотензия при родените в термин деца. Тези находки са сравнително редки според нас, както показва и опитът на Triulzi (2006). Авторът намира Watershed – тип промени значително по-рядко при децата с ХИЕ, като са ангажирани кортико-субкортикалните области фронтопариетални и понякога окципитално. Настоящото проучване установи ангажиране на базалните ганглии в 8% от пациентите с хипоксично-исхемични промени. Нашите резултати са аналогични на данните на Sie и съавт. (2000).

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 тя е сравнително честа находка. Два пъти по-често установихме измененията вляво (n=12, 52,2%) в сравнение с дясно (n=6, 26,1%) и двустранно (n=5, 21,7%).

Тук отново установяваме тенденцията за по-често ангажиране на темпоралния дял (n=6, 26,1%). В комбинация с другите дялове темпоралния лоб е ангажиран при 5 пациента. Общо при 11 пациента (47,8%) находката е разположена в темпоралния дял самостоятелно или в съчетание със съседни области. Онагледяването на резултатите е представено на **таблица 12**.

Таблица 12. Разпределение на находките при глиоза според латерализацията и локализацията

Латерализация	Брой (N)	%
Десностранно	6	26,1
Левостранно	12	52,2
Двустранно	5	21,7
Общо	23	100

Локализация	Брой (N)	%
Темпорално	6	26,1
Фронтотемпорално	2	8,7
Темпорокципитално	2	8,7
Окципитално	4	17,4
Фронтално	4	17,4
Париетално	3	13,0
Темпоропариетално	1	4,3
Париетоокципитално	1	4,3
Общо	23	100

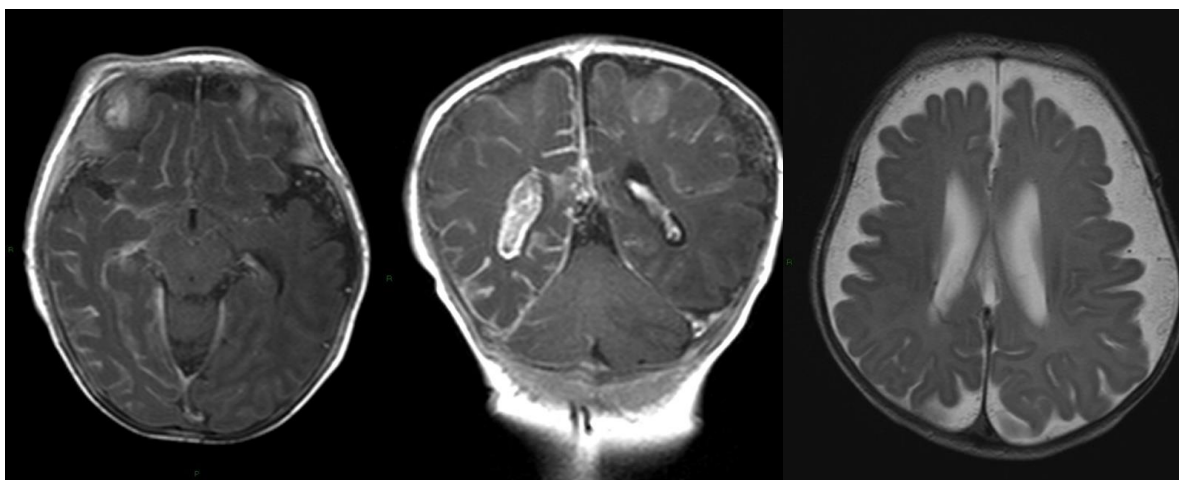
Пациентите, при които е установена глиоза са 13,9% от пациентите с МР находка. В настоящото проучване в групата глиоза сме обединили магнитнорезонансните изменения от понесена травма, операция, инфекция, а също и случаи на глиоза без предходна анамнеза. В нашата серия глиозата е сравнително честа находка като резултатите ни по отношение на честотата съответстват на тези на Sakirer и съавт. (2002) получени при изследване на пациенти, рефрактерни на терапия. Подобни са и данните на Verma и сътр. (2013). Rahimian и сътр. (2006) съобщават за почти същия относителен дял пациенти с глиоза, въпреки че при тях общо патологичните промени са значително по-малко (36%), в сравнение с нашето проучване (61,9%). При проучване на литературата установихме най-голяма честота на изменението при резултатите на Nakami и съавт. (2013), които изследват възрастни пациенти с новопоявили се фокални епилептични пристъпи. Според техните данни най-голям е дялът на глиоза и енцефаломалация – половината от пациентите. Различията с нашите

резултати се дължат на обединяването на глиоза и енцефаломалация и проучването само на възрастни пациенти.

По-често е ангажирането на темпоралния дял – при около половината пациенти, самостоятелно или в съчетание със съседни области. Като причина за тези резултати считаме критериите за включване на пациентите - наличие на фокална епилепсия и преобладаващата честота на темпоралнодяловите епилепсии.

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 (**Фиг. 20**).



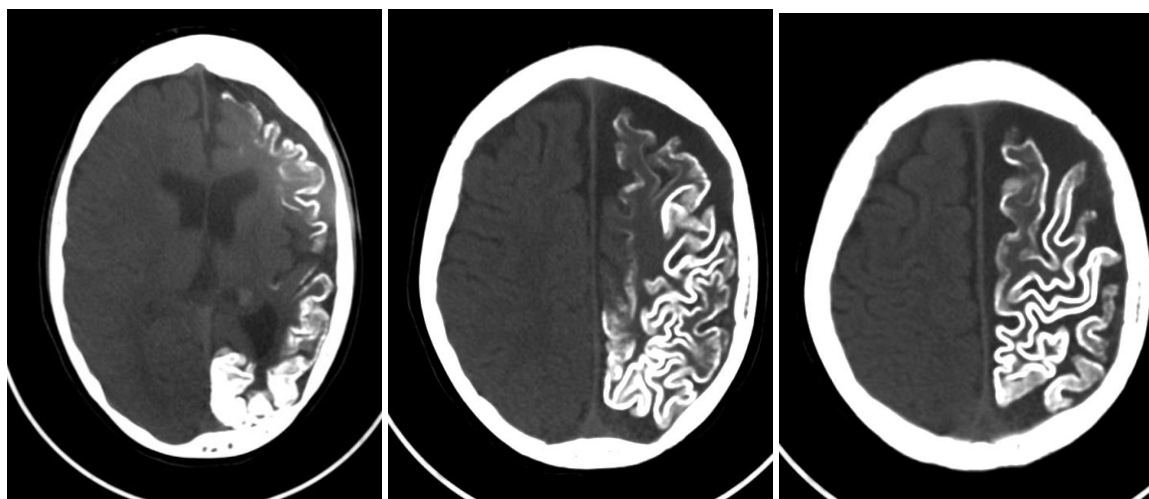
Фигура 20 А, Б, В. МР на пациент на 18 мес. със синдром на Стърдж Вебер. **20А.** Аксиален T1, **20Б.** Коронарен T1 образ след апликация на контрастна материя. Лептоменингеално усилване двустранно фронтално и париетално и вдясно окципитално и темпорално, хипертрофия на десния плексус хороидеус **20В.** Аксиален T2 образ – двустранна мозъчна атрофия.

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%) промените са двустранни. Резултатите са представени в **таблица 13**.

Таблица 13. Разпределение на находките при пациенти със синдром на Стърдж Вебер според латерализацията

Латерализация	Брой (N)	%
Десностранно	3	33,3
Левостранно	4	44,4
Двустранно	2	22,2
Общо	9	100

При една пациентка на проведената компютърна томография установихме типичните гириформени калцификати (**Фиг 21**). При всички пациенти наблюдавахме ангажиране на няколко съседни мозъчни дяла- най-често окципитотемпоропариетално като при 2 бе засегната цялата лява хемисфера. И при най-малкия пациент на 7 месеца наблюдавахме атрофия на мозъчния паренхим окципитално, която бе по-силно изразена при по-големите пациенти (най-възрастният на 23г.).



Фигура 21А, Б, В. 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.

Въпреки, че синдромът е рядка факоматоза интересът към него е обусловен от една страна поради честата асоциация с епилепсия (75-90%) от друга поради наличието на рефрактерни на терапия случаи при около 60% от случаите [Di Rosso и съвт., 2006]. В настоящото проучване при 5,4% от пациентите с МР находка, (3,4% от всички изследвани) установихме синдром на Стърдж Вебер. При 8 от тези 9 пациенти (88,89%) епилепсията е медикаментозно резистентна. 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. Тъй като пациентите са насочени за провеждане на МР изследване след суспекция или клинично потвърдена диагноза при тях сме провели в допълнение градиентни секвенции за демонстриране на гириформените калцификати, които трудно биха се демонстрирали на стандартните секвенции [Rastogi и съавт., 2008]. Нашият опит показва, че в тези случаи, особено при малки деца с по-дискретни промени и суспекция за синдром на Стърдж Вебер е уместно в протоколът винаги да се включва T2* секвенция, която удължава времето на изследване само с 3,40 минути, но доставя ценна информация както за диагностиката, така и при вземане на решение за аплициране на контрастна материя.

При всички пациенти наблюдавахме ангажиране на няколко съседни мозъчни дяла – най-често окципитотемпоропарипаритално като при 2 бе засегната цялата лява хемисфера. Нашите резултати са в потвърждение на становището на Romanowski и съавт. (1998) за по-честото ангажиране на дорзалните отдели и сравнително по-късното обхващане на фронталния дял. Дори при най-малкия пациент на 7 месеца наблюдавахме атрофия на мозъчния паренхим окципитално, която бе по-силно изразена при по-големите пациенти (най-възрастният на 23г.) което съответства на данните от литературата [Comi 2011].

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%) промените са двустранни. Според Osborn (2013) двустранното засягане на двете голямомозъчни хемисфери при синдром на Стърдж Вебер се среща в 31% от пациентите, което е с около една трета повече от изследваните от нас случаи. Но според данните на Lo (2012) двустранно ангажиране са наблюдава в 20-30 %. 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 групирани 3 пациента с мултиплена склероза и 4 пациента с малформации на корпус калозум. В изследваната от нас серия пациенти с мултиплена склероза при един пациент

епилептичният пристъп е в хода на заболяването, а при двама епилептичните припадъци са начална проява на мултиплена склероза. При една от пациентките на 44г се демонстрира и лезия в ляв хипокампус. При тези пациенти провеждането на МР е спомогнало за поставяне на диагнозата. Според различни автори 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 наличието на възпаление и демиелинизация в кортекса и юстакортикалното бяло мозъчно вещество. Епилептичните припадъци може да се наблюдават като първи симптом на мултиплена склероза или по време на пристъп [Sokic, 2001; Poser и Brinar, 2003; Sponsler, 2011].

Четири от децата с МР находки са с малформации на корпус калозум от агенезия до частична хипоплазия. 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 и допълнителни 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. Най-честата находка (n=8, 57,1%) бяха малките хиперинтенсни на T2 и FLAIR секвенциите фокуси, които поради малките размери 1-2мм и малкия им брой са без клинично значение. Арахноидни кисти бяха установени при 4 пациента (28,6%). Диагностицирахме и по един случай на киста на пинеалната жлеза и киста на хороидалната фисура. Кистата на хороидалната фисура е описана в литературата и се среща у 10-15 % от клинични здравите индивиди. Понякога тя се интерпретира погрешно като дилатация на темпоралното рогче, но ние считаме, че в съмнителни случаи реконструкцията на 3D SPGR образите в различни равнини спомага за разрешаване на дилемата.

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 14**. От 89 пациента с фармакорезистентна епилепсия МР находки с клинично значение се установяват при 70 пациента (78,7%), което е 42,2% от всички пациенти с патологична МР находка. В изследвания от нас контингент от 179 пациента, при които е постигнат добър контрол на пристъпите, 83 са с нормална МР находка (46,4% от пациентите с контролирани пристъпи и 81,4% от всички пациенти с нормална МР находка). От групата на нерезистентни на терапия болни при 96 пациента се установяват МР патологични промени (53.6% от пациентите с терапевтично контролирани пристъпи и 57,8 % от всички пациенти с патологична МР находка).

Таблица 14. 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- темпоралноядлова епилепсия

Не се установяват сигнификантни разлики по отношение честотата на медикаментозно резистентна епилепсия сред трите възрастови групи ($p > 0.05$). Във възрастовата група 0-7г. резистентна на терапия епилепсия се установява при 27 (30,3%). При пациенти от 8-18г броят е 29 (32,6%) и при пациенти над 18г ($n=33$, 37,1%).

Разпределението на магнитнорезонансните находките по възрастови групи при пациенти с медикаментозно резистентна епилепсия не показва сигнификантни разлики. При децата броят на показалите структурни промени на МР е 47 (67,1% от всички с

резистентна на терапия епилепсия, 83,9 % от децата). При възрастни броят е 23, което е 32,9% от случаите на медикаментозно резистентна епилепсия и 69,7% от възрастните. Разликата не е статистически значима, но в изследваната от нас серия установяваме по-голям брой структурни лезии у децата в сравнение с възрастните.

От 70 пациента с медикаментозно резистентна епилепсия, които имат промени при магнитен резонанс, 48 са с темпоралноядлова епилепсия (68,6%) и 22 са с екстратемпорално огнище (31,4%). Разликата е статистически значима ($p=0.03$).

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 ($n=158$, 58,9%). Незначително по-малък е броят на пациентите, при които установихме мезиална темпорална склероза ($n=23$, съответно 88,46% от пациентите с мезиална склероза, 25,84% от пациентите с фармакорезистентна епилепсия). **Таблица 15** онагледява броя на магнитнорезонансните находки при пациенти с медикаментозно резистентна епилепсия.

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 ($p = 0,0001$). В настоящото проведеното проучване по-голямата част от пациентите с хипокампадна склероза ($n=23$, 88,46%) и с кортикални малформации (78,8%) имат резистентна на лечение епилепсия. Само 3 пациента 11,54% от пациентите с хипокампадна склероза и 21,2% от пациентите с МКР от нашата серия постигат ремисия с медикаменти. Пациентите със синдром на Стърдж Вебер са 8, (11,42%, 8,99%), ХИЕ и пациентите с глиоза са представени с по 5 пациента (7,14%, 5,61%), а пациентите с тумори са 4 (5,71%, 4,49%). Общият брой е по-голям от 70 поради комбиниране на някои находки – двойна патология при 3 пациента, случайната находка е в комбинация с мезиална темпорална склероза, атрофията на темпорален дял придружава мезиалната склероза при 1 пациент, глиозата е съчетана с резидуален тумор при 1 от изследваните.

Таблица 15. Магнитнорезонансни находки при пациенти с медикаментозно резистентна епилепсия

Находка	Брой (N)
Хипокампална 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

В изследваната от нас група пациенти установихме статистически значима корелация между наличието на медикаментозно резистентна епилепсия и магнитнорезонансна патологична находка ($p < 0.001$). Тези резултати се дължат на факта, че повечето от пациентите с резистентна на терапия епилепсия са с дългогодишен ход и ранно начало на пристъпите. Част от тях проведоха изследването като прехирургично и вече имаха предходни образни изследвания, със суспектни за патология данни. Проучванията на други автори дават различни честоти (от 65% до 83%) на установените МР патологии при медикаментозно резистентна епилепсия [Lefkopoulos и съавт., 2005, Sakirer и съавт., 2002, Kassem и съавт., 2013, Urbach и съавт., 2004]. Независимо от постиженията в образната диагностика около 20-30% от пациентите с медикаментозно резистентна фокална епилепсия имат нормален МР образ [Duncan, 2010].

Не се установяват сигнификантни разлики по отношение честотата на медикаментозно резистентната епилепсия сред трите възрастови групи ($p > 0.05$). Разпределение на магнитнорезонансните находки по възрастови групи при пациентите с медикаментозно резистентна епилепсия не показва сигнификантни разлики, което съответства на резултатите на Yu и сътр. (2012) върху 222 деца и 100 възрастни с фармакорезистентна епилепсия. Разликата с проучване на Yu и сътр. (2012) е, че в

изследваната от нас серия установяваме по-голям брой структурни лезии у децата в сравнение с възрастните.

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%). Настоящото проучване установява статистически значима разлика ($p=0.03$) между пациентите с темпоралнодялова епилепсия и тези с екстратемпорална епилепсия. Това предполага по-лесната и сигурна диагноза на измененията в темпоралния дял отколкото на промените, разположени в другите дялове. По данни на Hwang 2001 коректна локализация при темпоралнодялова епилепсия чрез магнитен резонанс се постига при 64%, а при екстратемпорална епилепсия при 57%. От друга страна рефрактерни екстратемпорални епилепсии често се срещат при фокални кортикални дисплазии, а някои видове дисплазии не биха могли да се диагностицират с магнитен резонанс [Colombo и съавт., 2003; Colombo и съавт., 2012].

При настоящото проучване най-голям е относителният дял на пациентите с малформации на кортикалното развитие, което свързваме със средната възраст на изследваните $19,30\pm 16,83$ г и преобладаването на пациенти до 18г (58,9%). Незначително по-малък е броят на пациентите, при които установихме мезиална темпорална склероза, която е сред най-честите находки при пациенти с резистентна на терапия епилепсия според литературни данни [Urbach и съавт. 2004; Sakirer и съавт., 2002; Lefkopoulos и съавт., 2005]. В нашето проучване клиничният контингент включва амбулаторни пациенти, а не пациенти, които вече имат множество специализирани изследвания и провеждат прехирургична оценка, както е според повечето литературни източници. Това обяснява и относително по-малкия дял на тези пациенти както и по-голямото разнообразие в находките.

Настоящото проучване установява статистически значима корелация между наличието на малформации в кортикалното развитие и фармакорезистентна 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].

Едно от последните проучвания върху хода на новооткрита епилепсия при деца с фокални или хемисферни лезии на магнитен резонанс е проведено 2011 от Dhamija и сътр. Те установяват, че фармакорезистентна епилепсия се наблюдава най-често при деца с МКР, хипокампадна склероза, васкуларни малформации и енцефаломалация. Авторите правят извода, че фокалните лезии при МР имат висок риск за терапевтична резистентност при деца с новооткрита епилепсия, но 32% от тези пациенти постигат ремисия с медикаментозно лечение. Една трета от пациентите с мезиална склероза и повече от половината от пациентите с енцефаломалация не са с медикаментозно резистентна епилепсия. В проведеното от нас проучване по-голямата част от пациентите с хипокампадна склероза (n=23, 88,46%) и с кортикални малформации (78,8%) имат резистентна на лечение епилепсия. Само 3 пациента 11,54% от пациентите с хипокампадна склероза и 21,2% от пациентите с МКР от нашата серия постигат ремисия с медикаменти. Пациентите със синдром на Стърдж Вебер са 8, (11,42%, 8,99%), ХИЕ и пациентите с глиоза са представени с по 5 пациента (7,14%, 5,61%), а пациентите с тумори са 4 (5,71%, 4,49%).

Проучванията на редица автори сред терапевтично резистентни пациенти установяват различни честоти на находките. Най-честата находка според различни автори е хипокампадна склероза - 22-25%, следвана от малформациите на кортикалното развитие (12-19%) [Sakirer и съавт. 2002; Lefkopoulos и съавт., 2005]. Urbach и съавт. (2004) при прехирургична МР оценка намират като най-честа патология хипокампадна склероза- при 52%, тумори- при 20%, МКР - при 13%. Всички цитирани проучвания са провеждани в специализирани третични центрове за хирургия на епилепсията, където вече е била направена предварителна селекция на пациентите, използвани са различни протоколи на изследване, 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 фокуси, установени чрез проведената електроенцефалограма магнитнорезонансни находки се установяват при 139 (66,8%). Нормална е

магнитнорезонансната находка при 33 пациента от 60 болни без специфични промени в ЕЕГ (55%). Резултатите са представени в **таблица 16**.

Таблица 16. 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	

При анализ на данните за **латерализация** на огнището от електроенцефалограмата и съпоставяне с латерализацията на 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.

При анализиране на данните за локализация на огнището чрез ЕЕГ и магнитен резонанс се установява следното: 162 пациента имат ЕЕГ огнища, локализиращи в темпоралния дял (темпорално, темпоропарияетално, темпороокципитално или фронтотемпорално). При 68 (41,97%) от тях се установяват МР находки, обхващащи темпоралния дял самостоятелно (n=57, 35,18%) или в комбинация със съседни мозъчни дялове (n=11, 6,79%).

Настоящото проучване установява корелация между ЕЕГ данните и МР находките. (p=0.002). От всички пациента с ЕЕГ фокуси магнитнорезонансни находки се установяват при 66,8%. При 45% от пациентите с нормална ЕЕГ находка установихме МР находка. Според различните автори противоречиви са данните за съответствието между скалповата ЕЕГ и потенциално епилептогенната лезия, установена на магнитен резонанс. Най-често проучванията обхващат пациенти с различни типове пристъпи, т.е. разнородни по вид, но често те са селектирани по възраст (възрастни или деца). Най-

новото проучване е на Nakami и сътр. (2013), което включва 993 пациента с новопоявили се епилептични пристъпи от различен тип. Според цитираното изследване патологичните МР находки са конкордантни с ЕЕГ при 18% от пациентите, като ЕЕГ е нормална при 55% от пациентите с епилептогенни лезии. За разлика от изследването на Nakami и сътр. в изследваната от нас група сме включили само пациенти с фокална епилепсия, независимо от времето на поява на пристъпите (новопоявили се или дългогодишни), което обяснява и по-високият процент на конкордантност.

АНАЛИЗ НА ВРЪЗКАТА МЕЖДУ ЛАТЕРАЛИЗАЦИЯТА НА ОГНИЩЕТО НА ЕЕГ И МР НАХОДКАТА

За десностранно латерализирани чрез ЕЕГ находки съответствие с магнитнорезонансните промени се установява при 49%, за левостранните – при 51,8%. При 12,2% двата метода на латерализация посочват двустранни епилептогенни огнища. Fish и съавт. (1995) установяват съответствие в 38% за латерализация на огнището при пациенти с темпоралнодялова епилепсия и установена хипокампадна склероза. За разлика от това изследване в нашия контингент са включени не само темпоралнодялови епилепсии и получените резултати се отнасят и за билатерални локализации на МР промените.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ НА ОГНИЩЕТО ЧРЕЗ ЕЕГ И МАГНИТЕН РЕЗОНАНС

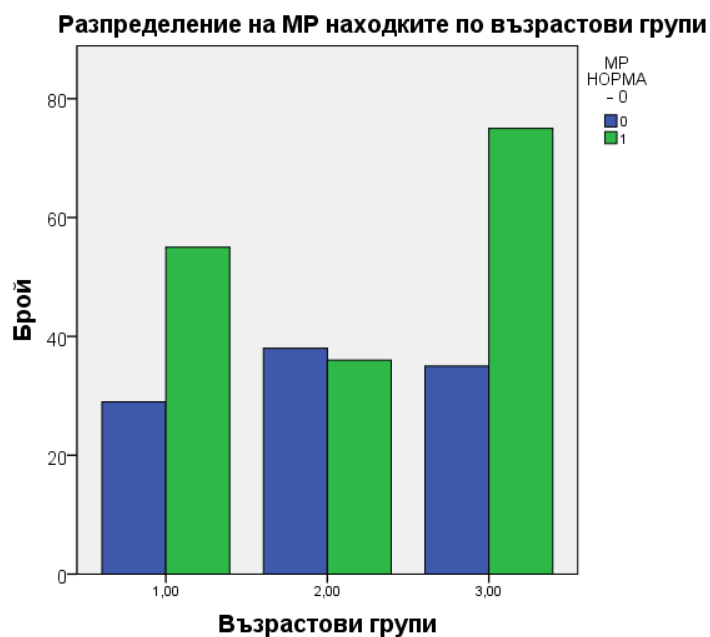
В настоящото проучване при 41,97% от пациентите с темпорални епилептогенни огнища според ЕЕГ данните, се установяват МР находки, обхващащи темпоралния дял самостоятелно или в комбинация със съседните области. В изследвания от нас контингент 58,9% са деца. Локализацията на епилептогенната зона при деца може да бъде трудна. Симптомите при темпоралнодялова епилепсия особено при малки деца често са атипични, което може да се обясни с бързото и лесно разпространение на разрядите към фронталния дял. [Lee и съавт., 2010]. Сравнени с възрастните интерикталните и икталните ЕЕГ промени при деца с темпоралнодялова епилепсия обикновено имат по-дифузни и комплексни находки. Диагнозата на

екстратемпоралната епилепсия е предизвикателство не само при децата, но и при възрастните. [Yu и съавт, 2012]. Yu и сътр. (2012) предполагат, че ранното начало на епилептичните пристъпи при деца предполага по-голям брой структурни лезии, установени на МР. Установените на магнитен резонанс находки имат много по-голямо значение отколкото семиологията и ЕЕГ мониторирането за локализацията на епилептогенната зона у децата. Но в изследваната от тези автори група няма сигнификантни разлики в броя на лезиите установени при деца и при възрастни.

Fish и сътр. (1995) установяват съответствие на МР находката в 66% за локализация на огнището при пациенти с темпоралноядлова епилепсия. По-високите резултати в тази група се обясняват с хомогенността на пациентите - само с МР установена хипокампадна склероза, за разлика от изследваните от нас пациенти с разнообразна локализация на промените.

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 ($p = 0.02$). Разпределението на отделните магнитнорезонансни находки по възрастови групи е представено на **таблица 17**. На **фигура 22** е онагледено разпределението на находките по възрастови групи.



Фигура 22. 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. Това представлява 68,2% от пациентите в същата възрастова група и 45,2% от пациентите с МР лезии. При пациентите на възраст до 7г. изменения на магнитен резонанс се диагностицират при 55 (65,5% от възрастовата група, съответно 33,1% от патологичните МР находки), а най-малък е относителния дял на пациентите на възраст от 8-18г. (n=36, 48,6%, 21,7%).

