

ЕТИОЛОГИЧНИ ФАКТОРИ, ЧЕСТОТА, ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ НА ЕПИЛЕПСИЯТА ПРИ ДЕЦА С ЦЕРЕБРАЛНА ПАРАЛИЗА

Е. Родопска¹, В. Божинова¹, Н. Топалов^{2,3}, И. Александрова^{1,2}, Д. Денева¹, А. Асенова^{1,2}, Е. Славкова¹,
М. Колева¹, Г. Кесиков⁴, В. Томов¹

¹ Клиника по нервни болести за деца, УМБАЛНП „Св. Наум“ София

² Медицински Университет – София

³ Отделение по образна диагностика, УМБАЛНП „Св. Наум“ София

⁴ УМБАЛНП „Св. Наум“ София

ETIOLOGICAL FACTORS, FREQUENCY, DIAGNOSIS AND THERAPY OF EPILEPSY IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

E. Rodopska¹, V. Bojinova¹, N. Topalov^{2,4}, I. Aleksandrova^{1,2}, D. Deneva¹,
A. Asenova^{1,2}, E. Slavkova¹, M. Koleva¹, G. Kesikov⁴, V. Tomov¹

¹ Clinic of Child Neurology, University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum“

² Medical University, Sofia

³ Departement of Radiology, University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum“

⁴ University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum“

ABSTRACT

Epilepsy is common in children with cerebral palsy (CP) as out of 521 patients with CP 58% (n = 303) have epilepsy. Epilepsy is most frequent in patients with spastic quadriplegia (n=112, 37.0%), followed by children with spastic hemiparesis (n=83, 27.4%) and in those with mixed form of CP (n=59, 19.5%). When we analyzed the more important risk factors for epilepsy in CP we found a statistically significant relationship between epilepsy and brain malformations (RR = 1.27). All types of seizures can occur in children with CP, focal seizures were the most common in our study (n = 181, 34.7%), followed by secondary generalized (n = 154, 29.6%) and generalized (tonic, clonic, tonic-clonic) seizures (n = 132, 25.3%). Epileptic seizures in children with CP tend to have an early onset, 43.5% of them happened within the first year of the child's life. We demonstrated a higher percentage of epilepsy in children with CP and mental retardation - 83.8% (n = 254), while only 15.8% (n = 48) of children with CP and normal intelligence have epilepsy. We found that an early onset of epileptic seizures correlated with more severe mental retardation. We found that children with spastic quadriplegia have the highest rate of drug-resistant epilepsy.

РЕЗЮМЕ

Епилепсията е често срещана при деца с церебрална парализа (ЦП). В нашето проучване от 521 пациенти с ЦП с епилепсия са 303 (58%), като тя е най-честа при спастичната квадрипареза (37,0% или 112 деца), следвана от спастичната хемипареза – (27,4% или 83 деца) и сме-

сената форма (19,5% или 59 деца). При анализиране на по-важните рискови фактори за епилепсия установихме статистическа зависимост между епилепсията и мозъчните малформации с висок относителен риск (RR=1.27). Всички типове епилептични пристъпи могат да се срещнат при деца с ЦП, но най-честите са фокалните 34,7% (n=181), следвани от вторично-генерализираните 29,6% (n=154) и генерализираните (тонични, клонични, тонично-клонични) 25,3% (n=132). Епилептичните пристъпи при деца с ЦП имат тенденция да се асоциират с ранно начало, като 43,5% от тях са се изявило в първата година от живота на детето. Доказахме по-висок процент на епилепсия при деца с ЦП и умствена изостаналост – 83,8% (n=254), докато само 15,8% (n=48) от децата с ЦП и нормален интелект имат епилепсия. Установихме, че ранното начало на епилептичните пристъпи корелира с по-тежка степен на умствена изостаналост. Констатирахме, че резистентната на антиконвулсивна медикаментозна терапия епилепсия е с най-висок процент при спастичната квадрипареза.

