

Univerzita Karlova

Filozofická fakulta

Katedra psychologie
Studijní obor: Klinická psychologie

DISERTAČNÍ PRÁCE

Mgr. Alice Maulisová

**Zhodnocení před- a pooperační dynamiky kognitivního vývoje u
dětských epileptochirurgických pacientů, návrh algoritmu před- a
pooperačního neuropsychologického sledování**

**Evaluation pre- and post surgery dynamics of cognitive
development in pediatric epilepsy surgery patients, design pre- and
post surgery protocol for neuropsychological assessment.**

Vedoucí práce: PhDr. Mgr. Markéta Niederlová, Ph.D.
Konzultant: Prof. MUDr. Pavel Krzek, Ph.D.

Praha, 2018

Podkování:

Děkuji prof. MUDr. Vladimíru Komárkovi, CSc za široký mezioborový rozhled, který se stal pod jeho vedením Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol. Bohou součástí pracovního standardu.

Děkuji souasněmu předstoví Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol prof. MUDr. Pavlu Krzkovi, Ph.D., že se tímto standardem nechal nakazit. Stal se tak, možná nevdomky, hlavní hybnou silou mého profesního růstu. Dostává se mi od něj mnoho reálné pomoci, ani tato práce by bez jeho aktivního zájmu o problematiku nenabyla souasně podoby. Je osobou, která otevírá dveře poznání% a to i v mezinárodním měřítku.

Děkuji vzem svým kolegům neurologům za pevné přesvědčení, že multidisciplinární péče o společné pacienty je přínosem pro všechny zúčastněné.

Děkuji vedoucí disertační práce PhDr. Markétě Niederlové, PhD za odvalu, se kterou do našeho společného projektu zla. A za trpělivost, kterou se mnou mla.

Děkuji ze srdce manželovi a našim dcerám, že se mi v jejich blízkosti a iasto mírně na jejich úkor, dostalo prostoru pro práci nejen klinického charakteru. Jsou pro mě vzím.

Prohlazuji, že jsem disertační práci napsala samostatně s využitím pouze uvedených a řádně citovaných pramenů a literatury a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokozkolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.

OBSAH

1. Teoretická část	5
1.1 Neuropsychologické vyšetření v epileptologii	5
1.1.1 Cíle neuropsychologického vyšetření.....	8
1.1.2 Obsah neuropsychologického vyšetření.....	9
1.1.3 Forma neuropsychologického vyšetření.....	12
1.1.4 Indikace neuropsychologického vyšetření.....	13
1.2 Neuropsychologické vyšetření dtské epileptologie	15
1.2.1 Specifická témata dtské neuropsychologie.....	16
1.2.2 Psychodiagnostické nástroje dtské neuropsychologie.....	17
1.3 Epilepsie	22
1.3.1 Farmakorezistence, indikace chirurgické léčby.....	23
1.3.2 Princip epileptochirurgie, epileptogenní zóna.....	24
1.3.3 Diagnostické metody v epileptochirurgii.....	25
1.3.4 Hodnocení výsledku epileptochirurgie.....	28
2. Výzkumná část	33
2.1 Úvod	33
2.2 Cíl výzkumného projektu	34
2.3 Hlavní studie	35
2.3.1 Hypotézy.....	35
2.3.2 Design studie.....	36
2.3.3 Statistické zpracování.....	37
2.3.4 Výsledky.....	39
2.3.5 Diskuse.....	48
2.3.6 Závěr.....	61
2.4 Doplnující studie	66
2.4.1 Studie .1.....	66
2.4.2 Studie .2.....	68
2.4.3 Studie .3.....	72
2.4.4 Studie .4.....	79
2.5 Závěr souhrnný	83
3. Použitá literatura	87
4. Seznam příloh	92

1. TEORETICKÁ ÁST

1.1 NEUROPSYCHOLOGICKÉ VYZET ENÍ V EPILEPTOLOGII

Neuropsychologické vyšetření je dlouhodobě nedílnou součástí péče o pacienty s epilepsií, přičemž se přispívá k rozvoji nových poznatků epileptologie. Novým klasifikačním systémem, rychlému zdokonalování neurovizuálních technik a geneticko-diagnostických metod, vývoji nových léčebných přístupů, rozšíření znalostí o příčinách a podobě kognitivních změn vázaných na epilepsii i přesněji epileptické syndromy.

Epilepsie je v zásadě **onemocnění neuronálních sítí zajiřujících zrání centrální nervové soustavy** a jejích funkcí, ovlivňuje tak přímou cestou zrání kognice a chování jako celku, včetně jejich vývojové dynamiky (Wilson et al. 2015).

Podrobným vyšetřením neurokognitivního profilu pacienta získáme tedy **informace směřující právě k jeho epileptickému onemocnění** a přitom získáme jako specifická data do neurologovy komplexní diagnosticko-terapeutické úvahy. Směřující k určení povahy epileptického onemocnění, poukazují na dopady epileptogenních procesů na kognitivní funkce. Současné poznání začíná chápat neuropsychologickou problematiku jako jednu z komorbidních k epilepsii. Kognitivní obtíže mohou být následkem epileptického onemocnění, ale mohou rozvoji epilepsie i předcházet, mohou být tedy společně s ní důsledkem shodné základní patologie (Hermann et al. 2018).

Základní role neuropsychologického vyšetření v epileptologii tedy spoívá v posouzení integrity cerebro-kortikální organizace vymezením oblastí s neporuzenou funkcí od oblastí dysfunkčních (Berl et al. 2017). Diagnosticky přínosné je i dlouhodobé sledování vývoje kognitivního profilu, umožňující monitoraci přiblížení epileptického onemocnění, posuzování úspěšnosti medikální léčby i dalších zvolených léčebných strategií (Wilson et al. 2015). Role neuropsychologa je také psychoedukací, pacientům a jejich rodinám s výsledky neuropsychologického vyšetření předává informace o dopadech epilepsie na jeho výkonové schopnosti, edukací i pracovních záležitostech. Vezí také témata týkající se příbuzné problematiky psychosociálního charakteru.

Historie

Problematika kognice je nedílnou součástí medicínských znalostí o epilepsii, v době nedostupnosti adekvátní léky by se jednalo o onemocnění doprovázené progredující kognitivní deteriorací ústící v demenci. **Už na počátku 20. století vznikaly studie poukazující na zvláštnosti** paměťových procesů, resp. poruchy znovupoznání (šmátení nového se starým) a podobně pozitivní chybovosti ve zkoušce schopnosti rekonice) pacientů s výrazně dementními a nenacházených u pacientů s poměrně normálními a zdravých jedinců. S příchodem prvních standardizovaných psychodiagnostických pomůcek mohly vzniknout srovnání s psychomotorického charakteru, jako byla práce z r. 1912 užívaná národní verze S-B testu. Autoři Walin a kol. konstatovali, že (užito současně terminologie) ve srovnání se skupinou mentálně retardovaných je mezi epileptiky zvýšený výskyt lehce mentálně retardovaných a nižší procento těžce retardovaných (definováno mentálním výkonem) (Loring 2010).

Hlavní hybnou silou v rozvíjení poznatků neuropsychologie v epileptologii jsou dlouhodobé potřeby epileptochirurgie. První epileptochirurgický výkon moderní historie uskutečnil v roce 1886 Victor Horsley a John Hughlings Jackson. Velkým průkopníkem se v této oblasti stal ve 40. a 50. letech minulého století Wilder Penfield. Jeho domovský Montreal Neurological Institute byl jedinečný díky razem na minimalizaci pooperačních kognitivních deficitů, k čemuž vedla cesta přes úzkou spolupráci neurologie, neurochirurgie a neuropsychologie, s příkladem může být testování dominance motorických a paměťových funkcí s využitím selektivní hemisferální anestezie (Wada test, 1955). S rozvojem techniky následoval v 70tých a 80tých letech rozvoj druhé generace epileptochirurgických pracovišť, kde neuropsychologie hrála velmi podstatnou úlohu (Loring 2010).

Systematicky se poté (a následně dlouhodobě) zabývala především temporální epilepsii, která je lokalizací, strukturální patologií a neurokognitivní komorbiditou relativně homogenním epileptickým syndromem (Helmstaedter 2011).

Vznikly stejné teoretické poznatky, jako například hippokampální model paměti, výzkumná i klinická práce generovala základní otázky nároků na diagnostické nástroje, na podobu pooperační diagnostiky, přinesla téma hodnocení kognitivních rizik výkonu a možnosti predikce pooperačních deficitů, potřebu pooperačního sledování dlouhodobého charakteru. Naformovala základ

universálního přístupu neuropsychologického uvažování v pojmech smateriální specifita%{lo0isková specifita . lokaliza n specifické deficity) a skongruence%{nálezu neurokognitivního deficitu s umístn ním epileptogenní zóny, přesněji s lokalizací strukturální patologie. Odchytky od kongruence v předoperačních nálezech jsou podle těchto principů chápány jako signály v tzi pravd podobnosti vzniku neo ekávaných dysfunkcí (operací bude pozkozena funk ní struktura) i patologie rozšířené za hranici ozna ené epileptogenní zóny (v případě temporální epilepsie nejast ji riziko přítomnosti bilaterální mezeitemporální sklerozy při zachyceném unilaterálním epileptickém fokusu). Myšlenka je elegantní ve své jednoduchosti, nicmén závislá na předpokladech, které se zdají být přesně souasném stavu poznání již prokázány (Loring 2010).

Sou asnost

Neurozobrazovací techniky se stále zdokonalují ve své výkonnosti, nicmén i přesto, ne-li právě proto, **trvá tlak na schopnost neuropsychologa spolehliv detekovat deficity asociované s lézí i dysfunk ní strukturou v různých částech k rvy.**

I nadále je neuropsychologie užíváno k monitoraci efektu invazivních zákroků , rizikových pro potenciální pozkození mozkové tkáně .

S určitými limity v současné době **umíme** neuropsychologickým vyšetřením detekovat dysfunkce lateralizované v pravé x levé hemisféře, dysfunkce asociované s centrální oblastí, frontálním, parietálním, okcipitálním, temporálním lalokem i temporo-mesialními strukturami. Nicmén výběr, užití a interpretace testu cíleného na specifickou funkci vyžaduje zvláštní faktor jako jsou neurovývojové znalosti, znalosti procesů plasticity, kompenzačních a úzdravných mechanismů , dokonce i genderové rozdílnosti. Souasně je třeba věst v patrnosti motivační charakteristiky a faktory spojené s mentálním zdravím jako takovým. Není možné opominout fakt, že kortikální funkce jsou komplexního charakteru, hierarchicky strukturované a navzájem na sobě závislé (Helmstaedter 2011)

Smysluplné neuropsychologické vyšetření **pacient s epilepsií nemůže být limitováno na pouhou administraci testového materiálu.** Pokud je například prováděno v době , kdy je pacient exponován vysokým dávkám antiepileptik, výsledky

mohou být tímto faktem zkresleny a snadno podceňovat jeho reálné schopnosti. Musí tedy jít o syntézu testových výsledků se znalostí vzájemných neurologických souvislostí a souvislostí klinicko-psychologických, včetně zohlednění anamnestických údajů (Wilson et al. 2017).

Výzkum

Neuropsychologický výzkum, jak již bylo zmíněno, byl podněcován především rozvojem epileptochirurgie a pak také příchodem nových antiepileptik během 60tých a 70tých let. V posledních dekádách se výzkumná činnost rozrostla, prohlubuje se porozumění mechanismům vzniku epilepsií, pracují se etiologické modely kognitivních postižení u epileptických syndromů. Základními otázkami i tak ale zůstává, zda podstata tkví ve statické i dynamické patologii centrální nervové soustavy, epileptické aktivitě tkáně (jak v termínech záchvatové i interiktální aktivity), antiepileptické medikaci i psychiatrické komorbidity (Helmstaedter 2011).

Neuropsychologie může sehrát klíčovou roli při specifikaci fenotypu pacientů s epilepsií v návaznosti na translační výzkum zabývající se určením genetického pozadí onemocnění i farmakogenomickými prediktory úspěšnosti léčby. Bude také více využita k určení tíže onemocnění a funkčních deficit spojených s nově vzniklou i postupující patologií mozkové tkáně i s neuronálních sítí (Loring 2010).

1.1.1 CÍLE NEUROPSYCHOLOGICKÉHO VYŠETŘENÍ

V současné době je v epileptologii cílem neuropsychologického vyšetření identifikovat s epilepsií spojené kognitivní poškození a jeho etiologickou návaznost na lézi, aktivní epilepsii, medikaci a emoční status, bez opomenutí neurovývojového rámce zohledněního v kontextu poútku onemocnění a kapacity mozkové tkáně k reorganizaci a rozvinutí kompenzačních mechanismů (Vogt et al. 2017).

V epileptochirurgii by souasně mělo být k dispozici predikci rizik rozvoje pooperačních deficitů. Hlavním východiskem je předoperačně stanovený neurokognitivní profil odrážející funkční integritu resektované tkáně na jedné straně a

vymezující nezasa0ené struktury na stran druhé. Senzitivní neuropsychologická diagnostika spole n se stále se modernizujícím neurozobrazením, sofistikovanými technikami hodnocení neinvazivní i invazivní monitorace a pokro ilými neurochirurgickými p ístupy p inázejí mo0nost selektivních a individualizovaných opera ních ezení omezujících se na odstran ní dysfunk ní tkán p i maximálním zachování té funk ní (Helmstaedter & Witt 2017).

V rámci poopera ní pé e neuropsychologické vyšet ení objektivizuje kognitivní výstupy, indikuje psychorehabilita ní pé i a minimalizuje rizika vzniku následných kognitivních deficit (Vogt et al. 2017).

1.1.2 OBSAH NEUROPSYCHOLOGICKÉHO VYŠET ENÍ

Kognitivní profil

Základní doporu ení ILAE zní, 0e neuropsychologické vyšet ení **zahrnuje posouzení jádrových kognitivních domén,** podle len ní, které je pova0ováno za universální (Wilson et al. 2017), blí0e tabulka .1.

Kognitivní domény	
Výeobecný intelekt	Odhad premorbidní intelektové výkonnosti Aktuální intelektová výkonnost
Pozornost a kognitivní rychlost	Pozornostní výdr0, selektivní a d lená pozornost Psychomotorická rychlost
Pam	U ení, krátkodobé a dlouhodobé vybavení, znovupoznání Autobiografická, prospektivní a sémantická pam R zné typy verbálního a neverbálního materiálu
e	Porozum ní e i, verbální vyjad ování, slovní zásoba, opakování
Prostorové funkce	Vizuopercep ní a vizuokonstru ní schopnosti

Exekutivní funkce	Pracovní paměť, fluence, verbální a neverbální úvaha, kognitivní flexibilita (switching), plánování a kognitivní odhad a sociální vnímání
Senzorické a motorické funkce	Senso-motorické vnímání a reaktivita, manuální zručnost, síla a praxe
Akademická úspěšnost	čtení, psaní, počítání
Psychologické domény	
Osobnost	Osobnostní diagnostika
Nálada	Deprese, úzkosti
Chování	Náhled na nemoc, copingové strategie Kvalita života a psychosociální zvládnutí Screening dalších psychiatrických symptomatiky

Tabulka 1. Jádrové kognitivní a psychosociální domény (Wilson et al. 2015)

Z pan-Evropského projektu E-PILEPSY revidujících praxi 13 referenčních a 15 přidružených center pro léčbu epilepsie iniciovaného a podporovaného EU Agency for Health and Consumers s cílem zajistit dostupnost epileptochirurgie napříč EU vyplývá, že neuropsychologická praxe mezi jednotlivými centry, natož mezi jednotlivými státy, je velmi rozdílná.

Autoři z pohledu upozorují, že otázky v dotazníkovém zetření byly formulovány jako otázky otevřené, takže daná data nemusí být plně reprezentativní a udávané frekvence mohou být podhodnocující (Vogt et al. 2017).

Dle údajů jmenovaného průzkumu je patrné, že na rozdíl od užívaných protokolů a testových technik, **konsensus ohledně výběru hodnocených funkcí domén v rámci vyšetření pacienta s epilepsií víceméně existuje.** Daný stav je podle dostupných zpráv zohledňující i údaje z podobných srovnávacích studií v letech 1993, 2005 a 2010 (Helmstaedter et al. 2016)..

V rámci pedoporačního vyšetření pro potřeby indikačního procesu epileptochirurgických programů se centra shodují v nutnosti pokrýt vyšetření oblastí paměti (96% respondentů), jazyka (82%), pozornosti (64%), exekutivních funkcí

(64%), což koreluje s faktem, že většina epileptochirurgických kandidátů jsou pacienti s temporální epilepsií a následně pacienti s frontální epilepsií. Ne tak výrazná, ale přeci jen shoda panuje u oblasti vizuoprostorových funkcí (46%). O oblasti inteligence se shodne 36% center praktikujících epileptochirurgickou léčbu. Zajímavým nálezem je rozdíl v důrazu na testování inteligence mezi centry s vysokou heterogenní skupinou pacientů, kde se o potřebě intelektového vyšetření shodnou v 27,8 %, zatímco mezi centry specializovanými na dětskou populaci panuje shoda výraznější (75%). Chování a náladu posuzuje 14%, motorické funkce 9% (Vogt et al. 2017).

Komorbidity patologie

Není možné zapomenout, že **neuropsychologické vyšetření je stále ještě vyšetření psychologické. Je součástí je i získání informací o event. komorbidity psychopatologii.** Že by mělo obsahovat i informace o pacientovi pohledu na onemocnění a jeho možné stigmata, hodnotit jeho zdroje pro zvládnutí zátěže. Typicky, vyšetření má pokrýt i vyšetření nálady a její psychosociální komplikace – deprese a sebevražedné chování, úzkost. Psychiatrická komorbidita tohoto rázu je udávána až 30% (Wrench et al. 2004). Mezi pacienty s epilepsií je i relativně vysoké procento pacientů s kombinací epileptických a psychogenních neepileptických záchvatů. Literatura uvádí rozmezí od 5-30%, v závislosti na užitých diagnostických kritériích a týká se i epileptochirurgických kandidátů. (Gonzalez Otárola et al. 2017). Autoři nacházejí ve skupině pacientů operovaných pro farmakoresistentní temporální epilepsii 3,2% pacientů s kombinací epilepsie a psychogenních záchvatů předoperačně, a 3,6% pacientů, u kterých došlo k rozvoji PNES de-novo pooperačně (nezávisle na dosažení bezzáchvatovosti).

Psychosociální rámec

Bez kontaktu s neuropsychologem by mělo zaznít i téma edukace ního/pracovního zázemí, rodinného a sociálního zázemí. Za tím účelem bývá často využíván dotazník kvality života obvykle standardizovaný pro pacienty s epilepsií.

1.1.3 FORMA NEUROPSYCHOLOGICKÉHO VÝZET ENÍ

Administrace testového materiálu

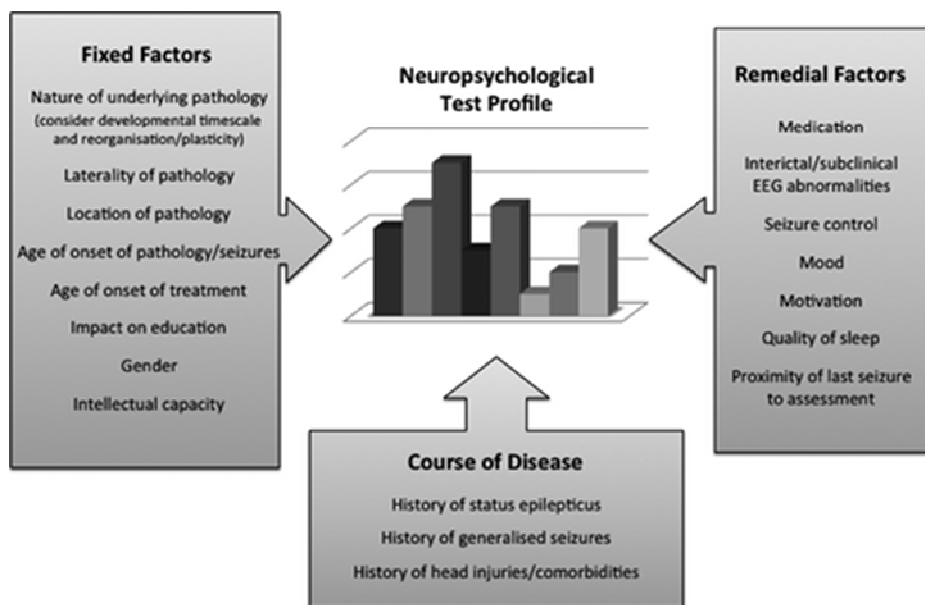
Testování by mělo probíhat s použitím standardizovaných technik s kvalitními psychomotorickými vlastnostmi, jejichž vyhodnocení se opírá o aktuální normativní údaje zohledňující demograficko-kulturní specifika. Až je velmi cenné užívat stabilně stanovený soubor testů, čím dál etněji je přístup využívající flexibilní testovou baterii, tedy testový základ obohacený o metody zacílené dle indikačního zadání k vyšetření. Umožňuje to přesnější posouzení funkcí specifických domén, vycházející z hypotéz vzniklých na základě klinického rozhovoru, pozorování a rozboru dosavadní pacientovy dokumentace (Helmstaedter & Witt 2017).

Zvláště při práci s detskou populací je tento přístup důležitý, je třeba volit techniku adekvátní k věku a mentální úrovni testovaného, navíc s potřebnou senzitivitou k vývojovým charakteristikám zjišťované funkce (Wilson et al. 2017).

Za součást neuropsychologického vyšetření jsou považovány i **kvalitativní psychodiagnostické techniky** jako jsou rozhovor, pozorování, shrnutí historie kognitivních a behaviorálních obtíží a subjektivních dopadů onemocnění na každodenní život. Patří k nim i rozbor aktuálních a interiktálních projevů spojených s frekvencí záchvatů a typem medikace léky. Nejčastěji je pacient ve stavu, který umožňuje psychometrické testování, kvalitativní rozbor však představuje relevantní alternativu, stejně tak jako podrobný rozhovor s doprovázející osobou (rodičem, partnerem). Ten ale tak jako tak je důležitým zdrojem podstatných informací, a usnadnění významnosti obtíží i jejich zvyzování (agrovaci) pacientem (Wilson et al. 2017).

Shrnutí výsledk neuropsychologického vyšetření

Zpráva z vyšetření by měla obsahovat objektivní data o kognitivní funkci napří jednotlivými doménami, s popisem silných a slabých stránek profilu vztaženým k premorbidní úrovni. Součástí by měla být i úvaha o faktorech ovlivňujících testové výsledky. Jedná se o heterogenní skupinu situačních vlivů (př. nálada, typ antiepileptické medikace) a jejich působení může být různého rázu (př. trvalé i dočasné, nevratné i ozdravné), podrobně propracované na obr. 1.1.



Obr. 1: Faktory ovlivňující testové výsledky neuropsychologického vyšetření (Wilson et al 2015)

Z vyšetření by měla vyplynout i zptná vazba pro pacienta a jeho blízké, rodinu. Vysvětlení zjištěných souvislostí kognitivních obtíží s jejich neurobiologickou povahou může být i príným psychoterapeutickým benefitem, doporučení dalšího sledování a jeho časového horizontu vnáší náhled na možnou dynamiku zjištěných nerovnoměrností profilu. Prospěch přináší informace o možnostech psychorehabilitačních aktivit, podpríným je i navržení modifikací (jsou-li na místě) vzdělávacího i pracovního procesu. Pokud je třeba, mají zazníti i doporučení cílených systematických psychoterapeutických aktivit k zajištění co možná nejméně problémové adaptace na závažné onemocnění, jakým je epilepsie bezesporu (Wilson et al. 2015).

1.1.4 INDIKACE NEUROPSYCHOLOGICKÉHO VYŠETŘENÍ

Potřeba vstupního vyšetření

Přítomnost kognitivních obtíží je patrná až u poloviny pacientů s první diagnostikovanou epilepsií (Witt & Helmstaedter 2012). Screeningové vyšetření je tedy doporučováno u všech dětských i dospělých pacientů v době stanovení diagnózy s cílem vytipovat budoucí kandidáty podrobnějšího neuropsychologického

vyšetření. Zároveň dojde ke stanovení základní úrovně kognitivních funkcí, ke které je možno vztahovat výsledky dlouhodobého sledování v případě, že si toto typ daného epileptického onemocnění v budoucnosti vyžadá. Součástí je při této příležitosti možné začít s edukací aktivitami pacienta a rodinných příslušníků nebo psychosociální podporou. U dětí pak s intervencemi směřujícími ke zdárnému zvládnutí školních nároků.

I když primárně posuzujeme kognitivní profil bez ohledu na etiologické úvahy spojené se záchvatovým onemocněním, **první známky lokalizačně specifických oslabení i po jiných deficitů mohou být použitelnými indiciemi k včasnému syndromologickému začazení pacientovy epilepsie** (Wilson et al. 2017).

Potřebu objektivizace výkonových obtíží

Screeningová vyšetření často odhalí, že kognitivní obtíže se týkají i pacientů s epilepsiemi dříve považovanými za benigní, jako například idiopatická generalizovaná epilepsie. Nacházeny jsou zde především poruchy pozornosti a exekutivních funkcí (Loughman et al. 2017). Naproti tomu u jiných typů epilepsie jsou kognitivní dopady zastříženy a závažnější, je třeba **odlišit dílčí deficity neuropsychologického profilu od generalizovaného postižení mentálních schopností**, které se mohou rozvíjet plíživě.

V případě fokální epilepsie je neuropsychologické vyšetření indikováno i s cílem prvotního zmapování eventuálně atypické organizace konkrétních neurokognitivních funkcí, může poukázat například na reversní uspořádání dominance center (Wilson et al. 2017).

Často je třeba odlišit subjektivní stesky pacienta i rodiny od objektivních výkonových propadů. Ty navíc nemusí být primárně vázané na záchvatové onemocnění, ale na komorbidní psychiatrickou symptomatiku v podobě poruchy nálady i úzkostí. Pak je třeba pracovat s reálným provedením kognitivního oslabení a zajistit adekvátní medikaci (Rayner et al. 2010).

