

Univerzita Karlova

2. lékařská fakulta

Studijní program: Neurovědy



MUDr. Vilém Novák

Identifikace prediktorů kognitivní dysfunkce u dětí s farmakorezistentní epilepsií

Identification of the predictors of cognitive dysfunction in children with intractable
epilepsy

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel:

Prof. MUDr. Pavel Kršek, Ph.D.

Praha, 2020

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

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

V Praze, 15.6.2020

MUDr. Vilém Novák

Podpis

Identifikační záznam:

NOVÁK, Vilém. Identifikace prediktorů kognitivní dysfunkce u dětí s farmakorezistentní epilepsií. [*Identification of the predictors of cognitive dysfunction in children with intractable epilepsy*]. Praha, 2020. 92 s, 4 přílohy. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta, Klinika dětské neurologie. Vedoucí závěrečné práce Kršek, Pavel

Poděkování

Děkuji svému učiteli školiteli prof. MUDr. Pavlu Krškovi, PhD. za invenční, trpělivou a obětavou pomoc jak při mém postgraduálním studiu, tak při péči o děti s farmakorezistentní epilepsií, které opakovaně odesílám k vyšetření a léčbě do FN Motol.

Děkuji dalším členům skvělého epileptologického týmu ve Fakultní nemocnici Motol, zejména MUDr. Barboře Beňové, PhD., PhDr. Alici Maulisové, PhD., Ing. Petru Ježdíkovi, PhD., MUDr. Petru Libému PhD. a doc. MUDr. Michalu Tichému, CSc.

Děkuji také prof.RNDr.Janě Zvárové, DrSc., která velmi ovlivnila moje statistické myšlení.

Děkuji své manželce MUDr. Janě Novákové a dětem Anežce, Pavlovi, Igorovi, Richardovi a Viktorovi za podporu při mé práci včetně postgraduálního studia.

Poděkování filosofovi a růži na vinici

*Když bouře mozku tichým bleskem
obraz světa v duši boří,
když klidný spánek praská třeskem,
a v plamenech když stránky hoří...*

*Když padlím trpí z vinic růže,
pak révu svou si vinař chrání
a požár myslí hasit může,
však moudrost noci duši brání...*

*Díky růži pil jsem slunce,
z vinohradu pod Klentnicí,
když pod nohou mi cinkla mince...*

*...já ve tmě hledám pevnou zem,
cogito ergo sum,
myslím, tedy jsem.*

OBSAH

| | | |
|---------|---|----|
| 1 | Abstrakt | 10 |
| 2 | Abstract | 11 |
| 1 | ÚVOD | 12 |
| 1.1. | Epidemiologie epilepsií dětského věku | 12 |
| 1.2. | Definice epilepsie | 12 |
| 1.3. | Epileptický záchvat | 12 |
| 1.4. | Klasifikace epileptických záchvatů | 13 |
| 1.5. | Klasifikace epilepsií | 14 |
| 1.5.1. | Klasifikace typu epilepsie dle převažujícího typu záchvatů | 15 |
| 1.5.2. | Stanovení epileptického syndromu | 15 |
| 1.5.3. | Klasifikace epilepsií podle etiologie | 15 |
| 1.6. | Základní patofyziologické mechanismy epilepsií | 16 |
| 1.6.1. | Elektrické vlastnosti nervových buněk | 16 |
| 1.6.2. | Synapse, neurotransmitery, receptory | 19 |
| 1.6.3. | Neuroplasticita | 21 |
| 1.7. | Etiopatogenetické dělení epilepsií | 22 |
| 1.7.1. | Strukturálně podmíněné epilepsie | 22 |
| 1.7.2. | Genetické epilepsie | 27 |
| 1.7.3. | Infekční etiologie epilepsie | 27 |
| 1.7.4. | Metabolicky podmíněné epilepsie | 28 |
| 1.7.5. | Imunitně podmíněné epilepsie | 30 |
| 1.8. | Neurokognitivní vývoj u dětské epilepsie | 30 |
| 1.8.1. | Epileptické a vývojová encefalopatie | 32 |
| 1.8.2. | Vliv antiepileptik na kognitivní funkce | 36 |
| 1.9. | Spánek, kognice a epilepsie | 37 |
| 1.9.1. | Význam normálního spánku pro kognitivní funkce | 37 |
| 1.9.1. | Epileptiformní výboje ve spánku a ESES | 39 |
| 1.9.2. | Vztah spánku a epilepsií | 40 |
| 1.10. | Farmakorezistentní epilepsie | 40 |
| 1.10.1. | Chirurgická léčba epilepsie | 41 |
| 1.10.2. | Diagnostické testy v epileptochirurgii | 43 |
| 1.10.3. | Neuropsychologické vyšetření jako součást epileptochirurgického vyšetření | 44 |
| 1.10.4. | Indikace resekčního epileptochirurgického výkonu | 46 |
| 1.10.5. | Hodnocení úspěšnosti resekční chirurgické léčby epilepsie | 47 |
| 2 | CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY | 48 |
| 3 | METODIKA | 50 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4 | VÝSLEDKY | 50 |
| 5 | SOUHRNY JEDNOTLIVÝCH STUDIÍ | 51 |
| 5.1. | Vliv epileptiformních výbojů ve spánku na kognitivní funkce u dětí s farmakorezistentní fokální epilepsií | 51 |
| 5.1.1. | Vymezení problému a hypotézy | 51 |
| 5.1.2. | Metodika..... | 52 |
| 5.1.3. | Výsledky..... | 57 |
| 5.1.4. | Závěr a diskuse..... | 64 |
| 5.2. | Vliv morfologického substrátu epilepsie na lokalizaci řečových center u dětí s farmakorezistentní fokální epilepsií..... | 66 |
| 5.2.1. | Vymezení problému a hypotézy | 66 |
| 5.2.2. | Metodika..... | 66 |
| 5.2.3. | Výsledky..... | 67 |
| 5.2.4. | Závěr a diskuse..... | 71 |
| 5.3. | Kognitivní outcome u různých podskupin dětí po epileptochirurgickém výkonu | 73 |
| 5.3.1. | Vymezení problému a hypotézy..... | 73 |
| 5.3.2. | Metodika..... | 73 |
| 5.3.3. | Výsledky..... | 75 |
| 5.3.4. | Závěr a diskuse..... | 76 |
| 6 | SOUHRNNÁ DISKUSE..... | 78 |
| 6.1. | Kognitivní dysfunkce u dětí s epilepsií a její vliv na kvalitu života..... | 78 |
| 6.2. | Rizikové faktory kognitivní dysfunkce u dětí s epilepsií | 78 |
| 6.2.1. | Nízký věk v době začátku záchvatového onemocnění..... | 78 |
| 6.2.2. | Vliv strukturální epileptogenní léze mozku nebo neurometabolické etiologie epilepsie..... | 78 |
| 6.2.3. | Vliv specifických epileptogenních patologických procesů | 79 |
| 6.2.4. | Vliv interiktální epileptiformní aktivity | 79 |
| 6.2.5. | Vliv záchvatů a kompenzace epilepsie..... | 79 |
| 6.2.6. | Elektro-klinické syndromy inklinující k rozvoji epileptické encefalopatie | 80 |
| 6.2.7. | Vliv antiepileptik..... | 80 |
| 6.2.8. | Vliv narušení normálního spánku | 80 |
| 6.2.9. | Vliv reorganizace mozkových center | 80 |
| 6.3. | Kognitivní dysfunkce u pacientů s epilepsií je léčebně ovlivnitelná a částečně preventabilní..... | 81 |
| 6.3.1. | Pravidelné kontroly psychického vývoje | 81 |
| 6.3.2. | Adekvátní terapie antiepileptiky | 81 |
| 6.3.3. | Včasná indikace epileptochirurgického výkonu u vhodných pacientů | 82 |
| 6.3.4. | Léčit či neléčit epileptiformní abnormitu asociovanou s kognitivní dysfunkcí?82 | |

| | | |
|------|-----------------------|----|
| 7 | ZÁVĚR..... | 84 |
| 7.1. | Addendum | 85 |
| 8 | LITERATURA..... | 86 |
| 9 | SEZNAM PŘÍLOH..... | 90 |
| 9.1. | Seznam publikací..... | 90 |

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ATP – adenosin trifosfát

AV malformace - arteriovenózní malformace

BECT – benigní epilepsie s centro-temporálními hroty

BEOP – benigní epilepsie s okcipitálními paroxysmy

CAE- Childhood Absence Epilepsy – dětské absence

COWAT – Controlled Oral Word Association Test – neuropsychologický test

DQ – developmental quotient – vývojový index

EE -epileptická encefalopatie

EEG -elektroencefalografie, elektroencefalogram

ESES -elektrický status epilepticus během pomalovlnného spánku

FCD – Focal cortical dysplasia - fokální kortikální dysplazie

FET - Fisher's Exact Test (statistický test pro kategoriální data)

FSIQ – Full Scale IQ – souhrnná míra intelektu

fMRI- funkční magnetická rezonance

GKPEVS -generalizované kvaziperiodické epileptiformní výboje ve spánku – v disertační práci se označují zkráceně jako „hurdles“

HH - hipothalamický hamartom

HS – hipokampální skleróza

CHST- chí-kvadrát test (Chi Square Test) – statistický test pro kategoriální data

ILAE – International League Against Epilepsy – Mezinárodní liga proti epilepsii

JME – juvenilní myoklonická epilepsie

LEAT – Long-term Epilepsy Associated Tumors

MCD – Malformation of cortical development - malformace kortikálního vývoje

MRI – Magnetic Resonance Imaging – magnetická rezonance- zobrazovací metoda

NREM -nonREM spánek

N1,N2,N3: spánková stádia spánku NREM

PET -Positron emission tomography (pozitronová emisní tomografie) – funkčně zobrazovací metoda

PPWT - Peabody Picture Vocabulary Test – neuropsychologický test

RE- resekční epileptochirurgie

REM - REM (Rapid Eye Movement) – spánek s rychlými pohyby bulbů

SIOSSS – spike index of spatially spread spikes –EEG kvantifikátor, míra generalizované epileptiformní abnormality (pojem použitý ve studii 1 – viz sekce 5.1)

SPECT- Single Photon Emission Computed Tomography – funkčně zobrazovací metoda

SISCOM- Subtraction Ictal SPECT Co-Registered to MRI – funkčně-zobrazovací metoda kombinující iktální SPECT mozku, SPECT mozku a MRI mozku.

TCI – transient cognitive impairment – transitorní kognitivní porucha

TLE – temporal lobe epilepsy – epilepsie temporálního laloku

TSC – tuberous sclerosis komplex – tuberózní skleróza

WMW – Wilcoxon-Mann-Whitneyův U test (statistický test)

XTLE – Extratemporal epilepsy – extratemporální epilepsie

95% CI – 95% konfidenční interval

1 Abstrakt

Různé formy epilepsie postihují 0,5-1% dětí. Kognitivní dysfunkce provázejí epilepsie jako komorbidita a závažným způsobem ovlivňující kvalitu života. Jako rizikové faktory kognitivní dysfunkce jsou uváděny: nízký věk při začátku záchvatového onemocnění, strukturální podklad epilepsie, vysoká aktivita epileptického procesu (špatná kompenzace, přítomnost epileptiformních výbojů), nutnost užívání antiepileptik a dále ESES, který je považován za extrémní případ tzv. sleep spiking cognitive impairment.

Hlavním cílem byla analýza kognitivní dysfunkce u dětí s fokální farmakorezistentní epilepsií. Zhodnotili jsme význam podstatných prediktorů kognitivní dysfunkce (epileptiformní aktivity detekované skalpovým EEG záznamem a přítomnosti některých významných strukturálních lézí) a možnosti terapeutického ovlivnění (vliv epileptochirurgie u těchto pacientů).

V prvním projektu jsme analyzovali kognitivní funkce u pacientů s farmakorezistentní fokální epilepsií, u nichž jsou ve spánku přítomny generalizované kvaziperiodické epileptiformní výboje ve spánku („hurdles“). Potvrdili jsme asociaci „hurdles“ a kognitivní dysfunkce. Spánkové výboje mají pravděpodobně větší dopad na kognitivní funkce, než epileptiformní výboje v bdělosti. Ačkoli generalizované, nepredikují „hurdles“ horší výsledky epileptochirurgických výkonů ve srovnání s kontrolami. Ve **druhém projektu** jsme hodnotili vliv rozsahu epileptogenní léze na funkční plasticitu mozku. Srovnáním pacientů s prostou fokální kortikální dysplazií temporálního laloku a pacientů s duální patologií (kombinace FCD a hipokampální sklerózy) jsme našli signifikantně zvýšenou frekvenci leváctví a horší schopnost rozpoznávání obličejů u pacientů s duální patologií. Častější atypická lokalizace řečových center u pacientů s duální patologií potvrzena nebyla. V případech atypické lokalizace byl signifikantně horší FSIQ/DQ a VIQ. **Ve třetí studii** jsme analyzovali pooperační kognitivní vývoj u dětí po resekčním výkonu ve FN Motol v letech 2000-2017. Byl pozorován horší kognitivní profil u pacientů s FCD typ I. Pooperační FSIQ/DQ bylo signifikantně vyšší ve srovnání s předoperačním. Pooperační zlepšení je výraznější u pacientů s nižším předoperačním FSIQ/DQ.

Závěr: Kognitivní dysfunkce je multifaktoriálně podmíněná komorbidita epilepsie, výrazně ovlivňující kvalitu života pacientů, která je částečně ovlivnitelná léčbou.

KLÍČOVÁ SLOVA: kognitivní funkce, epileptochirurgie, epileptická encefalopatie, ESES

2 Abstract

Epilepsy affects approximately 0,5-1% of children. Epileptic seizures originate in and propagate along certain neural pathways involved in physiological processes of cognition. Consequently, cognitive impairment frequently accompanies epilepsy in childhood and contributes to diminished quality of life of these patients. The main goal of this PhD thesis was to study multiple aspects of cognitive impairment in children suffering from intractable focal epilepsy.

In the **first and primary study**, we described for the first time the negative impact of quasi-periodic epileptiform discharges in sleep (termed “hurdles” in our work) on cognitive functions in children with focal structural epilepsy. We have also shown that epileptiform activity in sleep has a more prominent negative impact on cognitive functions than epileptiform activity in wake. Although “hurdles” are by definition generalized, they do not predict worse outcomes of epilepsy surgery, compared to controls. In the **second study**, we analyzed the relationship between the extent of epileptogenic zone, functional brain plasticity (evaluated by fMRI) and cognitive dysfunction in children with drug resistant temporal epilepsy. Comparing patients with isolated focal cortical dysplasia (FCD) and patients with combined pathology (FCD and hippocampal sclerosis - HS), we found the group of patients with combined pathology had a higher proportion of left-handedness and reduced face-recognition abilities than those with isolated FCD. We found a similar proportion of children with atypical cortical localization of speech centers in both groups, and they achieved lower scores of full-scale IQ/DQ and verbal IQ. The **third study** analysed post-surgical cognitive development in 203 children who underwent resective epilepsy surgery in the Centre for Epilepsy in Motol University Hospital between 2000 and 2017. Overall, the patients showed higher post-surgical scores of FSIQ/DQ, compared to pre-surgical values. Patients with FCD type I suffered from a more prominent cognitive impairment than those with other FCD types. Patients with low pre-surgical FSIQ/DQ scores tended to gain most. Patients with the lowest pre-surgical FSIQ/DQ scores showed the most prominent increment in (post-surgical) FSIQ/DQ scores.

Conclusion: The cognitive impairment is a multifactorially conditioned comorbidity of epilepsy, having a negative impact on quality of life, but partially preventable.

KEYWORDS: cognition, epilepsy surgery, epileptic encephalopathy, ESES

1 ÚVOD

1.1. Epidemiologie epilepsií dětského věku

Epilepsie v různých formách postihuje 0,5 až 1% dětí a jedná se tak o jedno z nejčastějších neurologických onemocnění dětského věku (Aaberg *et al.*, 2017). Častou komorbiditou různých forem epilepsie je kognitivní dysfunkce.

1.2. Definice epilepsie

Pojmem epilepsie označujeme onemocnění mozku charakterizované dlouhodobou predispozicí k epileptickým záchvatům (Fisher *et al.*, 2014). Tato obecná definice je dále rozpracovaná do definice praktické (Fisher *et al.*, 2014), která předpokládá:

- 1) nejméně dva neprovokované (nebo reflexní) záchvaty časově oddělené nejméně 24 hodinami nebo
- 2) jeden neprovokovaný (nebo reflexní) záchvat a pravděpodobnost rekurence záchvatů srovnatelnou se situací ^a po dvou neprovokovaných záchvatech (například stav po jednom epileptickém záchvatu a nález epileptogenní léze na MRI) nebo
- 3) diagnóza elektroklinického ^b epileptického syndromu (Fisher *et al.*, 2014).

1.3. Epileptický záchvat

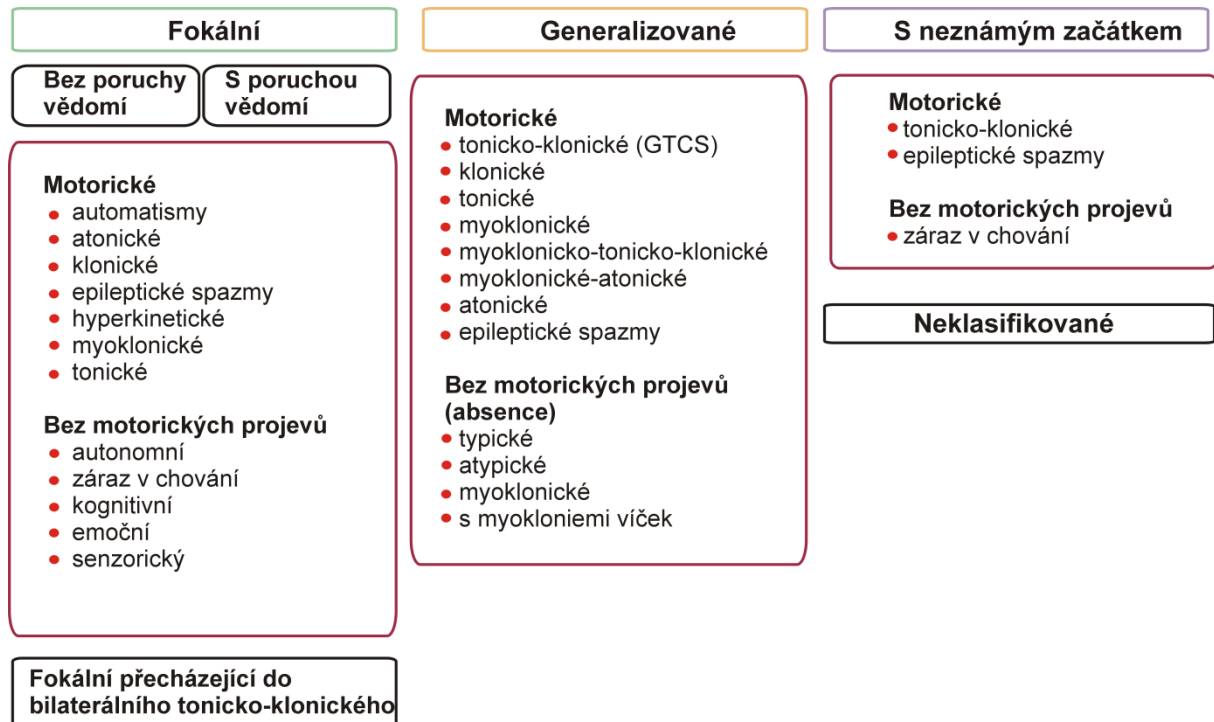
Epileptický záchvat je příznakem epilepsie. Podle všeobecně akceptované definice ILAE (Fisher *et al.*, 2005) je epileptický záchvat „náhle se objevující soubor příznaků, které vznikají v důsledku excesivní a/nebo synchronní aktivity mozkových neuronů“.