Въведение: Терминът „Церебрална парализа (ЦП)“ обединява група непрогресиращи, остатъчни синдроми с двигателни прояви (парези, нарушения на мускулния тонус, координацията, промени в позата и неволеви движения), често съчетавани със симптоматична епилепсия, умствен дефицит и говорни увреждания поради неразвитие или увреждане на мозъка в пренаталния, перинаталния и постнаталния период (2,12). Първи Freud съобщава за високият риск от епилепсия при деца с ЦП, а впоследствие други автори оценяват епилепсията като неблагоприятен фактор върху когнитивните функции при децата с ЦП. При болестност на епилепсията в детска възраст 3-6/1000, при ЦП честотата на симптоматичната епилепсия е между 15-60% (4,19), а при наличие и на умствена изостаналост тя нараства над 70 % (1).

Етиологичните фактори за ЦП и съпътстващата я симптоматична епилепсия са общи-ранни увреди на мозъчните структури в пре- или перинаталния период, причиняващи и ранната изява и високата честота на симптоматичната епилепсия, вкл. с терапевтична резистентност. Съвременната диагностика на ЦП и съпътстващата симптоматична епилепсия е свързана с

визуализирането на мозъчно-структурните увреждания чрез невроизобразяващите изследвания и на изясняване на вида на епилептичните припадъци чрез видео-Електроенцефалография (ЕЕГ) и/или ЕЕГ по време на сън, вкл. за диагностицирането на Електричен статус по време на бавновълнов сън (ESES). Точното диагностициране на вида на епилептичните припадъци е определящо за последващото адекватно лечение - медикаментозно или неврохирургично (1, 20).

Цел на проучването ни е анализ на симптоматичната епилепсия (честота, етиология, вид на епилептичните пристъпи, лечение) и съпътстващата умствена изостаналост при различните форми на ЦП.

Клиничен контингент и методи: Ретроспективно при 521 деца с различни форми на ДЦП, диагностицирани в Клиниката по нервни болести за деца на УМБАЛНП „Св. Наум“ за периода от 2008-2018 г. са анализирани: 1. Етиологията на симптоматичната епилепсия при деца с ЦП; 2. Видовете епилептични пристъпи съобразено с класификацията на Международната лига по епилепсия (ILAE) в зависимост от формите на ЦП и най-честите ЕЕГ находки при деца с ЦП и Епилепсия; 3. Анализирани е необходимостта от антиконвулсивна моно- и политерапия при различните форми на ЦП и е направена прогноза за резистентността на епилепсията; 4. Търсени са статистически зависимости и взаимодействия между епилепсията и умствената изостаналост при деца с ЦП, както и значението на периода на изява на епилептичните пристъпи върху умствената изостаналост.

Използваните методи за анализ на симптоматичната епилепсия са: подробна анамнеза за установяване на епилептичните пристъпи и определяне на техният вид според класификацията на ILAE; неврологичен и соматичен статус; Видео - ЕЕГ, проведена на 64-канален апарат Deltamed със софтуер Coherence 5.1.2; подреждането на ЕЕГ електродите е съгласно стандартите на международната система 10-20 и е използван биполярен лонгитудинален монтаж; психологично изследване - определяне на коефициента на интелигентност (IQ) чрез различни тестове (Wechsler Intelligence Scale за деца, тест на Binet Test, прогресивни матрици на Raven). Определен е относителен риск (Relative Risk) - за количествена оценка на риска от настъпването на определено събитие. Статистическият анализ е осъществен чрез използване на SPSS - (Statistical Package for the Social Sciences) версия 13. Статистическите анализи, които са използвани са Chi-Square test / χ^2 и точен тест на Fisher.

Резултати: С епилепсия са 303 от 521 деца (58%) с ЦП, а едновременно с епилепсия и умствена изостаналост са 254 от децата с ЦП (83,8%). Установи се статистически значима зависимост на епилепсията от формите на ЦП ($p < 0,001$). С най-висок процент на епилепсия е спастичната квадрипареза - 37,0% ($n=112$), следвана от спастичната хемипареза - 27,4% ($n=83$) и смесената форма - 19,5% ($n=59$), при останалите форми процента е значително по-нисък (табл. 1).