Не установяваме статистически значима разлика сред отделните възрастови групи по отношение на установяване на хипокампадна склероза ($p=0.054$). Хипокампадна склероза е по-рядка патология при децата във възрастовата група 0-7г. и се установява при 4 (7,3% от децата на възраст от 0-7г с МР лезии, 14,3% от пациентите с хипокампадна склероза). При 9 деца от 8-18г. е установена същата диагноза (25% и съответно 32,1%). Този тип патология е най-чест сред възрастните над 18г. (n=15, 20%, съответно 53,6%).

Съществува статистически значима разлика в честотата на отделните МР находки сред отделните възрастови групи (таблица 17).

Таблица 17. 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

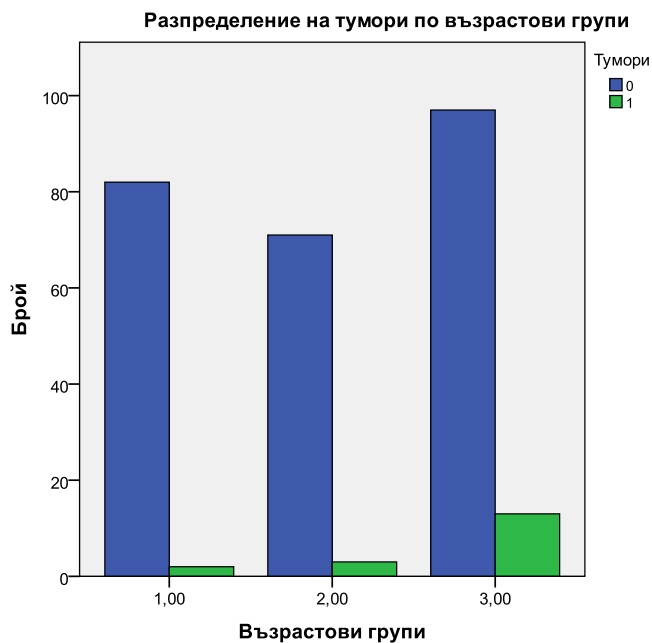
Настоящото проучване установява статистически значима разлика сред отделните възрастови групи по отношение на малформации в кортикалното развитие ($p=0.001$). Най-голям относителен дял имат децата на възраст от 0-7г ($n=19$, 57,6% от всички пациенти с кортикални малформации, 22,6% от патологичните МР находки в същата възрастова група). Сред децата от 8-18г този тип патология се установява при 8 пациента (24,2% от пациентите с МКР, 10,8% патологичните МР находки в същата възрастова група). Най-малък е броят на възрастните, при които са установени кортикални малформации ($n=6$, съответно 18,2% и 5,5%). На **фигура 23** е представено разпределението на честотата на МКР при изследваните в настоящото проучване пациенти по възрастови групи.

Настоящото проучване установява статистически значима разлика сред отделните възрастови групи по отношение на установяване на тумори на главния мозък. Резултатите са представени на **фигура 24**. От анализа на данните се установява най-голям дял на пациентите на възраст над 18г ($n=13$, 11,8% от пациентите в същата възрастова група, 72,2% от пациентите с тумори). Най-малък е броят на болните на възраст до 7г ($n=2$, съответно 2,4% и 11,1%). Тумори се установяват при 3 деца на възраст от 8 до 18г (съответно 4,1%, 16,7%).

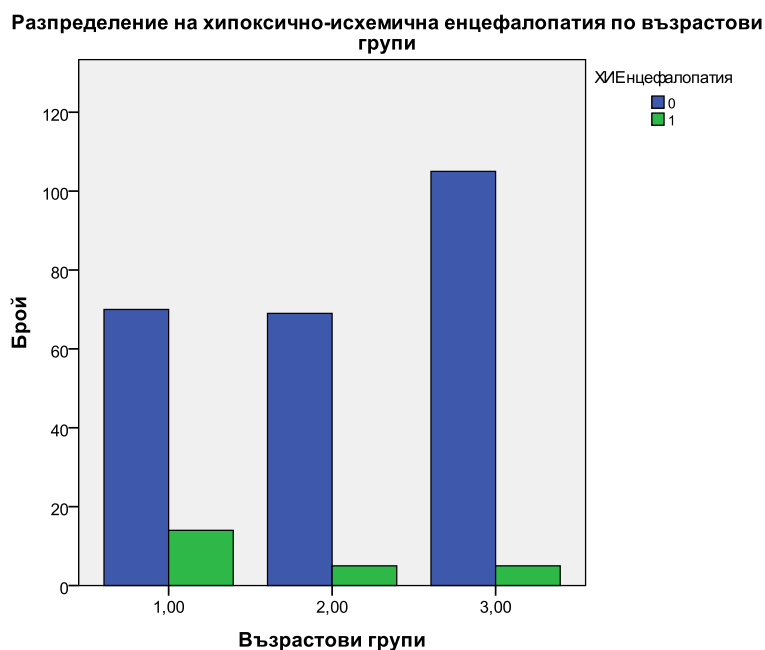


Фигура 23. Разпределение на установените чрез магнитен резонанс кортикални малформации при различни възрастови групи

По отношение на установяване на хипоксично-исхемична енцефалопатия съществува статистически значима разлика сред отделните възрастови групи. Най-голям е относителния дял на пациентите до 7г. ($n=14$, 16,7% от децата от същата възрастова група, 58,3% от всички пациенти с ХИЕ). В останалите две групи този тип изменения са диагностицирани при равен брой пациенти ($n=5$, 20,8% от всички пациенти с ХИЕ), съответно 6,8% от пациенти на възраст 8-18г и 4,5% от пациенти над 18г. На **фигура 25** е онагледено разпределението на находките при хипоксично-исхемична енцефалопатия по възрастови групи.



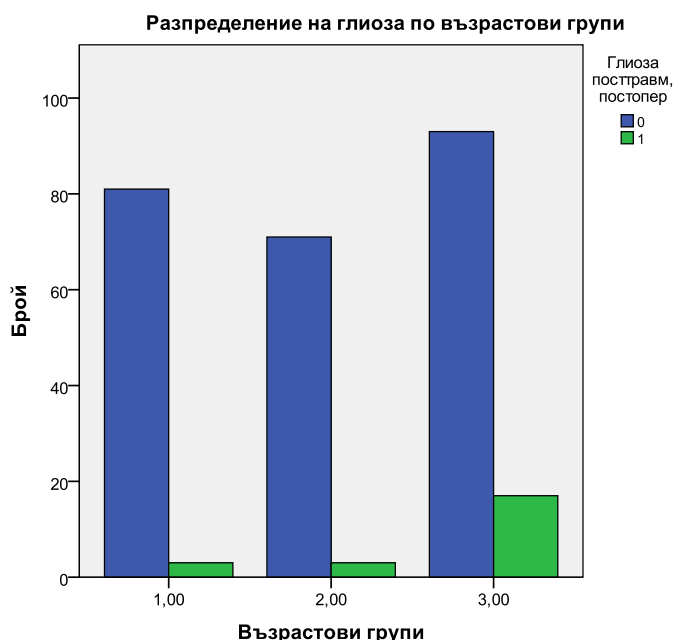
Фигура 24. Разпределение на установените чрез магнитен резонанс тумори при различни възрастови групи



Фигура 25. Разпределение на находките от хипоксично-исхемична енцефалопатия при различни възрастови групи

Установихме статистически значима разлика сред отделните възрастови групи ($p=0,004$) по отношение на глиоза. **Фигура 26** онагледява резултатите. Най-голям е

относителния дял на пациентите над 18г (n=17, 15,5% от пациентите в същата възрастова група, 13,0% от пациентите с глиоза). В останалите две групи глиозни промени се установяват при еднакъв брой пациенти (n=3, съответно 13% от болните с глиоза и 3,6% от възрастова група 0-7г, 4,1% от възрастова група 8-18г).



Фигура 26. Разпределение на установената чрез магнитен резонанс глиоза при различни възрастови групи

Малкият брой случаи на пациенти с васкуларни малформации (n=11), със синдром на Стърдж Вебер (n=9), както и тези със случайни находки (n=14) и с други клинично важни находки (n=7) не позволява да се правят достоверни статистически изводи за разпределението по възрастови групи.

При изследване на отделните възрастови групи пациенти с фокална епилепсия настоящото проучване установи статистически значима разлика в честотата на установяване на МР находки ($p = 0.02$). Най-голям е относителният дял на пациентите от възрастовата група над 18г., а най-малък е относителния дял на пациентите на възраст от 8-18г. Данните от настоящото проучване корелират с получените от други автори, въпреки, че повечето изследвания са прехирургични при пациенти с медикаментозно резистентна епилепсия [Urbach и съавт., 2004; Yu и съавт., 2012].

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 настоящото проучване резултати корелират с данните на други автори за честота сред различните възрастови групи при децата и при възрастните [Terra-Bustamante и съавт., 2005; Yu и съавт., 2012]. Настоящото проучване установява статистически значима разлика в честотата на МКР сред отделните възрастови групи ($p=0.001$) като най-голям е относителният дял на децата на възраст от 0-7г., а най-малък е броят на възрастните. Тези резултати съответстват на данните на други автори [Terra-Bustamante и съавт., 2005]. Parayannis и съавт (2012) изследват възрастни пациенти с епилепсия и установяват кортикални малформации при 5% от болните, а Semah и съавт (1998) при 8%. Най-голям процент МКР (25%) са при хирургичните серии, най-често фокална кортикална дисплазия [Bast 2006].

При изследване разпределението на пациентите с тумори на главния мозък по възрастови групи настоящото проучване установява статистически значима разлика. Най-голям е дялът на пациентите на възраст над 18г., а най-малък е броят на деца до 7г. Получените от нас резултати логично биха могли да се обяснят със значително по-голямата честота на мозъчните тумори при възрастни пациенти и от друга страна с по-рядко срещаните се доброкачествени тумори, типични за детската възраст [Maschio и Dinapoli 2012].

При пациентите с хипоксично-исхемична енцефалопатия настоящото проучване също установява статистически значима разлика сред отделните възрастови групи. Най-голям е относителният дял на пациентите до 7г. Тези резултати отразяват възрастовия профил на пациентите. По литературни данни е известно, че ХИЕ най-често се диагностицира у деца до 7г. [Kuchukhidze и съавт., 2008; Barkovich, 2005], което се потвърждава и от нашите резултати.

Настоящото проучване установява статистически значимо превалиране на възрастни пациенти с глиоза в сравнение с децата. Това обясняваме с наличието на постоперативни и посттравматични промени, по-чести с напредване на възрастта. При сравнение с данните на други автори като общ процент при настоящото проучване

глиозата е по честа. Не открихме в достъпната литература сравнение на честотата на глиоза при епилептично болни пациенти от различни възрастови групи. В проучването на Sakirer и сътр. 2002 са изследвани деца и възрастни рефрактерни на терапия. Rahimian и сътр. (2006) съобщават за подобна на нашата честота, но са изследвани само възрастни пациенти.

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. При 61 от изследваните (36,74%) промените засягат само темпоралния дял, а при 14 пациента в комбинация с париетален, фронтален или окципитален дял. Близко половината от пациентите имат темпорални находки. Проучванията на различни автори показват по-голям относителен дял на темпоралните находки [Sakirer и съавт., 2002, Lefkopoulos и съавт., 2005]. Тези различия биха могли да се обяснят с различния профил на пациентите (медикаментозно резистентна епилепсия) и с различната честотата на патологичните промени.

При настоящото проучване относително високият дял на пациентите с хипоксично исхемични промени, при които преобладава перивентрикуларната енцефаломалация, както и на пациентите с МКР, при които се установяват различни изменения извън темпоралния дял също дават обяснение на получените резултати. Проучването на Yu и съавт. (2012) при хирургично лечение на фармакорезистентна епилепсия у деца и възрастни се установява превалиране на темпоралните находки при пациенти над 18г и на екстратемпоралните - при деца. При настоящото проучване преобладават пациентите под 18г., което обяснява съответствието с данните на Yu (2012).

1.1.7. Алгоритъм за оценка на МР образите при възрастни пациенти и при деца с фокална епилепсия

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 и коригирахме 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 артефакти от движение
2. Оценка на темпорален дял
 - Хипокампална склероза
 - Атрофия на темпорален дял
 - Двойна патология
3. 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
4. Оценка за наличието на тумори, глиоза, постоперативни и посттравматични промени
5. Оценка за наличието на промени при хипоксично-исхемична енцефалопатия (независимо от анамнезата)
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 артефакти от движение
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 (независимо от анамнезата)
4. Оценка за наличието на тумори, глиоза, постоперативни и посттравматични промени
5. Оценка 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 T1 SE 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* (градиентна секвенция). 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 и анализирането 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 на времето на изследване, така и от индивидуалните особености, свързани с анестезирането на децата.

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

Позитронна емисионна томография с 18 флуор деоксиглюкоза, съчетана с компютърна томография (18F FDG ПЕТ/КТ) е проведена при 35 пациента с доказана епилепсия за локализиране на епилептогенното огнище. От тях 24 пациента са с медикаментозно резистентна епилепсия. Резултатите бяха 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%). Разпределението на находките от ЕЕГ, магнитен резонанс и ПЕТ/КТ при отделните пациенти е представено в **таблица 18**.

Таблица 18. Резултати от проведените ПЕТ/КТ, МР и видео-ЕЕГ

№	Год.	Пол	18FDG Хипо- метаболизъм	МРТ находка	Лезионна зона	Иритативна зона	Зона на начало на пристъп /ЕЕГ/	ИЕЕГ	ОП
1	3.5	Ж	F dex P dex	MLCD FP dex	H sin	FTPO dex	TPO dex	0	1
2	23	Ж	TPO dex	DCD H dex	H dex	FTPO dex	TPO dex	0	1
3	20	М	TPO sin	MLCD TPO sin	TPO sin	TPO sin	TPO sin	1	1
4	11	М	F lat dex	FCD C dex	няма	FM dex	FM dex	1	1
5	3	М	норма	норма	няма	C dex	C dex	0	0
6	10	Ж	H sin	HNME H sin	H sin	TPO sin	TPO sin	0	0
7	7	М	FCPT sin	DCD H sin	H sin	FT sin	biF	0	0
8	25	М	P bi	Ulegyria P sin. et dex	P bilat	TP sin	T sin	0	0
9	1.5	Ж	FC dex	PVNH F dex	FC dex	C dex	C dex	0	1
10	26	М	норма	норма	няма	FT dex	F dex	0	0
11	12	Ж	T sin	LCD T sin	няма	FT sin	неясна	0	0
12	46	Ж	C dex	FCD C dex	няма	FC dex	няма	0	1
13	21	М	норма	норма	F bil	няма	няма	0	0
14	14	М	норма	норма	FT sin, FT bilat	FT sin, FT bilat	неясна	0	0
15	19	М	норма	норма	FT sin	FT sin	FT sin	0	0
16	10	М	C bilat	норма	FTPO sin	F sin, F bilat	F bilat	0	0
17	9	М	TPO sin	MLCD TPO sin	TPO sin	TPO sin	T sin	0	0
18	47	Ж	T sin	норма	T sin	T sin	T sin	0	1
19	37	Ж	норма	LCD T sin	няма	T sin	няма	0	0
20	12	Ж	F sin, C dex	porky H dex	F bilat	F bilat	F bilat	0	0
21	26	М	T dex	норма	FT sin	T sin	T sin	0	0
22	23	М	T dex	норма	FT dex	T dex	T dex	0	0
23	5	Ж	P bilat	PMG P bilat	TP bilat	TP bilat	TP bilat	0	0
24	18	М	TO dex	норма	TPO dex	TPO dex	TPO dex	0	0

ИЕЕГ – инвазивна електроенцефалограма, ОП – оперативно лечение, С - central, F - frontal, H - hemispheric, P - parietal, T - temporal, MLCD - multilobar cortical dysplasia; Bilat-билатерално, DCD - diffuse cortical dysplasia, FCD - focal cortical dysplasia, LCD - lobar cortical dysplasia, PMG – полимикрoгирия, HNME – хемимегаленцефалия, PVNH - перивентрикуларна нодуларна хетеротопия

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. Като извод от тези резултати може да се посочи статистически значима връзка между наличието на патологични промени на магнитния резонанс и установяването на зони на хипометаболизъм на ПЕТ/КТ.

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

Зони на хипометаболизъм при хибридно ПЕТ/КТ изследване се установяват при 18 пациента (75%). По отношение на латерализацията съвпадение между данните от магнитния резонанс и ПЕТ/КТ се установява при 12 пациента. Резултатите са онагледени в **таблица 19**

Таблица 19. 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

При 5 от тези пациенти огнището е разположено вдясно (83,3% съответствие с МР латерализация), при 5- вляво (83,3% съответствие с МР латерализация), при 2 пациенти се установяват билатерални огнища (100% съответствие с МР латерализация). При един пациент с десностранна латерализация от магнитния резонанс (поренцефална

киста десностранно, (пациент 20 от таблица 18) се установяват билатерални зони на хипометаболизъм- фронтално левостранно и централно вдясно. От пациентите с нормална МР находка при 3 позитронна емисионна томография, съчетана с компютърна томография установява десностранно разположено огнище, при един пациент левостранно огнище, а при 1 се изобразяват двустранни зони на хипометаболизъм.

1.2.2. Латерализация на огнището чрез ПЕТ/КТ и ЕЕГ

При съпоставяне на данните получени чрез видео ЕЕГ за латерализация на огнището и тези от ПЕТ/КТ при изследваните от нас пациенти установяваме следните резултати: От 6 пациента с нормално разпределение на глюкозата в мозъчната тъкан при 2 не се установява зона на начало на пристъпа, при 1 е неясно дефинирана, при 2 е в дясно и при 1 – в ляво. Данните за латерализацията на огнището са представени на **таблица 20**.

Таблица 20. Латерализация на огнището чрез ЕЕГ данни и ПЕТ/КТ находка

		Зона на начало на пристъпа латерализация				Общо
		Норма	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

Съвпадение на данните от ЕЕГ и ПЕТ/КТ за латерализация на епилептогенното огнище установяваме при общо 13 пациента, от които: 6 болни с десностранна латерализация, при 4 с левостранна и 3 с двустранни огнища

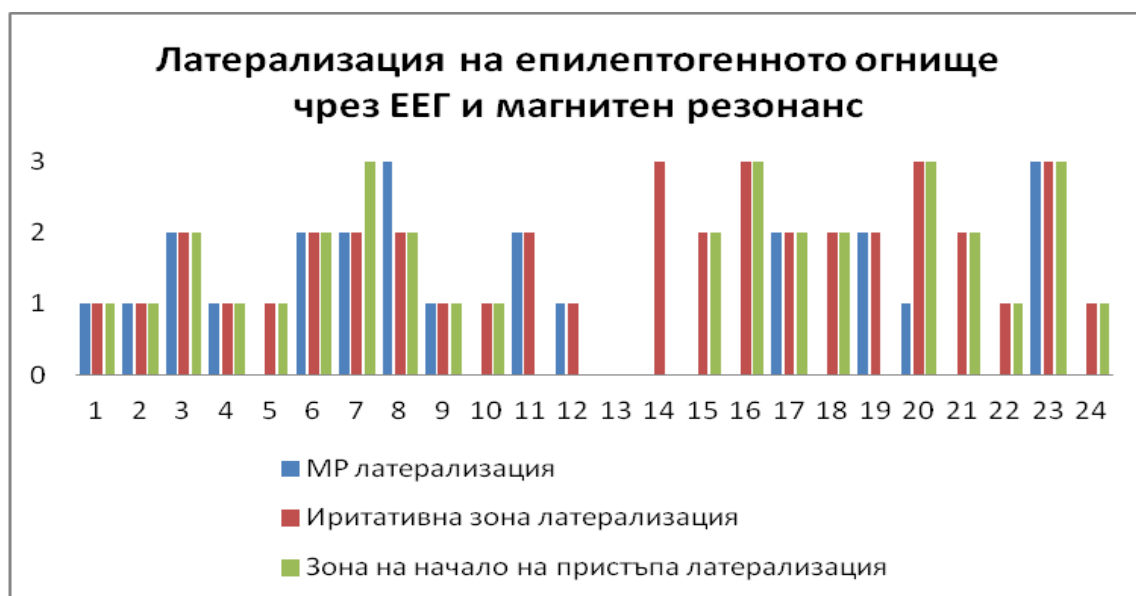
1.2.3. Латерализация на огнището, получени чрез ЕЕГ изследването, магнитния резонанс и ПЕТ/КТ

На **фигура 27** графично са представени резултатите за латерализация на огнището, получени чрез данните от ЕЕГ изследването и магнитния резонанс за всеки отделен пациент

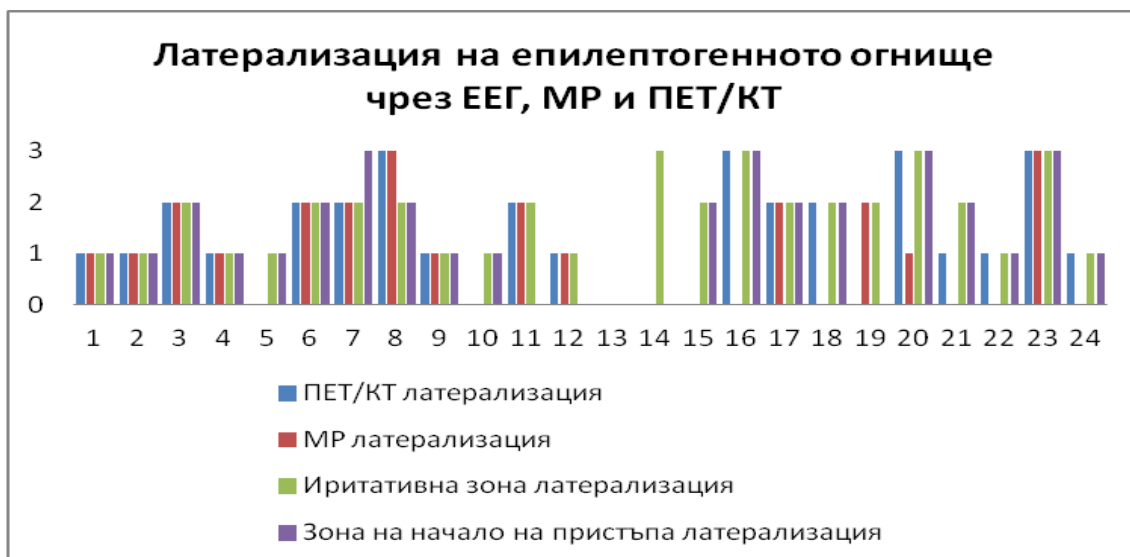
Резултатите за латерализация на огнището, получени чрез данните от ЕЕГ изследването, магнитния резонанс и ПЕТ/КТ за всеки отделен пациент са представени на **фигура 28**. При сравнение на резултатите се установява, че при 8 пациента има съвпадение на данните от ЕЕГ изследването, магнитния резонанс и ПЕТ/КТ (пациенти 1 до 4, 6, 9, 17, 23). Предвид клиничните индикации и съответствието на данните от различните изследвания (неврофизиологични и образни) пациенти 1,2,3,4,9 бяха оперирани. При 3 пациента има само ЕЕГ данни за латерализация на огнището (пациенти 5,10,15). При пациент 7 иритативната зона е левостранна, МР находка е дифузна кортикална дисплазия в лява хемисфера, но ЕЕГ данните от видео мониторирането установяват двустранно разположени зони на начало на пристъпа. При този пациент ПЕТ/КТ показва левостранен хипометаболизъм. При пациент 8 магнитният резонанс диагностицира двустранна париетална улегирия, а ЕЕГ данните насочват към левостранно огнище. Проведеното ПЕТ/КТ изследване установява двустранен хипометаболизъм. При пациенти 11 и 12 с находка от магнитен резонанс кортикална дисплазия, съответно вляво и вдясно се установява съвпадение с данните за иритативна зона на ЕЕГ и хипометаболизъм на глюкозата при ПЕТ/КТ, но не се постига латерализация на зоната на начало на пристъпа. При пациент 13 не се установяват данни за латерализация с използваните методи единствено лезионната зона по детектираните бавни вълни се латерализира двустранно фронтално. При болен 14 само иритативната зона насочва към двустранна латерализация. При пациент 16 липса на МР патология и латерализация на огнището чрез ЕЕГ, ПЕТ/КТ допринесе с потвърдителния си характер за точно установяване на ангажираната страна. ЕЕГ данните, подкрепени от находката при ПЕТ/КТ за левостранно темпорално ангажиране при пациент 18 бяха използвани при хирургичното планиране. Постоперативният контрол на пристъпите при този пациент е добър. При общо 4 пациента (от общо 10 без МР находка) ПЕТ/КТ данните за латерализация на огнището съвпаднаха с ЕЕГ резултатите. Това са пациенти 16, 18, 22 и 24.

При пациент 19 не се установи зона на начало на пристъпа, а иритативната зона и МР находка латерализираха вляво, а при ПЕТ/КТ се получи негативен резултат. При пациент 20 ПЕТ/КТ находката съвпада с ЕЕГ данните за двустранни огнища, въпреки МР измененията, локализирани вдясно (поренцефална киста). ЕЕГ измененията при МР негативен пациент 21 са латерализирани вляво, докато ПЕТ/КТ хипометаболизъм детектирахме вдясно.

Като обобщение 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 и при 1 пациент ПЕТ/КТ както и ЕЕГ резултатите детектират двустранни изменения, но МР диагностицира лезия десностранно.