Specifickou otázkou české populace je vývojové opožďování, zejména vývojových trajektorií, kterou se budeme vnovat v samostatné kapitole dále.

Potřeby klinické praxe

Z citovaného mapování neuropsychologické praxe vyplývá, **že kromě předoperační diagnostiky jako takové, ve velké části center přichází zakázka** na monitoraci účinnosti antiepileptické terapie (68%), testování transientní kognitivní poruchy způsobované elektrograficky prokázanými epileptickými výboji (56%), posouzení iktálních (20%) i interiktálních (12%) deficitů. Při suspekci na nutnost kognitivní rehabilitace odesílá k neuropsychologickému vyšetření 32% dotazovaných, při úvahách o následné psychiatrické péči 24% sledujících neurologů (Vogt et al. 2017).

Potřeby epileptochirurgie

V epileptochirurgii je neuropsychologické vyšetření nepostradatelnou součástí předoperační epileptochirurgické diagnostiky i pooperačního sledování nejen teoreticky. Realizováno je kromě jednoho ve všech centrech účastnících se dotazování.

Indikováno je ve všech zúčastněných **centrech s otázkou o lokalizaci funkčního deficitu (100%)** a evaluaci obecné kognitivní výkonnosti ve většině z nich (92%). Neuropsychologické vyšetření nemusí být samo o sobě konečným vyjádřením o funkční integritě korových oblastí, nález atypického profilu (nejméně u mněstických funkcí) opravuje k suspekci o atypické hemisferální dominance. 50% z oslovených center jej chápe jako kritérium nutnosti objektivního posouzení dominance a dalších i paměťových funkcí dalším vyšetřením, a již funkční magnetickou rezonancí nebo WADA testem.

Výsledky jsou v rámci epileptochirurgické rozahy užity v úvahách o vhodnosti (88%) a rozsahu (36%) operačního výkonu. (Vogt et al. 2017).

1.2 NEUROPSYCHOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ DĚTSKÉ EPILEPTOLOGIE

I v dětské epileptologii je neuropsychologické vyšetření nedílnou součástí komplexní neurologické péči. Ve shodě s obecnými principy neuropsychologie i v případě dětské populace jde o dodání informací směřujících k porozumění

organizaci a lateralizaci korových funkcí, a to i ve vztahu k lokalizaci epileptogenní zóny. Stejně jako u dospělých podrobným rozbořením kognitivního profilu slouží k vymezení intaktních a oslabených oblastí, umožní porozumění funkční integrity epileptogenní zóny a neepileptogenních okrajů mozkové tkáně.

U dětí jsou navíc výsledky vyšetření zdrojem **k úvahám o dopadech epileptogenního procesu na průběh neurokognitivního vývoje**. Při zvažování případné epileptochirurgické léčby nastíní potenciální rizika operativního výkonu i v termínech neurovývojového zrání. Vstupní výkonovou úroveň je třeba zasadit i do kontextu dosavadního vývojového tempa, interpretace pooperačního sledování by jinak byla řádně limitovaná a hodnocení výstup epileptochirurgie ne zcela kompletní (Berl et al. 2017).

1.2.1 SPECIFICKÁ TÉMATA DĚTSKÉ NEUROPSYCHOLOGIE

Akoli je epileptochirurgická léčba dětí realizována celosvětově již po několik dekád, není z neuropsychologického hlediska **pevně jasně optimální na časování zákroku**. V domnění o ideálním bodu neurokognitivního vývoje, ve kterém by mělo dojít k realizaci epileptochirurgického výkonu nejsou považovány za dostatečné.

Existují výzkumy, které naznačují, že časná epileptochirurgie vede k lepším neurovývojovým výsledkům (Freitag & Tuxhorn 2005; Honda et al. 2013), jiné zase dokládají, že děti, které jsou v době epileptochirurgie starší, jsou následně kognitivně zdatnější (Puka et al. 2017). **Není tedy známo, jestli existuje klíčový věk, ve kterém by epileptochirurgická intervence byla nejefektivnější**. Zůstává otázkou, jestli je v zájmu dítěte čekání do doby, kdy bude konkrétní kognitivní schopnost vývojem ustálena, nebo jestli je přínosnější vyjmout epileptogenní tkáň co nejdříve a zajistit tak dané funkci optimálními vývojovými podmínkami.

Kognitivní vývoj není rovnoměrně plynoucí proces, jednotlivé funkce se rozvíjejí s odlišným časováním a v odlišném tempu. **Právě proto je třeba znát signály o narušení průběhu fyziologického neurokognitivního zrání**, podle kterých je třeba se řídit při volbě adekvátního času zásahu, který by měl být cílený na minimalizaci vznikajících deficitů. Za takové signály jsou považovány výkonostní

stagnace (plateau) nebo poklesy detekované opakovaným neuropsychologickým sledováním (Blume 2006).

Stejně tak je třeba znát právě zmíněný maturální proces vývoje jednotlivých kognitivních funkcí. Znalosti o průběhu rozvoje lateralizace a lokalizace máme limitované, není zmapováno, které korové oblasti, jakou měrou a ve kterém období ontogeneze jsou zapojeny.

Není tedy jednoznačně patrné, jestli se rozhodnutí o načasování epileptochirurgického výkonu má řídit i podle lokalizace epileptogenní zóny. V praxi může taková otázka vypadat následovně. Je výhodnější brzká intervence v případě, že epileptogenní ohnisko je lokalizované v oblasti s kratším vývojovým oknem (př. epileptogenní a temporální léze) nebo u ohniska s delší vývojovou periodou dozrávání (př. exekutivní funkce a léze ve frontálních oblastech)? Tyto úvahy vycházejí ze zjištění, že stav vývoje kognitivních schopností v době vzniku epileptických záchvatů ovlivňuje, zda se rozvine či nerozvine jejich deficit (Gonzalez et al. 2014).

Další otázka, na kterou zatím není známa jednoznačná odpověď, se týká právě toho, kdy by antiepileptiky. Má být epileptochirurgie realizována co nejdříve od identifikace léze i přesto, že je záchvatová aktivita kompenzována medikací? Neboli i když lze dosáhnout dostatečné kontroly záchvatů antiepileptickou medikací, může být tento výstup vyváženo eventuálními obtížemi plynoucími z vedlejších účinků antiepileptik (Loring et al. 2007).

1.2.2 PSYCHODIAGNOSTICKÉ NÁSTROJE DĚTSKÉ NEUROPSYCHOLOGIE

Podstatnou otázkou je výběr konkrétní testové metody, její adekvátní volba je v konečném důsledku v rukou vyšetřujícího neuropsychologa.

Při volbě nástroje platí obecný nárok na vysokou metodologickou kvalitu použité psychodiagnostické pomůcky. U dětí navíc klademe důraz na vysokou senzitivitu k vývojovým charakteristikám testované funkce a velmi přesné normativní údaje.

Mezinárodní snaha po systematizovaných výzkumných studiích cílených na možnost pracovat s většími soubory pacientů vyvíjí tlak na hledání nástrojů, které budou maximálně efektivně mapovat funkčnost konkrétních oblastí mozku. Jako první byl učiněn krok ke konkretizaci dosavadní praxe jednotlivých pracovišť, v české neuropsychologii panuje velká diversita používaných technik.

V souladu s historickým trendem jsou opět hybnou silou potřeby epileptochirurgické praxe. V rámci aktivit Pracovní skupiny pro chirurgickou léčbu dětí s epilepsií Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE Pediatric Surgical Task Force) proběhlo v letech 2014-15 první mezinárodní srovnávací souborné dotazování cílené především na odborníky pracující s českou populací (Berl et al. 2017). Podařilo se zajistit účast 19 zemí, včetně zástupců asijského (Thajsko) a afrického kontinentu (Jihoafrická republika). Předchozí projekty mapující reálnou podobu neuropsychologické diagnostiky v epileptochirurgii byly cíleny na centra pro léčbu epilepsie obecně, a pouze 17% z nich se hlásilo k systematické práci s pacienty mladšími, než adolescentními.

Co se týče obsahu vyšetření, jednotlivá neuropsychologická **pracoviště se v podstatě velmi shodují v doménách**, které považují za podstatné hodnotit. Více než 90% shoda panuje ohledně nutnosti vyjádřit se k intelektové výkonnosti, posouzení řeči, pozornosti a exekutivních funkcí, paměti. Dále je běžné testování zkolních dovedností (72%), socioemočního vývoje (76%), adaptivního chování (74%). Někde je posuzována kvalita života (37%), ojediněle je pozornost věnována posouzení hodnověrnosti udávané symptomatiky (19%).

Testové techniky užívané v jednotlivých doménách

Přestože byla, stejně jako v předzmiovaných průzkumech, **velká konsistence mezi dotazovanými o tom, jaké domény mají být hodnoceny, tak výšeobecný souhlas o konkrétních diagnostických technikách patrný není**, především při srovnání zvyklostí v anglicky a neanglicky mluvících zemích.

Relativní frekvence užití techniky jsou sice nízké, ale podobné v obou podskupinách. Minimálně jedna technika je vždy v každé doméně užívaná s větší frekvencí. Nejvyšší shoda mezi zeměmi pracovišť existuje v používání wechslerovských zkoušek v rámci měření intelektové výkonnosti. Stejně tak v těch kterých

doménách převládá hodnota n kterého z index z wechslerovy zkály nebo výkon v konkrétním subtestu . p . pro posouzení domény vizuálního vnímání je užíván index percep ního uchopení.

Sou asn se mezi užívanými technikami nacházejí vývojové zkály užívané k testování výrazn vývojov opo0d ných pacient i testy neverbálního charakteru pro d ti s poruchami e i, p . v etn Griffithové zkály mentálního vývoje. Objevuje se i pou0ívání starších versí b 0n užívaných zkál p . WISC-III, Bayley II, asto z shistorických%0d vod .

V tabulce .2 p edkládáme 19 technik nejvyu0ívan jzích v anglicky mluvících zemích. Jedná se v0dy o ty s nejvyšším procentuálním zastoupením v ka0dé z domén a další techniky užívané minimáln s 75% shodou respondent .

Sou asn p idáváme techniky doporu ené jako základní diagnostický standard v USA.

Intelektový výkon	
WISC- IV °	Wechslerova inteligen ní zkála pro d ti, IV revize
WAIS-IV °	Wechslerova inteligen ní zkála pro dosp lé, IV revize
WPPSI-IV °	Wechslerova inteligen ní zkála pro d ti p edzkolního v ku, IV. revize
Bayley III °	Bayleyové vývojové zkály, III. revize
Mullen °	Mullen Scales of Early Learning
e	
NEPSY-II	A Developmental NEuroPSYchological Assessment, II edition
BNT °	The Boston Naming Test
DKEFS VF	Delis-Kaplan Executive Function System, verbal fluency
PPVT-4 °	Peabody Picture Vocabulary Test, Fourth Edition
COWA	Controlled Oral Word Association Test
Vizuomotorické funkce, jemná motorika	
RCFT	Reyova komplexní figura
Beery VMI	Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration

Grooved Pegboard Test °	Grooved Pegboard Test
Pozornost a exekutivní funkce	
BRIEF °	žkála hodnocení exekutivních funkcí u d tí
WCST °	Wisconsinský test t íd ní karet
DKEFS	Delis-Kaplan Executive Function System
Conners CPT °	Conners Continuous Performance Test
Trail Making Test	Test cesty
Pam ě a u ení	
RCFT	Rey Complex Figure Test and Recognition Trial
CVLT ěC °	California Verbal Learning Test for Children
Socioemo ní symptomatika	
BASC-2	Behavior Assessment System for Children, Second Edition
CBCL °	The Child Behavior Checklist
Adaptivní chování	
ABAS-II	Adaptive Behavior Assessment System
VABS-2	Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition
Sib-r °	Scales of Independent Behavior . Revised

Tabulka .2: P ednostn ě používané techniky d ětské neuropsychologie
esky pojmenované = dostupné v ěR v národní verzi
° ozna ěné ty doporu ěné NINDS

P esto0e se respondenti podle svých odpov ědí ne ídili ve výb ěru technik doporu ěnými institutu pro vytvá ění standard ě v pé ěi o neurologické pacienty (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke - NINDS), 11 z t ěchto 19 psychodiagnostických metod jsou ve skute ěnosti ty doporu ěvané.

Typická procedura neuropsychologického vyěet ění v d ětské epileptochirurgii

Naprostá v ětzina (91%) d tí v rámci procesu epileptochirurgické indika ní úvahy prochází ěi vyěet ěním neuropsychologickým. Pro tém ě všechna centra (99%) je spodní v ěková hranice pro testování pacient ě 2,5 roku v ěku, mnoho z nich (63%) testuje ěi d tí do1 roku v ěku, pop ípad ě mladší. Poopera ní

neuropsychologické vyšetření je součástí poskytované péče (v 90%), centra však nejsou jednotná v intervalu odstupu od výkonu. Někde probíhá standardně po 1 roce, někde 2 roky po provedené epileptochirurgii.

Většina dotazovaných (92%) se shoduje, že vyšetření trvá minimálně 3 hodiny práce s pacientem. 60% kolegů provádí testování v jednom sezení, dalších 30% testuje ve dvou sezeních, ostatní i ve více.

Obdobně většina testování (91%) probíhá systematicky s baterií sestavenou z konstantně užívaných technik, i když jsou mezi nimi alternativní metody volitelné dle věku, i mentální úrovně vyšetřovaného. Na která pracoviště praktikují dle potřeby i vyšetření cílená jen podle lokalizace epileptogenní zóny, nebo zohlední čas, který je na práci právě k dispozici.

Další aktivity neuropsychologie spojené s epileptochirurgií

Neuropsycholog je členem epileptochirurgického týmu, na jehož pravidelných indikačních seminářích prezentuje závěry svých vyšetření. Často se v rámci týmové spolupráce účastní realizace funkčního mapování kognitivních funkcí, například WADA testu, funkční magnetické resonance, intraoperačního mapování kortikální lokalizace elektrických funkcí.

Rozšíření objektivních vědeckých poznatků o epileptochirurgické léčbě je úzce spjata s klinickou praxí epileptologických center, neuropsychologii nevyjímaje.

Neuropsycholog tedy participuje na výzkumné činnosti. V současné době se jeví jako jedna z velmi palčivých otázek potřeba odpovídající vybavenosti neuropsychologickými diagnostickými nástroji. Není překvapením nízká míra konzistence užívaných technik mezi anglicky a neanglicky mluvícími zeměmi. Není úplně možné užívat kulturně odlišné psychodiagnostické pomůcky, bez adekvátních validizačních a standardizačních studií. Tvorba národních verzí není ale často velkými vydavatelstvími podporována, resp. je velmi finančně nákladná. Překonání těchto bariér by mohl zajistit vznik mezikulturních multijazykových technik s možností mezinárodně užívaných norem.

1.3 EPILEPSIE

Epilepsie je definována jako onemocnění mozku charakterizované jednak trvalou predispozicí generovat epileptické záchvaty a jednak jejich neurobiologickými, neuro-kognitivními a psychosociálními důsledky. Epileptický záchvat je Mezinárodní ligou proti epilepsii (ILAE, Fisher et al. 2005) definován jako periodické klinické příznaky a/nebo symptomy vznikající jako následek abnormálně excesivní a/nebo synchronní aktivity neuronů. Prevalence epilepsie je udávána mezi 0,5 - 1% populace, patří mezi nejčastější neurologická onemocnění.

Etiologie epilepsie je heterogenní. Mezinárodní klasifikace epilepsií a epileptických syndromů (ICEES, 1989) rozlišuje epilepsie a epileptické syndromy podle etiologie na symptomatické, tedy je známa přesně definovaná příčina; idiopatické, kdy je etiologie je neznámá, předpokládá se genetický podklad; a kryptogenní, chápáno jako velmi pravděpodobně symptomatická, ale bez známé příčiny. Tato klasifikace byla v souladu se současnými poznatky poznamenána, roku 2010 ILAE publikovala revizi současné terminologie a konceptů pro klasifikaci epilepsií a epileptických záchvatů (Berg & Millichap 2013). Nově je tedy epilepsie z pohledu etiologie členěna na epilepsii genetickou (místo idiopatické), strukturálně/metabolickou (místo symptomatické) a epilepsii s neznámou příčinou (místo kryptogenní), včetně více v práci Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017 (Marusi et al. 2018).

Základem terapeutického postupu při prvním prodělaném epileptickém záchvatu jsou v první řadě léčebná opatření v podobě pravidelného spánkového režimu a vyvarování se možných provokativních faktorů, nejznámějším je konzumace alkoholu. Diagnóza epilepsie je stanovena po výskytu jednoho či spíše dvou spontánních epileptických záchvatů a léčba spoívá v nasazení dlouhodobé, racionálně zvolené antiepileptické terapie (Komárek 2003).

U velké části nemocných může být takto dosaženo remise. Nicméně u 30% pacientů se nepodaří ani při správné léčbě dosáhnout bezzáchvatového stavu. Jejich epilepsie je považována za farmakorezistentní, nekompenzované záchvaty vedou postupně ke vzniku dalších funkčních a strukturálních změn mozku. Přidruhuje se řada psychických problémů, které se mezi pacienty, postupně dochází ke zhoršování

kvality jejich života. V těchto případech je vyžadována opakovaná nemocniční nebo i trvalá ústavní péče (Brázdil et al. 2011).

1.3.1 FARMAKOREZISTENCE, INDIKACE CHIRURGICKÉ LÉČBY

Základními tématy farmakorezistence je délka trvání onemocnění a jeho léčba, tedy jak dlouho musí onemocnění trvat s neuspokojivě kompenzovanými záchvaty a kolik antiepileptik je třeba v jeho léčbě vyzkoušet, než bude pacient považován za pacienta s refrakterní epilepsií. Původní všeobecnější pojetí považovalo za farmakorezistentní ty pacienty, u kterých není možné docílit přijatelného snížení frekvence záchvatů přes dostatečně dlouho vedenou adekvátní léčbu pomocí některých antiepileptik, podávaných v maximálních, pacientem jezt tolerovaných dávkách (Brázdil et al. 2011). Pojem přijatelné snížení záchvatů je velmi individuální. Pro ně které pacienty i 1-2 záchvaty za rok znamenají negativní společenské i profesní ovlivnění, u dítěte majícího desítky záchvatů za den bude snížení na 1-2 záchvaty měsíčně považováno za úspěch. Pojem přijatelný počet antiepileptik není pro klinickou praxi nijak přesný. Klinické studie prokazují, že po nasazení prvního antiepileptika lze dosáhnout bezzáchvatovosti téma u poloviny léčebných pacientů, v případě neúspěchu klesá pravděpodobnost remise po nasazení jiného léku na 10-15%, u dalšího léku pak pod 5%. Efekt kombinované terapie nebývá příliš výzvě, by zance na remisi nikdy neklesne k nule (Kwan and Brodie 2000).

Mezinárodně přijímaná **definice farmakorezistence** byla publikována roku 2009 Mezinárodní ligou proti epilepsii: Za refrakterní pacienty považujeme ty, u kterých došlo k selhání léčby dvěma správně nasazenými antiepileptiky užívanými v maximálních tolerovaných dávkách (Kwan et al. 2010).

Chirurgická léčba epilepsie může znamenat pro část refrakterních pacientů zanci na úplné vyléčení, nebo alespoň významné zvýšení kvality života. Mezi potenciální kandidáty epileptochirurgie jsou pacienti s farmakorezistentní fokální epilepsií, s výjimkou epilepsie provázející neurodegenerativní nebo metabolické choroby. Jako fokální záchvaty jsou označovány ty záchvaty, u kterých

první klinické projevy a první EEG změny svědící pro zářky v neuronálních sítích limitovaných na jednu hemisféru, jsou tam buď lokalizované nebo široce propagované. U některých pacientů může být přítomno více neuronálních sítí zodpovědných za vznik záchvatů, tedy se u nich může vyskytovat i více typů záchvatů, ale každý takový typ záchvatu má svůj stálý konzistentní pořádek (Berg & Millichap 2013).

Rozhodnutí o přechodu k chirurgické léčbě epilepsie je ovlivněno řadou faktorů, na prvním místě se jedná o typem zjištěné nebo předpokládané strukturální patologie mozku a současně schopnosti přesně vymezit oblast zodpovědnou za vznik záchvatů. Dalším významným faktorem je vztah této oblasti k funkčně podstatným částem kortexu, na což navazuje důkladná úvaha o benefitech a rizicích daného výkonu.

Chirurgické řešení by nemělo být považováno za poslední možnost. U některých typů epilepsie je dokonce možné vymizení záchvatů po resekci až 90%, tedy mnohem výšší, než u farmakoterapie (Engel 1999). U mnoha lézí, zvláště v dětské epileptologii, lze často předikovat rozvoj farmakorezistence. Zejména u pacientů s katastrofickou epilepsií i epileptickou encefalopatií na podkladě některých z více typů kortikálních malformací je epileptochirurgická léčba nevyhnutelná a několikrát neúspěšné hledání adekvátní kombinace antiepileptik je z hlediska kvality života neúčinné. Časté záchvaty, respektive pokračující epileptogeneze, způsobí zafixování stávajících kognitivních i neurologických deficitů (Brázdil et al. 2011).

1.3.2 PRINCIP EPILEPTOCHIRURGIE, EPILEPTOGENNÍ ZÓNA

Principem chirurgické léčby epilepsie je identifikace epileptogenní zóny, tedy oblasti mozkové tkáně zodpovědné za vznik záchvatů a její pokud možno úplné odstranění, po kterém dojde k vymizení epileptických záchvatů. Hypotéza o lokalizaci **epileptogenní zóny** vzniká jako průběh více typů informací vycházejících z více typů diagnostických technik. Neexistuje exkluzivní diagnostický test, který by danou oblast spolehlivě lokalizoval, její přesný rozsah je znám s jistotou až v průběhu operace a teprve po výkonu je možné konstatovat, zda se jí podařilo odstranit kompletně.

Ve vztahu k epileptogenní zóně jsou definovány další oblasti mozkové kůry, jejich lokalizace je pro úspěch epileptochirurgické operace rovněž nezbytná (Rosenow et Lüders, 2001). **Symptomatogenní zóna** je část kůry zodpovědná za klinické projevy při záchvatu (iktální symptomatologii, semiologii). Může se svou lokalizací i rozlohou lišit od zóny epileptogenní, protože podoba záchvatu může odrážet zánětlivou epileptickou aktivitu z místa jejího vzniku. **Zóna po útku záchvat** je oblast mozkové kůry, kde začínají záchvaty. Je součástí epileptogenní zóny, ale rozsah epileptogenní zóny je často větší než zóna po útku záchvat. Po odstranění jedné zóny po útku záchvat se mohou manifestovat doposud klinicky němé, ale potenciálně epileptogenní zóny. **Epileptogenní léze** je část mozku, která vykazuje známky strukturální abnormality na zobrazovacích metodách a je příčinou epileptických záchvatů. Rozsah histologických změn a tedy i potenciálně epileptogenní zóny ale může léze zčásti přesahovat, viditelné léze bývají označovány pouze špičkovou ledovkou. Nicméně existují i pacienti, u kterých resekce pouze části epileptogenní léze vedla k vymizení záchvatů. Je také nutné mít na paměti, že ne všechny radiologicky prokázané léze musí být příčinou epileptických záchvatů.

Elekventní kůra je oblast se známou fyziologicky významnou funkcí. Cílem resekční operace je zachování této oblasti. Jsou-li elektricky aktivní oblasti součástí epileptogenní zóny, rozsah resekce omezují. Jako zóna funkčního deficitu je označována část mozkové kůry, která vykazuje v době mezi záchvaty výpadek nebo sníženou úroveň jinak fyziologických funkcí ve srovnání s jinými částmi mozku. Tyto funkční abnormality mohou být důsledkem lokální strukturální epileptogenní léze, nebo se může jednat o přenesený efekt abnormálních neuronálních okruhů a vlivu epileptogenních výbojů. K lokalizaci zóny funkčního deficitu, podle typu poškození, je používáno neurologické vyšetření, fyziologická vyšetření a funkční zobrazovací metody. Do úvah je zavzato i vyšetření neuropsychologické (Jahodová, 2017).

1.3.3 DIAGNOSTICKÉ METODY V EPILEPTOCHIRURGII

Zobrazovací metody

Chirurgická léčba epilepsie významně souvisí se zavedením a modernizací zobrazovacích metod, zejména **magnetické rezonance (MRI)**. MRI se používá k získání obrazu o struktuře mozkové tkáně, nepředstavuje pro pacienta záření ionizujícím

zářením. Výtónost závisí především na technických parametrech přístroje (v současnosti je standardem vyšetření na přístrojích s výkonem 1,5 a 3 Tesla), dále na použití vhodných sekvencí a specializovaných protokolů. I přes velmi pokročilé možnosti, není u části refrakterních pacientů na MRI detekována jednoznačná epileptogenní léze, přestože jejich epilepsie je fokálního charakteru. Existují ale i pacienti s mnohačetnými lézemi, které nemusí být všechny epileptogenní (Kudr et al. 2013).

Součástí předoperační diagnostiky jsou i **funkční zobrazovací metody**.

Jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT) je nukleární medicínská zobrazovací metoda, jejím principem je stanovení mozkové perfúze v průběhu záchvatu (iktální SPECT) nebo v době mimo záchvaty (interiktální SPECT). U lezionálních pacientů má význam v potvrzení zóny záchvatu. Tato oblast lze zvýraznit složením výsledků zobrazení z iktálního a interiktálního SPECT vyšetření s výsledkem MR mozku metodou SISCOM (subtraction of ictal SPECT coregistered to MRI; O'Brien a kol., 1998).

Pozitronová emisní tomografie (PET) je také metoda nukleární medicíny principiálně založená na možnosti sledování tkáňového metabolismu, v epileptologii konkrétně distribuci glukózy, ohraničená epileptogenní zóna je interiktálně obvykle hypometabolická. Oblast hypometabolismu může být svým rozsahem mnohem větší než samotná EZ, může tak odpovídat zóně funkčního deficitu (La Fougère et al. 2009).