^a V případě dvou neprovokovaných (nebo reflexních) záchvatů časově oddělených nejméně 24 se předpokládá nejméně 60% riziko rekurence záchvatů v následujících 10 letech

^b Elektroklinický epileptický syndrom je definován typem záchvatů, charakteristickými nálezy na EEG a zobrazovacích vyšetřeních a dalšími údaji včetně věku při začátku záchvatů

1.4. Klasifikace epileptických záchvatů

Podle místa vzniku a typu šíření epileptiformní aktivity a podle klinické symptomatiky se epileptické záchvaty klasifikují^a jako fokální, generalizované a s neznámým začátkem (Fisher *et al.*, 2017). U jednoho pacienta může být více typů záchvatů.



Obrázek 1: Klasifikace epileptických záchvatů podle ILAE 2017
podle Fisher *et al.* (Fisher *et al.*, 2017) a v české podle ČLS JEP (Marusič *et al.*, 2018))

^a Za předpokladu, že byla již stanovena definitivní diagnóza epileptických záchvatů včetně jejich diferenciální diagnostiky

1.5. Klasifikace epilepsií

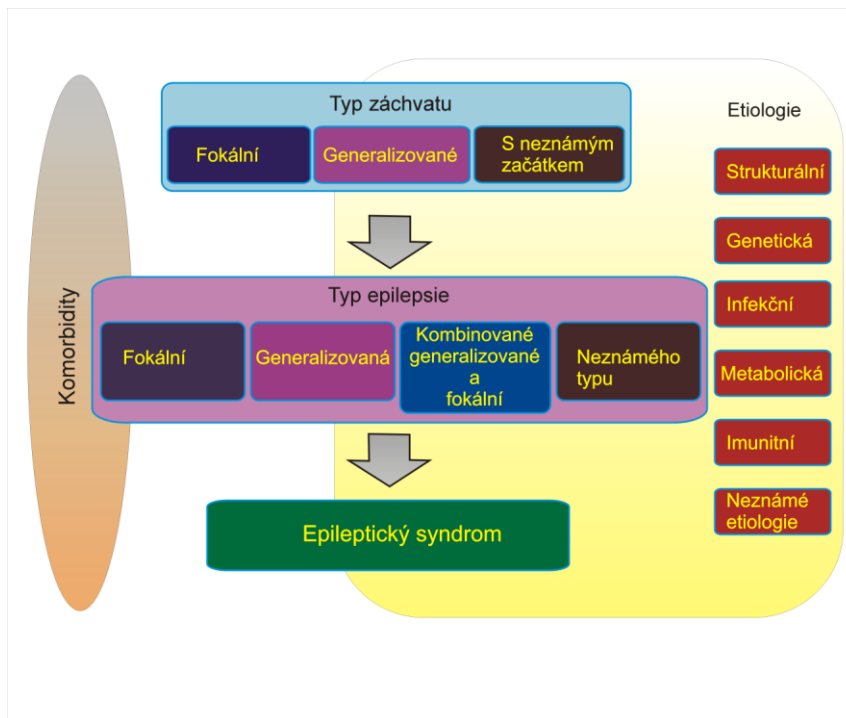
Klasifikace epilepsií dle ILAE (Scheffer *et al.*, 2017) provádí ve 3 stupních (viz Obrázek 2):

1) klasifikace záchvatů

2) klasifikace typu epilepsie podle převažujícího typu záchvatů

(fokální, generalizované, kombinované generalizované a fokální a neznámé)

3) stanovení epileptického syndromu definovaného typem záchvatů, charakteristickými nálezy na EEG a zobrazovacích vyšetřeních a dalšími údaji včetně věku při začátku záchvatů (viz 1.5.2) ^a.



Obrázek 2: Klasifikace epilepsií

podle ILAE (Scheffer *et al.*, 2017) a v české verzi ČLS JEP, 2018 (Marusič *et al.*, 2018)

Klasifikace epilepsií podle ILAE: začíná stanovením typu záchvatů podle topizace zóny počátku záchvatu, podle převažujícího typu záchvatů se řídí klasifikace na fokální, generalizované, kombinované generalizované a fokální a neznámé epilepsie. S ohledem na další paraklinická vyšetření je stanoven epileptický syndrom.

^a Stanovení epileptického syndromu je nepovinná část klasifikace epilepsií, protože není ve všech případech možné a navíc dosud nebyl mezinárodně schválen systém klasifikace epileptických syndromů.

V dalších osách klasifikace epilepsií se hodnotí etiologie (viz Obrázek 2) a komorbidity. Důležité je, že etiologické faktory se mohou u jednoho pacienta kombinovat.

1.5.1. Klasifikace typu epilepsie dle převažujícího typu záchvatů

Podle převažujícího typu záchvatů je epilepsie klasifikována jako fokální, generalizovaná, kombinovaná (fokální a generalizovaná) nebo neznámého typu (viz Obrázek 2).

1.5.2. Stanovení epileptického syndromu

Epileptický syndrom je definován převažujícím typem záchvatů, EEG nálezem a výsledky dalších paraklinických, zejména zobrazovacích, metod. Epileptické syndromy mají často věkově vázané rysy jako například věk při začátku epilepsie případně věk, ve kterém dochází k remisi, typický záchvatový podnět (trigger), diurnální závislost a často i prognózu.

Stanovení epileptického syndromu není ve všech případech možné, a proto se jedná o nepovinnou úroveň klasifikace epilepsií.

1.5.3. Klasifikace epilepsií podle etiologie

Podle převažujícího etiopatogenetického faktoru se rozlišují epilepsie podmíněné strukturálně, geneticky, infekcí mozku, metabolicky, autoimunitním procesem a epilepsie neznámé etiologie (viz Obrázek 2).

Tato etiopatogenetická klasifikace není dichotomická, naopak kombinace etiopatologických faktorů je častá ^a.

^a Například FCD jsou typickým příkladem strukturální epileptogenní léze, často jsou však geneticky podmíněné.

1.6. Základní patofyziologické mechanismy epilepsií

Epilepsie je skupina chorob, jejichž patofyziologie je založena na změnách tvorby a šíření akčních potenciálů nervových buněk mozkové kůry.

1.6.1. Elektrické vlastnosti nervových buněk

Klidový potenciál nervové buňky

V klidovém stavu je potenciál na vnitřní straně membrány neuronu (ve srovnání s vnější stranou) záporný a dosahuje hodnoty asi -60mV. Mluvíme o tzv. klidovém potenciálu, na jehož vzniku se podílí dynamická rovnováha koncentrací iontů, především Na⁺, K⁺ a Cl⁻.

Membránové napětí je popsáno Goldmanovou rovnicí ^a :

$$U_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_{K^+} [K^+]_e + P_{Na^+} [Na^+]_e + P_{Cl^-} [Cl^-]_i}{P_{K^+} [K^+]_i + P_{Na^+} [Na^+]_i + P_{Cl^-} [Cl^-]_e} \right)$$

U_m = membránové napětí [V]

R = univerzální konstanta ideálního plynu, $R = 8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$

T = termodynamická teplota [K]

F = Faradayova konstanta, $F = 9,6484 \times 10^4 \text{ C mol}^{-1}$

P_{K^+} = Propustnost membrány pro K⁺

$[K^+]_e$ = koncentrace K⁺ extracelulárně

$[K^+]_i$ = koncentrace K⁺ intracelulárně

| Ion | Extracelulární koncentrace [mmol/l] | Intracelulární koncentrace [mmol/l] | Rovnovážné napětí [mV] |
|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|
| Na ⁺ | 142 | 10 | 45 |
| K ⁺ | 4,5 | 160 | -101 |
| Cl ⁻ | 120 | 3,8 | -97 |

Tabulka 1: Intra a extracelulární koncentrace iontů Na⁺, K⁺ a Cl⁻

^a Goldmanova rovnice (také nazývaná Goldman-Hodgkin-Katzova rovnice) popisuje tzv. rovnovážný membránový potenciál (resp. potenciálový rozdíl, napětí) na biologické membráně, přičemž započítává koncentrace tří, pro tvorbu membránového napětí nejdůležitějších iontů (Na⁺, K⁺, Cl⁻) a zohledňuje propustnost membrány pro jednotlivé ionty. Goldmanova rovnice je odvozena z Nernstovy rovnice, která popisuje elektrochemickou rovnováhu na selektivně propustném rozhraní v soustavě s jedním iontem

Akční potenciál nervové buňky

Pokud je nervová buňka podrážděna (působením excitačního neurotransmiteru nebo jiným chemickým, elektrickým či fyzikálním podnětem), probíhá následující sekvence dějů:

1) **Otevření sodíkových kanálů^a**: Protože kation Na^+ má výrazný koncentrační spád ve směru do intracelulárního prostoru neuronu, způsobí otevření sodíkových kanálů příliv Na^+ (kladného náboje) do buňky. To znamená, že původně záporný potenciál intracelulárního prostoru ve vztahu k extracelulárnímu (-60mV) se změní na kladný ($+30\text{mV}$). Tento jev nazýváme depolarizace.

2) Po několika milisekundách se sodíkové kanály uzavírají

3) **Otevření napětově řízených draslíkových kanálů**: Kation K^+ má koncentrační spád ve směru opačném než Na^+ . Proud draselných kationtů K^+ proto směřuje po otevření draslíkových kanálů do extracelulárního prostoru. Z buňky tedy uniká kladný náboj a důsledkem je opětovného dosažení základního klidového potenciálu -60mV . Mluvíme o repolarizaci. Draslíkový kanál je otevřený cca 1 ms a potom se uzavírá. Neuron se tak z elektrického hlediska dostává do základního stavu klidového potenciálu.

4) **Na^+ - K^+ závislá ATP-áza** (tzv. iontová pumpa) je bílkovina umístěná v buněčné membráně, aktivně transportující ionty Na^+ a K^+ proti jejich koncentračnímu gradientu (Na^+ je transportován extracelulárně a K^+ intracelulárně). Protože se jedná o pohyb proti koncentračnímu spádu, je pro fungování iontové pumpy potřebná chemická energie ve formě ATP.

Iontové kanály

Buněčná membrána je chemicky tvořena fosfolipidovou dvojvrstvou a je pro ionty nepropustná. Přejít iontů přes membránu je umožněn tzv. iontovými kanály. Jedná se o komplexní bílkovinné struktury (obvykle se skládají z více podjednotek), které procházejí napříč buněčnou membránou a tvoří průchod více či méně selektivně vždy pro určitý ion (například Na^+ , K^+ nebo Cl^-). Iontové kanály mohou být ovlivněny farmakologicky –

^a Existuje více druhů sodíkových kanálů: některé jsou řízeny receptorem pro neurotransmitter (ligant gated), jiné membránovým napětím neuronu (voltage gated).

například některými antiepileptiky. Mutace (patogenní varianty) v genech pro proteiny iontových kanálů jsou příčinou některých genetických epilepsií (viz sekce 1.7.2).

Koncentrace jednotlivých iontů uvedené v tabulce (Tabulka 1) nejsou v průběhu života neměnné. Například u malých dětí je vyšší koncentrace chloridového iontu intracelulárně a proto otevření chloridového kanálu aktivací GABA receptorů vede (na rozdíl od starších dětí a dospělých) spíše k depolarizaci. To spolu s dalšími faktory^a vysvětluje vyšší záchvatovou pohotovost mozku malého dítěte.

Šíření akčního potenciálu

Depolarizace membrány v určité části neuronu působí jako elektrický excitační podnět na okolní části buněčné membrány. Takto dochází k šíření elektrického impulsu po nervové buňce se základní rychlostí šíření (v případě nemyelinizovaného vlánka) řádově 1 m/s. Pokud je nervové vlákno opatřeno segmenty myelinové izolační vrstvy, zvyšuje se rychlost šíření elektrického impulsu po membráně až na 100m/s. Postupná myelinizace^b v postnatálním vývoji dítěte je důvodem měnícího se fyziologického neurologického obrazu u zdravého dítěte a je také spolu-příčinou odlišného průběhu záchvatů ve srovnání se staršími dětmi a dospělými.

Patofyziologie epilepsie přímo narušuje kognici

Elektrické jevy na buněčných membránách jsou za fyziologických okolností základním principem přenosu informace v CNS a jsou mimo jiné nutné pro normální průběh kognitivních jevů a také normální strukturu spánku. Patologická elektrická aktivita neuronů s hyperaktivitou a hypersynchronií určité neuronální populace, která je zásadní v patofyziologii epilepsií, tedy z principu narušuje normální elektrickou aktivitu mozku^c a z ní vyplývající funkce včetně kognice. Není proto překvapivé, že řada dětských i dospělých pacientů s epilepsií se potýká s kognitivním deficitem.

^a U malých dětí je obecně vyšší aktivita glutamátergního systému

^b Myelinizace pyramidové dráhy se dokončuje ca ve 2 letech života, myelinizace spojů ve frontálním laloku až v 6 letech.

^c Transitory cognitive impairment a epileptické encefalopatie jsou rozebrány v dalším textu

1.6.2. Synapse, neurotransmitery, receptory

Nervové buňky spolu komunikují cestou uvolňování a recepce neurotransmiteru na synapsi. Funkci neurotransmiterů v CNS má celá řada látek: glutamát, GABA, acetylcholin, katecholaminy, serotonin, neuropeptidy a tzv. nekonvenční neurotransmitery (např. oxid dusnatý a oxid uhelnatý).

Neurotransmitter uvolněný na presynaptické membráně difunduje synaptickou štěrbinou a je zachycen na receptoru postsynaptické membrány.

Receptory se dělí na dva základní typy: Iontotropní receptory otevírají iontový kanál ^a a způsobují tak změny polarizace buněčné membrány neuronu. Naproti tomu metabotropní receptory aktivují intracelulární syntézu tzv. druhých posílů ^b. Receptory pro neurotransmitery jsou ovlivňovány řadou antiepileptik.

V epileptologii jsou obzvláště významné dva neurotransmitery: L-glutamát a GABA ^c. Obě tyto látky působí na celou řadu ionotropních a metabotropních receptorů, jejichž vlastnosti jsou shrnuty v tabulce (Tabulka 2).

^a Různé ionotropní receptory otevírají různé iontové kanály (vždy jeden typ receptoru je vázán na jeden iontový kanál). Může se jednat o ionty Na⁺, K⁺, Cl⁻.

^b Druhý posel (angl. second messenger) je signální molekula syntetizovaná intracelulárně při aktivaci metabotropního receptoru. Chemicky se jedná například o cyklický AMP nebo cyklický GMP.

^c GABA = gamma amino butyric acid = kyselina gama amino máselná. Pozoruhodné je, že GABA vzniká jako produkt dekarboxylace L-glutamátu v jediné chemické reakci katalyzované glutamát dekarboxylázou, jejímž kofaktorem je pyridoxal fosfát

| | | Název receptoru | Hlavní agonista | Další agonista | Odezva | Efekt na membráně | Antagonista |
|-----------------|--------------|--------------------|-----------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|--|
| GLUTAMÁT | Ionotropní | NMDA receptor | glutamát | NMDA ^a | otevření Na+ kanálu | Excitace (EPSP) | MK-801 (dizocilpin) ^b , felbamát ^c |
| | | AMPA receptor | glutamát | AMPA ^d | otevření Na+ kanálu | Excitace (EPSP) | perampanel ^e , topiramát |
| | | Kainátový receptor | glutamát | kainát ^f , AMPA | otevření Na+ kanálu | Excitace (EPSP) | topiramát ^g |
| | Metabotropní | mGluR (více typů) | glutamát | | syntéza cAMP (druhý posel) | | |
| GABA | Ionotropní | GABA-A | GABA | benzodiazepiny, valproát | otevření Cl- kanálu | Hyperpolarizace (IPSP) | bikukulin ^h , pikrotoxin ⁱ |
| | | GABA-C | GABA | | otevření Cl- kanálu | Hyperpolarizace (IPSP) | |
| | Metabotropní | GABA-B | glutamát | baklofen | syntéza cGTP (druhý posel) | | |

Tabulka 2: glutamatergní a GABAergní receptory

^a NMDA: kyselina N-metyl-D aspartová – vedlejší agonista glutamatergních NMDA receptorů

^b MK 801 (dizocilpin) – antagonist NMDA receptorů. Látka byla zkoumána na antiepileptický potenciál, vyvolává však velmi vážné nežádoucí účinky psychické.

^c atypické antiepileptikum felbamát – jedním z mechanismů účinku je modulace NMDA receptorů

^d AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol-propionová kyselina, agonista glutamatergních AMPA receptorů

^e perampanel – nekompetitivní antagonist AMPA receptoru, používá se jako antiepileptikum

^f kyselina kainová (kainát) - vedlejší agonista glutamatergních receptorů kainátového typu: toxin mikroskopických mořských řas, může se kumulovat v mořských měkkýších a tímto způsobem občas vyvolává intoxikace u lidí. Příznakem je ztráta paměti.

^g topiramát má více mechanismů účinku (blokáda Na+ kanálu, GABA-Ar, inhibice karbonát anhydrázy), inhibice kainátového a AMPA receptoru je minoritním mechanismem účinku tohoto antiepileptika.

^h bikukulin – alkaloid severoamerické rostliny srdcovka (dicentra cucullaria), kompetitivní antagonist GABA-A receptoru, křečový jed

ⁱ pikrotoxin – rostlinný jed izolovaný z chebule korkové, antagonist GABA-A receptoru, křečový jed

1.6.3. Neuroplasticita

Významným fyziologickým a patofyziologickým faktorem, který hraje roli jak v normálním vývoji mozku a v učení, tak v adaptačních i maladaptačních procesech u pacientů s epilepsií, je neuroplasticita (Ismail *et al.*, 2017).