Таблица 1. Зависимост между наличието на епилепсия и формите на ЦП

Форми на ЦП		Епилепсия		Общо	χ^2	df	p
		Не	Да				
Спастична квадрипареза	N	45	112	157	69,82	5	<0,001
	%	20,6%	37,0%	30,1%			
Спастична дипареза	N	64	18	82			
	%	29,4%	5,9%	15,7%			
Спастична хемипареза	N	60	83	143			
	%	27,5%	27,4%	27,4%			
Дискинетична	N	7	12	19			
	%	3,2%	4,0%	3,6%			
Атаксична	N	24	19	43			
	%	11,0%	6,3%	8,3%			
Смесена	N	18	59	77			
	%	8,3%	19,5%	14,8%			
Общо	N	218	303	521			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

При анализ на рисковите пренатални, перинатални и постнатални причини, поотделно участващи в етиопатогенезата на симптоматичната епилепсия при деца с ЦП се установи значима статистическа зависимост от вродените мозъчни малформации (лисенцефалии, полимикрорегии, хетеротопии), $p=0,010$. Относителният риск за симптоматична епилепсия при пациенти с ЦП вследствие на вродените мозъчни малформации е $RR=1.27$ (95% CI: 1.08-1.49). Висока честота на епилепсия се регистрира вследствие на хипоксично-исхемична енцефалопатия (ХИЕ) - 54,5% ($n=165$), майчино-феталните инфекции (МФИ) - 38,3% ($n=116$), перинаталните инсулти - 26,4% ($n=80$). Установихме зависимост между недоносеността и епилепсията, $p=0,018$. Недоносени са децата с ЦП родени преди 37 гестациона седмица (г.с.). (табл. 2). Не беше установена зависимост между интраутеринната хипотрофия и епилепсията, $p=0,741$.

Таблица 2. Зависимост между фактора недоносеност и епилепсия при ДЦП

Епилепсия		Недоносеност		Общо	χ^2	df	p
		Не	Да				
Не	N	122	89	211	5,635	1	0,018
	%	38,7%	49,7%	42,7%			
Да	N	193	90	283			
	%	61,3%	50,3%	57,3%			
Общо	N	315	179	494			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

При нашите пациенти най-често се наблюдават фокалните епилептични пристъпи - 34,7% ($n=181$), следвани от вторично-генерализираните - 29,6% ($n=154$) и генерализираните (тонични, клонични и генерализирани тонично-клонични) - 25,3% ($n=132$). При анализиране на видовете епилептични пристъпи спрямо формите на ДЦП се установи статистическа зависимост за фокал-

ните, вторично-генерализираните, генерализираните (тонични, клонични и тонично-клонични), миоклоничните, атоничните, неонаталните епилептични пристъпи и епилептичните спазми. Фокалните пристъпи са най-чести при смесената форма на ЦП (44,2%), спастичната хемипареза (42,0%) и квадрипареза (42,0%), докато генерализираните пристъпи са по-чести при спастичната квадрипареза (36,9%) и смесената форма (35,1%). Епилептичните енцефалопатии (синдромите на West и LGS) са: 11,6% (n=60) и са със значима статистическа разлика в зависимост от формата на ЦП, $p < 0,001$, преобладават при спастичната квадрипареза (26,5%), следвана от смесената форма (18,2%).

При всички анализирани ЕЕГ промени (основна активност, хипсаритмия, фокални епилептични промени, генерализирани пароксизми, мултифокални промени и електричен статус по време на сън) се установиха корелации с формата на ЦП. С най-висок процент на нормална основна активност са спастичната дипареза (78,3%) и спастичната хемипареза (64,7%), докато с бавновълнова/абнормна основна активност са смесената форма (75,7%) и спастичната квадрипареза (72,1%) на ЦП. Фокалните епилептични промени са преобладаваща ЕЕГ находка - 54,3% (n=259), следвани от генерализираните пароксизми - 15,8% (n=75) и мултифокалните промени - 11,9%. Фокалните епилептични промени са най-чести са при смесената форма (69,0%), следвана от квадрипаретичната (65,3%) и хемипаретичната форма (60,3%) на ЦП.

Значими статистически връзки се установиха при съпоставяне на епилепсията и различните степени на умствена изостаналост, $p < 0,001$, както и с нормалния интелект, $p < 0,001$. Най-висок процент на епилепсия е налице при тежката умствена изостаналост - 33,0%, докато само 15,8% от децата с нормален интелект имат епилепсия (табл. 3).