Funkční magnetická rezonance (fMRI) pracuje na principu detekce změny lokálního krevního průtoku ve funkčně aktivních oblastech mozku. fMRI je využívána především pro lokalizaci motorických, senzitivních a senzomotorických funkcí a dále k lokalizaci řečových center. Při lokalizaci elokventních oblastí pomocí fMRI je nevýhodou, že nerozlišuje mezi oblastmi pro funkci zcela nezbytnými a oblastmi aktivovanými, ale pro funkci samotnou postradatelnými. Nicméně je metodou neinvazivní, na rozdíl od primární kortikální stimulace. Ta je však v tomto směru přesnější. Díky fMRI může být u části dobře spolupracujících pacientů podkladem pro jednodobý výkon místo výkonu s implantací intrakraniálních elektrod (Brázdil et al., 2011).

Elektrofyzilogické metody

Video-EEG je standardem u všech potencionálních kandidátů chirurgické léčby epilepsie. Kromě hodin záznamů EEG k živky se získají i podklady v podobě videozáznamu k podrobnému popisu projevu záchvatu a rozboru jejich klinického průběhu (semiologie). Iktální EEG nález umožňuje určení zóny zátku záchvatu, resp. epileptogenní ložisko, ideálně nacházející se v blízkosti omezeného počtu instalovaných elektrod. Často ale záchvat zátková difúzní nebo i multifokální, přesné určení zátku záchvatu je pouhou vizuální analýzou EEG záznamu nespolehlivé. Je třeba se zabývat studiem prvních klinických příznaků a jejich časovou korelací s EEG živkami. Formulace hypotézy o epileptogenní i symptomatogenní zóně zohledňuje i znalost anatomického uspořádání a funkce mozkové kůry a její konkrétní strukturální podobu získanou zobrazovacími vyšetřeními.

Pro určení rozsahu epileptogenní zóny bývá kromě posouzení iktálního vzorce důležité i úvaha nad přítomností a četností interiktálních výbojů. Oblasti s jejich výskytem bývají také zahrnuty do resekce, především pro svůj epileptogenní potenciál, tedy riziko sekundární propagace epileptogenní aktivity zátkou mozkovými drahami do dalších oblastí CNS (Brázdil et al. 2011).

Zjednodušen lze říci, že pacienti s uniformním typem záchvatů, fokálním nálezem na videoEEG a odpovídajícím nálezem na zobrazovacích metodách v ne-elokventní mozkové kůře jsou kandidáti jednoduchého resekčního výkonu. Naopak pacienti s ne zcela jasně lokalizujícím nálezem pomocí dostupných neinvazivních metod, tedy především (ale ne jenom) MRI s negativními příznaky nebo pacienti s předpokládanou epileptogenní zónou v úzkém kontaktu s elokventním kortexem, jsou indikováni k video-EEG monitoraci pomocí intrakraniálních elektrod. **Jedná se o invazivní monitoraci subdurálními (povrchovými) i interacerebrálními (hloubkovými) multikontaktními elektrodami.** Kromě sledování iktálních a interiktálních změn jde o epileptogenicitu tkáně včetně přítomnosti vysokofrekvenční aktivity (Brázdil et al. 2011).

1.3.4 HODNOCENÍ VÝSLEDKU EPILEPTOCHIRURGIE

K hodnocení výsledku epileptochirurgických výkonů se **primárně využívá Engelova klasifikace pooperačního výsledku**. Úspěch posuzuje s ohledem na pooperační stav pacienta, na frekvenci a typ pooperačních záchvatů. Jde o nejrozšířenější třídní, standardně udávané v odstupu dvou let od operace. Je používán snad ve všech dostupných publikacích o chirurgické léčbě epilepsie (Engel J. 1993).

I. třída . Bez omezujících záchvatů (s výjimkou aseptických pooperačních záchvatů)

- A. Zcela bez záchvatů od operace
- B. Pouze neomezující SPS (aury) od operace
- C. Nikdy v těchto záchvatů po operaci, následující 2 roky bez záchvatů
- D. Pouze generalizované záchvaty při vysazení terapie

II. třída . Vzácné omezující záchvaty (středně bez záchvatů %)

- A. Iniciálně bez záchvatů , nyní vzácné záchvaty
- B. Vzácné omezující záchvaty od operace
- C. Zpočátku často, dále 2 roky jen vzácné omezující záchvaty
- D. Pouze noční záchvaty

III. třída . Významné zlepšení (hodnoceno nejen redukcí záchvatů , ale i zlepšením kvality života a kognitivních funkcí)

- A. Významná redukce počtu záchvatů (více než 50%)
- B. Pacient s delším obdobím bez záchvatů (déle než 2 roky), následně zhorzení

IV. třída . Bez významného zlepšení (méně než 50% redukce záchvatů)

- A. Signifikantní redukce záchvatů
- B. Stav beze změn
- C. Zhorzení frekvence a/nebo charakteru záchvatů

Jedná se o posuzovací stupnici týkající se především stavu kompenzace záchvatové aktivity. Zdaleka v ní nejsou obsažena další kritéria úspěšnosti léčby, která se týkají jejího pojetí života se všemi jeho psychosociálními parametry.

Poopera ní stav z pohledu kompenzace epileptických záchvat

Engelov t íd ní bývá obecn vytykáno, že nezohled uje lé bu antiepileptiky a jejich potencionální vysazení. Dokonce nepostihuje vzechna témata týkající se poopera ní kompenzace záchvat , diskutovány jsou i odlišné vzorce remisí a relaps epileptických záchvat (de Tisi et al. 2011). K dispozici je i klasifika ní t íd ní mezinárodní lgy proti epilepsii - ILAE outcome scale (Wieser et al. 2001). Nicmén i kombinace t chto dvou systém se zdá být nedostate ná, p edevzím pro posuzování d tských epileptochirurgických pacient . Opera ní p ístupy i cíle jsou u nich r znorod jzí, ne0 u populace dosp lých. A koli úplná kompenzace záchvat je prvo adou myzlenkou ka0dé lé by, u n kterých d tí s farmakorezistentní epilepsií m 0e být legitimní ambicí sní0ení po tu záchvat , které povede ke zisk m v jiných oblastech p edevzím psychosociálního charakteru (Edelvik et al. 2013).

Poopera ní výstupy z pohledu pokrač ující antiepileptické terapie

Podstatným opera ní m výstupem je zm na dosavadní podoby antiepileptické medika ní terapie. **V ideálním p ípad je cílem její úplné vysazení, samoz ejm jsou ale zvažována rizika eventuální recidivy záchvatové aktivity.** U dosp lých pacient je riziko relapsu ve srovnání s d tmi vyzzí, plná redukce medika ní terapie pro n nep ínází tak markantní benefity v dalším kognitivním vývoj. D sledky znovuobjevení se záchvat jsou pro praktický 0ivot dosp lého více limitující, nap . v omezení ídit motorová vozidla (Bonnett et al. 2011). Ukon ení medika ní lé by epileptochirurgicky lé eným pacient m p ínází zlepzení efektivity kognitivních funkcí (Helmstaedter et al. 2016). U d tí po temporální resekci redukce terapie siln koreluje s dlouhodobým nár stem intelektové výkonnosti (Skirrow, Cross, et al. 2011), konsoliduje kapacitu verbální pam ti a psychomotorickou rychlost (Meekes et al. 2013). Stejn tak je pediatrické populaci patron, 0e v ase zahájení redukce antiepileptické terapie p ichází viditeln jzí nár st intelektové výkonnosti a míra poopera ního kognitivního zlepzení p estává být závislá na po tu u0ívaných antiepileptik (Boshuisen et al. 2015).

Kognitivní výkonnost v návaznosti na opera ní lé bu

Téma kognitivních výstup epleptochirurgické lé by je ve srovnání s otázkou poopera ní kompenzace záchvat a dalším u0íváním antiepileptické terapie mnohem

mén propracované. Nicmén vzhledem k jasnému vztahu mezi epilepsií a kognitivní -sociálním záznamem pacienta je stejn podstatnou součástí hodnocení úspěšnosti provedeného operativního výkonu.

Kognitivní postižení může být při farmakorezistentní epilepsii mnohem závažnějším zdrojem životního znevýhodnění, než přítomnost samotných záchvatů. a u0 se jedná o poruchy paměti při temporální epilepsii u dospělých (McAuley et al. 2010) nebo různé stupně mentální retardace u dětských pacientů (Vasconcellos et al. 2001).

V tuzina epileptochirurgicky léčených pacientů **v rámci dlouhodobého sledování vykazuje výkonově stabilní profil kognitivních schopností,** především při zacílení na kvalitu paměťových funkcí v dospělé populaci. Setkáváme se ale i s nálezy o kognitivních změnách. **Positivní kognitivní výstupy jsou spojovány ve značné míře s dosažením pooperační bezzáchvatovosti, v menší pak i s redukcí antiepileptické terapie** (Baxendale 2015).

U dětí je otevřená otázka nárstu intelektové výkonnosti oproti stavu předoperačnímu. Jsou studie, které referují jasné zvýšení testové úspěšnosti ve skupině léčených epileptochirurgicky oproti kontrolní skupině složené z pacientů se srovnatelným epileptickým onemocněním, kteří výkon nepodstoupili. Nejpodstatnějším bodem diskuzí **je téma optimálního načasování,** základní doporučení vyznívá ve prospěch včasného zvažování operativní léčby s cílem zamezení negativního působení záchvatové aktivity na neurokognitivní vývoj (Cross et al. 2006). Předpokládá se, že díky vývojové plasticitě centrální nervové soustavy je možno dosáhnout v dlouhodobé perspektivě vyšší kognitivní úrovně.

Zatímco u dospělých snížení testové výkonnosti znamená v podstatě snížení dovednostní úrovně a naopak, nemusí tomu tak být u dětí. U pediatrické populace Smith s kolegy popisuje **3 kategorie potencionálních testů při přítomné změně, jejichž závažnost závisí na době epileptochirurgie.** První kategorii možno nazvat kategorií bez vývojové změny. Operace nemá žádný dopad a dítě pokračuje v předoperačním nastoleném vývojovém tempu. Druhou kategorií je **vývojové zpomalení.** S rozvojem záchvatové se začne snižovat kognitivní výkonnost, operativní výkon zastaví pokračování kognitivního propadu, ale přesto vývojová trajektorie pokračuje dále pomalejším tempem. Těmito možnostmi je **s operací spojené kognitivní**

postihení, resp. na základě odnětí funkční tkáně dojde k rozvinutí výkonového deficitu. Je možné ale přidat dvě další možnosti pro budoucí vývojové zranění, které s dlouhodobým odstupem od operativního výkonu přicházejí v úvahu. **„Dohnání“** vývoje . po ukončení negativního působení záchvatové aktivity dojde akceleraci vývojového zranění, které vede ke kognitivnímu zlepšení. Nebo **„dozrání“** deficitu . kognitivní deficit je přítomný v podobě oslabené plasticity mozkové tkáně, která má při budoucí vývoje dané funkce a ta se v příslušném vývojovém období vyjeví jako pozmenění (Baxendale 2015).

Psychiatrická komorbidita v rámci hodnocení výstupů operace

V souvislosti s chirurgickou léčbou epilepsie může dojít jak k prohloubení nebo znovuobjevení se předoperační přítomné psychiatrické symptomatiky, tak k pooperační remisi obtíží. Dochází ale i k **de-novo rozvoji psychiatrického onemocnění.** Nejčastějšími komplikacemi epileptochirurgie jsou poruchy nálady a úzkostné poruchy, týkají se průměrně 30% pacientů v prvních 3-6ti měsících po operaci, z poloviny pak u těch, kteří doposud obtížemi netrpěli (Wrench et al. 2004). U 3-10% pacientů se rozvine psychotické onemocnění (Shaw et al. 2004), ve stejném procentuelním zastoupení psychogenní neepileptické záchvaty (Glosser et al. 1999), ojediněle obsedantní-kompulsivní porucha (Roth et al. 2009). Dříve přítomná depresivní a úzkostná symptomatika u 40-50% pacientů pooperačně ustupuje, remise je spojována s dosažením úplné kompenzace záchvatů (Kanner et al. 2009). Všechna doposud uvedená data jsou získána na souboru pacientů podstupujících anteriotemporální resekci.

V české populaci je téma psychiatrické komorbidity velmi široké, psychopatologie je úzce vázaná na věk nemocného a má rozdílnou podobu u pacienta s časným rozvojem katastrofické epilepsie a pacienta s pozdějším rozvojem jasně definovaného epileptického syndromu. Kromě výše zmíněných výze, jedná se u dětí dále především **o poruchy autistického spektra, dezorganizaci chování s hyperaktivitou, specifické vývojové poruchy řeči, pozornosti, motoriky** (Danielsson et al. 2009). Zároveň je nutno zařadit i proměnné rodinného charakteru, které psychiatrickou symptomatiku spolupodmiňují.

Psychiatrická diagnostika není v epileptologii běžnou součástí, sebeposuzovací dotazníkové zkvaly jsou administrovány v rámci neuropsychologického vyšetření. V rámci pracovní skupiny ILAE pro chirurgickou léčbu epilepsie je zvažováno doporučení o dodržení minimálního standardu v podobě neuropsychiatrického interview (k dispozici je metodika určená specificky pro pacienty s epilepsií), které bude součástí jak předoperační diagnostiky, tak pooperačního sledování.

Kvalita života

Téma kvality života pacient s epilepsií je zpracovááno běžně, je zahrnováno i do studií mapujících pooperační úspěšnost léčby (Spencer & Huh 2008). Analyzována však bývají data sebraná v jednom konkrétním bodě, dlouhodobé sledování ve smyslu proměnné souborných informací vztažených k pacientov životní spokojenosti v návaznosti na vývoj epileptického onemocnění a jeho léčba není systematizováno, takové studie se objevují ojediněle, například (Elsharkawy et al. 2009). **Přichází snaha o jednotné prospektivní sledování** průběhu sociálního zaleování i změny socio-ekonomického statusu v rámci pooperační rekonvalescence. Nástroje ke sledování kvality života jsou k dispozici pro dospělou i dětskou populaci. Jsou stále kvalitněji psychometricky zpracovány i na úrovni národních verzí (Brabcova et al. 2014), trendem je používání standardizované obecně pojaté posuzovací techniky kvality života se specifickými body týkajícími se epilepsie, která navíc bude splňovat podmínky pro možnost opakované administrace (Baker 2001).

2. VÝZKUMNÁ ÁST

2.1 ÚVOD

Hlavní dlouhodobou náplní našeho projektu je posuzování stavu kognice u dětských pacientů s fokální farmakorezistentní epilepsií léčených kurativní epileptochirurgií. V rámci systematické péče o tyto pacienty získáváme a zpracováváme data o jejich kognitivním vývoji a hledáme souvislosti s povahou a průběhem jejich onemocnění.

Epileptochirurgie je standardní léčebná metoda s jednoznačně dokumentovanou efektivitou, která představuje u významné podskupiny nemocných s epilepsií jedinou naději na plnohodnotný život. Úspěšnost léčby není hodnocena jen mírou dosažení pooperační kompenzace záchvatů a možností redukce farmakoterapie. Kognitivní výkonnost je ukazatelem neméně významným, je považována za hlavní parametr kvality života dětí s epilepsií (Mikati et al. 2010).

Naše studie byla realizována v rámci Centra pro epilepsie Motol, které je referenčním pracovištěm pro komplikované pacienty s epilepsií všech věkových kategorií. Klinika dětské neurologie 2. LF UK a FNM se v rámci Centra pro epilepsie Motol zabývá chirurgickou léčbou epilepsie u dětí a to od roku 2000 a k 1.11.2017 zde bylo provedeno 263 výkonů u 232 pacientů. Jedná se o soubor srovnatelný se soubory zahraničních pracovišť, umožňuje tak porovnat poznatky vycházející z našeho epileptochirurgického programu s publikovanými celosvětovými trendy.

Součástí předkládané práce jsou i výsledky studie realizované ve spolupráci s pracovištěm Brain Institute, Nicklaus Children's Hospital, Miami, Florida, USA. Jedná se o celosvětově uznávané centrum specializující se v oboru neurologie výhradně na pediatrickou populaci.

2.2 CÍL VÝZKUMNÉHO PROJEKTU

Na základ znalostí i praktických klinických zkušeností jsme si jako základní **cíl stanovili posoudit dynamiku kognitivních změn u detských kandidát chirurgické léby epilepsie ve vztahu k významným charakteristikám jejich epileptického syndromu.**

V dtské neuropsychologii je kognitivní profil úzce spjat s intelektovým potenciálem posuzovaného. Intelektové vyšetření je tedy i přes výtky k nízkému doménově specifickému přenosu informací fundamentálním; především kvůli potřebě zjistit níže bazální výkonové úrovně dítěte. Výsledky vyšetření slouží této dokumentaci premorbidní intelektové a/nebo kognitivní výkonnosti, jakož i k úvaze o reversibilitě negativních dopadů neurologického infarktu.

V hlavní studii naší práce jsme se rozhodli v novat ústřednímu tématu dtské neuropsychologie - intelektové úrovni.

Souasn jsme pak rozvinuli úvahy i o dalším proměnné nejen kognitivního profilu, které jsme studovali na vybraných skupinách pacientů. Touto problematikou se zabývají doplňující studie . 1-4

2.3 Hlavní studie

2.3.1 HYPOTÉZY

Základní výzkumné téma se týká úvahy, že vývojová/intelektová úroveň dětí s farmakorezistentní epilepsií významně souvisí s charakterem a vývojem jejich záchvatového onemocnění. Současně předpokládáme, že indikovaný kurativní epileptochirurgický výkon hraje významnou roli v procesu následného vývojového/intelektového zrání.

Položili jsme si tedy následující otázky a k nim definovali "nulové" hypotézy:

Znamená výskyt farmakorezistentní fokální epilepsie v daném věku riziko pro vývojovou úroveň/intelektový výkon nemocného?

H1: Pacienti budou mít v předoperačním vyšetření vývojovou úroveň/intelektovou výkonnost odpovídající populační normě.

Vývojovou úroveň/intelektovou výkonnost budou zastupovat testové hodnoty (dle věku probanda): vývojový kvocient, CIQ z inteligentního souboru S-B IV, WISC-III nebo WAIS-III.

Existuje u nemocných vztah mezi vývojovou/intelektovou úrovní a proměnnými epileptologického charakteru?

H2: Vývojová/intelektová úroveň nemá statisticky významnou souvislost s charakteristikami farmakorezistentní fokální epilepsie.

Konkrétní studované proměnné:

- vývojová/intelektová úroveň zastoupená testovými hodnotami (dle věku probanda): vývojový kvocient, CIQ z inteligentního souboru S-B IV, WISC-III nebo WAIS-III v době předoperačního vyšetření
- charakteristiky epileptického onemocnění: anamnestické údaje pacienta, výsledky vyšetření realizovaných v rámci předoperační diagnostiky a případně operace (včetně komplikací a histopatologického nálezu). Zcela konkrétně viz tabulka 3-5 a 7 v příloze Doplněk.

Znamená epileptochirurgická léčba farmakorezistentní fokální epilepsie v detském věku změnu v procesu vývojového/intelektového zrání?

H3: V předoperačním a pooperačním vyšetření s odstupem 1 roku po resekční operaci bude testový výkon ve vývojové/intelektové zkrále nezměněný (tj. dle věku probanda v hodnotě: vývojový kvocient, CIQ z inteligentního souboru S-B IV, WISC-III nebo WAIS-III).

Existuje vztah mezi pooperačním vývojem intelektové výkonnosti a charakteristikami epileptochirurgicky léčené farmakorezistentní fokální epilepsie?

H4: Přítomnost změny v testové výkonnosti ve vývojové/intelektové zkrále s odstupem 1 roku po operaci nemá statisticky významnou souvislost s proměnnými týkajícími se epileptického onemocnění a epileptochirurgického výkonu.

Konkrétně :

- rozdíl v předoperačním a pooperačním vyšetření 1 rok po provedené epileptochirurgii ve vývojové/intelektové úrovni zastoupené testovými hodnotami (dle věku probanda): vývojový kvocient, CIQ z inteligentního souboru S-B IV, WISC-III nebo WAIS-III
- charakteristiky epileptického onemocnění: anamnestické údaje pacienta, výsledky vyšetření realizovaných v rámci předoperační diagnostiky, průběhu operace (včetně komplikací a histopatologického nálezu) a konečný výsledek epileptochirurgie . viz tabulka 3-9 v příloze Doplnky.

2.3.2 DESIGN STUDIE

Retrospektivně jsme analyzovali data detských pacientů (tj. do 19 let věku) operovaných v našem centru od roku 2000 do 1.11.2016, z celkového počtu se jednalo 197 pacientů .

Zařazeni byli pacienti a) s fokální epilepsií b) podstupující první kurativní výkon (resekce nebo hemisferotomie) c) na základě podrobné epileptochirurgické preoperační diagnostiky d) a byla u nich dostupná všechna požadovaná data z komplexního zhodnocení stavu 1 rok po operaci.

Konkrétní podobu epileptochirurgické předoperační diagnostiky i pooperačního sledování u vzácných pacientů představuje studie . 2 a na tomto místě si dovoluji na ni odkázat. Soustřeďuje se především na data neurologického charakteru, je zde zhodnocen i vývoj indikačního procesu a objektivizovány aktuální trendy epileptochirurgického programu české části Centra pro epilepsie Motol i s odkazem na srovnání v rámci programů zahraničních.

Neuropsychologické vyšetření bylo provedeno v době epileptochirurgické indikační úvahy, která samotný neurochirurgický výkon předchází o interval zhruba 3 měsíců. Pooperační výstupy vzešly z hodnocení 1 rok po operační léčbě.

Psychologické testování celkové kognitivní úrovně je realizováno jako nedílná součást komplexního posouzení kognitivního profilu. Při výběru konkrétní vyšetřovací techniky k určení intelektového výkonu i vývojové úrovně jsme se stejně jako kolegové ze zahraničních pracovišť (Viggedal et al. 2013; Puka et al. 2017) řídili především mentální kapacitou pacienta, nikoli jeho chronologickým věkem. Pokud nebylo možné realizovat testování adekvátní testovou baterií, stanovili jsme **vývojový kvocient (DQ), resp. provedli výpočet ekvivalentu IQ v podobě poměru mentální věk / chronologický věk x 100**. V naší studii používáme IQ konsistentně jako hodnotu reprezentující jak intelektuální kvocient, tak vývojový kvocient. Při testování byly použity české standardizované verze wechslerových zkoušek - Wechslerova intelektuální zkouška pro děti (WISC-III), Wechslerova intelektuální zkouška pro dospělé (WAIS-III), dále pak Stanford-Binet test ve IV revizi (SB-IV) a vývojové zkoušky - Gesellův test. Při testování pooperační intelektové úrovně jsme použili stejný testový soubor jako při testování předoperačním, wechslerovy soubory v české a dospělé verzi jsme s ohledem na psychometrické charakteristiky těchto testových baterií vnímali jako ekvivalentní.

2.3.3 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ

Analyzovaná data zahrnovala anamnestické údaje pacienta, výsledky vyšetření realizovaných v rámci předoperační diagnostiky, průběh operace (včetně komplikací a histopatologického nálezu) a konečný výsledek epileptochirurgie.

Souhrnn jsou vzechna uvedena v tabulkách v p íloze . Dopl ky. K získání základních charakteristik souboru byly pou0ity popisné statistiky etnosti kvalitativních a kvantitativních prom nných.

Pro posouzení normality dat byl pou0it soubor standardnich test , výb rem nap . Shapiro-Francia Test ($p=0,13$) prokazující normální rozlo0ení, k dalšímu zpracování jsme pou0ivali parametrické statistické techniky. Pro srovnání s popula ní normou byla provedena analýza rozptylu - jednocestná ANOVA. K ur ení statistické významnosti závislosti více typ prom nných na 1 závislé prom nné v podob intelektového výkonu jsme pou0ili techniky odpovídající jejich povaze. Pro testování kvalitativních prom nných (nominální, ordinální) byl pou0it Fisher v exaktní test hypotézy o rozdílnosti souboru. Spojité prom nné byly v p ípad normálních dat porovnány pomocí parametrické analýzy rozptylu (ANOVA) a v p ípad dat s odmítnutou hypotézou o normalit neparametrického Wilcoxonova rank sum testu, p ípadn Kruskal-Wallisova testu pro více jak dv testované t ídy. Výsledné univariantní prediktory byly dále zapracovány do generalizovaného lineárního modelu a selektovány pomocí stepwise algoritmu. Pro zjištění závislosti hodnot p edopera ního a poopera ního intelektového vyzet ení byl pou0it lineárn regresní výpo et se Spearmanovým korela ním koeficientem. Vzechny statistické analýzy byly provedeny s pou0itím Matlab a IBM SPSS software.

Ve shod s autory p ehledové studie holanských autor (Van Schooneveld & Braun 2013) i skupinou kanadských koleg (Skirrow, Cormack, et al. 2011) jsme si pro pot eby naší studie definovali relevantní zm nu IQ/DQ jako nár st i pokles minimáln 10 bod stupnice. Pro námi pou0ívané diagnostické nástroje nejsou dostupné korekce klinicky významné zm ny (reliable change index) vyu0ívané k posouzení efektu intervence opakovanými m eními v epileptologii (Sawrie et al. 1996). Pro pediatrickou populaci jsou k dispozici indexy vázané na IV. revizi Weschslerovy inteligen ní zkály pro d tí (Busch et al. 2015), která pro ú ely u0ití v R není validizovaná.

