

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



MUDr. Jana Amlerová

Mapování kognitivních funkcí temporopolárních oblastí

u pacientů s epilepsií temporálního laloku.

Functional cognitive mapping of temporopolar regions

in temporal lobe epilepsy patients.

Dizertační práce

Školitel:

Doc. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

Praha, 2012

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 24.9.2012

Jana Amlerová

Podpis

Identifikační záznam:

AMLEROVÁ, Jana. *Mapování kognitivních funkcí temporopolárních oblastí u pacientů s epilepsií temporálního laloku. [Functional cognitive mapping of temporopolar regions in temporal lobe epilepsy patients]*. Praha, 2012. Počet stran 52, Přílohy – 6 obrázků, 1 graf, 6 tabulek, 3 práce publikované či odeslané k publikaci do časopisů s IF. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, 2012, doc. MUDr. Petr Marusič, Ph.D.

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK POUŽITÝCH V TEXTU	- 6 -
ANOTACE	- 7 -
ANNOTATION	- 8 -
1. ÚVOD.....	- 9 -
1.1. Anatomie temporálního pólu	- 9 -
1.2. Epilepsie temporálního laloku	- 10 -
1.3. Chirurgická léčba epilepsie temporálního laloku	- 11 -
1.4. Funkce temporálního pólu	- 12 -
1.4.1. Rozpoznání známých tváří.....	- 14 -
1.4.2. Rozpoznání emočního výrazu tváře	- 16 -
1.4.3. Sociální kognice	- 18 -
1.4.4. Prostorová navigace.....	- 19 -
1.4.5. Pojmenování.....	- 20 -
2. CÍLE A HYPOTÉZY	- 23 -
2.1. Rozpoznání známých a neznámých tváří	- 23 -
2.2. Rozpoznání emočního výrazu tváře	- 24 -
2.3. Sociální kognice.....	- 24 -
2.4. Prostorová navigace	- 24 -
3. METODIKA	- 25 -
3.1. Testovaný soubor.....	- 25 -
3.2. Rozpoznání známých a neznámých tváří	- 26 -
3.3. Rozpoznání emočního výrazu tváře	- 27 -
3.4. Sociální kognice.....	- 27 -
3.5. Prostorová navigace	- 28 -
3.6. Statistická analýza.....	- 29 -

4. VÝSLEDKY	- 30 -
4.1. Rozpoznání známých a neznámých tváří	- 30 -
4.2. Rozpoznání emočního výrazu tváře a sociální kognice	- 31 -
4.2.1. Průřezová studie	- 31 -
4.2.2. Longitudinální studie	- 31 -
4.3. Prostorová navigace	- 32 -
5. DISKUZE	- 33 -
5.1. Rozpoznání známých a neznámých tváří	- 33 -
5.2. Rozpoznání emočního výrazu tváře a sociální kognice	- 36 -
5.3. Prostorová navigace	- 38 -
6. ZÁVĚR	- 40 -
6.1. Rozpoznání známých a neznámých tváří	- 40 -
6.2. Rozpoznání emočního výrazu tváře	- 40 -
6.3. Sociální kognice	- 40 -
6.4. Prostorová navigace	- 41 -
7. LITERATURA	- 43 -
8. PŘÍLOHY	- 53 -

SEZNAM ZKRATEK POUŽITÝCH V TEXTU

AMTR	anteromediální temporální resekce
EEG	elektroencefalogram
ERT	Emotion Recognition Test
EZ	epileptogenní zóna
FFA	Fusiform Face Area
FPT	Faux Pas Test
fMRI	funkční magnetická rezonance
MRI	magnetická rezonance
IQ	intelligenční kvocient
OR	odds ratio (poměr šancí)
TLE	epilepsie temporálního laloku
WAIS III	Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition

ANOTACE

Předkládaná dizertační práce se zabývá funkcemi temporopolárních oblastí u pacientů s epilepsií temporálního laloku. Vlastní výzkum se zaměřuje na funkce méně probádané jako je rozpoznání známých tváří a emočního výrazu tváře, sociální kognice a prostorovou orientaci. Testování těchto specifických funkcí není obvykle součástí standardního neuropsychologického vyšetřovacího protokolu, ale jejich porucha může významně ovlivňovat kvalitu života pacientů.

Klíčová slova: temporální pól; rozpoznání tváří; rozpoznávání emocí; sociální kognice; prostorová navigace; epilepsie

ANNOTATION

The aim of this thesis is to summarize basic knowledge and bring some new data about the temporal pole function in temporal lobe epilepsy patients focusing on the less explored domains – famous face identification, emotion recognition, social cognition and spatial navigation. These functions are not routinely tested in standard neuropsychological assessment however the impairment of these functions may lead to severe dysfunctions in everyday life of the temporal lobe epilepsy patients.

Key words: temporal pole; epilepsy; face recognition; emotion recognition; social cognition; spatial orientation

1. ÚVOD

1.1. Anatomie temporálního pólu

Temporální pól tvoří nejrostrálnější část spánkového laloku. Některými autory je vzhledem ke své poloze zahrnován anatomicky do perirhinálního kortexu (Lavenex et al., 2004), častěji je však definován jako oblast samostatná, které v tradičním Brodmannově systému odpovídá area 38. Temporální pól má šestivrstevnou laminární cytoarchitektoniku, obdobně jako izokortex. Z histologického hlediska není temporální pól v celém rozsahu homogenní, ale je zde gradient z části rostromediální do dorzolaterální, ve kterém se laminární charakter zvyrazňuje (Blaizot et al., 2010).

Anatomické ohraničení temporálního pólu je často diskutovaným problémem, zejména jde-li o stanovení jeho posteriorní hranice (Obr. 1). Obecně lze říci, že při bazálním pohledu na temporální lalok je atemporální pól považován úsek od vrcholu spánkového laloku k teoretickému bodu, kde se spojuje horní, střední a dolní temporální gyrus s laterálním okcipito-temporálním gyrem (dle starší nomenklatury gyrus fusiformis) (Chabardes et al., 2002). Dle některých autorů je dorsální ohraničení temporálního pólu také určeno průběhem arteria cerebrii media ve směru k fissura Sylvii (Blaizot et al., 2010). Při zobrazení magnetickou rezonancí je v koronárních řezech za hranici temporálního pólu často označován řez, ve kterém se objeví temporální stonek spojující temporální a frontální lalok. (Kier et al., 2004).

Funkční propojení temporálního pólu je možné rozdělit na spoje dorzální, mezi pólem temporálního laloku a mediálním frontálním kortexem, a spoje ventrální směřující do orbitofrontálního kortexu (Morecraft et al., 1992). Díky četným spojm

s hipokampálním komplexem a amygdalou, je temporální pól funkčně často označován za součást limbického systému.

1.2. Epilepsie temporálního laloku

Temporální epilepsie (temporal lobe epilepsy - TLE) představuje skupinu epilepsií s lokalizací epileptogenní zóny ve spánkovém, temporálním laloku. Ten je považován za nejvíce epileptogenní část lidského mozku a TLE je tak nejčastějším typem fokální epilepsie. Díky tomu je v současnosti k nejlépe probádaným epileptickým syndromem nejen po stránce klinické a patogenetické, ale i neuropsychologické.

Nejčastějším podkladem TLE je postižení hipokampu – hipokampální skleróza, která může být viditelná makroskopicky (detekujeme signálové změny na MRI mozku, případně redukce objemu při volumetrických měřeních hipokampu), nebo je možné ji prokázat pouze pomocí metabolických či funkčních změn vyšetřeními jako PET a magnetická spektroskopie. V některých případech je tato diagnóza potvrzena až histopatologickým vyšetřením po operačním výkonu. Druhou nejčastější strukturální příčinou TLE bývá malformace kortikálního vývoje. Tyto fokální kortikální dysplazie mohou být patrné již makroskopicky na MRI mozku, kde je patrná změna signálu, oproti okolní zdravé tkáni. Časteji je však tato diagnóza potvrzena až histopatologicky.

Farmakologické ovlivnění TLE je v mnoha případech velmi obtížné. Plné kompenzace onemocnění – bezzáchvatovosti – lze při dobře vedené medikamentózní léčbě dosáhnout pouze u 25% pacientů (Brazdil M., 2011), zatímco ostatní pacienti zůstávají farmakorezistentní, s často nepříznivým průběhem onemocnění, v důsledku postupně se zvyšující frekvence a tíže záchvatů. U pacientů s dlouhodobě nedostatečně kompenzovanou TLE se často objevují poruchy kognitivních funkcí (zejména paměti), k

jejichž výskytu mohou kromě vlastního onemocnění (vliv progresivní epileptogeneze) přispívat i faktory jako letitá kombinovaná antiepileptická medikace a dle častěji se souběžně vyskytující afektivní poruchy (nejčastěji deprese, úzkost) a změny osobnosti (Moore et al., 1996). Obě výše zmíněné patologie podmiňující TLE jsou právě z pohledu farmakorezistence extrémně nepříznivé (Brazdil M., 2011).

1.3. Chirurgická léčba epilepsie temporálního laloku

Cílem epileptochirurgického (resekčního) výkonu je odstranění epileptogenní zóny, které povede k vymizení záchvatů. Současně by ale tímto výkonem nemělo dojít k nepřijatelnému negativnímu ovlivnění motorických, sensorických nebo kognitivních funkcí. Pro plánování rozsahu resekce je proto zásadní nejen co nejpřesnější určení lateralizace a lokalizace EZ, ale i ozřejmení jejího vztahu k oblastem funkčně významným. Pacienti s epilepsií temporálního laloku (TLE) jsou skupinou nejčastěji indikovanou k epileptochirurgickému výkonu.

Rozsah resekce v oblasti spánkového laloku může být různý, od selektivní amygdalohipokampektomie, po temporální lobektomii (Obr. 2). Nejčastěji je prováděna anteromediální temporální resekce – odstranění meziobazálních struktur a temporálního pólu v rozsahu přibližně 3,5 cm. Při každém z těchto výkonů je temporální pól buď zcela odstraněn, či dojde k jeho funkčnímu odpojení od ostatních struktur. Rozsah resekce a/nebo diskonekce je samozřejmě jedním z faktorů, který ovlivňuje pooperační neuropsychologický výsledek a možný pooperační deficit.

Rozhodující z hlediska bezpečnosti resekčního výkonu je skutečnost, zda je poškození funkcí spojovaných s oblastí plánované resekce resp. temporálním pólem přítomno již předoperačně. Pokud je přítomno, tak je málo pravděpodobné, že po výkonu

dojde k dalšímu významnému funkčnímu zhoršení. Naopak u pacientů, u kterých jsou tyto funkce zachované, je riziko jejich pooperační deteriorace vysoké. Snahou by proto mělo být co nejpodrobnější předoperační vyšetření, se zaměřením nejen na funkce jednoznačně elokventní, jako je např. řeč, motorika či sensorium, ale i na funkce méně probádané, které mohou být s oblastí plánované resekce spojené a jejichž zhoršení pooperační není sice tak nápadné, ale může být pro kvalitu života pacienta po operaci neméně významné.

U některých pacientů byl po epileptochirurgickém výkonu popsán jev tzv. sociální maladaptace. Tito pacienti se nejsou schopni i přes pooperační vymizení záchvatů zařadit do normálního života. Jedním z možných vysvětlení je ztráta funkcí vázaných na pól temporálního laloku (Schacher, Winkler et al., 2006). Porucha funkcí spojovaných s temporálním pólem byla prokázána i u dalších etiopatogenetických jednotek. U pacientů s Alzheimerovou demencí je kognitivní deficit ovlivněn specifickými změnami v oblasti III. a IV. vrstvy kortexu temporálního pólu – neuronální ztráta, neurofibrilární tangles, senilní plaky. U pacientů trpících schizofrenií byl v těchto oblastech prokázán úbytek šedé hmoty, funkční význam či přímá souvislost s onemocněním však nebyla dosud objasněna (Benedetti et al., 2009). Podle posledních experimentálních studií dochází k fyziologickým strukturálním změnám v oblasti temporálního pólu také během stárnutí.

1.4. Funkce temporálního pólu

Rutinní neuropsychologické vyšetření pacientů plánovaných k chirurgickému řešení se zaměřuje na základní paměťové, řečové a exekutivní funkce. V následujícím textu jsou zmíněny méně probádané funkce, které mohou mít k oblasti temporálního pólu určitý vztah, a jejichž posouzení by v budoucnu mohlo hrát určitou roli při plánování rozsahu resekce v této oblasti.

Z hlediska funkcí je totiž temporální pól nejméně prozkoumanou oblastí spánkového laloku. První práce poukazující na jeho význam, zejména na účast při sociálních a emočních procesech, vycházely z experimentů na zvířatech. V roce 1939 byla publikována studie Klüvera a Bucyho, kteří popsali změnu v chování opic po oboustranném odstranění spánkových laloků. U těchto jedinců bylo pozorováno vymizení plachosti, nápadná krotkost, poruchy příjmu potravy, hypersexualita a vizuální agnózie (Kluver et al., 1997; Olson et al., 2007). Při selektivním podchlazení temporálního pólu byl u zvířat dominujícím symptomem deficit v rozeznávání známých tváří a objektů (Horel et al., 1987). Zkoumání temporopólních funkcí u lidí bylo po dlouhou dobu velmi omezené vzhledem k tomu, že do studií byli zahrnováni pacienti po traumatech, cévních příhodách či proběhlých zánětech. U takových subjektů nebylo možné vzhledem k charakteru léze stanovit přesné ohraničení defektu a ani vyloučit ovlivnění vzdálenějších struktur.

Se zavedením funkčně zobrazovacích metod se otevřely nové možnosti pro testování funkcí temporálního pólu u zdravých osob. Maguire a kol. prokázali v několika studiích pozitronovou emisní tomografií (PET) na zdravých dobrovolnicích aktivaci v oblasti temporálního pólu při testování autobiografické paměti, porozumění psanému textu a při tvorbě řeči. Vyšší signál byl pozorován temporopólně vlevo a současně v přilehlých strukturách – mediální prefrontální kortex, hipokampus a parahipokampální gyrus, střední temporální gyrus. Byl-li prezentován materiál s emočním obsahem, byla vyšší aktivace na straně pravé (Maguire et al., 1999). Dalším mezníkem bylo zavedení funkční magnetické rezonance (fMRI), která umožnila sledování aktivace oblastí během testování pacienta v reálném čase. Cabeza a kol. shrnuli význam fMRI při zkoumání temporálních oblastí včetně temporopólního kortexu a jeho propojení s prefrontálními oblastmi při využití paměťových úloh, včetně rozpoznávání tváří a emocí (Cabeza et al., 2000a) (Cabeza et al., 2000b).

Novým příslibem ve zkoumání funkcí těchto struktur jsou studie využívající kognitivních (event-related) potenciálů, kdy je možné pomocí intrakraniálních elektrod sledovat odpověď v určitých mozkových strukturách při prezentaci např. emočního materiálu (Brazdil et al., 2009).

1.4.1. Rozpoznání známých tváří

V tradičním modelu rozpoznání lidské tváře je zapojen řečově nedominantní temporální lalok včetně jeho temporopolárních oblastí (Glosser et al., 2003; Leveroni et al., 2000). Na základě recentně publikovaných studií využívajících metodiky PET a fMRI však lze předpokládat, že pro správné dekódování lidské tváře je nezbytná spolupráce obou temporálních oblastí (Allison et al., 2000; Griffith et al., 2006). Nejvýznamnější částí temporálního laloku zajišťující percepci lidské tváře je laterální povrch střední části gyrus fusiformis (Brodmannova area 37) (Haxby et al., 2000). Tato oblast, označovaná jako Fusiform Face Area (FFA), je rozhodující při identifikaci neměnných aspektů tváře, zatímco ostatní struktury jako např. horní temporální sulkus, jsou specializovány na rozpoznání proměnlivých znaků (brýle, účes, atd.) (Hoffman et al., 2000). Propojení mezi FFA a ostatními částmi limbického systému (zejm. amygdalou a orbitofrontálním kortexem) je nezbytné pro vybavení sémantické informace o dané osobě a odlišení známé tváře od neznámé (Haxby et al., 1996).

Poprvé popsali několikastupňový model poznávání známých tváří, předmětů a zvuků Bruce a Young (Bruce et al., 1986). Určili celkem sedm stádií nutných k rozpoznání, zpracování a vybavení známé položky. V první fázi dochází k vytvoření „obrazového kódu“, kdy je tvář obecně popsána. Z tohoto popisu se vytvoří „strukturální kód“, který je podrobnější a bere v úvahu změny v úhlu pohledu, světelné podmínky, věk, účes a další proměnné. Následuje „vizuálně odvozený sémantický kód“, kdy se k dané tváři přiřadí obecné vlastnosti jako inteligence, sympatie atd. Již ke konkrétní tváři se poté

přihadí „osobně specifický kód“, např. zaměstnání daného člověka, jeho přátelé. V dalším kroku se k dané tváři přihadí jméno a výraz tváře – „emoční kód“. Výstupem této analýzy tváře je vytvoření „řečového kódu“, tedy pojmenování dané osoby. Z tohoto propojení identifikace vizuálního podnětu a jeho následného pojmenování lze vysvětlit různý typ selhávání při identifikaci tváří v závislosti na straně léze. Pacienti s pravostrannou TLE nejsou schopni odlišit známou tvář od neznámé, zatímco pacienti s levostrannou lézí typicky identifikují známou osobu, ale často nevybaví její jméno (Glosser et al., 2003; Schacher, Winkler et al., 2006). Glosser a kol. otestovali tuto hypotézu na souboru 63 pacientů s TLE v porovnání s 10 kontrolami. Prezentovány byly barevné fotografie známých osobností ze světa politiky, kultury a sportů. Výkony pacientů byly obecně horší oproti kontrolním subjektům. U levostranných TLE byl zaznamenán horší skóre v pojmenování osoby, kterou ale pacienti správně identifikovali jako známou. U pravostranných TLE byl větší počet pacientů, kteří vůbec nepoznali, že jde o známou osobu. Pokud ji však označili, bylo její pojmenování správné.

Zapojení široké neuronální sítě při identifikaci známé tváře vede alespoň k částečnému zachování této funkce i při fokálních lézích zasahujících do temporálního laloku a pólu. Neschopnost rozpoznat známou tvář – prosopagnosie, je pro pacienty v každodenním životě výrazným hendikepem. Benton a van Allen popsali již v 70. letech tři pacienty s lézí v oblasti pravého temporálního laloku v důsledku cévní mozkové příhody či proběhlé encefalitidy, kteří selhávali v identifikaci členů rodiny (Benton et al., 1972). Nejčastěji je však prosopagnózie popisována u pacientů s oboustrannou lézí ventrálního occipito-temporálního kortexu (Damasio et al., 1982). Na druhé straně u některých pacientů s lézí v temporálním laloku byl popsán zvýšený pocit známosti pro tváře neznámé. Tento jev, označovaný jako hyperfamiliarita, byl poprvé popsán Kaepelinem v roce 1890 u pacienta s tyfem (Murai et al., 2000). Hyperfamiliarita je

považována za formu paramnézie, která se však liší od ostatních bludných představ jako je Capgrasův (utkvělá představa, že blízký člověk byl záměrně nahrazen dvojníkem) či Fregoliho syndrom (utkvělá představa, že různí lidé jsou ve skutečnosti jedna a táž osoba, která si záměrně mění vzezření, aby byla v utajení). Hlavním rozdílem je nepřítomnost psychiatrického onemocnění (Devinsky, 2009; Walther et al., 2010).

Možnou příčinou této poruchy je nerovnováha mezi vzájemným funkčním propojením obou hemisfér s relativní hyperaktivitou pravého temporálního laloku zodpovědného za identifikaci tváře jako známé (Bowles et al., 2007; Gonsalves et al., 2005; Vuilleumier et al., 2003). V literatuře je několik kazuistik poukazujících na výskyt hyperfamiliarity právě u pacientů s TLE (Bowles et al., 2007; Michelucci et al., 2010; Nente et al., 2007; Vuilleumier et al., 2003).