Таблица 3. Зависимост между епилепсията и умствената изостаналост

Показател		Епилепсия			Общо	χ^2	df	p
		Не	Да					
Умствена изостаналост	Не	N	86	49	135	58,33	4	<0,001
		%	39,4%	16,2%	25,9%			
	Лека	N	60	70	130			
		%	27,5%	23,1%	25,0%			
	Умерена	N	40	57	97			
		%	18,3%	18,8%	18,6%			
	Тежка	N	25	100	125			
		%	11,5%	33,0%	24,0%			
	Дълбока	N	7	27	34			
		%	3,2%	8,9%	6,5%			
Нормален интелект	Не	N	134	255	389	34,51	1	<0,001
		%	61,5%	84,2%	74,7%			
	Да	N	84	48	132			
		%	38,5%	15,8%	25,3%			

Пристъпите с ранно начало до 1 год. възраст са 43,5% (n= 132), като от тях 11,5% (n= 60) са в неонаталния период. Установихме корелационна зависимост при сравняване на епилептичните пристъпи с ранно начало (неонатални пристъпи и тези възникнали преди 1 годишна възраст) с тежестта на умствената изостаналост ($p < 0,001$), които са доминиращи при тежката и дълбока степен на умствена изостаналост (табл. 4).

Таблица 4. Зависимост между епилептичните пристъпи с ранно начало (преди 1 годишна възраст) и умствената изостаналост

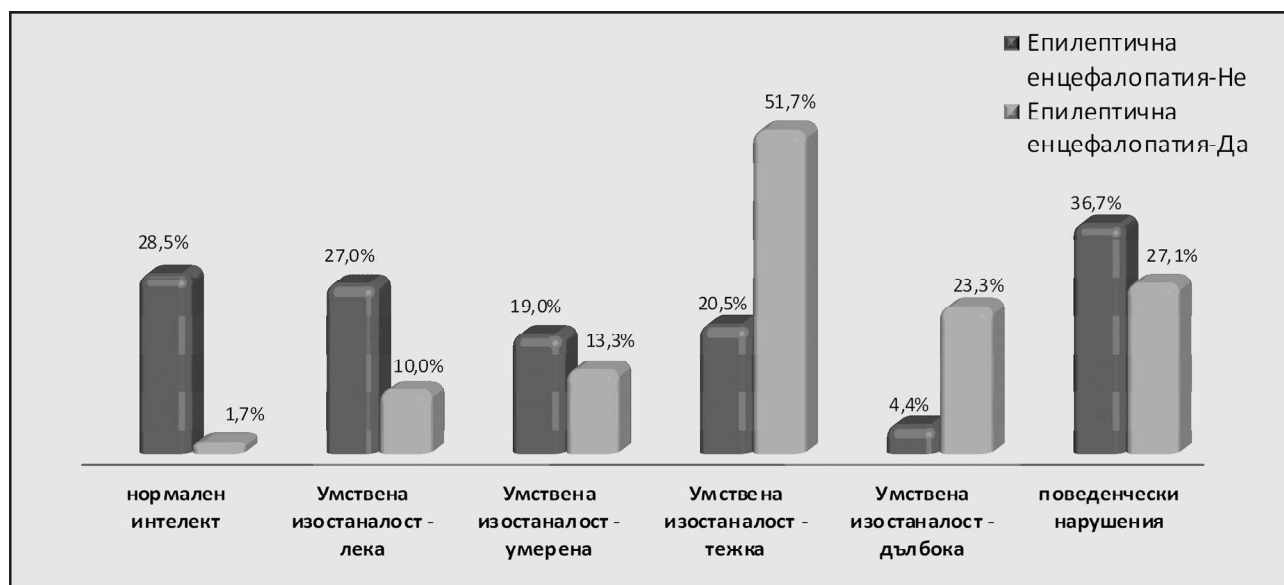
Показател			Изява на епилептичните пристъпи преди 1 год. възраст		Общо	χ^2	df	p
			Не	Да				
Умствена изостаналост	Не	N	19	11	30	28,59	5	<0,001
		%	26,4%	8,3%	14,7%			
	Лека	N	22	20	42			
		%	30,6%	15,2%	20,6%			
	Умерена	N	12	21	33			
		%	16,7%	15,9%	16,2%			
	Тежка	N	17	58	75			
		%	23,6%	43,9%	36,8%			
	Дълбока	N	2	22	24			
		%	2,8%	16,7%	11,8%			
Нормален интелект	Не	N	53	122	175	13,52	1	<0,001
		%	73,6%	92,4%	85,8%			
	Да	N	19	10	29			
		%	26,4%	7,6%	14,2%			

Установи се статистическа зависимост между тежките епилептични енцефалопатии (синдром на West, Lennox Gastaut) със степените на умствена изостаналост, $p < 0,001$, зависимост не беше установена с поведенческите нарушения. Обобщено при тежката и дълбока умствена изостаналост са налице по-често епилептични енцефалопатии (Фиг. 1).