Vývojová plasticita zahrnuje změny související s normálním vývojem mozku nebo s patologickým vývojem u neurovývojových chorob (například autismu). Adaptivní plasticita (experience-dependent) zahrnuje změny v mozku související s tréninkem a učením. Reaktivní plasticita znamená procesy související s reakcí mozku na strukturální inzult (funkční plasticita) nebo změny související se sensorickou deprivací. Změny související s plasticitou mohou být dočasné i trvalé.

Strukturální plasticita

Základním fyziologickým a morfologickým podkladem plasticity je tzv. synaptická plasticita, kdy opakovaná aktivita synapsí může za určitých okolností vyvolat změny jejich struktury a funkce ^a.

Funkční plasticita

je důsledkem strukturální plasticity. Jedná se o schopnost mozku přesunout funkční centra z poškozené oblasti do oblasti nepoškozené (například do kontralaterální hemisféry).

V epileptologii se s funkční plasticitou setkáváme například v podobě atypické lokalizace řečových center (viz sekce 5.2).

Synaptická homeostáza

Speciálním projevem plasticity mozku je synaptická homeostáza. Jedná se o mechanismus posilující funkčně významné synapse a zeslabující nevýznamné. Proces regulace synaptických vah je spojen s pomalovlnným spánkem (Diekelmann a Born, 2010).

Kritické a senzitivní období

Synaptická plasticita není ve všech údobích života stejná. V korových centrech pro určité funkce dosahuje maxima a rapidně klesá s koncem tzv. senzitivního období (Johnson, 2005). Například maximální synaptogeneza ve sluchovém kortexu je kolem 3. měsíce věku, což koreluje s obdobím vzniku percepčních jazykových dovedností. Naopak prefrontální kortex (exekutivní funkce, pozornost, úsudek) dozrává až v časně adolescenci. Smyslová deprivace v kritickém období může vést k nevratné zástavě rozvoje určité kognitivní funkce.

^a Byly pozorovány změny hustoty dendritických trnů asociované s množstvím podnětů, kterým byly laboratorní zvířata vystavena.

Plasticita nemusí být vždy výhodná

V obecné rovině je plasticita fyziologickým mechanismem vzniku podmíněných reflexů a učení. Za určitých okolností však může být i mechanismem patofyziologickým. Neuronální populace v okolí strukturální léze mozku mohou postupně přebírat abnormní elektrické chování a původně stabilní neuronální síť se postupně mění v generátor epileptiformní aktivity a záchvatů. Plasticita je tak patofyziologickým základem epileptogenezy (Jarero-Basulto *et al.*, 2018). Výrazem tohoto postupného procesu je z kliniky známá prodleva mezi vznikem strukturální léze a začátkem záchvatového onemocnění. Epileptiformní výboje a záchvaty potom deformují neuronální síť a vytvářejí tak podmínky pro vznik epileptické encefalopatie.

1.7. Etiopatogenetické dělení epilepsií

1.7.1. Strukturálně podmíněné epilepsie

Jak vyplývá z klasifikace epilepsií, u části pacientů nacházíme patologicko-anatomicky definovanou epileptogenní lézi (viz sekce 1.5).

Malformace kortikálního vývoje (MCD)

Ontogeneza neuronální sítě probíhá ve čtyřech fázích – proliferace, migrace, organizace a myelinizace. Na těchto embryologických poznacích byla založena **embryologicko-anatomická klasifikace malformací kortikálního vývoje** (Guerrini a Dobyns, 2014) (viz Tabulka 3). Kognitivní deficit je vedle záchvatů častým projevem malformací kortikálního vývoje ^a.

Hypothalamický hamartom také řadíme k malformacím kortikálního vývoje. Ačkoli patologicko-anatomicky se jedná o tumoriformní masy ^b v oblasti hypothalamu, ve skutečnosti se nejedná o pravý tumor, nýbrž specifický případ o heterotopie šedé hmoty (Li *et al.*, 2014). Typickým iniciálním symptomem jsou gelastické ^c, méně často dakrystické ^d, záchvaty (Cross a Spoudeas, 2017). Mezi časté klinické příznaky řadíme pubertas praecox. Hypothalamický hamartom je často, ale ne vždy, asociován s epileptickou encefalopatií: byly pozorovány snížené exekutivní funkce a verbální paměť, přičemž rizikovým faktorem kognitivní dysfunkce je časný začátek záchvatového onemocnění, časté záchvaty a velikost hamartomu (Ismail *et al.*, 2017).

^a Předpokládá se, že příčinou kognitivního deficitu je v těchto případech zejména epilepsie asociovaná s MCD, avšak u rozsáhlejších malformací to může být také korový syndrom vyplývající ze strukturální léze.

^b HH je někdy řazen k tumorům, nicméně cytologicky se jedná o normální neurony a glii.

^c gelastický záchvat - hlavním záchvatovým projevem je nemotivovaný smích, bez emočního doprovodu.

^d dakrystický záchvat – hlavním symptomem je pláč, bez emočního doprovodu.

S rozvojem poznatků molekulární genetiky se v poslední době rozvíjí **genetická klasifikace MCD**. Bylo detekováno více než 100 genů, jejichž mutací vzniká fenotypový projev MCD (Barkovich *et al.*, 2012; Guerrini a Dobyns, 2014). Tyto geny se koncentrují ve dvou skupinách: geny dráhy mTOR a geny systému Reelin-LIS1-tubulin.

dráha mTOR^a: jedná se o systém intracelulárních proteinkináz, které převádějí extracelulární signál růstových faktorů na nitrobuněčné procesy a podílejí se na regulaci angiogenezy, syntézy proteinů, regulaci buněčného cyklu, regulaci buněčné proliferace a apoptózy. Dysregulace v tomto systému vede k rozvoji malformací mozku. Mezi geny účastníci se na dráze mTOR řadíme geny *TSC1* a *TSC2*^b, dále geny skupiny GATOR1^c, GATOR2^d a další (například gen *SCL35A2*) (Guerrini a Dobyns, 2014; Weckhuysen *et al.*, 2016).

Mutací v genu *TSC1* nebo *TSC2* vzniká fenotypový projev **tuberózní sklerózy**^e, přičemž epilepsie postihuje 75 až 90% pacientů a kognitivní deficit byl pozorován u 47-82% pacientů. Vigabatrin je u pacientů s TS ve vysokém procentu efektivní na infantilní spazmy, které jsou častým záchvatovým typem u TS. Rozvoj epileptické encefalopatie není nutností, zejména v případech kdy se podařilo rychle zkompenzovat záchvaty (Zhang *et al.*, 2013; Saxena a Sampson, 2015).

Mutace v jiných genech dráhy mTOR (například *NPRL2*, *DEPDC5*) mohou být příčinou **fokálních kortikálních dysplazií (FCD)** (Crino, 2015). Existují i negenetické příčiny FCD, nicméně povědomí o geneticky podmíněných FCD je pro klinika důležité i proto, aby v případě familiárního výskytu epilepsií (se zjevným genetickým podkladem) nebyla klinická úvaha omezena pouze na „idiopatické“ epileptické syndromy.

^a zkratka mTOR znamená „mammalian target of rapamycin“. Atypické antibiotikum makrolidového typu - rapamycin je inhibitorem dráhy mTOR.

^b *TSC1*: genový produkt hamartin, *TSC2*: genový produkt tuberin.

^c *GATOR1* – skupina genů: *NPRL2*, *NPRL3*, *DEPDC5*

^d *GATOR2* – skupina genů: *SEC13*, *SEH1L*, *WDR24*, *WDR59*, *MIOS*

^e Nejčastější jsou infantilní spazmy; Westův syndrom se u některých pacientů rozvine do Lennox-Gastautova syndromu.

| Stádium fyziologického vývoje kůry | Gestační věk | Hlavní morfologické změny v mozku | Korespondující vrozené vady ^a | Malformace kortikálního vývoje (Barkovich <i>et al.</i> , 2012) | | Geny |
|---|----------------------------|--|--|--|---|---|
| <u>PROLIFERACE</u> (neuronů a glie) | 8.-16. týden | <ul style="list-style-type: none"> •Buněčná proliferace v periventrikulárním zóně •Časná diferenciace neuroblastů a glioblastů | <ul style="list-style-type: none"> •Mikrocefalie •Megalencefalie | Skupina I: malformace v důsledku abnormní neuronální a gliální proliferace nebo apoptózy | <ul style="list-style-type: none"> •Mikrocefalie •Megalencefalie •Kortikální dysgeneza s abnormní buněčnou proliferací | <u>Regulace transkripce:</u> <i>MCPHI, CENPJ, CDK5RAP2</i> <u>Regulace buněčného cyklu</u> <i>MCPHI, CENPJ, CDK5RAP2</i> <u>Maturace centrozomů</u> <i>CDK5RAP2, CENPJ</i> ...další |
| <u>MIGRACE</u> | 12.-20. týden | <ul style="list-style-type: none"> •Radiální migrace z periventrikulárním zóny do kůry •Formování corpus callosum | <ul style="list-style-type: none"> •Lisencefalie •Pachygyrie •Heterotopie glie •Polymikrogyrie •FCD •Ageneza corpus callosum | Skupina II: malformace v důsledku abnormní neuronální migrace | <ul style="list-style-type: none"> •Heterotopie •Lisencefalie •Subkortikální heterotopie a sublobární dysplazie •“Cobblestone“ malformace | <i>ARFGEF1</i> Tubulinopatie <i>TUBA1A</i> ^b <i>Gpr56, Col4a1, SRD5A3, ATP6V0A2, TUBB2B</i> |
| <u>ORGANIZACE</u> | 24. týden – postnat. | <ul style="list-style-type: none"> •Končící migrace (až do 5. měsíce postnatálně) •Tvorba kortikálních vrstev •Synaptogeneza •Proliferace glie | <ul style="list-style-type: none"> •FCD •Synaptické abnormality •Mikrogyrie | Skupina III: Malformace v důsledku abnormního postmigračního vývoje | <ul style="list-style-type: none"> •Polymikrogyrie a schizencefalie •Fokální kortikální dysplazie ^c | <i>EMX2,</i> <i>TSC1, TSC2, NPRL2, DEPDC5</i> |
| <u>MYELINIZACE</u> | 24. týden – 6 let postnat. | | Dysmyelinizace | dysmyelinizace nejsou klasifikovány jako MCD | | |

Tabulka 3: Ontogeneza neuronální sítě a klasifikace MCD

^a embryologická klasifikace

^b tubulinopatie (tubulin: kontraktilní protein, významný pro migraci neuronů)

^c u fokálních kortikálních dysplázií jsou příčiny často negenetické; vedle toho byly identifikovány i patogenní mutace v genech *NPRL2, DEPDC5* (oba tyto geny jsou součástí dráhy mTOR)

Fokální kortikální dysplazie (FCD)

FCD patří do skupiny malformací kortikálního vývoje, avšak z důvodu jejich značného praktického významu jsou podrobněji rozebrány v samostatné sekci. FCD představují skupinu fokálních malformací cytoarchitektoniky a cytomorfologie mozkové kůry. Jejich velikost je variabilní a mohou postihovat i více mozkových laloků. Pokud není FCD příliš rozsáhlá, nemusí vyvolávat funkční neurologický deficit a jejím hlavním projevem je potom epilepsie (Blumcke *et al.*, 2011).

Histopatologicky se FCD dělí na 3 typy (Blumcke *et al.*, 2011) (viz Tabulka 4)

Typ I ^a

| |
|--|
| I.A - mikrokolumnární organizace kůry |
| I.B - změny tangenciální organizace kůry |
| I.C - kombinace I.A a I.B |

Typ II ^b

| |
|--|
| II.A - dysmorfní neurony, ne však balónové buňky |
| II.B - dysmorfní neurony a balónové buňky |

Typ III - kombinace FCD spojené s další lézí

| |
|-------------------------------------|
| III.A : FCD + hipokampální skleróza |
| III.B : FCD + tumor |
| III.C : FCD + vaskulární malformace |
| III.D : FCD + jakákoli další léze |

Tabulka 4: Klasifikace fokálních kortikálních dysplázií

Typickým klinickým projevem FCD je náhlý začátek záchvatů, nejčastěji (ale ne výlučně) v dětství. Frekvence záchvatů bývá vysoká již na začátku onemocnění a častá je vazba na spánek. Po nasazení antiepileptik bývá dosaženo kompenzace, často ovšem pouze přechodně. Ačkoli se jedná o fokální epileptogenní lézi, může být EEG nález generalizovaný. Některé FCD jsou geneticky podmíněné (familiární výskyt).

FCD jsou nejčastějším strukturálním podkladem fokální farmakorezistentní epilepsie u dětí.

Hipokampální skleróza

Hipokampus je struktura v mesiotemporální oblasti s mnoha spoji na ostatní části limbického systému a neokortex temporálního i dalších laloků. Za fyziologických okolností se hipokampus účastní tvorby paměťových stop. V hipokampu fyziologicky převažuje excitační glutamátergní neurotransmise a proto se může stát silným generátorem farmakorezistentní fokální epilepsie. Na druhou stranu prolongované epileptické záchvaty, zejména v citlivém

^a FCD typ I se na MRI zobrazuje jako diskrétní signálové změny bílé hmoty a regionální redukce objemu bílé hmoty

^b FCD typ II se na MRI zobrazuje jako ztlustění kůry, transmantle sign, zneostření hranice šedé a bílé hmoty

období do 4 až 7 let věku, způsobují mechanismem excitotoxicity^a poškození hipokampálních neuronů, které vyústí v jeho atrofii (hipokampální sklerózu) (Walker, 2015).

Významným rizikovým faktorem hipokampální sklerózy je epileptický status na začátku záchvatového onemocnění^b. Atrofický hipokampus potom iniciuje záchvaty, které pravděpodobně vedou k jeho dalšímu poškození. Kromě věku je citlivost k tomuto patofyziologickému procesu modifikována také geneticky^c. Protože proces vedoucí k HS bývá nastartován prolongovaným záchvatem, je častá koincidence s jinou epileptogenní lézí – například FCD. Etiopatogeneticky může být HS propojena s poruchou kortikální laminace a potom nazýváme takový stav **FCD typ IIIa** (Blumcke *et al.*, 2011) (viz Tabulka 4) nebo jsou léze pravděpodobně nezávislé a potom mluvíme o tzv. **duální patologii** (Blumcke *et al.*, 2011).

Cévní léze

Z cévních abnormalit se jako epileptogenní léze uplatňují nejvíce AV malformace a kavernom (Josephson *et al.*, 2015).

AV malformace je tvořena klubkem dilatovaných arterií a vén, které přímo propojují vysokotlaký arteriální systém s mozkovými žilami.

Kavernom je členitý kanál vymezený jednoduchou endoteliální vrstvou bez cévní svaloviny a vazivové vrstvy.

Společným patofyziologickým epileptogenním faktorem cévních lézí je jednak ischemizace okolí, jednak ukládání hemosiderinových depozit. Obojí vede k poškození kortikálních neuronů a jejich synaptické reorganizaci se vznikem hyperexcitability a hypersynchronizace.

Tumory

Všechny primární i sekundární tumory mozku mají potenciál generovat epileptické záchvaty.

Epileptogenní zónou bývá obvykle okolí tumoru. V dětské epileptologii jsou významné glioneurální tumory řazené do skupiny tzv. **LEATs** (Long-term Epilepsy Associated Tumors):

Dysembryoplastický neuroektodermální tumor (DNET)^d a gangliogliom^a. Kognitivní

^a Nadměrná stimulace ionotropních glutamatergických neuronů (NMDA a AMPA) vede k influxu Ca⁺⁺ do neuronů a iniciaci apoptózy

^b Preconditioning: pokud epileptický status následuje po předchozích mírnějších záchvatech, je riziko vzniku HS nižší než v případě iniciálního epileptického státu.

^c Zvýšené riziko hipokampální sklerózy je například u dětí s patogenní variantou *SCN1A* genu.

^d DNET – benigní glioneurální tumor, vyskytující se intrakortikálně, v jakékoli oblasti supratentoriální kůry, nejčastěji mesiotemporálně, na MRI ohraničený nodulární útvar, bez perifokálního edému a obvykle bez syčení kontrastní látkou.

funkce dětských pacientů s DNET mohou být před resekcčním výkonem mírně alterovány. Pooperační záchvatová kompenzace bývá velmi dobrá a asi u 1/3 pacientů bylo pozorováno pooperační zlepšení kognitivních funkcí (Fay-McClymont *et al.*, 2012).

1.7.2. Genetické epilepsie

Genetický podklad má řada epilepsií. Donedávna jsme pod pojmem genetická epilepsie chápali především různé formy z okruhu „idiopatických generalizovaných“ či „idiopatických fokálních“ epilepsií, jako například JME, CAE, BECT, BEOP. Tyto relativně benigní epileptické syndromy mají často minimální nebo malý dopad na kognitivní funkce. Je ovšem pravda, že například BECT představuje kontinuum stavů, často s relativně benigním a časově omezeným průběhem, avšak existují tzv. „atypické formy BECT“ které jsou asociovány s ESES a poruchou řečových funkcí.

Geneticky podmíněné jsou také kanálopatie^b, mezi kterými jsou obzvlášť klinicky významné epileptické syndromy související s mutací v genu pro sodíkový kanál SCN1A. Sem patří záchvatovým průběhem i kognitivním rizikem závažný Dravetové syndrom nebo klinicky relativně méně závažný GEFS+ (taktéž vázaný na patogenní variantu SCN1A genu pro podjednotku sodíkového napěťově řízeného kanálu). Také mutace v genech pro různé typy draslíkových kanálů se může projevovat epileptickým fenotypem. Obzvlášť závažná je KCNQ2 encefalopatie, s počátkem záchvatů (především tonických) v prvním týdnu života, s typickým EEG vzorcem burst suppression. Po 2. roce života záchvaty vyhasínají, přetrvává ovšem mentální postižení. Jinou kanálopatií postihující draslíkový kanál je DEND syndrom^c (viz sekce 1.7.4).

Metabolické epilepsie, rovněž geneticky podmíněné, jsou rozebrány v sekci 1.7.4.

Genetický podklad mají rovněž některé vysloveně strukturálně podmíněné fokální epilepsie, jako například tuberózní skleróza a část fokálních kortikálních dysplázií (viz sekce 1.7.1).

1.7.3. Infekční etiologie epilepsie

Jakákoli infekce mozkové kůry může mít za následek záchvaty. Hlavním patofyziologickým mechanismem je strukturální poškození mozkové kůry během infekce. Sekundární zánětlivé procesy také mohou hrát roli. Některé typy neuroinfekcí - v našich podmínkách zejména

^a Gangliogliom – dobře diferencovaný, ohraničený neuroepiteliální tumor, většinou s cystickou porcí a solidním nodulem ve stěně. Vyskytuje se nejčastěji v temporálním laloku. Může být sdružen s FCD.

^b Kanálopatie (angl. channelopathy) – geneticky podmíněný defekt v některém z iontových kanálů – například sodíkovém, draslíkovém, vápníkovém aj.