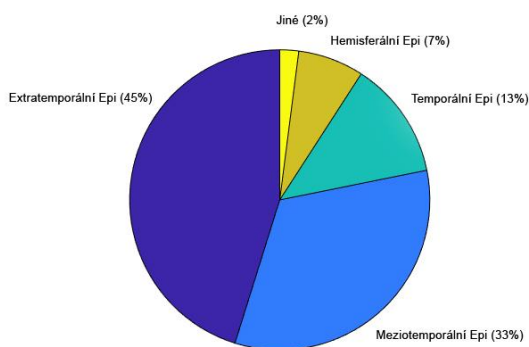
2.3.4 VÝSLEDKY

Výsledky popisné statistiky

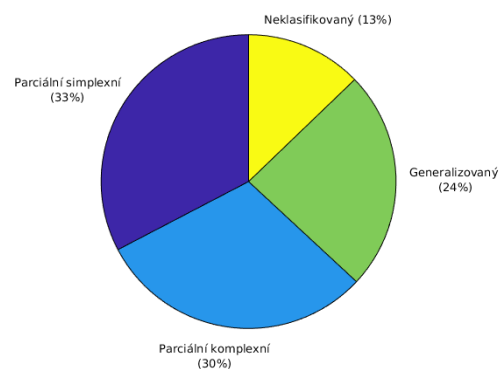
Charakteristika souboru z pohledu epileptologie

Celkem zlo o 197 pacient (z celkového po tu 232 odoperovaných k 1.11.2017), 105 dívek (52%) a 92 chlapců (48%), kteří byli v době indikace k epileptochirurgii ve věku od 3 měsíců do 21,7 let (medián 11,3 let) a jejich doba trvání epilepsie před prvním neurochirurgickým výkonem trvala od 0,1 roku do 19,0 let (medián 4,8 roku). Data 31 reoperovaných pacientů jsme do daného srovnávání nezačlenili.

Epilepsie byla hodnocena u 89 pacientů jako extratemporální fokální (45%), u 65 pacientů jako meziotemporální (33%), méně často pak se jednalo o epilepsie z temporálního neokortexu u 25 pacientů (12%), epilepsie hemisferální u 14 pacientů (9%) a o jiné u 4 pacientů (převážně hypotalamický hamartom, 2%), bližší graf .1. Předoperační frekvence záchvatů byla ve 126 případech (64%) každodenní, ve 31 týdenní, ve 12 minimálně 1x měsíčně a u 28 pacientů méně než 1x měsíčně. Všichni pacienti měli záchvaty s parciální symptomatikou, 86 (43%) z celkového počtu prodělalo do doby operačního výkonu minimálně 1x generalizovaný tonicko-klonický záchvat, viditelný na grafu .2.



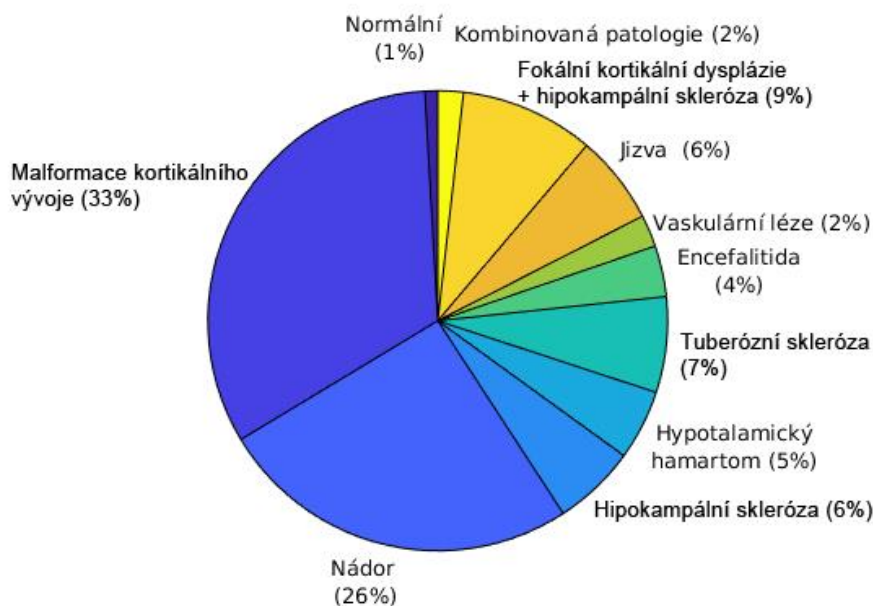
Graf .1: Epileptické syndromy



Graf .2: Typ epileptických záchvatů

Etiologické složení bylo u souboru různorodé, malformace kortikálního vývoje (33%) spolu s nádory asociovanými s epilepsií (26%), nejčastěji benigními, se vyskytovaly

nejastji. Dále jsme nacházeli fokální kortikální dysplázii v kombinaci s hipokampální sklerózou (9%), hipokampální sklerózu samostatně (6%) stejně jako gliové jizvy různého charakteru (6%), 7% bylo pacientů s tuberózní sklerózou. Dále se vyskytly hypotalamický hamartom (5%), encefalitida (4%), vaskulární léze (2%) a kombinovaná patologie (2%). 1% bylo pacientů s normálním histologickým nálezem. Zobrazeno grafem .3.

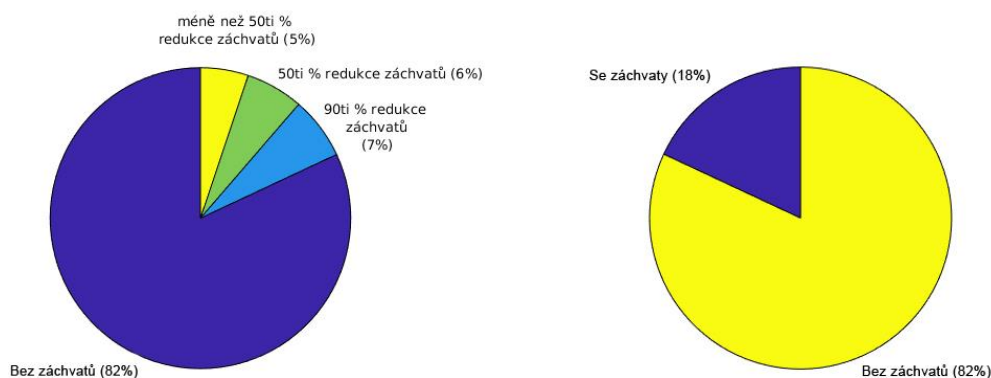


Graf .3: Etiologický podklad epilepsie v souboru

Provedené opera ní výkony byly typov zastoupeny následovně : individuální resekce 41%, standardizované 22%, rozšířené lezionektomie 16%, lezionektomie 13%, hemisferektomie 9%. Rozsahem se jednalo o resekce fokální u 82 pacientů (41%), rozšířené fokální, tedy jedolobární u 76 pacientů (38%), resekce multilobární u 27 pacientů (13%) a hemisfektomie u 12 pacientů (6%). Dle poopera ní MR a EEG jsou výkony hodnoceny u 156 pacientů , tj, v 70 % jako kompletní.

Výskyt komplikací resekce ve smyslu neoádoucí, neo ekávané a neobvyklé události vzniklé v souvislosti s diagnostickým i terapeutickým výkonem manifestující se nejpozději do 3 měsíců jsme zaznamenali ve 30 případech, tj. v 15%. O ekávaný poopera ní neurologický deficit, tj. takový, který nebyl vnímán jako následek komplikací, byl nalezen u 32, tj 16% pacientů .

Pro úplnost představy o souboru uvádím ještě údaje o **úspěšnosti výkonu**, nicméně ty pocházejí ze zmíněné studie mapující výstupy epileptochirurgické péče nazeho pracoviště 2 roky po výkonu (Bílohlávková a kol., 2018). Kompenzace záchvatů 2 roky po výkonu byla dosažena u 82 % v podobě bezzáchvatovosti, více než 90% redukce záchvatů nastala v 7 %, více než 50% redukce v 6% případů a méně než 50% redukce v 5%. Viditelná na grafech 4 a 5.



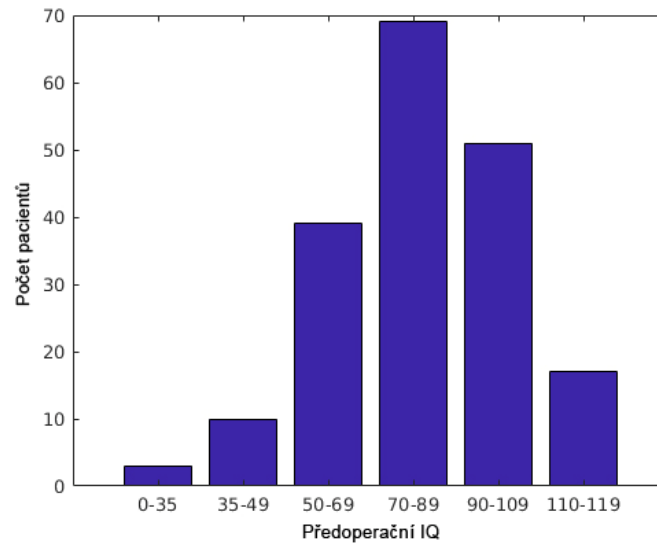
Graf 4: Pooperační podoba redukce záchvatů Graf 5: Pooperační kompenzace záchvatů

S odstupem 1 roku po neurochirurgické léčbě nesledujeme ještě stav antiepileptické terapie, farmakoterapie se začíná v indikovaných případech redukovat právě až po 1 roce. Nicméně zde pro ilustraci dodáváme, že 2 roky po výkonu byla u 37,5% pacientů antiepileptická terapie vysazena, u dalších 18,7% pacientů byla redukována (Bílohlávková a kol., 2018).

Charakteristika souboru z pohledu psychologie

Intelektová/ vývojová úroveň byla v souboru zastoupena v rozmezí od těžké mentální retardace s nejnižšími hodnotami IQ/DQ pod 25 až do pásma nadprůměru s nejvyšší hodnotou IQ=124 a to jak preoperačně, tak pooperačně, rozdíl činila pouze středová hodnota - předoperačně medián IQ=81, pooperačně medián IQ=87. Zastoupení jednotlivých intelektových kategorií patrné na grafu 6.

Celý soubor byl z hlediska získaných dat prokazatelně normálního rozložení ($p=0,13$)



Graf .6: rozložení hodnot předoperačního intelektového výkonu v souboru

Výsledky k testování jednotlivých hypotéz

Pro přehlednost uvádíme pouze ty s pozitivní statistickou významností.

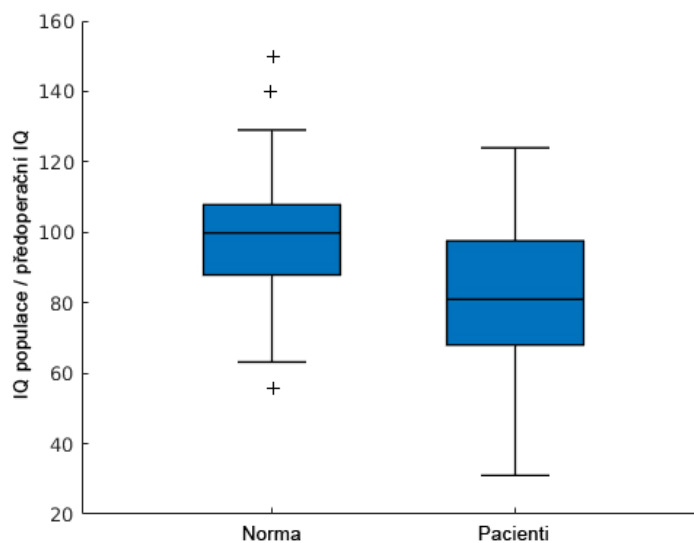
H1: Pacienti budou mít v předoperačním vyšetření vývojovou úroveň /intelektovou výkonnost odpovídající populační normě

Ve srovnání s populační normou standardizovaných vzorků je celková intelektová výkonnost v našem souboru významně nižší ($p < 0.01$). Median rozdílu je -18,08 bodů, s konfidenčním intervalem (alfa 5 procent) v rozmezí 14,33 -21,97. Jedná se o intelektovou úroveň po nejvyšší 4,8 letech pro běžnou nekompenzovanou fokální epilepsii (rozmezí 1 měsíc až 19 let). Graficky znázornuje graf .7.

H2: Vývojová/intelektová úroveň nemá statisticky významnou souvislost s charakteristikami farmakorezistentní fokální epilepsie

Přihlédnutí nad prediktory intelektové úrovně v době epileptochirurgie jsme jako proměnné s možným vlivem zvažovali rodinnou anamnézu epilepsie, prenatální rizika, febrilní křeče, infantilní spazmy, trauma, zánět, věk při prvním záchvatu, epileptický syndrom, frekvence záchvatů, prodlaný status epilepticus, přítomnost

sekundárn generalizovaných tonicko-klonických záchvat , abnormální neurologický nález, nález z vyšetření magnetickou rezonancí, typ fokální kortikální dysplázie.



Graf . 7: Srovnání intelektového výkonu pacientů v souboru s populací normou

Faktorovou analýzou byly jako ty se signifikantním vztahem k výživě předoperačního intelektového výkonu vyhodnoceny následující: (1) **věk při záčátku epilepsie** ($p < 0.01$), (2) **přítomnost infantilních spasmů v anamnéze** ($p < 0.05$), (3) **typ epileptického syndromu (konkrétně signifikantní je TLE jina než MTLE)** ($p < 0.05$) a (4) **neurologický nález hodnocený jako abnormální**. ($p < 0.01$)

Posoudíme-li povahu souvislosti mezi **věkem v době prvního epileptického záchvatu** a intelektovým výkonem v době operace, prokážeme vzájemnou korelaci, protože u pacientů s anamnézou záčátku epilepsie nacházíme předoperační nižší intelektovou výkonnost (spearmanovo $\rho = 0.42$, $p < 0.01$).

Přítomnost infantilních spasmů v anamnéze vývoje epileptického onemocnění ovlivňuje úroveň intelektové výkonnosti v době operace negativně ($p < 0.01$). Výskyt daného typu epileptických záchvatů statisticky prokazatelně významně snižuje intelektový výkon.

Stejně tak **neurologický nález hodnocený jako abnormální** je signifikantně významně spojen s intelektovým výkonem ($p < 0.01$, rozdíl mediánů 17 bodů,

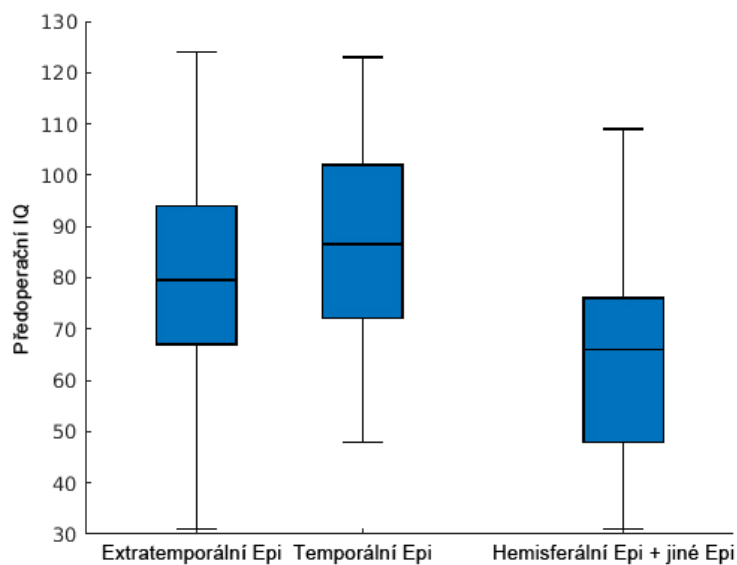
konfidenční interval pro alfa 5 procent (11;22), motorický deficit v raném věku často jí koinciduje s nízkou intelektovou výkonností.

Uvažujeme-li nad souvislostí vstupní intelektové úrovně s **typem epileptického syndromu** pacienta docházíme testováním statistické rozdílnosti jednotlivých skupin z pohledu IQ (post-hoc testy) k poznatku, že všechny skupiny se od sebe navzájem odlišují, kromě skupin pacientů s mezi temporální epilepsií od pacientů s jinou temporální epilepsií ($p=0.15$). Tyto 2 skupiny od sebe těžko odlišit nelze. Můžeme je tedy sloučit a prohlásit, že se skupina pacientů s temporální epilepsií odlišuje od pacientů s extratemporální epilepsií ($p=0.02$, rozdíl median $-6,8$ CI $(-12,4 -1,18)$) i od pacientů s hemisferální epilepsií ($p<0.01$ rozdíl median $21,93$ CI $(12,32;31,5)$). Stejně tak pacienti s extratemporální epilepsií se odlišují od pacientů s hemisferální lézí ($p<0.01$, rozdíl medián 15 CI $(5,5;24,7)$). I skupina hemisferálních epileptických syndromů je skupina vzniklá sloučením těchto pacientů s pacienty, jejichž epilepsie byla původně hodnocena jako špiná v rámci statistické analýzy se od sebe neodlišují ($p=0.5$).

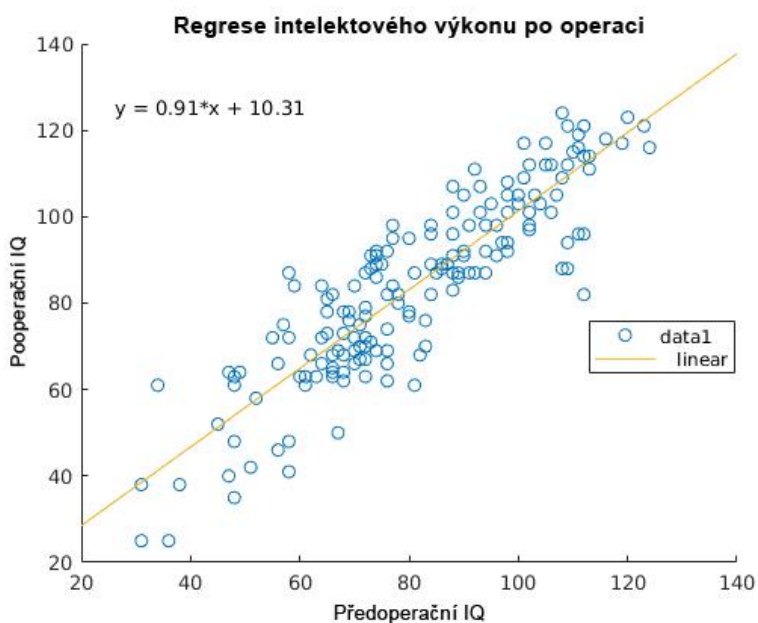
H3: V předoperačním a pooperačním vyšetření s odstupem 1 roku po resekční operaci bude testový výkon ve vývojové/intelektové škále nezmenšený

Porovnáním celkové intelektové výkonnosti stanovené předoperačně a následně pooperačně napříč celým souborem pacientů pomocí regresní analýzy závislosti obou proměnných docházíme (při stanovení signifikance změny o velikosti minimálně 10 bodů IQ) k závěru, že s odstupem 1 roku po epileptochirurgickému výkonu nacházíme statisticky významně vyšší IQ (spearmanovo $\rho=0.882$, $p<0.01$).

Povaha regresní rovnice signalizuje, že u pacientů s nízkým intelektovým výkonem předoperačně se IQ změnilo výrazně více, než u pacientů s vysokým intelektovým výkonem.



Graf .8: Předoperační intelektový výkon podle epileptického syndromu



Graf .9: Závislost předoperačního a pooperačního intelektového výkonu

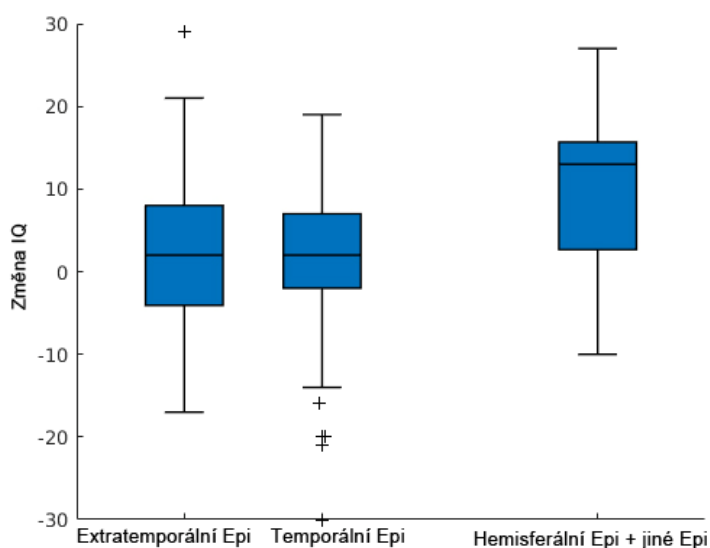
H4: Přítomnost změn v testové výkonnosti ve vývojové/intelektové škále s odstupem 1 roku po operaci nemá statisticky významnou souvislost s proměnnými týkajícími se epileptického onemocnění a epileptochirurgického výkonu.

Univariální analýza rozptylu vy le uje jako **prediktory poopera ní zm ny v k po átku epilepsie** ($p=0.01$), **v k v dob neurochirurgického výkonu** ($p=0.02$) a **typ pacientovy epilepsie** ($p=0.01$).

Následné porovnání (post-hoc testy) poukazuje na fakt, že z **pohledu v ku po átku epileptického onemocn ní** se skupina pacient s prokázaným poopera ní poklesem intelektové úrovn odlišuje od skupiny, kde se intelektový výkon nezm nil ($p<0.01$ rozdíl median $-3,5$ CI $(-5,9 -1,08)$) a neodlišuje od skupiny s výkonnostním nár stem ($p=0.07$).

Stejn tak se skupina s poklesem intelektu odlišuje od obou ostatních ve **v ku, ve kterém byli operováni** - od skupiny beze zm ny výkonnosti ($p<0.01$ rozdíl median $-4,7$ CI $(-7,8 -1,8)$) a od skupiny s nár stem výkonnosti ($p=0.05$ rozdíl median $-3,8$ CI $(-7,1 -0,5)$). Skupina s nezm nou vývojovou/intelektovou úrovní se od skupiny s výkonnostním nár stem statisticky významn ve v ku epileptochirurgické lé by neodlišuje ($p=0.3$).

Z hlediska p ítomnosti zm ny poopera ní intelektové výkonnosti se skupiny pacient **rozt íd né podle typu epilepsie** signifikantn odlišují ti, u kterých se jedná o hemisferální epilepsii od skupiny pacient s epilepsií extratemporální ($p<0.01$ rozdíl median je 8.6 bodu CI $(3.5, 13.7)$) a skupiny pacient s temporální epilepsií ($p<0.01$ rozdíl median je 8.4 bodu CI $(3.2, 13.5)$), p í em0 temporální a extratemporální pacienti se od sebe neodlišují ($p=0.9$)



Graf .10: Zm na intelektové výkonnosti podle epileptického syndromu

V jednotlivých skupinách pacientů dle typů podle typu epileptického syndromu jsme pomocí faktorové analýzy, resp. generalizovaného lineárního modelu stanovili (detekovali) **proměnné s vlivem na míru pooperační změny**.

Ve skupině pacientů s **extratemporální epilepsií** dle daného modelu předurčuje signifikantní změnu pooperační intelektové výkonnosti týdenní a měsíční frekvence záchvatů.

Generalizovaný lineární regresní model - extratemporální epilepsie (Tab. .10):

Změna na intelektového výkonu

	Estimate	SE	tStat	pValue
(Intercept)	1.08	1.41	0.76	0.445
Záchvaty týdn	-9.52	3.78	-2.51	0.014
Záchvaty měsíčně	-10.52	5.20	-2.02	0.047
Záchvaty méně než 0 měsíců	-3.89	3.51	-1.10	0.271
fMRI-ano	6.17	2.02	3.050	0.003
VNS-ano	-17.16	6.30	-2.72	0.008

Ve skupině **meziotemporálních epilepsií** je model vyhodnotil jako proměnné s adekvátní vahou pro signifikantní pozitivní změnu pooperační výkonnosti (citováno dle výše odhadované změny): kompletnost resekce, etiologie v podobě fokální kortikální dysplázie typ 1, přítomnost infantilních spasmů, fokální kortikální dysplázie typ 3A, fokální kortikální dysplázie 3B, fokální kortikální dysplázie typ2 a etiologie v podobě zánětu.

Generalizovaný lineární regresní model - meziotemporální epilepsie (Tab. .11):

Změna na intelektového výkonu

	Estimate	SE	tStat	pValue
(Intercept)	-58.19	9.64	-6.03	3.7243e-06
Věk v době operace	2.46	0.47	5.14	3.2762e-05
Kompletnost resekce . ano	38.71	8.18	4.72	9.1691e-05
Febrilní křeče - ano	9.93	2.42	4.09	0.00043
Infantilní spasmy - ano	17.88	4.48	3.98	0.00058
Věk operace:kompletnost ano	-1.97	0.54	-3.62	0.00143
Zánět . ano	12.29	3.45	3.55	0.00167
FCD . typ1	23.84	6.73	3.54	0.00174
FCD . typ 2	16.09	5.94	2.70	0.01256
FCD . typ 4	16.51	6.19	2.66	0.01380
FCD . typ2	15.5	6.53	2.37	0.02644
FCD . typ7	0	0	NaN	NaN
Status epilepticus . ano	11.438	4.65	2.45	0.022042

Ve skupin **temporálních epilepsií** lineární regresní model poukazuje na přítomnost léze v podobě malformace kortikálního vývoje jako na faktor, který významně statisticky snižuje pooperační intelektovou výkonnost. Tato skupina je ale poměrně relativně malá, proto některé výsledky považujeme za ne zcela nosné.