1.4.2. Rozpoznání emočního výrazu tváře

Pravé hemisféře je také často přisuzován podíl na procesech emočních. V literatuře byly historicky popsány dvě teorie emoční lateralizace hemisfér (Killgore et al., 2007a). Podle jedné je pravá hemisféra obecně specializována na zpracovávání emočních podnětů, nezávisle na jejich afektivní hodnotě (Seidenberg et al., 2002). Podle druhé teorie jsou v pravé hemisféře zpracovávány zejména podněty založené na negativních emocích, zatímco levá hemisféra je místem zpracování pozitivních vjemů (Ahern et al., 1979). Killgore a kol. zjistili pomocí fMRI u skupiny 12 zdravých dobrovolníků, že obecně je při prezentaci emočního materiálu pravá hemisféra aktivována více než hemisféra levá a výraznější asymetrie byla pozorována při expozici negativním podnětům. Z tohoto vyplývá, že pravá hemisféra je sice pro zpracování emočních podnětů dominantní, ale vzhledem k současné aktivaci levostranných struktur nelze jednoznačně vyloučit existenci asymetrického bi-hemisferického neuronálního systému (KillgoreYurgelun-Todd, 2007a).

Na souborech pacientů s lézí amygdaly byl prokázán význam řečově nedominantní (pravostranné) amygdaly při vnímání strachu. McClelland a kol. testovali pomocí sady emocí Ekmana a Friesena skupinu 12 pacientů s TLE, kteří podstoupili anteromediální temporální resekci, a kontrolní soubor 10 subjektů (McClelland et al., 2006). Pacienti byli rozděleni do dvou skupin dle začátku onemocnění na „časnou“ TLE a „pozdní“ TLE, hranicí byl věk 6 let. Pozorován byl horší výkon u pacientů s časnou TLE, významný byl dále deficit při rozpoznání strachu oproti ostatním prezentovaným emocím. Na základě této studie vyslovili autoři hypotézu, že pro detekci strachu je nezbytný správný vývoj amygdaly, která je jinými nervovými strukturami nenahraditelná. Ke stejným výsledkům došli také Schacher a kol. ve své fMRI studii (12 pacientů s TLE, 17 kontrol) při prezentaci emočního materiálu. U pacientů s TLE pozorovali zvýšený signál kontralaterální amygdaly k místu léze, zejména při použití položek s výrazem strachu (Schacher, Haemmerle et al., 2006). Tyto výsledky potvrdili svým výzkumem také Meletti a kol., kteří porovnávali výkony při identifikaci emocí u skupiny 63 pacientů s TLE, 33 pacientů s extratemporální epilepsií a u 50 kontrolních subjektů (Meletti, Benuzzi, Rubboli et al., 2003). K obdobným výsledkům došla Melettiho skupina i ve své pozdější práci z roku 2009, kde srovnávali skupinu pacientů s meziální TLE (n=140), laterální TLE (n=36) a zdravé kontroly (n=50) (Meletti et al., 2009). Pacienti s časnou meziální TLE dosahovali horších výsledků oproti ostatním skupinám (pacientům s pozdní meziální TLE, laterální TLE a kontrolním subjektům), které skórovaly shodně.

Oproti tomu v práci Rapcsakovy skupiny, která porovnávala výkony 63 pacientů s TLE a 80 kontrol stejnou sadou emocí, byla vyslovena domněnka, že horší výkon při detekci strachu je podmíněn větší obtížností prezentovaného materiálu a že jednotlivé fotografie výrazu tváře sady Ekmana a Friesena vyžadují různou schopnost detekce k určení správné emoce. V této práci selhávali v detekci strachu jak kontrolní subjekty tak

pacienti s TLE a nebyl zaznamenán rozdíl mezi výkony pacientů s pravostrannou a levostrannou TLE (Rapcsak et al., 2000).

Ammerlaan a kol. poukázali na možnost horších výsledků u pacientů po resekci temporálního laloku v důsledku statického charakteru prezentovaných emocí. Ve své práci proto využili krátké video-ukázky, kde z neutrálního výrazu přecházela tvář postupně do určité emoce. Ale i při použití této metodiky dosahovali pravostranní TLE pacienti horších výsledků oproti levostranným (Ammerlaan et al., 2008).

1.4.3. Sociální kognice

S oblastmi temporálních pólů je spojována také schopnost empatie a emočního vcítění – „theory of mind“ (ToM). Dle některých autorů je neuronální síť pro sociálně emoční procesy lokalizována do posteriornějších oblastí než je pól temporálního laloku, a to do temporoparietálního pomezí s napojením na mediální prefrontální a parietální kortex (Mitchell, 2009). Na základě studií využívajících funkčně zobrazovacích metod lze předpokládat, že neuronální síť zajišťující ToM je komplexní a kromě temporálního pólu a přilehlého kortexu zahrnuje i rozsáhlou prefrontální oblast (Vollm et al., 2006).

Deficit v emočním vcítění a schopnosti empatie je často popisován u pacientů s pravostrannou TLE (Glosser et al., 2003). Schacher a kol. otestovali schopnost emočního vcítění na skupině 54 pacientů (27 s meziální TLE před nebo po operačním výkonu, 27 s extratemporální epilepsií) a skupině 12 kontrol pomocí „faux-pas“ testu. V tomto testu jsou subjektům prezentovány příběhy obsahující jasné společenské pochybení (faux-pas) a cílem je jeho identifikace, která je ověřována sérií otázek. Výkony pacientů v tomto souboru byly horší oproti kontrolám, nebyl nalezen žádný rozdíl mezi výkony pacientů před a po operaci. Pravostranní TLE dosahovali nižších skóre ve srovnání s levostrannými (Schacher, Winkler et al., 2006). Význam nedominantního spánkového laloku v sociální

kognici potvrzují ve svém přehledovém článku také Kirsch a kol. Dlouhotrvající TLE stejně tak jako resekční výkon v oblasti temporálního laloku, může způsobit poškození neuronální sítě nezbytné pro emočně-sociální procesy a výrazně snižovat kvalitu života (Kirsch et al., 2008).

Stejně jako u rozpoznání emočního výrazu tváře byla i pro ToM prokázána důležitost vývoje amygdaly, která zodpovídá za ukotvení a osvojení schopnosti empatie a emočního vcítění (Shaw et al., 2004). Shaw a kol. srovnávali výkon v ToM úlohách u pacientů s časnou lézí amygdaly (n = 15) s výkonem pacientů po AMTR v dospělosti (model pozdní léze amygdaly; n = 11) a kontrolní skupinou a prokázali horší schopnost empatie a emočního vcítění, stejně tak jako schopnost vnímání ironie u pacientů s časnou lézí amygdaly. Na základě výkonu pacientů s pozdní lézí amygdaly, který byl srovnatelný s kontrolní skupinou nezávisle na straně léze, byla v této studii vyslovena hypotéza, že zatímco pro vývoj sociální kognice je amygdala nezastupitelná, pro samotný proces empatie a emočního vcítění („on-line rozhodování“) už není rozhodující. Tato schopnost podle Shaw a kol., více koresponduje s činností prefrontálních oblastí a je odrazem exekutivních funkcí.

1.4.4. Prostorová navigace

Zatím ne zcela prostudovanou oblastí je funkční lokalizace prostorové paměti, ve které mohou hrát temporální laloky a případně jejich póly významnou roli. Pro orientaci v prostoru jsou využívány dvě základní strategie – egocentrická a alocentrická navigace (Iaria et al., 2003). Při egocentrické navigaci je k nalezení cíle využívána pozice vlastního těla nezávisle na ostatních orientačních bodech v prostředí. Naproti tomu alocentrická navigace využívá orientačních bodů a jejich vzájemného vztahu k pozici cíle k vytvoření kognitivní mapy prostředí (Morris et al., 1982; O'Keefe et al., 1971). Egocentrická

navigace je funkčně lokalizována v extratemporálních oblastech – parietální kortex a striatum (Weniger et al., 2009; Wiener, 1993).

Při alocentrické navigaci se účastní meziotemporální struktury a největší význam je přikládán hipokampu a parahipokampálnímu kortexu (Bohbot et al., 2004; Bohbot et al., 1998). Poškození alocentrické navigace je častěji popisováno u pacientů s TLE s lézí v oblasti nedominantního spánkového laloku (Bohbot et al., 2002; Bohbot et al., 1998; Spiers et al., 2004; Stepankova et al., 2004). Recentně publikované studie však poukazují na význam bi-temporální spolupráce, která je příčinou selhávání i pacientů s levostrannou TLE (Astur et al., 2002; Canovas et al., 2011; Glikmann-Johnston et al., 2008; Maguire et al., 1996).

1.4.5. Pojmenování

Pro úplnost se okrajově zmíníme i o pojmenování, které je nejlépe prostudovanou funkcí spojovanou s temporálními póly. Důvodem je skutečnost, že se velmi často využívá jako marker řečových schopností, protože může být v různém stupni narušeno při jakémkoli typu fatické poruchy. V souvislosti s temporální epilepsií je nejčastěji testováno tzv. vizálně-konfrontační pojmenovávání – tedy poskytnutí verbální odpovědi (= pojmenování) na zrakově prezentované podněty.

Několikastupňový proces rozpoznání a následné vytvoření „řečového kódu“ byl již zmíněn v kapitole 1.4.1. o rozpoznání známé tváře. Obecně lze identifikaci jakéhokoliv objektu (např. neživých předmětů, lidské tváře, zvířat, místa atd.) rozdělit do několika podprocesů. Na „nižších“ úrovních korového zpracování zrakové informace jsou identifikovány jen jednotlivé dílčí znaky (jednotlivé tvary, prostorová hloubka, barvy), k jejichž sjednocení do celku a tedy komplexní identifikaci pozorovaného objektu dochází až po projekci do „vyšších“ zrakových korových oblastí. Následně dochází v zadních částech

ventrální spánkové kůry k porovnávání se záznamem v dlouhodobé paměti, a pokud je nalezena shoda, aktivuje se reprezentace identity objektu (Bar et al., 2001; Bruce Young, 1986). Bar a kol., ve své fMRI studii na skupině zdravých dobrovolníků potvrdili tři klíčové body procesu identifikace, které je možné rozlišit u každé jednotky. Nejprve se uplatňují tzv. prerekogniční mechanismy, tedy extrakce jednotlivých vizuálních znaků, čemuž odpovídá aktivita primárních a sekundárních zrakových korových oblastí. Následuje explicitní identifikace neboli rekognice objektů do té míry aby se mohla aktivovat příslušná pojmová znalost. Této fázi odpovídá aktivita přední části g. okcipitotemporalis lateralis. Třetí fázi jsou tzv. postrekogniční mechanismy, kdy dochází k aktivaci sémantické deklarativní paměti a její konsolidace. Při této aktivitě se uplatňuje g. parahipocampalis a prefrontální kůra.

Paralelně s tím, jak subjekt získává o objektu více informací, se zesiluje aktivita temporálního laloku pozorovatelná fMRI a posunuje se vpřed, směrem k pólu (Bar et al., 2001). Jak již bylo uvedeno výše schopnost pojmenování je závislá na intaktním levém temporálním pólu, ve kterém je lexikální reprezentace pro jednotlivé kategorie rozdělena do anatomicky odlišných oblastí dle sémantické reprezentace jednotlivých pojmů (Damasio et al., 1982). Vizuálně-konfrontační pojmenování navíc závisí nejen na temporálním neokortexu, ale i na činnosti hipokampu, který v rámci procesu vybavování pravděpodobně zprostředkovává přístup ke kortikálním řečovým oblastem (Davies et al., 1998; Sawrie et al., 2000). Byla prokázána přímá souvislost míry preoperační poruchy pojmenování – dysnomie, se snížením hipokampálního objemu detekovaným pomocí MR volumetrie (Alessio et al., 2006; Davies et al., 1998).

Podstatou dysnomie u pacientů s EZ v řečově dominantním spánkovém laloku může být porucha vybavení fonologické podoby slova a/nebo porucha sémantické reprezentace (Schefft et al., 2003). Mělké sémantické pozadí pojmů, v doprovodu s

dysnomií, prokázali u pacientů s časným počátkem TLE Bell a kol. (Bell et al., 2001).

V této studii bylo prokázáno, že schopnost pojmenování souvisí s věkem osvojení příslušného pojmu – pozdější osvojení (často méně používaných slov) je spojeno s následně vyšší pravděpodobností případných chyb. K tomu se u pacientů s TLE přidává i okolnost, že záchvaty opakující se od časného dětství mohou samy o sobě zabránit kvalitnímu uložení slov.

Nejčastěji se v klinické praxi využívá test vizuálně-konfrontačního pojmenování v podobě Boston Naming Testu (Busch et al., 2005). Test se skládá z 60 černobílých obrázků, které má proband nahlas, co nejpřesněji pojmenovat. Náročnost jednotlivých položek stoupá od nejlehčí po nejtěžší. Kromě spontánního pojmenování (tzv. vizuálně-konfrontační pojmenování) se zjišťuje i případný efekt sémantických a fonetických nápověd. (pozn. sémantická nápověda = vyšetřující poskytuje bližší informace o daném předmětu, fonetická nápověda = vyšetřující pomáhá první hláskou daného slova). Tento test je často využíván při zvažování rozsahu temporální resekce zejména v oblasti meziobazálních struktur.

2. CÍLE A HYPOTÉZY

Stupeň postižení některých funkcí závisí na tom, zda je postižen řečově dominantní či nedominantní temporální lalok. Zatímco levá hemisféra je považována za dominantní pro verbální úlohy (pojmenování předmětů, vybavení vlastních jmen, zapamatování a vybavení slov) a jednotlivé funkce jsou ve spánkovém laloku relativně přesně lokalizovány, funkce pravého (řečově nedominantního) temporálního laloku nejsou dosud takto jednoznačně definovány a předpokládané funkce nejsou většinou ani tak dobře anatomicky ohraničeny jako na straně levé (Obr. 3).

V předkládané dizertační práci shrnujeme základní poznatky o funkčním významu temporálních pólů u pacientů s TLE, se zaměřením na funkce, které nejsou součástí rutinního neuropsychologického vyšetření. Cílem této práce bylo zhodnotit výkon pacientů s TLE v těchto méně prozkoumaných doménách a prokázat případnou závislost na klinických a demografických charakteristikách pacientů. Vzhledem k tomu, že je hodnocení schopnosti pojmenování ve většině epileptologických center součástí standardního neuropsychologického vyšetření, nebyla tato doména v práci zahrnuta.

2.1. Rozpoznání známých a neznámých tváří

- a) Ověřit schopnost pacientů s refrakterní TLE rozlišit známou tvář od neznámé.
- b) Zjistit frekvenci výskytu hyperfamiliarity u pacientů s refrakterní TLE.
- c) Porovnat výskyt hyperfamiliarity s lateralizací epileptogenní zóny a dalšími klinickými daty.

2.2. Rozpoznání emočního výrazu tváře

- a) Ověřit schopnost pacientů s refrakterní TLE rozlišit emoční výraz tváře.
- b) Porovnat selhávání v rozpoznání emocí s lateralizací epileptogenní zóny a dalšími klinickými daty.
- c) Zjistit vliv epileptochirurgického zákroku na schopnost rozpoznání emočního výrazu tváře.

2.3. Sociální kognice

- a) Ověřit schopnost pacientů s refrakterní TLE identifikovat sociální pochybení.
- b) Porovnat selhávání v sociální kognici s lateralizací epileptogenní zóny a dalšími klinickými daty.
- c) Zjistit vliv epileptochirurgického zákroku na schopnost empatie a schopnosti vcítit se.

2.4. Prostorová navigace

- a) Identifikovat demografické a klinické charakteristiky pacientů selhávajících v alocentrické orientaci.

3. METODIKA

3.1. Testovaný soubor

Do projektu byli zařazeni dospělí pacienti s TLE, kteří byli vyšetřeni před či po resekčním výkonu pro farmakorezistentní epilepsii v Centru pro epilepsie na Neurologické klinice 2. lékařské fakulty UK a FN Motol. Součástí neinvazivního předoperačního vyšetření bylo neurologické vyšetření včetně odběru anamnézy, rutinní EEG, dlouhodobé video EEG monitorování, MRI mozku a Wada test a/nebo fMRI k posouzení lateralizace řeči. Standardní neuropsychologické vyšetření zahrnovalo: Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III), Digit Span, Rey Auditory Verbal Learning Test, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Verbal and Design Fluency Test, Boston Naming Test, Beck Depression Inventory and Eysenck Personality Questionnaire.

Všichni pacienti splňovali elektro-klinická kritéria unilaterální (jednostranné) meziální TLE. Pacienti s atypickou řečovou dominancí (bilaterální či pravostranná dominance řeči) nebyli do projektu zařazeni. Pooperační vyšetření bylo provedeno minimálně 12 měsíců od výkonu. Rozsah resekce, plánované či provedené, nepřesahoval hranice temporálního laloku a u všech pacientů zasahoval do meziální oblasti temporálního laloku.

Klinická a demografická data pacientů byla získána z dostupné zdravotnické dokumentace. Sledován byl věk při vyšetření, pohlaví, věk při prvním záchvatu, trvání onemocnění, výskyt časného iniciálního inzultu (perinatální úrazy, febrilní křeče před 4 rokem života, meningitida či encefalitida), frekvence záchvatů, výskyt psychické aury (zejm. déjà vu a déjà vecu).

Kontrolní skupinu tvořili zdraví dobrovolníci, pracovní, bez anamnézy neurologického či psychiatrického onemocnění. Projekt byl schválen etickou komisí a všichni účastníci podepsali před zařazením informovaný souhlas.

Pacienti i kontrolní subjekty byli vyšetřeni standardním neuropsychologickým protokolem. Pacienti, kteří dosahovali hladiny celkového IQ pod 65 bodů, nebyli do studie zahrnuti, z důvodu možného ovlivnění výsledku celkovým kognitivním deficitem. Pacienti byli vyšetřeni v odstupu minimálně 24 hodin od posledního záchvatu.

3.2. Rozpoznání známých a neznámých tváří

Test kombinuje schopnost odlišit známou tvář od neznámé a zároveň pojmenování známých tváří (Obr. 4). Prezentováno je celkem 20 černobílých fotografií (portrét obličeje, rozměr 10x13cm), z nichž 10 zobrazuje známé osobnosti ze světa politiky, kultury či sportu a 10 je neznámých. Známé i neznámé osoby jsou srovnatelné národností, pohlavím i věkem. Proband je instruován, aby označil osoby, které zná a pokusil se je pojmenovat celým jménem. V úvodu je zdůrazněno, že soubor fotografií je složen jak ze známých, tak neznámých osob. Hodnoceny jsou pouze spontánní odpovědi, není podávána žádná nápověda. Pokud testovaný jedinec určí neznámou tvář na fotografii jako známou, je vyzván, aby se pokusil přesně popsat, co nejvíce detailů o dané osobě, aby se vyloučila falešná pozitivita daná možným hádáním. Pokud je označena více jak jedna neznámá osoba za známou, je test považován za pozitivní na hyperfamiliaritu. Klinická a demografická data pacientů jsou uvedena v Tabulce 1.

3.3. Rozpoznání emočního výrazu tváře

Test využívá také metodiku založenou na prezentaci fotografií (Obr. 5). Emotion Recognition Test (ERT) byl vytvořen na základě původního testovacího souboru emocí Ekamana a Friesena z roku 1972. Tento test se skládá ze série 25 černobílých fotografií (portrét obličeje, rozměr 10x13cm), které znázorňují pět základních emocí; strach, radost, znechucení, smutek a hněv. Oproti původní verzi bylo vyloučeno překvapení, protože byla prokázána častá záměna této emoce za strach (Rapsak et al., 2000). Pod každou fotografií je umístěn slovní popis všech pěti emocí (pořadí bylo různé u každé fotografie k vyloučení fenoménu učení). Testovaný jedinec je vyzván, aby vybral jednu z pěti emocí, která je podle něj znázorněna na fotografii. Maximální počet bodů v tomto testu je 25. Správné odpovědi nejsou sdělovány. Není dán časový limit k určení jednotlivých emocí. Klinická a demografická data pacientů jsou uvedena v Tabulce 2 a 3.

3.4. Sociální kognice

Testování je založeno na identifikaci jasného sociálního pochybení (faux pas) ve třech krátkých příbězích. Ve své původní verzi (20 příběhů) byl test využíván dětskými neuropsychology při hodnocení míry sociálního odtržení u dětí s autismem. Současná zkrácená podoba Faux Pas Testu (FPT) byla adaptována od Schacher et al. (Schacher, Winkler et al., 2006). Testovanému jedinci je postupně každý příběh nahlas přečten a zároveň jej má před sebou v tištěné formě. Ke každému příběhu je celkem šest kontrolních otázek. Úkolem je nejen identifikace sociálního pochybení, ale také ověření, že dané faux pas není úmyslné. Pokud subjekt neidentifikuje faux pas nebo považuje danou situaci za úmyslnou, není příběh bodově ohodnocen. K ověření schopnosti porozumění textu slouží

dvě kontrolní otázky (nezahrnují se do celkového skóre). Maximální počet bodů je 18.