Легенда: 0- нормална находка, 1- десностранно, 2- левостранно, 3- двустранно
Фигура 27. Графично представяне на латерализацията на епилептогенното огнище чрез ЕЕГ и магнитен резонанс



Легенда: 0- нормална находка, 1- десностранно, 2- левостранно, 3- двустранно
Фигура 28. Графично представяне на латерализацията на епилептогенното огнище чрез ЕЕГ, магнитен резонанс и ПЕТ/КТ

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

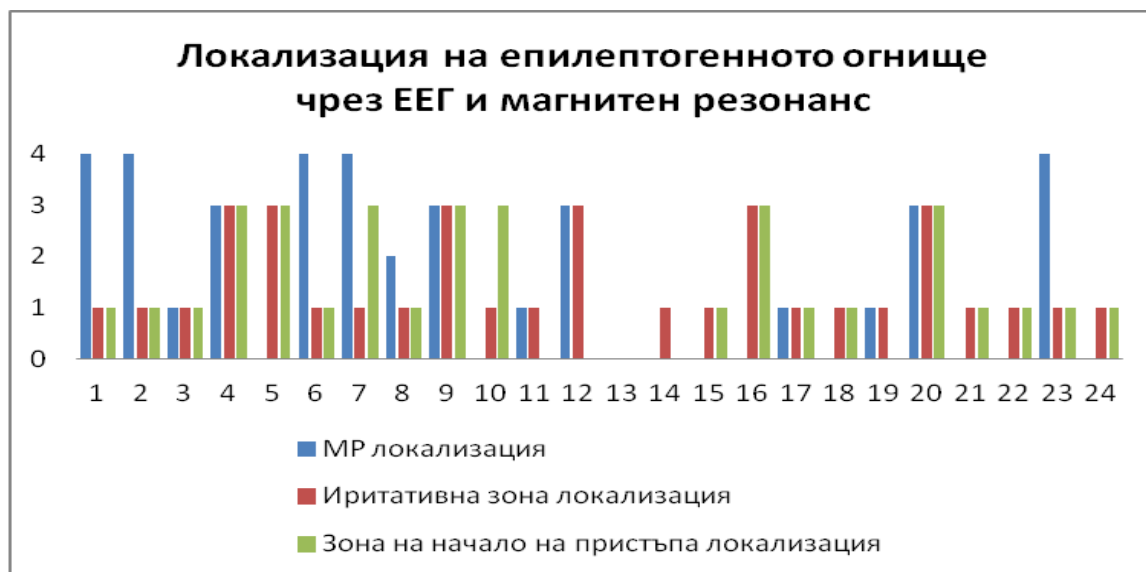
На **таблица 21** са представени резултатите за локализация на огнището, получени чрез МР и ПЕТ/КТ.

Съответствие на данните за локализация на епилептогенното огнище получени чрез МР и ПЕТ/КТ 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 (7 пациента с темпорални огнища и 4 с огнища разположени фронтално и централно).
На фигура 29 са представени резултатите за локализация на огнището, получени чрез данните от ЕЕГ изследването и магнитния резонанс за всеки отделен пациент.

Таблица 21. Локализация на огнището чрез МР и ПЕТ/КТ находка

		Локализация според МР находка					Общо
		Норма	Т, ТР, FT, ТРО	Р	Ф, С	Н	
ПЕТ/КТ локализация	Норма	5	1	0	0	0	6
	Т, ТР, FT, ТРО	4	3	0	0	2	9
	Р	0	0	1	0	0	1
	Ф, С	1	0	0	4	0	5
	Н	0	0	0	0	2	2
	FP	0	0	0	0	1	1
Общо		10	4	1	4	5	24

Легенда: Т, ТР, FT, ТРО- темпорално или тепорално и съседни области, Р- париетално, Ф,С- фронтално и централно, Н- цяла хемисфера, FP – фронтопариетално

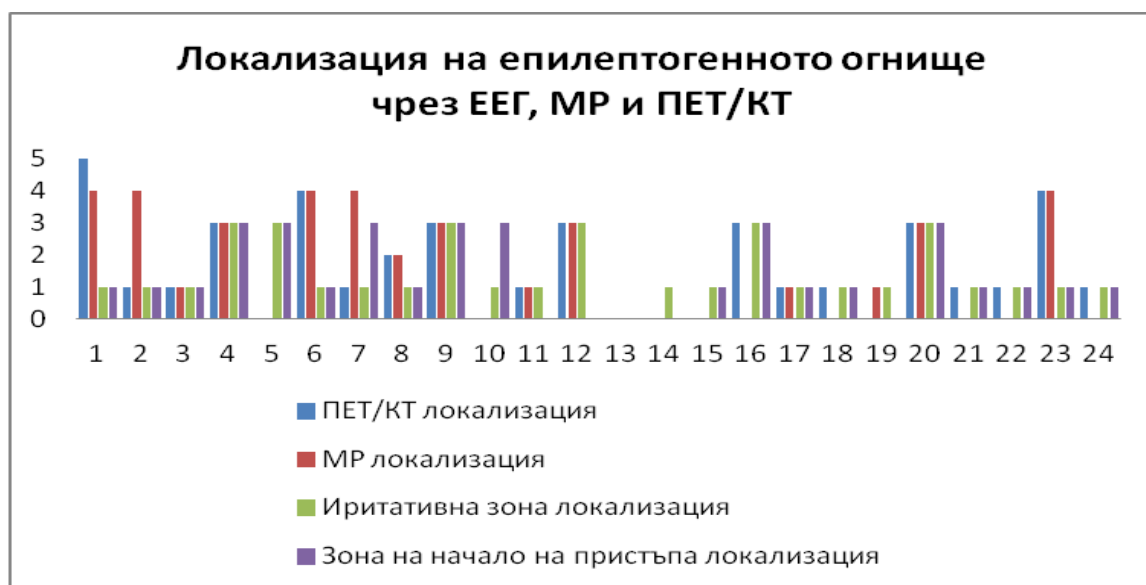


Фигура 29. Графично представяне на локализацията на епилептогенното огнище чрез ЕЕГ и магнитен резонанс, Легенда: 0- нормална находка, 1- темпорално или тепорално и съседни области, 2- париетално, 3- фронтално и централно, 4- цяла хемисфера

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

Резултатите за локализация на огнището, получени чрез данните от ЕЕГ изследването, магнитния резонанс и ПЕТ/КТ са демонстрирани на **фигура 30**.

При пациенти 3, 4, 9 и 17 се установява съвпадение по отношение на данните за локализация на огнището, получени чрез различните методи. При пациент 1 и 2 при които има съвпадение на резултатите за латерализация, ПЕТ/КТ се различава от МР находката. Но при пациент 2 глюкозен хипометаболизъм се установява темпоропариеоокципитално, което съответства на локализацията на огнището чрез ЕЕГ. При пациент 6 се установява левостранна хемимегаленцефалия и дифузно понижен глюкозен метаболизъм на цялата лява хемисфера, а ЕЕГ данните насочват за огнище темпоропариеоокципитално. При пациент 7 въпреки МР данните за дифузна кортикална дисплазия в лява хемисфера, ПЕТ/КТ съответства на ЕЕГ данните за ангажиране на темпорален дял (**Фиг. 31**).



Фигура 30. Графично представяне на локализацията на епилептогенното огнище чрез ЕЕГ, магнитен резонанс и ПЕТ/КТ, **Легенда:** 0- нормална находка, 1- темпорално или тепорално и съседни области, 2- париетално, 3- фронтално и централно, 4- цяла хемисфера, 5- фронтопариетално

ПЕТ/КТ и МР находка при пациент 8 установява двустранни париетални промени, докато ЕЕГ данните насочват към произход от темпорален и съседни дялове.

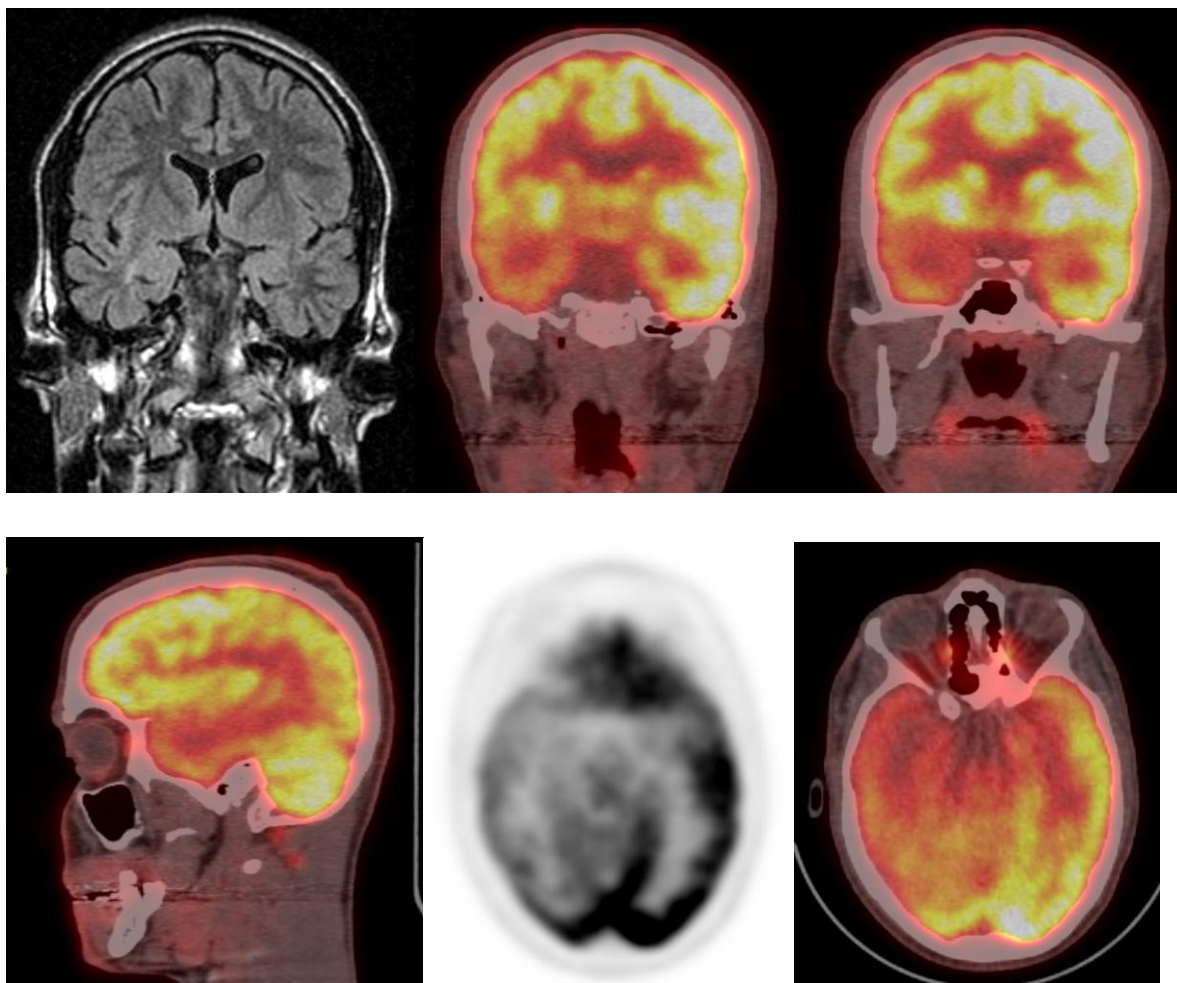


Фигура 31 Момче на 7г. (N 7 от табл. 18) А, Б. ПЕТ в коронарна и сагитална равнина, демонстрира се хипометаболизъм вляво темпорално. **Фигура 31В.** сагитален Maximum Intensity Projection (MIP) образ на нормален глюкозен метаболизъм в дясна хемисфера

Пациенти 5,10,13,14,15 са МР и ПЕТ/КТ негативни. При пациенти 11 и 12 се установява съвпадение за локализацията с данните за иритативна зона на ЕЕГ и хипометаболизъм на глюкозата при ПЕТ/КТ, но не се установява локализация на зоната на начало на пристъпа. При всичките четири МР негативни пациента при които ПЕТ/КТ данните за латерализация на огнището съвпаднаха с ЕЕГ резултатите (пациенти 16, 18, 22 и 24) се установява съвпадение и по отношение на локализацията на епилептогенното огнище. (Фиг.32).

При пациент 23 МР находката е двустранна билатерална париедална полимикрогирия, ПЕТ/КТ установява двустранно париедално хипометаболизъм, а ЕЕГ данните са за огнище темпоропариедално.

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 32. Пациент на 23г. (N 22 от табл.18) Фиг.32А- Коронарен FLAIRобраз, Фиг.32.Б, В, Г, Е ПЕТ/КТ в коронарна, сагитална и аксиална равнина, Фиг. 32Д- ПЕТ образ. Демонстрира се хипометаболизъм вдясно темпорално при нормален магнитен резонанс.

1.2.6. Обсъждане

Невроизобразяването 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]. Магнитният резонанс е основният образен метод за диагностициране на лезия, която би могла да генерира епилептична активност [Widjaja и Raybaud 2008]. При изследваните в настоящото проучване пациенти нормална находка при магнитен резонанс бе установена при 41,7%, а патологична при 58,3%. Това се доближава до

резултатите, получени от Lefkopoulos и съавт. (2005), но е по-малка честота в сравнение с данните на Sakirer и съавт. (2002) и Zentner и съавт.(1995). Пациентите с нормална находка от магнитен резонанс съставят групата на МР негативни болни, при които функционалните образни методи като ПЕТ/КТ могат да доставят допълнителна информация. Такава е необходима и при несъответствие между клиничните данни и резултатите от образните изследвания на главен мозък [Lai и съавт., 2010]. През 2009 Европейската асоциация по Нуклеарна медицина (EANM 2009) препоръча ПЕТ/КТ за рутинно използвана методика в прехирургичната оценка на пациенти с медикаментозно резистентна епилепсия [Varrone и съавт., 2009]. 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].

При настоящото проучване 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, получени от при проучване Lee и съавт. (2005) върху възрастни пациенти с фармакорезистентна епилепсия и нормална МР находка. По-голяма е чувствителността на ПЕТ/КТ при деца с медикаментозно резистентна епилепсия с нормален МР образ според проучванията на Widjaja и съавт. (2013) - 65%. Най-висока чувствителност на ПЕТ докладва колективът на Kassem и съавт.(2013)- 82%. Според изследвания на Liew и съавт. (2009) при пациенти с нормална МР находка хипометаболизмът при ПЕТ показва добра корелация с ЕЕГ латерализацията което съответства и на нашите резултати.

При настоящото проучване съответствие на данните за локализация на епилептогенното огнище получени чрез МР и ПЕТ/КТ установяваме при (41,66% от всички пациенти, 71,42% от пациентите с МР позитивна находка). Нашите резултати са малко по-ниски от тези на Kassem и съавт. (2013) за локализация на огнището при лезионни МР (83%). Получените от нас резултати съответстват на данните от проучванията на Kim и съавт. (2009) и Hwang и съавт. (2001) за ПЕТ/КТ локализация

Настоящото проучване установява съвпадение на данните от ПЕТ/КТ и ЕЕГ за латерализация на огнището при 54% от пациентите, а съответствие на данните за локализация на епилептогенното огнище получени чрез МР и ПЕТ/КТ установяваме при 41,66% от всички пациенти, (71,42% от пациентите с МР позитивна находка). При 45, 8% от пациентите данните от ПЕТ/КТ за локализация на епилептогенното огнище съвпадат с резултатите от ЕЕГ изследването (29% при темпорални огнища и 16,6% при огнища разположени фронтално и централно). 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. Получените от нас резултати са в съответствие с данните на други автори [Lee и съавт., 2005] за по-ниска сензитивност на ПЕТ/КТ за латерализиране и локализиране на епилептичните фокуси при екстратемпоралната епилепсия в сравнение с темпоралноядловата епилепсия. 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 контрол върху епилептичните пристъпи постоперативно. Това потвърждава ролята на 18FDG ПЕТ/СТ като предиктор за добър изход след хирургия за темпоралноядлова епилепсия [Salmenpera и Duncan 2005].

Ролята на ПЕТ/КТ при пациенти с медикаментозно резистентна епилепсия и установена лезия при магнитен резонанс, е допълнение за коректна локализация на епилептогенното огнище. При нормална МР находка или несъответствие между МР и видео ЕЕГ ПЕТ/КТ би могла да спомогне за локализиране и да премахне необходимостта от инвазивно ЕЕГ изследване.

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. Обобщените клинични, електроенцефалографски и магнитнорезонансни находки за всеки отделен пациент са представени в **таблица 22**.

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

От 10 пациента, принадлежащи към фамилия от град Нова Загора, магнитен резонанс на главен мозък е проведен при трима болни. Семейството принадлежи към субгрупата на турските роми (хорохане рома). В тази фамилия епилепсия е установена при три поколения. Всеки един от пациентите е роден от нормално протекла бременност, без данни за перинатална асфиксия и е бил с нормално ранно невропсихично развитие. При клиничния преглед не са установени отклонения в неврологичния статус. Основните видове епилептични пристъпи при всички засегнати индивиди, описани от колектива на Azmanov и съавт. (2011), и Желязкова и съавт. (2013) са комплексни парциални пристъпи, протичащи с нарушено съзнание и двигателни автоматизми. Аура се съобщава при осем от изследваните пациенти (епигастрална, сензорна и афективна). Нито един от тримата пациента, провели МР не е имал предходни фебрилни гърчове. Началото на пристъпите при двама от пациентите е от детска възраст съответно 9 и 10 годишна възраст. При третата пациентка пристъпите започват на 20 годишна възраст. Възрастта на пациентите по време на МР изследване е съответно 37г, 36г, 61г.

При интерикталното ЕЕГ изследване при пациента на 37г. (мъж) не се установяват патологични промени. При двете пациентки някои от интерикталните ЕЕГ изследвания са в норма, а при други ЕЕГ изследвания се установяват фокални бавни вълни или остри вълни едностранно или двустранно, ангажиращи темпоралните области.

При анализиране на образите от проведения магнитен резонанс на главен мозък не са установени патологични отклонения. При пациента на 37г. високосигнални пунктиформни фокуси са установени двустранно в globus pallidus на T2 и FLAIR образите, които са интерпретирани като нормален вариант.

При проведения генетичен анализ се идентифицира единичен локус върху хромозома 7p21.3 като чрез анализ за скаченост бяха изключени известните от литературата локуси за фамилна темпорално-дялова епилепсия.

Обсъждане

Семиологията на пристъпите на изследваната ромска фамилия от Нова Загора е характерна за мезиалния темпорален дял [Rossetti и Kaplan, 2010]. Установените патологични промени при интерикталната ЕЕГ ангажират темпоралните дялове. 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). Желязкова намира разлики в клиничната картина с описанието на бенигнената фамилна темпоралнодялова епилепсия направено от Berkovic и съавт. (1996), потвърдено по-късно и при друга фамилия със скаченост на хромозома 4q [Hedera и съавт. 2007]. Както и при другите фамилни мезиални темпоралнодялови епилепсии, описани от Ward и съавт., (2002); Depondt и съавт., (2002); Baulac и съавт., (2001); Claes и съавт., (2004) и при изследваните от нас пациенти не се установява хипокампадна склероза. Съществуват обаче и клинични разлики с посочените по-горе фамилни форми на епилепсия като в изследваното семейство фебрилните гърчове са редки, а по-чести са вторично генерализираните пристъпи. Изследваните пациенти са диагностицирани като фамилна мезиална темпоралнодялова епилепсия, картирана върху нов локус на хромозома 7p21.3.

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

Фенотипно са проучени два индивида (баща и син) от семейство, живеещо в с. Майско [Azmanov и съавт., 2010]. Синът е с медикаментозно-резистентна епилепсия. Той е роден от патологична бременност (прием на антибиотици в първия триместър, периодични метрорагии и контракции в последния триместър). Въпреки, че пациентът е роден доношен без данни за перинатална асфиксия е имало изоставане в началното нервно-психично развитие. 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 p.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]. При някои от пациентите образните изследвания на главния мозък са нормални в началото и контролните сравнителни МР установяват мозъчна атрофия [Dravet и съавт., 2005]. В достъпната литература са известни само две ретроспективни системни изследвания на МР находките [Siegler и съавт., 2005; Striano и съавт., 2007]. Siegler и съавт. (2005) проучват серия пациенти, при които не е проведен скрининг за мутация на SCN1A ген. По техни данни хипокампадна склероза се установява при 10 от 14 деца с клинична диагноза синдром на Dravet като при 6 деца ХС е установена след време при първоначално нормален МР. Въпреки данните обаче, при нито едно от 10-те деца не е установена мезиална ТДЕ. Striano и съавт. (2007) анализират данните при 58 пациента (35 с потвърдена SCN1A мутация). При 22.4% се установяват различни патологични

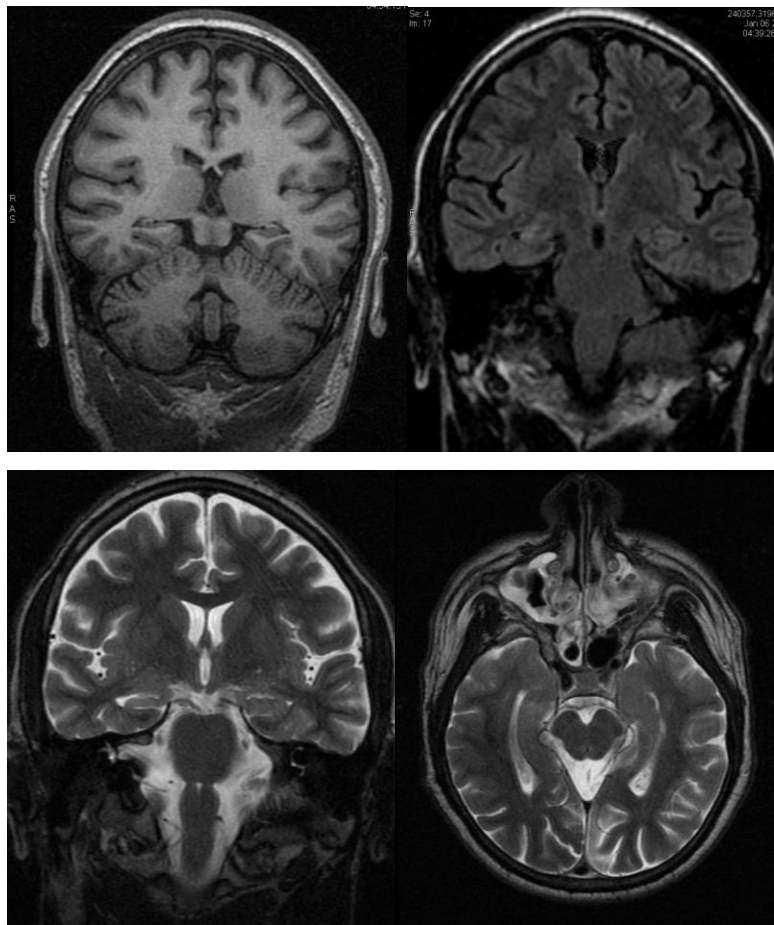
промени на МР като кортикална атрофия, церебеларна атрофия, вендрикуломегалия и хиперинтенсни промени в бялото вещество. Един от пациентите е с ХС и един с фокална кортикална дисплазия. Продължителния ход на епилепсията и възрастта на начало на пристъпите не корелира с наличието на МР патологични структурни промени. Авторите намират по-голяма честота при пациентите без SCN1A мутация (39% съответно 11%) като предполагат, че тези болни съставляват етиологично хетерогенна субгрупа. Според данните на Jansen и съавт. (2006) неспецифични промени, главно церебрална или церебеларна атрофия се установяват и у 6/14 възрастни пациента със синдром на Dravet като ХС е намерена само у един пациент. В съответствие с данните от други проучвания и при изследвания от нас пациент не установяваме патологични промени при магнитно резонансното изследване, но считаме, че е уместно проследяване на измененията за установяване на динамика и поява на неспецифични промени като мозъчна атрофия или хиперинтенсни промени в бялото мозъчно вещество.

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 фамилен генерализирана епилепсия 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. Установени са 19 болни (11 мъже и 8 жени).

Магнитен резонанс на главен мозък нашият колектив проведе 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, локализирана периферията на левия гирус супрамаргиналис и гирус темпоралис супериор. Един от пациентите е с МР данни за десностранна мезиална темпорална склероза (**Фиг. 33 А, Б, В, Г**). Този пациент е роден на термин, но с тегло 1800гр. и данни за перинатална асфиксия и изоставане в

нервнопсихичното развитие. Пациентът е с комплексни парциални пристъпи с вторична генерализация. ЕЕГ изследванията установяват данни за генерализирани комплекси острие-бавна вълна и фокални острия и бавни вълни в дясно темпорално и вляво фронтално. Въз основа на анамнезата, ЕЕГ и МР данните Желязкова и сътр. (2012) разграничават този пациент фенотипно от неговите роднини.



Фигура 33А, Б, В, Г. Мъж на 38г. с десностранна мезиална темпорална склероза. Фиг.33А. Коронарен 3DSPGR образ. Фиг.33Б. Коронарен T2 FLAIR Фиг.33В. Коронарен T2 образ – хиперинтензитет и атрофия на десен хипокампус, Фиг.33Г. Аксиален T2 образ- атрофия предимно на главата и тялото 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. Според авторите понесената тежка черепно-мозъчна травма в миналото при двама от пациентите (с доказаните чрез МР последици) е причината за парциални пристъпи на фона на наследствен генетичен епилептичен синдром с характерни ЕЕГ промени.

При някои от генетичните и фенотипни проучвания на GEFS+ в литературата не са проведени магнитнорезонансни изследвания на главния мозък на пациентите. Такъв е случаят с проучването на голяма френска фамилия проведено от Gerard и съавт. (2002). При повечето от пациентите 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+. Според данните на Abou-Khalil и съавт. (2001) само при 1 от 16 изследвани пациенти с GEFS +, който е с ТДЕ се диагностицира хипокампадна склероза. Тези данни са в съответствие с нашите резултати, т.к. при повечето пациенти 4/6 МР находка е нормална, а обяснението за парциалните пристъпи при двама намираме в посттравматичните промени. 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 атрофия и хиперинтенсни промени в хипокампусите.

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. Комплексните парциални пристъпи имат предимно темпоралнодялова характеристика, но се среща и екстратемпорална феноменология при някои пациенти. Аура се среща при 9 пациента. Интерикталната ЕЕГ е абнормна при половината пациенти като най-често насочва към ангажиране на темпорален дял. Чрез генетичен анализ са изключени известните преди локуси и е идентифициран нов локус 5q31.3-q32. Синдромът може да бъде класифициран като фамилна темпоралнодялова епилепсия (FTLE) или нов синдром с лек интелектуален дефицит.