Generalizovaný lineární regresní model . temporální epilepsie (Tab. .12):

Změna na intelektového výkonu

	Estimate	SE	tStat	pValue
(Intercept)	10	4.02	2.4816	0.055
Infantilní spasmus -ano	-30	5.69	-5.2644	0.003
Kortikální malformace	-14.25	4.50	-3.163	0.025
Nádor	-7.7	4.22	-1.8219	0.128
Jizva	-12	5.69	-2.1057	0.089
Redukce záchvat 90%	-25.75	4.50	-5.7156	0.002
Redukce záchvat 50%	10	5.69	1.7548	0.139
Redukce záchvat pod50%	18.25	4.50	4.0509	0.009

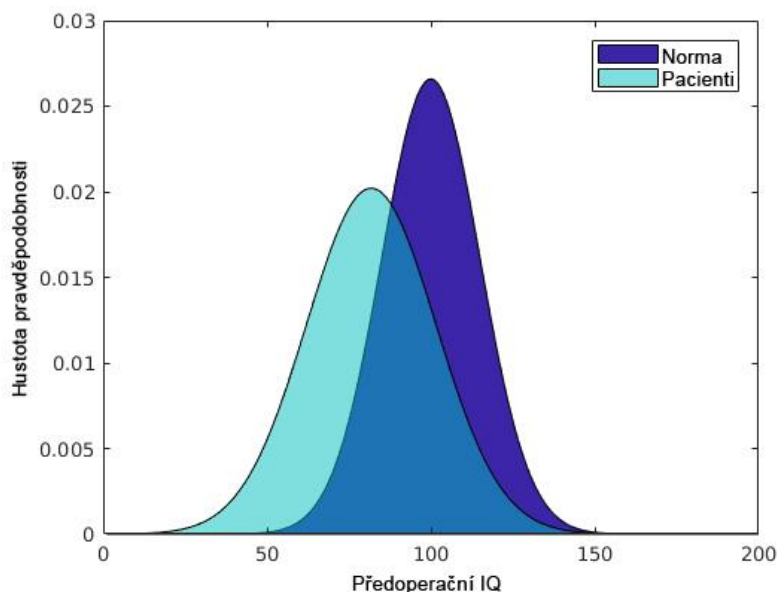
2.3.5 DISKUSE

Diskuse k výsledkům testování jednotlivých hypotéz

H1: Pacienti budou mít v pooperačním vyšetření vývojovou úroveň /intelektovou výkonnost odpovídající populační normě

V naší skupině drážek epileptochirurgických pacientů neurochirurgicky léčených pro farmakorezistentní epilepsii jsme ve srovnání s populační normou našli statisticky významný rozdíl úrovně celkové vývojové úrovně i intelektové výkonnosti. Středová hodnota rozdílu od průměrné normy je 18 bodů IQ. Průměrné IQ v našem souboru je tedy 82 bodů, se střední odchylkou 19,7 bodů. Viditelný graf .11.

Kognitivní obtíže jsou popisovány u pacientů s epilepsií již v době stanovení diagnózy, tj. dříve, než prodají počet epileptických záchvatů je stanovena léčba (Baker et al. 2011). Hermann (Hermann et al. 2006) u dětí s nově diagnostikovanou epilepsií nachází oslabení difúzního charakteru napříč všemi doménami kognitivního profilu, intelektovou výkonnost nevyjímaje. Kvantitativně deficitní výkonnost nalézají signifikantně častěji (9,3%) než u dětí kontrolní skupiny (1,5%) a to bez ohledu na závažnost epilepsie (fokální vs. generalizovaná epilepsie).



Graf .11: Předoperační intelektová výkonnost pacientů a populační norma

S dalšími problémy u hemiepileptického onemocnění výkonových obtíží často pibývá, studie prospektivně mapující kognitivní úroveň pacientů s diagnostikovanou epilepsií po průměrně 10,5 letech sledování (začínající v době prvního záchvatu) uvádí podprůměrnou intelektovou výkonnost (IQ pod 80) u 25% pacientů v souboru, z čehož je 21% mentálně retardovaných. Současně prokazuje souvislost tohoto oslabení s časem nástupu epilepsie, symptomatickou povahou epilepsie, přítomností epileptické encefalopatie a nutností dlouhodobé medikace léky (Berg et al. 2008). V našem souboru nalézáme mentálně retardovaných 27%, což je zastoupení mírně vyšší.

H2: Vývojová/intelektová úroveň nemá statisticky významnou souvislost s charakteristikami farmakorezistentní fokální epilepsie.

Jako prediktory se významným vztahem k vývojové/intelektové úrovni se projevily **(1) věk při nástupu epilepsie, (2) přítomnost infantilních spasmů v anamnéze, (3) typ epileptického syndromu a (4) neurologický nález hodnocený jako abnormální.**

Rozborem predikčního vlivu prokazujeme, že nejvíce v k po átku epileptického onemocnění, přítomnost specifického druhu záchvatové aktivity v podobě infantilních spasmů projevů zří neurologické patologie je spojen s nižší kognitivní úrovní.

Co se týče typu epileptického syndromu, tedy, ve skupinách temporálních a extratemporálních epilepsií nacházíme vyšší vývojovou/intelektovou úroveň, než ve skupině pacientů s epilepsií hemisferální

Snížená vývojová/intelektová kapacita u pacientů s epilepsií je referována velmi často, skupině epileptochirurgických kandidátů nevyjímaje. Vztah s charakteristikami epileptického onemocnění je studován opakovaně, **negativní vliv v k po átku záchvat** je dokumentován v podobě čím více se objevuje záchvatová aktivita, tím výrazněji bývá přítomný intelektový deficit (Freitag & Tuxhorn 2005; Cormack et al. 2007). S výsledky těchto studií jsme ve shodě.

Ve shodě s publikovanými poznatky jsme i v našem zjištění **negativního vlivu povahy záchvatové aktivity** na míru kognitivního deficitu. Loddenkemper (Loddenkemper et al. 2007) rozbořením údajů 50, resp. 24 pacientů dokládá, že děti s epileptickými spasmami mají horší vývojové hodnocení, než skupina pacientů se srovnatelným v k po átku a délkou trvání epileptického onemocnění. Schooneveld a Braun (Van Schooneveld & Braun 2013) uvádí, že u těch kterých pacientů podstupujících resekční i diskonekční epileptochirurgickou léčbu je **opoždění motorického vývoje** patrné od narození, tedy ještě před propuknutím záchvatové aktivity, zjevně v důsledku přítomnosti strukturální patologie mozkové tkáně. Stejně jako u pacientů s encefalopatií bez epileptogenního potenciálu se srovnatelně zviditeluje jejich vývojové opoždění. Nicméně u těch, u kterých se epilepsie rozvine, se vývojové tempo ještě výrazněji zpomalí, i s rizikem vývojové deteriorace. Z toho důvodu ILAE task force doporučuje užívání termínu epileptické encefalopatie (Berg & Millichap 2013), ve kterém je obsažen fakt, že epileptická aktivita sama o sobě přispívá nebo je dokonce zodpovědná za často progresivní mentální opoždění. V tomto sv tle bychom mohli nahlížet i námi zjištěnou souvislost předoperační úrovně intelektových schopností s rozvíjejícím se motorickým handicapem (abnormálním neurologickým nálezem) coby negativním prediktorem.

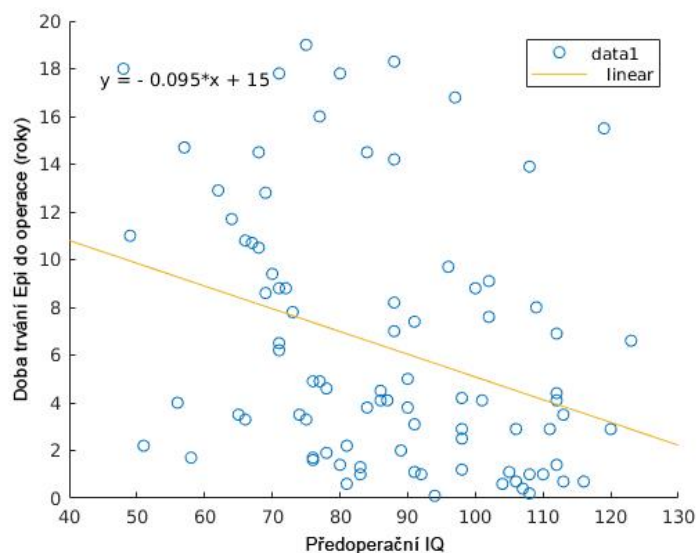
Intelektová úroveň je dle našich nálezů signifikantně odvislá od typu epileptického syndromu.

Ve skupině pacientů s **hemisferální epilepsií**, která vzniká na základě rozsáhlé patologie zahrnující více regionů jedné hemisféry, bychom mohli nejčastěji najít nejvíce nemocných s epileptickou encefalopatií. Jde o velmi heterogenní skupinu, jak v našem případě, tak v jiných studiích. V našem souboru jsou to především pacienti s patologií vzniklou na základě získaných (vaskulární insult/porencefalie) i vývojových malformací korového vývoje nebo progresivních zánětlivých procesů a jedná se o kandidáty hemisferotomie. V rámci srovnání s ostatními pacienty jde o skupinu s jednoznačně nejnižší performanční výkonností. Od populační normy se liší významně ($p < 0.01$), statistická hodnota je nižší o 12,6 ± 43,3 bodů IQ. I v ostatních studiích bývá tato skupina pacientů hodnocena jako vývojově/intelektově deficitní, Althausen (Althausen et al. 2013) shrnuje údaje rozsáhlého vzorku 57 pacientů s provedenou hemisferotomií, z nichž 45 (79%) bylo diagnostikováno jakýmsi stupněm mentálního deficitu (retardace). Obdobná čísla uvádí i další studie, nicméně ty zahrnují menší počet pacientů (Devlin et al. 2003; Battaglia et al. 2006). **Signifikantně odlišující se jeví skupina pacientů s epilepsií temporálního laloku.** Obecně studie s detskými pacienty (Williams et al. 1998; Westerveld et al. 2000) uvádí, že se tyto děti od populační normy ani performančně ani kognitivně neliší. Stejně tak Miranda (Miranda & Smith 2001) nachází celkovou intelektovou úroveň bez odchylky od výkonnosti vrstevníků a to jak u epileptiků s pravostrannou patologií, tak levostrannou.

Nicméně intelektový výkon jako takový u pacientů s temporální epilepsií je spíše nespecifickým ukazatelem kognitivních změn souvisejících s temporální symptomatikou, Miranda nepotvrzuje u dětí lateralizační funkci rozdílu mezi verbálním a názorovým IQ a to ve shodě s poznatky získanými na dospělé populaci (Jones-Gotman in Engel J, 1993). U dospělých bývá nacházen pokles verbálního IQ od premorbidní úrovně před realizovanou epileptochirurgií (Bjornaes et al. 2001; Seidenberg et al. 2007), u dětí tento trend naznačuje Skirrow (Skirrow, Cross, et al. 2011). Nejpodstatnějším aspektem kognitivní výkonnosti u pacientů s temporální epilepsií není ale obecně definovaná intelektová výkonnost. Kvůli lokalizaci patologie ve strukturách odpovědných za paměťové funkce, jsou hlavní komorbiditou k epilepsii s temporální symptomatikou mnesticke deficity. I když u detských pacientů není otázka detailního vymezení korových okresek tak podrobně propracována jako u dospělých, prokazuje se, že již u detských pacientů nevytváří adekvátní strategie učení. Proloužené oslabování paměťových procesů pak

přichází mnohem dříve, konkr. v časné adolescenci, než u zdravých jedinců (kde začíná kolem 22. roku věku (Helmstaedter & Elger 2009).

V našem souboru se vyskytuje relativně početně skupina pacientů s temporální epilepsií, která se však svou celkovou intelektovou výkonností od populační normy odlišuje ($p < 0.01$), i když ve srovnání s skupinami s jiným typem epilepsie nejméně (rozdíl medianu -12,036 bodů, CI (alfa 5 procent) (-7,34; -16,6)). Jedním z možných vysvětlujících faktorů by mohla být délka trvání jejich epileptického onemocnění do doby, kdy byli indikováni k epileptochirurgii. Srovnáme-li podskupinu temporálních epileptiků s celkovým intelektovým výkonem hraničním a nižším (IQ pod 79 bodů) s podskupinou s intelektem v zírání normy zjistíme, že ti abnormní přicházejí k operaci lépe signifikantně později ($p < 0.01$, subnorma ($n=35$) průměr doby 8.6, norma ($n=55$) průměr doby 5.1, rozdíl median 3.5 CI (1.3-5.6)). Znáznorněno grafem .12.



Graf .12: Regresní přímka platná pro skupinu pacientů s temporální epilepsií souboru

Dotýkáme se zde běžně známého faktu, že v časné indikace epileptochirurgické léčby fokální epilepsie je výrazně prokterktivním zásahem do průběhu vývojového/intelektového zrání. Naše pracoviště je plně v souladu s danou filosofií, nicméně předešlým v letech zavádění neurochirurgické léčby epilepsie v ČR bylo identifikováno více desítek kandidátů, pro které nebyla tato léčba dostupná v adekvátním bodě rozvoje jejich onemocnění.

Skupina pacient s extratemporální epilepsií se v námi sledovaném souboru neodlízuje významn od Oádné z výze jmenované skupiny, p ekryvá se svými charakteristikami s charakteristikami celého sledovaného vzorku. Lizí se stejn jako celá skupina od popula ní normy ($p < 0.01$) s obdobným rozdílem median , který je sní0en o 21 bod IQ (v rozmezí 15,6 . 26,3). Intelektová výkonnost v této skupin je tedy rozlo0ena nap í celým spektrem. Sou asn se jedná o velmi heterogenní skupinu s hlediska rozsahu a konkrétní lokalizace strukturální patologie, co0 je mo0no ilustrovat na vysokém po tu resekci s individuáln voleným rozsahem, viz tabulka .13.

	Extratemp orální Epi	Mezitemporáln í Epi	Temporáln í Epi	Hemisfer ální Epi	Jiné Epi
Hemisferektomie	0	0	0	8	0
Individuální resekce	57	7	9	4	1
Lesionektomie	14	1	4	2	3
Rozyí ená lesionektomie	18	9	8	0	0
Standardizovaná resekce	0	48	4	0	0

Tabulka .13 : Typ resekce u epileptického syndromu (reálný po et pacient)

Studie DeArgenziové týkající se skupiny epileptochirurgicky lé ených pacient s extratemporální epilepsií z poznatk ze souboru o celkovém po tu 64 d tí dokládá, 0e ji0 preopera n se intelektovou výkonností lizí od popula ní normy. Jako faktory sni0ující její výzi diskutuje p edevzím asnost po átku epilepsie a délku jejího trvání. Jako podstatný faktor utvá ející celkovou intelektovou úrove pacienta dokládá etiologii epilepsie, resp. typ epileptogenní léze . d ti s benigními nádory asociovanými s epilepsií mají a0 96% menzí riziko rozvoje intelektového deficitu, ne0 d ti s fokální kortikální dysplázií i dalzími etiologiemi. Sou asn uvádí, 0e epilepsie u t chto pacient propuká pozd ji (u 52,4% pac. po 4tém roce 0ivota) ve srovnání s pacienty s korovými dyspláziemi a dalzími lézemi, kdy v obdobném procentu za íná do 1 roku v ku. I kdy0 vztah mezi povahou léze a intelektovým deficitem nemusí být tak jednozna ný a celková intelektová výkonnost m 0e být determinována více prom nnými (Argenzio et al. 2011).

H3: V předoperačním a pooperačním vyšetření s odstupem 1 roku po resekční operaci bude testový výkon ve vývojové/intelektové škále nezmenšený

Operační výkon je u skupiny našich pacientů z hlediska kognitivní výkonnosti zásahem s pozitivním vlivem; s p esv d ivou statistickou významností jsme doložili nár st testového intelektového výkonu již pouhý 1 rok po epileptochirurgickém výkonu minimálně o 10 bodů .

P ehledová studie, která si klade za cíl předložit sumární data o neuropsychologických výstupech chirurgické léčby epilepsie u d tí porovnáním výsledk 16ti publikovaných prací celkem o 466 pacientech uvádí v globálním pohledu, že zvýšení pooperační vývojové/intelektové výkonnosti v rozmezí 8-15 bodů IQ stupnice nebo posun do vyššího vývojového/inteligen ního pásma p íchází u 19% pacientů . U 70% pacientů zvýšení nenastává a u 11% dochází ke snížení výkonnosti. Uvád ěná data byla získána na podobn ě postavených vzorcích pacientů , jako je náz soubor, autory byly za azeny publikace hodnotící heterogenní skupiny pacientů (Van Schooneveld & Braun 2013).

V našem souboru nacházíme 23% pacientů se zlepšením celkové intelektové výkonnosti o více než 10 bodů IQ stupnice, 68,5% z stává na srovnatelné úrovni se svým předoperačním nálezem a u 8,5% jsme našli negativní zm ěnu o více než 10 bodů IQ. **Považujeme jej tedy z pohledu dynamiky pooperačních zm ěn vývojové/intelektové úrovn ě za srovnatelný se soubory zahrani ěních pracovišť .**

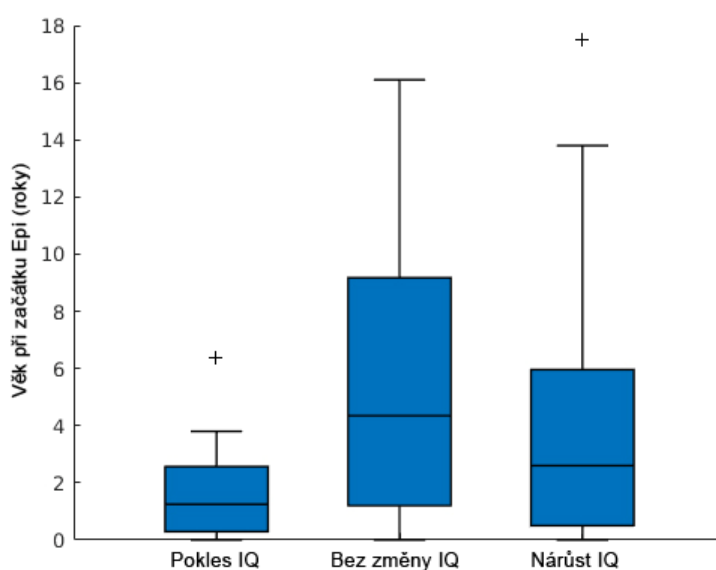
Za významné považujeme zjištění naší studie, že u pacientů se vstupní nízkou vývojovou úrovní/výkonností m ě dojít k výrazn ějšímu zlepšení, než u pacientů s intelektovou úrovní předopera ění vyšší. U t ěch pak dojde ke zlepšení mén ě výraznému nebo k udržení jejich p vodní vývojové/intelektové úrovn ě. Záchvatová aktivita má tedy výrazn ější dopad na integritu korových funkcí u pacientů s nízkou kognitivní úrovní, její snížení nebo úplná eliminace pak p ínází viditeln ější pozitivní efekt. Studie s obdobnými výsledky byly publikovány, Puka (Puka et al. 2017) nachází evidentní souvislost s dosažením bezzáchvatosti, Skirrow (Skirrow, Cross, et al. 2011) navíc dokládá jako nejsiln ější prediktor nár stu kognitivní výkonnosti vysazení antiepileptické terapie a pozitivní efekt na kognici zjiž uje až na datech s odstupem 6ti let po operaci. Loddenkemper (Loddenkemper et al. 2007) potvrdil signifikantn ě výrazn ější zlepšení vývojové úrovn ě u pacientů

operovaných do 3 let v ku s preopera ní ní0zím vývojovým za azením i bez dosa0ení plné bezzáchvatovosti). Sou asn zdokumentoval pozitivní vliv asnosti epileptického zákroku - ím asn ji prob hla epileptochirurgie, tím vyzzího nár stu vývojové úrovn pacienti dosáhli (p edevzím ti s infantilními spasmy).

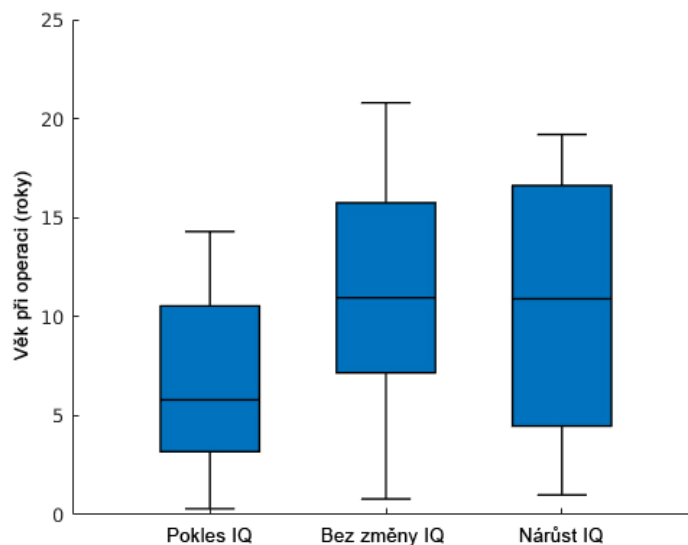
H4: P ítomnost zm ny v testové výkonnosti ve vývojové/intelektové ýkále s odstupem 1 roku po operaci nemá statisticky významnou souvislost s prom nnými týkajícími se epileptického onemocn ní a epileptochirurgického výkonu.

Jako významné prediktory p ítomnosti poopera ní zm ny vývojové úrovn /intelektu zjiz uje naze studie jak v k v dob za átku epilepsie, tak v k v dob operace, ale i typ epileptického syndromu.

Pacienti s poopera níím poklesem výkonové úrovn se lizili významn od skupiny pacient s nezmn nou výkonností i skupiny pacient s jejím nár stem **jak v asn jým za átku epilepsie** (medián 1,25 rok v ku), **tak níjým v kem v dob operace** (medián 4,9 let v ku). Doba trvání epilepsie p ed operací byla srovnatelná u vzech pacient bez ohledu na p ítomnost i nep ítomnost poopera ní zm ny ($p = 0.66$). Viditelné na grafech . 13 a14.



Graf .13: V k za átku epilepsie podle typu poopera ní zm ny intelektové výkonnost



Graf .14: Věk v době operace podle typu pooperační změny intelektové výkonnosti

Dotýkáme se tímto pravděpodobně obecně přijímané hypotézy, že ასწივი po útokách epileptického onemocnění reflektuje přítomnost závažné epileptogenní patologie, která sama o sobě omezuje vývojový potenciál. Zároveň v raném věku přicházejí pacienti, kteří jsou k epileptochirurgii indikováni s myšlenkou zastavení či zvrácení průběhu progresivního deterioračního procesu v důsledku epileptické encefalopatie. Úspěšnost těchto zásahů je dokumentována s tím, že věk vstupu se významně ovlivňuje pooperační kompenzaci záchvatů (Kayyali et al. 2013; Park et al. 2013; Holthausen et al. 2013). O výstupech v oblasti vývojové/intelektové výkonnosti se spíše nežmi ují, ojedinelé je použití škála adaptivního chování s bližší mírou soběstačnosti posuzovaného.

V naší studii nenacházíme v podskupině pacientů se zhoršením celkové výkonnosti signifikantní asociaci s přítomností pooperačních záchvatů, i když určitý trend je zde patrný ($p=0.07$). Při rozboru individuálních dat ale přichází do úvahy tématika komorbidní patologie objevující se souasně s fokální farmakorezistentní epilepsií – konkrétně symptomatika poruch autistického spektra. Nicméně tato data nebyla v základním pojetí této studie zahrnuta, nejsou tedy součástí komplexních analýz a můžeme pouze konstatovat, že se v této skupině vyskytuje vyšší počet pacientů souasně diagnostikovaných detským autismem. S tímto údajem bude třeba v dalších úvahách podrobněji pracovat. Obdobné nahlédnutí na vývojovou stagnaci či regresi uvádí v své studii Ramantani (Ramantani et al. 2013), v jejich

případ se jednalo jak o souvislost s poruchou autistického spektra, tak neurozobrazením potvrzený nález kontralaterální patologie.

V dosažení operativní změny se odlišují pacienti podle typu svého epileptického onemocnění.

Z hlediska přítomnosti změny pooperační intelektové výkonnosti se v naší studii skupiny pacientů rozdělily podle typu epilepsie odlišují následovně: ti, u kterých se jedná o hemisferální epilepsii se liší od skupiny pacientů s extratemporální a od skupiny pacientů s temporální epilepsií.

Podle našeho srovnání viditelných z epileptochirurgie nejčastěji a v největší míře profitují pacienti **s hemisferální epilepsií**, přestože mluvíme o profitu na individuální úrovni. Jedná se o pacienty se vstupní vývojovou/intelektovou úrovní v pásmech výrazně nižšího opoždnutí, jejich vývojový progres neznamená posun do populační normy, ale posun k výraznější soběstačnosti, bytí určitý stupeň mentální retardace přetrvává. Althausen (Althausen et al. 2013) tento fakt dokládá zpracováním údajů rodičovského dotazníku cíleného na posouzení psychosociálních, včetně socioekonomických aspektů.

Pacienti s temporální epilepsií profitují z operativní léčby obdobným způsobem, jako pacienti s extratemporální epilepsií a to tak, že v obou skupinách najdeme v číselné vývojové/intelektové výkonnosti srovnatelnou s tou předoperační a jedince, u kterých k významné změně nedošlo.

V případě temporální epilepsie nenacházíme pooperační změnu vývojových/intelektových schopností povzestně, stejně jako v jiných publikovaných souborech mapujících operativní výsledky v krátkém časovém odstupu 1-2 let (Williams et al. 1998; Smith et al. 2014; Bjornæs et al. 2001). Signifikantní pozitivní posuny celkové intelektové výkonnosti jsou patrné podle Skirrowové až po 6ti letech od epileptochirurgické léčby (Skirrow, Cross, et al. 2011). Zdá se tedy spolu s dalšími významnými protektivními úlohami epileptochirurgie (Freitag & Tuxhorn 2005; Lindsay et al. 1984), která však je patrná až s dlouhodobým odstupem. Nejvýraznější vztah k nárůstu FSIQ našli s rozsahem zachované korové tkáně, stejně jako ve studiích Gothelf (Gothelf et al. 2007) a Shaw (Shaw et al. 2004). Vysazení antiepileptické terapie je podle citované studie velmi silným prediktorem pozitivní

zmny IQ, bezzáchvatovost není nejsignifikantnějším prediktorem posílení intelektové výkonnosti, auto i jsou podle svých slov ve shodě s údaji uváděnými výzkumy z jiných pracovišť (Spencer & Huh 2008; Bjornæs et al. 2001).