^c DEND: developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes, onemocnění podmíněné mutací v genu pro draslíkový kanál Kir6.2

virové encefalitidy (obzvláště herpetická encefalitida) ^a vyvolávají záchvaty pravidelně. 45-60% pacientů po herpetické encefalitidě má později záchvaty a součástí neurologického nálezu bývá také neurologický a psychický deficit (Bonello *et al.*, 2015).

V některých rozvojových zemích jsou jako epileptogenní léze významné (a naopak u nás raritní) parazitární encefalitidy – cysticerkóza mozku a malarická encefalitis (Bonello *et al.*, 2015).

1.7.4. Metabolicky podmíněné epilepsie

Metabolicky podmíněné epilepsie mívají genetický podklad, nejčastěji s autozomálně recesivní formou dědičnosti, méně často autozomálně dominantní či gonosomálně vázanou. Epileptické záchvaty bývají často asociované s regresem psychomotorického vývoje, mozečkovým syndromem a jinými projevy dysfunkce nervové soustavy (Pearl, 2012).

Jedná se o celou řadu vrozených metabolických poruch (Pearl, 2012): organické acidurie ^b, poruchy metabolismu aminokyselin (například neketotická hyperglycinémie ^c, fenyلكetonurie ^d), poruchy energetického metabolismu včetně poruch beta-oxidace mastných kyselin, mitochondriální vady ^e, poruchy ureosyntetického cyklu ^f, poruchy metabolismu vitamínů (obzvláště významné jsou poruchy metabolismu pyridoxinu a jeho derivátů ^g), deficit tetrahydrobiopterinu, poruchy metabolismu neurotransmiterů (například GABA) poruchy regulace glykémie (DEND syndrom) ^h a transportu glukózy (deficit glukózového transportéru GLUT1) ⁱ. Významné jsou také střídaté choroby charakterizované ukládáním materiálu v lysosomech ^a nebo peroxisomech ^b.

^a Herpetická encefalitida – v 90% způsobená HSV1 a v 10% HSV2 postihuje většinou mediální oblast temporálního laloku.

^b Propionová acidurie, metylmalonová acidurie, Canavanova choroba

^c Glycin má funkci inhibičního neurotransmiteru v míše a mozgovém kmeni, ale uplatňuje se také jako ko-agonista glutamátového NMDA receptoru. To vysvětluje, proč vysoké hladiny glycinu způsobené defektem jeho odbourávání vyvolávají záchvatové projevy, například infantilní spazmy.

^d Fenyلكetonurie je v rozvinutých zemích včetně ČR podchycena novorozeneckým screeningem

^e 60% dětí s různými formami mitochondriálních vad trpí záchvaty: nejčastěji se jedná o myoklonické záchvaty, případně infantilní spazmy při časném začátku. Někdy mohou být záchvaty i fokální včetně epilepsia partialis continua. Výskyt kognitivního deficitu je u mitochondriálních vad častý.

^f Typickým projevem poruch ureosyntetického cyklu je hyperamonémie, zejména v situaci katabolismu. Amoniak interferuje s metabolismem glutamátu v mozku a vyvolává záchvaty.

^g Pyridoxal fosfát je kofaktorem asi 140 enzymatických reakcí v mozku. Velmi významná je dekarboxylace glutamátu při níž vzniká kyselina gama-amino-máselná.

^h DEND syndrom je kanálopatie postihující draslíkový kanál Kir 6.2 s rozvojem neonatálního diabetu a epilepsie

ⁱ Glukózový transportér GLUT1, produkt genu SLC2A1, napomáhá přestupu glukózy z krve do mozku přes hematoencefalickou bariéru. Deficit GLUT1 se projevuje jako neuroglykopenie, tj projevy nedostatku glukózy

Metabolicky podmíněné epilepsie mají tendenci začínat v novorozeneckém, kojeneckém nebo batolecím věku. Záchvaty bývají nejčastěji myoklonické nebo generalizované tonicko-klonické. Ačkoli má metabolická vada charakter difusní noxy, nejsou vyloučeny fokální záchvaty. Pokud začínají metabolicky podmíněné záchvaty v kojeneckém věku, jedná se často o infantilní spazmy.

Některé metabolické vady mají tendenci vytvářet patologicko-morfologické epileptogenní léze: například v případě Zelwegerova syndromu jsou to migrační abnormality ^c.

U metabolicky podmíněných epilepsií bývají záchvaty většinou epifenomémem metabolického postižení mozku a proto se léčebné úsilí soustředí hlavně na kompenzaci metabolického deficitu zodpovědného za poškození mozku. Symptomatická léčba antiepileptiky má potom spíše doplňkový charakter. Například u pyridoxin dependentní epilepsie bývá dosaženo kompenzace při chronickém podávání vysokých dávek pyridoxinu, přičemž antiepileptika je možné u kompenzovaných pacientů vysadit (Pearl, 2012).

Praktický význam má interference některých metabolických vad s některými antiepileptiky: zde je zejména rizikový valproát, který je nevhodný u pacientů s poruchami beta-oxidace mastných kyselin, mitochondriální encefalopatie podmíněné mutací v genu POLG1 ^d, deficitu karnitinu, organických acidurií, poruch ureosyntetického cyklu ^e a dalších ^f. Relativní kontraindikace valproátu, fenobarbitalu a benzodiazepinů je také u deficitu glukózového transportéru GLUT1 ^g.

Na metabolicky podmíněné epilepsie je potřeba myslet zejména u novorozenců a kojenců se záchvaty nereagujícími na běžná antiepileptika, u kterých není jednoznačná infekční, traumatická, cerebrovaskulární nebo jiná strukturální příčina.

Podobně jako u jiných forem epilepsií je v případě metabolických epilepsií důležitá včasná diagnostika a léčba.

v mozku při relativně normální glykémii. Fenotypové projevy zahrnují často záchvaty a mentální deficit, intenzita je variabilní.

^a Lysozomální vady: Sfingolipidózy (Tay-Sachs a Sandhoff), různé formy neuronální ceroidní lipofuscinózy a další

^b Peroxisomální vady : například Zelwegerův syndrom, X vázaná adrenoleukodystrofie

^c Etiologie epilepsie je v takovém případě kombinovaná

^d POLG1: nukleární gen, následkem jehož mutace je mitochondriální vada s progresivní encefalopatií s refrakterními záchvaty (Alpersův syndrom): valproát indukuje zhoršení tohoto onemocnění

^e Valproát vyvolává i u zdravých lidí mírné zvýšení amoniaku v krvi

^f Dále je valproát nevhodný u deficitu sukcinat-semialdehyd-dehydrogenázy

^g Valproát, benzodiazepiny a fenobarbital inhibují aktivitu GLUT1 in vitro. Valproát navíc inhibuje karnitinový systém a tím také metabolismus mastných kyselin

1.7.5. Imunitně podmíněné epilepsie

Autoimunitní procesy postihující mozek se často projevují asociací psychických změn a záchvatů.

Rasmussenova encefalitida je charakterizována unihemisferálním kortikálním zánětem se ztrátou neuronů a miózou (Varadkar a Cross, 2015). Etiopatogeneza tohoto onemocnění je heterogenní, u části pacientů byly nalezeny autoprotilátky proti glutamátovému receptoru (GluR3), některým cholinergním receptorům nikotinového typu nebo proti napěťově řízeným draslíkovým kanálům. Kromě protilátkové autoimunity je u této jednotky pravděpodobně významná i celulární autoimunita zprostředkovaná cytotoxickými lymfocyty CD8+. Toto vzácné onemocnění probíhá pod obrazem epilepsia partialis continua s rozvojem epileptické encefalopatie. Resekční výkon (hemisferotomie) může zvrátit rozvoj epileptické encefalopatie.

Encefalitida s protilátkami proti NMDA receptorům postihuje nejčastěji mladé ženy ^a, avšak ve 23-40% případů jsou postiženy děti. Onemocnění může probíhat pod obrazem akutní zmatenosti s psychotickými příznaky a se záchvaty fokálními nebo generalizovanými (Varadkar a Cross, 2015).

Limbecká encefalitida je heterogenní autoimunitní onemocnění na podkladě autoprotilátek (CASPR2 ^b, kontaklin 2 nebo méně často proti receptorům pro neurotransmitery NMDAr ^c, AMPAr ^d, GABAr ^e). Onemocnění probíhá nejčastěji akutně pod obrazem amnézie, psychotických příznaků a poruch spánku. V souladu s lokalizací zánětlivých změn v limbickém systému mívají záchvaty mesiotemporální semiologii (Varadkar a Cross, 2015). Průběh bývá subakutní v trvání týdnů.

1.8. Neurokognitivní vývoj u dětské epilepsie

Kognitivní funkce zahrnují pozornost, paměť, jazyk, percepce^f, exekutivní funkce^g a řešení problémů.

^a spouštěčem autoimunity u anti-NMDAr encefalitidy může být ovariální teratom.

^b CASPR2 – contactin associated protein 2

^c NMDAr – ionotropní subtyp glutamátového receptoru, viz 1.6.2

^d AMPAr – ionotropní subtyp glutamátového receptoru, viz 1.6.2

^e GABAr – GABA A receptor, ionotropní receptor pro GABA, viz 1.6.2

^f Percepce: zpracování, interpretace senzorických vjemů

^g Exekutivní funkce: široká skupina domén zahrnující plánování, iniciaci a inhibici činností, stanovovat priority, efektivně využívat čas, dokončit započaté činnosti a další

Obecně jsou epilepsie dětského věku často provázeny signifikantním kognitivním deficitem. V prospektivní studii sledující 613 děti s nově diagnostikovanou epilepsií byly globální kognitivní funkce normální u 73,6% , hraniční u 5,1% a zbytek (26,4%) zahrnoval různé formy deficitu (mírná retardace ^a 3,4%, střední až těžká ^b 7,3%, extrémní u 4,7% a zjevná bez možnosti bližšího určení v 5,9%) (Berg *et al.*, 2008).

Jako rizikové faktory, parametry epilepsie disponující pro kognitivní deficit, byly detekovány:

- věk začátku záchvatového onemocnění nižší než 5 let
- symptomatická etiologie ^c epilepsie
- diagnóza epileptické encefalopatie
- nutnost užívání antiepileptik

Ve studii srovnávající 282 dětí s epilepsií ^d se 147 zdravými sourozenci byly identifikovány následující signifikantní rizikové faktory neuropsychologického deficitu (Fastenau *et al.*, 2009):

- časté záchvaty
- aktuální užívání antiepileptik ^e
- symptomatická nebo kryptogenní etiologie ^f
- epileptiformní aktivita v iniciálním EEG

Epileptiformní abnormalita v iniciálním EEG je jedním z prediktorů kognitivní dysfunkce a tato statistická asociace souvisí zřejmě s fenoménem transitorního kognitivního postižení (transient cognitive impairment): předpokládáme, že epileptiformní výboj (ačkoli bez klinického záchvatu) způsobuje přechodnou kognitivní dysfunkci postihující zejména rychlost zpracování informací, vizuálních podnětů a pozornost (Aldenkamp a Arends, 2004).

Kognitivní deficit u dětí s epilepsií je často progresivní (Berg *et al.*, 2004), avšak tuto progresi je možné omezit léčbou (Freitag a Tuxhorn, 2005). V prospektivní studii 191 dětí (Berg *et al.*, 2004), u nichž byla diagnóza epilepsie stanovena do 3 let věku, byla zjištěna signifikantní

^a mírná retardace definovaná v této práci jako IQ 60-69

^b střední až těžká retardace definovaná v této práci jako IQ < 60

^c Symptomatická etiologie je definovaná v této práci jako epilepsie asociovaná s epileptogenní lézí mozku nebo na základě přítomnosti těžké mentální retardace (remote symptomatic etiology) – tato pracovní definice je jistou metodickou chybou citované práce („definice kruhem“)

^d ve věku 6-14 let s IQ ≥ 70

^e Statistická asociace užívání antiepileptik a kognitivního deficitu nemá být interpretována jako kauzální škodlivost všech antiepileptik pro kognitivní funkce. Citovaná studie zahrnovala i pacienty s kompenzovanou epilepsií po vysazení léčby. Podrobněji je téma rozvedeno v sekci 1.8.2.

^f terminologie užitá v citovaném článku: symptomatická= způsobená strukturální lézí CNS, kryptogenní = předpokládá se strukturální léze CNS. Tato terminologie je odlišná od současné.

tendence ke zhoršování neuropsychologického nálezu ^a v průběhu následujících 3 let. Zhoršování se týkalo zejména dětí se „symptomatickými“ ^b epilepsiemi a epileptickými syndromy náchylnými k rozvoji epileptické encefalopatie. V podskupině epilepsií asociovaných s epileptickou encefalopatií (viz Tabulka 5) byla zjištěna progresivní kognitivní dysfunkce i v případech se záchvatovou kompenzací a stacionární strukturální epileptogenní lézí ^c. Také v podskupině dětí se strukturální epileptogenní lézí bylo pozorováno zhoršování DQ. Naopak, u dětí s epilepsiemi, které nevykazují náchylnost k epileptické encefalopatii a současně bez strukturální epileptogenní léze, byl vývoj neuropsychických funkcí relativně normální. (Berg *et al.*, 2004)

Doba trvání nekompensované epilepsie je rizikovým faktorem kognitivního deficitu: studie 58 dětí (věk 3-7 let), u kterých byl proveden resekční výkon z důvodu farmakorezistentní epilepsie (Freitag a Tuxhorn, 2005) srovnávala předoperační a pooperační neuropsychologické vyšetření. V předoperačním vyšetření bylo diagnostikováno opoždění kognitivního vývoje u 84% pacientů a jen 16% bylo v normálním pásmu. V pooperačním neuropsychologickém vyšetření bylo zjištěno signifikantní zvýšení DQ. Pacienti s kratší dobou trvání epilepsie měli lepší šanci na kognitivní zlepšení po operaci. Časná indikace epileptochirurgického výkonu je proto zásadní pro uchování a zlepšení kognitivních funkcí.

V jiné studii 42 dětí po resekčním výkonu v temporálním laloku bylo provedeno pooperační longitudinální sledování IQ nejméně 5 let (Skirrow *et al.*, 2011). Časový vývoj IQ byl srovnán s kontrolní neoperovanou skupinou 11 dětí. U operovaných pacientů bylo pozorováno signifikantní zvýšení IQ po operaci ve srovnání s neoperovanými kontrolami. Zvyšování IQ korelovalo s postupným vysazováním antiepileptik. Zajímavým zjištěním byl větší neurokognitivní benefit operace u dětí se vstupním IQ v dolní části spektra ^d.

1.8.1. Epileptické a vývojová encefalopatie

Komplexní mechanismus asociace epilepsie, epileptogenního procesu a kognitivního deficitu je popsán pojmy epileptická encefalopatie a vývojová encefalopatie.

^a byla hodnocena Vinelandská škála adaptivního chování

^b za symptomatické epilepsie byly považovány případy asociované s intrauterinním insultem, intraventrikulární hemoragií, cévní mozkovou příhodou, hypoxickou encefalopatií, malformací mozku, předchozí neuroinfekce, neurokutánní syndromy, chromozomální aberace a další

^c Pozorování tohoto typu, kdy kognitivní dysfunkce asociovaná s epilepsií nekoreluje přímo s aktivitou epilepsie, iniciovaly později koncept vývojové encefalopatie.

^d Toto pozorování dobře koreluje s našimi výsledky – viz sekce 5.3

Epileptická encefalopatie

Epileptická encefalopatie byla definovaná jako stav, kdy „epileptická aktivita sama o sobě přispívá k závažné kognitivní a behaviorální dysfunkci nad rámec kognitivního postižení, které bychom očekávali jen podle míry organického postižení mozku“ (Berg *et al.*, 2010; Scheffer *et al.*, 2017).

Patofyziologický mechanismus epileptické encefalopatie není zcela objasněn: předpokládá se, že záchvaty a interiktální epileptiformní výboje narušují normální funkci neuronální sítě jak krátkodobě, tak dlouhodobě (Howell *et al.*, 2016). Epileptiformní výboje pravděpodobně negativně ovlivňují neuronální excitabilitu vlivem změn v zastoupení podjednotek iontových kanálů, synaptickou reorganizaci, neuronogenezu a apoptózu (Howell *et al.*, 2016). EE probíhá pod klinickým obrazem stagnace nebo regrese psychomotorického vývoje – buď globálního nebo omezeného pouze na některé specifické funkce jako je řeč nebo chování (Howell *et al.*, 2016).

Patologická EEG aktivita narušuje mozkovou činnost, a proto je významné, jak dlouho tento škodlivý faktor působí: zásadní je proto včasné zahájení léčby.

Vývojová encefalopatie

U některých epileptických syndromů (například u sy. Dravetové) je zpomalení psychomotorického vývoje přítomno dříve, než se manifestují záchvaty a výrazná epileptiformní aktivita. To nepřímo dokazuje existenci vývojové komponenty, která spolu s epileptickou komponentou negativně ovlivňuje psychomotorický vývoj. Obě komponenty jsou v tomto případě důsledkem patogenní varianty genu *SCN1A*.

Mnoho dalších stavů sdružujících epilepsii a kognitivní deficit má genetickou příčinu: patogenní varianty genů *SCN2A*, *SLC2A1*, *KCNQ2*, *KCNA2*, *CHD2*. Objevuje se stále více poznatků, že genetické příčiny farmakorezistentních epilepsií narušují kognici také jiným způsobem, než je působení epileptiformní aktivity: například ovlivňují neuronální migraci a tvorbu neuronálních sítí důležitých pro kognici. Tyto mechanismy přispívají ke kognitivnímu deficitu a přitom pravděpodobně nejsou ovlivněny konvenční antiepileptickou léčbou (McTague *et al.*, 2016).

Epileptické a vývojové encefalopatie tedy představují kontinuum stavů, kdy jedním extrémem jsou čisté epileptické encefalopatie (epileptická aktivita prokazatelně vyvolává kognitivní deficit) a opačným extrémem čisté vývojové encefalopatie (genetická mutace přímo vyvolává kognitivní dysfunkci, která mnohdy i předchází manifestaci epilepsie).