Správné odpovědi nejsou sdělovány. Není dán časový limit k určení faux pas

v jednotlivých příbězích. Klinická a demografická data pacientů jsou uvedena v Tabulce 2 a 3.

3.5. Prostorová navigace

Test skrytého cíle (Hidden Goal Task) je reálnou analogií Morrisova vodního bludiště a umožňuje testování obou navigačních strategií využívaných při orientaci v prostoru; egocentrické a alocentrické. Testování probíhá v uzavřené cylindrické aréně; průměr 2,8m, výška 2,9m (Obr. 6). Na podlahu arény je promítán cíl v podobě červeného kruhu. V první fázi je k nalezení cíle využívána poloha startu a dvě orientační značky (alo-egocentrická navigace), ve druhé fázi pouze poloha startu (egocentrická navigace) a ve třetí fázi orientační značky (alocentrická navigace). Každá fáze je tvořena celkem osmi pokusy. Správná poloha cíle je ukázána před začátkem testování a poté po každém pokusu. Vyhodnocována je chyba vzdálenosti v určení pozice cíle v každé fázi (vzdálenost mezi správnou polohou cíle a polohou určenou testovaným jedincem - *estimate error*). V dalším zpracování byly použity pouze výsledky z alocentrické fáze, která je dle literatury u pacientů s TLE poškozena, zatímco egocentrická navigace zůstává intaktní (Feigenbaum et al., 2004; Weniger et al., 2009). Detailní popis testovacího zařízení a postupu byl publikován v několika studiích (Hort et al., 2007; Kalova et al., 2005; Laczo et al., 2009). Klinická a demografická data pacientů jsou uvedena v Tabulce 4. Klinická a demografická data pacientů jsou uvedena v Tabulce 4.

3.6. Statistická analýza

Porovnání kontinuálních nebo ordinálních proměnných mezi skupinami bylo provedeno t-testem (two-tailed). V případě nelineárního rozvrstvení dat byl použit neparametrický Mann–Whitney U test (two-tailed). Kategorická data byla zpracována pomocí Fisherova exaktního testu. Spearmanův Rank Correlation Coefficient byl využit pro korelace ordinálních proměnných. K určení odds ratio pro klinická a demografická data byly použity jednorozměrné logistické regrese. Wilcoxon Matched Pairs Test byl použit pro longitudinální data. Za statisticky významné byly považovány hodnoty $P < 0.05$.

4. VÝSLEDKY

4.1. Rozpoznání známých a neznámých tváří

Na základě statistického zpracování nebyl zaznamenán rozdíl v rozpoznání známých tváří mezi pacienty s TLE a kontrolní skupinou, mezi pravostrannými nebo levostrannými TLE pacienty a kontrolní skupinou či mezi pacienty s pravostrannou a levostrannou TLE.

Zatímco kontrolní skupina ($n = 16$) poznala všechny známé tváře nebo chybovala pouze jednou v celé sérii, dva TLE pacienti selhali ve dvou a více položkách (1/33

s pravostrannou TLE; 1/28 s levostrannou TLE). V průřezovém srovnání před a pooperačních TLE pacientů nebyl zjištěn žádný rozdíl v rozpoznání známých tváří.

Celkem 12/61 TLE pacientů nepojmenovalo správně rozpoznanou známou tvář (2/33

s pravostrannou TLE; 10/28 s levostrannou TLE). Pacienti s levostrannou TLE dosahovali signifikantně horších výsledků při pojmenování známých tváří ve srovnání

s pravostrannými TLE pacienty ($p = 0.008$) i kontrolami ($p = 0.008$). Schopnost

pojmenování u levostranných TLE pacientů, byla nezávislá na operačním výkonu (3/15 pre- a 7/13 postoperační TLE).

U pacientů s TLE byl pozorován častější výskyt hyperfamiliarity (Tabulka 5) – označení neznámé tváře za známou, (14/61; 10/33 pravostranná TLE a 4/28 levostranná

TLE). Při porovnání jednotlivých skupin byl zaznamenán signifikantně vyšší výskyt

hyperfamiliarity u pacientů s pravostrannou TLE ($p = 0.020$). Zároveň byla u

pravostranných TLE pacientů zjištěna závažnější míra hyperfamiliarity (8/33 chybně

označilo tři a více neznámých tváří za známé) v porovnání s levostrannými TLE (0/28; $p = 0.006$) (Graf1). Výskyt hyperfamiliarity se nelišil u pacientů před (8/37) a po

epileptochirurgickém výkonu (6/24). Nebyla nalezena závislost mezi výskytem hyperfamiliarity a sledovanými proměnnými – primární inzult (febrilní křeče, meningoencefalitida), psychická aura, déjà vu, frekvence záchvatů.

4.2. Rozpoznání emočního výrazu tváře a sociální kognice

4.2.1. Průřezová studie

Mezi pacienty s TLE a kontrolní skupinou byl signifikantní rozdíl v rozpoznání emočního výrazu tváře ($p = 0.0001$) i detekci faux pas ($p = 0.007$) (Tabulka 2). Tento rozdíl byl patrný i při jednotlivém porovnání skupiny pravostranných TLE (ERT $p = 0.004$; FPT $p = 0.047$) a levostranných TLE (ERT $p < 0.001$; FPT $p = 0.004$) s kontrolami. Pacienti s pravostrannou i levostrannou TLE dosahovali v obou testech shodných výsledků (ERT $p = 0.263$; FPT $p = 0.267$). Nebyl zaznamenán rozdíl ve výkonech pacientů před a po resekčním výkonu (ERT $p = 0.514$; FPT $p = 0.959$). Jediným faktorem predikujícím horší výsledek v ERT byla hodnota celkového IQ ($p = 0.035$, OR = 0.96 na jednotku vzestupu cIQ, CI = 0.92; 0.99), selhání ve FPT bylo ovlivněno věkem počátku epilepsie ($p = 0.002$, OR = 7.56, CI = 2.11; 27.01), délkou trvání onemocnění ($p < 0.001$, OR = 1.12 na rok délky trvání epilepsie, CI = 1.05; 1.19), cIQ ($p = 0.001$, OR = .91 na jednotku vzestupu cIQ, CI = 0.86; 0.96) a přítomnosti časného iniciálního inzultu ($p = 0.024$, OR = 3.66, CI = 1.19; 11.28).

4.2.2. Longitudinální studie

Při longitudinálním sledování pacientů nebyl v obou testech zaznamenán rozdíl ve výkonech před a po operaci (ERT $p = 0.809$; FPT $p = 0.894$) (Tabulka 3). Přesto byli v souboru TLE pacientů identifikováni jedinci, u kterých došlo po operačním zákroku k významnému zhoršení (ERT: 7/30; FPT: 8/30) či zlepšení (ERT: 5/30; FPT: 9/30) ve

sledovaných parametrech (změna po operaci o tři a více bodů). Tato změna nebyla závislá na žádné ze sledovaných klinických či demografických charakteristik pacientů (věk, frekvence záchvatů, věk počátku epilepsie, trvání onemocnění, hladina cIQ). Změna pozorovaná v jednom testu nebyla spojena se změnou v testu druhém.

4.3. Prostorová navigace

Abychom minimalizovali chyby způsobené např. poruchou soustředění či nepozorností během testování, identifikovali jsme nejdříve pokusy, ve kterých byly naměřeny extrémní vzdálenostní odchylky od správné polohy cíle (outliers). Jako extrémní hodnoty byly označeny ty pokusy, které dosahovaly tří a vícenásobku směrodatné odchylky od průměrné vzdálenosti z celkového počtu všech pokusů. Touto metodou bylo vyřazeno přibližně 4,6 % pokusů na pacienta.

Pacienti byli rozděleni na dvě podskupiny – s dobrou ($n = 30$) a špatnou navigací ($n = 17$). Hranice určující poruchu navigace byla stanovena jako průměrná hodnota vzdálenostní chyby od správné polohy cíle u kontrolní skupiny plus dvě směrodatné odchylky. Pacienti se špatnou navigací se lišili od pacientů s dobrou navigací časnějším počátkem vzniku epilepsie ($p=0.005$), delším trváním onemocnění ($p = 0.035$) a nižšími hladinami IQ (cIQ $p = 0.003$; vIQ $p < 0.001$; pIQ $p = 0.021$). V dalších sledovaných parametrech (věk, pohlaví, výkon před a po operaci - viz Tabulka 6) jsme rozdíl nenašli. Výkon v alocentrické navigaci nezávisel na lateralizaci epileptogenního ložiska ($p = 0.769$).

5. DISKUZE

5.1. Rozpoznání známých a neznámých tváří

Ve sledovaném souboru se pacienti s TLE nelišili v rozpoznání známých tváří od kontrolních subjektů. Pacienti s levostrannou TLE selhávali při pojmenování známých tváří a tento deficit se neměnil v závislosti na epileptochirurgickém výkonu. Výsledek je odlišný od práce Glossera a kol., kteří srovnávali pacienty před a po temporální resekci, a kde selhávali v rozpoznání známých tváří pacienti s TLE po anteromediální resekci (AMTR) vpravo a v pojmenování pacienti po levostranné AMTR (Glosser et al., 2003). Rozdíl může být způsoben větším rozsahem temporální resekce (5 až 5,5cm od temporálního pólu v nedominantní hemisféře a 4,5 až 5cm v dominantní hemisféře), kterou pacienti v Glosserově skupině podstoupili. V našem souboru byl rozsah resekce v oblasti temporálního neokortexu individuálně přizpůsoben výsledkům předoperačních vyšetření a obvykle nedosahoval rozsahu tzv. standardních resekcí. Použili jsme také odlišnou metodiku – zatímco Glosser a kol. testovali rozpoznání známých tváří vybraných z osobností z celého světa, náš test byl sestaven pouze z osobností z České Republiky. Výběr známých tváří mohl ovlivnit obtížnost jejich pojmenování. Výsledku podporující naše pozorování dosáhla skupina Rajimera, kteří testovali pomocí fMRI rozhodování o známosti tváře a potvrdili aktivaci předních částí obou spánkových laloků. Zapojení oboustranné neuronální sítě zřejmě umožňuje zachování dané funkce při jednostranné lézi menšího rozsahu (Rajimehr et al., 2009).

V našem souboru celkem 14 z 61 pacientů s TLE vykazovalo zvýšenou tendenci označovat neznámé tváře jako známé. U zdravých kontrol se hyperfamiliarita nevyskytla ani v jednom případě. V literatuře bylo dosud publikováno jen několik kazuistik

popisujících hyperfamiliaritu u pacientů s TLE, na základě kterých byly vysloveny hypotézy o etiologii tohoto fenoménu. Jedním z možných vysvětlení je relativní hyperaktivita nedominantního temporálního laloku u pacientů s levostrannou lézí (Devinsky et al., 2010; Michelucci et al., 2010; Vuilleumier et al., 2003). V tomto případě by docházelo k nedostatečné signalizaci o jedinečných rysech obličeje v důsledku levostranné patologie a snadnějšímu vybavení sémantických informací (uložených v pravostranných temporálních strukturách) o určité osobě na základě jednoduchého obrazového kódu. Na druhé straně byl tento jev popsán i u pacientů s lézí v nedominantním spánkovém laloku, která pravděpodobně vede ke ztrátě sebekontroly a nedostatečné inhibici levého temporálního laloku a tím k bludné představě o zvýšené známosti (Devinsky, 2009).

V našem souboru byla hyperfamiliarita přítomna ve vyšší míře u pacientů s pravostrannou TLE. Gainotti ve svém přehledovém článku poukázal na možnost chybné percepce známé tváře u pacientů s pravostrannou temporální lézí v důsledku povrchní identifikaci konkrétních detailů tváře, které nejsou vnímány v kontextu celého obličeje (Gainotti, 2007). Důležitou roli ve falešném pocitu známosti může hrát i dysfunkce prefrontálních oblastí resp. narušení exekutivních funkcí, které automaticky neopraví chybu při rozhodování, zda je daná tvář známá či nikoliv. Deficit exekutivních funkcí byl u pacientů s TLE opakovaně prokázán (Bernasconi et al., 2004; Hermann et al., 1995). Příčinou je přítomnost rozsáhlé patologické neuronální sítě zasahující za hranice spánkových laloků, která je podkladem fokální epilepsie a která podmiňuje přítomnost poruch spojovaných s ostatními oblastmi mozku. Patologická neuronální síť nepravděpodobně podílí na selhávání jen některých pacientů s pravostrannou TLE – těch se závažnější frontální dysfunkcí.

Výskyt hyperfamiliarity nebyl v našem souboru spojen s žádnou ze sledovaných charakteristik, zahrnující přítomnost psychické aury včetně déjà vu a déjà, spojovaných dle některých autorů s výskytem hyperfamiliarity (Devinsky et al., 2010). U dvou recentně publikovaných případových studií byla prokázána souvislost mezi epileptickými záchvaty a zvýšenou tendencí k určování neznámých tváří za známé a hyperfamiliarita byla označena za součást postiktální periody (Bujarski et al., 2008; Michelucci et al., 2010). V našem souboru však byla hyperfamiliarita prokázána i u pacientů po operaci s více jak ročním obdobím bez záchvatu. Lze tedy uvažovat, že se jedná o chronický problém, který je přítomen u pacientů s TLE a může přispívat k obtížné adaptaci ve společnosti, kterou někteří pacienti udávají i přes uspokojivou kompenzaci záchvatů (Ellis et al., 2000).

Určitým metodickým nedostatkem této práce je relativní heterogenita sledovaného souboru pacientů – zařazeni byli pacienti před i po resekčním výkonu s širokým věkovým rozmezím (19 – 64 let). Nebyla však prokázána závislost hyperfamiliarity na těchto proměnných. Zároveň hladina intelektu pacientů kolísala mezi 65 – 134 body, statisticky nebyla prokázána souvislost s výskytem hyperfamiliarity. K ozřejmení neurálních mechanismů, které jsou podkladem hyperfamiliarity bude třeba další výzkum na rozsáhlejším souboru pacientů s TLE.

5.2. Rozpoznání emočního výrazu tváře a sociální kognice

V průřezové analýze dat bylo zjištěno selhávání pacientů jak v rozpoznání emočního výrazu tváře, tak v úlohách zaměřených na sociální kognici. V našem souboru TLE pacientů bylo přítomno poškození obou domén nezávisle na straně epilepsie. Bi-hemisferální zapojení rozsáhlé neuronální sítě přesahující hranici temporálních laloků během rozpoznání emočního výrazu a při sociální kognici bylo potvrzeno v několika studiích (Killgore et al., 2007b; Stone et al., 2003). Tradiční model rozpoznání emočního výrazu tváře a schopnosti empatie a emočního vcítění předpokládá výraznější postižení u pacientů s pravostrannou TLE (Adolphs et al., 2001; Anderson et al., 2000; Meletti et al., 2009; Meletti, Benuzzi, Nichelli et al., 2003; Meletti, Benuzzi, Rubboli et al., 2003; Olson et al., 2007; Rapcsak et al., 2000; Shaw et al., 2004; Schacher, Winkler et al., 2006; Stone et al., 2003).

Nejsilnějším predikujícím faktorem pro obě úlohy v našem pozorování byla hladina celkového IQ. Vliv obecných kognitivních schopností na tyto funkce nebyl zatím podrobně sledován. Můžeme předpokládat, že je zde stejná vývojová překážka bránící plnému rozvoji těchto funkcí jako byla již dříve popsána u hladin intelektu (Kaaden et al., 2009). V úlohách zaměřených na sociální kognici byla navíc prokázána závislost na věku počátku epilepsie, délce trvání onemocnění a přítomnosti časného iniciálního inzultu. Bylo prokázáno, že tyto faktory vedou k ovlivnění funkcí specificky vázaných na temporální laloky, a to jak k nedostatečnému rozvoji, tak k poklesu normálně vytvořené schopnosti (Helmstaedter et al., 2009; Shaw et al., 2004).

Při srovnání longitudinálních dat pacientů před a po resekci v temporálním laloku nebyl zaznamenán rozdíl v jejich výkonech. V literatuře je uvedena pravostranná AMTR jako jeden z rizikových faktorů pro selhávání v obou doménách (Adolphs et al., 2001; McClelland et al., 2006). Tyto práce však pouze testují výkon pacientů po operaci a

nesrovnávají jej s hodnotami předoperačními. Rozsah uvedené temporální resekcce je také větší než u pacientů v našem souboru. Neutrální efekt temporální resekcce na sociální kognici byl potvrzen v práci Shaw a kol., kteří využili obdobnou metodiku testování pomocí Faux Pas Testu (Shaw et al., 2007). Zároveň prokázali zlepšení výkonu v rozpoznání emočního výrazu pro strach u pacientů po resekcii v dominantním temporálním laloku. Tento závěr nebyl naší prací potvrzen.

Výsledky naší studie mohly být ovlivněny několika faktory. Soubor pacientů s TLE byl relativně malý (malá statistická síla) a byl sestaven z kandidátů pro epileptochirurgický výkon ve specializovaném centru (referral bias). Skupina pacientů průřezové studie vykazovala větší věkový rozptyl (19 – 55 let) a v longitudinální analýze se signifikantně lišili věkem pacienti s levostrannou a pravostrannou TLE. Nebyl však prokázán vliv těchto proměnných na výkon v obou úlohách. Zahrnuti byli i pacienti po operaci, kteří nebyli bez záchvatů. Vliv frekvence záchvatů však nebyl statisticky významný.

Pacienti s TLE tedy selhávají v rozpoznání emočního výrazu tváře i sociální kognici nezávisle na straně epileptogenního ložiska. Tento deficit je výrazně ovlivněn hladinou celkového intelektu a v případě sociální kognice navíc i časným počátkem epilepsie, délkou trvání onemocnění a přítomností iniciálního inzultu. Určení a aktivní vyhledávání těchto rizikových faktorů je významné pro péči o pacienty s TLE zejména pokud uvádějí známky tzv. sociální maladaptace v každodenním životě navzdory uspokojivým výsledkům ve standardních neuropsychologických vyšetřeních (Ellis et al., 2000). Přestože obecně nedochází ke změně ve výkonu pacientů po resekcii v temporálním laloku, je třeba počítat s jakousi individuální variabilitou, kterou je třeba brát v úvahu zejm. při plánování operace a informování jednotlivých kandidátů o možných rizicích. Je třeba rozsáhlejšího testování pacientů před a po operačním výkonu, aby bylo možné

identifikovat ty, kteří jsou v riziku pooperační deteriorace, přestože se u nich podaří dosáhnout odstranění záchvatů.

5.3. Prostorová navigace

Hlavními charakteristikami pacientů, kteří selhávali v alocentrické navigaci byla nízká hladina celkového intelektu, časný počátek epilepsie a delší trvání onemocnění. Jak již bylo uvedeno výše, můžeme předpokládat, že i u prostorové navigace, dochází v důsledku časného počátku epilepsie k nedostatečnému vývoji či při delším trvání onemocnění deterioraci plně rozvinuté funkce. Tyto faktory byly již v dříve publikovaných studiích identifikovány jako hlavní riziko vedoucí k nízkému intelektu (Cormack et al., 2007). Přestože je v literatuře zmiňován negativní vliv nedominantní temporální resekcce na prostorovou navigaci u pacientů s TLE (Barkas et al., 2010; FeigenbaumMorris, 2004), nebyl v našem souboru zaznamenán rozdíl mezi výkony pacientů před a po temporální resekcí. K posouzení skutečného efektu operace budou nutná longitudinální data.

V našem souboru pacientů nebyl rozdíl v alocentrické navigaci v závislosti na lateralizaci epileptogenního ložiska. Bi-temporálního zapojení při orientaci v prostoru pravděpodobně vede k zachování této funkce i u jedinců s ohraničenou jednostrannou lézí (Astur et al., 2002; Canovas et al., 2011; Glikmann-Johnston et al., 2008; Maguire et al., 1996). Výsledky naší práce mohly být ovlivněny relativní heterogenitou souboru pacientů; zahrnutí byli pacienti před i po resekcčním výkonu, věk kolísal mezi 18 – 55 lety. Mezi pacienty se špatnou a dobrou navigací byl však počet před i pooperačních pacientů vyvážen a tyto skupiny se věkem nelišily.