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 темпоралнодялова епилепсия от село Разград

Проучени са 6 болни (2 жени и 4 мъже) с епилепсия в две последователни поколения. Пациентите са част от субгрупата на българските роми християни. При двама пациента (мъже на възраст съответно 14г. и 16г.) бе проведен магнитен резонанс на главен мозък. Не се установяват патологични промени.

Желязкова (2013) описва фенотипа на тази фамилия. При всички пациенти бременността, раждането, пери- и постнаталния период и невропсихичното развитие са били нормални. Не се установяват патологични промени и в неврологичния статус. 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. Въз основа на структурата на родословието, Желязкова и съавт. (2013) предполагат автозомно-доминантен модел на унаследяване. Интериктални ЕЕГ абнормности са регистрирани основно темпорално с разпространение и в съседните фронтален, окципитален и париетален дял. Заболяването е със сравнително доброкачествен ход на протичане.

При двама пациента (мъже на възраст съответно 14г. и 16г.) бе проведен магнитен резонанс на главен мозък. Не се установяват патологични промени.

Желязкова и съавт. (2013) считат за най-вероятната диагноза фамилна темпорално-дялова епилепсия. (Желязкова- Главеева 2013). Клиничните прояви са сходни на описаните в литературата фамилии с автозомно-доминантна латерална темпорално-дялова епилепсия [Ottman и съавт. 1995; Poza и съавт. 1999; Michelucci и съавт. 2003, 2012] по наличието на парциални (основно прости парциални и вторично-генерализирани) пристъпи с типични слухови халюцинации, медикаментозен контрол

на пристъпите, нормален неврологичен статус, автосомно-доминантен модел на унаследяване. Разликите в изследваното семейство са по-ранното начало на епилептичния синдром (около 2-3 годишна възраст) и високия процент абнормни ЕЕГ записи.

При проведения анализ за скаченост Желязкова и съавт. (2013) не установяват 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 проучванията на пациенти с автосомно-доминантна латерална темпоралноядлова епилепсия [Ottman и съавт. 1995; 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 и всички негови членове живеят в град София. 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 (от 2 до 37 години), вид на епилептичните пристъпи (прости и комплексни парциални с или без вторична генерализация и миоклонии) и начин на протичане на заболяването (бенигнено или с чести и медикаментозно резистентни пристъпи). Освен наличието на епилептични пристъпи, които са първа фенотипна изява на заболяването се наблюдава съчетание с други неепилептични неврологични прояви и придружаващи системни заболявания, като захарен диабет, нарушен въглехидратен толеранс, автоимунен тиреоидит, рецидивиращо депресивно разстройство и макулна дегенерация. МРТ на главен мозък беше проведен при 4/9 индивида.

Желязкова и съавт. (2013) приемат като най-вероятна диагнозата митохондриална цитопатия като повишени стойности на серумен лактат се установяват при 3/4 изследвани пациенти. Спектрофотометричният анализ на активността на отделните комплекси на митохондриалната дихателна верига в култивирани кожни фибробласти от една пациентка установява намалена активност на комплекс IV на дихателната

верига. Молекулярно-генетични изследвания, не идентифицират мутации в гените, кодиращи митохондриалната ДНК.

МРТ на главен мозък беше проведен при 4/9 индивида. Находката е в норма при три от пациентите. При МРТ изследването на пациентка на 36 годишна възраст се установяват единични пунктиформни хиперинтензни в T2 фокуси, като признак на болест на малките съдове. При същата пациентка диагностицираме и лекостепенна малкомозъчна атрофия.

Според проучването на Желязкова- Главеева (2013) на този етап фенотипът при българската фамилия може да бъде отнесен към несиндромните митохондриални заболявания, протичащи с епилепсия [Kang и съавт. 2007; Finsterer и Mahjoub, 2013].

В нашето проучване 75% от пациентите са с нормална МР находка за разлика от резултатите на Finsterer и съавт. (2012) при които този процент е 33% от изследваните пациенти с митохондриална епилепсия. Единичните пунктиформни хиперинтензни в T2 фокуси, които наблюдаваме при една пациентка са неспецифични и нехарактерни за митохондриалните заболявания. Лекостепенната малкомозъчна атрофия е също неспецифичен белег, но би могла да се свърже с митохондриално заболяване.

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

Фамилията е от ромски произход и принадлежи към субгрупата на българските роми християни (дасикане рома), като всички членове живеят в град Видин. Фамилията е съставена от две подфамилии, свързани по между си посредством брак между двама от членовете ѝ. Идентифицирани бяха общо единадесет пациента с епилепсия. чийто фенотип е подробно изследван и описан от Желязкова- Главеева (2013).

В семейството Видин 2А са фенотипизирани осем пациента, а от семейство Видин 2В - трима от три последователни поколения. МРТ на главен мозък бе извършен при 6/8 пациенти 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 неврологичният статус е нормален при всички изследвани пациенти и 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. Епилептичните пристъпи и ЕЕГ промени предполагат в най-голяма степен произход от мезиалния темпорален дял. Описаната фамилия от град Видин 2А в голяма степен наподобява фенотипно на ромското семейство от град Нова Загора. Разликата е, че 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 [Berković и съавт. 1996], [Striano и съавт. 2008; Nedera и съавт. 2008].

Семейството от град Видин V2А според Желязкова- Главеева (2013) и на оригиналното описание на бенигнената фамилна темпорално-дялова епилепсия [Berković и съавт., 1996] както и на други описани в литературата фамилии с този синдром [Striano и съавт. 2008; Nedera и съавт., 2008] по липсата на фебрилни гърчове и липсата на хипокампадна склероза при МР изследване, по-честото засягане на жените и по относително доброкачествения ход на протичане на епилепсията. Различия се установяват по отношение на ранното начало (в първата декада), поредките субективни психични феномени и честата вторична генерализация.

За семейство 2В е характерен епилептичен синдром с начало в първата декада на живота, чести комплексни парциални и вторично-генерализирани пристъпи и интрафамилна вариабилност при протичане на заболяването. Структурата на родословието предполага автозомно-рецесивно унаследяване. Описаните епилептични пристъпи и ЕЕГ промени в това подсемейство също предполагат в най-голяма степен произход от мезиалния темпорален дял.

На проведените МРТ изследвания на главен мозък на двама пациента не установяваме данни за хипокампадна склероза, което съответства и на МР находките в групата на фамилни мезиални темпорално-дялови епилепсии (ФМТДЕ), асоциирани с фебрилни пристъпи, без ХС [Deront и съавт., 2002, Vaulas и съавт., 2001].

Фенотипът на семейство 2В в най-голяма степен наподобява според Желязкова- Главеева (2013) на описаното от Vaulas и съавт. (2001) френско семейство с мезиална темпорално-дялова епилепсия асоциирана с фебрилни гърчове, без хипокампадна склероза. Разликата е в по-ранната възраст на начало на афебрилните пристъпи при фамилията от град Видин 2В. Фенотипът на семейството от град Видин 2В е сходен и с

ромската фамилия описана от [Angelicheva и съавт., 2009], като при последната също се наблюдава по-висока честота на лека умствена изостаналост.

При изследваните от нас пациенти от град Видин не се установяват данни за хипокампална склероза, което е аналогично на резултатите при описаната по-горе софийската фамилия с фамилна темпоралнодялова епилепсия (FTLE) [Angelicheva и съавт., 2009].

При проведения анализ в семейството от град Видин (2А и 2В) не е установена скаченост с известните локуси за мезиална темпорално-дялова епилепсия, въпреки фенотипните прилики, нито е идентифициран нов локус. Според Желязкова (2013) това не е в противоречие с диагнозата, т.к. скаченост с определени локуси е описана само в единични семейства [Baulac и съавт. 2001; Hedera и съавт. 2007; Angelicheva и съавт. 2009; Azmanov и съавт. 2011] и получените резултати са в подкрепа на становището, че ФМТЕ се унаследяват предимно полигенно, а моногенното унаследяване е по-скоро изключени [Crompton и съавт., 2010].

При проучените от нас пациенти не се установяват МР данни за хипокампална склероза както и при изследванията на други автори [Baulac и съавт., 2001]. Hedera и съавт. (2007) провеждат магнитен резонанс на три пациента от 11 с установена фамилна мезиална темпоралнодялова епилепсия и не установяват хипокампална склероза [Hedera и съавт., 2007]. При описаната по-горе софийската фамилия с фамилна темпоралнодялова епилепсия (FTLE) [Angelicheva, Tournev и съавт., 2009] образна диагностика чрез магнитен резонанс проведехме на 9/10 пациента от семейство от София и също не установяваме хипокампална склероза. Нормална МР находка се установява и при тримата изследвани пациента от описаната по-горе фамилия от Нова Загора [Azmanov и съавт., 2011]. Получените от нас резултати за липса на хипокампална склероза при фамилията от Видин са в подкрепа на данните получени от посочените по-горе автори при пациенти с мезиална темпоралнодялова епилепсия, 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, като основна част от членовете на семейството живее в село Мадара, а останалите са в съседни села на област Шумен.

Изследвани са шест болни с епилепсия (четири жени и двама мъже) от три последователни поколения, чийто фенотип е подробно изследван и описан от Желязкова- Главеева (2013).

Магнитнорезонансно изследване на главен мозък е осъществено при два индивида: пробанда и неговия баща, като не се установяват патологични промени.

Описаната по-горе българска фамилия се представя с наследствена фокална епилепсия, с автозомно-доминантно унаследяване и непълна пенетранност, начало в първото десетилетие на живота и сравнително хомогенен фенотип с вторично-генерализирани тонично-клонични пристъпи.

Според Желязкова- Главеева (2013), която описва фенотипа на семейството, той е различен от описаните до момента форми на наследствена фокална епилепсия. В диференциално диагностичен план авторката обсъжда: 1. Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия, въз основа на анамнестичните данни за епигастрална аура и неясно чувство за „прилошаване”, предполагащи произход от темпоралния мозъчен дял, доброкачествения ход на протичане и нормалните резултати от проведените МРТ изследвания. 2. Автозомно-доминантна роландова епилепсия с речева диспраксия, предвид наличието на нощни ВГТКП, ЕЕГ данните за епилептиформена активност в центротемпоралните отвеждания при пробанда и наличието на интелектуален дефицит.

Нормалната магнитнорезонансна находка при изследване на главния мозък на двата пациента е в съответствие с данните при проучванията на мезиална темпоралнодялова епилепсия. от [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 във фронталния дял на 11 от 21 пациента с медикаментозно резистентна нощна фронтална епилепсия, които обаче не са с фамилна форма. Най-честата находка при

тези пациенти е фокална кортикална дисплазия. Функционалните изследвания като 18F FDG PET установяват хипометаболизъм фронтално [Cho 2003, Nauman 1997].

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. Членовете му живеят в съседни села на област Пловдив. Анамнестични данни за епилепсия има при тридесет и трима пациенти от три последователни поколения, но фенотипизирани са *седемнадесет* от тях (12 мъже и 5 жени). 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 с начало в ранна детска възраст се характеризира с генерализирани тонично-клонични пристъпи. При 11 от 17 пациенти има анамнестични данни за фебрилни гърчове в детството, което ги прави отличителна черта на фенотипа. При трима от пациентите се установяват фебрилни гърчове плюс. В това семейство не са описани парциални нито други видове генерализирани епилептични пристъпи (миоклонични, атонични или абсанси).

Епилептичният синдром при това семейство според Желязкова- Главеева (2013) отговаря в най-голяма степен на синдрома на генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс, тъй като е налице съчетание на фебрилни гърчове, фебрилни гърчове плюс и генерализирани тонично-клонични пристъпи [Scheffer и съавт., 1997, Baulac и съавт., 2008; Roduigi и съавт., 2009]. Основната разлика с описаното по-горе семейство от село Слънчево, което също е с фенотип отговарящ на ГЕФГ+, 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 хромозома 19q13 и GABRG2 на хромозома 5q34), не дават положителен LOD score. Според Желязкова (2013) описаната фамилия потвърждава още веднъж, че ГЕФГ+ е комплексно

заболяване с изразена генотипна и фенотипна хетерогенност, дори и при фамилии от една и съща етническа група.

МР изследване на главен мозък бе осъществено при трима пациенти. Не се установи хипокампадна склероза нито други патологични промени. Получените от нас резултати, а именно липсата на хипокампадна склероза е в съответствие и с данните на други автори, при които за повечето от пациентите МР находка е нормална [Maheг и съавт., 1995; Wallace и съавт., 1996; Scheffer и съавт., 1997].

Таблица 22. Клинични, ЕЕГ и МР данни на пациентите с наследствена парциална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс				
Пациент	Ж	М	Ж	Ж
Роден	1971	1971	1946	
ФГ	Няма	Няма	Няма	
Афебрилни пристъпи начало	10г.	9г.	20г.	
Видове епилептични пристъпи	КПП винаги с вторична генерализация	КПП, ВГТКП	КПП винаги с вторична генерализация	
ЕЕГ	2007- нормална 2007- огнищни острия ЛТ; епизодични остри вълни ЛТ 2008- огнищност от острия ЛТ	2007- нормална 2008- нормална	2007- нормална; 2008- огнищност от бавни вълни Д Т-О и генерализирани пароксизми от бавни вълни	
Магнитен резонанс на главен мозък (МР)	2007г – норма	2008г - норма	2007 - норма	
Фамилия / Диагноза / Генетика	Нова Загора , Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия, нов локус на хромозома 7p21.3	Нова Загора , Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия, нов локус на хромозома 7p21.3	Нова Загора , Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия, нов локус на хромозома 7p21.3	

М	Ж	М	М	М
1944	1973	1965	1959	
?	Да	Не	Не	
Ранно детство, 5-6/м., почти ежедневни след ЧМТ	5г, първоначално 1/м.; сега 1-2/г.	1г.	2г., първоначално 1-2/м, сега 1-2/г.	
ГТКП с ранно начало, КПП в късна възраст, след ЧМТ	ГТКП	ГТКП с ранно начало, КПП в по-късна възраст	ГТКП с ранно начало, КПП в късна възраст, след ЧМТ	
2001 фокални и генерализирани бавни вълни 2007 генерализирани комплекси острие- бавна вълна 2008 нормално	2001 генерализирани остри вълни 2007 нормално 2010 два нормални записа и един с генерализирана пароксизмална активност	2001 генерализирани остри и бавни вълни 2008 две нормални	2001 генерализирани комплекси острие-бавна вълна; 2007 фокус в Д-О; 2008 норма; 2009 норма	
2001г - данни за ПТЕ ляво, фронтално	2010г - норма	2008г – норма	2009 - ПТЕ в периферията на ляв gulus supramarginal и superior temporal	
Слънчево , GEFS+ с нов фокус, картиран на хромозома 12p	Слънчево , GEFS+ с нов фокус, картиран на хромозома 12p	Слънчево , GEFS+ с нов фокус, картиран на хромозома 12p	Слънчево , GEFS+ с нов фокус, картиран на хромозома 12p; парциалните пристъпи най-вероятно поради травматичните лезии	

Ж	Ж	М	М
1968	1964	1971	1962
He	He	He	He
7г	15г., 1-2/м., без пристъпи от 45г. възраст	3г.	Ранно детство/ без пристъпи от 20г. възраст; първоначално 1/м; след това 3-4/г.
генерализация	КПП с вторична генерализация	КПП, ВГТКП	ГТКП с ранно начало
2006,2007- норма	2009 норма	ЕЕГ(2009): пароксизмална активност темпоропарияетално с превес в дясно от високоамплитудни остри и бавни вълни; 2010 - Пароксизмален фокус в ляво темпорално с епизодична генерализация на фона на дифузни неспецифични промени	2010-нормално
2007г - норма	2009г - норма	2010г - МР данни за десностранна мезиална темпорална склероза.	2010г - норма
София , Парциален епилептичен синдром с нов locus 5q31.3-q32	Слънчево , GEFS+ с нов locus, картиран на хромозома 12p	Симптоматична фокална епилепсия при мезиална темпорална склероза, фенокопии	Слънчево , GEFS+ с нов locus, картиран на хромозома 12p

М	Ж	М	М	М
1997	1995	1988	1989	1972
Възможни	Възможни	Възможни	Не	Не
1	1 1/2г	2	3	2
Несигурни генерализация	Несигурни генерализация	КПП, несигурна генерализация	КПП, генерализация	КПП, генерализация
2006- дясно Ц Т фокални абнормности, 2006, 2007- норма	2006- двустранно Ц П остри вълни, 2007- дясно Т комплекси остра-бавна вълна	2006- норма	2004-дясно П-Г остра- бавна вълна, 2006- ляво Ф- Т тета, двустранно Ф остри вълни	2007- норма
2007г - норма	2007г - норма	2007г - норма	2007г - норма	2007г - норма
София, Парциален епилептичен синдром с нов локус 5q31.3-q32	София, Парциален епилептичен синдром с нов локус 5q31.3-q32	София, Парциален епилептичен синдром с нов локус 5q31.3-q32	София, Парциален епилептичен синдром с нов локус 5q31.3-q32	София, Парциален епилептичен синдром с нов локус 5q31.3-q32

М	М	М	М	М
1995	1992	1995	1998	
10м/5-6г		Не	Не	
2-3г /ВГТКП няма от 12г. възраст; ППП-продължават	От ранно детство	1	1	
ППП, ВГТКП	КПП, генерализация	КПП, генерализация	КПП, генерализация	
2007: суспектен фокус в Л Ф при ИФС; 2008: суспектен фокус от остри вълни в Л Ф; 2009: пароксизмална активност от остри вълни, двустранно Т, Д>Л; 2009: генерализирана пароксизмална активност при ХВ и ИФС; 2010: Пароксизмална активност двустранно Ф-С и Т Л>Д, спонтанно и при ИФС (4Hz); 2011- пароксизмална активност след ХВ двустранно Р-О;	2004, 2006, 2007- норма	2005, 2006, 2007- норма	2006- двустранни полиспайк вълни, дясно Ф фокус, 2007- норма	
201г - норма	2007г - норма	2007г - норма	2007г - норма	
С. Разград , Автозомно-доминантна латерална темпорално-дялова епилепсия	София , Парциален епилептичен синдром с нов локус 5q31.3-q32	София , Парциален епилептичен синдром с нов локус 5q31.3-q32	София , Парциален епилептичен синдром с нов локус 5q31.3-q32	София , Парциален епилептичен синдром с нов локус 5q31.3-q32

Ж	М
1969	1997
He	He
1бг./ продължават	2-3г./ ВГТКП спрели на 1бг; ППП - продължават
ППП (сензо-моторни), КПП, ВГТКП (предимно нощни)	ППП, ВГТКП
(1990): Леко изразени иритативни промени от остри и тета вълни, рядко комплекси остра-бавна вълна, зачестяващи и синхронизирани се по време на ХВ, когато са във вид на залпове. (1995): пароксизмална активност от остри вълни двустранно Ф-С и Т с променлив превес в Л и Д по време на ХВ. (2004): Пароксизмална активност от остри вълни О двустранно. (2007): Краткотрайна пароксизмална активност по време на ХВ в Д-Т от остри вълни; (2011). Пароксизмална	2007: фокус от комплекси острие-бавна вълна Л Т-О; генерализирана пароксизмална активност при ХВ с максимум Ф и Т-О; 2008: фокус от комплекси острие-бавна вълна Л Т-О; 2009: генерализирана пароксизмална активност; 2009: фокус от бавни вълни Д Т; пароксизмални разряди от остри вълни в Д Т при ХВ; 2010: пароксизмална активност двустранно Р-О, Д>Л с еднократна генерализация; 2011 –пароксизмална активност Р-О Д>Л с периодична генерализация; 2012-фокус от остри и от високоамплитудни бавни вълни (абортивни комплекси?) в Д С-Т с
2011г – норма	2011г- норма
Гр. София , Фокална епилепсия при митохондриална цитопатия с дефицит на комплекс IV на митохондриалната дихателна верига.	С. Разград , Автозомно-доминантна латерална темпорално-дялова епилепсия

Ж	М	Ж
1988	1997	1975
Не	Не	Не
2г./ продължават	7г./ продължават	От 28г./ продължават
КПШ, ППП (моторни),	ППШ (моторни); КПШ	КПШ, ППП (моторни)
2001г): Пароксизмална активност Ф-Т при ХВ. (2006г): Пароксизмална активност от остри вълни в предно Т; (2007г): Пароксизмална активност двустранно Т Л>Д от остри вълни при и след ХВ. (2009): генерализирана пароксизмална активност с амплитуден максимум Ф-Т от високо амплитудни полиспайк – бавна вълна комплекси. (2011): Ирритационни прояви в предните отвеждания	2007): огнищна абнормност от остри, бавни вълни в дясно С-Р; (2007): пароксизмална активност от острия бифронтално с генерализация при ХВ и ИФС (2011) Пароксизмална активност с максимум двустранно Р-О.	2007) - Слабо проявен фокус от остри и тета вълни в Д П-Т. Генерализирана пароксизмална активност при ХВ; (2008г): пароксизмална активност при ХВ бифронтално с тенденция към генерализация. (2011г) : норма; (2011г): Пароксизмална активност двустранно Ф-С Л>Д при ИФ
2011г – норма	2011г – норма	2011г - Болест на малките съдове. Лекостепенна малкомозъчна атрофия.
Гр. София , Фокална епилепсия при митохондриална цитопатия с дефицит на комплекс IV на митохондриалната дихателна верига.	Гр. София , Фокална епилепсия при митохондриална цитопатия с дефицит на комплекс IV на митохондриалната дихателна верига.	Гр. София , Фокална епилепсия при митохондриална цитопатия с дефицит на комплекс IV на митохондриалната дихателна верига.

М	Ж	Ж	Ж	Ж
1980	1979	1963	1990	
Не	Не	Не	Не	
3г./ спрели на 20г. възраст	13г./ спрели на 25г. възраст	7г./ продължават	бг./ продължават	
КПП, ВГТКП	КПП, ВГТКП	КПП, ВГТКП	КПП, ВГТКП	КПП, ВГТКП
2012-норма	2008 и 2009 - норма	2008-пароксизмална активност Ф-С двустранно; 2008–суспектен фокус от остри и бавни вълни Д С-Т с контралатерална ирадиация; 2009 – фокус от бавни вълни и пароксизмална активност Л Ф-Т с ипсилатерална ирадиация при ХВ	2005 - фокус в Л Т-О с генерализация при ХВ ; 2007 – фокус в Д Ф-Т с генерализация при ХВ. 2008: нормална; 2008 – умерено изразени дифузни бавновълнови промени с Ф-максимум	
2008г – норма	2009г – норма	2008г – норма	2007г – норма	
Видни , Бенигнена фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия/ не е установен локус	Видни , Бенигнена фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия/ не е установен локус	Видни , Бенигнена фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия/ не е установен локус	Видни , Бенигнена фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия/ не е установен локус	Видни , Бенигнена фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия/ не е установен локус

Ж	Ж	Ж	
1990	2001	1998	
Не	Не	Не	
1 м./ продължават	1.5 г./ продължават	3 г./ продължават	
КПШ, ВГТКП	КПШ, ВГТКП	КПШ, ВГТКП	
2005 – норма; 2006г – фокална проява на комплекси острия-бавна вълна и спайкове бавна вълна широко в Д Ф-Т-П с тенденция за генерализация; 2008 - норма	2008- пароксизмална активност от остри, високоамплитудни тета вълни П-Т Л>Д; 2012-норма; 2012-слабо проявен фокус от остри вълни в Д-С	2006 – нормална; 2008-нормална; 2012 - Пароксизмална активност от остри вълни Д>Л при ХВ.	
2007г – норма	2008г – норма	2008г – норма	
Видин , Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия асоциирана с фебрилни гърчове, без хипокампадна склероза/ не е установен локус	Видин , Бенигнена фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия/ не е установен локус	Видин , Бенигнена фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия/ не е установен локус	

М	Ж		
2004	1991		
Не	Да; един на 11 м.		
бг./ в момента без пристъпи	2г./ продължават		
ВГТКП	КПШ, ВГТКП		
2010 (сън) -генерализирани пароксизми от комплекси острие – бавна вълна с продължителност 1-2 сек. по-кратки комплекси от остри и последващи бавни вълни; 2010 (будност): Добре очергано огнище от единични и в серии остри вълни в лява тилна област в посока към съседна темпорална област. Друго огнище от единични остри вълни се очертава в Д-Т в посока към съседната централна област. 2011 (сън)- фокус от двуфазни остри вълни в Д Т. Бавновълнова абнормност ЛР.	2004 – дифузни промени от острия и тета вълни двустранно Ф; 2006 – фокус в Л-Т с генерализация при ХВ; 2008 – фокус от остри и бавни вълни Л Ф-Т с контралатерална иррадиация. Дискретен фокус – тета и единични остри вълни в Д-Т.	2011 – в норма	
2011г – норма	2007г – болест на малките съдове	2011г – норма	
Малара, АД роландова епилепсия с речева диспраксия ?	Видин, Фамилна мезиална темпорално-дялова епилепсия асоциирана с фебрилни гърчове, без хипокампадна склероза/ не е установен локус	Малара, АД роландова епилепсия с речева диспраксия ?	