Анализиран са формите на ЦП с необходимостта от антиконвулсивна медикаментозна монотерапия или политерапия на епилепсията и се установи корелационна зависимост ($p < 0,001$), като най-висок процент на пациенти с политерапия има при спастичната квадрипареза - 46,1%, а тези без антиконвулсивна терапия са с най-висок процент при спастичната дипареза - 29,8%. Добър контрол на епилепсията е постигнат при децата с хемипаретична форма на ЦП - 36,4% са на монотерапия (табл. 5).

Обсъждане:

Нашите резултати потвърждават висока честота на симптоматичната епилепсия при пациенти с ЦП (58% или 303 от 521 деца), подобно на други проучвания (6, 8, 14), както и съчетание с умствена изостаналост при



Фиг. 1. Зависимост между епилептичните енцефалопатии и умствената изостаналост

Таблица 5. Антиконвулсивна медикаментозна терапия на епилепсията при различни форми на ЦП

Форми на ЦП	Терапия на епилепсията			Общо	x ²	df	p
	Без анти-конвулсивна терапия	Моно-терапия	Политерапия				
Спастична квадрипареза	N 47	40	70	157	92,97	10	<0,001
	% 21,6%	26,5%	46,1%	30,1%			
Спастична дипареза	N 65	14	3	82			
	% 29,8%	9,3%	2,0%	15,7%			
Спастична хемипареза	N 54	55	34	143			
	% 24,8%	36,4%	22,4%	27,4%			
Дискинетична	N 7	8	4	19			
	% 3,2%	5,3%	2,6%	3,6%			
Атаксична	N 26	8	9	43			
	% 11,9%	5,3%	5,9%	8,3%			
Смесена	N 19	26	32	77			
	% 8,7%	17,2%	21,1%	14,8%			
Общо	N 218	151	152	521			
	% 100,0%	100,0%	100,0%	100,0%			

83,8% (254 от децата). Най-висока честота на епилепсия установихме при квадрипаретичната форма (37,0% или 112 деца), следвана от хемипаретичната форма (27,4% или 83 деца), доказано и при други мета-анализи (4, 6, 13, 20). Други изследователи (3, 16) съобщават, че относителният дял на епилепсия е най-висок при спастичната хемиплегия, а при изследване на 17 европейски региона се установява висок процент на епилепсия при дискинетичната форма на ЦП, с възможно погрешно квалифициране

на хиперкинезите като епилептични пристъпи (14).

Установената в нашено проучване статистическа зависимост между епилепсията и мозъчните малформации ($p < 0.001$) с висок относителен риск ($RR = 1.27$) е подобна на литературни данни за по-честа епилепсия при пациенти с вродени мозъчни малформации, ЦНС инфекции и лезии в сивото мозъчно вещество (4). Установихме зависимост между фактора недоносеност и епилепсия ($p = 0.018$). Интересно в случая е малко по-високият процент на епилепсия при доношените деца - 61,3% ($n = 193$) в сравнение с недоносените - 50,3% ($n = 90$), подобни резултати са съобщават и от други автори (6, 14, 17, 20). Това може да се обясни с факта, че родените на термин имат повече лезии в сивото вещество, докато при преждевременно родените деца лезиите са предимно в бялото вещество (18). За ролята на гестационната възраст като рисков фактор за епилепсия има противоречиви резултати, тъй като в някои проучвания недоносените деца имат повече неонатални пристъпи, оценени като висок рисков фактор за развитието на епилепсия (11). Други изследователи изтъкват раждането с по-ниско тегло като по-значим рисков фактор в сравнение с гестационната им възраст (8).