Pacienti s TLE tedy selhávají v prostorové orientaci. Hlavními rizikovými faktory pro snížený výkon jsou nízká hladina intelektu, časný počátek epilepsie a delší trvání onemocnění. Prostorová navigace nezávisí na lateralizaci epileptogenního ložiska a

zároveň nedochází k jejímu poškození vlivem epileptochirurgického výkonu. Narušení navigace v prostoru může přispívat k poruchám přizpůsobení v běžném denním životě, které jsou pacienty s TLE často referovány i přes uspokojivé výsledky standardního neuropsychologického vyšetření. Tito pacienti by mohli profitovat s kognitivního tréninku zaměřeného na navigaci v prostoru.

6. ZÁVĚR

6.1. Rozpoznání známých a neznámých tváří

- a) Schopnost rozpoznání známých tváří se u pacientů s TLE nelišila od kontrolních subjektů.
- b) Hyperfamiliarita se ve vyšší míře vyskytovala u pacientů s TLE.
- c) Častější výskyt hyperfamiliarity byl zaznamenán u pacientů s pravostrannou TLE. Nebyla nalezena závislost na žádné ze sledovaných klinických či demografických charakteristik pacientů.

6.2. Rozpoznání emočního výrazu tváře

- a) Pacienti s TLE selhávali v rozpoznání emočního výrazu tváře ve srovnání s kontrolními subjekty.
- b) Nebyla nalezena závislost výkonu na lateralizaci epileptogenní zóny. Hlavním predikujícím faktorem pro selhání v ERT byla hladina celkového intelektu.
- c) Epileptochirurgický výkon obecně nevedl ke zhoršení či zlepšení této funkce.

6.3. Sociální kognice

- a) Pacienti s TLE selhávali v identifikaci sociálního pochybení ve srovnání s kontrolními subjekty.

b) Nebyla nalezena závislost výkonu na lateralizaci epileptogenní zóny. Hlavním predikujícími faktory byl věk počátku epilepsie, délka trvání onemocnění, hladina celkového intelektu a přítomnost časného iniciálního inzultu.

c) Epileptochirurgický výkon obecně nevede ke zhoršení či zlepšení této funkce.

6.4. Prostorová navigace

a) Pacienti selhávající v alocentrické navigaci se lišili od pacientů s dobrou navigací delším trváním onemocnění, časnějším počátek epilepsie a nižšími hladinami celkového, performačního i verbálního intelektu.

Temporální pól je klíčovou strukturou pro řadu kognitivních funkcí, které nejsou součástí rutinního neuropsychologického testování. V posledních letech je výzkum pólu temporálního laloku v popředí zájmu, zejm. díky novým možnostem v oblasti funkčních zobrazovacích metod. Obecně je nedominantní temporální pól zapojen při zpracování vizuálně-emočních podnětů, zatím co dominantní temporopólní oblast je nezbytná pro úlohy verbální. V řadě případů byla prokázána bi-temporální reprezentace funkcí, vyžadující součinnost obou pólu temporálního laloku a jejich spojů. Podíl obou temporálních oblastí má pravděpodobně protektivní vliv při jednostranné, ohraničené lézi, kdy může zabránit selhávání ve sledovaných doménách.

Za jednu z nejdůležitějších rolí temporálního pólu se považuje vliv na sociální a emoční procesy, včetně rozpoznávání známých a neznámých tváří, rozlišení emočního výrazu obličeje a schopnosti odvodit touhy, plány a domněnky ostatních osob a empatie (Adolphs, 2009). V souvislosti s pacienty s TLE je zkoumání funkcí spojovaných s póly

temporálních laloků důležité vzhledem k možnému pooperačnímu poškození. U řady pacientů, u kterých se operačním řešením docílí vymizení záchvatů, nedojde k současně očekávanému zvýšení sociálně-ekonomického postavení ve společnosti – přetrvává sociální maladaptace (Olson et al., 2007). Příčiny jsou pravděpodobně komplexní povahy, ale jedním ze zvažovaných aspektů by mohl být podíl specifického psychického deficitu. Role temporálního pólu se podle posledních výzkumů zdá být v této problematice nezanedbatelná (Borod et al., 1997).

Předoperační vyšetření pacientů s TLE by měla podrobně zmapovat funkční rezervu resekovaných oblastí a kapacitu nejen elokventních zón tak, aby bylo možné naplánovat každému pacientovi resekci „na míru“ (Leijten et al., 2005).

7. LITERATURA

- [1] Adolphs, R., 2009. The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol* 60, 693-716.
- [2] Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., 2001. Emotion recognition from faces and prosody following temporal lobectomy. *Neuropsychology* 15, 396-404.
- [3] Ahern, G. L., Schwartz, G. E., 1979. Differential lateralization for positive versus negative emotion. *Neuropsychologia* 17, 693-698.
- [4] Alessio, A., Bonilha, L., Rorden, C., et al., 2006. Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 8, 593-600.
- [5] Allison, T., Puce, A., McCarthy, G., 2000. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci* 4, 267-278.
- [6] Ammerlaan, E. J., Hendriks, M. P., Colon, A. J., et al., 2008. Emotion perception and interpersonal behavior in epilepsy patients after unilateral amygdalohippocampectomy. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 68, 214-218.
- [7] Anderson, A. K., Spencer, D. D., Fulbright, R. K., et al., 2000. Contribution of the anteromedial temporal lobes to the evaluation of facial emotion. *Neuropsychology* 14, 526-536.
- [8] Astur, R. S., Taylor, L. B., Mamelak, A. N., et al., 2002. Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behav Brain Res* 132, 77-84.
- [9] Bar, M., Tootell, R. B., Schacter, D. L., et al., 2001. Cortical mechanisms specific to explicit visual object recognition. *Neuron* 29, 529-535.

- [10] Barkas, L. J., Henderson, J. L., Hamilton, D. A., et al., 2010. Selective temporal resections and spatial memory impairment: cue dependent lateralization effects. *Behav Brain Res* 208, 535-544.
- [11] Bell, B. D., Hermann, B. P., Woodard, A. R., et al., 2001. Object naming and semantic knowledge in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology* 15, 434-443.
- [12] Benedetti, F., Bernasconi, A., Bosia, M., et al., 2009. Functional and structural brain correlates of theory of mind and empathy deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 114, 154-160.
- [13] Benton, A. L., Van Allen, M. W., 1972. Prosopagnosia and facial discrimination. *J Neurol Sci* 15, 167-172.
- [14] Bernasconi, N., Duchesne, S., Janke, A., et al., 2004. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 23, 717-723.
- [15] Blaizot, X., Mansilla, F., Insausti, A. M., et al., 2010. The human parahippocampal region: I. Temporal pole cytoarchitectonic and MRI correlation. *Cereb Cortex* 20, 2198-2212.
- [16] Bohbot, V. D., Iaria, G., Petrides, M., 2004. Hippocampal function and spatial memory: evidence from functional neuroimaging in healthy participants and performance of patients with medial temporal lobe resections. *Neuropsychology* 18, 418-425.
- [17] Bohbot, V. D., Jech, R., Ruzicka, E., et al., 2002. Rat spatial memory tasks adapted for humans: characterization in subjects with intact brain and subjects with selective medial temporal lobe thermal lesions. *Physiol Res* 51 Suppl 1, S49-65.
- [18] Bohbot, V. D., Kalina, M., Stepankova, K., et al., 1998. Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia* 36, 1217-1238.

- [19] Borod, J. C., Haywood, C. S., Koff, E., 1997. Neuropsychological aspects of facial asymmetry during emotional expression: a review of the normal adult literature. *Neuropsychol Rev* 7, 41-60.
- [20] Bowles, B., Crupi, C., Mirsattari, S. M., et al., 2007. Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 16382-16387.
- [21] Brazdil, M., Roman, R., Urbanek, T., et al., 2009. Neural correlates of affective picture processing--a depth ERP study. *Neuroimage* 47, 376-383.
- [22] Brazdil M., H. J., Marusic P. (2011). *Farmakorezistentni epilepsie* (pp. 302). Kromeriz: Triton.
- [23] Bruce, V., Young, A., 1986. Understanding face recognition. *Br J Psychol* 77 (Pt 3), 305-327.
- [24] Bujarski, K., Sperling, M. R., 2008. Post-ictal hyperfamiliarity syndrome in focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 13, 567-569.
- [25] Busch, R. M., Frazier, T. W., Haggerty, K. A., et al., 2005. Utility of the Boston naming test in predicting ultimate side of surgery in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 46, 1773-1779.
- [26] Cabeza, R., Nyberg, L., 2000a. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12, 1-47.
- [27] Cabeza, R., Nyberg, L., 2000b. Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Curr Opin Neurol* 13, 415-421.
- [28] Canovas, R., Leon, I., Serrano, P., et al., 2011. Spatial navigation impairment in patients with refractory temporal lobe epilepsy: evidence from a new virtual reality-based task. *Epilepsy Behav* 22, 364-369.

- [29] Cormack, F., Cross, J. H., Isaacs, E., et al., 2007. The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 48, 201-204.
- [30] Damasio, A. R., Damasio, H., Van Hoesen, G. W., 1982. Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology* 32, 331-341.
- [31] Davies, K. G., Bell, B. D., Bush, A. J., et al., 1998. Naming decline after left anterior temporal lobectomy correlates with pathological status of resected hippocampus. *Epilepsia* 39, 407-419.
- [32] Devinsky, O., 2009. Delusional misidentifications and duplications: right brain lesions, left brain delusions. *Neurology* 72, 80-87.
- [33] Devinsky, O., Davachi, L., Santchi, C., et al., 2010. Hyperfamiliarity for faces. *Neurology* 74, 970-974.
- [34] Ellis, N., Upton, D., Thompson, P., 2000. Epilepsy and the family: a review of current literature. *Seizure* 9, 22-30.
- [35] Feigenbaum, J. D., Morris, R. G., 2004. Allocentric versus egocentric spatial memory after unilateral temporal lobectomy in humans. *Neuropsychology* 18, 462-472.
- [36] Gainotti, G., 2007. Face familiarity feelings, the right temporal lobe and the possible underlying neural mechanisms. *Brain Res Rev* 56, 214-235.
- [37] Glikmann-Johnston, Y., Saling, M. M., Chen, J., et al., 2008. Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain* 131, 3006-3018.
- [38] Glosser, G., Salvucci, A. E., Chiaravalloti, N. D., 2003. Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 61, 81-86.
- [39] Gonsalves, B. D., Kahn, I., Curran, T., et al., 2005. Memory strength and repetition suppression: multimodal imaging of medial temporal cortical contributions to recognition. *Neuron* 47, 751-761.

- [40] Griffith, H. R., Richardson, E., Pyzalski, R. W., et al., 2006. Memory for famous faces and the temporal pole: functional imaging findings in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 9, 173-180.
- [41] Haxby, J. V., Hoffman, E. A., Gobbini, M. I., 2000. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 4, 223-233.
- [42] Haxby, J. V., Ungerleider, L. G., Horwitz, B., et al., 1996. Face encoding and recognition in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 922-927.
- [43] Helmstaedter, C., Elger, C. E., 2009. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain* 132, 2822-2830.
- [44] Hermann, B., Seidenberg, M., 1995. Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: effects of neocortex versus hippocampal pathology. *J Clin Exp Neuropsychol* 17, 809-819.
- [45] Hoffman, E. A., Haxby, J. V., 2000. Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat Neurosci* 3, 80-84.
- [46] Horel, J. A., Pytko-Joiner, D. E., Voytko, M. L., et al., 1987. The performance of visual tasks while segments of the inferotemporal cortex are suppressed by cold. *Behav Brain Res* 23, 29-42.
- [47] Hort, J., Laczo, J., Vyhnalek, M., et al., 2007. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 4042-4047.
- [48] Chabardes, S., Kahane, P., Minotti, L., et al., 2002. Anatomy of the temporal pole region. *Epileptic Disord* 4 Suppl 1, S9-15.
- [49] Iaria, G., Petrides, M., Dagher, A., et al., 2003. Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *J Neurosci* 23, 5945-5952.

- [50] Kaaden, S.Helmstaedter, C., 2009. Age at onset of epilepsy as a determinant of intellectual impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 15, 213-217.
- [51] Kalova, E., Vlcek, K., Jarolimova, E., et al., 2005. Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behav Brain Res* 159, 175-186.
- [52] Kier, E. L., Staib, L. H., Davis, L. M., et al., 2004. MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. *AJNR Am J Neuroradiol* 25, 677-691.
- [53] Killgore, W. D.Yurgelun-Todd, D. A., 2007a. The right-hemisphere and valence hypotheses: could they both be right (and sometimes left)? *Soc Cogn Affect Neurosci* 2, 240-250.
- [54] Killgore, W. D.Yurgelun-Todd, D. A., 2007b. The right-hemisphere and valence hypotheses: could they both be right (and sometimes left)? *Soc Cogn Affect Neurosci* 2, 240-250.
- [55] Kirsch, H. E.Grossman, M., 2008. Tracing the roots and routes of cognitive dysfunction in epilepsy. *Neurology* 71, 1854-1855.
- [56] Kluver, H.Bucy, P. C., 1997. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. 1939. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9, 606-620.
- [57] Laczo, J., Vlcek, K., Vyhnalek, M., et al., 2009. Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res* 202, 252-259.
- [58] Lavenex, P., Suzuki, W. A.Amaral, D. G., 2004. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: Intrinsic projections and interconnections. *J Comp Neurol* 472, 371-394.

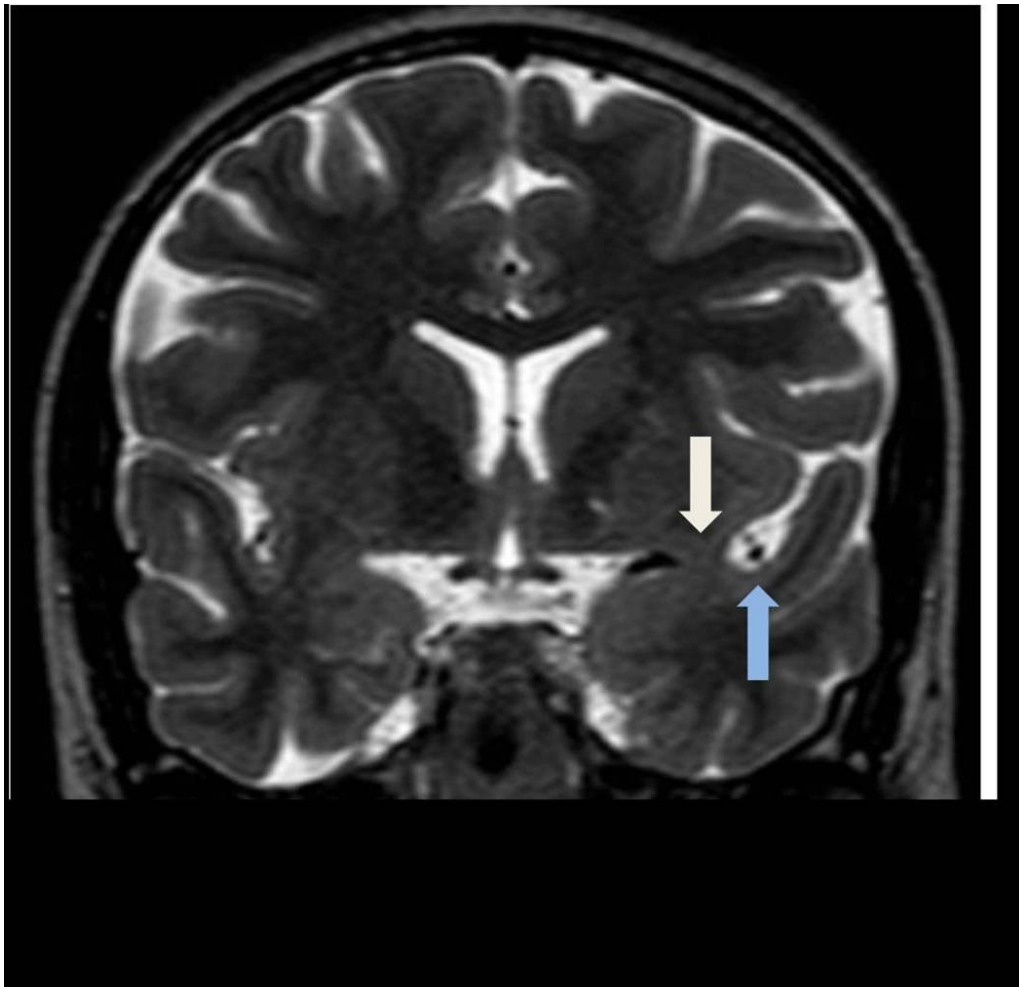
- [59] Leijten, F. S., Alpherts, W. C., Van Huffelen, A. C., et al., 2005. The effects on cognitive performance of tailored resection in surgery for nonlesional mesiotemporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 46, 431-439.
- [60] Leveroni, C. L., Seidenberg, M., Mayer, A. R., et al., 2000. Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *J Neurosci* 20, 878-886.
- [61] Maguire, E. A., Burke, T., Phillips, J., et al., 1996. Topographical disorientation following unilateral temporal lobe lesions in humans. *Neuropsychologia* 34, 993-1001.
- [62] Maguire, E. A., Frith, C. D., Morris, R. G., 1999. The functional neuroanatomy of comprehension and memory: the importance of prior knowledge. *Brain* 122 (Pt 10), 1839-1850.
- [63] McClelland, S., 3rd, Garcia, R. E., Peraza, D. M., et al., 2006. Facial emotion recognition after curative nondominant temporal lobectomy in patients with mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 47, 1337-1342.
- [64] Meletti, S., Benuzzi, F., Cantalupo, G., et al., 2009. Facial emotion recognition impairment in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 50, 1547-1559.
- [65] Meletti, S., Benuzzi, F., Nichelli, P., et al., 2003. Damage to the right hippocampal-amygdala formation during early infancy and recognition of fearful faces: neuropsychological and fMRI evidence in subjects with temporal lobe epilepsy. *Ann N Y Acad Sci* 1000, 385-388.
- [66] Meletti, S., Benuzzi, F., Rubboli, G., et al., 2003. Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 60, 426-431.
- [67] Michelucci, R., Riguzzi, P., Rubboli, G., et al., 2010. Postictal hyperfamiliarity for unknown faces. *Epilepsy Behav* 19, 518-521.
- [68] Mitchell, J. P., 2009. Inferences about mental states. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364, 1309-1316.

- [69] Moore, P. M., Baker, G. A., 1996. Validation of the Wechsler Memory Scale-Revised in a sample of people with intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 37, 1215-1220.
- [70] Morecraft, R. J., Geula, C., Mesulam, M. M., 1992. Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. *J Comp Neurol* 323, 341-358.
- [71] Morris, R. G., Garrud, P., Rawlins, J. N., et al., 1982. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297, 681-683.
- [72] Murai, T., Kubota, Y., Sengoku, A., 2000. Unknown people believed to be known: the 'assoziierende Erinnerungs- falschungen' by Kraepelin. *Psychopathology* 33, 52-54.
- [73] Nente, F., Carrillo-Mezo, R., Mendez, M. F., et al., 2007. Pathological hyperfamiliarity for others from a left anterior cingulate lesion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19, 345-346.
- [74] O'Keefe, J., Dostrovsky, J., 1971. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 34, 171-175.
- [75] Olson, I. R., Plotzker, A., Ezzyat, Y., 2007. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 130, 1718-1731.
- [76] Rajimehr, R., Young, J. C., Tootell, R. B., 2009. An anterior temporal face patch in human cortex, predicted by macaque maps. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106, 1995-2000.
- [77] Rapsak, S. Z., Galper, S. R., Comer, J. F., et al., 2000. Fear recognition deficits after focal brain damage: a cautionary note. *Neurology* 54, 575-581.
- [78] Sawrie, S. M., Martin, R. C., Gilliam, F. G., et al., 2000. Visual confrontation naming and hippocampal function: A neural network study using quantitative (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Brain* 123 (Pt 4), 770-780.
- [79] Seidenberg, M., Griffith, R., Sabsevitz, D., et al., 2002. Recognition and identification of famous faces in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 40, 446-456.