U pacientů s **extratemporální epilepsií** jsme navýšení pooperační intelektové výkonnosti nenalezli, podobně jako její nárůst nebyl popsán ani autory londýnské skupiny, kteří svůj soubor analyzovali jak s krátkodobým, tak s střednědobým odstupem. Nepotvrdila se jim ani hypotéza o souvislosti zlepšení testových výsledků s dosažením plné kompenzace záchvatů (Argenzio et al. 2011). Stejně jako v našem souboru, našli na kolik pacientů se signifikantní změnou ve skórech IQ, nevztahovala se vztah k žádným z jimi analyzovaných údajů. Z našeho pohledu jde o velmi vnitřně diversifikovaný soubor, u kterého lze obtížně předpokládat shrnující informace jako o celku.

Míra pooperační změny u jednotlivých epileptických syndromů

U pacientů s **extratemporální epilepsií** jsme detekovali jako proměnnou se signifikantním vlivem na míru pooperační změny předoperační frekvenci záchvatů. Pokud má pacient záchvaty týdně i méně, je podle modelu možné, že bude výkonově spíše trpět. Pacienti s každodenními záchvaty z epileptochirurgického zákroku budou spíše profitovat. Předpokládáme, že v těchto případech zacházíme zákrokem s ovlivněnou záchvatovou aktivitou jako takovou, pokud se podaří její negativní působení radikálně ukončit, umožníme tím nástup rychlé rekonvalescence mozkové tkáně. V případě, že záchvatová aktivita není předoperačně tak intenzivní a projevuje se s nízkou frekvencí, má vztah vliv na předoperační obraz kognitivní výkonnosti povaha léze jako takové. Výsledný obraz pak odpovídá faktu, že funkčnost tkáně byla ovlivněna vícero faktory, než je její epileptogenecita.

Ve skupině pacientů s **meziotemporální epilepsií** potvrzujeme již obecně přijímaný fakt, že vztah pooperačního kognitivního výstupu je s kompletností provedené resekce nalézán často. Úplné odstranění léze bývá v oblasti intelektové výkonnosti významným prediktorem pozitivního pooperačního výstupu (Krsek et al. 2009). I námi nalezená souvislost míry kognitivní změny s povahou léze, (v případě meziotemporální epilepsie je jí nejčastěji fokální kortikální dysplázie), resp. s povahou fokální kortikální dysplázie již byla naším týmem opakovaně diskutována (Krsek et al. 2008).

V případě temporálních epilepsií máme podle naší studie předpokládat pooperační obtíže kognitivního rázu především při nálezu vývojových kortikálních malformací. Jde o zřetelnou etiologickou jednotku a diskutovat bychom pak mohli především možnost přesahů těchto lézí do komplexu neuronálních sítí, který není dostatečně znám.

Diskuse k dalším tématům v epileptochirurgie

V odborné literatuře nacházíme ještě studie zabývající **vztahem kognitivní výkonnosti k dalším proměnným jako operačního, tak pooperačního charakteru**, které se v naší studii neprokázali jako statisticky významné.

Vztah s pravou x levostranností provedené resekce nalézán nebývá (Loddenkemper et al. 2007; Argenzio et al. 2011; Korkman et al. 2005), kromě již zmíněných úzce vymezených studií týkajících se jiných aspektů kognice, není celková výkonová úroveň, resp. specifický lokálních deficitů v oblasti mnestických funkcí u temporálních resekcí.

Co se samotné bezzáchvatovosti týká, tématu je věnována výrazná pozornost, nicméně nalezneme jak studie, kde prediktivní povaha bezzáchvatovosti srovnáním k pooperačnímu celkovému intelektovému výstupu potvrzena nebyla (Loddenkemper et al. 2007; Argenzio et al. 2011), tak studie, kde zlepšení intelektu s dosažením plné kompenzace záchvatů korelovalo (Bourgeois et al. 2007; Miranda & Smith 2001). V jiných studiích zase, omezení kompletní potlačení záchvatové aktivity se na změnu kognitivního výstupu nepodílí (Skirrow, Cross, et al. 2011; Korkman et al. 2005). Obecně lze shrnout, že úplná kompenzace záchvatové aktivity není primárním předpokladem zvýšení kognitivní výkonnosti, i když je faktorem velmi podstatným.

Co se potom antiepileptik týká, nejsou poznatky jednoznačné. V některých studiích vysazení antiepileptické terapie bylo jednoznačným prediktorem kognitivního pooperačního zlepšení sledovaných pacientů (Skirrow, Cross, et al. 2011), na druhou stranu množství antiepileptik užívaných v pooperačním období neodlízvalo pacienty se změnou 10 a více bodů DQ/IQ od pacientů bez pooperačního zlepšení (Boshuisen et al. 2010). Nicméně vzhledem k prokázaným nežádoucím účinkům

lé iv (Mula & Trimble 2009), negativnímu vlivu n kterých antiepileptik na vývoj mozkové tkán (Ikonomidou & Turski 2010), a poznatku o pozitivním vlivu ukon ení antiepileptické terapie na intelektový vývoj pacient i bez návaznosti na epileptochirurgii (Lossius et al. 2008) se o ekává, 0e ukon ení medika ní lé by zlepzuje zance na poopera ní vývojovýintelektový pokrok.

Vliv redukce medika ní lé by nebylo mo0no v nazem p ípad sledovat, ke sni0ování dávek antiepileptik se p istupuje nejd íve s odstupem 1 roku po neurochirurgickém výkonu.

Diskuse k limit m studie

V dané studii jsme se zabývali rozbohem dat týkajících se pacient , kte í prošli epileptochirurgickým programem d tské ásti Centra pro epilepsie Motol. Soubor byl jasn vymezen stanovenou diagnózou fokální epilepsie, pro kterou bylo nutno podstoupit kurativní epileptochirurgický výkon (resekci nebo hemisferotomii) a dostupností vzech po0adovaných dat z p edopera ního diagnostického protokolu i poopera ního vyzet ení s odstupem 1 roku.

Ji0 v tomto bod byla proveda ur itá selekce **pacient , n kte í byli ze studie vy azení práv pro neúplnost dostupných údaj** . I za azení epileptochirurgických kandidát do indika ního procesu je zatí0eno ur itým p edvýb rem, konzultace na specializovaném pracovizti je toti0 závislé na odeslání ozet ujícím neurologem z místa bydlizt i na aktivit rodin pacient samotných. Pacienti tedy nep icházejí ve stejném bod rozvoje jejich základního onemocn ní. Navíc i v dnezní dob jsou s diagnózou epilepsie i s mo0nostmi její opera ní lé by spojeny ur ité mýty, které mohou ovlivnit rozhodování o medicínské podob lé ebného p ístupu.

Dostupná data byla hodnocena retrospektivn , bylo t eba se vyrovnat s n kterými metodologickými omezeními. P edevzím se zm nami vyzet ovacího protokolu. Nebyly sice nijak zásadní, nicmén stále zdokonalování technických mo0ností p inází minimáln zp es ování údaj . Tento shistorický%o vývoj jsme se sna0ili post ehnout v souborném p ehledu srovnávající sou asnou a minulou praxi, jeho0 výstupy uvádí dopl ková studie .1 (B lohlávková a kol., 2018), viz p ílohy této práce.

V psychologickém vyšetření kandidát epileptochirurgie docházelo také ke změnám. Ty jsme pro potřeby této studie eliminovali zařazením pouze základní proměnné postihující vývojovou i intelektovou úroveň pacientů. Nicméně i tak je patrná relativně široká diverzita použitých technik, která může závěry výzkumu zatížit chybou. Ani osoba administrátora nebyla vždy totožná. I když vztah vyšetření byla realizována jednou psychologičkou, nelze to v tak komplexním provozu a dlouhodobé perspektivě zajistit bezvýhradně. Jsou ale používány plně standardizované psychodiagnostické pomůcky, s přesnými pokyny pro administraci.

I na straně pacient je třeba počítat s limitacemi. Z pohledu psychologického vyšetření může být zásadní, kdy je možno podat adekvátní testový výkon. Záleží to nejen o samotném onemocnění, narážejícím na epileptologicko-diagnostická procedurální spojená s pobytem v nemocnici i dalšími situacemi. Vyšetření se snažíme realizovat vždy v maximálním možném poklidu, mimo indispozice spojené s event. probíhajícími epileptickými záchvaty i spánkovou nepohodou, nicméně ideální laboratorní podmínky zajistit víceméně nelze.

2.3.6 ZÁVĚR

V souboru dětí s fokální farmakorezistentní epilepsií, kteří na našem pracovišti podstoupili kurativní epileptochirurgický výkon, jsme našli vývojovou/intelektovou výkonnost ve velmi širokém rozpětí, v podstatě pokrývající celé výkonové spektrum od těžké mentální retardace až po intelektový nadprůměr. V souhrnném pohledu se však jedná o skupinu vývojově/intelektově oslabenou, signifikantně se lišící od populační normy. Lze ji charakterizovat jako skupinu s průměrnou IQ 82 a směrodatnou odchylkou 19,7 bodu, s procentuálně násobným zastoupením retardovaných (27%).

Obdobně charakterizují své skupiny pediatrických epileptochirurgických kandidátů zahraniční pracoviště.

Přestože určité kognitivní oslabení difuzního charakteru je popisováno i u pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií bez vazby na její záření, je populace dětí s déletrvajícím epileptickým onemocněním celkově hodnocena jako intelektově nadprůměrná, i když míra intelektového zatížení se pak rozrzuje podle povahy

nemoci. V podskupin kandidát resek ní epileptochirurgické lé by jsme našli, vyjád eno po tem mentáln retardovaných v souboru, jezt výrazn jí vývojové/intelektové deficity.

Došli jsme tedy k záv ru, že fokální epilepsie, která se rozvine jako farmakorezistentní a spl uje kritéria pro kurativní epileptochirurgickou lé bu, je výrazn rizikovým faktorem pro vývojovou i intelektovou výkonnost.

Hypotézu H1 tedy považujeme za vylou enou.

Za prediktory kognitivních obtíí pacient s epilepsií obecn je považován nízký v k za átku epilepsie, její symptomatická povaha, nutnost dlouhodobé medika ní lé by a p ítomnost epileptické encefalopatie.

V naší studii cílené na kandidáty resek ní epileptochirurgické lé by docházíme k obecn p íjímanému poznatku, že asn jí po átek záchvatového onemocnění je významným ohrožením pro vývojové/intelektové zrání pacienta. Nicmén další zjištění jsou již pro danou skupinu epileptik specifi t zjí.

Nejen nízký v k pacienta v dob stanovení diagnózy epilepsie, **ale i p ítomnost specifické elektroklinické symptomatiky v podob infantilních spasm , které se vyskytují typicky v raném raném v ku znamená jasné riziko rozvoje vývojového/intelektového opožd ní.**

üirýí neurologická patologie v podob nálezu motorické dysfunkce (a jí vývojového i získaného charakteru) také signalizuje riziko nižší intelektové výkonnosti.

Podstatné pro obraz vývojového/intelektového oslabení je syndromologické za azení epilepsie, které zde máme definované jako extratemporální epilepsie, temporální epilepsie (slo ená ze dvou podskupin . meziotemporální epilepsie a temporální epilepsie jiná ne0 meziotemporální) a hemisferální epilepsie.

V daném t íd ní je již implicitn zahrnuta i informace o rozsahu epileptogenní léze. U pacient s meziotermoporální epilepsií bývá léze jasn a konkrétn lokalizovaná a naproti tomu v ozna ení hemisferální epilepsie je patrn, že epileptogenní aktivita je rozmístn na po území celé hemisféry. Je patrn, že ím v tzi okresek mozkové k ry je zasa en epileptogenním procesem, tím v tzi vzniká riziko pro hlubší vývojové/intelektové posti ení. Nicmén i u pacient s epileptogenní zónou menzího rozsahu m že dojí k rozvoji kognitivních obtíí globálního charakteru, ím se dotýkáme pal ívé otázky týkající se indika ního procesu vedoucího k epileptochirurgii

. s ím delší prodlevou od rozvoje epileptického onemocnění pacient přichází, tím patrněji u něj mohou být signály rozvinutého mentálního deficitu.

U dětí s farmakorezistentní fokální epilepsií vztah mezi vývojovou/intelektovou úrovní a charakteristikami jejich onemocněním existuje. Časné záchvaty, časně generalizované záchvaty, rozvoj motorického opoždění a preevým epileptický syndrom jsou pro budoucí rozumový vývoj významným ohrožením.

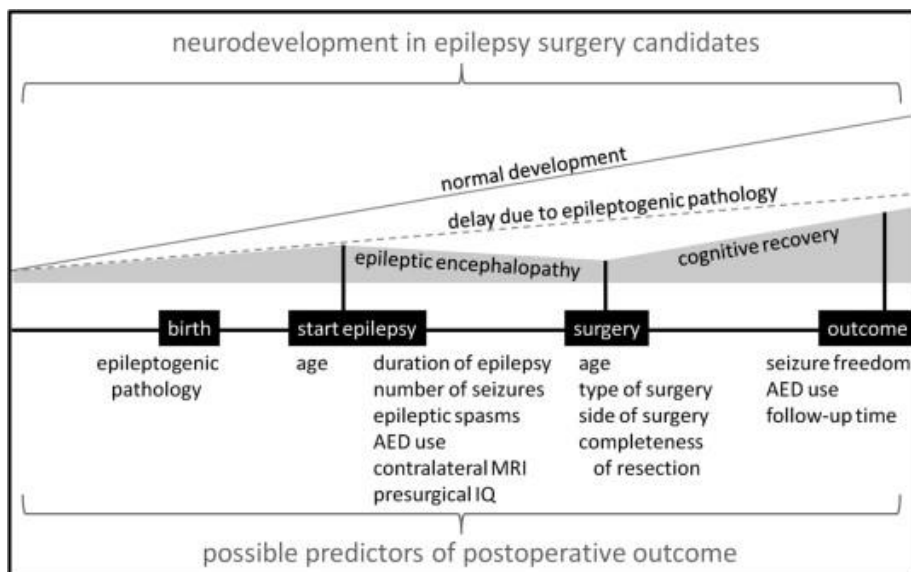
Hypotézu H2 tímto vyloučíme.

Indikovaný resekční epileptochirurgický výkon je léčebný prostředek zamezující/snížující výskyt záchvatové aktivity. Má významný a nesporný efekt směrem k základnímu onemocnění, tj. fokální farmakorezistentní epilepsii. Jako invazivní výkon má samozřejmě svá rizika, která jsou ale jednoznačně považována nejen dlouhodobým ovlivněním nemoci samotné, ale i dalšími pozitivními změnami souvisejícími s psychosociálními následky epilepsie. V případě této populace sledujeme preevým vývojové i intelektové schopnosti, i když ostatní domény neuropsychologického profilu není možné opomíjet. **U našich pacientů v souboru komplexně prokazujeme s odstupem 1 roku po výkonu zlepšení intelektové výkonnosti definovanou minimálním nárůstem celkového IQ o 10 bodů stupnice.**

Epileptochirurgická léčba v podobě kurativního operačního výkonu pro pacienty s fokální farmakorezistentní epilepsií zákrokem, kterým ovlivníme trajektorii kognitivního zrání.

Hypotéza H3 je vyloučena.

Souhrnné studie uvádí (a obrázek 2.2 ilustruje), že u dětí s epileptochirurgickými pacienty kooperativní změny vývojové/intelektové výkonnosti nedochází vztinově, resp. že výkonnost i nadále sleduje svoji vývojovou křivku i když odpočátku pod hodnotami vývojové normy. Určitá podskupina epileptochirurgických pacientů navíc v době indikačních úvah prokazatelně vývojově/intelektově regreduje, i když v návaznosti na rozvoj záchvatového onemocnění. V tomto kontextu náleží kooperativní změny vývojové/intelektové úrovně být nazírán jako pozitivní výsledek operační léčby, protože její lze vnímat jako známku normalizace dosavadního neurokognitivního vývoje pacienta.



Obrázek .2: Neurovývojové trajektorie kandidát epileptochirurgie a možné prediktory poopera ního výstupu AED = antiepileptická medikace; MRI = magnetická rezonance;

U n kterých pacient poopera ní vývoj pokračuje v tempu rýchlejším, dochází k ur itému sdohnání%vývojové linie vrstevník . Míra tohoto zlepšení asto koreluje s plnou kompenzací záchvatové aktivity a ur itým stupn m redukce antiepileptické terapie. Ukazuje se, že tento proces sm rem k úprav pam ových funkcí po temporálních resekcích trvá 1-2 roky, intelektové funkce pro tuto pozitivní zm nu pot ebují delší odstup centrální nervové soustavy od zát že záchvaty a antiepileptickou farmakoterapií (Skirrow in Baxendale 2015).

V našem p ípad jsme stejn jako v souborech ze zahrani í (i ve srovnateln procentuálním zastoupení) našli skupinu pacient se zpožd ěním neurokognitivního vývoje i v poopera ním období, jednalo se p edevím o pacienty s velmi asným rozvojem epilepsie a nížším v kem v dob opera ního výkonu. Uva0ujeme o ní jako o skupin pacinet se ziráí patologií v podob epileptické encefalopatie. Také se m že jednat o pacienty, u kterých z více d vod nebyla dosa0ená dostatečná redukce záchvat . **Obdobn nacházíme i skupinu pacient s pozitivní vývojovou zm nou, p edevím mezi pacienty s hemisferálním syndromem,** resp. pacienty, kte í podstoupili hemisferektomii?. Nemusí se vzak zákonit jednat o zm nu v podob dota0ení vývojové normy, ale o zvrácení doposud se zvyraz ujícího vývojového/intelektového posti0ení.

Prediktorem poopera ního stavu je podle naší studie i syndromologické za azení pacientovy fokální epilepsie. Mezi pacienty s temporální i extratemporální epilepsií se mezi v tzinou pacient pokračujících ve své dosavadní vývojové trajektorii objevují jedinci s dalšími vývojovými/intelektovými obtí0emi. Sou asn nalezneme jedince se znateln jzí konsolidací vývojového/intelektového potenciálu, který jsou následn opera ní lé by schopni efektivn výkonov využít. **Míra t chto poopera ních zm n je multifakorov podmín ná a dle matematicko-statistického modelování souvisí p edevším s charakteristikami léze, potažmo síle epileptogenní aktivity vyjád ené frekvencí záchvat .**

Poopera ní vývoj mentální výkonnosti s charakteristikami fokálního epileptického onemocn ní pacienta souvisí, nej ast ji epileptochirurgický výkon umož ů uje pokrač ování nastoleného vývojového tempa. Zm na vývojové trajektorie se podle naší studie odvíjí podle v ku po átku záchvat i asu (v ku) realizace opera ního výkonu. Syndromologické za azení epilepsie je také ukazatelem budoucího poopera ního výstupu.

Hypotézu H4 jsme tímto vylou ili.

2.4 DOPLŮVJÍCÍ STUDIE

Doplňující studie uvádíme s cílem poukázat na projekty týkající se dalších proměnných kognitivního profilu u vybraných podskupin pacientů s fokální farmakorezistentní epilepsií.

Zde podáváme zkrácený komentář o každé z realizovaných studií, plně publikovaně znění dokládáme jako přílohy.

2.4.1 STUDIE 1

Chirurgická léčba epilepsie u dětí: Současné trendy

Blohlávková A., Ježdík P., Jahodová A., Kudr M., Beňová B., Maulisová A., Libý P., Kynčl M., Komárek V., Tichý M., Krzek P.

Publikováno: Neurologie pro praxi, 2018;19(2)

U skupiny všech pacientů Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FNM epileptochirurgicky léčených v rámci Centra pro epilepsie Motol jsme retrospektivně jsme analyzovali veškerá dostupná data operací kurativního charakteru (resekce nebo hemisferotomie) provedených do 1.11.2016.

Celkem bylo 240 výkonů u 210 dětských pacientů (z celkového počtu 263 výkonů u 232 pacientů) provedených v našem centru od roku 2000.

Cílem studie bylo shrnutí výsledků epileptochirurgického programu pediatrické sekce Centra pro epilepsie Motol, včetně posouzení aktuálních trendů a porovnání vývoje našeho programu s publikovanými celosvětovými zkušenostmi.

Design:

Pacienty jsme podle data operace rozdělili do dvou skupin (u reoperovaných dle posledního výkonu). První tvoří operovaní v letech 2000-2011, druhou v roce 2011-2016. Rozdělení koresponduje s rozvojem epileptochirurgického programu, kdy do roku 2010 počet výkonů narůstal a poté se ustálil.

Statisticky byly zhodnoceny rozdíly v 50 proměnných s cílem objektivizovat trendy ve vývoji programu. Analyzovaná data zahrnovala anamnestické údaje pacienta, výsledky vyšetření realizovaných v rámci předoperační diagnostiky, průběhu operace (včetně komplikací a histopatologického nálezu) a konečný výsledek epileptochirurgie (hodnocený z hlediska pooperační kompenzace záchvatů, redukce farmakoterapie a změny v neuropsychologickém profilu). Při hodnocení operačních výsledků jsme se zaměřili na výsledky s 2 letým odstupem od výkonu.

Výsledky:

V současné době je **na našem pracovišti patrný trend k širší indikaci epileptochirurgie a provedení výkonu v mladším věku**. Obecně lze říci, **že jsou dnes k epileptochirurgii indikováni i pacienti, u kterých by dříve operace nepřišla v úvahu**, což odráží změny v etiologickém spektru onemocnění (například epileptochirurgie u pacientů s tuberózní sklerózou nebo hypothalamického hamartomu). V souvislosti s tímto je určitým paradoxem **pokles pacientů bez detekovatelné léze na magnetické rezonanci, který vysvětlujeme v této zkušenosti týmu a zdokonalením diagnostiky** (vyšší kvalita snímků, možnost koregistrace s jinými modalitami, například PET, SISCAM, apod.). Změna typu elektrod používaných k dlouhodobému invazivnímu monitorování (přechod ze subdurálních na intracerebrální) souvisí se změnou filosofie pracoviště a do jisté míry odráží i změnu etiologického spektra kandidátů (častější lokalizace předpokládané epileptogenní zóny v hlubších kortikálních oblastech). Podíl na zvýšení počtu jednoduchých resekcí má i zvýšení zkušenosti operačního týmu a zdokonalení intraoperačního monitorování (interpretace intraoperačního ECoG, užití IOM).

Ačkoli se **četnost výskytu komplikací významně nezměnila**, vzhledem k vyššímu zastoupení komplexních případů a technicky náročnějších operací (například hemisferotomií) lze považovat za příznivý trend samotný fakt, že jejich počet nenarůstá. Stejně lze diskutovat i mírné zhoršení výsledků kompenzace záchvatů dva roky po výkonu. Jak bylo zmíněno, mnozí z těchto pacientů by dříve v běžném životě operaci podstoupili. V celkovém pohledu je v našem souboru 80,7% dětí dva roky po operaci bez záchvatů.

2.4.2 STUDIE .2

Atypical Language Representation in Children with Intractable Temporal Lobe Epilepsy

Maulisova, A., Korman, B., Rey, G., Bernal, B., Duchowny, M., Niederlova, M., Krsek, P., Novak, V.,

Publikováno: Epilepsy and Behavior, 2016, May; 58:91-6

Studie vznikla za podpory GAUK . 1162/13, FF UK Praha: Zhodnocení dynamiky a predátor kognitivního vývoje u d tských epileptochirurgických pacient . Mgr. Alice Maulisová

A ve spolupráci s: pracovišt m Brain Institute, Nicklaus Children's Hospital, Miami, Florida, USA

U skupiny d tských epileptochirurgických pacient s farmakorezistentní temporální epilepsií jsme v rámci mezinárodního projektu posuzovali kognitivní profil s ohledem na histopatologickou charakteristiku léze.

Temporální epilepsie je spojena s mo0ným negativním dopadem na e ové a mnestické funkce.

Stanovená pracovní hypotéza studie: *Kognitivní profil, v etn e ových a pam ových výkonnostních charakteristik se bude odlišovat podle typu strukturální léze.*

Dominantním neuropsychologickým tématem u epilepsie temporálního laloku jsou e ové a mnestické funkce. V rámci epileptochirurgické lé by je p i rozvaze o typu a rozsahu resekce zohled ována i míra kognitivního zatí0ení opera ním výkonem, jedním z podstatných cíl je ochrana výkonnosti v daných doménách.

P ípadné e ové a pam ové deficity jsou závislé na lokalizaci a rozsahu epileptogenní léze, p edopera n i event. intraopera n je pe liv mapována elokventní oblast ka0dé ze jmenovaných funkcí. Jejich podoba je sou asn spojena s lateralizací a histopatologickou povahou lo0iska. Odlizují se nálezy spojené s hipokampální sklerozou, s fokální kortikální dysplázií i s jejich kombinací.

Temporální epilepsie dospělých pacientů je odlišná od obrazu temporální epilepsie dospělých pacientů – jednak semiologií záchvatů, tak jejich etiologií. Hipokampální sklerosa je spíše raritní, ať ji je nacházena tzv. duální patologií, tj. kombinací hipokampální sklerosy v kombinaci s fokální kortikální dysplazií. Chirurgické řešení bývá ať ji v podobě cílené temporální resekce naproti selektivní amygdalohipokampektomie u dospělých. U dětí také ve vyšším procentu nacházíme atypické eozových neuronálních sítí.

Cílem naší studie bylo posoudit rozdíly v kognitivním profilu dětí s refrakterní temporální epilepsi s ohledem na typ strukturní patologie (resp. nález fokální kortikální dysplázie i duální patologie) a s ohledem na údaje o organizaci eozových center (receptivního i expresivního).

Soubor:

Byla provedena **komplexní analýza dat** 46 dětí s epilepsi (30 chlapců /16 dívek, věk 5-19 let) s **temporální epilepsi** (dle kliniky / EEG / MRI nález), kteří podstoupili resekční epileptochirurgický výkon v Brain Institute, Nicklaus Children's Hospital, Miami, Florida. **Histopatologicky byla potvrzena** izolovaná FCD u 17 pacientů a FCD kombinovaná s HS u 29 pacientů.