Ж	1992	3г/4г	1г	ГТКП, ФГ	2008: нормална	2008г – норма	Пловдив GEFS+ / не е картиран локус
М	1984	7м/3г	1г	ГТКП, ФГ	2008: нормална	2008г – норма	Пловдив GEFS+ / не е картиран локус
М	1959	2м/4г	1-2м.	ГТКП, ФГ	2008: нормална	2008г – норма	Пловдив GEFS+ / не е картиран локус

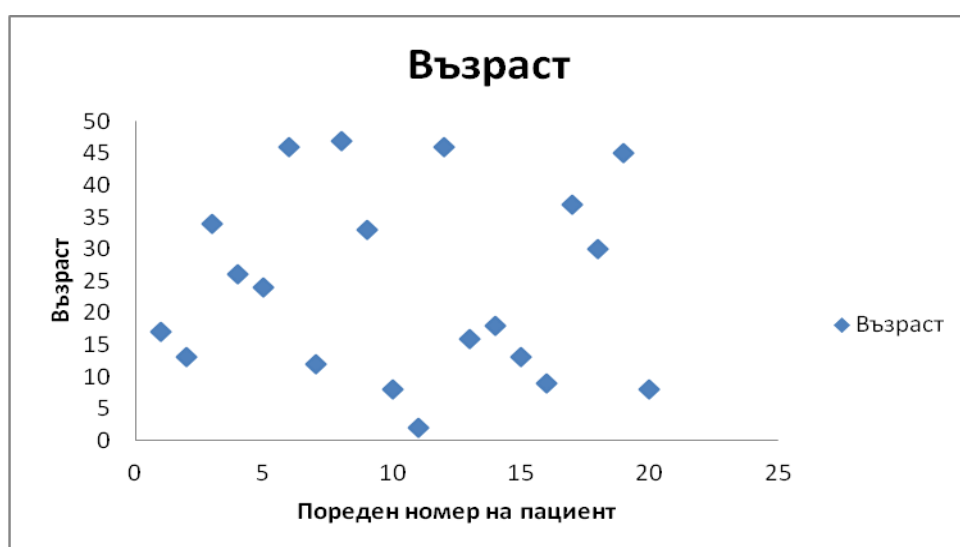
Г – години; м.- месец; ФГ – фебрилни гърчове; ЕЕГ – електроенцефалограма; МР – магнитен резонанс на главен мозък; ЧМТ – черепно-мозъчна травма; КПП – комплексен парциален пристъп; ВГТКП-вторично генерализиран тонично-клоничен пристъп; ППП–прост парциален пристъп; М– мъж; Ж-жена; Д – дясно; Л- ляво; Ф – фронтално; Т – темпорално; О – окципитално; Р-париетално; АД – автозомно-доминантна; ХВ – хипервентилация; ИФС – интермитентна фотостимулация; ЧМТ: черепно-мозъчна травма; ПТЕ – посттравматични енцефаломалатични огнища

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.

На **фигура 34** е представено графично разпределението на пациентите по възраст



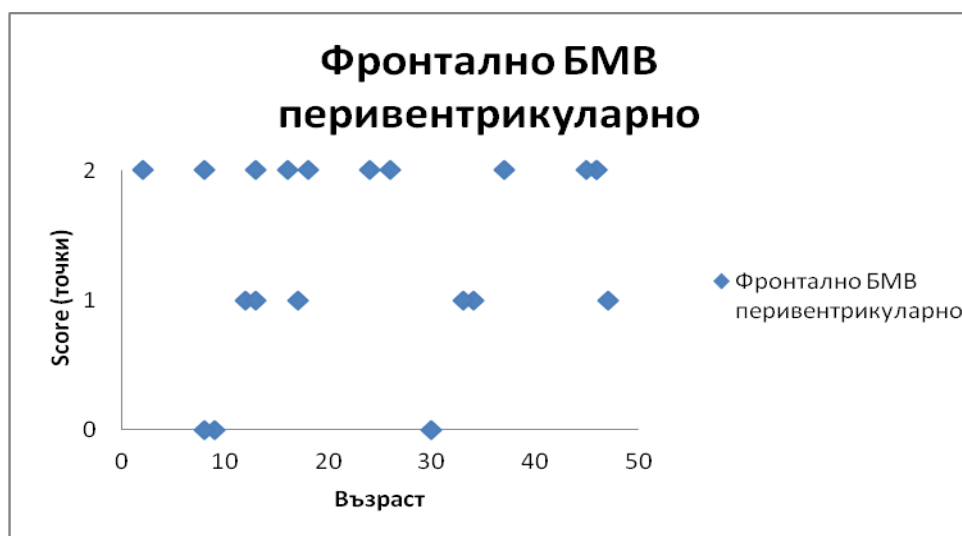
Фигура 34. Разпределение на пациентите по възраст

4.1. 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. По-голямото дете бе с умерена дилатация на субарахноидните пространства. Детето на 8г. е с нормална МР находка. Фокусите на повишен сигнална интензитет, наблюдавани при 18 пациента, са

локализираны във фронталното перивентрикулярно бяло вещество (17 пациента) и париетоокципитално перивентрикулярно при 9 пациента. Измененията варират по интензитет- от фини единични до плътни единични или множествени до такива, формиращи перивентрикулярни плътни ивици (оценени с 2т. по модифицираната скала).

Разпределението на хиперинтенсните промени във фронталното перивентрикулярно бяло вещество (БМВ) според възрастта на пациента е демонстрирано на **фигура 35**



Фигура 35. Графично представяне- scatter plot на оценката на измененията във фронталното БМВ перивентрикулярно според модифицираната скала на Eichler (Eichler, Grodd et al. 2009) спрямо възрастта на пациентите

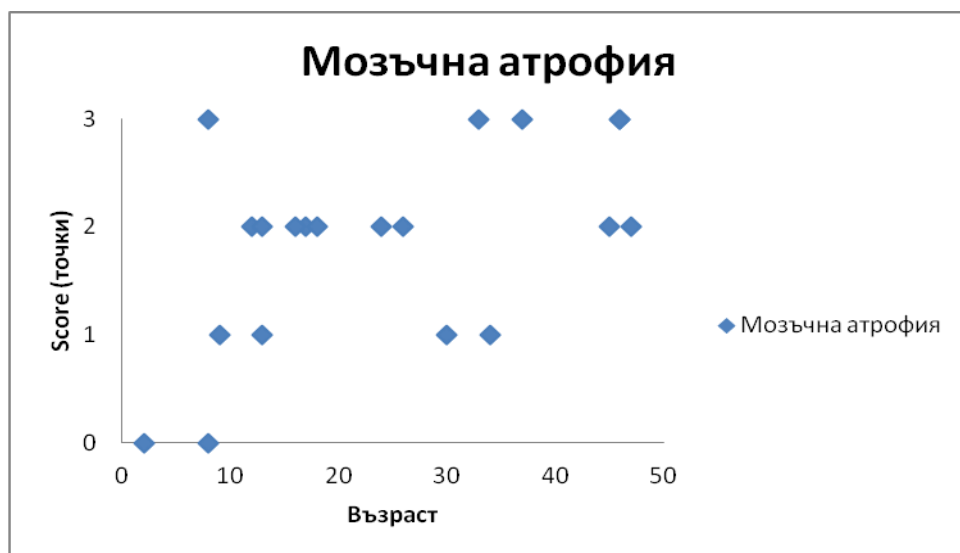
Фокуси със значително повишен интензитет (плътни – 2т.) се наблюдават по-често фронтално (при 11 от 17 пациенти, 64,7%) и париетоокципитално (7 от 9 пациенти, 77,8%). Повечето от фокусите сформират плътна перивентрикулярна ивица. Повече от половината от пациентите (n=11) с перивентрикулярни хиперинтензитети са с оценка повече от 5. От тази група пациенти 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, като само при един пациент се установяват перивентрикулярни фокуси темпорално.

4.2. Мозъчна атрофия

Общомозъчна атрофия се установява при 18 пациента (90%). Две деца, на възраст 4г и 8г бяха без данни за атрофия.

Разпределението на мозъчната атрофия спрямо възрастта на пациентите е онагледено на **фигура 36**

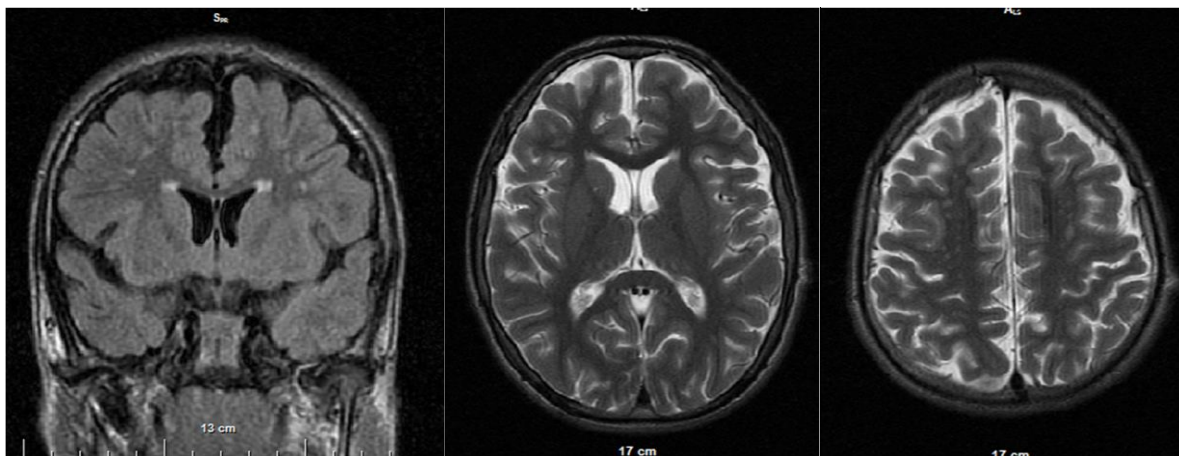


Фигура 36. Графично представяне- scatter plot на разпределението на мозъчната атрофия спрямо възрастта на пациентите

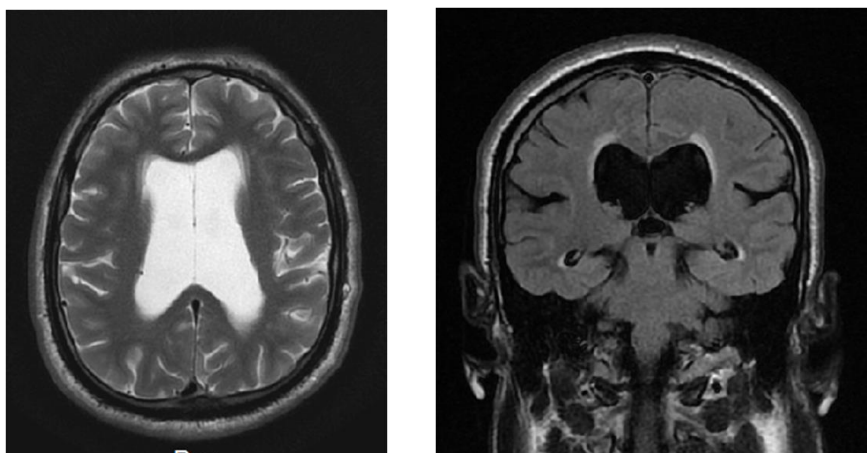
От диаграмата е видно, че при децата се установяват най-често липса на атрофия ($n=2$), или атрофия оценена като лекостепенна (1т при 2 пациента) или средностепенна атрофия ($n=4$). От всички педиатрични пациенти с ККЛДН синдром с мозъчна атрофия високостепенна (3т.) се установява само при един като общата оценка на пациента по модифицираната скала е 5т. поради съчетание с хиперинтенсни промени само във фронталното перивентрикуларно бяло мозъчно вещество. Докато същата находка се среща при 4 възрастни пациенти (двама от пациентите са мъже на еднаква възраст – 46г., поради което са представени с един символ на диаграмата).

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 и едно дете на 8г. Три от тези възрастни пациенти имаха оценка над 10т., което се обяснява със съчетанието на високостепенна мозъчна атрофия (3т.) с изразени хиперинтенсни промени в бялото вещество (2т), както и ангажиране на няколко области от бялото вещество.

При 9 пациента оценката на церебралната атрофия беше 2т, при 4 пациента- 1т (Фиг. 37, 38). Най-честото съчетание беше на дилатация на вентрикулната система и субарахноидните пространства и само при отделни пациенти без вентрикулно засягане пространствата в близост до конвекситета бяха дилатирани.

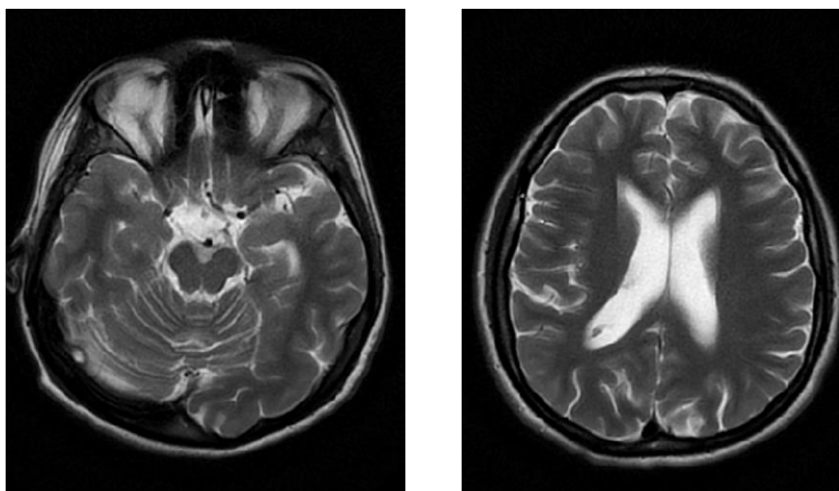


Фигура 37А,Б,В. 13 год. момче с оценка по скалата 7. Перивентрикулярна плътна ивица, плътни субкортикални и перивентрикулярни фокуси фронтално (2точки), дилатация на субарахноидните пространства без значима дилатация на вентрикуларната система (тежест на мозъчната атрофия -1т.).



Фигура 38А. Аксиален T2 образ на 37год. мъж. Високостепенна дилатация на вентрикулната система и по-лекостепенна на субарахноидните пространства. **Фиг.38Б.** Коронарен FLAIR образ - перивентрикулярна плътна ивица- periventricular rim.

При 13г. пациент наблюдавахме дилатация на почти всички субарахноидни пространства с изключение на окципиталните. Церебеларна атрофия се установи при един пациент със значителна церебрална атрофия. (Фиг. 39)



Фигура 39А, Б. Аксиални Т2 образи на 26год. жена с церебрална и церебеларна атрофия и оценка по скалата за тежест бт. Глобална церебрална атрофия с дилатация на субарахноидните пространства и вентрикулната система. Дилатация на интерфолиарните цистерни вследствие атрофичните промени в малкомозъчните хемисфери.

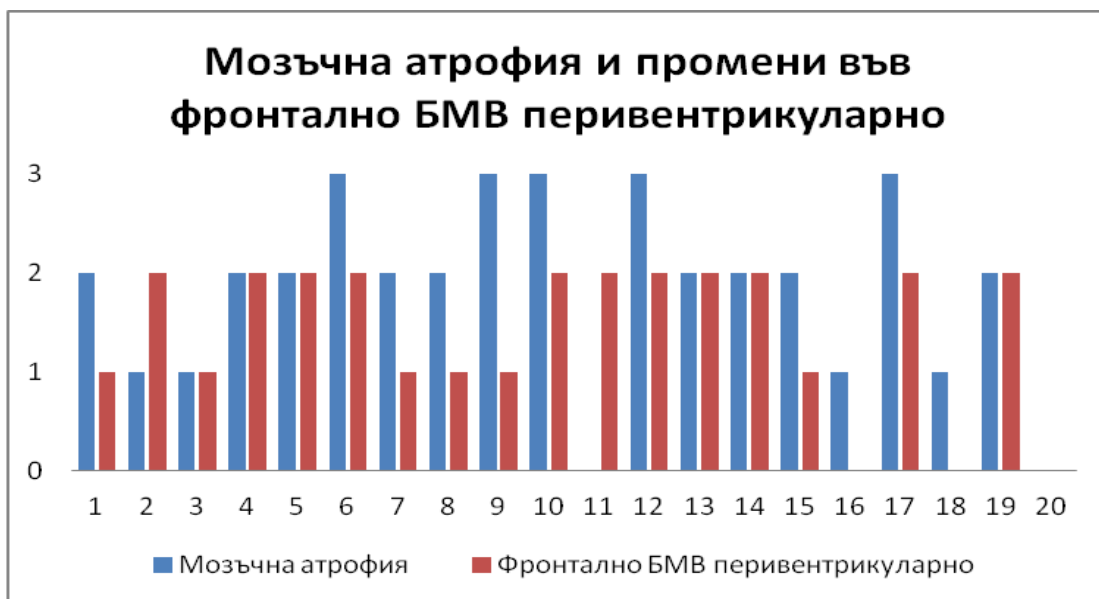
4.3. Приложение на адаптираната скала на Eichler за оценка на промените

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 23** е представено обобщение на магнитнорезонансните находки при пациенти с ККЛДН.

Таблица 23. Обобщение на МР находки при пациенти с ККЛДН синдром

Пациент номер	Възраст	Перивентрикуларно 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

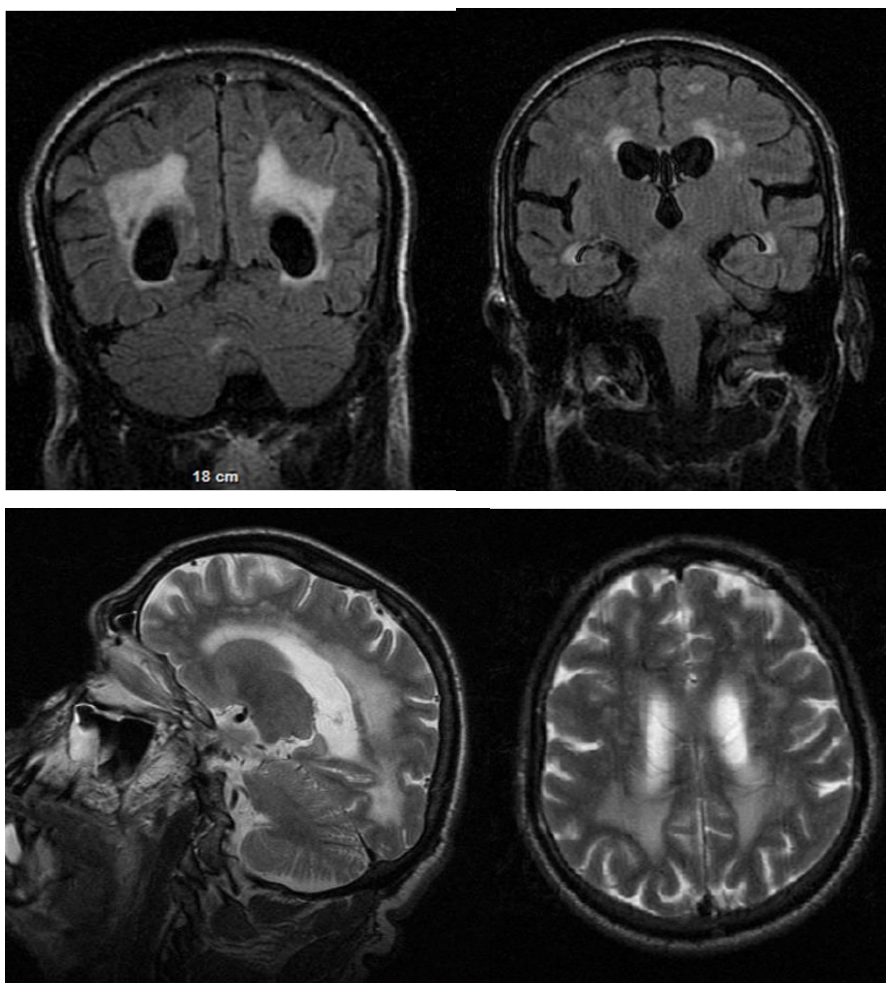
На **фигура 40** е представено разпределението на най-честите находки – мозъчна атрофия и хиперденсни промени перивентрикуларно фронтално. На диаграмата е демонстрирано съчетанието на най-често срещашите се промени като се установява тенденцията високостепенната мозъчна атрофия, наблюдавана при 5 пациенти да се съчетава главно с плътни хиперинтенсни фокуси оценени с 2т. (при 4 пациенти). От всички 11 пациенти с плътни хиперинтенсни фокуси (2т.) при 10 пациента (90%) мозъчната атрофия е средно или високостепенна. Само при един пациент мозъчната атрофия е лекостепенна.



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

Фигура 40 Графично представяне на разпределението на мозъчна атрофия и хиперденсните промени перивентрикуларно фронтално

Най-възрастният пациент имаше оценка 3 поради мозъчноатрофичните промени в съчетание с фини хиперинтенсни фокуси. 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. (Фиг. 41)



Фигура 41. Мъж на 46г. с оценка 18точки. **Фиг.41А, Б** Коронарни FLAIR образи, **Фиг.41В.** Сагитален T2 образ, **Фиг.41Г.** Аксиален T2 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).

4.4. Обсъждане

Сравнително малко проучвания са правени върху МР находките в ЦНС при пациенти с ККЛДН. В предишни изследвания Търнев и съвт. установяват МР промени при 16 от 17 пациенти [Tournev и съвт., 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. По данни на същия колектив се установяват хиперинтенсни на T2 и FLAIR секвенциите изменения перивентрикуларно при 7 от 17 изследвани пациенти. По-рядко се установява малкомозъчна атрофия.

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. В настоящето проучване единствените пациенти без промени в бялото вещество са две деца на 8г и 9г.

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]. Прилагането на точкова скала за оценка на промените в централната нервна система (ЦНС) при пациенти с ККЛДН би била полезна за проследяване и градиране на измененията и би допринесла за добавяне на нови обяснения в патогенезата на заболяването. Уместно е в бъдещите изследвания на ЦНС при пациенти с това заболяване да се направи сравнение с предходните МРТ за установяване на прогресия на измененията.

Наличието на перивентрикуларни хиперинтенсни ивици (periventricular rim) 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 предпологаеме, 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 едно друго проучване на Kalaydjieva и съавт., (2005) не се установяват промени при стандартно проведен МР. Но на diffusion tensor МРТ измененията показват аксонална загуба във вермиса и продълговатия мозък.

При двама пациенти Търнев и съавт., (2005), описват преобладаващо засягане на фронталните дялове, каквито ние не наблюдаваме в серията пациенти. В проучванията на същите автори МРТ на главен мозък при 4 деца с ККЛДН на възраст от 5 месеца до 15 години установява патологични промени у три. Измененията се характеризират с церебрална, церебеларна атрофия, изоставане в миелинизацията и атрофия на цервикалния миелон.

За оценка на миелинизацията ние използвахме T2 W образите, т.к. най-младият пациент е над 3г. Използвахме критериите за миелинизация описани от Barkovich (2000). МР образите при възрастните пациенти се характеризират със завършена миелинизация. Пет деца на възраст до 13г. имаха някои терминални зони в темпорални и фронтални област не напълно миелинизирани, което се счита за нормално за възрастта на пациентите [Parazzini и съавт., 2002]. Терминалните зони според проучванията могат да достигнат миелинизация до 4-то десетилетие. 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 още 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 мозъчната атрофия, хиперинтенсните лезии в бялото мозъчно вещество и дисконекцията 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 възрастови промени в главния мозък. МР находки при тези пациенти са различни по степен, но най-честите са церебралната атрофия и хиперинтенсните перивентрикуларни фокуси. 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

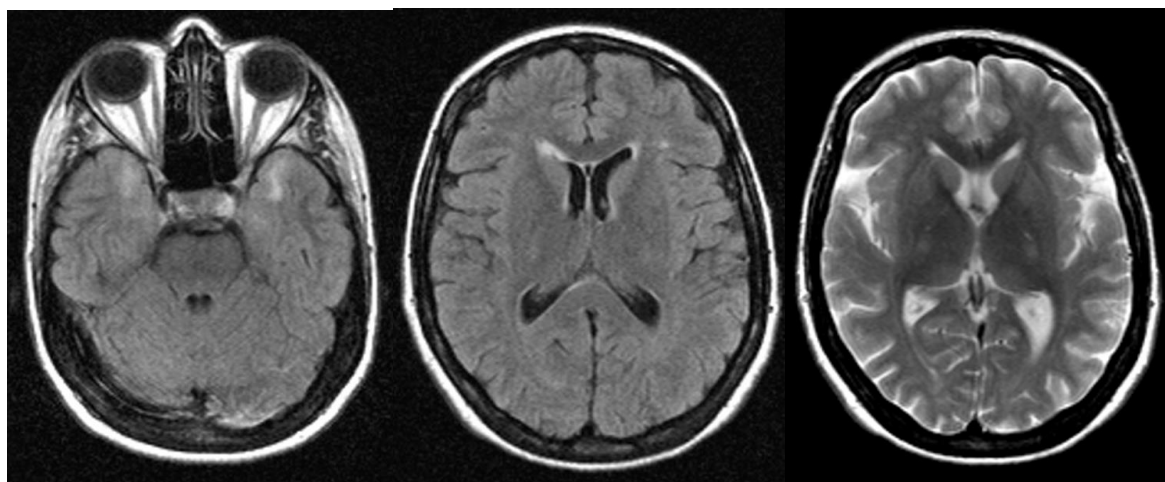
На 33 пациента с миотонична дистрофия тип 1 е проведена магнитнорезонансна томография. Пациентите са на възраст от 15г. до 62г., средна възраст $38,03 \pm 13,91$ г. От изследваните пациенти 16 (48,5%) са жени, а 18 (54,5%) са мъже. Всички пациенти са с клинично и генетично доказана миотонична дистрофия 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 мускулна слабост – 4 пациента (12,1%)

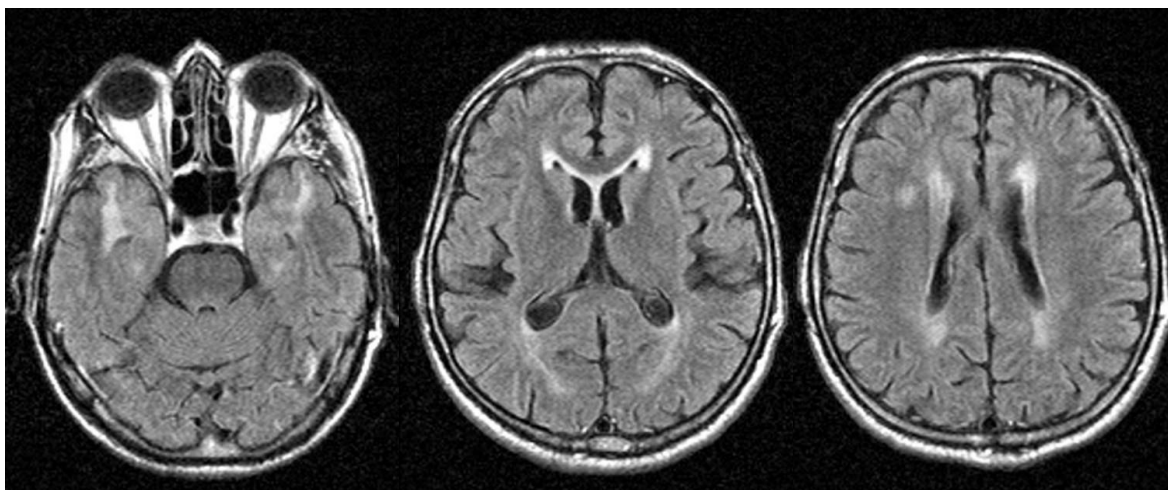
5.1. Промени в бялото вещество

МР 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 промени, оценени с 1т. по полуколичествената скала за възрастни промени в бялото вещество (age-related white matter change score ARWMC score), [Wahlund 2001, Romeo и съавт., 2010] (фиг. 42). Десет от изследваните пациенти (30%) са оценени с 2т, т.е. имат начални конфлуиращи хиперинтензитети в бялото вещество (фиг 43).