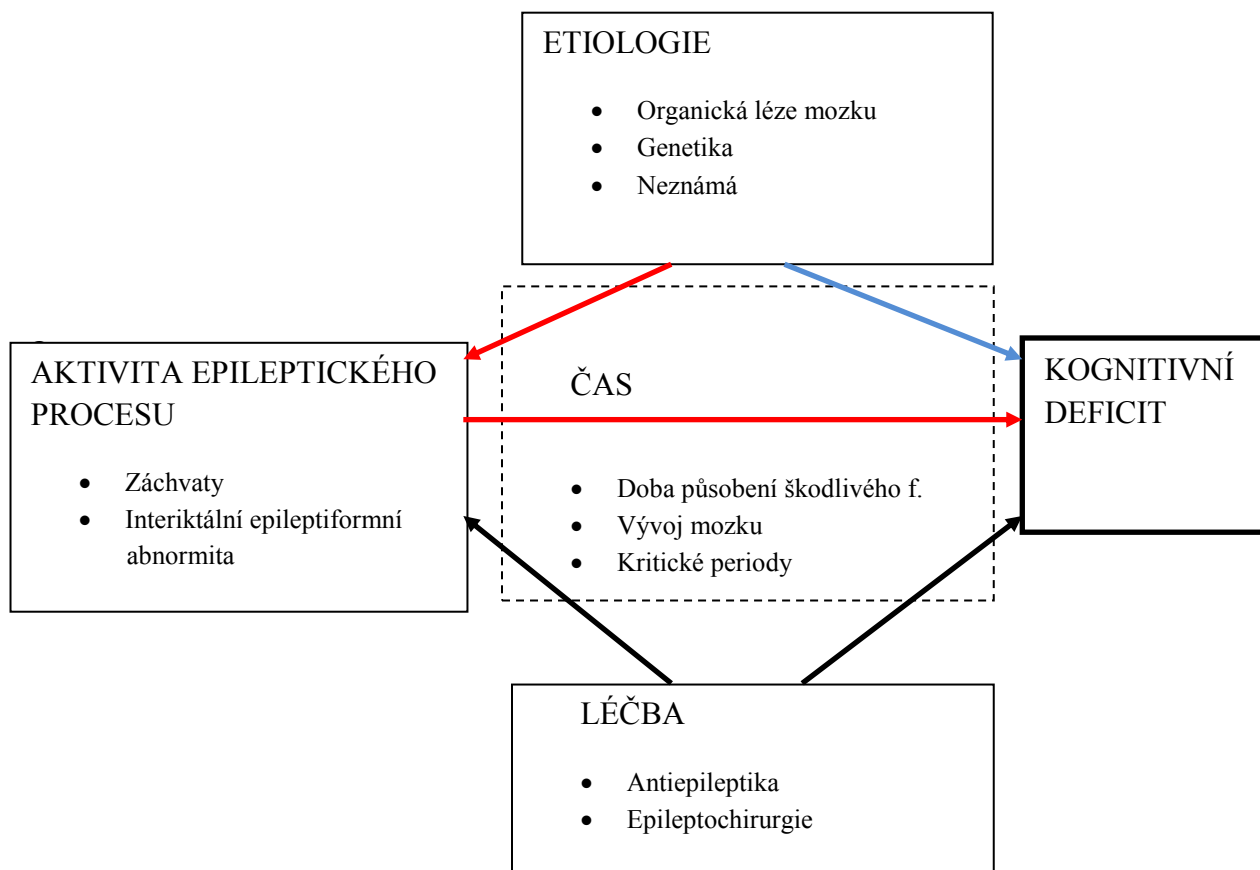


Schéma 1: Etiopatogenetické vztahy vývojové a epileptické encefalopatie:

Vývojová encefalopatie (modrá šipka), epileptická encefalopatie (červené šipky)

Epileptické syndromy asociované s epileptickou anebo vývojovou encefalopatií jsou shrnuty v tabulce 5. Jejich aktuální klasifikace je založena zejména na klinickém obrazu a EEG nálezů, a proto jsou etiopatogeneticky heterogenní. V budoucnosti se v klasifikaci EE bude jistě více uplatňovat genetika (McTague *et al.*, 2016).

| Název | Typický věk začátku | Typický záchvat | Typický EEG nález | Etiologie (McTague <i>et al.</i> , 2016) |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|---|---|
| Časná myoklonická encefalopatie (EME) | od prvních dní života | myoklonické záchvaty, tonické záchvaty | burst suppression * | metabolické: neketotická hyperglycinémie, pyridoxin a pyridoxal dependentní epilepsie, Menkesova choroba |
| Ohtahara syndrom (EIEE) | od prvních dní života | tonické spazmy | burst suppression * | heterogenní: MCD (polymikrogyrie, lisencefalie) metabolické vady (poruchy metabolismu pyridoxinu a dalších vitaminů, mitochondriální vady) kanálopatie (<i>KCNQ2</i> , <i>SCN2A</i>) |
| Dravetové syndrom | 4-10 měsíců | klonické, fokální, atypické absence, myoklonické záchvaty spouštěné hypertermií, horečkou | zpočátku chudý rychlé komplexy hrot-vlna multifokální hroty | Genetické <i>SCN1A</i> (70-80%) <i>PCDH19</i> ^a , <i>GABRG2</i> ^b , <i>SCN1B</i> |
| Westův syndrom | obvykle 4-10 měsíců (do 1 roku věku) | Infantilní spazmy | Hypsarytmie | heterogenní, 10-20% pacientů tuberózní skleróza, MCD |
| Lennox-Gastautův syndrom | 1-7 let věku | Mnohočetné: tonický, atonický, myoklonický, atypické absence | pomalé (<2,5 Hz) komplexy hrot vlna, rychlá epileptiformní aktivita ("kartáče") ve spánku | Heterogenní MCD (polymikrogyrie, lisencefalie) Genetika: <i>CACNA1A</i> , <i>SCN1A</i> , <i>GABRB3</i> ^c , <i>CHD2</i> ^d , <i>DNM1</i> ^e |
| Landau-Kleffnerův syndrom | 3-10 let | variabilní, často později než rozvoj sluchové agnózie Většinou noční záchvaty 25-30% bez záchvatů | ESES (kontinuální generalizovaná epileptiformní aktivita ve spánku) | často neznámá MCD Vasculitis |

Poznámka

* s postupným vývojem do atypické hypsarytmie

Tabulka 5: Epileptické syndromy inklinující k rozvoji epileptické encefalopatie

^a *PCDH19* – protokadheriny představují skupinu Ca⁺⁺ dependentních adhezních bílkovin exprimovaných zejména v mozku, při jejich defektu vzniká u části pacientů fenotyp klinicky odpovídající Dravetové syndromu

^b *GABRG2* – gen pro gama 2 podjednotku GABA-A receptoru

^c *GABRB3* – gen pro beta 3 podjednotku GABA-A receptoru

^d *CHD2* – gen pro chromodomain DNA helicase protein 2 – regulátor genové aktivity

^e *DNM1* – gen pro dynamin 1: jedná se o presynaptický protein, ovlivňující tvorbou vesikul tím, že ovlivňuje proces oddělení vesikuly od buněčné membrány (membráně fission)

1.8.2. Vliv antiepileptik na kognitivní funkce

Antiepileptika obecně působí na úrovni receptorů pro neurotransmitery, iontových kanálů, jako modulátory synapse nebo interferují s metabolismem neurotransmiterů a ovlivňují tak fyziologické funkce důležité pro kognici. Proto je negativní ovlivnění kognitivních funkcí častým nežádoucím účinkem, zejména u starších antiepileptik. Vývoj nových antiepileptik je motivován mimo jiné snahou snížit tyto vedlejší účinky na kognitivní funkce. U antiepileptik 1. generace byly kognitivní nežádoucí účinky časté, u moderních antiepileptik 3. generace bývají většinou jen mírné nebo nevýznamné. Mezi antiepileptika, jejichž negativní vliv na kognitivní funkce považujeme za významný, řadíme zejména:

- barbituráty a primidon: negativní vliv na pozornost a koncentraci (Eddy *et al.*, 2011)
- fenytoin : negativní vliv na pozornost, paměť, visuomotorické funkce a kognitivní rychlost (Eddy *et al.*, 2011)
- benzodiazepiny^a: negativní vliv na kognitivní rychlost (Eddy *et al.*, 2011)
- topiramát: negativní vliv na verbální fluenci (Eddy *et al.*, 2011)
- zonisamid : negativní vliv na paměť, pozornost a verbální fluenci (Eddy *et al.*, 2011)

Další antiepileptika, u nichž nebyl prokázán jednoznačný efekt na kognitivní funkce:

- karbamazepin : nejednoznačný efekt^b, protichůdné efekty (Corda *et al.*, 2001; Eddy *et al.*, 2011) u BECT^c
- oxkarbamazepin: bez vlivu na kognitivní funkce (Eddy *et al.*, 2011)
- lamotrigin: bez negativního vlivu na kognitivní funkce (Eddy *et al.*, 2011)
- levetiracetam: bez vlivu na kognitivní funkce nebo zlepšení (Eddy *et al.*, 2011)
- vigabatrin: bez negativního vlivu na kognitivní funkce (Eddy *et al.*, 2011)
- gabapentin: bez negativního vlivu na kognitivní funkce (Eddy *et al.*, 2011)
- pregabalin: kognitivní dopady srovnatelné s placebem (Eddy *et al.*, 2011)
- perampanel: bez efektu na kognitivní funkce (Pina-Garza *et al.*, 2018)

^a neplatí pro případy pouze večerního užití.

^b Zhoršení pozornosti, reakční doby v některých studiích, naopak zlepšení krátkodobé a dlouhodobé paměti dle jiných zdrojů

^c BECT a karbamazepin: zlepšení paměti (v testu zapamatování povídky), naopak vzácnější je zhoršení elektro-klinických parametrů (zvýšení frekvence záchvatů, myoklonické záchvaty, porucha řeči, kontinuální epileptiformní výboje ve spánku)

1.9. Spánek, kognice a epilepsie

1.9.1. Význam normálního spánku pro kognitivní funkce

Spánek je zásadní pro kognitivní výkon jak u dospělých tak u dětí a je předpokladem normálního kognitivního vývoje dětí. Spánek není jednolitý proces, má svoji strukturu (Carskadon a Dement, 2017). Jsou známy 2 hlavní fyziologické formy spánku: **NREM spánek** charakterizovaný kromě typických spánkových projevů v EEG (které je značně odlišné od bdělého stavu) také přetrvávající aktivitou příčně pruhovaných svalů. Podle charakteru EEG se NREM spánek dále dělí na 3 stádia: N1, N2, N3. **REM spánek** se elektroencefalografickou aktivitou podobá spánku N1, ale na rozdíl od N1 je atonie většiny příčně pruhovaných svalů s výjimkou svalů dýchacích a zevních očních. Pro REM jsou charakteristické rychlé pohyby očních bulbů, které můžeme registrovat v elektrookulografických kanálech (EOG) (Novák, 2015).

U dospělých začíná spánek jako NREM (postupně stádia N1-N3), po kterém se objevuje první epizoda REM spánku. Tento cyklus NREM a REM se během celonočního spánku 4-5x opakuje s periodou cca 90 minut, přičemž epizody REM spánku se s počtem cyklů postupně prodlužují.

Řada chorob narušuje strukturu spánku a má tak nepřímý vliv na kognitivní funkce. Známý je vliv poruch spánku jako například poruch dýchání ve spánku a PLMS-RLS na pozornost a další kognitivní funkce či chování dítěte (Owens, 2009). V epileptologii je známa asociace kognitivní dysfunkce a ESES (viz sekce 1.9.1).

| Spánkové stádium | Hlavní atributy v EEG a polygrafických kanálech | Zastoupení ve struktuře spánku |
|------------------|---|-----------------------------------|
| N1 (NREM 1) | <ul style="list-style-type: none"> • Směs frekvencí v EEG • Redukce alfa aktivity v EEG • Vertexové ostré vlny v EEG • Pomalé pohyby očí (SEM) | 4-5% |
| N2 (NREM 2) | <ul style="list-style-type: none"> • Spánková vřeténka v EEG • K-komplexy v EEG | 45-55% |
| N3 (NREM 3) | Delta aktivita > 20% času v EEG | 16-21% |
| REM | <ul style="list-style-type: none"> • Nízkovoltážní aktivita v EEG • Pilovité vlny v EEG • Rychlé pohyby očí • Variabilita srdeční frekvence, TK a respirace • Penilní tumescence | 20-25% |

Tabulka 6: Struktura spánku dospělého

převzato z článku autora disertační práce (Novák, 2015)

1.9.1. Epileptiformní výboje ve spánku a ESES

ESES představuje elektroencefalografický vzorec, pro nějž je charakteristická akcentace epileptiformních výbojů ve spánku, typicky v NREM. Tento vzorec včetně asociace s kognitivní dysfunkcí a náchylností k rozvoji epileptické encefalopatie byl poprvé popsán v roce 1971 (Patry *et al.*, 1971). Původní definice ESES (Patry *et al.*, 1971) předpokládala téměř kontinuální epileptiformní aktivitu zaujímající nejméně 85% pomalovlnného (delta) spánku^a. Tato arbitrární hranice 85% byla později kritizována. Jako nová mezní hodnota byla navrhována 50% (Kotagal, 2017) nebo až 25% (Sanchez Fernandez *et al.*, 2012). Podle současných názorů představuje klasická definice ESES nejtěžší část spektra encefalopatií. Na opačné straně tohoto kontinua jsou mírnější formy spánkových výbojů s relativně benigními epileptickými syndromy. Ačkoli procentuální hranice ESES se podle návrhů různých autorů liší, důležitým sjednocujícím kritériem ESES je výrazná aktivace epileptiformních výbojů v NREM spánku a asociace s kognitivním deficitem (Sanchez Fernandez *et al.*, 2012). Van Bogaert navrhl obecnější termín „sleep spiking cognitive impairment“ (Van Bogaert *et al.*, 2006). Z hlediska etiologie je ESES heterogenní jednotkou: mezi možné příčiny řadíme jak vrozené strukturální epileptogenní léze tak genetické faktory (Sanchez Fernandez *et al.*, 2012). Přesný patofyziologický mechanismus, kterým epileptiformní výboje ve spánku přispívají k rozvoji kognitivního deficitu není dostatečně objasněn (De Tiege *et al.*, 2008). Součástí patofyziologie ESES jsou zřejmě metabolické změny neuronů. Vývoj epileptických syndromy s ESES je dvoufázový: akutní fáze (s počátkem psychomotorického deficitu, záchvaty a rozvojem ESES v EEG) se objevuje mezi 3. -8. rokem života. Následuje fáze zotavení, kdy mizí ESES a částečně se upravují klinické projevy epileptické encefalopatie (De Tiege *et al.*, 2008). V akutní fázi byly nalezeny PET hypermetabolické změny v perisylvijském kortexu a hypometabolické abnormality v prefrontálním a orbitofrontálním kortexu. V zotavovací fázi byl pozorován regres tohoto nálezu: původně PET hypermetabolické oblasti v perisylvijské oblasti se oboustranně změnily^b na hypometabolické (De Tiege *et al.*, 2008). Diskrepance mezi hypermetabolismem perisylvijského kortexu a hypometabolismem prefrontálního kortexu je interpretována jako vzdálená inhibice frontálního laloku indukovaná vysoce epileptogenním kortexem perisylvijské oblasti. Předpokládá se tedy, že epileptické ložisko vyvolává

^a Původní definice ESES: difusní komplexy hrot-vlna zabírající nejméně 85% pomalovlnného spánku a přetrvávající nejméně ve 3 nebo více záznamech natočených v průběhu nejméně 1 měsíce.

^b průměrná doba odstupu druhého PET byla 2 roky

kognitivní deficit nejen funkčními změnami v dané lokalizaci, ale nepřímo také ve vzdálených oblastech napojených na oblast epileptogenní zóny^a (De Tiege *et al.*, 2008).

Podobně jako u jiných epileptických a vývojových encefalopatií, i v případě ESES je důležitá doba působení tohoto patologického stavu na kognitivní funkce. Studie 30 pacientů s nálezem ESES ukázala, že doba trvání ESES signifikantně koreluje s reziduálním intelektuálním deficitem v dlouhodobém sledování (Kramer *et al.*, 2009).

1.9.2. Vztah spánku a epilepsií

Vzájemné ovlivnění epilepsií, epileptických záchvatů a spánku je mnohonásobné. Existují typy záchvatů a jednotky klasifikace epilepsií, které mají těsnou vazbu na spánek a biorytmus. Řada pacientů s epilepsií mívá záchvaty převážně ze spánku. Interiktální specifická epileptiformní aktivita a noční záchvaty narušují architekturu spánku a častá je fragmentace nočního spánku. NREM spánek a náhlé probuzení často působí jako záchvatový podnět (Novák a Kunčíková, 2010).

1.10. Farmakorezistentní epilepsie

V obecné rovině je základem léčby epilepsií eliminace provokačních faktorů záchvatů (alkohol, spánková deprivace) a u většiny nemocných preventivní užívání antiepileptik v monoterapii nebo v kombinaci.

V analýze pravděpodobnosti dosažení kompenzace v rozsáhlém vzorku pacientů různého věku a různých typů epilepsií bylo zjištěno, že po nasazení prvního antiepileptika je pravděpodobnost dosažení kompenzace 47% a po nasazení druhého nebo třetího antiepileptika cca 14%. Pravděpodobnost dosažení kompenzace u dalších pokusů byla již velmi nízká. Z tohoto poznatku vychází současná definice farmakorezistence:

farmakorezistentní epilepsie je charakterizována selháním nejméně dvou správně nasazených, užívaných a tolerovaných antiepileptik (Kwan *et al.*, 2010).

Farmakorezistence, která postihuje až 30% pacientů s epilepsií (Kalilani *et al.*, 2018), se může zejména u fokálních epilepsií rozvinout až po určité době kompenzace (Berg *et al.*, 2006).

^a Příklad negativního vlivu plasticity mozku (viz 1.6.3)

1.10.1. Chirurgická léčba epilepsie

Chirurgická léčba epilepsie je léčebnou možností vhodnou pro část pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Hlavním cílem chirurgické léčby epilepsie u dětí je zbavit pacienta obtěžujících záchvatů a antiepileptické medikace nebo alespoň docílit signifikantního snížení frekvence záchvatů a zabránit zhoršování kognitivních funkcí, které farmakorezistentní epilepsie často provází.

Chirurgická léčba epilepsie zahrnuje škálu výkonů, z nichž některé mají za odstranění záchvatů a faktické vyléčení epilepsie (kurativní výkonu), jiné pouze zmírnění projevů epilepsie (paliativní výkony)

Kurativní efekt mají zejména resekční ^a, případně diskonekční ^b výkony. Stimulační techniky, kam řadíme stimulaci nervus vagus, jsou indikovány jako paliativní.

Resekční výkony

Resekční výkon, jehož cílem je potlačení epileptických záchvatů cestou resekce epileptogenní zóny, je indikován v případech, kdy epilepsie je farmakorezistentní, je možné lokalizovat epileptogenní zónu, lze očekávat zvýšení kvality života pacienta při potlačení záchvatů a riziko resekčního výkonu je přiměřené (Kršek *et al.*, 2003; Marusič, 2018). Důležité je vymezení vztahu epileptogenní zóny a elokventního kortexu s cílem minimalizace případného pooperačního neurologického deficitu.

Epileptogenní zóna („část mozku, která je u daného pacienta přímo zodpovědná za vznik epileptických záchvatů, jejíž odstranění nebo odpojení vede k zastavení záchvatů“ (Marusič, 2018)– viz Tabulka 7.