Sledovali jsme charakteristiky epilepsie: Počet záchvatů, Trvání onemocnění, Frekvence záchvatů, Přítomnost status epilepticus, dále pak **neurologické údaje v podobě typu patologie** (FCD x dvojitá patologie), **velikosti léze** (jen Tlalok x multilobární v etn. Tlaloku), **a s využitím nálezů fMRI** jezt lokalizaci centra porozumění e i, lokalizaci centra aktivní exprese. K testování receptivní e i byl užit poslech píběhu nahraného ženským hlasem, následně (po vyzetání) odpovídání na dotazy k píběhu. K testování expresivní e i byl využit test verbální fluence (sémantická fluence a generování sloves). Nálezy byly hodnoceny v termínech **Typická** resp. předpokládaná **lokalizace** (Brodmán 21,22, 40-42 a 37 v LH) a **Atypická lokalizace**: reorganizace v rámci LH, bilaterální aktivace s převahou vpravo, pravostranná aktivace

Posuzovaná neuropsychologická data vycházela z komplexního posouzení kognitivního profilu. Hodnotili jsme Intelektová výkonnost, Mnesticke výkonnost verbální i vizuální, krátkodobá i dlouhodobou, e v oblasti Porozumění i Exprese, Pozornost, Exekutivní funkce, Jemná motorika a grafomotorika.

	Minimum	Maximum	Průměr	SD
Intelektový výkon celkem (WISC)	56	116	84,24	14,936
Intelekt verbální	59	126	83,36	15,315
Intelekt neverbální	55	130	89,38	16,924
Konceptualizace (slovník)	2	13	6,33	2,847
Verbální abstrakce (podobnosti)	1	13	6,98	3,252
Vizuokonstrukce (kostky)	1	18	8,50	3,409
Vizuokonstrukce ě grafická (VMI)	47	115	83,38	14,933
Porozumění e i (PPVT)	40	117	85,65	17,040
Rozsah opera ní pam ti (opak. ísel)	1	15	7,45	3,295
Verbální u ení (WRAML)	1	14	7,09	2,754
Verbální pam ě dlouhodobá (WRAML)	2	12	7,00	3,045
Vizuální pam ě (tvá e) krátkodobá (NEPSY-II)	1	15	9,43	3,319
Vizuální pam ě (tvá e) dlouhodobá (NEPSY-II)	2	15	8,83	3,524
PM tempo (TMT A)	17	121	83,80	26,738
PM flexibilita (TMT B)	20	125	75,49	29,147
Verbální fuence (fonetická) (NEPSY-II)	22	123	76,72	20,707
Verbální fuence (sémantická) (NEPSY-II)	40	131	86,46	20,571

Výsledky:

P i srovnání skupin pacient ś rozlišených podle typu léze jsme dozli k tomu, śe jednotlivé **histopatologické skupiny se signifikantn ě liily** v dominanci ruky: 24%

pacient s **duální patologií** byli leváci, na rozdíl od 0ádného leváka ve skupině pacientů s FCD ($p=0.036$).

U leváků jsme našli signifikantně snížený počet záchvatů epilepsie ($p=0.046$) a nižší výkon v oblasti verbálně-abstraktního uvažování ($p=0.026$)

Po vyloučení levorukých pacientů z dalšího srovnání jsme ve skupině s lézím v podobě **fokální kortikální dysplázie** (N= 39, praváci) jsme zdokumentovali přítomnost multilobární léze ($p=0.011$) a přítomnost každodenních záchvatů ($p=0.039$). **Neuropsychologický profil v této skupině signifikantně lišil pouze vyšší kapacitou krátkodobé vizuální paměti ($p=0.034$)** a další rozdíly na úrovni kognice nebyly zachyceny.

Při srovnání dat pacientů rozlišených podle lokalizace funkčního centra porozumění, resp. podle nálezů na fMRI, **jsme již v kognitivním profilu významné odlišnosti detekovali**. Pacienti s atypickou lokalizací centra porozumění měli přítomnost levostrannou lézi ($p=0.034$) a vyšší incidenci status epilepticus v anamnéze ($p=0.024$). Pro nás podstatné ale byly následující odlišnosti v profilu schopností: **(1) nižší celková intelektová kapacita, především verbální abstrakce a konceptualizace ($p=0.004$), (2) nižší výkon v oblasti porozumění ($p=0.003$)** a **(3) nižší rozsah verbální pracovní paměti ($p=0.012$)**.

Závěr:

Danou studii jsme uzavírali s poznatkem, že pro kognitivní vývoj a profil detských pacientů s temporální epilepsií, u kterých se vyvinula farmakorezistence je daleko významnější funkční uspořádání korových oblastí, než histopatologická charakteristika léze. Pokud dojde vlivem onemocnění k atypickému uložení centra ového porozumění, nalezneme u těchto pacientů ve srovnání se zdravými vrstevníky významně více postižené porozumění a verbálně-intelektové schopnosti.

2.4.3 STUDIE .3

Generalized epileptiform activity in sleep disrupts cognitive functions in children with intractable extratemporal epilepsy

Novák V., Maulisová A., Ježdík P., Beňová B., Komárek V., Tichý M., Krzek P.
Presentováno: 12th European Congress on Epileptology, Prague, 2016

U této studie uvádíme komentář v podrobnějším znění, není možné se odvolat na plný text publikovaného článku, ten je zatím teprve před odesláním k recenznímu řízení:

U dětí s epileptochirurgickými pacienty s farmakorezistentní epilepsií jsme studovali kognitivní profil s ohledem na elektroklínické charakteristiky epileptického onemocnění.

Je známo, že interiktální epileptiformní výboje mají negativní vliv na kognitivní výkonnost. U některých epileptických syndromů (např. Landau-Kleffnerova syndromu) je patofyziologický mechanismus vzniku kognitivního deficitu dokumentován u dětí sledkem přítomnosti elektrického status epilepticus ve spánku.

Stanovená pracovní hypotéza studie: *Kognitivní profil pacient se u dětí s fokální farmakorezistentní epilepsií bude lišit podle typu spánkového EEG nálezu, konkrétně ve skupině s přítomností významné epileptiformní aktivity narušující spánkovou organizaci od skupiny s normální strukturou spánku.*

Epileptické encefalopatie charakterizované kognitivním deficitem u dětí s farmakorezistentní epilepsií jsou významným problémem.

Předpokládá se, že interiktální epileptiformní výboje mohou mít negativní vliv na kognici dětí. Tato hypotéza je podpořena vysokou prevalencí interiktálních výbojů u dětí s kognitivním deficitem a epilepsií, asociací epileptiformních výbojů ve spánku a deficitu i u Landau-Kleffnerova syndromu a dalšími klinickými pozorováními. Spánek je nepostradatelnou součástí života. Jednoznačné patofyziologické vysvětlení jeho nepostradatelnosti nebylo zatím uspokojivě ověřeno. Spánek je nezbytnou podporou procesu učení a konsolidace paměti (Deliens et al., 2014).

Elektrofyzilogicky se spánek projevuje jako změny elektrické mozkové aktivity. **U pacient s epilepsií bývá často na EEG záznamu nacházena narušená struktura spánkové innosti** (Menezes, 2015). Předpokládá se, že interiktální výboje způsobují pechodnou inhibici dané neuronální sít . Jejich vliv na kognici je studován ale především ve spojitosti s bd ním. Podle Fasteraua (2009) snižují psychomotorickou rychlost, popsána je transientní kognitivní porucha. Seri s kolegy (1998) prokázal patofyzilogickou spojitost mezi epileptiformními výboji a sluchovou percepcí v případě Landau-Kleffnerova syndromu.

Poznatky o vlivu interiktálních výboj ve spánku na kognitivní funkce nejsou výrazně systematizovány. Při rozboru videoEEG záznamů dít s fokální farmakorezistentní epilepsií jsme u některých pacientů detekovali specifický elektrofyziologický vzorec v podobě kvazi-periodických generalizovaných epileptiformních výbojů v NREM spánku. Na základě klinických zkušeností jsme se rozhodli ověřit hypotézu, zda u dít s takto narušenou spánkovou neuronální aktivitou nalezneme negativní dopad v oblasti kognice.

Definice pojmu a hypotéza

Na počátku této studie bylo klinické pozorování zvláštního elektrofyziologického fenoménu, který je zdánlivě netypický pro fokální epilepsie: **Generalizované, kvaziperiodické epileptiformní výboje ve spánku** pacientů se strukturálně podmíněnou fokální extratemporální epilepsií. Součástí klinického pozorování a zdrojem hlavní hypotézy tohoto projektu byl kognitivní deficit u pacientů s tímto generalizovanými kvaziperiodickými epileptiformními výboji ve spánku. Zmíněný elektrofyziologický vzorec jsme pro zkrácení nazvali **hurdlesí** (anglicky překážky).

Hlavní hypotéza výzkumného projektu: Generalizované kvaziperiodické epileptiformní výboje ve spánku jsou negativním prediktorem kognitivního vývoje dít s farmakorezistentní fokální epilepsií.

Metoda

Hodnotili jsme retrospektivně klinická data pacientů, kteří absolvovali předchirurgické vyšetření z důvodu farmakorezistentní fokální epilepsie v Centru pro epilepsie FN Motol. Všichni pacienti podstoupili dlouhodobé video-EEG monitorování, MRI mozku a neuropsychologické vyšetření.

Celkem jsme zaadili celkem 48 diagnostických pacientů s farmakorezistentní fokální extratemporální epilepsií. U 24 pacientů jsme pozorovali generalizované kvaziperiodické epileptiformní výboje ve spánku (shurdles%). K těmto pacientům jsme vybrali 24 párových kontrolních pacientů tak, aby rozdíly v demografických parametrech a parametrech popisujících strukturální podklad epilepsie byly co nejmenší.

Video-EEG bylo natáčeno na systému Stellate (vzorkovací frekvence 256Hz, high-pass filter 0,1Hz, low pass filter 70Hz, 19 kanálů v systému 10/20). Záznamy byly vizuálně revidovány a byla provedena selekce spánkových a bdělých úseků pro účely další digitální analýzy.

Spánkové segmenty měly délku 30-45 minut po usnutí (jednalo se tedy o non-REM spánek). **Bdělé segmenty** byly vybrány tak, aby neměly těsnou časovou blízkost ke klinickému záchvatu (nejméně hodinu po a hodinu před záchvatem).

Srovnání demografických a etiopatogenetických faktorů

V tabulce čísla 1 jsou shrnuty základní demografická a morfologická data obou skupin pacientů, rozdíly nejsou statisticky významné.

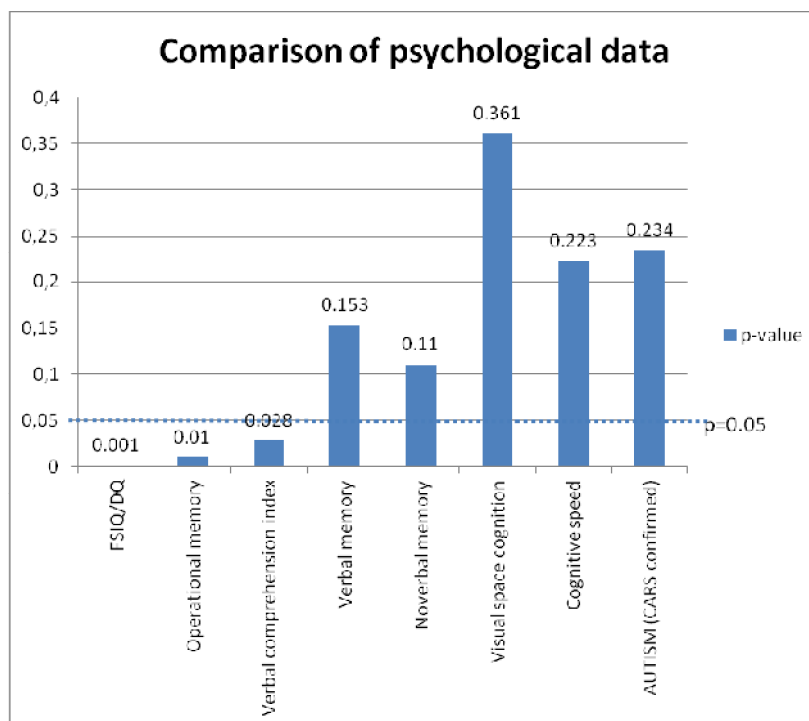
	HURDLES+ (pacienti s generalizovanými kvaziperiodickými výboji ve spánku)	KONTROLNÍ SKUPINA
Počet případů	24	24
Chlapci/dívky	14/10	11/13
Věk při záčátku epilepsie	Průměr = 2.6 r; SD = 2.8	Průměr = 4.1 r; SD = 4.0
Věk v době vyšetření	Průměr = 8.9; SD = 5.2	Průměr = 10.5 r; SD = 4.3
Temporální epilepsie	0	0
Extratemporální monolobární epilepsie	8	9
Extratemporální multilobární epilepsie	9	11
Extratemporální hemisferální epilepsie	3	0

Hypotalamický hamartom	4	4
Kongenitální léze nebo benigní tumory	19	20
Získané léze	5	4
Autismus (potvrzený CARS)	3	0
Pravoruký/levoruký/nejistá laterálníita	15/6/3	20/4/0
Průměrný počet antiepileptik v kombinaci	2.58	2.25
Průměrný počet antiepileptik s kognitivním rizikem*. (*barbituráty, primidon, fenytoin, benzodiazepiny s výjimkou ve velmi nízkých dávkách)	0.38	0.38

Tabulka číslo 1: Srovnání demografických dat a etiopatogenetických faktorů mezi skupinou Hurdles+ a kontrolní skupinou. V žádném z uvedených parametrů nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

Srovnání psychologických domén

Srovnání 8 psychologických domén (FSIQ/DQ, operativní paměť, index verbálního porozumění, neverbální paměť, vizuální prostorová kognice, kognitivní rychlost a autismus) mezi skupinou Hurdles+ a kontrolami je shrnuto v obrázku 1 a 2:



Graf číslo 2: Statisticky významný rozdíl byl zjištěn u 3 z 8 sledovaných domén: **FSIQ/DQ, index verbálního porozumění a operativní paměť**. U domén verbální paměť, neverbální paměť, vizuální prostorová kognice a kognitivní rychlost nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

Odds ratio

Pokud definujeme mentální deficit jako pokles standardního skóru (FSIQ/DQ) na hodnotu 70 a méně, lze vypočítat poměr zancí (odds ratio) pro rizikový faktor přítomnost hurdles a přítomnost mentálního deficitu. Poměr zancí (odds ratio) má v tomto případě hodnotu 4,857 (95% konfidenční interval je 1,43 až 16,5). Máme tedy za prokázané, že mentální deficit je statisticky významně zastoupen u dětí s výskytem hurdles ve spánku.

Srovnání elektrofyziologických dat

Z výše uvedeného máme za prokázané, že ve skupině Hurdles+ oproti kontrolám skutečně existují signifikantní rozdíly v některých psychologických doménách (FSIQ/DQ, index verbálního porozumění a operativní paměti). Pro účely statistického srovnání jsme provedli **kvantifikaci vybraných úseků** během a spánkového EEG použitím detektoru hrotů s dynamickým prahováním implementovaným v prostředí Matlab (Janca et al., Brain Topography, 2015) a dalších softwarových analytických nástrojů včetně detektoru spánkových vln založeném na samoučící neuronální síti také implementované v prostředí Matlab. Z takto kvantifikovaného EEG bylo hodnoceno charakteristik bylo hodnoceno 8 parametrů: spike index ve spánku, spike index v bd ní, relativní *as* v eténech ve spánku, index generalizace hrotů ve spánku, index generalizace hrotů v bd ní, výkonová hustota delta aktivity ve spánku, výkonová hustota delta aktivity pomalejší než 2 Hz ve spánku a výkonová hustota alfa aktivity v bd ní. Statisticky významné rozdíly byly v parametrech: ***spike index ve spánku, spike index v bd ní, relativní as v eténech ve spánku, index generalizace hrotů ve spánku.***

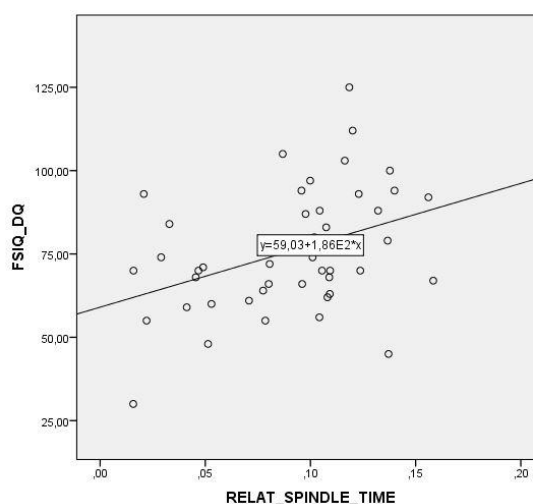
Mnohočetná lineární regrese

Vzhledem k tomu, že skupiny Hurdles+ a kontrol se liší ve více elektrofyziologických parametrech, pokusili jsme se pomocí mnohočetné lineární regrese (v modu stepwise při zahrnutí obou skupin) sestavit modely predikující hodnotu těchto psychologických domén, které se při srovnání Hurdles+ a kontrol signifikantně lišily. Výsledek je shrnut v tabulce

Psychologická doména	Signifikantní prediktor v modelu mnoho etné lineární regrese
FSIQ/DQ	RELATIVE_SPINDLE_TIME
Index verbálního porozumění	Nebyl nalezen signifikantní prediktor
Operační paměť	RELATIVE_SPINDLE_TIME

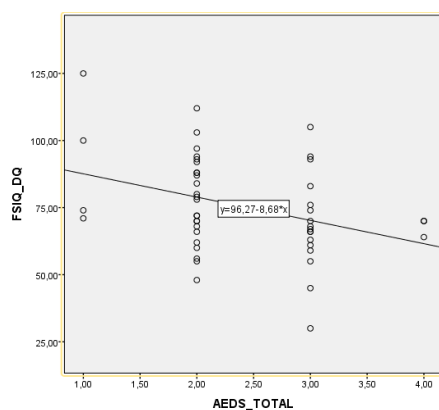
Tabulka 2. Statisticky významné elektrofyziologické prediktory psychologických domén, které se významně lišily mezi skupinami hardles+ a kontrolami.

U dvou domén (FSIQ/DQ a operační paměť) jsme metodou mnoho etné lineární regrese zjistili jediný signifikantní elektrofyziologický prediktor: **relativní čas spánkových vln v etěnek**. V případě domény index verbálního porozumění nebyl nalezen signifikantní prediktor ve sledovaných elektrofyziologických datech.

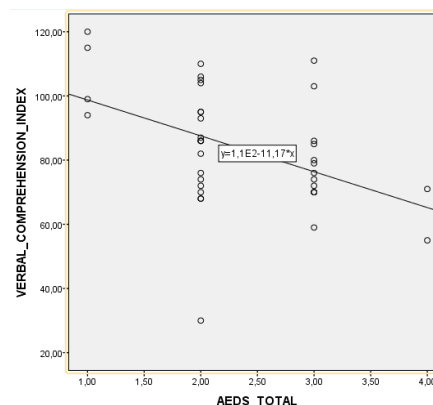


Graf 5: Regresní přímka závislosti FSIQ/DQ na relativním času v etěnek (sigma aktivita 11-16Hz)

Pokud jsme mezi možné prediktory přidali také počet užívaných antiepileptik, ukázal se jako signifikantní prediktor negativně korelující s FSIQ/DQ a indexem verbálního porozumění.



Graf 6: Negativní korelace počet užívaných antiepileptik a standardního skóru (FSIQ/DQ). Korelace je statisticky významná, $p = 0,014$



Graf 7: Negativní korelace počet užívaných antiepileptik a indexu verbálního porozumění. Korelace je statisticky významná, $p = 0,004$

Diskuse:

V našich datech nebyla prokázána statisticky významná asociace kognitivního deficitu a interiktálních epileptiformních výbojů v bdlosti. Na druhou stranu i v našich datech jsme pozorovali negativní trend mezi interiktálními výboji v bdlosti a kognitivním deficitem (korelační koeficient $r = -0,137$). FASTERAU nazel signifikantní kvantifikátory jazyka, kognitivní rychlosti, pozornosti a paměti u dětí s interiktálními výboji v bdlosti (FASTERAU, 2009). Pravděpodobně podobným důvodem, pro který jsme pozorovali pouze statistický trend bez dosažení statistické významnosti je pravděpodobně relativně nízký počet pacientů v naší studii.

Také jsme neprokázali přímou statistickou asociaci mezi interiktálními výboji ve spánku a kognitivním deficitem, opět jsme pozorovali negativní trend (korelační koeficient $r = -0,120$). Poznatky o vlivu interiktální epileptiformní aktivity ve spánku nebyly dosud s výjimkou syndromu CSWS výrazněji systemizovány.

Naše výsledky naznačují, že součástí elektrofyziologického vzorce generalizovaných interiktálních výbojů ve spánku je redukce spánkových vln. To odpovídá literárním poznatkům, že rychlá vlnová aktivita (13,5-16Hz) s maximem parietálně pozitivně koreluje s kognitivním potenciálem (FANG ET AL., 2016).

Statisticky významným prediktorem negativního kognitivního vývoje je také počet užívaných antiepileptik. Lze předpokládat, že epileptický proces pacientů, u nichž je nutné současně užívat více antiepileptik je aktivnější a z toho vyplývá zvýšené riziko epileptické encefalopatie s kognitivním deficitem. Lze také předpokládat negativní vliv některých antiepileptik na kognici.

Závěr:

Generalizované kvaziperiodické epileptiformní výboje ve spánku jsou negativním prediktivním faktorem kognitivního vývoje u dětí s farmakoresistentní fokální extratemporální epilepsií.

Seznam použité literatury k dohledání v příloze . 3.

2.4.4 STUDIE .4

Early Predictors Of Clinical And Mental Outcome In Tuberous Sclerosis Complex: A Prospective Study

Benova B., Petrak B., Kyncl M., Jezdik P., Maulisova A, Jahodova A., Komarek V., Krsek P.

recenzním řízením: přijato k publikaci 7.3.2018 v European Journal of Paediatric Neurology

U pacientů s diagnózou tuberózní skleróza jsme se zaměřili na detekci časných signálů rozvoje refrakterní epilepsie, opoždění kognitivního vývoje a poruch autistického spektra.

Tuberózní skleróza (TSC) je onemocněním z okruhu neurokutánních syndromů, u kterého se v klinickém obraze s vysokou pravděpodobností vyskytuje epileptické onemocnění počinající v 90% do 2 let věku a velmi často se vyvíjí jako farmakorezistentní. K další závažné symptomatice se ve vysokém procentu přidávají mentální retardace a porucha autistického spektra. V některých případech lze identifikovat pomocí zobrazovacích a elektrofyziologických vyšetření přesnou oblast mozku, která je zdrojem epileptických záchvatů, a tuto oblast chirurgicky odstranit. Vybraní pacienti s TSC jsou tedy také kandidáti epileptochirurgie.

Cílem studie bylo určit faktory predikující rozvoj farmakorezistentní epilepsie, mentální retardace a poruchy autistického spektra.

Tuberózní skleróza (TSC – tuberous sclerosis complex) je multisystémové onemocnění charakterizované výskytem hamartomů ve více orgánových soustavách. Nejčastěji postehnutelným příznakem je v novorozeneckém věku nalezený rhabdomyom srdce, ale prvním příznakem onemocnění může být také rozvoj epilepsie, jehož podkladem jsou charakteristické dysplastické změny na mozku; kortikální a subkortikální tubery a ložiska fokální kortikální dysplasie. Subependymální noduly a obrovskobuněný astrocytom představují další charakteristické změny na mozku, které jsou postehnutelné na magnetické rezonanci (MRI); tyto ale nevedou k rozvoji epileptických záchvatů.

K nejzávažnějším dopadům TSC je zejména epilepsie, která se dle dostupných studií vyskytuje až v 85% pacientů, **mentální retardace je přítomna** v 44% pacientů a **porucha autistického spektra** je dokumentována v rozmezí 17-61% jedinců s danou diagnózou. Pro psychomotorický vývoj nemocných je významným rizikem, že v 63% se první záchvaty objevují do 1 roku věku, z toho v 1/3 se jedná o infantilní spasmusy a v 62,5% se nedá žádná záchvatovou aktivitu kompenzovat antiepileptickou terapií. Tato zjištění vedou ke snaze nalézt první signály i prediktory rozvoje epilepsie, v centru výzkumného zájmu je především výskyt interiktálních epileptiformních výbojů předcházejících ve všech provedených studiích rozvoji klinických záchvatů. Není mnoho dostupných informací o vztahu těchto EEG nálezů a rozvoji mentální retardace. Mnozí autoři při úvahách nad prediktory kognitivních dopadů TS objasňují vztah mezi lézemi centrální nervové soustavy a charakteristikami epileptického onemocnění. V naší studii se zamůžeme na simultánní posouzení dat klinického, elektrofyziologického, neuroobrazovacího i neuropsychologického charakteru.

Design studie:

Do studie bylo **zařazeno 22 pacientů se zachyceným/mi rhabdomyomem/myokardem v pre/perinatálním období a s potvrzenou diagnózou TSC, tj. bez ohledu na přítomnost epilepsie. Tito byli prospektivně dlouhodobě sledováni** na našem pracovišti, a to od r.2002 do listopadu 2014 (cut-off datum zařazení do studie) specializovaným ošetřujícím neurologem (MUDr. Petrák), v kojeneckém věku 2-4 měsíců, následně 1x ročně, pokud šlo o vyšetření nativního EEG.

Psychologické vyšetření proběhlo v 1 roce věku dítěte i v době prvních klinických příznaků.