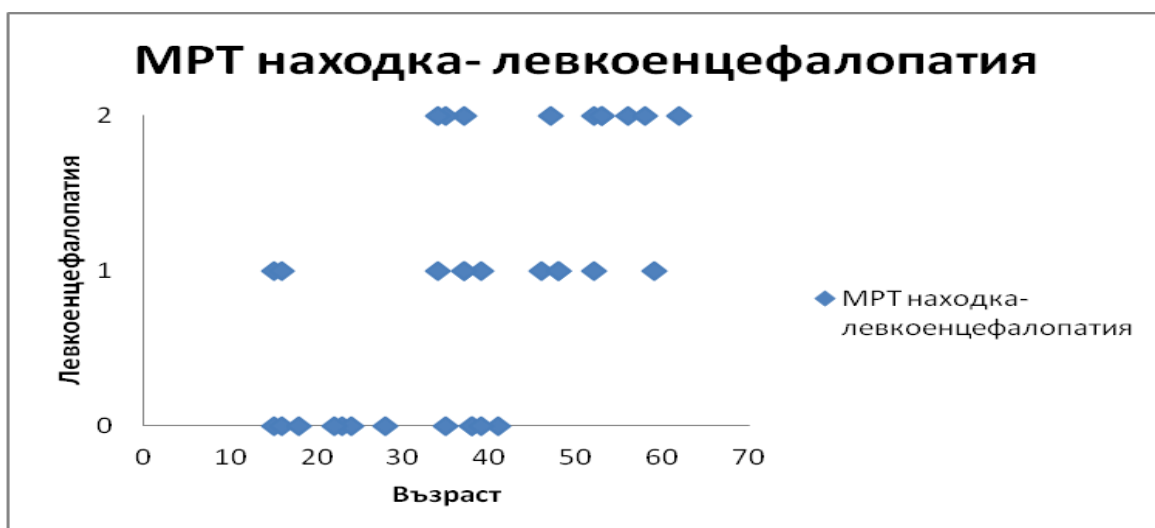
Фигура 42А, Б, В. Пациентка на 37г, СТГ повторения – над 401, 3 степен по скалата MIRS. **Фиг.42А, Б.** Аксиални FLAIR образи, **Фиг.42В.** Аксиален T2 образ. Двустранно темпорално хиперинтенсни промени, единичен хиперинтенсен фокус (1т.) вляво фронтално, съответстващо на нормата за възрастта BCR, недилатирани субарахноидни пространства и вентрикули

При 10 от пациентите (30%) се установяват промени в бялото мозъчно вещество темпорално (Фиг. 42, 43). Четири от пациентите с темпорални промени имат и придружаващи начални конфлуиращи промени в бялото вещество, а при 6 се установяват огнищни хиперинтенсни фокуси. При 10 пациента не се установяват промени в бялото мозъчно вещество нито в базалните ганглии. При 6 пациента се визуализират начални конфлуиращи хиперинтензитети в бялото вещество без ангажиране на темпоралните дялове.



Фигура 43 А, Б, В. Магнитен резонанс на главен мозък на пациент на 56г, СТГ повторения – до 400, 4 степен по скалата MIRS. Аксиални FLAIR образи. Двустранно темпорално и перивентрикуларно фронтално и париетално се визуализират начални конфлуиращи хиперинтенсни промени (2т), нормални за възрастта субарахноидни пространства, дилатирани латерални вентрикули BCR 0,16.

Разпределението на находките в бялото мозъчно вещество спрямо възрастта на пациентите е представено на **фигура 44**. 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.

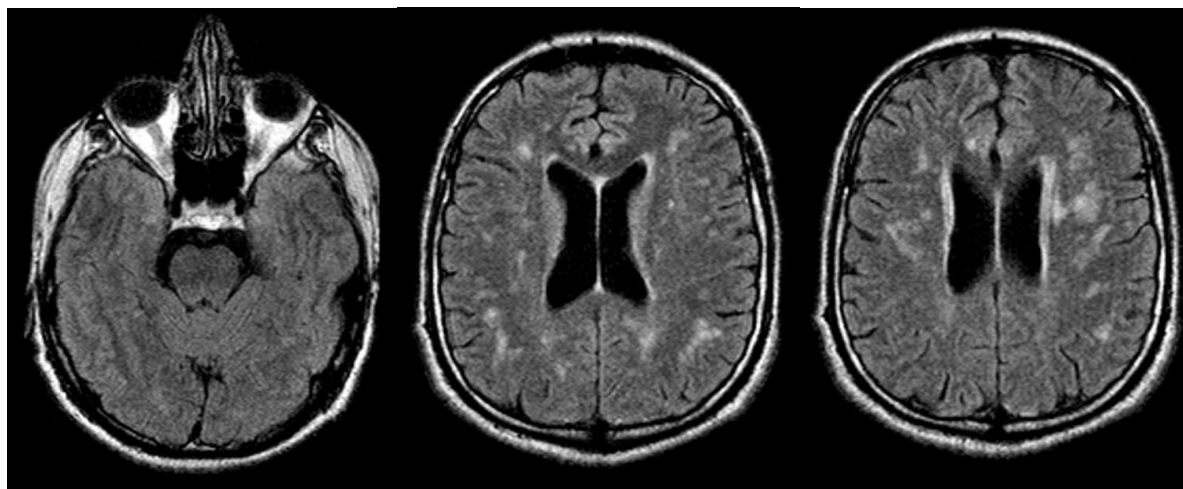


Фигура 44. Корелация между възрастта на пациентите и хиперинтенсните промени в бялото мозъчно вещество, изразена чрез scatter plots

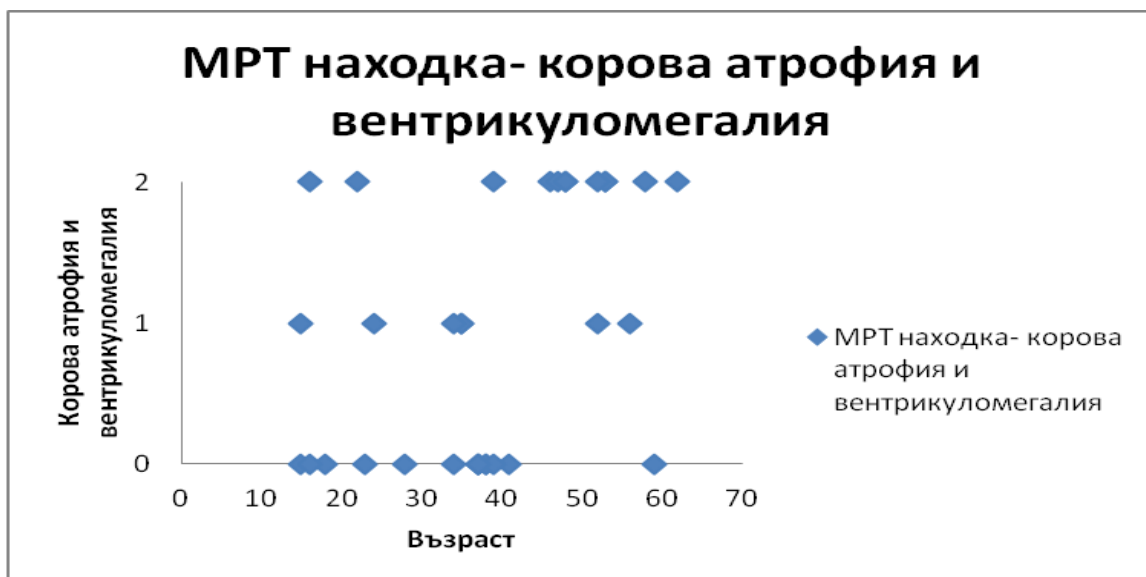
При 4 пациента от 10-те с хиперинтенсни промени темпорално не се установява мозъчна атрофия. Останалите 6 пациента са с придружаваща мозъчна атрофия.

5.2. 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, което означава, че при 5/7 пациента с лекостепенна мозъчна атрофия не се установява корова атрофия. (Фиг. 45) Разпределението на коровата атрофия и вентрикуломегалията спрямо възрастта на пациентите е представено на **фигура 46**.



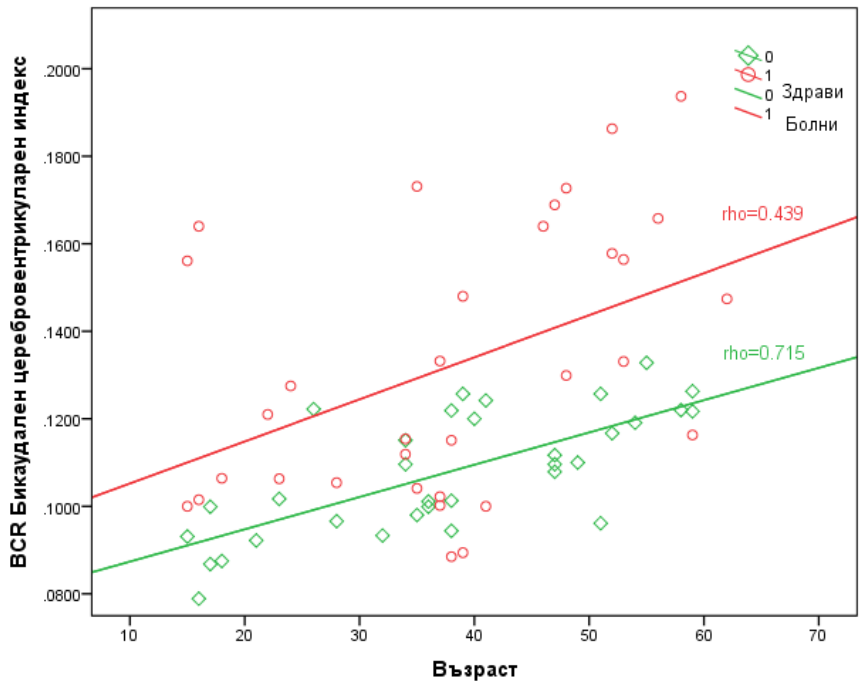
Фигура 45 А, Б, В. Магнитен резонанс на главен мозък на пациент на 35г, с мозаечно разпределение на СТG повторения, 3 степен по скалата MIRS. Аксиални FLAIR образи. Не се установяват патологични промени темпорално. Двустранно се визуализират множество начални конфлуиращи хиперинтенсни промени (2т), нормални за възрастта субарахноидни пространства, дилатирани латерални вентрикули, BCR 0,17.



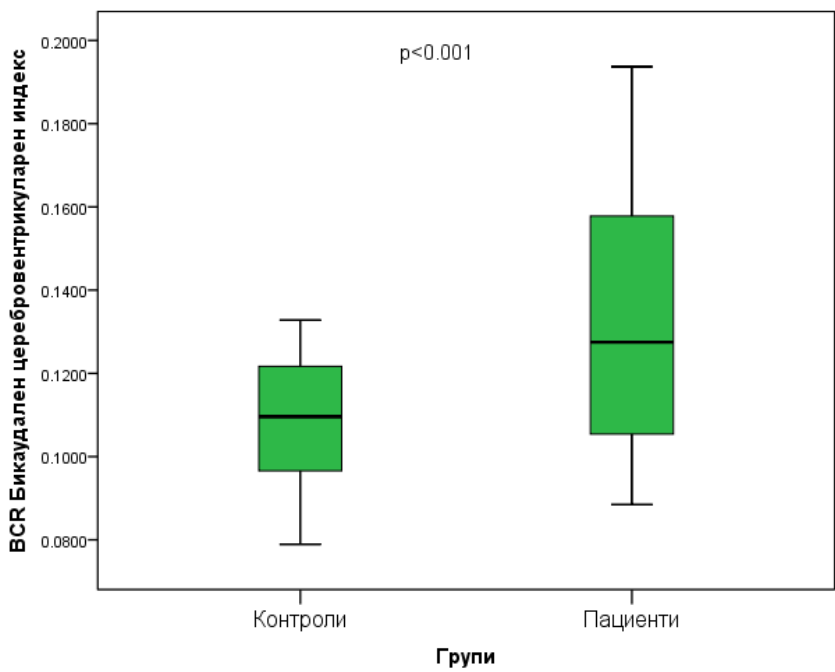
Фигура 46. Корелация между възрастта на пациентите и мозъчната атрофия, изразена чрез scatter plots

5.3. 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 - отношението на бикаудалния диаметър към ширината на двете хемисфери на същото ниво. 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 47** и **фигура 48**.



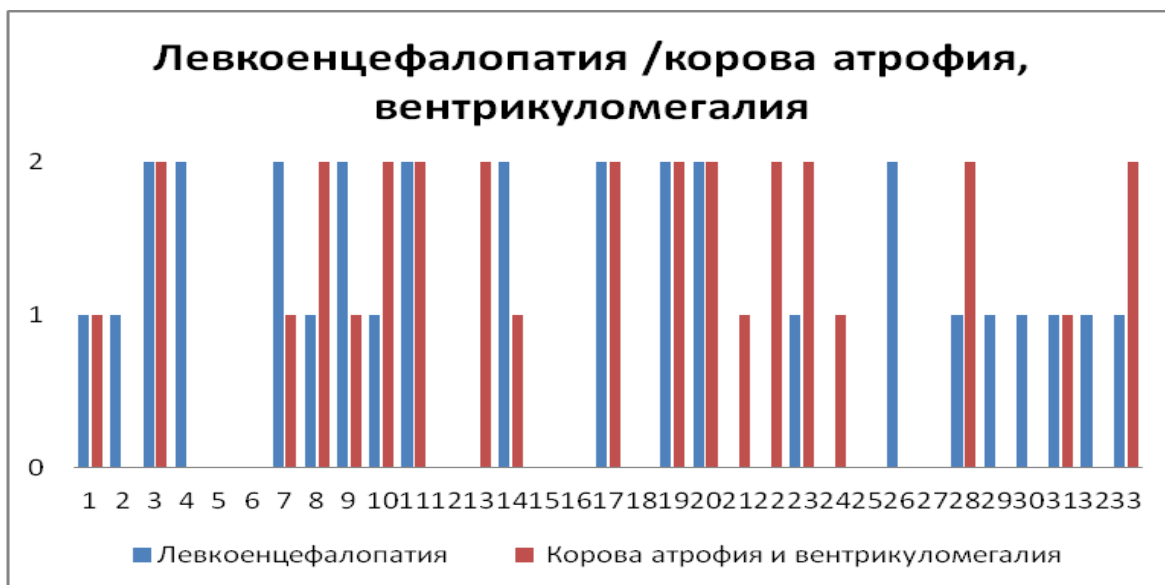
Фигура 47. Графично представяне на корелацията бикаудален церебровентрикуларен индекс спрямо възрастта на пациенти и контроли.



Фигура 48. Графично представяне на средните стойности на бикаудален церебровентрикуларен индекс на пациенти и контроли.

Налице е сигнификантно по голям BCR в пациентската група в сравнение с контролите (0.132 ± 0.030 vs 0.108 ± 0.014 , $p < 0.001$). Налице е силна корелация между BCR и възрастта при контролите ($\rho = 0.715$) и умерена ($\rho = 0.439$) при пациентите. На графиката се вижда, че BCR се увеличава с приблизително еднаква скорост при двете групи (наклона на кривите е почти еднакъв), но в пациентската BCR стартира от по-висока стойност.

На **фигура 49** е представена комбинацията от липсата или наличие на мозъчна атрофия и промени в бялото вещество при всеки отделен пациент. При 6 от пациентите се наблюдава само левкоенцефалопатия, без мозъчна атрофия. В тези случаи измененията са градиращи като 1т. при 4 пациенти и като 2т. при двама. Този резултат се интерпретира като тенденция при пациентите без мозъчна атрофия засягането на бялото мозъчно вещество да бъде по-леко. Но броят на пациентите е недостатъчен за статистически достоверни изводи. От диаграмата е видно, че при пациентите с мозъчна атрофия ($n=19$) най-често се среща еднаква степен на градиране на измененията (при 7 пациента) или по-високостепенна атрофията (2т) спрямо левкоенцефалопатията (1т) (при 5 пациента). При 4 пациента мозъчната атрофия е самостоятелна находка. Само при три пациента с мозъчна атрофия степента на левкоенцефалопатията е по-висока, т.е. при тези пациенти е по-тежко засягането на бялото мозъчно вещество, спрямо редукцията на мозъчната тъкан. От изложените по-горе резултати може да се направи извода, че в изследваната от нас серия пациенти преобладаваща находка е левкоенцефалопатията (при 21 пациента). Мозъчна атрофия ние установяваме при незначително по-малко 19 пациента, т.е. измененията установяваме приблизително с еднаква честота. В изследваните при настоящото проучване пациенти 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.



Фигура 49. Графично представяне на мозъчната атрофия и промените в бялото вещество при всички изследвани

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 ($p < 0.001$).

5.4. Обсъждане

С въвеждането на нови секвенции в магнитния резонанс и технологични открития, водещи до създаване на апарати с по-висока напрегнатост на полето стана възможно детайлното проучване на промените в главния мозък при пациенти с миотонична дистрофия тип 1 и 2. Кортикалната атрофия, дилатацията на вентрикулите, хиперинтенсните фокуси в бялото мозъчно вещество, неспецифични или ангажиращи предната част на темпоралните дялове са най-честите находки при пациенти с МД 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 [Abe и съавт., 1994; Corsi и съавт., 1994; Damian и съавт., 1994; Bachmann и съавт., 1996;

Miaux и съавт., 1997; Ogata и съавт., 1998; Chang и съавт., 1998; Martinello и съавт., 1999; Di Costanzo и съавт., 2002; Kassubek и съавт., 2003; Antonini и съавт., 2004; Kornblum и съавт., 2004; Kuo и съавт., 2005; Vielhaber и съавт., 2006; Kuo и съавт., 2008]. Настоящото проучване установява патологични промени в главния мозък при 25 пациента (75,8%) като хиперинтенсни промени в бялото вещество се намират при 21 пациента (63,6%). При 11 от болните (33,3%) хиперинтенсните промени в бялото мозъчно вещество оценени като 1т по полуколичествената скала за възрастни промени в бялото вещество (age-related white matter change score ARWMC score), [Wahlund и съавт., 2001, Romeo и съавт., 2010], а при 10 от изследваните пациенти (30%) са оценени с 2т.

Нашите резултати показват по-малка честота на измененията в сравнение с данните от проучването на Romeo и съавт. (2010) при които честота на хиперинтенсните фокуси в бялото вещество при пациенти с МД 1 е 80% като половината от тези болни са с дифузни и почти симетрично промени темпорополарно и инсуларно. Въпреки разликите в честотата на установяване на изменения в бялото мозъчно вещество настоящото проучване подкрепя данните на Romeo et al. (2010) за честотата на темпорално ангажиране. Получените от нас резултати за хиперинтенсни промени в бялото вещество се доближават до тези на Bachmann и съавт. (1996) и Kornblum и съавт. (2004). Противоположни са данните, получени от Meola и сътр. (1999) и Chang и сътр. (1998), които не установяват специфични промени в бялото вещество на пациенти с миотонична дистрофия тип 1.

Нашите резултати съответстват на честотата на измененията според данните на Di Costanzo и сътр. (2002) но темпоралните промени в изследваната от нас серия са по-редки. Същевременно ние установяваме значително по-често темпорални промени, отколкото Bachmann и сътр. (1996)

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). Проучването на Kuo и съавт. (2005) намира за характерни за заболяването хиперинтензните лезии в бялото вещество краниодорзално от тригонума, каквито установяваме и при болните от настоящото проучване. По-късните изследвания на същия колектив [Kuo и съавт., 2005] установяват корелация между продължителността на заболяването и наличието

на темпорални промени, което не намираме при изследвания от нас контингент. 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] върху изследваните чрез магнитен резонанс от нас пациенти 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.

При изследваните в настоящото проучване пациенти с МД 1 не се установява статистически значима корелация между степента на мозъчната 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.

V. 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, в това число 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 миотонична дистрофия тип 1 спрямо здрави контроли и
 - b. Корелира с възрастта на пациентите

VI. 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.**

Библиография:

1. Димова, П. (2007). "Функционална магнитно-резонансна томография: принципи и приложение при епилепсия." Епилепсията днес(2): 6-12.
2. Желязкова- Главеева, С. (2013). Клинико-генетично проучване на някои форми на наследствена парциална епилепсия и генетична епилепсия с фебрилни гърчове плюс. Катедра по неврология. София, Медицински университет- София. **Дисертация, автореферат, д.м.**
3. Желязкова С, А. Д., Морар В. и съавт. (2012). "Клинико-генетично проучване на ромска фамилия с генерализирана епилепсия с фебрилни гърчове плюс и нов локус на хромозома 12p13.33." Неврология и психиатрия **2**: 69-73.
4. Захариев, З., Ганева, Г. (2007). Епилепсия. Неврология. И. Миланов. София, Медицина и физкултура 545-546.
5. Златарева, Д. и. с. (2012). "Магнитнорезонансни находки при конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм невропатия синдром." Рентгенология и радиология **2**: 101-106.
6. Иванов И, Л. И., Христова Д и съавт (2005). "Първите български деца с GEFS+ синдром и синдром на Dravet с мутации в ген SCN1A. ." Българска неврология **5**(5): 311-315.
7. К. Минкин, И. К., Д.Златарева, П. Димова, И. Литвиненко (2013). "Позитронна емисионна томография при пациенти с фармакорезистентна епилепсия." Рентгенология и радиология **LII**(2): 109-114.
8. К. Минкин, М. П., Р. Танова, А. Бусарски, В. Хаджидеков (2010). "Wada-тест, функционална магнитнорезонансна томография и директна електрическа стимулация- методи за мозъчно картиране." Рентгенология и радиология **XLIX**(1): 23-30.
9. Миланов, И. (2011). "Национален консенсус за диагностика и лечение на епилепсията " Двигателни нарушения **9**(2): 5-47.
10. Т. Чамова, В. Г., М. Райчева, Л. Пенев. Д. Златарева, С. Бичев, И. Търнев (2011). Изследване на когнитивните нарушения при пациенти със синдром на конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, невропатия и корелациите им с патологичните промени в ЦНС. XII Национален конгрес по неврология с международно участие, Самоков.
11. Търнев И., Варон Р., Ангеличева Д., Гергелчева В., Гудинг Р., Йол Б. и сътр. (2005). Конгенитална катаракта, лицев дисморфизъм, полиневропатия (ККЛДП) синдром- чист дефект на РНК полимераза- медирана транскрипция. Българска неврология. **5**: 142-147.
12. Търнев И., S., Гергелчева В., Радионова М., Велизарова Р. и съавт. (2007). "Фамилна генерализирана епилепсия при български роми. ." Епилепсията днес **2**: 33-37.
13. Чамова, Т. (2012). Изследване на когнитивните нарушения при пациенти с невромускулни заболявания Катедра по неврология. София, Медицински университет-София. **Дисертация, Автореферат, д.м.:** 237.
14. Чамова, Т., Гергелчева, В., Райчева, М., Златарева, Д., Тодоров, Т. (2012). "Генотип-фенотипни корелации на когнитивните нарушения и промените на невроизобразяващите изследвания при пациенти с миотонична дистрофия тип I." Българска неврология **13**(3): 31-37.
15. (1981). "Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy." Epilepsia **22**(4): 489-501.
16. (1989). "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy." Epilepsia **30**(4): 389-399.