- [80] Shaw, P., Lawrence, E., Bramham, J., et al., 2007. A prospective study of the effects of anterior temporal lobectomy on emotion recognition and theory of mind. *Neuropsychologia* 45, 2783-2790.
- [81] Shaw, P., Lawrence, E. J., Radbourne, C., et al., 2004. The impact of early and late damage to the human amygdala on 'theory of mind' reasoning. *Brain* 127, 1535-1548.
- [82] Schacher, M., Haemmerle, B., Woermann, F. G., et al., 2006. Amygdala fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology* 66, 81-87.
- [83] Schacher, M., Winkler, R., Grunwald, T., et al., 2006. Mesial temporal lobe epilepsy impairs advanced social cognition. *Epilepsia* 47, 2141-2146.
- [84] Schefft, B. K., Testa, S. M., Dulay, M. F., et al., 2003. Preoperative assessment of confrontation naming ability and interictal paraphasia production in unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 4, 161-168.
- [85] Spiers, H. J., Maguire, E. A., 2004. A 'landmark' study on the neural basis of navigation. *Nat Neurosci* 7, 572-574.
- [86] Stepankova, K., Fenton, A. A., Pastalkova, E., et al., 2004. Object-location memory impairment in patients with thermal lesions to the right or left hippocampus. *Neuropsychologia* 42, 1017-1028.
- [87] Stone, V. E., Baron-Cohen, S., Calder, A., et al., 2003. Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia* 41, 209-220.
- [88] Vollm, B. A., Taylor, A. N., Richardson, P., et al., 2006. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 29, 90-98.
- [89] Vuilleumier, P., Mohr, C., Valenza, N., et al., 2003. Hyperfamiliarity for unknown faces after left lateral temporo-occipital venous infarction: a double dissociation with prosopagnosia. *Brain* 126, 889-907.

- [90] Walther, S., Federspiel, A., Horn, H., et al., 2010. Performance during face processing differentiates schizophrenia patients with delusional misidentifications. *Psychopathology* 43, 127-136.
- [91] Weniger, G., Ruhleder, M., Wolf, S., et al., 2009. Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions. *Neuropsychologia* 47, 59-69.
- [92] Wiener, S. I., 1993. Spatial and behavioral correlates of striatal neurons in rats performing a self-initiated navigation task. *J Neurosci* 13, 3802-3817.

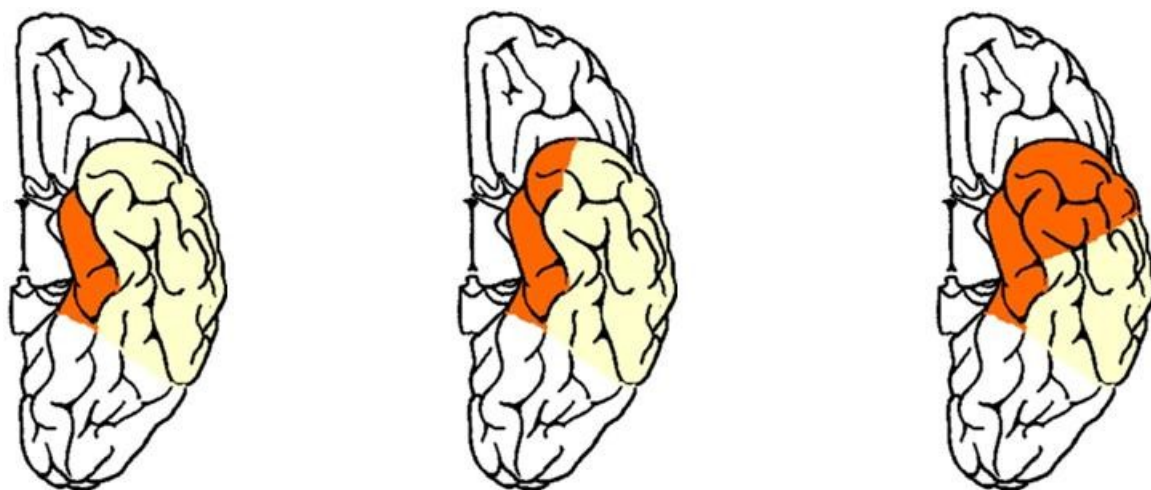
8. PŘÍLOHY



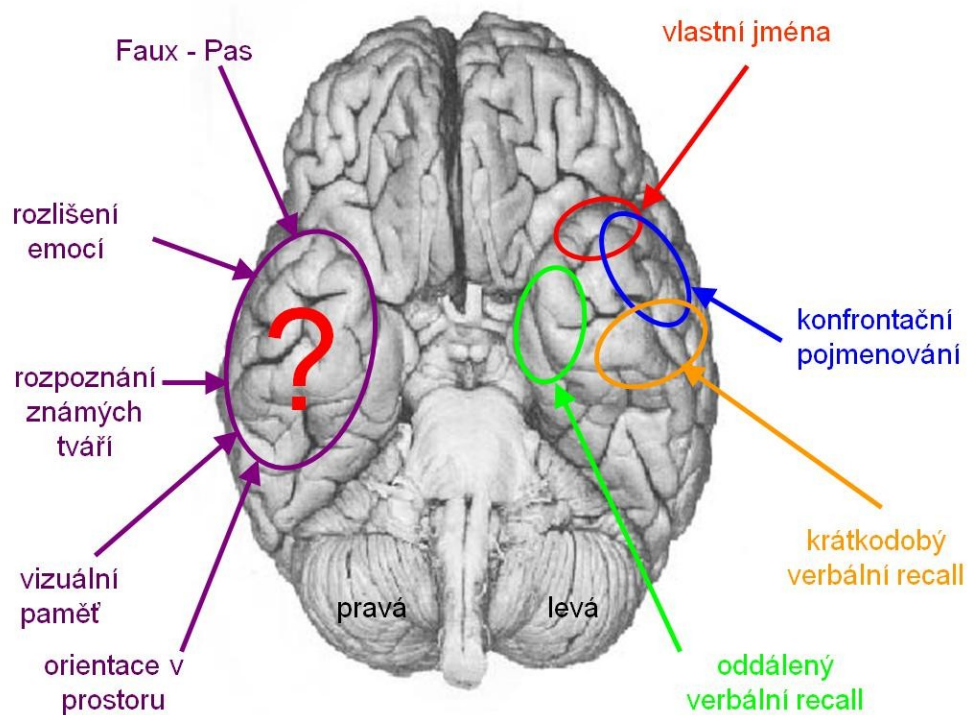
Obr. 1 Koronární řez mozkiem.

T2 vážená sekvence, bílá šipka – temporální stonek, modrá šipka – a. cerebri media.

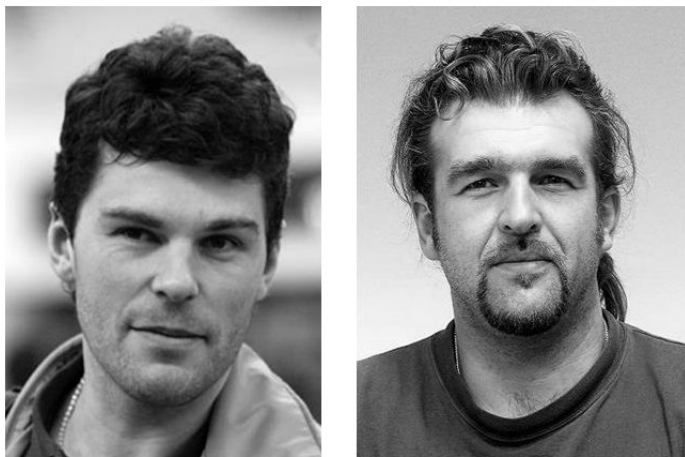
Foto: archiv KZM FN Motol, Praha.



Obr. 2 Rozsah resekce v oblasti spánkového laloku (Farmakorezistentní epilepsie., 2. vydání, Triton, 2011).

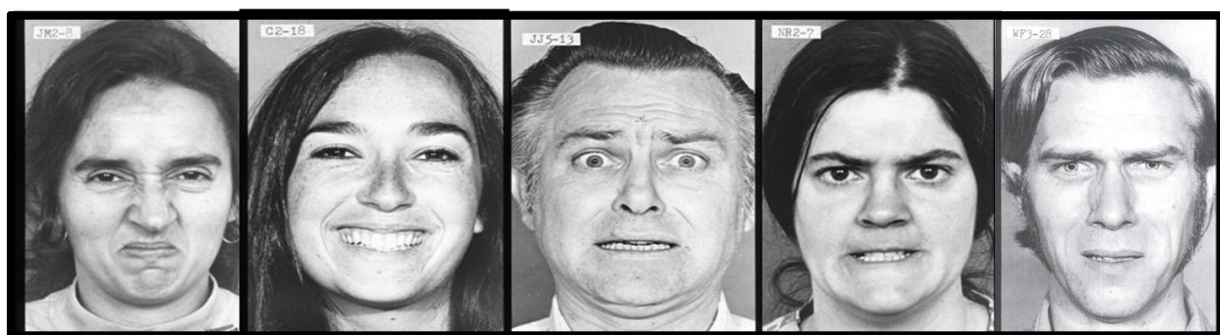


Obr. 3 Předpokládané funkční lokalizace v oblasti temporálního laloku
 (Farmakorezistentní epilepsie.,2. vydání, Triton, 2011).



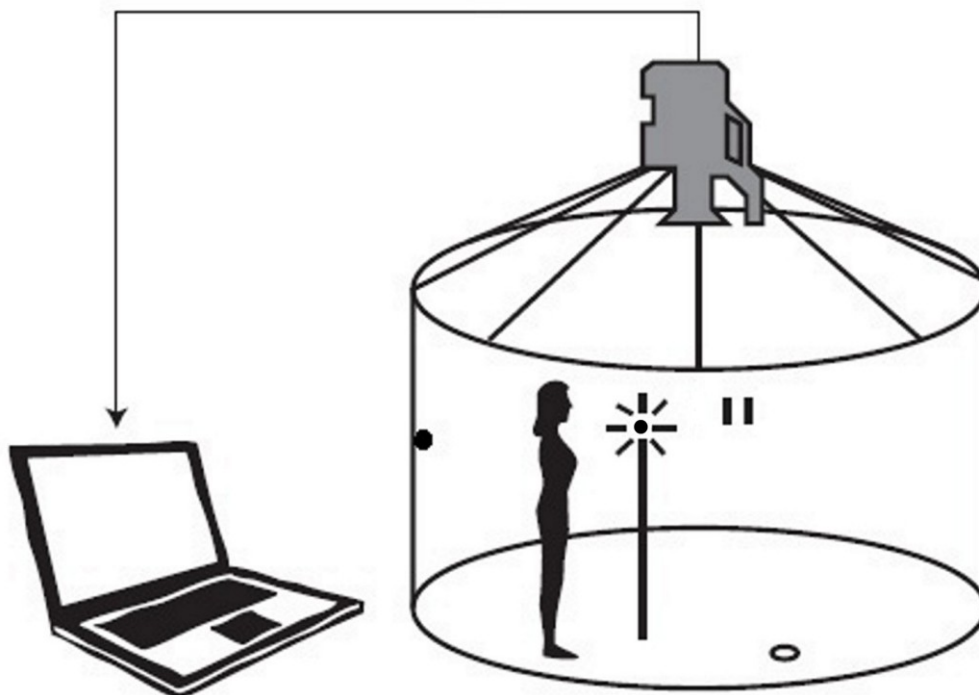
Obr. 4 Test rozpoznání známých a neznámých tváří laloku – ukázky podnětů

(Farmakorezistentní epilepsie., 2. vydání, Triton, 2011)



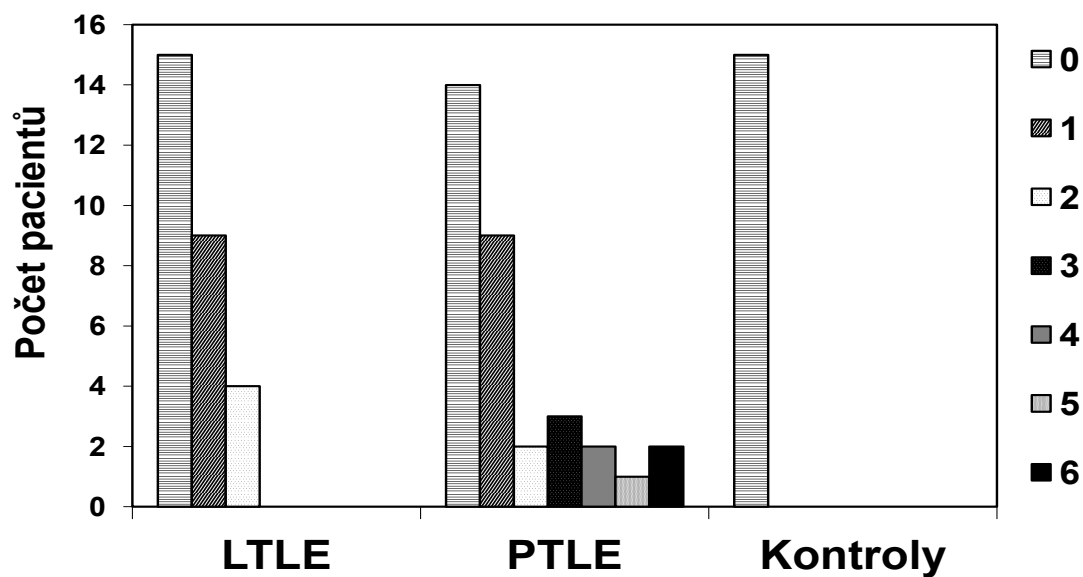
Obr. 5 Test rozpoznání emočního výrazu tváře – ukázky podnětů (Ekman and Friesen

1976).



Obr. 6 Blue Velvet Arena – reálná analógie Morrisova vodního bludiště (schéma uspořádání zapůjčeno od MUDr. Jana Laczó).

Graf 1 Počet nesprávně označených neznámých tváří u pacientů a kontrolní skupiny.



Zkratky: LTLE - levostranná temporální epilepsie; PTLE - pravostranná temporální epilepsie (upraveno dle Amlerova et al., Epi Behav 2012).

Tabulka 1 Demografické a klinické charakteristiky souboru testovaného na rozpoznání tváří (průměr ± SD).

	Pravostranná TLE		Levostranná TLE		Kontroly (n = 16)
	pre (n = 22)	post (n = 11)	pre (n = 15)	post (n = 13)	
Muži (%)	50	100	47	46	31
Průměrný věk (roky)	41 ± 11	38 ± 8	33 ± 8	34 ± 7	32 ± 12
Febrilní záchvaty (% pacientů)	14	27	27	46	-
Meningoencephalitis (% pacientů)	9	9	7	8	-
Průměrný věk začátku epilepsie (roky)	23 ± 12	20 ± 8	16 ± 10	12 ± 8	-
Frekvence záchvatů za měsíc	8 ± 8	0 ± 1	9 ± 9	3 ± 3	-
Déjà vu (% pacientů)	5	18	27	31	-
Psychická aura (% pacientů)	27	46	32	55	-
cIQ	96 ± 14	98 ± 14	96 ± 17	95 ± 18	106 ± 14

Zkratky: TLE – temporální epilepsie; pre – předoperační; post – pooperační; cIQ – celkové IQ

Tabulka 2 Demografické a klinické charakteristiky a výsledky v rozpoznání emočního výrazu tváře a sociální kognici – průřezová studie (průměr ± SD).

	Pravostranná TLE		Levostranná TLE		Kontroly (n = 20)
	pre (n = 22)	post (n = 15)	Pre (n = 24)	post (n = 13)	
Muži (%)	64	87	50	46	30
Věk (roky)	41 ± 11	35 ± 8	33 ± 10	33 ± 7	33 ± 13
Febrilní záchvaty (%)	14	20	17	46	-
Meningoencephalitis (%)	18	7	4	8	-
Průměrný věk začátku epilepsie (roky)	23 ± 16	19 ± 11	18 ± 9	10 ± 7	-
Frekvence záchvatů za měsíc (medián, rozmezí)	6 1-30	0 0-18	7 1-30	3 0-30	-
cIQ	97 ± 16	100 ± 13	97 ± 14	94 ± 19	108 ± 14
ERT (medián, rozmezí)	22 14-25	21 13-25	22 11-24	20 10-24	24 19-25
FPT (medián, rozmezí)	13 0-18	15 0-18	12 0-18	13 0-18	16 11-18

Zkratky: TLE – temporální epilepsie; pre – předoperační; post – pooperační; cIQ – celkové IQ; ERT – Emotion Recognition Test; FPT – Faux Pas Test

Tabulka 3 Demografické a klinické charakteristiky a výsledky v rozpoznání emočního výrazu tváře a sociální kognici – longitudinální studie (průměr ± SD).

	Pravostranná TLE (n = 14)	Levostranná TLE (n = 16)
Muži (%)	57	56
Věk (roky)	41 ± 11	34 ± 10
Průměrný věk začátku epilepsie (roky)	22 ± 14	18 ± 11
Frekvence záchvatů za měsíc (medián)	6	7
cIQ pre/post	101 ± 17/102 ± 15	97 ± 14/98 ± 15
ERT pre/post (medián)	22/21	22/21
FPT pre/post (medián)	13/13	14/14

Zkratky: TLE – temporální epilepsie; pre – předoperační; post – pooperační; cIQ – celkové IQ; ERT – Emotion Recognition Test; FPT – Faux Pas Test

Tabulka 4 Demografické a klinické charakteristiky souboru testovaného na prostorovou orientaci (průměr ± SD).

	Strana epilepsie (pravá/levá)	Muži (%)	Pacienti po operaci (%)	Věk (roky)	Trvání epilepsie (roky)	cIQ	vIQ	pIQ
TLE (n = 47)	22/25	62	38	34 ± 9	17 ± 1	99 ± 14	99 ± 16	97 ± 27

Zkratky: TLE – temporální epilepsie; cIQ – celkové IQ; vIQ – verbální IQ; pIQ
performační IQ

Tabulka 5 Výsledky identifikace známých tváří (recognition a pojmenování) a testování hyperfamiliarity.

	Pravostranná TLE		Levostranná TLE		Kontroly (n = 16)
	pre (n = 22)	post (n = 11)	pre (n = 15)	post (n = 13)	
Nesprávné rozpoznání známé tváře¹ (% pacientů)	5	0	0	8	0
Nesprávné pojmenování známé tváře² (% pacientů)	9	0	20	46	0
Označení neznámé tváře za známou³ (% pacientů)	27	36	13	15	0

¹ pacienti, kteří nepoznali více než jednu známou tvář

² pacienti, kteří nepojmenovali správně více než jednu známou tvář

³ pacienti, kteří označili více než jednu neznámou tvář za známou

Tabulka 6 Demografické a klinické charakteristiky a výsledky dobrých a špatných navigátorů (průměr ± SD).

	Strana epilepsie (pravá/levá)	Muži (%)	Pacienti po operaci (%)	Věk (roky)	Trvání epilepsie (roky)	Počátek vzniku epilepsie (roky)	cIQ	vIQ	pIQ
Dobří navigátoři (n = 30)	15/15	69	41	34 ± 9	15 ± 10	19 ± 11	103 ± 16	103 ± 14	100 ± 17
Špatní navigátoři (n = 17)	7/10	50	33	33 ± 8	20 ± 10	14 ± 11	92 ± 13	93 ± 12	92 ± 13
Rozdíl mezi skupinami (P hodnota)	NS	NS	NS	NS	0.035	0.005	0.003	< 0.001	0.021

Zkratky: NS – not significant; cIQ – celkové IQ; vIQ – verbální IQ; pIQ – performační IQ

PUBLIKACE V ČASOPISECH S IF

a) se vztahem k dizertační práci

1. **Kotašková J**, Marusič P. Funkční význam pólu temporálního laloku. *Cesk Slov Neurol* \$N 2010; 73/ 106(1): 68–72. IF 0,393
2. **Amlerova J**, Cavanna AE, Bradac O, Javurkova A, Marusic P. Hyperfamiliarity in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012; 24(3): 332-335, IF 2,335 (2011)
3. **Amlerova J**, Laczo J, Vlcek K, Javurkova A, Ross A, Marusic P. Risk factors for spatial memory impairment in temporal lobe epilepsy patients. V recenzním řízení.
4. **Amlerova J**, Cavanna AE, Bradac O, Javurkova A, Marusic P. Emotion recognition and social cognition impairment in temporal lobe epilepsy: clinical characteristics of patients at risk and the impact of epilepsy surgery. V recenzním řízení.

b) podpůrné

1. Kadlecová A, Laczo J, Vyhnálek M, Sheardová K, Hořínek D, **Amlerová J**, Hudeček D, Hort J. Vztah deprese a rozeznávání emocí z výrazu tváře u pacientů s mírnou kognitivní poruchou. *Cesk Slov Neurol N*, přijato k tisku. IF 0,279 (2011)
2. Varjassyová A, Hořínek D, Andel R, **Amlerova J**, Laczó J, Sheardová K, Magerová H, Holmerová I, Vyhnálek M, Bradáč O, Geda YE, Hort J. Recognition of Facial Emotional Expression in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer Disease*, in press. IF 3,745 (2011)

KAPITOLA V MONOGRAFII

Hummelová Z, Javůrková A, **Kotašková J.** Neuropsychologické vyšetření. Kapitola v:
Milan Brázdil, Jan Hadač, Petr Marusič a kol. Farmakorezistentní epilepsie, 2. vydání,
Triton, 2011. 142-152.