K určení vývojové úrovně i intelektové výkonnosti byly použity mentálním schopnostem odpovídající testové baterie, tj. Vývojové zkůsky Bayleyové ve II. a III. revizi s využitím výsledků kognitivní zkůsky, Stanford-Binet ve IV. revizi, WISC-III. U pacientů viz výše. dig. ADI-R.

Pacienty jsme rozdělili do 2 skupin podle přítomnosti mentální retardace (DQ/IQ méně než 70), ve spektru mentální retardace jsme navíc odlišili pacienty s těžkou mentální retardací (DQ/IQ méně než 35).

Sledované proměnné, v etn konkrétních údajích je dokumentuje tabulka dohadatelná v příloze . ve full-textové verzi .

Výsledky:

Rozvoj mentální retardace se dle našich výsledků pojí s (1) obtížněji kompenzovatelnou epilepsií (vyjádřeno vztahem po užití antiepileptik po dobu sledování a na konci sledování), **(2) rozsáhlejší anatomickou patologií** v daném případě v podobě vyžšího procenta pro TSC typických dysplastických lézí a **(3) abnormální základní EEG aktivitou** i po dlouhé době trvání epileptického onemocnění, tj. i na konci doby našeho sledování těchto pacientů .

Z našich analýz tedy lze tedy opatrně usuzovat, že **vývojový/intelektový deficit vzniká jako důsledek obtížně kompenzovatelné epilepsie**, zdá se tedy potřeby další a účinnější antiepileptické léčby. Nicméně tyto výsledky **mohou souhlasně potvrzovat fakt, že TSC je jedna z typických diagnóz přidávících se do skupiny vývojových a epileptických encefalopatií** a tedy závažněji TSC symptomatika je spolu s abnormitami kognitivního vývoje příznakem odpočátku atypického vývoje neuronálních sítí.

Z výsledků naší studie je patrné, že **přítomnost mentální retardace i nález obrazu poruchy autistického spektra u pacientů s TSC lze predikovat na základě přítomnosti společných obecných znaků** , konkr. rané psychomotorické opoždění, nález vícečetných lézí podobných fokální kortikální dysplasii (FCD) ve více korových okřescích, abnormality základní EEG aktivity i po delší době léčby epileptického onemocnění. Naše nálezy vnímáme v souladu s obecně přijímaným poznatkem, že v případě TSC jsou závažněji anatomické abnormality v CNS, farmakoresistentní epilepsie a pervazivní postižení vývojového/intelektového i sociálního zrání vzájemně velmi provázané.

Jak přítomnost farmakoresistentní epilepsie, tak i mentální retardace zde koreluje se závažněji patologií CNS, resp. s vyžším procentem s TSC spojených dysplastických lézí, a již v podobě kortikálních tuber , nebo lézí svou povahou velmi blízkých fokální kortikální dysplázii. Nicméně přestože mají velmi obdobný způsob vzniku i histopatologický obraz, z naší zkušenosti se ukazuje, že **přáv FCD-like léze, na rozdíl od tuber samotných, mohou být spíše podkladem epileptogenní aktivity a podle našich výsledků existuje i možná souvislost s přítomností obrazu PAS**. Považujeme je tedy za možné spojení mezi obtížně

kompensovatelnou epilepsií a rozvinutím obrazu autismu. Tato hypotéza nicméně v naší studii neprokázala hladinu statistické signifikance.

Mnoho etné dysplastické změn mozku patrné na MRI jsou tedy podle nás významnými potenciálními prediktory nepříznivého mentálního a klinického obrazu doprovázejícího diagnózu TSC.

Hledali jsme také EEG znaky, které by mohly mít souvislost s porušením mentálního vývoje. Na rozdíl od jiných studií (Jozwiak a kol.) jsme nepotvrdili význam interiktálních epileptiformních výbojů pro vývojové zranění pacientů s TSC.

Zabývali jsme se i vztahem TSC1/TSC2 genotypu na závažnost klinické symptomatiky a prokázali jsme, že **celkový počet antiepileptik užitých v průběhu léčení by záchvatového onemocnění a počet FCD-like lézí je signifikantně významně vázaný na TSC typu 2.** Neobjevili jsme však nepotvrdili vztah mezi rozvojem mentální retardace ani PAS a podobou TSC genotypu (nejspíše v důsledku malého počtu studovaných pacientů).

Závěr:

Na základě získaných poznatků jsme navrhli a publikovali modifikovaný protokol sledování pacientů s TSC s cílem odhalit u nich co nejčasněji známky rozvoje farmakorezistentní epilepsie a kognitivního deficitu.

2.5 ZÁVĚR SOUHRNNÝ

Fokální farmakorezistentní epilepsie je onemocnění, které je velkým rizikem pro neurokognitivní vývoj dítěte. Kognitivní postižení může být závažným zdrojem životního znevýhodnění, nepřítomnost epileptických záchvatů.

Příčiny rozvoje farmakorezistence u epilepsie jsou velmi heterogenní, stejně tak variabilní je i jejich dopad na profil kognitivních schopností.

K porozumění mechanismům vzniku kognitivních oslabení přispívá i náš výzkumný projekt.

V hlavní studii docházíme k závěrům, že pacienti s fokální farmakorezistentní epilepsií vybojují svou obecnou výkonovou úroveň z populační normy, je mezi nimi výrazně vyšší procento mentálně retardovaných. V průběhu rozvoje i podoba záchvatové aktivity, stejně tak epileptický syndrom jsou faktory, které se podílejí na budoucí podobě kognitivního zrání.

I z dalších uvedených výzkumných aktivit našeho týmu vyplývá, že charakteristiky epileptického onemocnění jsou s podobou kognitivní výkonnosti významně spjaté.

Pro dříve pacienty s farmakorezistentní temporální epilepsií není podle našich výsledků histopatologická charakteristika léze takovým rizikovým faktorem, jako je atypické uspořádání korových center atd. V jejich komplexním neuropsychologickém profilu je patrné, že ve srovnání se zdravými vrstevníky jsou významně méně zdatní v porozumění jazyku i ve verbálně-intelektových schopnostech.

U skupiny dětí s farmakorezistentní extratemporální epilepsií jsme našli významnou negativní souvislost kognitivní úrovně s nálezem epileptiformních výbojů ve spánku.

Pro pacienty se základní diagnózou tuberózní sklerózy je podle našich výsledků podstatné, že jejich vývojový deficit v podobě mentální retardace vzniká jako důsledek farmakorezistentní epilepsie. Jak nepřítomnost obtížně kompenzovatelné epilepsie, tak omezení vývojové kapacity koreluje s typickou formou s onemocněním spojené anatomické patologie CNS. Právě histopatologická podoba lézí může podle našich analýz ovlivnit jak rozvoj epileptogenní aktivity, tak možná i celkový obraz

komorbidní psychopatologie, kam kromě mentálního postižení spadá i porucha autistického spektra.

Skupinu fokálních farmakorezistentních epilepsií je tedy smysluplné dále lenit i podle předpokládané podoby neuropsychologického oslabení a přihlížet na ni i při volbě léčebné strategie. Především apelací na významnost eliminace záchvatové aktivity.

Resekce epileptochirurgie jako často jediná z možností léčby vedoucí k redukci záchvatů a může stabilizovat či zvrátit dosavadní průběh oslabování kognitivních funkcí vznikající v důsledku záchvatové aktivity.

Neuropsychologické vyšetření je nedílnou součástí předoperačního i následného pooperačního péče. Podoba kognitivního zranění souvisí s charakteristikami pacientova epileptického onemocnění. Pooperační pozitivní výstupy jsou obecně spojovány ve značné míře s dosažením následné bezzáchvatovosti, v menší míře s redukcí antiepileptické terapie. V naší studii dokládáme návaznost pooperačního změny výkonnosti na výkon v době po útoku záchvatů a syndromologické záznamy pacientovy epilepsie, důležitým faktorem se jeví i v kontextu realizace operačního výkonu.

Název závěry se týkají pouze výstupů v kategorii krátkodobého sledování efektivity epileptochirurgické léčby.

Návrh algoritmu před- a pooperačního sledování

Se znalostí výše problematiky epileptochirurgické léčby fokálních farmakorezistentních epilepsií i se získanými empirickými daty se plně přikláníme k dosavadním doporučením prezentovaných pracovní skupinou pro neuropsychologickou diagnostiku jmenovanou **Komiseí metodologie diagnostických postupů Mezinárodní ligy proti epilepsii (ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Method Commission) (Wilson et al. 2015). Jedná se o snahu fundovaně sjednotit podobu neuropsychologické péče v klinické epileptologické a epileptochirurgické praxi.**

Doporučuje:

1. **časnou detekci neurokognitivních oslabení vstupním skreeningovým vyšetřením** pacienta s nově diagnostikovanou epilepsií, především fokálního charakteru.
2. V případě potřeby bude provedena **následná verifikace a konkretizace naznačených obtíží podrobným vyšetřením kognitivního profilu.**
3. Ten je vhodné **průběh a v návaznosti na postup léčby epileptického onemocnění sledovat.** Ideální rozestup mezi vyšetřeními není stanoven, obvykle se řídí potřebami ošetřujícího epileptologa i pacienta samotného, alarmujícími signály by měly být změny v dosavadním neurokognitivním zrání v podobě zpomalení či stagnace vývojového procesu.
4. V případě úvah o **epileptochirurgické léčbě** je podrobné neuropsychologické vyšetření nezbytné.
5. Pooperační sledování je třeba systematizovat, vhodné je zadalit možnost podchytit **dlouhodobý výstup** epileptochirurgické léčby v rozmezí 2 a více let odstupu od provedení operace.

Konsolidace kognitivních funkcí je dlouhodobý proces, a přesto je především pro detskou populaci velmi podstatným tématem, není jeho průběh zatím dostatečně zmapován.

Pro jasné poznání dlouhodobé perspektivy a dynamiky kognitivní úzdravy je třeba systematické výzkumné práce, na kterou by měly být kladeny následující požadavky:

- pracovat s většími časovými odstupy od operace, diskutován je jako dostatečný interval 5 i více let a
- neomezovat se na specificky vymezené podskupiny epileptochirurgických kandidátů ;
- užívat validní neuropsychologické pomůcky . standardizované, s alternativními verzemi pro opakované testování, senzitivní ke kvantifikaci změny mezi jednotlivými měřeními, a to i směrem k výkonovým poklesům;
- analýzy dat provádět s maximální možnou dostupností širokého rámce neurologicko-epileptologických dat, včetně neurovizuálních a

neurofyziologických. Neopomíjet data anamnestická a psychiatrickou komorbiditu.

Tyto úvahy jsou v souladu s aktuálními mezinárodními diskutovanými trendy, které bude shrnovat připravovaná závěrečná zpráva Výboru pro chirurgickou léčbu epilepsie Mezinárodní ligy proti epilepsii (Commission Report of the ILAE Commission of Surgical Therapies 2013-2017).

3. POUPITÁ LITERATURA

- Althausen, A. et al., 2013. Long-term outcome of hemispheric surgery at different ages in 61 epilepsy patients. , pp.529. 536.
- Argenzio, L.D. et al., 2011. Cognitive outcome after extratemporal epilepsy surgery in childhood. , 52(11), pp.1966. 1972.
- Baker, G.A., 2001. Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications. *Epilepsia*, 42 Suppl 3, pp.66. 69.
- Baker, G.A., Taylor, J. & Aldenkamp, A.P., 2011. Newly diagnosed epilepsy: Cognitive outcome after 12 months. *Epilepsia*, 52(6), pp.1084. 1091.
- Battaglia, D. et al., 2006. Cognitive assessment in epilepsy surgery of children. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 22(8), pp.744. 759.
- Baxendale, Sallie. "Long-Term Cognitive Outcomes After Epilepsy Surgery in Adults." *Long-Term Outcomes of Epilepsy Surgery in Adults and Children*. Springer International Publishing, 2015.
- Berg, A.T. et al., 2008. Global cognitive function in children with epilepsy : A community-based study. , 49(4), pp.608. 614.
- Berg, A.T. & Millichap, J.J., 2013. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 19(3 Epilepsy), pp.571. 597.
- Berl, M.M., Smith, M. Lou & Bulteau, C., 2017. ILAE survey of neuropsychology practice in pediatric epilepsy surgery evaluation. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 19(2), pp.166. 177.
- Bjornaes, H. et al., 2001. The effects of refractory epilepsy on intellectual functioning in children and adults. A longitudinal study. *Seizure*, 10(4), pp.250. 259.
- Blume, W.T., 2006. The progression of epilepsy. *Epilepsia*, 47 Suppl 1, pp.71. 78.
- Bonnett, L.J. et al., 2011. Seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal and the implications for driving: further results from the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study and a systematic review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82(12), pp.1328. 1333.
- Boshuisen, K. et al., 2010. Contralateral MRI abnormalities affect seizure and cognitive outcome after hemispherectomy. *Neurology*, 75(18), pp.1623. 1630.
- Boshuisen, K. et al., 2015. Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Annals of neurology*, 78(1), pp.104. 114.
- Bourgeois, M. et al., 2007. Surgical treatment of epilepsy in Sturge-Weber syndrome in children. *Journal of neurosurgery*, 106(1 Suppl), pp.20. 28.
- Brabcova, D. et al., 2014. Psychometric properties of the modified Czech version of the children self-report Quality-of-life Measure for Children with Epilepsy (CHEQOL-25). *Epilepsy & behavior : E&B*, 33, pp.31. 38.
- Brázdil M., Hada J., Marusi P. Farmakorezistentní epilepsie. Triton 2011, Praha
- Busch, R.M. et al., 2015. Reliable change indices and standardized regression-based change score norms for evaluating neuropsychological change in children with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 47, pp.45. 54. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.052>.
- Cormack, F. et al., 2007. The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 48(1), pp.201. 204.
- Cross, J.H. et al., 2006. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommittee for Pediatric Epilepsy

- Surgery. *Epilepsia*, 47(6), pp.952. 959.
- Danielsson, S. et al., 2009. Psychopathology, psychosocial functioning, and IQ before and after epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 14(2), pp.330. 337.
- Devlin, A.M. et al., 2003. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain : a journal of neurology*, 126(Pt 3), pp.556. 566.
- Edelvik, A. et al., 2013. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: a national prospective and longitudinal study. *Neurology*, 81(14), pp.1244. 1251.
- Elsharkawy, A.E. et al., 2009. Long-term outcome and determinants of quality of life after temporal lobe epilepsy surgery in adults. *Epilepsy research*, 86(2. 3), pp.191. 199.
- Engel, J.J., 1999. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy: a plan for a randomized clinical trial. *Archives of neurology*, 56(11), pp.1338. 1341.
- Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, *et al.* Outcome with respect to epileptic seizures, in Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*, ed 2. New York: Raven Press, 1993, pp 609. 621
- Fisher, R.S. et al., 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), pp.470. 472.
- la Fougere, C. et al., 2009. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy & behavior : E&B*, 15(1), pp.50. 55.
- Freitag, H. & Tuxhorn, I., 2005. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia*, 46(4), pp.561. 567.
- Glosser, G., Roberts, D. & Glosser, D.S., 1999. Nonepileptic seizures after resective epilepsy surgery. *Epilepsia*, 40(12), pp.1750. 1754.
- Gonzalez, L.M. et al., 2014. Developmental stage affects cognition in children with recently-diagnosed symptomatic focal epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 39, pp.97. 104.
- Gonzalez Otarula, K.A. et al., 2017. Psychogenic nonepileptic seizures in patients with surgically treated temporal lobe epilepsy: Presurgical and de novo postsurgical occurrence. *Epilepsy & behavior : E&B*, 75, pp.252. 255.
- Gothelf, D. et al., 2007. Developmental trajectories of brain structure in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal study. *Schizophrenia research*, 96(1. 3), pp.72. 81.
- Helmstaedter, C. & Elger, C.E., 2009. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 10), pp.2822. 2830.
- Helmstaedter, C., Elger, C.E. & Witt, J.-A., 2016. The effect of quantitative and qualitative antiepileptic drug changes on cognitive recovery after epilepsy surgery. *Seizure*, 36, pp.63. 69.
- Helmstaedter, C. & Witt, J., 2017. How neuropsychology can improve the care of individual patients with epilepsy . Looking back and into the future \$. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 44, pp.113. 120. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.010>.
- Helmstaedter, Christoph; Hermann, Bruce; Lassonde, Maryse; Kahane, Philippe; Arzimanoglou, Alexis. *Neuropsychology in the Care of People with Epilepsy: Progress in Epileptic Disorders - Volume 11* (Kindle Locations 4206-4209). John Libbey. Kindle Edition

- Hermann, B. et al., 2006. Children with new-onset epilepsy: Neuropsychological status and brain structure. *Brain*, 129(10), pp.2609. 2619.
- Hermann, B., Seidenberg, M. & Jones, J., 2018. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *The Lancet Neurology*, 7(2), pp.151. 160. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70018-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70018-8).
- Holthausen, H., Pieper, T. & Kudernatsch, M., 2013. Towards early diagnosis and treatment to save children from catastrophic epilepsy - Focus on epilepsy surgery. *Brain and Development*, 35(8), pp.730. 741. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2013.05.003>.
- Honda, R. et al., 2013. Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 29(1), pp.30. 35.
- Ikonomidou, C. & Turski, L., 2010. Antiepileptic drugs and brain development. *Epilepsy research*, 88(1), pp.11. 22.
- Jahodová A.2017. Chirurgická léčba epilepsie u pacientů s tuberózní sklerózou a přidruženými poruchami kortikálního vývoje. Disertační práce, 2.LF UK v Praze
- Kanner, A.M. et al., 2009. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology*, 72(9), pp.793. 799.
- Kayyali, H.R., Abdelmoity, A. & Baesa, S., 2013. The role of epilepsy surgery in the treatment of childhood epileptic encephalopathy. *Epilepsy research and treatment*, 2013, p.983049.
- Komárek, V., 2003. DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ STRATEGIE V DĚTSKÉ EPILEPTOLOGII. , pp.172. 175.
- Korkman, M. et al., 2005. Two-year follow-up of intelligence after pediatric epilepsy surgery. *Pediatric neurology*, 33(3), pp.173. 178.
- Krsek, P. et al., 2009. Incomplete resection of focal cortical dysplasia is the main predictor of poor postsurgical outcome. *Neurology*, 72(3), pp.217. 223.
- Krsek, P. et al.,2008. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol*. 63(6):758-69
- Kudr, M. et al., 2013. SISCOM and FDG-PET in patients with non-lesional extratemporal epilepsy: correlation with intracranial EEG, histology, and seizure outcome. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 15(1), pp.3. 13.
- Kwan, P. et al., 2010. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), pp.1069. 1077.
- Kwan, P. & Brodie, M.J., 2000. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure*, 9(7), pp.464. 468.
- Lindsay, J. et al., 1984. Developmental aspects of focal epilepsies of childhood treated by neurosurgery. *Developmental medicine and child neurology*, 26(5), pp.574. 587.
- Loddenkemper, T. et al., 2007. Developmental outcome after epilepsy surgery in infancy. *Pediatrics*, 119(5), pp.930. 935.
- Loring, D.W., 2010. History of neuropsychology through epilepsy eyes. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(4), pp.259. 273.
- Loring, D.W., Marino, S. & Meador, K.J., 2007. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychology review*, 17(4), pp.413. 425.
- Lossius, M.I. et al., 2008. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia*, 49(3), pp.455. 463.
- Loughman, A., Bowden, S.C. & DeSouza, W.J., 2017. A comprehensive assessment

- of cognitive function in the common genetic generalized epilepsy syndromes. *European journal of neurology*, 24(3), pp.453. 460.
- Marusi , P. et al., Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. 2018 *Neurologie pro praxi*:19(1):32-36
- McAuley, J.W. et al., 2010. Comparing patients' and practitioners' views on epilepsy concerns: a call to address memory concerns. *Epilepsy & behavior : E&B*, 19(4), pp.580. 583.
- Meekes, J. et al., 2013. Verbal memory after epilepsy surgery in childhood. *Epilepsy research*, 107(1. 2), pp.146. 155.
- Mikati, M.A. et al., 2010. Quality of life after surgery for intractable partial epilepsy in children: a cohort study with controls. *Epilepsy research*, 90(3), pp.207. 213.
- Miranda, C. & Smith, M. Lou, 2001. Predictors of Intelligence after Temporal Lobectomy in Children with Epilepsy. , 19, pp.13. 19.
- Mula, M. & Trimble, M.R., 2009. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS drugs*, 23(2), pp.121. 137.
- O'Brien, T.J., O'Connor, M.K., Mullan, B.P., Brinkmann, B.H., Hanson D., Jack , C.R., So, E.L. 1998. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI in partial epilepsy: description and technical validation of the method with phantom and patients studies. *Nucl.Med.Commun.* 19 (1): 31-45
- Park, S.Y. et al., 2013. Epilepsy Surgery in Pediatric Intractable Epilepsy with Destructive Encephalopathy. *Journal of Epilepsy Research*, 3(2), pp.48. 53. Available at: <http://j-epilepsy.org/journal/view.php?doi=10.14581/jer.13010>.
- Puka, K., Tavares, T.P. & Smith, M. Lou, 2017. Development of intelligence 4 to 11 years after paediatric epilepsy surgery. , pp.161. 173.
- Ramantani, G. et al., 2013. Original article Seizure and cognitive outcomes of epilepsy surgery in infancy and early childhood. *European Journal of Paediatric Neurology*, 17(5), pp.498. 506. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.03.009>.
- Rayner, G., Wrench, J.M. & Wilson, S.J., 2010. Differential contributions of objective memory and mood to subjective memory complaints in refractory focal epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 19(3), pp.359. 364.
- Roth, R.M. et al., 2009. New-onset obsessive-compulsive disorder following neurosurgery for medication-refractory seizure disorder. *Epilepsy & behavior : E&B*, 14(4), pp.677. 680.
- Sawrie, S.M. et al., 1996. Empirical methods for assessing meaningful neuropsychological change following epilepsy surgery. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 2(6), pp.556. 564.
- Seidenberg, M., Pulsipher, D.T. & Hermann, B., 2007. Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychology review*, 17(4), pp.445. 454.
- Shaw, P. et al., 2004. Schizophrenia-like psychosis arising de novo following a temporal lobectomy: timing and risk factors. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(7), pp.1003. 1008.
- Van Schooneveld, M.M.J. & Braun, K.P.J., 2013. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children. *Brain and Development*, 35(8), pp.721. 729. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2013.01.011>.
- Skirrow, C., Cross, J.H., et al., 2011. Long-term intellectual outcome after temporal lobe surgery in childhood. *Neurology*, 76(15), pp.1330. 1337.
- Skirrow, C., Cormack, F. & Harkness, W., 2011. Long-term intellectual outcome after temporal lobe surgery in childhood.
- Smith, M. Lou et al., 2014. A follow-up study of cognitive function in young adults who

- had resective epilepsy surgery in childhood. *Epilepsy & behavior : E&B*, 32, pp.79. 83.
- Spencer, S. & Huh, L., 2008. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *The Lancet. Neurology*, 7(6), pp.525. 537.
- de Tisi, J. et al., 2011. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet (London, England)*, 378(9800), pp.1388. 1395.
- Vasconcellos, E. et al., 2001. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia*, 42(2), pp.268. 274.
- Viggedal, G. et al., 2013. Epilepsy & Behavior Intelligence two years after epilepsy surgery in children. *Epilepsy & Behavior*, 29(3), pp.565. 570. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.012>.
- Vogt, V.L. et al., 2017. Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*.
- Westerveld, M. et al., 2000. Temporal lobectomy in children: cognitive outcome. *Journal of neurosurgery*, 92(1), pp.24. 30.
- Wieser, H.G. et al., 2001. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*, 42(2), pp.282. 286.
- Williams, J. et al., 1998. Cognition and behavior after temporal lobectomy in pediatric patients with intractable epilepsy. *Pediatric neurology*, 19(3), pp.189. 194.
- Wilson, S.J. et al., 2017. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care : Report of the ILAE Neuropsychology Task Force , Diagnostic Methods Neuropsychological. , pp.2013. 2017.
- Wilson, S.J. et al., 2015. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia*.
- Witt, J.-A. & Helmstaedter, C., 2012. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *Journal of neurology*, 259(8), pp.1727. 1731.
- Wrench, J., Wilson, S.J. & Bladin, P.F., 2004. Mood disturbance before and after seizure surgery: a comparison of temporal and extratemporal resections. *Epilepsia*, 45(5), pp.534. 543.

4. SEZNAM P ÍLOH

P íloha Dop ky

P íloha . 1.

Chirurgická lé ba epilepsie u d tí: Sou asné trendy

B lohlávková A., Je0dík P., Jahodová A., Kudr M., Be ová B., Maulisová A., Libý P., Kyn I M., Komárek V., Tichý M., Krzek P.

Publikováno: Neurologie pro praxi, 2018;19(2)

P íloha . 2

Atypical Language Representation in Children with Intractable Temporal Lobe Epilepsy

Maulisova, A., Korman, B., Rey, G., Bernal, B., Duchowny, M., Niederlova, M., Krsek, P., Novak, V.,

Publikováno: Epilepsy and Behavior, 2016,May;58:91-6

Studie vznikla za podpory GAUK . 1162/13, FF UK Praha: Zhodnocení dynamiky a predátor kognitivního vývoje u d tských epileptochirurgických pacient . Mgr. Alice Maulisová. A ve spolupráci s: pracovizt m Brain Institute, Nicklaus Children's Hospital, Miami, Florida, USA

P íloha .3

Generalized epileptiform activity in sleep disrupts cognitive functions in children with intractable extratemporal epilepsy

Novák V., Maulisová A., Je0dík P.,, Be ová B., Komárek V., Tichý M., Krzek P.

Presentováno: 12th European Congress on Epileptology, Prague, 2016

P íloha .4

Early Predictors Of Clinical And Mental Outcome In Tuberous Sclerosis Complex: A Prospective Study

Benova B., Petrak B., Kyncl M., Jezdik P., Maulisova A, Jahodova A., Komarek V., Krsek P.

recenzním ízením: p ijato k publikaci 7.3.2018 v European Journal of Paediatric Neurology