17. (1997). "Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy." *Epilepsia* **38**(11): 1255-1256.
18. (1998). "Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy." *Epilepsia* **39**(12): 1375-1376.
19. (2012). "WHO, Epilepsy fact sheet no. 999." from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>.
20. Abe, K., H. Fujimura, et al. (1994). "Involvement of the central nervous system in myotonic dystrophy." *J Neurol Sci* **127**(2): 179-185.
21. Abou-Khalil, B., Q. Ge, et al. (2001). "Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation." *Neurology* **57**(12): 2265-2272.
22. Ala, T. A., G. O. Beh, et al. (2000). "Pure hippocampal sclerosis: a rare cause of dementia mimicking Alzheimer's disease." *Neurology* **54**(4): 843-848.
23. Angelicheva, D., I. Tournev, et al. (2009). "Partial epilepsy syndrome in a Gypsy family linked to 5q31.3-q32." *Epilepsia* **50**(7): 1679-1688.
24. Annane, D., M. Fiorelli, et al. (1998). "Impaired cerebral glucose metabolism in myotonic dystrophy: a triplet-size dependent phenomenon." *Neuromuscul Disord* **8**(1): 39-45.
25. Antonini, G., C. Mainero, et al. (2004). "Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: a voxel based morphometric study." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**(11): 1611-1613.
26. Arroyo, S. (2000). "[Evaluation of drug-resistant epilepsy]." *Rev Neurol* **30**(9): 881-886.
27. Arroyo, S. and J. Santamaria (1997). "What is the relationship between arachnoid cysts and seizure foci?" *Epilepsia* **38**(10): 1098-1102.
28. Ashtari, M., K. Perrine, et al. (2005). "Mapping the functional anatomy of sentence comprehension and application to presurgical evaluation of patients with brain tumor." *AJNR Am J Neuroradiol* **26**(6): 1461-1468.
29. Awad, I. and P. Jabbour (2006). "Cerebral cavernous malformations and epilepsy." *Neurosurg Focus* **21**(1): e7.
30. Azmanov, D. N., S. Zhelyazkova, et al. (2010). "Mosaicism of a missense SCN1A mutation and Dravet syndrome in a Roma/Gypsy family." *Epileptic Disord* **12**(2): 117-124.
31. Azmanov, D. N., S. Zhelyazkova, et al. (2011). "Focal epilepsy of probable temporal lobe origin in a Gypsy family showing linkage to a novel locus on 7p21.3." *Epilepsy Res* **96**(1-2): 101-108.
32. Bachmann, G., M. S. Damian, et al. (1996). "The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy." *Neuroradiology* **38**(7): 629-635.
33. Banerjee, P. N., D. Filippi, et al. (2009). "The descriptive epidemiology of epilepsy-a review." *Epilepsy Res* **85**(1): 31-45.
34. Barkovich, A. J. (2000). Brain and spine injuries in infancy and childhood. *Pediatric neuroimaging*. A. J. Barkovich. New York, Lippincott Williams and Wilkins: 157-249.
35. Barkovich, A. J. (2000). "Concepts of myelin and myelination in neuroradiology." *AJNR Am J Neuroradiol* **21**(6): 1099-1109.
36. Barkovich, A. J. (2000). "Morphologic characteristics of subcortical heterotopia: MR imaging study." *AJNR Am J Neuroradiol* **21**(2): 290-295.
37. Barkovich, A. J. (2005). Normal development of the neonatal and infant brain, skull, and spine. *Pediatric Neuroimaging*. A. J. Barkovich. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins: 17-75.
38. Barkovich, A. J. (2005). *Pediatric Neuroimaging*. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins.
39. Barkovich, A. J. (2010). "Current concepts of polymicrogyria." *Neuroradiology* **52**(6): 479-487.
40. Barkovich, A. J. and B. O. Kjos (1992). "Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations." *Radiology* **182**(2): 493-499.

41. Barkovich, A. J. and R. I. Kuzniecky (2000). "Gray matter heterotopia." Neurology **55**(11): 1603-1608.
42. Barkovich, A. J., R. I. Kuzniecky, et al. (1997). "Focal transmantle dysplasia: a specific malformation of cortical development." Neurology **49**(4): 1148-1152.
43. Barkovich, A. J., R. I. Kuzniecky, et al. (2001). "Classification system for malformations of cortical development: update 2001." Neurology **57**(12): 2168-2178.
44. Barkovich, A. J. and C. A. Raybaud (2004). "Malformations of cortical development." Neuroimaging Clin N Am **14**(3): 401-423.
45. Barkovich, A. J. and C. A. Raybaud (2004). "Neuroimaging in disorders of cortical development." Neuroimaging Clin N Am **14**(2): 231-254, viii.
46. Bast, T., G. Ramantani, et al. (2006). "Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults." Acta Neurol Scand **113**(2): 72-81.
47. Baulac, S., F. Picard, et al. (2001). "Evidence for digenic inheritance in a family with both febrile convulsions and temporal lobe epilepsy implicating chromosomes 18qter and 1q25-q31." Ann Neurol **49**(6): 786-792.
48. Beghi, E. (2008). "Management of a first seizure. General conclusions and recommendations." Epilepsia **49 Suppl 1**: 58-61.
49. Bell, G. S. and J. W. Sander (2001). "The epidemiology of epilepsy: the size of the problem." Seizure **10**(4): 306-314; quiz 315-306.
50. Berg, A. T., S. F. Berkovic, et al. (2010). "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009." Epilepsia **51**(4): 676-685.
51. Berg, A. T., G. W. Mathern, et al. (2009). "Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy." Brain **132**(Pt 10): 2785-2797.
52. Berg, A. T., F. M. Testa, et al. (2000). "Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: A community-based study." Pediatrics **106**(3): 527-532.
53. Berkovic, S. F., Howell, R.A. (1994). Familial temporal lobe epilepsy: a new syndrome with adolescent/adult onset and a benign course. Epileptic seizures and syndromes. P. Wolf. London, John Libbey&Company Ltd: 257-263.
54. Berkovic, S. F., P. Izzillo, et al. (2004). "LG11 mutations in temporal lobe epilepsies." Neurology **62**(7): 1115-1119.
55. Berkovic, S. F., A. McIntosh, et al. (1996). "Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins." Ann Neurol **40**(2): 227-235.
56. Bernal, B. and N. R. Altman (2003). "Evidence-based medicine: neuroimaging of seizures." Neuroimaging Clin N Am **13**(2): 211-224.
57. Bernasconi, A., N. Bernasconi, et al. (2000). "T2 relaxometry can lateralize mesial temporal lobe epilepsy in patients with normal MRI." Neuroimage **12**(6): 739-746.
58. Bernasconi, N., S. Duchesne, et al. (2004). "Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy." Neuroimage **23**(2): 717-723.
59. Bien, C. G., A. L. Raabe, et al. (2013). "Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988-2009." J Neurol Neurosurg Psychiatry **84**(1): 54-61.
60. Binder, J. R., D. S. Sabsevitz, et al. (2008). "Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery." Epilepsia **49**(8): 1377-1394.
61. Blumcke, I., E. Pauli, et al. (2007). "A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis." Acta Neuropathol **113**(3): 235-244.
62. Blumcke, I., M. Thom, et al. (2011). "The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission." Epilepsia **52**(1): 158-174.

63. Bocti, C., Y. Robitaille, et al. (2003). "The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood." Neurology **60**(2): 191-195.
64. Briellmann, R. S., S. F. Berkovic, et al. (2000). "Men may be more vulnerable to seizure-associated brain damage." Neurology **55**(10): 1479-1485.
65. Briellmann, R. S., R. M. Kalnins, et al. (2002). "Hippocampal pathology in refractory temporal lobe epilepsy: T2-weighted signal change reflects dentate gliosis." Neurology **58**(2): 265-271.
66. Bronen, R. (2002). Epilepsy. MRI of the brain and spine. S. Atlas. New York, Lippincott Williams and Wilkins: 415-455.
67. Bronen, R. (2002). Epilepsy. MRI of brain and spine. S. Atlas. New York, Lippincott Williams and Wilkins: p415-455.
68. Bronen, R. A., R. K. Fulbright, et al. (1997). "A systematic approach for interpreting MR images of the seizure patient." AJR Am J Roentgenol **169**(1): 241-247.
69. Bronen, R. A., R. K. Fulbright, et al. (1995). "MR characteristics of neoplasms and vascular malformations associated with epilepsy." Magn Reson Imaging **13**(8): 1153-1162.
70. Bronen, R. A., R. K. Fulbright, et al. (1996). "Refractory epilepsy: comparison of MR imaging, CT, and histopathologic findings in 117 patients." Radiology **201**(1): 97-105.
71. Brook, J. D., M. E. McCurrach, et al. (1992). "Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member." Cell **69**(2): 385.
72. Cabaj, A., M. Bekiesinska-Figatowska, et al. (2012). "MRI patterns of hypoxic-ischemic brain injury in preterm and full term infants - classical and less common MR findings." Pol J Radiol **77**(3): 71-76.
73. Cakirer, S., M. Basak, et al. (2002). "MR imaging in epilepsy that is refractory to medical therapy." Eur Radiol **12**(3): 549-558.
74. Callaghan, B. C., K. Anand, et al. (2007). "Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy." Ann Neurol **62**(4): 382-389.
75. Carne, R. P., T. J. O'Brien, et al. (2004). "MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome." Brain **127**(Pt 10): 2276-2285.
76. Cascino, G. D. (2009). "Temporal lobe epilepsy is a progressive neurologic disorder: Time means neurons!" Neurology **72**(20): 1718-1719.
77. Cendes, F., M. J. Cook, et al. (1995). "Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy." Neurology **45**(11): 2058-2064.
78. Corsori, B., L. Provinciali, et al. (1994). "Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions." Acta Neurol Scand **90**(3): 211-217.
79. Chan, S., J. K. Erickson, et al. (1997). "Limbic system abnormalities associated with mesial temporal sclerosis: a model of chronic cerebral changes due to seizures." Radiographics **17**(5): 1095-1110.
80. Chandra, P. S., N. Salamon, et al. (2006). "FDG-PET/MRI coregistration and diffusion-tensor imaging distinguish epileptogenic tubers and cortex in patients with tuberous sclerosis complex: a preliminary report." Epilepsia **47**(9): 1543-1549.
81. Chang, L., T. Ernst, et al. (1998). "Proton spectroscopy in myotonic dystrophy: correlations with CTG repeats." Arch Neurol **55**(3): 305-311.
82. Chao, C. P., C. G. Zaleski, et al. (2006). "Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings." Radiographics **26 Suppl 1**: S159-172.
83. Chernov, M. F., T. Ochiai, et al. (2009). "Role of proton magnetic resonance spectroscopy in preoperative evaluation of patients with mesial temporal lobe epilepsy." J Neurol Sci **285**(1-2): 212-219.
84. Cho, Y. W., G. K. Motamedi, et al. (2003). "A Korean kindred with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy and mental retardation." Arch Neurol **60**(11): 1625-1632.

85. Claes, L., D. Audenaert, et al. (2004). "Novel locus on chromosome 12q22-q23.3 responsible for familial temporal lobe epilepsy associated with febrile seizures." J Med Genet **41**(9): 710-714.
86. Clusmann, H., T. Kral, et al. (2004). "Lesional mesial temporal lobe epilepsy and limited resections: prognostic factors and outcome." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75**(11): 1589-1596.
87. Coan, A. C. and F. Cendes (2013). "Epilepsy as progressive disorders: what is the evidence that can guide our clinical decisions and how can neuroimaging help?" Epilepsy Behav **26**(3): 313-321.
88. Coban, A., C. Gurses, et al. (2008). "Sporadic multiple cerebral cavernomatosis: report of a case and review of literature." Neurologist **14**(1): 46-49.
89. Colombo, N., L. Tassi, et al. (2012). "Focal cortical dysplasia type IIa and IIb: MRI aspects in 118 cases proven by histopathology." Neuroradiology **54**(10): 1065-1077.
90. Colombo, N., L. Tassi, et al. (2003). "Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy." AJNR Am J Neuroradiol **24**(4): 724-733.
91. Combi, R., L. Dalpra, et al. (2004). "Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy--a critical overview." J Neurol **251**(8): 923-934.
92. Comi, A. M. (2011). "Presentation, diagnosis, pathophysiology, and treatment of the neurological features of Sturge-Weber syndrome." Neurologist **17**(4): 179-184.
93. Cordelli, D. M., C. Garone, et al. (2010). "Progressive cerebral white matter involvement in a patient with Congenital Cataracts Facial Dysmorphisms Neuropathy (CCFDN)." Neuromuscul Disord **20**(5): 343-345.
94. Crompton, D. E., I. E. Scheffer, et al. (2010). "Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance." Brain **133**(11): 3221-3231.
95. D'Angelo, M. G. and N. Bresolin (2006). "Cognitive impairment in neuromuscular disorders." Muscle Nerve **34**(1): 16-33.
96. Damian, M. S., G. Bachmann, et al. (1994). "Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy." Neuroreport **5**(18): 2549-2552.
97. de Leon, M. B. and B. Cisneros (2008). "Myotonic dystrophy 1 in the nervous system: from the clinic to molecular mechanisms." J Neurosci Res **86**(1): 18-26.
98. Deblaere, K. and E. Achten (2008). "Structural magnetic resonance imaging in epilepsy." Eur Radiol **18**(1): 119-129.
99. Demaerel, P. (2008). "Conventional MRI of epilepsy in children." JBR-BTR **91**(6): 254-257.
100. Depondt, C., W. Van Paesschen, et al. (2002). "Familial temporal lobe epilepsy with febrile seizures." Neurology **58**(9): 1429-1433.
101. Dhamija, R., B. D. Moseley, et al. (2011). "A population-based study of long-term outcome of epilepsy in childhood with a focal or hemispheric lesion on neuroimaging." Epilepsia **52**(8): 1522-1526.
102. Di Costanzo, A., F. Di Salle, et al. (2001). "T2 relaxometry of brain in myotonic dystrophy." Neuroradiology **43**(3): 198-204.
103. Di Costanzo, A., F. Di Salle, et al. (2002). "Brain MRI features of congenital- and adult-form myotonic dystrophy type 1: case-control study." Neuromuscul Disord **12**(5): 476-483.
104. Di Rocco, C. and G. Tamburrini (2006). "Sturge-Weber syndrome." Childs Nerv Syst **22**(8): 909-921.
105. Doelken, M. T., G. Richter, et al. (2007). "Multimodal coregistration in patients with temporal lobe epilepsy--results of different imaging modalities in lateralization of the affected hemisphere in MR imaging positive and negative subgroups." AJNR Am J Neuroradiol **28**(3): 449-454.

106. Doescher, J. S., T. J. deGrauw, et al. (2006). "Magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalographic (EEG) findings in a cohort of normal children with newly diagnosed seizures." *J Child Neurol* **21**(6): 491-495.
107. Dravet, C., M. Bureau, et al. (2005). "Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome." *Adv Neurol* **95**: 71-102.
108. Duncan, J. (2009). "The current status of neuroimaging for epilepsy." *Curr Opin Neurol* **22**(2): 179-184.
109. Duncan, J. S. (2010). "Imaging in the surgical treatment of epilepsy." *Nat Rev Neurol* **6**(10): 537-550.
110. Eichler, F., W. Grodd, et al. (2009). "Metachromatic leukodystrophy: a scoring system for brain MR imaging observations." *AJNR Am J Neuroradiol* **30**(10): 1893-1897.
111. Elster, A. D. and W. Mirza (1991). "MR imaging in chronic partial epilepsy: role of contrast enhancement." *AJNR Am J Neuroradiol* **12**(1): 165-170.
112. Engel, J., Jr. (2001). "A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology." *Epilepsia* **42**(6): 796-803.
113. Engel, J., Jr. (2006). "Report of the ILAE classification core group." *Epilepsia* **47**(9): 1558-1568.
114. Engel, J., Jr., M. P. McDermott, et al. (2012). "Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial." *JAMA* **307**(9): 922-930.
115. Engel, J., Jr., A. Pitkanen, et al. (2013). "Epilepsy biomarkers." *Epilepsia* **54** Suppl 4: 61-69.
116. Engel, J., Jr., S. Wiebe, et al. (2003). "Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons." *Neurology* **60**(4): 538-547.
117. Everitt, A. D., Birnie, K.D., Stevens, J.M. (1998). "The NSE MRI study: structural brain abnormalities in adult epilepsy patients and healthy controls (abstract)." *Epilepsia* **39**: 140.
118. Fernandez, C., N. Girard, et al. (2003). "The usefulness of MR imaging in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor in children: a study of 14 cases." *AJNR Am J Neuroradiol* **24**(5): 829-834.
119. Finsterer, J. and S. Z. Mahjoub (2013). "Presentation of adult mitochondrial epilepsy." *Seizure* **22**(2): 119-123.
120. Fish, D. R. and S. S. Spencer (1995). "Clinical correlations: MRI and EEG." *Magn Reson Imaging* **13**(8): 1113-1117.
121. Foldvary-Schaefer, N. and K. Unnwongse (2011). "Localizing and lateralizing features of auras and seizures." *Epilepsy Behav* **20**(2): 160-166.
122. Gaggero, R., A. Consales, et al. (2009). "Epilepsy associated with supratentorial brain tumors under 3 years of life." *Epilepsy Res* **87**(2-3): 184-189.
123. Gaillard, W. D., C. Chiron, et al. (2009). "Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy." *Epilepsia* **50**(9): 2147-2153.
124. Garibotto, V., S. Heinzer, et al. (2013). "Clinical applications of hybrid PET/MRI in neuroimaging." *Clin Nucl Med* **38**(1): e13-18.
125. Gerard, F., S. Pereira, et al. (2002). "Clinical and genetic analysis of a new multigenerational pedigree with GEFS+ (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus)." *Epilepsia* **43**(6): 581-586.
126. Griffiths, P. D., S. C. Coley, et al. (2005). "MR imaging of patients with localisation-related seizures: initial experience at 3.0T and relevance to the NICE guidelines." *Clin Radiol* **60**(10): 1090-1099.
127. Gross, B. A., N. Lin, et al. (2011). "The natural history of intracranial cavernous malformations." *Neurosurg Focus* **30**(6): E24.

128. Gupta, V., Bronen, R. (2009). Epilepsy. MRI of the brain and spine. S. Atlas. New York, Lippincott Williams and Wilkins: p307-342.
129. Guzzetta, F., D. Battaglia, et al. (2006). "Symptomatic epilepsy in children with porencephalic cysts secondary to perinatal middle cerebral artery occlusion." Childs Nerv Syst **22**(8): 922-930.
130. Hakami, T., A. McIntosh, et al. (2013). "MRI-identified pathology in adults with new-onset seizures." Neurology **81**(10): 920-927.
131. Harper, P. (2004). Myotonic dystrophy. Present management, future therapy. Oxford, Oxford University Press.
132. Harvey, A. S., S. F. Berkovic, et al. (1997). "Temporal lobe epilepsy in childhood: clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures." Neurology **49**(4): 960-968.
133. Hayman, M., I. E. Scheffer, et al. (1997). "Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: demonstration of focal frontal onset and intrafamilial variation." Neurology **49**(4): 969-975.
134. Hedera, P., M. A. Blair, et al. (2007). "Familial mesial temporal lobe epilepsy maps to chromosome 4q13.2-q21.3." Neurology **68**(24): 2107-2112.
135. Hirai, T., Y. Korogi, et al. (2000). "Limbic lobe of the human brain: evaluation with turbo fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging." Radiology **215**(2): 470-475.
136. Ho, S. S., R. I. Kuzniecky, et al. (1998). "Congenital porencephaly: MR features and relationship to hippocampal sclerosis." AJNR Am J Neuroradiol **19**(1): 135-141.
137. Holmes, M. D., A. J. Wilensky, et al. (1999). "Hippocampal or neocortical lesions on magnetic resonance imaging do not necessarily indicate site of ictal onsets in partial epilepsy." Ann Neurol **45**(4): 461-465.
138. Howe, K. L., D. Dimitri, et al. (2010). "Histologically confirmed hippocampal structural features revealed by 3T MR imaging: potential to increase diagnostic specificity of mesial temporal sclerosis." AJNR Am J Neuroradiol **31**(9): 1682-1689.
139. Hsieh, D. T., T. Chang, et al. (2010). "New-onset afebrile seizures in infants: role of neuroimaging." Neurology **74**(2): 150-156.
140. Humphreys, P., R. Deonandan, et al. (2007). "Factors associated with epilepsy in children with periventricular leukomalacia." J Child Neurol **22**(5): 598-605.
141. Hund, E., O. Jansen, et al. (1997). "Proximal myotonic myopathy with MRI white matter abnormalities of the brain." Neurology **48**(1): 33-37.
142. Hwang, S. I., J. H. Kim, et al. (2001). "Comparative analysis of MR imaging, positron emission tomography, and ictal single-photon emission CT in patients with neocortical epilepsy." AJNR Am J Neuroradiol **22**(5): 937-946.
143. Jack, C. R., Jr., C. H. Rydberg, et al. (1996). "Mesial temporal sclerosis: diagnosis with fluid-attenuated inversion-recovery versus spin-echo MR imaging." Radiology **199**(2): 367-373.
144. Jackson, G. (2005). Temporal lobe epilepsy. Magnetic resonance in epilepsy. R. Kuzniecky. Amsterdam, Elsevier.
145. Jackson, G. D., S. F. Berkovic, et al. (1993). "Optimizing the diagnosis of hippocampal sclerosis using MR imaging." AJNR Am J Neuroradiol **14**(3): 753-762.
146. Jansen, F. E., L. G. Sadleir, et al. (2006). "Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome): recognition and diagnosis in adults." Neurology **67**(12): 2224-2226.
147. Juhasz, C. and H. T. Chugani (2003). "Imaging the epileptic brain with positron emission tomography." Neuroimaging Clin N Am **13**(4): 705-716, viii.
148. Kalaydjieva, L., H. Lochmuller, et al. (2005). "125th ENMC International Workshop: Neuromuscular disorders in the Roma (Gypsy) population, 23-25 April 2004, Naarden, The Netherlands." Neuromuscul Disord **15**(1): 65-71.

149. Kang, H. C., J. W. Kwon, et al. (2007). "Nonspecific mitochondrial disease with epilepsy in children: diagnostic approaches and epileptic phenotypes." Childs Nerv Syst **23**(11): 1301-1307.
150. Kapoor, V., B. M. McCook, et al. (2004). "An introduction to PET-CT imaging." Radiographics **24**(2): 523-543.
151. Kaprelyan A., M. D., Tzoukeva A., Grudkova M, Georgiev R. (2012). Use of structural MRI in patients with medically refractory seizures. Annual Proceeding, Journal of IMAB.
152. Karis, J. P. (2008). "Epilepsy." AJNR Am J Neuroradiol **29**(6): 1222-1224.
153. Kassem, H., Shiekh F. (2013). "Presurgical evaluation of refractory temporal lobe epilepsy: Comparison of MR imaging, PET and ictal SPECT in localization of the epileptogenic substrate." The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine **44**(3): 641-649.
154. Kassubek, J., F. D. Juengling, et al. (2003). "Quantification of brain atrophy in patients with myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy: a controlled 3-dimensional magnetic resonance imaging study." Neurosci Lett **348**(2): 73-76.
155. Kelemen, A., P. Barsi, et al. (2006). "Long-term outcome after temporal lobe surgery--prediction of late worsening of seizure control." Seizure **15**(1): 49-55.
156. Kim, J. T., S. J. Bai, et al. (2009). "Comparison of various imaging modalities in localization of epileptogenic lesion using epilepsy surgery outcome in pediatric patients." Seizure **18**(7): 504-510.
157. Kim, S. K., D. G. Na, et al. (2000). "Focal cortical dysplasia: comparison of MRI and FDG-PET." J Comput Assist Tomogr **24**(2): 296-302.
158. Kimura, K., T. Sugawara, et al. (2005). "A missense mutation in SCN1A in brothers with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) inherited from a father with febrile seizures." Brain Dev **27**(6): 424-430.
159. King, M. A., M. R. Newton, et al. (1998). "Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients." Lancet **352**(9133): 1007-1011.
160. Kirschstein, T., G. Fernandez, et al. (2003). "Heterotopias, cortical dysplasias and glioneural tumors participate in cognitive processing in patients with temporal lobe epilepsy." Neurosci Lett **338**(3): 237-241.
161. Knowlton, R. C., R. A. Elgavish, et al. (2008). "Functional imaging: II. Prediction of epilepsy surgery outcome." Ann Neurol **64**(1): 35-41.
162. Kobayashi, E., M. D. D'Agostino, et al. (2003). "Hippocampal atrophy and T2-weighted signal changes in familial mesial temporal lobe epilepsy." Neurology **60**(3): 405-409.
163. Kobayashi, E., L. M. Li, et al. (2002). "Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy." Arch Neurol **59**(12): 1891-1894.
164. Kobayashi, E., N. F. Santos, et al. (2003). "Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras." Arch Neurol **60**(11): 1546-1551.
165. Koeller, K. K. and J. M. Henry (2001). "From the archives of the AFIP: superficial gliomas: radiologic-pathologic correlation. Armed Forces Institute of Pathology." Radiographics **21**(6): 1533-1556.
166. Kornblum, C., J. Reul, et al. (2004). "Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2." J Neurol **251**(6): 710-714.
167. Krumholz, A., S. Wiebe, et al. (2007). "Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society." Neurology **69**(21): 1996-2007.
168. Kuchukhidze, G., I. Unterberger, et al. (2008). "Electroclinical and imaging findings in ulegyria and epilepsy: a study on 25 patients." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(5): 547-552.