1. **Amlerova J**, Cavanna AE, Bradac O, Javurkova A, Marusic P. Hyperfamiliarity in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012; 24(3): 332-335, IF 2,335 (2011)



Hyperfamiliarity in patients with temporal lobe epilepsy

Jana Amlerova ^a, Andrea E. Cavanna ^{b,c}, Ondrej Bradac ^d, Alena Javurkova ^e, Petr Marusic ^{a,d,*}

^a Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

^b Department of Neuropsychiatry, BSMHFT and University of Birmingham, UK

^c Institute of Neurology, University College London, UK

^d Department of Neurosurgery, Charles University in Prague, 1st Faculty of Medicine, Central Military Hospital, Prague, Czech Republic

^e Department of Psychology, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

ARTICLE INFO

Article history:

Received 25 December 2011

Revised 27 February 2012

Accepted 6 April 2012

Available online 9 May 2012

Keywords:

Hyperfamiliarity

Face recognition

Temporal lobe epilepsy

ABSTRACT

Hyperfamiliarity is a type of paramnesia characterized by an increased feeling of familiarity to unfamiliar faces. This dysfunction has been associated with frontal and temporal lobe pathology. The study investigated hyperfamiliarity in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) by assessing their ability to recognize both familiar and unfamiliar faces. We evaluated 61 patients with pharmacoresistant TLE (33 right-sided, 28 left-sided) and 16 controls. The ability to recognize familiar faces was similar in patients and controls, although patients with left-sided TLE showed poorer performance in familiar face naming compared to both right-sided TLE patients and controls. Hyperfamiliarity was observed in a significantly higher number of patients with TLE compared to controls; in subgroup analysis, only right-sided TLE patients expressed hyperfamiliarity. Overall, patients with right-sided TLE showed more severe impairment compared to patients with left-sided TLE. It is proposed that hyperfamiliarity can be a relatively common symptom in patients with treatment-refractory TLE and right-sided focus.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Little is known about the brain mechanisms of human face recognition. Although previous research on face processing tasks found evidence for right hemisphere dominance [1,2], more recent functional neuroimaging studies, mostly positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging, suggested that both hemispheres are needed for face decoding [3,4]. Specifically, the lateral middle part of the fusiform gyrus (Brodmann Area 37) was identified as the most important area for face perception [5]. This region, which is also known as the Fusiform Face Area (FFA) [6], appears to be involved in face identification in general, whereas other face-detecting regions, such as the superior temporal sulcus, appear to be involved more specifically in processing changeable aspects of face perception, e.g., haircut, glasses etc. [7]. The connections of the FFA to other structures (especially amygdala and orbitofrontal cortex) are crucial for determining the social aspects of the identified face [8]. These regions are considered to form a common neural network for the cognitive processing of face perception, with different components being selectively activated in familiar and unfamiliar face recognition tasks [2,9]. Consequently, focal lesions affecting specific

components of this network do not appear to impair face recognition as a whole [10].

The selective inability to recognize faces, despite normal intellectual abilities, is called prosopagnosia. Patients with prosopagnosia are able to distinguish between a face and another object category, but are unable to identify familiar faces and to learn new faces [11]. Most cases of acquired prosopagnosia result from bilateral lesions involving the ventral occipito-temporal cortex [12,13]. An increased feeling of familiarity for unknown faces is called hyperfamiliarity and was first described by Kraepelin, in the 1890s, in a patient who was recovering from typhus [14]. Hyperfamiliarity is considered as a particular type of paramnesia, qualitatively different from other misidentification syndromes, such as Capgras syndrome (the pathological belief that a familiar person has been replaced by an identical-looking impostor) and Fregoli syndrome (the delusional belief that different people are in fact a single person in disguise). The major feature differentiating hyperfamiliarity from Capgras or Fregoli syndrome is the absence of concurrent psychopathology [15,16]. It has been suggested that the pathophysiological basis of hyperfamiliarity involves dysfunction within the frontal and temporal lobe networks subserving face recognition processes [17]. Moreover, over the last decade, there have been a few reports of acquired hyperfamiliarity described in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) [18–20].

Our study was developed with three aims: 1) to assess the ability of patients with treatment-refractory TLE to recognize familiar and unfamiliar faces, 2) to describe the frequency of hyperfamiliarity in patients with treatment-refractory TLE (both pre- and post-epilepsy

* Corresponding author at: Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, V Uvalu 84, Prague 5 – Motol, 150 06, Czech Republic. Fax: +420 224430875.
E-mail address: petr.marusic@fnmotol.cz (P. Marusic).

surgery), and 3) to ascertain whether hyperfamiliarity is associated with focus lateralization or any other clinical features.

2. Methods

We recruited 61 consecutive patients from a series of patients with TLE who underwent temporal lobe resection for refractory epilepsy. Pre-operative evaluation was performed in the Epilepsy Centre at the University Hospital Motol in Prague using a noninvasive protocol (neurological history/examination, routine EEG, long-term video-EEG monitoring, MRI and bilateral carotid sodium amobarbital/methohexital testing or fMRI for language). Neuropsychological testing included assessment of handedness, Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition (WAIS—III), Digit Span, Rey Auditory Verbal Learning Test, Rey–Osterrieth Complex Figure Test, Verbal and Design Fluency Test, Boston Naming Test, Beck Depression Inventory, and Eysenck Personality Questionnaire. Invasive video-EEG was performed in selected cases when deemed necessary. All the patients had a diagnosis of mesial temporal lobe epilepsy, according to electro-clinical features. Patients with atypical (bilateral or right hemisphere) speech dominance were excluded from the study. Patients were considered eligible both before (n = 37) and after epilepsy surgery (n = 24), however no patient was included twice. When both pre- and post-surgical evaluations were available, the pre-surgical one was used. The extent of resection, planned or performed, did not extend beyond temporal lobe and included at least a part of mesial temporal lobe structures in all patients. Post-surgical patients were tested at least 12 months after surgery.

The patients' clinical and demographic variables were obtained by reviewing their medical records. The following variables were collected: sex, age at examination, history of early childhood brain injury (i.e., birth trauma, head trauma, meningitis or encephalitis, and febrile seizures at the age of less than 4 years), age at epilepsy onset, seizure frequency, and presence of auras (with special attention to psychic auras including déjà vu).

The control group consisted of 16 healthy subjects – right-handed healthy volunteers without a history of neurological or psychiatric disorder. The control subjects were matched for age and IQ level to patients. The study was approved by the Institutional Ethics Committee, and all participants signed an informed consent prior to enrollment. Standardized neuropsychological assessment was performed in all patients and controls. Patients with a very low IQ level (less than 65 points on full scale IQ) were excluded from the study to rule out widespread cognitive deficit. Patients who had a seizure within 24 h before testing were not assessed and were scheduled for another date.

The experimental protocol consisted of the administration of the Famous Face Recognition Test, which assesses the ability to distinguish between familiar (famous) and unfamiliar faces. This test comprises 20 black and white photographs presenting the faces of 10 familiar and 10 unfamiliar persons. The familiar faces included men and women who are well-known in the Czech Republic as television or film entertainers, political figures or athletes. The unfamiliar persons were matched by age, sex, and ethnicity. All photographs were front view and 10 × 13 cm large. The participants were asked to decide if the person's face in each photograph was familiar or not. If the face was labeled as familiar, participants were asked to provide the full name of the person. Only spontaneous answers elicited without any cues were counted as correct naming. When the participants labeled the unfamiliar face as familiar, they were encouraged to describe the person in more detail and to recall the name of the familiar person to exclude false positivity caused by guessing. Based on the control group performance, all patients who classified more than one unfamiliar person as familiar were scored positive for hyperfamiliarity.

We compared the results of: 1) all patients (n = 61) versus controls (n = 16); 2) pre-surgical patients (n = 37) versus post-surgical patients (n = 24); 3) patients with left-sided focus (n = 28) versus controls, and patients with right-sided focus (n = 33) versus controls; and 4) patients with left-sided focus (n = 28) versus patients with right-sided focus (n = 33). The occurrence of hyperfamiliarity was correlated to demographic and clinical characteristics. Due to non-normality of the hyperfamiliarity data, the non-parametric Mann-Whitney U test (two-tailed) was used for comparison of continuous or ordinal variables between groups. Fisher exact test was used for comparison of categorical data. p Values < 0.05 were regarded as statistically significant. Spearman's Rank Correlation Coefficient was applied to assess for correlations between ordinal variables.

3. Results

The patients' clinical and demographic variables are presented in Table 1.

With regard to the task involving recognition of familiar faces, 2/61 patients with treatment-refractory TLE did not recognize more than one familiar face (1/33 right-sided and 1/28 left-sided), while controls recognized all familiar faces or missed only once (Table 2). According to the statistical analyses, there was no significant difference in recognition of familiar faces between patients and controls or left-sided and right-sided TLE patients and controls or left-sided and right-sided TLE patients. Surgery did not influence familiar face recognition (1/37 pre- and 1/24 post-surgery). Likewise, 12/61 patients with treatment-refractory TLE did not name more than one familiar face (2/33 right-sided and 10/28 left-sided), controls were able to name all familiar faces or missed only once (Table 2). Left-sided TLE patients were significantly impaired in naming of familiar faces compared to both right-sided TLE patients (p = 0.008) and controls (p = 0.008). Naming deficit in left TLE patients was independent of epilepsy surgery (3/15 pre- and 7/13 post-surgery).

Increased misidentification of unfamiliar faces (hyperfamiliarity) was observed more frequently in the group of patients with TLE (14/61; 10/33 right-sided and 4/28 left-sided) compared to controls (0/16; p = 0.034) (Table 2). In subgroup analysis, only right-sided patients expressed hyperfamiliarity in comparison with controls (p = 0.020). Also, more severe impairment (three or more unfamiliar faces misidentified) was observed in right-sided TLE patients (8/33) compared to left-sided TLE patients (0/28; p = 0.006) (Fig. 1). There was no difference in the prevalence of hyperfamiliarity between pre- (8/37) and post-surgical patients (6/24).

Table 1
Demographic and clinical characteristics of the study sample.

	Right TLE		Left TLE		Controls (n = 16)
	Pre (n = 22)	Post (n = 11)	Pre (n = 15)	Post (n = 13)	
Male gender (%)	50	100	47	46	31
Mean age	41	38	33	34	32
Range (yrs)	19–64	25–49	24–55	24–51	20–55
Febrile seizures (% of pts.)	14	27	27	46	–
Meningoencephalitis (% of pts.)	9	9	7	8	–
Mean age at epilepsy onset	23	20	16	12	–
Range (yrs)	1–50	3–40	3–44	2–32	–
Seizure frequency (mean/range per month)	1–30	0–4	1–30	0–8	–
Déjà vu (% of pts.)	5	18	27	31	–
Psychic aura (% of pts.)	27	46	32	55	–
FSIQ	96	98	96	95	106
(mean score/range)	74–127	84–124	78–124	75–133	83–127

Abbreviations: TLE – temporal lobe epilepsy; pre – pre-surgical; post – post-surgical; FSIQ – full scale IQ.

Table 2
Results on familiar face identification (recognition and naming) and hyperfamiliarity testing.

	Right TLE		Left TLE		Controls (n = 10)
	Pre (n = 22)	Post (n = 11)	Pre (n = 15)	Post (n = 13)	
Incorrect recognition of familiar faces ^a (% of pts)	5	0	0	8	0
Incorrect naming of familiar faces ^b (% of pts)	9	0	20	46	0
Familiar responses to unfamiliar faces ^c (% of pts)	27	36	13	15	0

^a Patients who did not recognize more than one familiar face.

^b Patients who did not name correctly more than one recognized familiar face.

^c Patients who misidentified more than one non-familiar face as familiar.

No significant difference in expressing hyperfamiliarity was found in patients with childhood history of febrile seizures/meningoencephalitis or with the presence of psychic aura including déjà vu. Finally, we found no correlation between hyperfamiliarity and seizure frequency, or neuropsychological/neuropsychiatric measures.

4. Discussion

In this study, we set out to systematically evaluate familiar face identification and hyperfamiliarity in pre- and post-surgical patients with TLE. We found that familiar face identification did not differ between patients with TLE and healthy controls. The group of patients with left-sided TLE showed a degree of naming deficit, which did not deteriorate after temporal lobe resection. In a recent study by Glosser et al., impairment of familiar face identification was observed in right-sided TLE patients after temporal resection, along with the impairment of naming in post-surgical left TLE patients [1]. However, in this study, surgical patients underwent more extensive removal of the lateral temporal cortex compared to our study (5 to 5.5 cm from the temporal tip in the non-dominant hemisphere and 4.5 to 5 cm in the dominant hemisphere). This could explain the different results, as in our clinical sample, the extent of resection in the lateral neocortex was tailored according to the results of the pre-surgical evaluation and was often smaller than in standard resections. Our study was also characterized by a slightly different methodology, as the set of familiar faces was based on ten famous people from the Czech Republic only. In the study by Glosser et al., twenty pictures of world-famous people were used, so it could have been more difficult to recognize and to name them. Our findings are in line with the results of a study by Rajimehr et al., who analyzed responses to face stimuli using fMRI and found that an analogous activation of the anterior temporal pole with no hemispherical lateralization is responsible for face detection and familiarity judging [21]. This suggests that

bihemispheric representation can prevent from a major impairment of face detection in unilateral lesion.

We found evidence of hyperfamiliarity in 14/61 patients with TLE, both pre- and post-surgery. This finding is significant, considering that none of the controls showed symptoms of hyperfamiliarity. In recent years, there have been a few case reports of patients with TLE presenting with hyperfamiliarity. Some authors suggested that hyperfamiliarity can result from relative hyperactivity of the non-dominant temporal lobe in patients with left temporal lobe lesions [18–20]. According to this model, impaired identification of unique facial features from the left hemisphere, coupled with excessive activity within the right hemisphere pathways that link individual faces with emotional and personal meaning, can lead to an overall perception of spurious familiarity. The second theory postulates that hyperfamiliarity is caused by loss of control over the left temporal lobe in patients with right-sided lesions: right hemisphere dysfunction impairs self-monitoring, and loss of inhibition over the left hemisphere may lead to erroneous face identification, referred to as “left-sided delusion” [15].

In our study, only right-sided TLE patients expressed hyperfamiliarity in subgroup analysis. According to a recent review by Gainotti, right hemisphere lesions could lead to false recognitions by favoring identification based on the presence of focal facial features, rather than on the overall facial configuration [17]. Moreover, dysfunction of the right prefrontal areas seems to play an important role in false recognitions of unfamiliar faces due to an executive defect, hampering the correction of errors. Individuals with unilateral TLE have a confined epileptogenic zone within the limbic network; however, widespread structural and functional abnormalities exist outside this region, leading to well-recognized deficits in executive functions [22,23]. This could explain why only some of our right-sided TLE patients expressed hyperfamiliarity: probably those with more severe frontal lobe dysfunction. Finally, there were also four left-sided TLE patients expressing hyperfamiliarity, suggesting that wider networks can contribute to this phenomenon.

The tendency to increase labeling of unfamiliar faces as familiar did not correlate with any other clinical characteristics in this subgroup of TLE patients, including déjà vu or déjà vécu experiences as part of psychic auras. We focused on this relation as the findings of a recent study suggested an association between hyperfamiliarity and déjà vu or déjà vécu experiences [20].

In our group of patients, face perception itself was not impaired as patients identified familiar faces correctly in comparison with healthy controls. Therefore, our findings support the theory that the neuronal networks for detecting faces, for labeling them as familiar, and for retrieving specific contextual or related details are activated in different patterns [5,24].

Interestingly, we observed hyperfamiliarity in patients who were more than 1 year seizure free after surgery, although previous reports described increased feeling of familiarity mainly as a post-ictal symptom lasting seconds to minutes after acute symptomatic seizures [19,25]. This suggests that impairment of correct face recognition is a chronic symptom and could be one of the reasons underlying social difficulties and adaptation problems that are commonly reported by patients with refractory partial epilepsy [26].

This study had several limitations. The group of patients was relatively small and heterogeneous, as both pre- and post-surgery patients were included with a wide age range (19 to 64 years), plus variable seizure frequency and duration. However, we did not find any correlation between these variables and performances at face recognition tasks. Finally, the full scale IQ level of patients ranged between 65 and 134; again, this variable did not appear to influence hyperfamiliarity. Thus, the findings of our exploratory study prompt further research aimed at better characterizing the neural underpinnings and clinical implications of hyperfamiliarity across larger samples of patients with TLE.

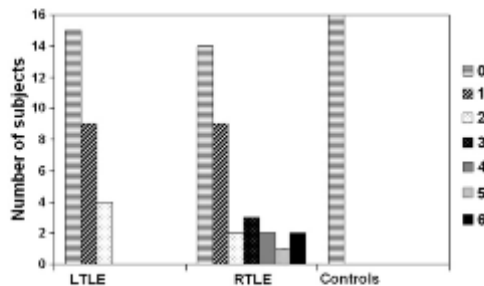


Fig. 1. Number of false responses to unfamiliar faces in patients and controls. Abbreviations: LTLE = left temporal lobe epilepsy, RTLE = right temporal lobe epilepsy.

Acknowledgments

This work was supported by grant projects IGA MZCR NT/11536-5 and GAUK 200 084/999.

References

- [1] Glosser G, Salvucci AE, Chiaravalloti ND. Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003;61:81–8.
- [2] Leveroni CL, Seidenberg M, Mayer AR, Mead LA, Binder JR, Rao SM. Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *J Neurosci* 2000;20:878–80.
- [3] Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci* 2000;4:267–78.
- [4] Griffith HR, Richardson E, Pyzalski RW, et al. Memory for famous faces and the temporal pole: functional imaging findings in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9:173–80.
- [5] Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 2000;4:223–33.
- [6] Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 1997;17:4302–11.
- [7] Hoffman EA, Haxby JV. Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat Neurosci* 2000;3:80–4.
- [8] Haxby JV, Ungerleider LG, Horwitz B, Maisog JM, Rapoport SI, Grady CL. Face encoding and recognition in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:922–7.
- [9] Sergent J, Ohta S, MacDonald B. Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain* 1992;115(Pt 1):15–30.
- [10] Heywood CA, Cowey A. The role of the 'face-cell' area in the discrimination and recognition of faces by monkeys. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1992;335:31–7 discussion 37–8.
- [11] Tranel D, Damasio AR. Knowledge without awareness: an autonomic index of facial recognition by prosopagnosics. *Science* 1985;228:1453–4.
- [12] Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen GW. Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology* 1982;32:331–41.
- [13] Benton AL, Van Allen MW. Prosopagnosia and facial discrimination. *J Neurol Sci* 1972;15:167–72.
- [14] Murai T, Kubota Y, Sengoku A. Unknown people believed to be known: the 'assoziierende Erinnerungs- Fälschungen' by Kraepelin. *Psychopathology* 2000;33:52–4.
- [15] Devinsky O. Delusional misidentifications and duplications: right brain lesions, left brain delusions. *Neurology* 2009;72:80–7.
- [16] Walther S, Federspiel A, Horn H, et al. Performance during face processing differentiates schizophrenia patients with delusional misidentifications. *Psychopathology* 2010;43:127–30.
- [17] Gainotti G. Face familiarity feelings, the right temporal lobe and the possible underlying neural mechanisms. *Brain Res Rev* 2007;50:214–35.
- [18] Vuilleumier P, Mohr C, Valenza N, Wetzell C, Landis T. Hyperfamiliarity for unknown faces after left lateral temporo-occipital venous infarction: a double dissociation with prosopagnosia. *Brain* 2003;126:889–907.
- [19] Michelucci R, Riguzzi P, Rubboli G, et al. Postictal hyperfamiliarity for unknown faces. *Epilepsy Behav* 2010;19:518–21.
- [20] Devinsky O, Davachi L, Santucci C, Quinn BT, Staresina BP, Thesen T. Hyperfamiliarity for faces. *Neurology* 2010;74:970–4.
- [21] Rajimehr R, Young JC, Tootell RB. An anterior temporal face patch in human cortex, predicted by macaque maps. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1995–2000.
- [22] Bernasconi N, Duchesne S, Janke A, Lerch J, Collins DL, Bernasconi A. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2004;23:717–23.
- [23] Hermann B, Seidenberg M. Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: effects of nociferous cortex versus hippocampal pathology. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995;17:809–19.
- [24] Quiroga RG, Reddy I, Kreiman G, Koch C, Fried I. Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature* 2005;435:1102–7.
- [25] Bujarski K, Sperling MR. Post-ictal hyperfamiliarity syndrome in focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13:567–9.
- [26] Ellis N, Upton D, Thompson P. Epilepsy and the family: a review of current literature. *Seizure* 2000;9:22–30.