Според някои изследователи началната възраст на изява на епилептичните пристъпи зависи от формата на ЦП. Carlsson и съавт. (4) установяват че средната възраст на изява на пристъпите при квадрипаретичната форма е 6 месеца, при спастичната дипареза е 12 месеца, а при спастичната хемипареза е 2,5 години. В нашето проучване от 303 деца с епилепсия при 43,5% ($n = 132$) епилептичните пристъпи са се изявиали преди 1 год. възраст, като от тях 11,5% ($n = 60$) са налице в неонаталния период. От 49% до 79% от епилептичните пристъпи започват в рамките на първата година от живота (6, 20), като неонаталните пристъпи са свързани с много висок риск

от развитие на епилепсия (8). При нашите пациенти с ЦП най-чести са фокалните пристъпи – 34,7% (n=181), следвани от вторично-генерализираните – 29,6% (n=154) и генерализираните пристъпи (тонични, клонични и генерализирани тонично-клонични) – 25,3% (n=132), подобни резултати са констатиран и от други изследователи (6, 8). В някои проучвания при пациенти с ЦП са преобладавали генерализираните пристъпи (7, 13, 15). Спрямо формата на ЦП ние установихме, че фокалните пристъпи са най-чести при смесената форма на ЦП (44,2%), спастичната хемипареза (42,0%) и квадрипареза (42,0%), докато генерализираните пристъпи са по-чести при спастичната квадрипареза (36,9%) и смесената форма (35,1%). Доказахме и зависимост спрямо формите на ЦП и тежките енцефалопатии ($p < 0,001$). С тежки епилептични енцефалопатии (синдром на West, Lennox-Gastaut) са общо 11,5% (n=60) от нашите пациенти, преобладават при спастичната квадрипареза (26,5%), следвана от смесената форма (18,2%). В няколко групи проучвания също се установява висока честота на пациентите със синдрома на West и Lennox-Gastaut при спастичната квадрипареза и смесената форма на ЦП (8, 17).

С фокални епилептични промени в ЕЕГ изследванията са 54,3% (n=259), с генерализирани пароксизми са 15,8% (n=75), следвани от мултифокалните промени – 11,9%. Подобни резултати на преобладаване на фокалните патерни са доказани и в други проучвания (7, 9). Фокалните промени са най-изразени при смесената форма – 69,0%, спастичната квадрипареза – 65,3% и спастичната хемипареза – 60,3%. Установихме, че нормалната основна активност преобладава при спастичната дипареза – 78,3%, докато абнормната основна активност преобладава при спастичната квадрипареза – 72,1%, т.е. и тук намираме връзка между тежестта на моторните нарушения и абнормната основна активност (10).

В множество проучвания е установена връзката между епилепсията, умствената изостаналост и моторният дефицит при различните форми на ЦП (3, 10). При пациентите ни с ЦП и епилепсия е установена висока честота на умствената изостаналост (83,8% или 254 деца), най-висок процент на епилепсия е налице при тежката степен на умствена изостаналост (33,0% или 100 деца), докато при нормален интелект епилепсията е значително по-рядка 15,8% (n=48). Други изследователи също установяват, че при деца с ЦП и нормален интелект само 15% имат епилепсия, подобен резултат на нашият, докато при деца с ЦП и умствена изостаналост процентът на епилепсията нараства над 61% (4, 5). Освен това при пациенти с ЦП и епилепсия има тенденция за по-нисък коефициент на интелигентност (IQ) и лоши аритмични и логически способности, сравнени с пациенти с подобни моторни нарушения, но без епилепсия. Доказахме, че при ЦП коефициента на интелигентност корелира позитивно с възрастта на началото на епилепсията, т.е. колкото в по-ранна възраст започнат епилептичните пристъпи, толкова е по-тежка степенята на умствената изостаналост.

Само 7,6 % от пациентите ни с начало на епилепсията преди 1-годишна възраст, са с нормален интелект, а с тежка степен на умствена изостаналост са 43,9%. С тежка умствена изостаналост са 51,7% от пациентите ни с епилептични енцефалопатии (синдром на West и на Lennox Gastaut), а 23,3% са с дълбока умствена изостаналост, което потвърждава литературните данни за негативния ефект на епилептичните енцефалопатии върху IQ (10, 16).