Elokventní kortex: Jedná se o oblasti mozkové kůry, jejichž poškození nevyhnutelně vede k funkčnímu deficitu: například Brocovo motorické centrum řeči, Wernickeovo senzoričné

^a Resekční výkon : odstranění části mozkové tkáně, ideálně celé epileptogenní zóny

^b Diskonekční výkon: odpojení postižené části mozku, např. tzv. hemisferotomie

centrum řeči, primární motorická kůra gyrus precentralis nebo sensorická kůra gyrus postcentralis. Elokventní kůra je při resekcčním výkonu odstraňována jen výjimečně ^a.

| | |
|-------------------------|--|
| Epileptogenní zóna | Kortikální oblast nezbytná pro iniciaci záchvatů ^b |
| Zóna počátku záchvatů | Kortikální oblast, kde se dle EEG monitorace objevují první záchvatové změny ^c |
| Iritativní zóna | Kortikální oblast generující interiktální výboje v EEG. Obvykle rozsahem přesahuje epileptogenní zónu ^d |
| Epileptogenní léze | Strukturálně abnormní oblast mozku, která pravděpodobně způsobuje epilepsii. Může (a nemusí) být zjevná na MRI mozku ^e |
| Symptomatogenní zóna | Kortikální oblast, jejíž patologická aktivace při záchvatu vede ke vzniku iniciálních příznaků záchvatů ^f |
| Zóna funkčního deficitu | Kortikální oblast zodpovědná za neepileptickou interiktální dysfunkci ^g |
| Elokventní kůra | Kortikální oblast přímo zodpovědná za určitou významnou funkci (motoriku, řeč), jejíž poškození vede nevyhnutelně k funkčnímu deficitu |

Tabulka 7: Lokalizační zóny u fokálních epilepsií

^a Resekční epileptochirurgický výkon zahrnující i elokventní kůru s plánovaným pooperačním neurologickým deficitem je možný pouze v případě epilepsii kriticky ohrožujících pacienta, kdy medicína volí „cestu menšího zla“

^b **Epileptogenní zóna** – její rozsah je určen kombinací klinických příznaků záchvatů, iktálního případně i interiktálního EEG, zobrazovacích metod, neuropsychologického vyšetření, případně i funkčně zobrazovacích metod a dalších vyšetření.

^c **Zóna počátku záchvatů** – samotné její odstranění nezaručuje bezzáchvatový pooperační průběh, protože funkci iniciátora záchvatů mohou převzít okolní oblasti.

^d **Iritativní zóna** ve většině případů výrazně přesahuje epileptogenní zónu, v některých případech však může být pouze její částí nebo zcela chybět.

^e Může ji odhalit histologické vyšetření resektátu

^f **Symptomatogenní zóna** může skutečně odpovídat epileptogenní zóně, ale cestou asociačních drah může docházet i k aktivaci vzdálených oblastí kůry. Samotná symptomatika (semiologie) záchvatů tedy není dostatečně spolehlivá metoda lokalizace epileptogenní zóny

^g **Zóna funkčního deficitu** může být lokalizována neuropsychologickým vyšetřením případně funkčně-zobrazovacími metodami jako PET a SPECT. Rozsah epileptogenní zóny často přesahuje

1.10.2. Diagnostické testy v epileptochirurgii

Součástí plánování resekčního epileptochirurgického výkonu je řada diagnostických testů, jejichž smyslem je lokalizace epileptogenní zóny a případně i lokalizace elokventního kortexu, pokud se epileptogenní zóna nachází v jeho blízkosti. Některá vyšetření z níže uvedených jsou prováděna „povinně“ u všech kandidátů resekční epileptochirurgie (**dlouhodobé video-EEG, MRI mozku a neuropsychologické vyšetření**), další jsou volena individuálně podle klinické potřeby (Marusič, 2018).

Vymezení epileptogenní zóny je většinou výsledkem kombinace výsledků více vyšetření.

Lokalizace epileptogenní zóny

MRI mozku – nejlépe na přístroji s vysokým rozlišením (3T) umožňuje u části pacientů lokalizovat epileptogenní lézi a tím přispět k lokalizaci epileptogenní zóny.

Dlouhodobé video-EEG při zachycení spontánního nebo provokovaného záchvatu pomáhá vtipovat zónu počátku záchvatu a epileptogenní zónu.

Podrobné neuropsychologické vyšetření, které primárně cílí na vymezení zóny funkčního deficitu a umožňuje posoudit neuropsychologický vývoj po resekčním výkonu.

Funkční zobrazovací metody jako iktální SPECT, SISCOM či PET slouží k upřesnění epileptogenní zóny.

Definitivní lokalizace epileptogenní zóny vychází z korelace mezi výše uvedenými vyšetřeními.

Lokalizace elokventní kůry

Pokud je oblast plánovaná k resekci blízko elokventní kůry, provádí se její lokalizace pomocí **fMRI** či přesněji pomocí **elektrostimulačních metod**. Cílem resekčního výkonu je uchovat elokventní kůru při pokud možno kompletním odstranění epileptogenní zóny.

1.10.3. Neuropsychologické vyšetření jako součást epileptochirurgického vyšetření

Neuropsychologie zkoumá vztah mezi psychologickými procesy a anatomickými oblastmi mozkové tkáně a snaží se lokalizovat psychologické funkce do určité oblasti mozku. Celkový kognitivní výkon se skládá z řady funkcí (**domén**) (Riccio *et al.*, 2012), stručně popsaných v tabulce (Tabulka 8).

Důležité je, že řada neuropsychologických domén je spojena s konkrétními oblastmi mozkové kůry^a. Další domény představují komplexní neuropsychologické funkce, které nelze lokalizovat do jedné oblasti mozkové kůry, nýbrž vyžadují souhru více oblastí neuronální sítě (Riccio *et al.*, 2012).

Některé neuropsychologické domény jsou lokalizovány asymetricky. Týká se to zejména řečových funkcí, jejichž centra se nacházejí v dominantní, tj. u většiny jedinců levé, mozkové hemisféře. Předpokládá se, že tato asymetrie se vyvíjí v průběhu časného dětství.

Jednotlivé domény je možné hodnotit pomocí testů standardizovaných pro různé hodnoty věku pacientů, a proto je možné srovnávat kognitivní výkon i mezi dětmi různého stáří. Problémem některých neuropsychologických testů je, že jejich výsledky jsou ovlivněny více neuropsychologickými doménami^b.

^a Například exekutivní funkce jsou spojeny s dorsolaterálním prefrontálním kortexem, řečová fluence s Brocovým motorickým centrem řeči v laterální frontální oblasti dominantní hemisféry

^b Například Stroopův test je ovlivněn jak psychomotorickým tempem, tak exekutivními funkcemi

| DOMÉNA | TEST (příklady) | VĚK | OBLAST KŮRY |
|--|---|------------|--|
| INTELEKT | | | |
| FSIQ/DQ | Bayley Scales of Infant and Toddler Development | do 3 let | integrace funkcí, široká oblast kůry |
| | Wechsler Preschool and Primary Scal of Intelligence | 3-7 let | |
| | Wechsler Intelligence Scale for Children | 7-17 let | |
| | Wechsler Adult Intelligence Scale | nad 17 let | |
| DLOUHODOBÁ PAMĚŤ | | | |
| Verbální paměť | Wechslerova škála paměti | | hipokampus |
| Neverbální paměť | Visual Memory Short Delay Index | | hipokampus |
| KRÁTKODOBÁ a PRACOVNÍ PAMĚŤ | | | |
| Krátkodobá paměť | Bentonův vizuální retenční test | | |
| Pracovní paměť | Wechslerova škála paměti | | |
| | Digit Span Total Score Working memory Battery | | parietální kůra |
| POZORNOST | | | |
| Pozornost | Trail making test | | integrace funkcí, široká oblast kůry |
| EXEKUTIVNÍ FUNKCE | | | |
| Sekvenční plánování | Hanojská, Londýnská věž | | prefrontální laterální |
| Iniciace jednání | Frontal Systems Behavior Scale | | prefrontální laterální |
| Inhibice reakcí | Stroopův test | | prefrontální laterální |
| PSYCHOMOTORICKÉ TEMPO | | | |
| Kognitivní tempo | Processing speed scale | | integrace funkcí, široká oblast kůry |
| | Digit symbol substitution test | | |
| PRAXIE | | | |
| Praxie | Matrix Reasoning of Wechsler Scales | | Parietální kůra |
| JAZYK | | | |
| Visuální pojmenování | Boston naming test | | frontální laterální |
| Fonetická flance Čtení/Psaní | COWAT | | dominantní hemisféry |
| | | | Wernickeho senzorické centrum a asociační oblasti dominantní hemisféry |
| Porozumění | Verbal comprehension index | | hemisféry |
| VISUÁLNÍ ZPRACOVÁNÍ | | | |
| Visuální percepcce | Rey-Osterriethova komplexní figura | | |
| Visuokonstrukční schopnosti | Block design subtest | | |
| Rozpoznávání obličejů | Face recognition test | | gyrus fusiformis |
| PSYCHOBEHAVIORÁLNÍ a SOCIÁLNÍ KOGNICE | | | |
| Deprese | | | |
| Anxieta | | | |
| AUTISMUS | | | |
| Autismus | CARS | | |

Tabulka 8: Neuropsychologické domény a testy

Význam neuropsychologického vyšetření před i po resekcčním výkonu je vícenásobný:

- 1) Primárně určuje zónu funkčního deficitu, která může mít vztah k epileptogenní zóně
- 2) Přispívá k odhadu naléhavosti či urgentnosti epileptochirurgického výkonu, zejména v případech epileptické encefalopatie
- 3) Přispívá k hodnocení úspěšnosti resekcčního epileptochirurgického výkonu ve smyslu kognitivního outcome (vedle Engelovy klasifikace záchvatového outcome – viz sekce 1.10.5).

Vědeckou výhodou neuropsychologického vyšetření je standardizovaná a číselná povaha výsledků, která umožňuje statistické zpracování.

1.10.4. Indikace resekcčního epileptochirurgického výkonu

Po provedení základního epileptochirurgického vyšetření popsaného výše následuje posouzení vhodnosti případného resekcčního výkonu. V Centru pro epilepsie Motol jsou kandidáti resekcčních výkonů diskutováni na multioborových seminářích, kterých se účastní dětský neurolog, neurolog, radiolog a neurochirurg.

U pacientů, u nichž bylo po základním epileptochirurgickém vyšetření dosaženo přiměřené jistoty v určení epileptogenní zóny a míra rizika je odhadnuta jako také přiměřená, následuje indikace k resekcčnímu výkonu (tzv. „jednodobý výkon“), který podle předem stanoveného plánu provádí neurochirurg.

U pacientů u kterých nebylo možné pomocí základního epileptochirurgického vyšetření určit jednoznačně epileptogenní zónu, nicméně existuje testovatelná lokalizační hypotéza, se obvykle přistupuje k zavedení intrakraniálních elektrod, jejichž cílem je upřesnění lokalizace epileptogenní zóny a případně jejího vztahu k elokventnímu kortexu: mluvíme o tzv. „dvoudobém výkonu“. V konečné fázi se i u těchto pacientů posuzuje vhodnost resekcčního výkonu s přihlédnutím k jistotě určení epileptogenní zóny a odhadu rizika.

V případech nevhodných k resekcčnímu výkonu (nejčastějším důvodem bývá nejistota v lokalizaci epileptogenní zóny, její rozsah nebo nepřiměřeně vysoké riziko resekcčního výkonu) může být pacientům nabídnut paliativní výkon (u dětských pacientů to bývá nejčastěji vagový stimulátor).

1.10.5. Hodnocení úspěšnosti resekcční chirurgické léčby epilepsie

Hlavním cílem resekcčního výkonu je dosažení bezzáchvatového pooperačního průběhu, nebo alespoň výrazného zlepšení frekvence a intenzity záchvatů. Pooperační outcome z tohoto pohledu je vyjádřen tzv. Engelovou škálou. Optimální situace nastává, když u pacienta po resekcčním výkonu bylo možné vysadit antiepileptika a i po jejich vysazení trvá záchvatová kompenzace (seizure-free drug-free).

| | | |
|--|----------|---|
| I. Bez záchvatů (s výjimkou krátkého pooperačního intervalu) | A | kompletní vymizení záchvatů po operaci |
| | B | jenom aury po operaci |
| | C | ojedinělé záchvaty, s vymizením do 2 let po operaci |
| | D | atypické záchvaty spojené s vysazováním AED |
| II. Ojedinělé záchvaty | A | ihned po operaci bez záchvatů, výskyt ojedinělých záchvatů s odstupem |
| | B | ojedinělé záchvaty od operace |
| | C | časté záchvaty po operaci, ojedinělé po 2 letech od operace |
| | D | jen noční záchvaty |
| III. Významné zlepšení | A | významná redukce záchvatů |
| | B | prolongovaný interval bez záchvatů nejméně 2 roky |
| IV. Nevýznamné zlepšení, bez zlepšení | | |

Tabulka 9: Engelova klasifikace úspěšnosti RE

Standardně se hodnocení provádí po 2 letech od operace, nicméně platí, že s délkou sledování roste jeho „spolehlivost“ či stálost. V Centru pro epilepsie FN Motol je hodnocení rutinně prováděno 1,2,5 a 10 let po resekcčním výkonu.

2 CÍLE PRÁCE A HYPOTÉZY

Hlavním cílem postgraduální práce byla analýza různých aspektů kognitivní dysfunkce u dětí s fokální farmakorezistentní epilepsií. Tuto velmi rozsáhlou oblast nebylo možné analyzovat v celém rozsahu. Zaměřili jsme se na detailní zhodnocení významu některých podstatných prediktorů kognitivní dysfunkce (epileptiformní aktivity detekované skalpovým EEG záznamem a přítomnosti některých významných strukturálních lézí) a také na analýzu možností jejího terapeutického ovlivnění (zejména na posouzení vlivu resekční epileptochirurgie u těchto pacientů). Z provedené literární rešerše vyplývá, že v této oblasti klinického epileptologického výzkumu zůstává řada nejasností. Věříme, že naše práce k vyjasnění některých z nich přispěla.

Cíl číslo 1:

Jaký je vztah mezi předpokládaným narušením spánku epileptiformními výboji a kognitivním deficitem u dětí s fokální farmakorezistentní epilepsií?

Z literární rešerše vyplynulo, že s výjimkou okruhu ESES není toto téma příliš prozkoumáno a publikováno, a proto se tomuto tématu věnuje výzkumný projekt číslo 1.

Hypotéza číslo 1:

Epileptiformní výboje ve spánku u dětí s fokálními epilepsiemi (nesplňující definici ESES) narušují kognitivní vývoj těchto dětí.

Cíl číslo 2:

Posouzení vlivu hipokampální sklerózy sdružené s FCD na lokalizaci řečových funkcí a kognitivní funkce

Z literatury je známo, že atypická lokalizace řečových center (pravostranná nebo bilaterální) je u pacientů s fokální epilepsií častější, než u zdravých jedinců. Pacienti s reorganizací řečových center vykazují častější deficit řečových funkcí. Nenašli jsme práci srovnávající neuropsychologický profil pacientů s izolovanou FCD s pacienty s duální patologií^a zahrnující souběh FCD a hipokampální sklerózy.

Hypotéza číslo 2:

Duální patologie (FCD a hipokampální skleróza) představuje závažnější poškození mozku než prostá FCD, a proto představuje vyšší tlak na reorganizaci řečových center, tj. u pacientů s duální patologií je vyšší pravděpodobnost reorganizace řečových center.

^a Existuje neuropatologická nuance mezi FCD typ IIIa a "duální patologií".

FCD typ IIIa: Temporální kortex vykazuje alteraci organizace (kortikální dyslaminaci) nebo cytoarchitektonické kompozice (hypertrofické neurony) u pacientů s hipokampální sklerózou.

Ve vzácných případech se typická FCD typ II a nebo typ II b vyskytuje vedle jiné principiální léze, aniž by existoval přímý patofyziologický vztah. V takovém případě se klasifikuje jako "duální patologie".

Cíl číslo 3:

Hlavní cíl:

Zhodnotit význam kognitivní dysfunkce a její prediktory v jednotlivých podskupinách dětských epileptochirurgických pacientů před a po epileptochirurgickém výkonu

Dílčí cíle:

- a) V podskupinách kandidátů chirurgické léčby epilepsie identifikovat faktory, které ovlivňují předoperační i pooperační kognitivní profil**
- b) Zjistit, kteří pacienti profitují nejvíce z resekcího výkonu (ve smyslu kognitivního outcome) z hlediska typu epileptogenní léze, včasnosti výkonu a dalších možných parametrů**

Hypotéza číslo 3:

Lepší kognitivní outcome lze očekávat u pacientů s FCD III. typu a benigních tumorů ve srovnání s FCD II a nejhorší outcome lze očekávat u FCD I, přičemž významným prediktorem pooperačního zlepšení je včasná indikace epileptochirurgického výkonu.

3 METODIKA

Použitá metodika je v detailu vysvětlena v sekcích o jednotlivých studiích (viz sekce 5.1.2, 5.2.2 a 5.3.2) a v příložených publikačních výstupech

4 VÝSLEDKY

Výsledky jsou uvedeny v sekcích jednotlivých studií (viz sekce 5.1.3, 5.2.3 a 5.3.3) a v příložených publikačních výstupech.

5 SOUHRNY JEDNOTLIVÝCH STUDIÍ

5.1. Vliv epileptiformních výbojů ve spánku na kognitivní funkce u dětí s farmakorezistentní fokální epilepsií

5.1.1. Vymezení problému a hypotézy

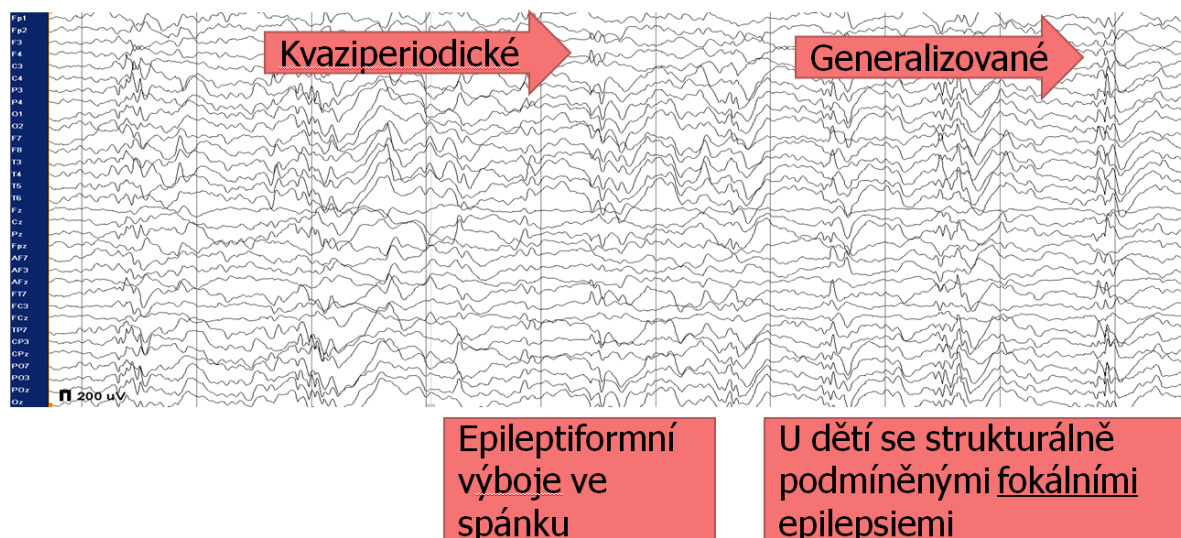
Z prediktorů kognitivní dysfunkce vázaných na spánek u pacientů s epilepsií^a popisuje literatura zejména ESES, jehož definice podléhala v průběhu času diskusi a změnám (viz sekce 1.9.1). ESES podle své původní definice je pravděpodobně extrémní částí kontinuálního spektra stavů, kdy normální struktura spánku je narušena epileptiformními výboji.