2. **Amlerova J**, Laczó J, Vlček K, Javůrková A, Ross A, Marusic P. Risk factors for spatial memory impairment in temporal lobe epilepsy patients. V recenzním řízení.

Risk factors for spatial memory impairment in temporal lobe epilepsy patients.

Jana Amlerova^a, Jan Laczko^{ab}, Kamil Vlcek^{b,c}, Alena Javurkova^d, Ross Andel^{b,e}, Petr Marusic^a

^a Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

^b International Clinical Research Center, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

^c Department of Neurophysiology of Memory, Institute of Physiology Academy of Sciences of the Czech Republic v.v.i., Prague, Czech Republic

^d Department of Psychology, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

^e School of Aging Studies, University of South Florida, Tampa, Florida, USA

Corresponding author: Petr Marusic
Department of Neurology, Charles University in Prague,
2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol
V Uvalu 84, Prague 5 – Motol, 150 06
Czech Republic
petr.marusic@fnmotol.cz
tel.: +420 224436812, fax: +420 224436875

Abstract

At present, the risk factors for world-centered (allocentric) navigation impairment in temporal lobe epilepsy (TLE) patients are not known. There is some evidence on the importance of the right hippocampus but other clinical features have not been investigated yet. In this study, we used an experimental human equivalent to the Morris Water Maze to examine spatial navigation performance in patients with refractory unilateral TLE. We included 47 left speech dominant patients (25 right-sided; 22 left-sided). The aim of our study was to identify clinical and demographic characteristics of TLE patients who failed in allocentric spatial memory tests.

Our results demonstrate that poor spatial navigation is significantly associated with younger age at epilepsy onset, longer disease duration and lower intelligence level. Allocentric navigation in TLE patients was impaired irrespective of epilepsy lateralization. Good and poor navigators did not differ in their age, gender or pre/postoperative status.

This study provides evidence on two important mechanisms that contribute to allocentric navigation. First, intact function of both mesial temporal lobe structures is needed and could be impaired by long-lasting epilepsy. Secondly, hippocampus-independent, general cognitive abilities are involved that are probably influenced by early epilepsy onset as a developmental hindrance to proper navigation performance.

Key words: spatial navigation; spatial memory; temporal lobe epilepsy; epilepsy onset; epilepsy duration; intelligence level

Abbreviations: TLE – temporal lobe epilepsy; FSIQ – full scale IQ; VIQ – verbal IQ; PIQ – performance IQ

1. Introduction

Spatial memory is a cognitive ability with an important impact on everyday life. Two basic strategies for spatial navigation – egocentric and allocentric – have been described [1].

Using the egocentric strategy, individuals determine the position of targets in an environment relative to their body and independently of distant landmarks. Using the allocentric strategy, landmarks and their spatial relationship to the target are used to create a cognitive map of the environment [2, 3]. Egocentric navigation is localized extra-temporally, in the parietal cortex and in the striatum [4, 5], while the allocentric navigation is controlled by the mesial temporal lobe structures, especially the hippocampus, parahippocampus and adjacent regions [6, 7]. A human equivalent to the Morris Water Maze has been found to reliably differentiate between the egocentric and allocentric components of spatial navigation [8, 9].

Patients with temporal lobe epilepsy (TLE), more frequently those with right-sided epilepsy, were found to have impaired allocentric navigation [6, 10-12]. However, recent studies have indicated that cooperation of both temporal regions is required for successful spatial navigation and that left-sided TLE patients may also be impaired [13-16].

We used the Hidden Goal Task, a human equivalent to the Morris Water Maze, in a large series of refractory unilateral TLE patients. The aim of our study was to identify demographic and clinical characteristics of TLE patients associated with allocentric spatial memory impairment.

2. Methods

2.1. Participants

We recruited 47 patients with TLE (25 right-sided; 22 left-sided) who underwent temporal lobe resection for refractory epilepsy. Pre-operative evaluation was performed at the Epilepsy Centre, University Hospital Motol in Prague using a noninvasive protocol – neurological

history/examination, routine EEG, long-term video-EEG monitoring, MRI, neuropsychological testing and bilateral carotid sodium amobarbital/methohexital testing or fMRI for language. According to electro-clinical findings, all patients had a diagnosis of unilateral mesial temporal lobe epilepsy and all were left-speech dominant. Both pre- (n = 29) and post-epilepsy surgery (n = 18) patients were considered eligible, whereas no patient was included twice. When both pre and post-surgical evaluations were available (n = 7), the pre-surgical one was used. Resections did not extend beyond temporal lobe and included at least a part of mesial temporal lobe structures in all the patients. Post-surgical patients were tested at least twelve months after surgery. Patients who had a seizure within 24 hours prior to testing were not assessed and were rescheduled for another date. Clinical and demographic variables were obtained from patients' medical records.

A control group (n = 10) – right-handed healthy volunteers without a history of neurological or psychiatric disorder - was used to set a cut-off between good and poor navigators. The study was approved by the institutional ethics committee and all the participants signed an informed consent prior to enrolment.

2.2. Experimental setting

The Hidden Goal Task, a human equivalent to the Morris Water Maze, was designed to differentiate between the two strategies for spatial navigation, allocentric and egocentric, in a real world environment. The testing was performed in a completely closed cylindrical arena; 2.8 m in diameter and 2.9 m in height. A red circle, representing the target, was projected on the floor inside the arena. The testing procedures were described in detail elsewhere [8, 9, 17].

2.3. Testing of spatial navigation

In three different subtasks, the participants were required to locate an invisible goal using either their starting position or two distal navigation cues (Figure 1). Each participant was asked to move with a standing pole from the start directly to the supposed target. The first allocentric-egocentric subtask was used as a training phase and the aim was to locate the target using its spatial relationship with both, the starting position and the two distal navigation cues. In the following, egocentric, subtask the subject could only use the starting position to locate the target, as no distal navigation cues were displayed. The correct goal position was shown to the subject before the first trial. In the allocentric subtask, the subject could only use the two distal navigation cues at the arena's perimeter for navigation, as the starting position was unrelated to the position of the target. Each subtask consisted of eight trials. The relative positions of the target, the starting position and the two navigation cues were stable across all trials. The correct position of the target, demonstrating its relationship to the starting position and to the navigation cues, was shown after each trial in each subtask to facilitate learning. There was no time limit for the target allocation. The distance between the participant's final position and the correct target location, measured in centimeters (called *estimate error*), was used in the statistical analysis as a measure of navigational accuracy. Further analysis only used the results from allocentric subtask since recent studies suggest that egocentric navigation remains unimpaired in TLE patients [4, 18].

2.4. Differentiating good and poor navigators

Patients were classified as poor navigators if their mean distance estimate error on the eight trials of the allocentric subtask exceeded the mean estimate error in the control group by at least 2 SD.

2.5. Statistical analysis

The Student's t-test was used to evaluate the mean differences between good and poor TLE navigators in age, full scale IQ (FSIQ), verbal IQ (VIQ), performance IQ (PIQ), age of epilepsy onset and duration of epilepsy. The χ^2 test evaluated differences in gender between pre/postoperative patients and lateralization of epilepsy. The significance level was set at two-tailed 0.05. All analyses were performed using SPSS 13.0 for Windows.

3. Results

Demographic and clinical characteristics of the TLE group are presented in Table 1. In the allocentric subtask, we first examined the distance distributions for outliers at the level of individual trials (eight trials in allocentric subtask) as extremely long distances most likely represented various sources of measurement error (e.g. lack of concentration, distraction). To reduce bias due to outliers, we computed the mean and standard deviation for the allocentric subtask and removed any trials that exceeded the mean by three or more SD. On average, 4.6 % of responses per participant were removed.

The differences in clinical and demographic variables between good (n = 30) and poor (n = 17) navigators within the TLE patient group were further analyzed (see Table 2). Poor navigators differed from good navigators in earlier age of epilepsy onset (p = 0.005), longer duration of epilepsy (p = 0.035) and lower IQ scores (FSIQ p = 0.003; VIQ p < 0.001; PIQ p = 0.021). Good and poor navigators did not differ in their age, gender, and pre/postoperative status. Lateralization of epilepsy did not influence allocentric navigation results (p = 0.769).

4. Discussion

We investigated the differences in clinical and demographic characteristics between good and poor navigators to identify TLE patients who might be at a risk of spatial memory impairment. In our group of TLE patients, poor navigators had a lower IQ compared to good

navigators but were also younger at epilepsy onset and had longer duration of the disease. Impairment of spatial navigation can, therefore, be explained by an early onset of epilepsy and loss of specific temporal lobe memory functions associated with long-term epilepsy, i.e. the same developmental hindrances that lead to lower IQ [19, 20].

There was no difference in the pre/postoperative status between good and poor navigators, indicating that epilepsy surgery within the temporal lobe was unlikely to affect spatial navigation performance. This result differs from previous studies that found spatial navigation impairment to be associated with temporal surgery and with a resection within the right temporal lobe specifically [18, 21]. However, these investigations included patients after surgery only and did not compare results before and after a resection. Longitudinal data are required to thoroughly assess possible impact of epilepsy surgery.

We did not find a significant difference in spatial memory performance with respect to epilepsy lateralization. This is in agreement with recent studies that proved that spatial navigation requires cooperation of both temporal lobes [13-16].

This study has several limitations, all attributable to the sample heterogeneity. Both pre and post-surgery patients were included and there was wide age range (18 to 55 years). However, the distribution of pre/post-surgical patients was well-balanced between good and poor navigator groups and there were no significant age differences between the groups.

In summary, we evaluated spatial navigation in refractory TLE patients. We found that the risk factors for spatial memory impairment include lower intelligence, lower age at epilepsy onset and longer duration of the disease. Epilepsy lateralization did not influence spatial memory performance and epilepsy surgery did not lead to further decline of this function in our set of TLE patients. Spatial memory impairment may contribute to difficulties of everyday life experienced by TLE patients but may be missed by standard neuropsychological

testing. Cognitive training focused on spatial memory tasks should be considered in poor navigators.

Acknowledgements

This research was supported by the following grants: GAUK 200 084/999, grant No. 309/09/1053 from the Grant Agency of the Czech Republic, Project FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) from the European Regional Development Fund and research project No. AV0Z50110509. The authors would like to thank Dr. D. Engova and Dr. P. Jiruska for their help and advice.

References

- [1] Iaria G, Petrides M, Dagher A, Pike B, Bohbot VD. Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *J Neurosci* 2003;23: 5945-52.
- [2] Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982;297: 681-3.
- [3] O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 1971;34: 171-5.
- [4] Weniger G, Ruhleder M, Wolf S, Lange C, Irle E. Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions. *Neuropsychologia* 2009;47: 59-69.
- [5] Wiener SI. Spatial and behavioral correlates of striatal neurons in rats performing a self-initiated navigation task. *J Neurosci* 1993;13: 3802-17.
- [6] Bohbot VD, Kalina M, Stepankova K, Spackova N, Petrides M, Nadel L. Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia* 1998;36: 1217-38.
- [7] Bohbot VD, Iaria G, Petrides M. Hippocampal function and spatial memory: evidence from functional neuroimaging in healthy participants and performance of patients with medial temporal lobe resections. *Neuropsychology* 2004;18: 418-25.
- [8] Hort J, Laczó J, Vyhnalek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104: 4042-7.
- [9] Kalova E, Vlcek K, Jarolimova E, Bures J. Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behav Brain Res* 2005;159: 175-86.
- [10] Stepankova K, Fenton AA, Pastalkova E, Kalina M, Bohbot VD. Object-location memory impairment in patients with thermal lesions to the right or left hippocampus. *Neuropsychologia* 2004;42: 1017-28.
- [11] Spiers HJ, Burgess N, Maguire EA, Baxendale SA, Hartley T, Thompson PJ, O'Keefe J. Unilateral temporal lobectomy patients show lateralized topographical and episodic memory deficits in a virtual town. *Brain* 2001;124: 2476-89.
- [12] Bohbot VD, Jech R, Ruzicka E, Nadel L, Kalina M, Stepankova K, Bures J. Rat spatial memory tasks adapted for humans: characterization in subjects with intact brain and subjects with selective medial temporal lobe thermal lesions. *Physiol Res* 2002;51 Suppl 1: S49-65.
- [13] Astur RS, Taylor LB, Mamelak AN, Philpott L, Sutherland RJ. Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behav Brain Res* 2002;132: 77-84.
- [14] Canovas R, Leon I, Serrano P, Roldan MD, Cimadevilla JM. Spatial navigation impairment in patients with refractory temporal lobe epilepsy: evidence from a new virtual reality-based task. *Epilepsy Behav* 2011;22: 364-9.
- [15] Glikmann-Johnston Y, Saling MM, Chen J, Cooper KA, Beare RJ, Reutens DC. Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain* 2008;131: 3006-18.
- [16] Maguire EA, Burke T, Phillips J, Staunton H. Topographical disorientation following unilateral temporal lobe lesions in humans. *Neuropsychologia* 1996;34: 993-1001.
- [17] Laczó J, Vlcek K, Vyhnalek M, Vajnerova O, Ort M, Holmerova I, Tolar M, Andel R, Bojar M, Hort J. Spatial navigation testing discriminates two types of amnesic mild cognitive impairment. *Behav Brain Res* 2009;202: 252-9.

- [18] Feigenbaum JD, Morris RG. Allocentric versus egocentric spatial memory after unilateral temporal lobectomy in humans. *Neuropsychology* 2004;18: 462-72.
- [19] Cormack F, Cross JH, Isaacs E, Harkness W, Wright I, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007;48: 201-4.
- [20] Kaaden S, Helmstaedter C. Age at onset of epilepsy as a determinant of intellectual impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;15: 213-7.
- [21] Barkas LJ, Henderson JL, Hamilton DA, Redhead ES, Gray WP. Selective temporal resections and spatial memory impairment: cue dependent lateralization effects. *Behav Brain Res* 2010;208: 535-44.

Table

Amlerova et al.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study sample (mean \pm SD).

	Epilepsy lateralization (left/right)	Male gender (%)	Postsurgical patients (%)	Age (years)	Epilepsy duration (years)	FSIQ score	VIQ score	PIQ score
TLE (n = 47)	22/25	62	38	34 \pm 9	17 \pm 1	99 \pm 14	99 \pm 16	97 \pm 27

Abbreviations: TLE – temporal lobe epilepsy; FSIQ – Full Scale IQ; VIQ – verbal IQ; PIQ – performance IQ

Table 2. Demographic and clinical characteristics of good and poor navigators (mean \pm SD).

	Side of epilepsy (left/right)	Male gender (%)	Postsurgical patients (%)	Age (years)	Epilepsy duration (years)	Epilepsy onset (years)	FSIQ score	VIQ score	PIQ score
Good navigators (n = 30)	15/15	69	41	34 \pm 9	15 \pm 10	19 \pm 11	103 \pm 16	103 \pm 14	100 \pm 17
Poor navigators (n = 17)	7/10	50	33	33 \pm 8	20 \pm 10	14 \pm 11	92 \pm 13	93 \pm 12	92 \pm 13
Between-group differences (<i>P</i> value)	NS	NS	NS	NS	0.035	0.005	0.003	< 0.001	0.021

Abbreviations: NS – not significant; FSIQ – Full Scale IQ; VIQ – verbal IQ; PIQ – performance IQ

Figure 1
[Click here to download high resolution image](#)

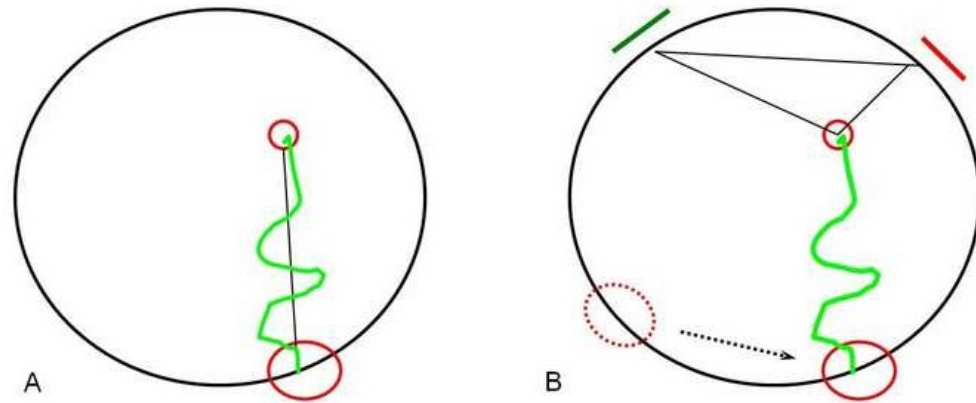


Figure Caption

Figure 1. Egocentric (A) and allocentric (B) navigation.

In the egocentric subtask, the subject may only use the starting position to locate the target as no distal navigation cues are displayed. In the allocentric subtask, the subject may only use the two distal navigation cues at the arena's perimeter for navigation as the starting position is unrelated to the position of the target.

3. **Amlerova J**, Cavanna AE, Bradac O, Javurkova A, Marusic P. Emotion recognition and social cognition impairment in temporal lobe epilepsy: clinical characteristics of patients at risk and the impact of epilepsy surgery. V recenzním řízení.

Emotion recognition and social cognition impairment in temporal lobe epilepsy: clinical characteristics of patients at risk and impact of epilepsy surgery

Jana Amlerova ¹, Andrea E. Cavanna ^{2,3}, Ondrej Bradac ⁴, Alena Javurkova ⁵, Petr Marusic ^{1,4}

¹ Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

² Department of Neuropsychiatry, BSMHFT and University of Birmingham, UK

³ Institute of Neurology, University College London, UK

⁴ Department of Neurosurgery, Charles University in Prague, 1st Faculty of Medicine, Central Military Hospital, Prague, Czech Republic

⁵ Department of Psychology, University Hospital Motol, Prague, Czech Republic

Corresponding author: Petr Marusic
Department of Neurology, Charles University in Prague,
2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol
V Uvalu 84, Prague 5 – Motol, 150 06, Czech Republic
petr.marusic@fnmotol.cz
tel.: +420 224436812, fax: +420 224436875

Running title: Emotion and social cognition in TLE

Key words: temporal lobe epilepsy; emotion recognition; social cognition; epilepsy surgery; seizures.

Number of text pages: 13

Number of words: 3036

Number of tables: 2

Proposed size of tables: less than 1 journal page

Summary

Purpose: The cognitive abilities to identify facial expression from another person's face and to attribute mental states to others are known to be connected with preserved function of the temporal lobes. In the present study, we set out to systematically evaluate emotion recognition and social cognition in pre- and post-surgical patients with unilateral refractory temporal lobe epilepsy (TLE), including both cross-sectional and longitudinal data. The aim of our study was to identify the main risk factors for impairment in these functions and to investigate the possible effects of temporal lobe epilepsy surgery.