Установихме и статистическа зависимост между формата на ЦП и необходимостта от антиконвулсивна медикаментозна моно/политерапия. Подобно на други изследователи потвърждаваме, че при спастичната квадрипареза има резистентна на медикаментозна терапия епилепсия, при нея 46,1% от пациентите ни са на политерпия (8, 17). Недобър контрол върху епилептичните пристъпи има и при смесената форма, при която 21,1% от децата са на политерапия. Най-добро терапевтично повлияване на епилептичните пристъпи има при пациентите ни със спастична дипареза – само при 2,0% има необходимост от политерапия.

Заклучение: Нашето проучване установява висока честота на епилепсията при квадрипаретичната форма на ЦП, което корелира с тежестта на моторното засягане. При ЦП епилепсия се регистрира при 83,8% от децата с умствена изостаналост, като процента на епилепсията е най-висок при тежката степен на умствена изостаналост. Доказахме, че високорисков етиологичен фактор за епилепсия при деца с ЦП са мозъчните малформации. Установихме, че най-честите епилептични пристъпи са фокалните, а най-честите епилептични промени в ЕЕГ изследванията са огнищните. С недобра прогноза на епилепсията е квадрипаретичната и смесената форма на ЦП предвид по-голямата необходимост от антиконвулсивна политерапия. Установи се по-добра прогноза на епилепсията при спастичната дипареза и хемипареза, където има добро повлияване на епилептичните пристъпи от антиконвулсивна медикаментозна монотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божинова, В., Александрова, И., Стоянова, В. Детска церебрална парализа, епилепсия и интелектуален дефицит-етиология, диагностика и терапия. Педиатрия 2014, 54, 2, 35-41.
2. Божинова, В., Чавдаров, И., Миланов, И. Консенсус за диагностика, рехабилитация, лечение и администриране на деца с церебрална парализа. Българска неврология 2019, 20, Допълнение 5, 1-10.
3. Bruck, I., Antoniuk, S. A., Spessatto, A., Bem, R. S., Hausberger, R., Pacheco, C. G. Epilepsy in children with cerebral palsy. Arq Neuropsiquiatr, 2001, 59, 1, 35-39
4. Carlsson, M., Hagberg, G., Oslon, I. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 2003, 45, 371-376.
5. El-Talawy, H., Ferghaly, W., Shehata, G. Epileptic and cognitive changes in children with cerebral palsy: an Egyptian study. Neuropsychiatric disease and treatment, 2014, 10, 971-975.

6. Gururaj, A.K., Sztriha, L., Bener, A., Dawadou, A., Eapen, V. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Seisure*, 2003, 12, 110-114.
7. Gurkan, F., Gokben, S., Serin, H., Yilmaz, S., Aktan, G., Tekgul, H. Determining risk factors of epilepsy in children with cerebral palsy: a retrospective study. *J Pediatr Res*, 2018, 5, 2, 76-81.
8. Kulak, W., Sobaniec, W. Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-eastern Poland. *Brain Dev*, 2003, 25, 499-506.
9. Kulak, W., Sobaniec, W. Spectral analysis and EEG coherence in children with cerebral palsy-spastic diplegia. *Przeg Lek* 2003, Suppl 1, 1-5.
10. Mert, G. G., Incecik, F., Altunbasak, S., et al. Factors affecting epilepsy development and epilepsy prognosis in cerebral palsy. *Pediatr. Neurol*, 2011, 45, 89-94.
11. Ronen, G. M., Buckley, D., Penney, S., Streiner, D. L. Long-term prognosis in children with neonatal seizures a population based study. *Neurology*, 2007, 69, 1816 - 1822.
12. Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A. et al. A report: The definition and Classification of Cerebral Palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*, 2007, 109, 8 - 14.
13. Salam, O., Esmael, A., El-Sherif, M. Epilepsy among cerebral palsy children: Clinical predictors and frequency. *International Neuropsychiatric Disease Journal*, 2016, 6, 2, 1-8.
14. Sellier, E., Uldall, P., Calado, E., Sigurdardottir, S., Tirrioli, M. G., Platt, M. J., Cans, C. Epilepsy and cerebral palsy : characteristics and trends in children born in 1976-1998. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16, 48 - 55.
15. Singhi, P., Saini, A., G. Changes in the clinical spectrum of cerebral palsy over two decades in North India-An analysis of 1212 cases, *Jornal Tropical Pediatrics*, 2013, 59, 6, 434-440
16. Singhi, P., Jagirdar, S., Khandelwal, N., Malhi, P. Epilepsy in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*, 2003, 18, 174-179.
17. Todoran, A., Sin, A., Micheu, C., Scep, K., Voldazan, S. et al. Predictive factors in the onset of epilepsy in children with cerebral palsy. *Acta Medica Marisensis*, 2015, 61, 3, 200-205.
18. Towsley, K., Shevell, M., Dagenais, L. Population –based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2011, 5, 1, 29-35
19. Wallence, S. J. Epilepsy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2001, 43, 713-717.
20. Zelnik, N., Konopnicki, M., Benett-Back, O., Castel – Deutsch, T., Tirosh, E. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*, 2010, 14, 67-72.