169. Kuo, H. C., K. M. Hsiao, et al. (2005). "Brain magnetic resonance image changes in a family with congenital and classic myotonic dystrophy." Brain Dev **27**(4): 291-296.
170. Kuo, H. C., Y. C. Hsieh, et al. (2008). "Correlation among subcortical white matter lesions, intelligence and CTG repeat expansion in classic myotonic dystrophy type 1." Acta Neurol Scand **117**(2): 101-107.
171. Kuzniecky, R. (2004). "Clinical applications of MR spectroscopy in epilepsy." Neuroimaging Clin N Am **14**(3): 507-516.
172. Kuzniecky, R., F. Andermann, et al. (1993). "Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. The CBPS Multicenter Collaborative Study." Lancet **341**(8845): 608-612.
173. Kwan, P. and M. J. Brodie (2000). "Early identification of refractory epilepsy." N Engl J Med **342**(5): 314-319.
174. la Fougere, C., A. Rominger, et al. (2009). "PET and SPECT in epilepsy: a critical review." Epilepsy Behav **15**(1): 50-55.
175. Labate, A., A. Cerasa, et al. (2013). "Advanced MRI morphologic study shows no atrophy in healthy individuals with hippocampal hyperintensity." AJNR Am J Neuroradiol **34**(8): 1585-1588.
176. Labate, A., A. Gambardella, et al. (2010). "Temporal lobe abnormalities on brain MRI in healthy volunteers: a prospective case-control study." Neurology **74**(7): 553-557.
177. Labate, A., P. Ventura, et al. (2006). "MRI evidence of mesial temporal sclerosis in sporadic "benign" temporal lobe epilepsy." Neurology **66**(4): 562-565.
178. Lai, V., H. K. Mak, et al. (2010). "Neuroimaging techniques in epilepsy." Hong Kong Med J **16**(4): 292-298.
179. Lee, D. H., F. Q. Gao, et al. (1998). "MR in temporal lobe epilepsy: analysis with pathologic confirmation." AJNR Am J Neuroradiol **19**(1): 19-27.
180. Lee, K. K. and N. Salamon (2009). "[18F] fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography and MR imaging coregistration for presurgical evaluation of medically refractory epilepsy." AJNR Am J Neuroradiol **30**(10): 1811-1816.
181. Lee, S. K., S. Y. Lee, et al. (2005). "Surgical outcome and prognostic factors of cryptogenic neocortical epilepsy." Ann Neurol **58**(4): 525-532.
182. Lee, Y. J., H. C. Kang, et al. (2010). "Comparison of temporal lobectomies of children and adults with intractable temporal lobe epilepsy." Childs Nerv Syst **26**(2): 177-183.
183. Lefkopoulos, A., A. Haritanti, et al. (2005). "Magnetic resonance imaging in 120 patients with intractable partial seizures: a preoperative assessment." Neuroradiology **47**(5): 352-361.
184. Lerner, J. T., N. Salamon, et al. (2009). "Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience." Epilepsia **50**(6): 1310-1335.
185. Li, A. M., V. Chau, et al. (2009). "White matter injury in term newborns with neonatal encephalopathy." Pediatr Res **65**(1): 85-89.
186. Li, L. M., D. R. Fish, et al. (1995). "High resolution magnetic resonance imaging in adults with partial or secondary generalised epilepsy attending a tertiary referral unit." J Neurol Neurosurg Psychiatry **59**(4): 384-387.
187. Liew, C. J., Y. M. Lim, et al. (2009). "18F-FCWAY and 18F-FDG PET in MRI-negative temporal lobe epilepsy." Epilepsia **50**(2): 234-239.
188. Liigant, A., S. Haldre, et al. (2001). "Seizure disorders in patients with brain tumors." Eur Neurol **45**(1): 46-51.
189. Liquori, C. L., K. Ricker, et al. (2001). "Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9." Science **293**(5531): 864-867.
190. Lo, W., D. A. Marchuk, et al. (2012). "Updates and future horizons on the understanding, diagnosis, and treatment of Sturge-Weber syndrome brain involvement." Dev Med Child Neurol **54**(3): 214-223.

191. Lucarelli, R. T., R. M. Peshock, et al. (2013). "MR imaging of hippocampal asymmetry at 3T in a multiethnic, population-based sample: results from the Dallas Heart Study." AJNR Am J Neuroradiol **34**(4): 752-757.
192. Luyken, C., I. Blumcke, et al. (2003). "The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects." Epilepsia **44**(6): 822-830.
193. Machuca-Tzili, L., D. Brook, et al. (2005). "Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review." Muscle Nerve **32**(1): 1-18.
194. Maher, J. and R. S. McLachlan (1995). "Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy?" Brain **118 (Pt 6)**: 1521-1528.
195. Majores, M., M. von Lehe, et al. (2008). "Tumor recurrence and malignant progression of gangliogliomas." Cancer **113**(12): 3355-3363.
196. Malter, M. P., H. J. Tschampa, et al. (2013). "Outcome after epilepsy surgery in patients with MRI features of bilateral ammon's horn sclerosis." Epilepsy Res **105**(1-2): 150-157.
197. Martinello, F., A. Piazza, et al. (1999). "Clinical and neuroimaging study of central nervous system in congenital myotonic dystrophy." J Neurol **246**(3): 186-192.
198. Maschio, M. and L. Dinapoli (2012). "Patients with brain tumor-related epilepsy." J Neurooncol **109**(1): 1-6.
199. Mathieu, J., H. Boivin, et al. (2001). "Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy." Neurology **56**(3): 336-340.
200. Maurer-Morelli, C. V., R. Secolin, et al. (2012). "A Locus Identified on Chromosome18P11.31 is Associated with Hippocampal Abnormalities in a Family with Mesial Temporal Lobe Epilepsy." Front Neurol **3**: 124.
201. Medina, L. S., B. Bernal, et al. (2005). "Seizure disorders: functional MR imaging for diagnostic evaluation and surgical treatment--prospective study." Radiology **236**(1): 247-253.
202. Medina, L. S., B. Bernal, et al. (2007). "Role of functional MR in determining language dominance in epilepsy and nonepilepsy populations: a Bayesian analysis." Radiology **242**(1): 94-100.
203. Meiners, L. C. (2002). "Role of MR imaging in epilepsy." Eur Radiol **12**(3): 499-501.
204. Meiners, L. C., T. D. Witkamp, et al. (1999). "Relevance of temporal lobe white matter changes in hippocampal sclerosis. Magnetic resonance imaging and histology." Invest Radiol **34**(1): 38-45.
205. Mejia, L., J. C. Gomez, et al. (2008). "[Phenotypic characterisation of 35 Colombian children with an imaging diagnosis of schizencephaly]." Rev Neurol **47**(2): 71-76.
206. Meola, G., V. Sansone, et al. (1999). "Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy." Neurology **53**(5): 1042-1050.
207. Meola, G., V. Sansone, et al. (2003). "Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2)." Neuromuscul Disord **13**(10): 813-821.
208. Miaux, Y., J. Chiras, et al. (1997). "Cranial MRI findings in myotonic dystrophy." Neuroradiology **39**(3): 166-170.
209. Michelucci, R., E. Pasini, et al. (2012). "Genetics of Epilepsy and Relevance to Current Practice." Current Neurology and Neuroscience Reports **12**(4): 445-455.
210. Michelucci, R., J. J. Poza, et al. (2003). "Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epitempin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families." Epilepsia **44**(10): 1289-1297.
211. Minkin, K., Kostadinova, I., Dimova, P., Zlatareva, D., Garcheva, M. (2012). Relationship between 18F-FDG PET/CT hypometabolism and epileptogenic zone defined by intracranial EEG. Annual Congress of EANM.
212. Minkin, K., Dimova, P., Penkov, M., Nachev, Kostadinova, I., Zlatareva, D. (2012). MRI – negative focal cortical dysplasias and seizure outcome after epilepsy surgery. X Balkan Congress of Radiology. Sandanski, Bulgaria, Рентгенология и Радиология. **LII**: 225.

213. Minnerop, M., B. Weber, et al. (2011). "The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease." *Brain* **134**(Pt 12): 3530-3546.
214. Mintzer, S., F. Cendes, et al. (2004). "Unilateral hippocampal sclerosis with contralateral temporal scalp ictal onset." *Epilepsia* **45**(7): 792-802.
215. Mirsattari, S. M., D. H. Lee, et al. (2003). "Transient lesion in the splenium of the corpus callosum in an epileptic patient." *Neurology* **60**(11): 1838-1841.
216. Modoni, A., G. Silvestri, et al. (2004). "Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1." *Arch Neurol* **61**(12): 1943-1947.
217. Modoni, A., G. Silvestri, et al. (2008). "Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal follow-up study." *J Neurol* **255**(11): 1737-1742.
218. Mohanraj, R. and M. J. Brodie (2005). "Outcomes in newly diagnosed localization-related epilepsies." *Seizure* **14**(5): 318-323.
219. Moosa, A. N., A. Gupta, et al. (2013). "Longitudinal seizure outcome and prognostic predictors after hemispherectomy in 170 children." *Neurology* **80**(3): 253-260.
220. Morar, B., D. Gresham, et al. (2004). "Mutation history of the roma/gypsies." *Am J Hum Genet* **75**(4): 596-609.
221. Nelson, P. T., F. A. Schmitt, et al. (2011). "Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features." *Brain* **134**(Pt 5): 1506-1518.
222. Nobili, L., S. Francione, et al. (2007). "Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy." *Brain* **130**(Pt 2): 561-573.
223. Ogata, A., S. Terae, et al. (1998). "Anterior temporal white matter lesions in myotonic dystrophy with intellectual impairment: an MRI and neuropathological study." *Neuroradiology* **40**(7): 411-415.
224. Oppenheim, C., D. Dormont, et al. (1998). "Loss of digitations of the hippocampal head on high-resolution fast spin-echo MR: a sign of mesial temporal sclerosis." *AJNR Am J Neuroradiol* **19**(3): 457-463.
225. Osborn, A. (2013). *Vascular phakomatoses. Osborn's brain: imaging, pathology and anatomy.* A. Osborn. Salt Lake City, Amirsys: 1171-1185.
226. Osborne, R. J. and C. A. Thornton (2006). "RNA-dominant diseases." *Hum Mol Genet* **15 Spec No 2**: R162-169.
227. Ottman, R., N. Risch, et al. (1995). "Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q." *Nat Genet* **10**(1): 56-60.
228. Paciorek, A., A. Urbanik, et al. (2007). "[The role of the magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of temporal lobe epilepsy]." *Przegl Lek* **64**(11): 956-959.
229. Packer, R. J. (2008). "Childhood brain tumors: accomplishments and ongoing challenges." *J Child Neurol* **23**(10): 1122-1127.
230. Palmini, A., I. Najm, et al. (2004). "Terminology and classification of the cortical dysplasias." *Neurology* **62**(6 Suppl 3): S2-8.
231. Panigrahi, M. (2008). "Presurgical evaluation of epilepsy." *J Pediatr Neuroscience* **3**(Jan-Jun): 74-81.
232. Papayannis, C. E., D. Consalvo, et al. (2012). "Malformations of cortical development and epilepsy in adult patients." *Seizure* **21**(5): 377-384.
233. Parazzini, C., C. Baldoli, et al. (2002). "Terminal zones of myelination: MR evaluation of children aged 20-40 months." *AJNR Am J Neuroradiol* **23**(10): 1669-1673.
234. Parizel, P., Tanghe, H., Hofman, P.A. (2006). *Magnetic resonance imaging of the brain. Clinical MR imaging: A practical approach.* P. Reimer, P., Parizel, P., Stichnoth, F. Berlin-Heidelberg-New York, Springer.
235. Pascual-Castroviejo, I., S. I. Pascual-Pascual, et al. (2001). "Unilateral polymicrogyria: a common cause of hemiplegia of prenatal origin." *Brain Dev* **23**(4): 216-222.

236. Pascual Castroviejo, I., S. I. Pascual Pascual, et al. (2003). "[Malformations of cortical development and their clinical repercussions in a series of 144 cases]." Rev Neurol **37**(4): 327-344.
237. Phal, P. M., A. Usmanov, et al. (2008). "Qualitative comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the evaluation of epilepsy." AJR Am J Roentgenol **191**(3): 890-895.
238. Picard, F., S. Baulac, et al. (2000). "Dominant partial epilepsies. A clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families." Brain **123 (Pt 6)**: 1247-1262.
239. Pineda-Trujillo, N., J. Carrizosa, et al. (2005). "A novel SCN1A mutation associated with severe GEFS+ in a large South American pedigree." Seizure **14**(2): 123-128.
240. Pohlmann-Eden, B. and M. Newton (2008). "First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure." Epilepsia **49 Suppl 1**: 19-25.
241. Poser, C. M. and V. V. Brinar (2003). "Epilepsy and multiple sclerosis." Epilepsy Behav **4**(1): 6-12.
242. Poza, J. J., A. Saenz, et al. (1999). "Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical and genetic study of a large Basque pedigree linked to chromosome 10q." Ann Neurol **45**(2): 182-188.
243. Provenzale, J. M., U. Ali, et al. (2000). "Comparison of patient age with MR imaging features of gangliogliomas." AJR Am J Roentgenol **174**(3): 859-862.
244. Pugliatti, M., E. Beghi, et al. (2007). "Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling." Epilepsia **48**(12): 2224-2233.
245. Rahimian, E., Tahsini, M, et al. (2006). "Evaluation of MRI findings in 198 cases of focal seizure." The Internet Journal of Neurology **8**(2).
246. Rastogi, S., C. Lee, et al. (2008). "Neuroimaging in pediatric epilepsy: a multimodality approach." Radiographics **28**(4): 1079-1095.
247. Ratib, O. and T. Beyer (2011). "Whole-body hybrid PET/MRI: ready for clinical use?" Eur J Nucl Med Mol Imaging **38**(6): 992-995.
248. Rivera, P. P., R. A. Willinsky, et al. (2003). "Intracranial cavernous malformations." Neuroimaging Clin N Am **13**(1): 27-40.
249. Romanowski, C. A. and L. I. Cavallin (1998). "Tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau disease, Sturge-Weber syndrome." Hosp Med **59**(3): 226-231.
250. Romeo, V., E. Pegoraro, et al. (2010). "Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2." J Neurol **257**(8): 1246-1255.
251. Rosenow, F. and H. Luders (2001). "Presurgical evaluation of epilepsy." Brain **124**(Pt 9): 1683-1700.
252. Rossetti, A. O. and P. W. Kaplan (2010). "Seizure semiology: an overview of the 'inverse problem'." Eur Neurol **63**(1): 3-10.
253. Ruggieri, P. M., I. Najm, et al. (2004). "Neuroimaging of the cortical dysplasias." Neurology **62**(6 Suppl 3): S27-29.
254. Salamon, N., J. Kung, et al. (2008). "FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy." Neurology **71**(20): 1594-1601.
255. Salmenpera, T. M. and J. S. Duncan (2005). "Imaging in epilepsy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76 Suppl 3**: iii2-iii10.
256. Sander, J. W. (2003). "The epidemiology of epilepsy revisited." Curr Opin Neurol **16**(2): 165-170.
257. Sander, J. W., Walker, M.C. (2007). Molecular genetics of the epilepsies. Epilepsy 2007. Lecture notes for the 11th Epilepsy teaching weekend St Ann's College Oxford. Oxford: 45-55.

258. Sawaishi, Y., M. Sasaki, et al. (2005). "A hippocampal lesion detected by high-field 3 tesla magnetic resonance imaging in a patient with temporal lobe epilepsy." Tohoku J Exp Med **205**(3): 287-291.
259. Schaller, B. and S. J. Rugg (2003). "Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited." Epilepsia **44**(9): 1223-1232.
260. Scheffer, I. E. and S. F. Berkovic (1997). "Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes." Brain **120 (Pt 3)**: 479-490.
261. Scheffer, I. E., K. P. Bhatia, et al. (1994). "Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder." Lancet **343**(8896): 515-517.
262. Scheffer, I. E., L. A. Harkin, et al. (2007). "Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations." Brain **130**(Pt 1): 100-109.
263. Scheffer, I. E., L. Jones, et al. (1995). "Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation." Ann Neurol **38**(4): 633-642.
264. Schijns, O. E., C. G. Bien, et al. (2011). "Presence of temporal gray-white matter abnormalities does not influence epilepsy surgery outcome in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis." Neurosurgery **68**(1): 98-106; discussion 107.
265. Semah, F., M. C. Picot, et al. (1998). "Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?" Neurology **51**(5): 1256-1262.
266. Sie, L. T., M. S. van der Knaap, et al. (2000). "MR patterns of hypoxic-ischemic brain damage after prenatal, perinatal or postnatal asphyxia." Neuropediatrics **31**(3): 128-136.
267. Sie, L. T., M. S. van der Knaap, et al. (1997). "MRI assessment of myelination of motor and sensory pathways in the brain of preterm and term-born infants." Neuropediatrics **28**(2): 97-105.
268. Siegler, Z., P. Barsi, et al. (2005). "Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study." Epilepsia **46**(5): 704-708.
269. Sisodiya, S. M., S. Fauser, et al. (2009). "Focal cortical dysplasia type II: biological features and clinical perspectives." Lancet Neurol **8**(9): 830-843.
270. Smyth, M. D., D. D. Limbrick, Jr., et al. (2007). "Outcome following surgery for temporal lobe epilepsy with hippocampal involvement in preadolescent children: emphasis on mesial temporal sclerosis." J Neurosurg **106**(3 Suppl): 205-210.
271. Sokic, D. V., N. Stojavljevic, et al. (2001). "Seizures in multiple sclerosis." Epilepsia **42**(1): 72-79.
272. Sokol, D. K., W. E. Demyer, et al. (2003). "From swelling to sclerosis: acute change in mesial hippocampus after prolonged febrile seizure." Seizure **12**(4): 237-240.
273. Spencer, S. and L. Huh (2008). "Outcomes of epilepsy surgery in adults and children." Lancet Neurol **7**(6): 525-537.
274. Spencer, S. S. (1994). "The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy." Epilepsia **35 Suppl 6**: S72-89.
275. Spencer, S. S., A. T. Berg, et al. (2005). "Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery: the multicenter study." Neurology **65**(6): 912-918.
276. Sponsler, J. L. and A. C. Kendrick-Adey (2011). "Seizures as a manifestation of multiple sclerosis." Epileptic Disord **13**(4): 401-410.
277. Spooner, C. G., S. F. Berkovic, et al. (2006). "New-onset temporal lobe epilepsy in children: lesion on MRI predicts poor seizure outcome." Neurology **67**(12): 2147-2153.
278. Striano, P., A. Gambardella, et al. (2008). "Familial mesial temporal lobe epilepsy (FMTLE) : a clinical and genetic study of 15 Italian families." J Neurol **255**(1): 16-23.
279. Striano, P., M. M. Mancardi, et al. (2007). "Brain MRI findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations." Epilepsia **48**(6): 1092-1096.
280. Tassi, L., N. Colombo, et al. (2002). "Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome." Brain **125**(Pt 8): 1719-1732.

281. Tellez-Zenteno, J. F., R. Dhar, et al. (2007). "Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects." *Brain* **130**(Pt 2): 334-345.
282. Tellez-Zenteno, J. F., R. Dhar, et al. (2005). "Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis." *Brain* **128**(Pt 5): 1188-1198.
283. Tellez-Zenteno, J. F. and L. Hernandez-Ronquillo (2012). "A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy." *Epilepsy Res Treat* **2012**: 630853.
284. Terra-Bustamante, V. C., L. M. Inuzuca, et al. (2005). "Temporal lobe epilepsy surgery in children and adolescents: clinical characteristics and post-surgical outcome." *Seizure* **14**(4): 274-281.
285. Tessa, C., R. Michelucci, et al. (2007). "Structural anomaly of left lateral temporal lobe in epilepsy due to mutated LGI1." *Neurology* **69**(12): 1298-1300.
286. Tezer, F. I., N. Dericioglu, et al. (2011). "Epilepsy surgery in patients with unilateral mesial temporal sclerosis and contralateral scalp ictal onset." *Turk Neurosurg* **21**(4): 549-554.
287. Tournev, I. (2001). Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome - clinical, neuropathological and genetic investigation. *Acta Myologica*. **XX**: 210-219.
288. Tournev, I., L. Kalaydjieva, et al. (1999). "Congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome, a novel complex genetic disease in Balkan Gypsies: clinical and electrophysiological observations." *Ann Neurol* **45**(6): 742-750.
289. Triulzi, F., C. Parazzini, et al. (2006). "Patterns of damage in the mature neonatal brain." *Pediatr Radiol* **36**(7): 608-620.
290. Uijl, S. G., F. S. Leijten, et al. (2007). "The added value of [18F]-fluoro-D-deoxyglucose positron emission tomography in screening for temporal lobe epilepsy surgery." *Epilepsia* **48**(11): 2121-2129.
291. Uijl, S. G., F. S. Leijten, et al. (2008). "Decision-making in temporal lobe epilepsy surgery: the contribution of basic non-invasive tests." *Seizure* **17**(4): 364-373.
292. Urbach, H. (2005). "Imaging of the epilepsies." *Eur Radiol* **15**(3): 494-500.
293. Urbach, H. (2013). Epilepsy associated tumors and tumor-like lesions. *MRI in epilepsy*. H. Urbach. Heidelberg, Springer: 109-123.
294. Urbach, H. (2013). Hippocampal sclerosis. *MRI in epilepsy*. H. Urbach. Heidelberg, Springer: 91-100.
295. Urbach, H. (2013). How to perform MRI. *MRI in epilepsy*. H. Urbach. Heidelberg, Springer: 29-36.
296. Urbach, H. (2013). Ischemia. *MRI in epilepsy*. H. Urbach. Heidelberg, Springer: 193-206.
297. Urbach, H. (2013). The term "epileptogenic lesion" and how to use it. *MRI in epilepsy*. H. Urbach. Heidelberg, Springer: 21-23.
298. Urbach, H. (2013). What to do after a first seizure. *MRI in epilepsy*. H. Urbach. Heidelberg, Springer: 25-28.
299. Urbach, H., J. Hattingen, et al. (2004). "MR imaging in the presurgical workup of patients with drug-resistant epilepsy." *AJNR Am J Neuroradiol* **25**(6): 919-926.
300. Urbach, H., Krings, T. (2013). Vascular malformations. *MRI in epilepsty*. H. Urbach. Heidelberg, Springer: 181-192.
301. Urbach, H., B. Scheffler, et al. (2002). "Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome." *Epilepsia* **43**(1): 33-40.
302. Urbach, H., G. Siebenhaar, et al. (2005). "Limbic system abnormalities associated with Ammon's horn sclerosis do not alter seizure outcome after amygdalohippocampectomy." *Epilepsia* **46**(4): 549-555.
303. Urbach, H., Wellmer, J. (2013). Localization of focal seizures. *MRI in epilepsy*. H. Urbach. Heidelberg, Springer: 11-15.

304. Varon, R., R. Gooding, et al. (2003). "Partial deficiency of the C-terminal-domain phosphatase of RNA polymerase II is associated with congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome." Nat Genet **35**(2): 185-189.
305. Varrone, A., S. Asenbaum, et al. (2009). "EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2." Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**(12): 2103-2110.
306. Vattipally, V. R. and R. A. Bronen (2004). "MR imaging of epilepsy: strategies for successful interpretation." Neuroimaging Clin N Am **14**(3): 349-372.
307. Vattipally, V. R. and R. A. Bronen (2006). "MR imaging of epilepsy: strategies for successful interpretation." Magn Reson Imaging Clin N Am **14**(2): 225-247.
308. Verma, S. R., Sardana, V, Gupta, P K (2013). "Evaluation Of Non Febrile seizure Disorder On MRI With Correlation With Seizure Type And EEG Records In A Tertiary Care Teaching Hospital." The Internet Journal of Third World Medicine **11**(1).
309. Vielhaber, S., S. Jakubiczka, et al. (2006). "Brain 1H magnetic resonance spectroscopic differences in myotonic dystrophy type 2 and type 1." Muscle Nerve **34**(2): 145-152.
310. Von Oertzen, J., H. Urbach, et al. (2002). "Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **73**(6): 643-647.
311. Wagner, J., H. Urbach, et al. (2011). "Focal cortical dysplasia type IIb: completeness of cortical, not subcortical, resection is necessary for seizure freedom." Epilepsia **52**(8): 1418-1424.
312. Wahlund, L. O., F. Barkhof, et al. (2001). "A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT." Stroke **32**(6): 1318-1322.
313. Wallace, R. H., S. F. Berkovic, et al. (1996). "Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21." J Med Genet **33**(4): 308-312.
314. Wallace, R. H., I. E. Scheffer, et al. (2001). "Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus." Am J Hum Genet **68**(4): 859-865.
315. Wang, D., Santos-Sanchez, C., Garcia, P., Chang, E. (2011) "Advanced Neuroimaging for Modern Epilepsy Surgery." US Neurology **7**, 169-174.
316. Ward, N., J. Evanson, et al. (2002). "Idiopathic familial temporal lobe epilepsy with febrile convulsions." Seizure **11**(1): 16-19.
317. Weber, Y. G. and H. Lerche (2008). "Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies." Dev Med Child Neurol **50**(9): 648-654.
318. Widdess-Walsh, P., B. Diehl, et al. (2006). "Neuroimaging of focal cortical dysplasia." J Neuroimaging **16**(3): 185-196.
319. Widjaja, E. and C. Raybaud (2008). "Advances in neuroimaging in patients with epilepsy." Neurosurg Focus **25**(3): E3.
320. Widjaja, E., A. Shamma, et al. (2013). "FDG-PET and magnetoencephalography in presurgical workup of children with localization-related nonlesional epilepsy." Epilepsia **54**(4): 691-699.
321. Wiebe, S., J. F. Tellez-Zenteno, et al. (2008). "An evidence-based approach to the first seizure." Epilepsia **49 Suppl 1**: 50-57.
322. Wieser, H. G. (2004). "ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis." Epilepsia **45**(6): 695-714.
323. Wieshmann, U. C. (2003). "Clinical application of neuroimaging in epilepsy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **74**(4): 466-470.
324. Willinek, W. A. and H. H. Schild (2008). "Clinical advantages of 3.0 T MRI over 1.5 T." Eur J Radiol **65**(1): 2-14.
325. Woermann, F. G. and C. Vollmar (2009). "Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: a critical review." Epilepsy Behav **15**(1): 40-49.

326. Wong, C. H., A. Bleasel, et al. (2010). "The topography and significance of extratemporal hypometabolism in refractory mesial temporal lobe epilepsy examined by FDG-PET." Epilepsia **51**(8): 1365-1373.
327. Yu, T., G. Zhang, et al. (2012). "A retrospective study comparing preoperative evaluations and postoperative outcomes in paediatric and adult patients undergoing surgical resection for refractory epilepsy." Seizure **21**(6): 444-449.
328. Zentner, J., A. Hufnagel, et al. (1995). "Surgical treatment of temporal lobe epilepsy: clinical, radiological, and histopathological findings in 178 patients." J Neurol Neurosurg Psychiatry **58**(6): 666-673.
329. Zhang, J., Q. Liu, et al. (2014). "Identifying the affected hemisphere with a multimodal approach in MRI-positive or negative, unilateral or bilateral temporal lobe epilepsy." Neuropsychiatr Dis Treat **10**: 71-81.
330. Zhang, J., W. Liu, et al. (2013). "Multimodal neuroimaging in presurgical evaluation of drug-resistant epilepsy." Neuroimage Clin **4**: 35-44.
331. Zuberi, S. M., A. Brunklaus, et al. (2011). "Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies." Neurology **76**(7): 594-600.

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	
Париеоокципитално 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., Морар В, Азманов Д., 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 locus 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