V rutinní klinické práci s dětmi s farmakorezistentními fokálními epilepsiemi jsme pozorovali vzorec generalizovaných kvaziperiodických epileptiformních výbojů vázaných na NREM spánek (GKPEVS, viz Obrázek 3). Klinická intuice mého školitele napovídala, že tento vzorec neodpovídá žádné z definic ESES a že má pravděpodobně negativní vliv na kognitivní profil postižených dětí.

Z důvodu potřeby krátkého názvu jsme začali vzorec generalizovaných kvaziperiodických epileptiformních výbojů ve spánku nazývat neoficiálním názvem „hurdles“^b.

^a Kognitivní dysfunkce je součástí klinického obrazu řady chorob, které s epilepsií přímo nesouvisí; jakékoli narušení spánku narušuje kognitivní funkce. Kognitivní dysfunkce provází poruchy dýchání ve spánku, nespavost z psychických příčin a další.

^b „Hurdles“ – anglický termín označující mimo jiné atletickou disciplínu překážkový běh. Zvolili jsme tento termín z důvodu jisté vizuální podobnosti kvaziperiodických generalizovaných výbojů s pravidelně rozmístěnými překážkami na atletické dráze, tak z důvodu našeho předpokladu, že „hurdles“ představují jistou překážku pro kognitivní procesy.



Obrázek 3: Generalizované kvaziperiodické epileptiformní výboje ve spánku ("hurdles")

Rozhodli jsme se prozkoumat, zdali je skutečně signifikantní rozdíl mezi neuropsychologickými parametry dětí s "hurdles" a dětmi s epilepsií bez tohoto vzorce.

Sekundárním cílem práce bylo hledat charakteristiky EEG u pacientů s "hurdles", které by mohly být asociovány s kognitivním deficitem.

Terciárním cílem bylo porovnat EEG vzorec "hurdles" s definicí ESES tak, jak je uvedena v literatuře.

Konečně, kvartérním cílem bylo srovnat pooperační výsledky (ve smyslu bezzáchvatovosti a kognitivního vývoje) s kontrolní skupinou (dětmi s obdobným typem epilepsie bez "hurdles" ve spánkovém EEG) u pacientů, kteří podstoupili resekční epileptochirurgický výkon.

5.1.2. Metodika

Výběr pacientů

Jedná se o retrospektivní studii. V epileptochirurgické databázi Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol jsme našli 24 dětských pacientů s farmakorezistentní fokální epilepsií a s nálezem generalizovaných kvaziperiodických výbojů ve spánku ("hurdles") ve spánkovém EEG.

K těmto 24 pacientům jsme ve stejné databázi vyhledali 24 kontrol co možná nejpodobnějších s pacienty s “hurdles” ve smyslu věku, rozsahu epileptogenní léze a epileptického syndromu, ovšem bez “hurdles” ve spánkovém EEG.

U všech zařazených pacientů byl k dispozici dlouhodobý video-EEG záznam včetně záznamu spánku, MRI mozku a neuropsychologické vyšetření (viz sekce 1.10.2).

Video-EEG záznamy byly hodnoceny jednak vizuálně, jednak byly vybrané části EEG záznamu pomocí softwarové analýzy převedeny na číselné EEG kvantifikátory^a – viz Tabulka 11.

Výběr úseků EEG pro počítačovou analýzu a počítačová analýza EEG: pro účely

hodnocení non-REM spánku jsme vybrali 30-45 minutové segmenty spánku z prvního cyklu nočního spánku (po večerním usnutí), pro účely kvantifikace bdělého EEG 10 – 15 minutové úseky relativně prosté artefaktů. Epizody, které dělila od klinického záchvatu méně než 1 hodina byly vyloučeny.

Počítačová analýza EEG: EEG kvantifikátory byly generovány pomocí software vyvinutým, validovaným, publikovaným (Janca *et al.*, 2015) a používaným pro klinické i výzkumné účely na Fakultě elektrotechnické ČVUT.

Statistika

V **přípravné fázi** statistického zpracování dat naší kontrolované studie jsme vytypovali možné zavádějící faktory (confounders) a odhadli jejich vliv na výsledky (viz Tabulka 10).

Následovalo **vlastní statistické zpracování** výzkumného souboru: nejprve jsme v předoperačním neuropsychologickém vyšetření identifikovali ty domény, ve kterých se pacienti s “hurdles” významně lišili od kontrol (viz Tabulka 11). Protože jednotlivé domény jsou popsány vesměs číselnými hodnotami skalárního typu a vzhledem k malé velikosti souboru, používali jsme pro tento typ hodnocení Wilcoxon-Mann-Whitneyův U test

^a Konverzi vybraných úseků EEG křivek do číselných kvantifikátorů prováděl Ing. Petr Ježdík, Katedra teorie obvodů, Fakulta elektrotechniky a informatiky, České vysoké učení technické v Praze. Podrobnější údaje o použitém software jsou uvedeny v publikaci

(WMW) ^a. V případech kategoriálních proměnných (přítomnost autismu, levorukost) jsme užili buď chí-kvadrát test (CHST) ^b nebo Fisherův test (FET) ^c.

Za účelem objasnění asociací změn EEG signálu ve spánku a kognitivního deficitu jsme analyzovali data z počítačové kvantifikace EEG signálu. Všechny použité EEG kvantifikátory mají charakter kvantitativních proměnných. Tato data jsme opět srovnávali WMW testem.

Z důvodu mnohočetného testování hypotéz prováděli jsme Bonferroniho korekci ^d (Tabulka 11 a Tabulka 12).

Abychom mohli porovnat námi pozorované “hurdles” s obecně akceptovanou literární definicí ESES, odhadli jsme pomocí počítačových EEG kvantifikátorů i z vizuální analýzy podíl epileptiformní abnormality v non-REM spánku a 95% konfidenční interval (95% CI) ^e tohoto podílu.

Ve třetím kroku jsme pomocí lineární regresní analýzy ^f hledali statisticky významné vztahy mezi EEG kvantifikátory a neuropsychologickými doménami z iniciálního předoperačního neuropsychologického vyšetření: jako možné explanatorní proměnné jsme testovali ty EEG kvantifikátory, u nichž jsme viděli určitou biologickou plauzibilitu ve smyslu vztahu k neuropsychologii: spike index v bdělosti, spike index ve spánku, spike index

^a Wilcoxon-Mann-Whitneyův test je vhodný pro srovnání dvou datových sad kvantitativního typu. Jedná se o neparametrický test, který nevyžaduje ověření normálního rozdělení dat.

^b Chí-kvadrát test slouží k analýze rozdělení kategoriálních dichotomických dat v kontingenční (čtyřpolní) tabulce. Podmínkou užití je očekávaný počet > 5 ve všech polích.

^c Užití Fisherova testu je podobné jako chí-kvadrát testu. Užívá se, pokud je očekávaný počet < 5 alespoň v některém z polí

^d Bonferroniho korekce slouží ke snížení pravděpodobnosti chyby 1. druhu tj falešně pozitivního výsledku v případě mnohočetného paralelního testování hypotéz na jedné sadě dat. Výsledky statistických testů se v tomto případě porovnávají s upravenou hladinou významnosti. Například: základní hladina významnosti 5% se vydělí počtem současně prováděných porovnávaní.

^e 95% CI: (konfidenční interval, interval spolehlivosti): intervalový odhad statistické veličiny z výběru. Například, odvozujeme-li populační průměr (průměrná hodnota nějakého znaku v celé populaci) z výběrového průměru (průměrná hodnota znaku ve vybraném vzorku), pokrývá 95% CI průměrnou hodnotu znaku v celé populaci s 95% jistotou.

^f Regresní analýzou hodnotíme sílu statistické závislosti dvou nebo více proměnných. V případě regresní analýzy je nulovou hypotézou H_0 tvrzení, že neexistuje žádná závislost. Pokud se v konfrontaci s daty ukáže, že nulová hypotéza H_0 je nepravděpodobná, zamítáme nulovou hypotézu H_0 a přijímáme alternativní hypotézu, tj. existuje závislost.

generalizovaných hrotů v bdělosti, spike index generalizovaných hrotů ve spánku, relativní čas spánkových vřetének v NREM spánku a spektrální výkonová hustota v pásmu pomalé delta (0,5-2Hz). Jako závislé proměnné pro účely této analýzy jsme využili ty neuropsychologické domény, které se ukázaly jako statisticky významně odlišné při srovnání skupiny „hurdles“ a kontrol (FSIQ/DQ a visuo-konstrukční schopnosti). Jako základní kritickou hodnotu statistické významnosti ^a jsme zvolili 5%. V případech mnohočetného paralelního testování obdobných hypotéz jsme z důvodu větší konzervativnosti zpřísnili hodnocení statistické významnosti pomocí Bonferroniho korekce. Statistické výpočty jsme prováděli pomocí IBM SPSS 23 Statistical package.

Vyloučení zavádějících faktorů

Vytipované možné zavádějící faktory (confounders) ^b jsme statisticky srovnali (mezi skupinou „hurdles“ a kontrol) a nenalezli signifikantní rozdíl ve věku, délce trvání epilepsie a dalších (viz Tabulka 10). Nepřítomnost statisticky významných rozdílů v těchto parametrech nemá hodnotu výzkumného výsledku, ale svědčí pro správný výběr kontrol.

^a Statistická významnost: pravděpodobnost, že pozorujeme naše data nebo data stejně či více extrémní, když nulová hypotéza H_0 je pravdivá.

^b Zavádějící faktor: pokud se srovnávané skupiny významně liší v parametru ovlivňujícím proměnnou, která je předmětem statistického srovnání, může docházet k falešně pozitivním nálezům.

V praxi je obtížné zajistit, by se skupiny lišily pouze ve sledovaném parametru, tj v tomto případě výskytu „hurdles“. Rozdílné působení dalších faktorů může zkreslovat výsledky statistické analýzy.

Možný vliv zavádějících faktorů jsme se snažili minimalizovat způsobem výběru kontrolní skupiny: Ke 24 pacientům s „hurdles“ jsme ve stejné databázi vyhledali 24 kontrol co možná nejpodobnějších ve smyslu věku, rozsahu epileptogenní léze a epileptického syndromu

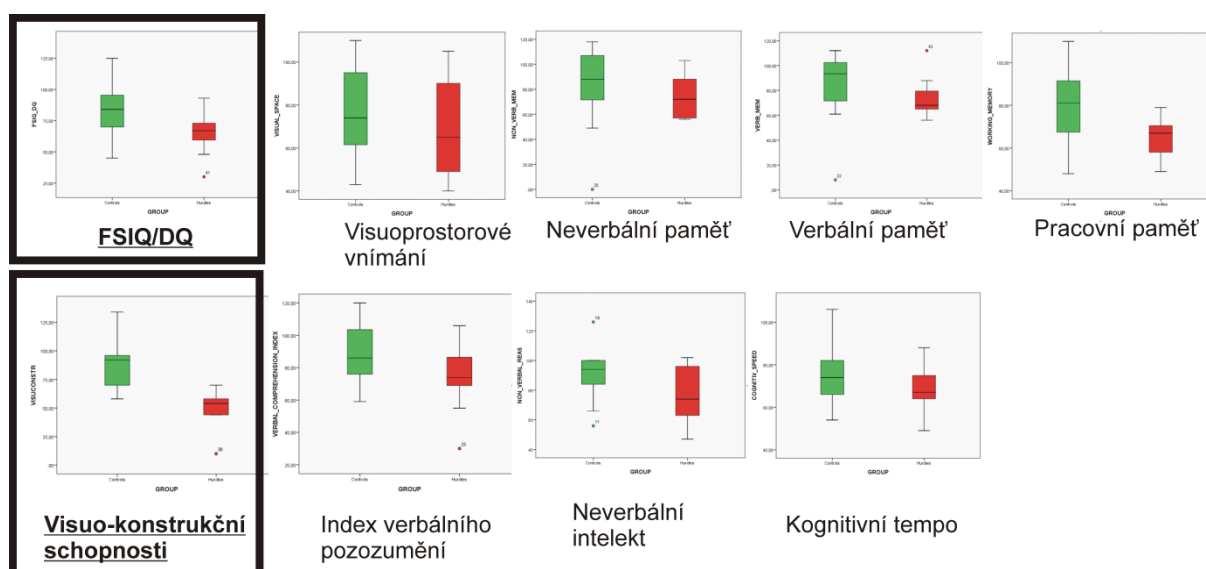
| Sledovaný parametr | HURDLES+ (pacienti s GKPEVS) | Kontrolní skupina | Použitý test/ p-hodnota |
|---|---|---|----------------------------|
| Počet případů | 24 | 24 | |
| Chlapci/dívky | 14/10 | 11/13 | FET/0,56 |
| Věk v době počátku záchvatů [roky] | Průměr=2,6; SD=2,8 | Průměr = 4,1; SD=4,0 | WMW/0,20 |
| Věk v době vstupního vyšetření [roky] | Průměr=8,9; | Průměr =10,5; | WMW/0,22 |
| Trvání epilepsie v době prvního vyšetření [roky] | Průměr=6,31;SD=3,9 | Průměr=6,43 | WMW/0,84 |
| Kongenitální léze (FCD, hypothalamický hamartom) nebo benigní tumory | 19 | 20 | FET/1,0 |
| Jiné získané strukturální abnormality mozku | 5 | 4 | FET/1,0 |
| Rozsah léze | | | WMW/0,24 |
| <ul style="list-style-type: none"> • Monolobární • Multilobární | 8 9 3 4 | 9 11 0 4 | |
| Frekvence záchvatů před operací | | | WMW/0,2 |
| <ul style="list-style-type: none"> • denně • týdně | 21 1 2 | 17 5 2 | |
| Lateralita | | | FET/0,166 |
| <ul style="list-style-type: none"> • praváci • leváci | 15 6 3 | 20 4 0 | |
| Průměrný počet antiepileptik v kombinaci v době prvního vyšetření | 2,58 | 2,25 | WMW/0,176 |
| Průměrný počet antiepileptik 1. a 2. generace s významnými kognitivními nežádoucími účinky v kombinaci v době prvního vyšetření | 0,38 | 0,38 | WMW/0,85 |
| Průměrný počet antiepileptik 3. generace s významnými kognitivními nežádoucími účinky v kombinaci v době prvního vyšetření | 0,25 | 0,29 | WMW/0,75 |
| Počet pacientů na monoterapii antiepileptiky v době prvního vyšetření | 1 | 2 | FET/1,0 |
| Resekční výkon proveden | 21 | 23 | FET/0,61 |
| Doba trvání epilepsie v době resekčního výkonu | Průměr=6,3;SD=4,07 Min=0,29 Max=15,84 | Průměr=7,2;SD=3,78 Min = 1,15 Max=14,86 | WMW/0,34 |

Tabulka 10: srovnání možných zavádějících faktorů

5.1.3. Výsledky

Srovnání neuropsychologických dat u pacientů s "hurdles" a kontrol

Prvním pozoruhodným nálezem byla inferiorita pacientů s "hurdles" ve všech ^a sledovaných neuropsychologických doménách (Obrázek 4). Primární analýza s užitím WMW identifikovala signifikantní rozdíly u 5 domén (FSIQ/DQ, verbální paměť, pracovní paměť, visuokonstrukční schopnosti a indexu verbálního porozumění), po Bonferroniho korekci jsme akceptovali jako signifikantně odlišné pouze FSIQ/DQ a visuokonstrukční schopnosti (Obrázek 4).



Obrázek 4: Srovnání neuropsychologických domén (kontroly vlevo, "hurdles vpravo") Domény se signifikantním rozdílem po Bonferroniho korekci jsou zvýrazněny

Detailní srovnání neuropsychologických domén mezi skupinou „hurdles“ a kontrol je uvedeno v tabulce (Tabulka 11).