ПОЯС-КРАЙНИК МУСКУЛНА ДИСТРОФИЯ 2G В РЕЛИГИОЗНО МАЛЦИНСТВО НА БЪЛГАРО- МОХАМЕДАНИ, ХОМОЗИГОТИ ПО МУТАЦИЯ c.75G>A, p.Trp25X

А. Танева¹, Т. Чамова¹, С. Бичев², Т. Тодоров³, М. Господинова⁴, К. Кастрева¹, Д. Златарева⁵, М. Крушев⁵, Р. Хаджииванов⁶,
В. Гергелчева⁷, Л. Грозданова⁸, Д. Цонева⁹, А. Хюбнер¹⁰, М. В. дер Хаген¹¹, Б. Шосер¹², Х. Лохмюлер¹³, А. Тодорова^{3,14},
И. Търнев^{1,15}

¹ Клиника по неврология, УМБАЛ „Александровска“, МУ София

² Национална генетична лаборатория, МУ София

³ Генетична медико-диагностична лаборатория Геника, София.

⁴ Клиника по кардиология, МВР Болница - София.

⁵ Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“, МУ София

⁶ Отделение по неврология, МБАЛ Смолян

⁷ Отделение по неврология, УМБАЛ Софиямед

⁸ Клиника по медицинска генетика, УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив

⁹ Клиника по анестезиология и интензивни грижи, УМБАЛ „Александровска“

¹⁰ Children's Hospital Technical University Dresden, Germany

¹¹ Friedrich-Baur-Institut, Neurologische Klinik, Klinikum der Universität München, München, Germany

¹² Department of Neuropediatrics and Muscle Disorders, Medical Center –University of Freiburg, Faculty of Medicine, Freiburg, Germany

¹³ Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG), Center for Genomic Regulation, Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Barcelona, Catalonia, Spain

¹⁴ Катедра по медицинска химия и биохимия, София

¹⁵ Департамент по когнитивна наука и психология, НБУ – София

LIMB GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY 2G IN A RELIGIOUS MINORITY OF BULGARIAN MUSLIMS HOMOZYGOUS FOR THE c.75G>A, p. Trp25X MUTATION

A. Taneva¹, T. Chamova¹, S. Bichev², T. Todorov³, M. Gospodinova⁴,
K. Kastreva¹, D. Zlatareva⁵, M. Krupev⁵, R. Hadjiivanov⁶,
V. Guergeltcheva⁷, L. Grozdanova⁸, D. Tzoneva⁹, A. Huebner¹⁰,
M. v. der Hagen¹¹, B. Schoser¹², H. Lochmüller¹³, A. Todorova^{3,14}, I. Tournev^{1,5}

¹ Department of Neurology, University Hospital “Alexandrovskaya”,
Medical University, Sofia, Bulgaria

² National Genetics Laboratory, Medical University, Sofia, Bulgaria

³ Genetic Medico-Diagnostic Laboratory “Genica”, Sofia, Bulgaria

⁴ Department of Cardiology, Medical Institute of Ministry of Interior Affairs, Sofia,
Bulgaria

⁵ Department of Diagnostic Imaging, University Hospital “Alexandrovskaya”,
Medical University, Sofia, Bulgaria

⁶ Department of Neurology, Multiprofile hospital, Smolian, Bulgaria

⁷ Clinic of Neurology, University Hospital Sofamed, Sofia, Bulgaria

⁸ Department of Medical genetic, University Hospital “St. George”, Plovdiv,