Methods: We recruited 74 patients with TLE for cross-sectional data analysis (37 with right-sided and 37 with left-sided TLE) and a subset of 30 patients for longitudinal data analysis (14 right-sided and 16 left-sided), plus 20 healthy controls. Besides standard neuropsychological assessment, we administered an analogue of the Ekman and Friesen test and the Faux Pas Test to assess emotion recognition and social cognition, respectively.

Key findings: Both emotion recognition and social cognition were impaired in patients with TLE, irrespective of the focus side, compared to healthy controls. The performance in both tests was strongly dependent on the intelligence level. Moreover, impairment in Faux Pas Test was influenced by age at epilepsy onset, disease duration and history of childhood brain injury. We did not find any difference between the performance of patients with TLE before and after surgery either in cross-sectional or in longitudinal group analyses. Although individual patients showed a significant improvement or decline after surgery, no clinical or demographic characteristics were significantly associated with these changes.

Significance: The main risk factors for emotion recognition and social cognition impairment were identified. Beyond intelligence level, earlier age at epilepsy onset, longer disease duration and history of early childhood brain injury predict social cognition problems in patients with TLE. Epilepsy surgery within temporal lobe seems to have neutral effect on patients' performances in both domains. However there are few individual patients who appear to be at risk for postoperative decline, even when seizure freedom is achieved following epilepsy surgery.

Key words: temporal lobe epilepsy; emotion recognition; social cognition; epilepsy surgery; seizures.

1. Introduction

Human social behavior is a high-level cognitive feature based on complex interpersonal interactions. One of the most important abilities is to recognize emotions from another person's face and to make judgments about others' mental states. These processes are tightly connected: any disruption of emotional processing will cause changes in judgment about others' mental states because this ability (called theory of mind) can be affected by emotional states (Olson et al. 2007). It has been suggested that the core system for both cognitive domains is located within the temporal lobes (van der Meer et al. 2011). The first empirical study to provide evidence about the importance of temporal regions on emotion recognition and social behavior comes from Klüver and Bucy. The bilateral removal of temporal lobes in monkeys evoked typical changes in social cognition – visual agnosia, decreased fear, tameness, hypersexuality, hyperorality and social withdrawal (Klüver and Bucy 1939). The emotion recognition from inspection of a person's face depends mainly on mesial temporal structures and the importance of the amygdala has been consistently highlighted. For example, normal development of the amygdala has been shown to be essential for adequate fear recognition (Meletti et al. 2003b). This idea was supported by a recent study of children with early-onset temporal lobe epilepsy (TLE), in which emotion recognition deficit was found to be present since infancy and adolescence (Golouboff et al. 2008). The amygdala also appears to mediate the connection between the perceptual representation of faces expressing emotions and the conceptual knowledge of what these emotions mean (Meletti et al. 2009). There is more controversy about the lateralization of this function: despite the traditional idea that points into non-dominant temporal lobe (Meletti et al. 2009; Meletti et al. 2003a), there is evidence from fMRI studies that cooperation of both temporal lobes is essential (Killgore and Yurgelun-Todd 2007).

The neuronal network underlying social cognition and judgment is more complex. Imaging studies have shown the involvement of a widespread network of prefrontal and mesolimbic brain structures (Vollm et al. 2006). Clinical studies reported impairment in social cognition in patients with bilateral amygdala damage (Stone et al. 2003), and the amygdala was also shown to be essential for the acquisition of theory of mind abilities in childhood (Shaw et al. 2004). Overall, the non-dominant temporal lobe seems to play a pivotal role in social behavior (Schacher et al. 2006).

In our study, an experimental neuropsychological protocol including the Emotion Recognition Test (ERT) and Faux Pas Test (FPT) was used to evaluate emotion recognition and social cognition in a group of patients with unilateral, refractory TLE. Specifically, our study was set up with three aims: 1) to assess the performance of patients with refractory TLE in emotion recognition and social cognition compared to healthy controls; 2) to ascertain whether the emotion recognition and social cognition impairment is associated with epilepsy lateralization or other clinical characteristics; 3) to investigate the influence of epilepsy surgery on performance of emotion recognition and social cognition in patients with TLE.

2. Methods

We recruited 74 left-speech dominant patients with TLE who were investigated before or after temporal lobe resection for refractory epilepsy. Pre-operative assessments were performed at the Epilepsy Centre at the University Hospital Motol in Prague using a noninvasive protocol (neurological history/examination, routine EEG, long-term video-EEG monitoring, MRI, and bilateral carotid sodium amobarbital/methohexital testing or fMRI for language). Neuropsychological testing included assessment of handedness, Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition (WAIS-III), Digit Span, Rey Auditory Verbal Learning Test, Rey-Osterrieth Complex Figure Test, Verbal and Design Fluency Test, Boston Naming Test,

Beck Depression Inventory and Eysenck Personality Questionnaire. Invasive video-EEG was performed in selected cases when deemed necessary. All the patients had a diagnosis of unilateral mesial temporal lobe epilepsy according to electro-clinical features. Patients with atypical (bilateral or right hemisphere) speech dominance were excluded from the study. Patients were considered eligible both before ($n = 46$) and after epilepsy surgery ($n = 28$) for the cross-sectional data analysis, however no patient was included twice. When both pre- and postsurgical evaluations were available, the presurgical one was used. Postsurgical patients were tested at least twelve months after surgery. The extent of resection, planned or performed, did not extend beyond temporal lobe and included at least part of mesial temporal lobe structures in all patients. Both pre- and postsurgical longitudinal data for the same patient were available in 30 cases.

The patients' clinical and demographic variables were obtained by review of their medical records. The following variables were collected: sex, age at examination, history of early childhood brain injury (i.e. birth trauma, head trauma, meningitis or encephalitis, febrile seizures at the age of less than 4 years), age at epilepsy onset and seizure frequency. The control group consisted of 20 healthy subjects – right-handed healthy volunteers without a history of neurological or psychiatric disorder. The study was approved by the institutional ethics committee and all participants signed an informed consent prior to enrolment. Standardized neuropsychological assessment was performed in all patients and controls. Patients with markedly low full-scale IQ level (FSIQ less than 65 points on full-scale IQ) were excluded from the study to rule out widespread cognitive impairment. Patients who had a seizure within 24 hours before testing were not assessed and were re-scheduled.

2.1. The experimental neuropsychological protocol

The ERT was inspired by the Ekman and Friesen series of facial expressions, consisting of 25 photographs of five emotion face expressions: happiness, fear, sadness, disgust and anger.

The facial expression for surprise was excluded because it has been shown that this expression is often mistaken for fear (Rapesak et al. 2000). There were verbal descriptions for each emotion below the photograph (the sequence of descriptions was changeable to exclude learning phenomenon). Each participant was instructed to choose one description for the emotion shown by the facial expression on the photograph. The maximum score was 25 points. Correct answers were not provided and there was no time limit to accomplish the task. The short version of the FPT was adapted from Schacher et al. (Schacher et al. 2006). It included three short stories, all involving clear social faux-pas. The participants read the story silently and, to reduce memory demands, kept the text of the story in front of them while questions were being asked. After reading each story, participants were asked to decide whether any characters said anything they should not have said or anything awkward. Correct answers required that the participant could understand the faux pas correctly and could infer the mental state of another person. Answers were rated as incorrect when the participant thought that there was an intention to harm the person in the story. If the participant did not identify any faux-pas, two control questions were asked to verify the ability to understand the text. The score from the control questions was not computed towards the final score. The maximum score for all three stories was 18 points. Correct answers were not provided and there was no time limit to accomplish the task.

2.2. Cross-sectional data

In cross-sectional data analysis we compared the results of 1) all patients (n = 74) versus controls (n = 20); 2) patients with left-sided TLE (n = 37) versus controls, and patients with right-sided TLE (n = 37) versus controls; 3) patients with left-sided (n = 37) versus patients

with right-sided TLE (n = 37); 4) presurgical patients (n = 46) versus postsurgical patients (n = 28).

2.3. Longitudinal data

In longitudinal study 1) we compared presurgical and postsurgical results of the group (n = 30); 2) we identified individuals with significant change (improvement or decline) after surgery; i.e. postoperative change in score ≥ 3 points in comparison to presurgical value to find out their specific clinical or demographical features.

2.4. Statistical analysis

Comparisons of continuous or ordinal variables between groups were done using t-test (two-tailed) or in case of non-normality of collected data, the non-parametric Mann-Whitney U test (two-tailed). The Fisher exact test was used to compare categorical data. Spearman's Rank Correlation Coefficient was applied to assess for correlations between ordinal variables. Univariate logistic regression analysis was used to determine odds ratio of clinical and demographic characteristics. Wilcoxon Matched Pairs Test was used for assessment of longitudinal data. P values < 0.05 were regarded as statistically significant.

3. Results

The patients' clinical and demographic variables are presented in Tables 1 and 2.

3.1. Cross-sectional data analysis

Statistical analyses revealed a significant difference in recognition of emotion (p = .0001) and faux pas (p = .007) between patients and controls in general. These differences remained significant for both tests when left-sided (ERT p < .001; FPT p = .004) or right-sided (ERT p

= .004; FPT $p = .047$) TLE patients were compared to controls. Patients with left-sided TLE did not differ in ERT ($p = .263$) or in FPT ($p = .267$) when compared to patients with right-sided TLE. In the cross-sectional analysis, the impairment demonstrated by patients with TLE was independent of epilepsy surgery in both tests (ERT $p = .514$; FPT $p = .959$). The only significant predictor for impairment in ERT was the FSIQ level ($p = .035$, OR = 0.96 per unit increase in FSIQ, CI = 0.92; 0.99), whilst the impairment in FPT was influenced by the early age (up to 6 years) at epilepsy onset ($p = .002$, OR = 7.56, CI = 2.11; 27.01), epilepsy duration ($p < .001$, OR = 1.12 per year increase in epilepsy duration, CI = 1.05; 1.19), FSIQ level ($p = .001$, OR = .91 per unit increase in FSIQ, CI = 0.86; 0.96) and history of early childhood brain injury ($p = .024$, OR = 3.66, CI = 1.19; 11.28).

3.2. Longitudinal study

In the longitudinal study we found no difference between pre- and postsurgical performance in ERT ($p = .809$) or FPT ($p = .894$). However, there were subgroups of patients who showed significant deterioration (ERT: 7/30; FPT: 8/30) or improvement (ERT: 5/30; FPT: 9/30) after surgery (considering at least 3 points of change). The changes were not associated with any clinical or demographic variables, including age, seizure frequency, age of epilepsy onset, duration of epilepsy or intelligence level. Significant changes in one test (ERT or FPT) were not associated with similar changes in the other test.

4. Discussion

In this study, we set out to systematically evaluate emotion recognition and faux-pas detection in pre- and post-surgical patients with TLE by analyzing both cross-sectional and longitudinal data.

In the cross-sectional data analysis, we found that both recognition of face emotion and detection of social faux-pas are altered in TLE patients in general. These findings are in accordance with previous studies (Adolphs et al. 2001;Anderson et al. 2000;Meletti et al. 2009;Meletti et al. 2003b;Olson et al. 2007;Rapsak et al. 2000;Shaw et al. 2004;Schacher et al. 2006;Stone et al. 2003), where mostly right-sided TLE patients were reported to be affected. However, in our sample we found that impairment of both cognitive domains was present regardless of the focus side. This is consistent with the evidence that bitemporal integration and wider neuronal network involvement beyond mesiotemporal structures is needed for emotion recognition and social cognition (Killgore and Yurgelun-Todd 2007;Stone et al. 2003). Intelligence level seems to be a strong predictor for poor performance in both tasks. The impact of general cognitive abilities as measured by the FSIQ on those functions had not been examined yet. We can speculate that there is the same developmental hindrance as with intelligence level that lead to insufficient expansion of those cognitive abilities (Kaden and Helmstaedter 2009). We further observed that early brain injury, the age at epilepsy onset and duration of disease can be associated with poor performance at the theory of mind task: these factors are known to affect temporal-specific functions, leading either to inappropriate development or decline of normally established social cognition (Helmstaedter and Elger 2009;Shaw et al. 2004). When comparing the pre- and postsurgical performance of our TLE sample, we did not find any significant difference in either emotion or faux-pas recognition. Previous studies suggested that right-sided temporal lobe surgery could be considered as a risk factor for impairment in both aspects of social cognition (Adolphs et al. 2001;McClelland et al. 2006). However, these studies focused on the postoperative performance and did not compare the performance of patients with TLE before and after surgery. Furthermore, the actual extent of the temporal lobe resections was larger in comparison to our sample. The neutral effect of epilepsy surgery on social cognition is

consistent with the findings of a previous study using the same methodology of theory of mind tasks in a heterogeneous set of patients with TLE (Shaw et al. 2007). However, this study also evaluated the effect of epilepsy surgery on emotion recognition, showing improved performance in fear detection tasks predominantly after left-sided surgery. The results of our longitudinal analysis do not support this conclusion, highlighting the need for further investigations with cognitive tests specific to social cognition in larger TLE surgical samples. Our study has limitations. The study sample was relatively small (low statistical power) and recruited at a specialist epilepsy centre among surgical candidates (referral bias). Therefore our results cannot be generalized to other TLE patient populations. The group of patients in the cross-sectional analysis was relatively heterogeneous in age (ranging from 19 to 55 years) and there was a significant age difference between the groups of right and left TLE patients in the longitudinal population study. However, we did not find any correlation between this variable and performance in either task. A further limitation is that we also recruited patients with TLE who were not seizure free after surgical resection: again, seizure frequency was not identified as a relevant factor in predicting cognitive performance on either test.

In summary we found that both emotion recognition and social cognition are impaired in patients with TLE, irrespective of their focus side. These impairments are influenced by early epilepsy onset, longer disease duration, lower intelligence level and history of brain injury during early childhood. The identification of these risk factors for emotional and social cognition impairment is clinically relevant for the assessment and treatment of patients who report social maladaptation in everyday life despite satisfying performance in standard neuropsychological testing (Ellis et al. 2000). Finally, although performance in both cognitive domains seem to remain overall stable after epilepsy surgery, a degree of individual variability with possible postoperative deterioration should be taken into account for informed decision-making on the management of refractory patients with TLE. Further research on

larger samples should be conducted to identify the clinical characteristics of the patients who have an increased risk of postoperative problems in social cognition, even when seizure freedom is achieved following epilepsy surgery.

For Review Only

Acknowledgements

This research was supported by grant projects IGA MZCR NT/11536-5 and GAUK 200 084/999.

Disclosures of Conflict of Interest

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

Statement of authors

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

For Review Only

References

- [1]Adolphs R, Tranel D, Damasio H (2001) Emotion recognition from faces and prosody following temporal lobectomy. *Neuropsychology*. 15:396-404.
- [2]Anderson AK, Spencer DD, Fulbright RK, Phelps EA (2000) Contribution of the anteromedial temporal lobes to the evaluation of facial emotion. *Neuropsychology*. 14:526-536.
- [3]Ellis N, Upton D, Thompson P (2000) Epilepsy and the family: a review of current literature. *Seizure*. 9:22-30.
- [4]Golouboff N, Fiori N, Delalande O, Fohlen M, Dellatolas G, Jambaque I (2008) Impaired facial expression recognition in children with temporal lobe epilepsy: impact of early seizure onset on fear recognition. *Neuropsychologia*. 46:1415-1428.
- [5]Helmstaedter C, Elger CE (2009) Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain*. 132:2822-2830.
- [6]Kaaden S, Helmstaedter C (2009) Age at onset of epilepsy as a determinant of intellectual impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 15:213-217.
- [7]Killgore WD, Yurgelun-Todd DA (2007) The right-hemisphere and valence hypotheses: could they both be right (and sometimes left)? *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2:240-250.
- [8]Klüver H, Bucy PC (1939) Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. 1939. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 9:606-620.
- [9]McClelland S, 3rd, Garcia RE, Peraza DM, Shih TT, Hirsch LJ, Hirsch J, Goodman RR (2006) Facial emotion recognition after curative nondominant temporal lobectomy in patients with mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*. 47:1337-1342.
- [10]Meletti S, Benuzzi F, Cantalupo G, Rubboli G, Tassinari CA, Nichelli P (2009) Facial emotion recognition impairment in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 50:1547-1559.
- [11]Meletti S, Benuzzi F, Nichelli P, Tassinari CA (2003a) Damage to the right hippocampal-amygdala formation during early infancy and recognition of fearful faces: neuropsychological and fMRI evidence in subjects with temporal lobe epilepsy. *Ann N Y Acad Sci*. 1000:385-388.
- [12]Meletti S, Benuzzi F, Rubboli G, Cantalupo G, Stanzani Maserati M, Nichelli P, Tassinari CA (2003b) Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 60:426-431.
- [13]Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y (2007) The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*. 130:1718-1731.
- [14]Rapcsak SZ, Galper SR, Comer JF, Reminger SL, Nielsen L, Kaszniak AW, Verfaellie M, Laguna JF, Labiner DM, Cohen RA (2000) Fear recognition deficits after focal brain damage: a cautionary note. *Neurology*. 54:575-581.
- [15]Shaw P, Lawrence E, Bramham J, Brierley B, Radbourne C, David AS (2007) A prospective study of the effects of anterior temporal lobectomy on emotion recognition and theory of mind. *Neuropsychologia*. 45:2783-2790.
- [16]Shaw P, Lawrence EJ, Radbourne C, Bramham J, Polkey CE, David AS (2004) The impact of early and late damage to the human amygdala on 'theory of mind' reasoning. *Brain*. 127:1535-1548.
- [17]Schacher M, Winkler R, Grunwald T, Kraemer G, Kurthen M, Reed V, Jokeit H (2006) Mesial temporal lobe epilepsy impairs advanced social cognition. *Epilepsia*. 47:2141-2146.
- [18]Stone VE, Baron-Cohen S, Calder A, Keane J, Young A (2003) Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia*. 41:209-220.
- [19]van der Meer L, Groenewold NA, Nolen WA, Pijnenborg M, Aleman A (2011) Inhibit yourself and understand the other: neural basis of distinct processes underlying Theory of Mind. *Neuroimage*. 56:2364-2374.

[20]Vollm BA, Taylor AN, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S, Deakin JF, Elliott R (2006) Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*. 29:90-98.

For Review Only

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the sample and performance in emotion recognition and faux pas detection – cross-sectional analysis.

	Right TLE		Left TLE		Controls (n = 20)
	pre (n = 22)	post (n = 15)	pre (n = 24)	post (n = 13)	
Male gender (%)	64	87	50	46	30
Age (mean \pm SD)	41 \pm 11	35 \pm 8	33 \pm 10	33 \pm 7	33 \pm 13
Febrile seizures (%)	14	20	17	46	-
Meningoencephalitis (%)	18	7	4	8	-
Age at epilepsy onset (mean \pm SD)	23 \pm 16	19 \pm 11	18 \pm 9	10 \pm 7	-
Monthly seizure frequency (median, range)	6 1-30	0 0-18	7 1-30	3 0-30	-
FSIQ (mean \pm SD)	97 \pm 16	100 \pm 13	97 \pm 14	94 \pm 19	108 \pm 14
ERT (median score, range)	22 14-25	21 13-25	22 11-24	20 10-24	24 19-25
FPT (median score, range)	13 0-18	15 0-18	12 0-18	13 0-18	16 11-18

Abbreviations: TLE, temporal lobe epilepsy; pre, presurgical; post, postsurgical; FSIQ, full-scale IQ; ERT, Emotion Recognition Test; FPT, Faux Pas Test.

Table 2. Demographic and clinical characteristics of the sample and performance in emotion recognition and faux pas detection – longitudinal study.

	Right TLE (n = 14)	Left TLE (n = 16)
Male gender (%)	57	56
Age (mean \pm SD)	41 \pm 11	34 \pm 10
Age at epilepsy onset (mean \pm SD)	22 \pm 14	18 \pm 11
Monthly seizure frequency pre/post (median score)	6/0	7/0
FSIQ pre/post (mean \pm SD)	101 \pm 17/102 \pm 15	97 \pm 14/98 \pm 15
ERT pre/post (median score)	22/21	22/21
FPT pre/post (median score)	13/13	14/14

Abbreviations: TLE, temporal lobe epilepsy; pre, presurgical; post, postsurgical; FSIQ, full-scale IQ; ERT, Emotion Recognition Test; FPT, Faux Pas Test.