^a Inferiorita „hurdles“ ve všech 9 testovaných doménách sama o sobě není způsobena čirou náhodou. Pokud by v těchto 9 doménách byly obě skupiny prakticky stejné (nulová hypotéza), je pravděpodobnost námi pozorovaného výsledku $1:2^9 = 0,001953125$, tj 1 promile.

| Neuropsychol. doména | HURDLES+ | Kontrolní skupina | Použitý test/ p-hodnota | Medián rozdílů | 95% CI Mediánu rozdílů (dolní mez;horní mez) | p-hodnota pod hodnotou Bonferroniho korekce* (0.05/12 = 0.0042) |
|--|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------|--|---|
| <u>FSIQ / DQ</u> | medián=68.00 (IQR=13.25) | medián=88.00 (IQR=25.75) | WMW/ 0.002 | 16 | (7.0;26.0) | <u>ANO*</u> (p < 0.0042, signifikantní rozdíl) |
| Visuoprostorové vnímání | medián=65.00 (IQR=41.50) | medián=74.00 (IQR=36.75) | WMW/ 0.24 | | | |
| Neverbální paměť | medián=72.00 (IQR=32.00) | medián=88.00 (IQR=35.50) | WMW/ 0.097 | | | |
| Verbální paměť | medián=68.00 (IQR=17.25) | medián=93.50 (IQR=31.00) | WMW/ 0.02 | 18 | (3.0;30.0) | Ne* |
| Pracovní paměť | medián=67.00 (IQR=14.25) | medián=81.00 (IQR=25.00) | WMW/ 0.01 | 16 | (5.0;25.0) | Ne* |
| <u>Visuo-konstrukční schopnosti</u> | medián=54.00 (IQR=25.50) | medián=92.00 (IQR=29.50) | WMW/ 0.004 | 38 | (14.0;70.0) | <u>ANO*</u> (p < 0.0042, signifikantní rozdíl) |
| Index verbálního porozumění | medián=74.00 (IQR=18.25) | medián=86.00 (IQR=27.75) | WMW/ 0.03 | 12 | (2.0;25.0) | Ne* |
| Neverbální intelekt | medián=74.00 (IQR=33.50) | medián=94.00 (IQR=16.00) | WMW/ 0,17 | | | |
| Kognitivní tempo | medián=67.00 (IQR=11.50) | medián=74.00 (IQR=18.00) | WMW/ 0.21 | | | |
| Autismus | 3 cases | 0 cases | FET/ 0.23 | | | |
| Dokumentovaný pokles FSIQ/DQ o více než 1 SD | Observed: 15 Not observed:20** | 9 21** | CHST/ 0.04 | | | |
| Leváctví | 6 | 4 | CHST/ 0.10 | | | |

Tabulka 11 : srovnání neuropsychologických domén

Srovnání EEG kvantifikátorů nREM spánku a bdělosti

Ze srovnání kvantifikátorů EEG parametrů spánku a bdělosti vyplývá, že bylo nalezeno více rozdílů mezi „hurdles“ a kontrolami: jednak jsme dle očekávání u pacientů s “hurdles” našli větší frekvenci generalizovaných hrotů ve spánku ^a, navíc jsme ovšem našli výraznější frekvenci generalizovaných hrotů i v bdělosti ^b. Nález vyšší frekvence generalizovaných hrotů v bdělosti ztížil analýzu asociací mezi změnami v EEG (Tabulka 12) a narušením kognitivních funkcí (Tabulka 11). Určité vyjasnění do tohoto komplexního vztahu přinesla korelační analýza (Tabulka 13).

| EEG kvantifikátor | Jednotky | HURDLE S+ | Kontrolní skupina | p-hodnota | Medián difference | 95% CI of medián difference (dolní mez;horní mez) | p-hodnota pod Bonferroniho úrovní* (0,05/7 = 0,007) |
|---|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------|-------------------|---|---|
| <u>Spike index ve spánku</u> | [s ⁻¹] | medián=1,11 (IQR=1,37) | medián=0,30 (IQR=0,38) | < 0,001 | -0,9 | (-1,4;-0,6) | ANO* (p pod 0,007, signifikantní rozdíl) |
| <u>Spike index v bdělosti</u> | [s ⁻¹] | medián=0,36 (IQR=0,64) | medián=0,04 (IQR=0,12) | < 0,001 | -0,3 | (-0,5;-0,1) | ANO* (p pod 0,007, signifikantní rozdíl) |
| <u>Spike index generalizovaných hrotů ve spánku</u> | [s ⁻¹] | medián=0,05 (IQR=0,06) | medián=0,00 (IQR=0,01) | < 0,001 | -0,03 | (-0,07;-0,02) | ANO* (p pod 0,007, signifikantní rozdíl) |
| <u>Spike index generalizovaných hrotů v bdělosti</u> | [s ⁻¹] | medián=0,05 (IQR=0,06) | medián=0,00 (IQR=0,04) | 0,001 | -0,03 | (-0,05;-0,01) | ANO* (p pod 0,007, signifikantní rozdíl) |
| Spektrální výkonová hustota v pásmu 0,5-2Hz v nREM spánku | [uV ²] | medián=58 (IQR=13) | medián=65 (IQR=15) | 0,339 | | | |
| Spektrální výkonová hustota v pásmu alfa v bdělosti | [uV ²] | medián=2,5936 (iqr=3,0955) | medián=1,7782 (IQR=2,1278) | 0,307 | | | |
| <u>Relativní čas vřetěnek</u> | [1] | medián=0,06 (IQR=0,04) | medián=0,12 (IQR=0,03) | < 0,001 | 0,1 | (0,0;0,1) | ANO* (p pod 0,007, signifikantní rozdíl) |

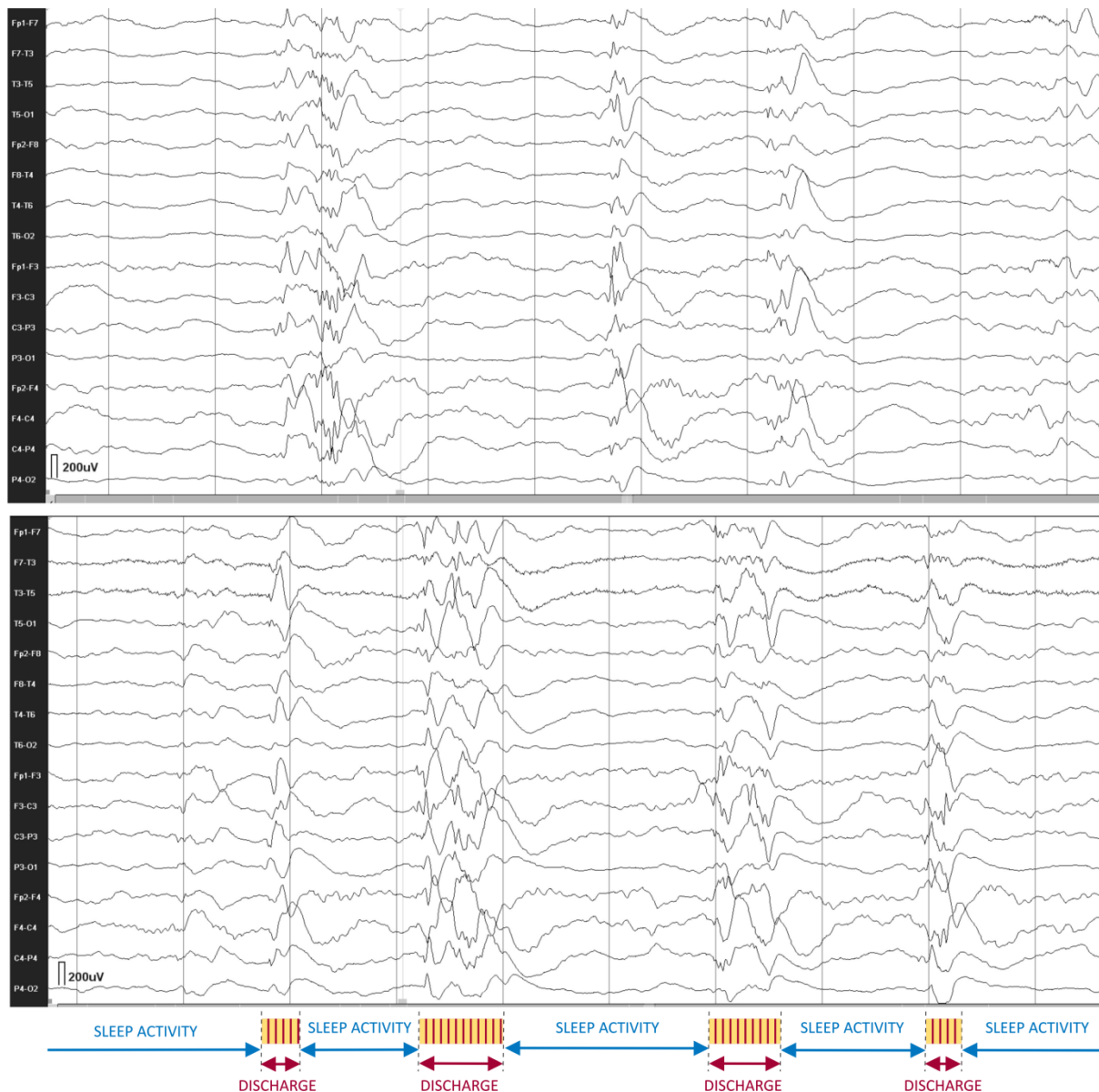
Tabulka 12: srovnání EEG kvantifikátorů (spánek i bdělost)

^a Spike index generalizovaných hrotů ve spánku

^b Spike index generalizovaných hrotů v bdělosti

Odhad podílu epileptiformní abnormality ve spánku u "hurdles"

Odhad časového podílu epileptiformní aktivity v nREM spánku u pacientů s "hurdles" byl proveden dvěma metodami: manuální segmentací vybraných úseků EEG a výpočtem z SIOSS: 95% CI časového podílu epileptiformní aktivity odvozený z manuální segmentace byl 2,6-6,5% a při odvození z automaticky generovaného indexu SIOSS byl 1,9-3,7%, v obou případech tedy hluboko pod 85% požadovaných v původní definici ESES.



Obrázek 5: manuální segmentace epileptiformních výbojů a spánkové aktivity u pacientů s "hurdles"

Podle klasické definice ESES by měla epileptiformní aktivita zaujímat alespoň 85% nREM spánku – viz sekce 1.9.1). Pomocí počítačové analýzy v korelaci s vizuální analýzou jsme dospěli k vymezení elektrofyziologické odlišnosti a následující pracovní definici epileptiformní aktivity vázané na spánek, kterou nazýváme „hurdles“:

Pracovní definice „hurdles“

„Hurdles“ představují epileptiformní výboje v non-REM spánku charakterizované generalizovanými nebo bilaterálně synchronními epileptiformními výboji (discharge) v trvání 0,1 až 2 sekundy střídající se s 1-60 sekund trvajícími epochami spánku, relativně chudými na spánková vřeténka a K-komplexy^a. Regionální epileptiformní abnormalita může být v epochách spánku bez generalizované epileptiformní abnormality přítomna. „Hurdles“ mohou být diskontinuální, přičemž jednotlivé epizody trvají nejméně 5 minut.

Kombinací počítačové a vizuální analýzy jsme odhadli index epileptiformní abnormality ve spánku na méně než 6,5%.

Korelační analýza

V tabulce (Tabulka 13) jsou zobrazeny výsledky bivariantní korelační analýzy mezi EEG kvantifikátory signifikantně se lišícími^b a neuropsychologickými doménami rovněž signifikantně se lišícími^c. Byly nalezeny dva EEG kvantifikátory, které i po Bonferroniho korekci signifikantně korelovaly s FSIQ/DQ. (viz Tabulka 13 a Obrázek 6)

Pro doménu vizuokonstrukční schopnosti signifikantní EEG prediktory nalezeny nebyly.

| Neuropsychologická doména | Explanatorní proměnné užití v bivariantní korelační analýze | Df | Pearsonovo r | p-hodnota | p-hodnota pod úrovní Bonferroniho korekce (0.05/6= 0.0083) |
|-----------------------------|---|----|--------------|--------------|--|
| FSIQ/DQ | <u>Relativní čas vřetének ve spánku</u> | 45 | +0,389 | <u>0,008</u> | <u>ANO</u> |
| | <u>SIOSS ve spánku</u> | 45 | +0,414 | <u>0,004</u> | <u>ANO</u> |
| | SIOSS v bdělosti | 45 | +0,310 | 0,04 | ne |
| Vizuokonstrukční schopnosti | SIOSS v bdělosti | 12 | -0,717 | 0,009 | ne |
| | SIOSS ve spánku | 12 | -0,661 | 0,01 | ne |
| | Relativní čas vřetének | 12 | +0,4 | 0,18 | ne |

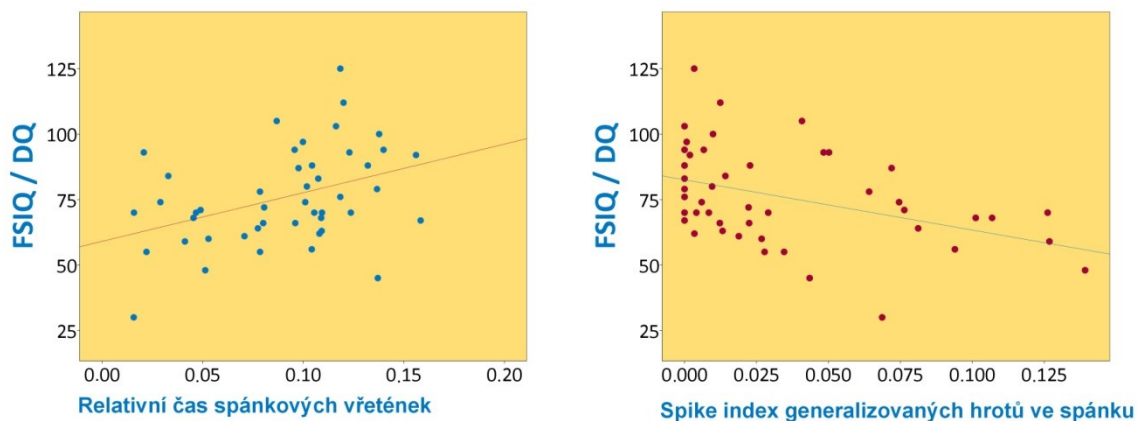
Tabulka 13: Korelační analýza EEG kvantifikátorů a neuropsychologie

^a Viz Obrázek 3

^b mezi „hurdles“ a kontrolami

^c mezi „hurdles“ a kontrolami

Na obrázku (Obrázek 6) je znázorněna statisticky významná pozitivní korelace mezi relativním časem spánkových vřetének a FSIQ/DQ (levá část obrázku) a statisticky významná negativní korelace mezi spike indexem generalizovaných hrotů (SIOSSS) ve spánku a FSIQ/DQ (pravá část obrázku)



Obrázek 6: Graf závislosti FSIQ/DQ na EEG kvantifikátorech

Srovnání pooperačního outcome

Většina pacientů zařazených do studie ^a podstoupila resekční epileptochirurgický výkon. Hodnocení pooperačního outcome vycházelo ze standardních postupů, kdy prvotní stanovení pooperačního outcome dle Engelovy klasifikace je prováděno 2 roky po operaci ^b, zatímco neuropsychologické vyšetření je rutinně prováděno 1 rok po operaci. Nejdůležitější výstupy analýzy pooperačního outcome jsou graficky prezentovány v dolní části Obrázek 7.

Pooperační kompenzace záchvatů 2 roky po resekčním výkonu: Bezzáchvatového stavu (Engel I.A ^c) 2 roky po operaci bylo dosaženo u 71,4% dětí s „hurdles“ a 52,2% kontrol. Pacienti s „hurdles“ tedy v naší studii projeví určitý trend k vyšší pravděpodobnosti

^a Celkem ze 44 pacientů zahrnutých do studie bylo operováno 44, ve skupině „hurdles“ to bylo 21 z 24 a ve skupině kontrolní 23 ze 24. Rozdíl v četnosti operací není statisticky významný.

^b U některých pacientů jsou k dispozici data o bezzáchvatovosti i po delším období než 2 roky, nicméně z důvodu srovnatelnosti jsme pro účely statistické analýzy použili outcome 2 roky po resekčním výkonu.

^c Engelova klasifikace úspěšnosti resekční epileptochirurgie: viz Tabulka 9

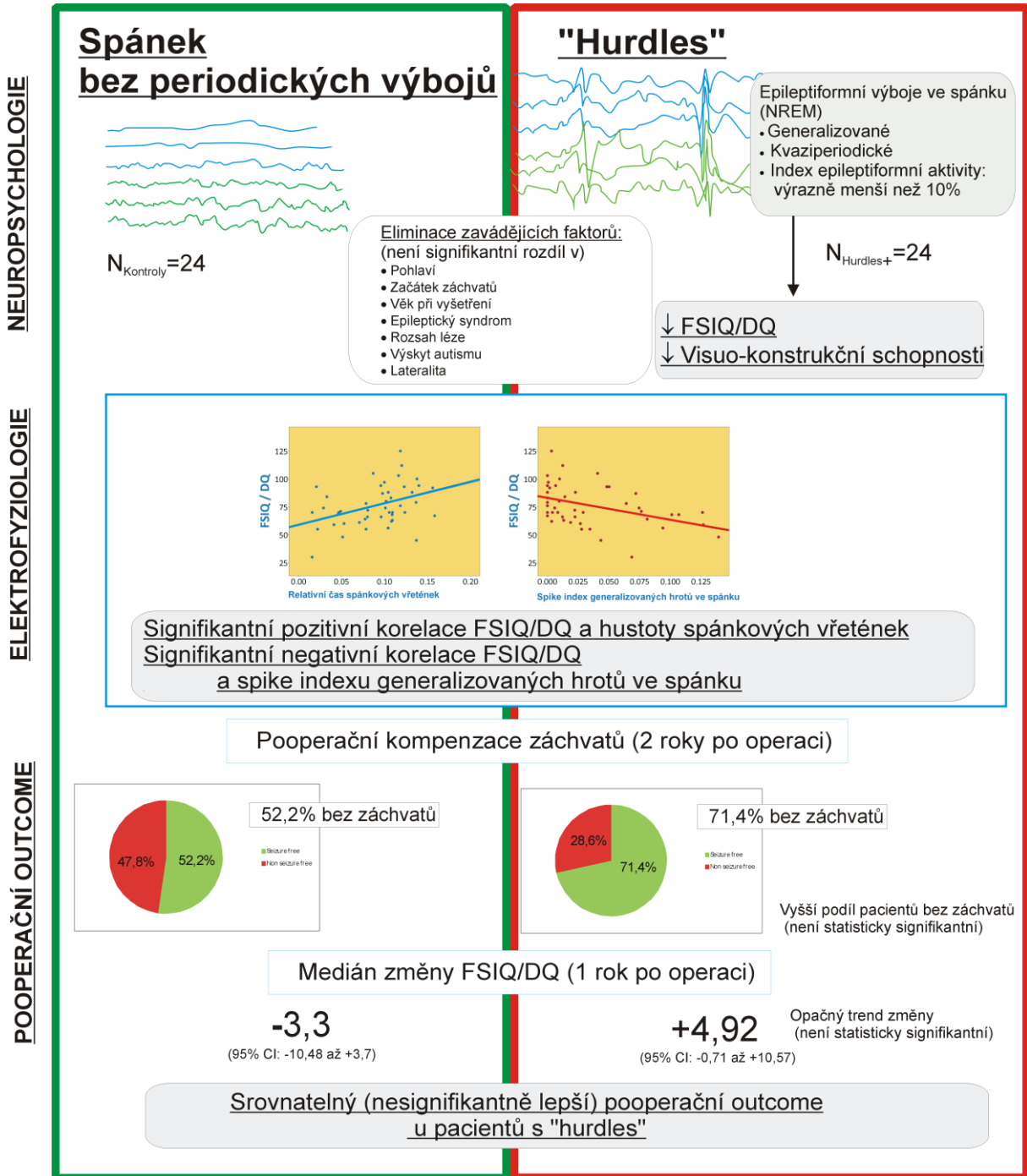
pooperační bezzáchvatovosti. Pozorovaný rozdíl však není statisticky významný, možná v důsledku malé velikosti souboru.

Neuropsychologický outcome 1 rok po resekčním výkonu: Medián změny FSIQ/DQ při srovnání předoperačního a pooperačního vyšetření byl ve skupině „hurdles“ +4,92 (95% CI – 0,71 až + 10,57) a ve skupině kontrol -3,3 (95% CI -10,48 až 3,7) ^a. U „hurdles“ tedy v našem souboru došlo vesměs k mírnému zlepšení FSIQ/DQ, zatímco u kontrol spíše k mírnému zhoršení. Pozorovaný rozdíl není statisticky signifikantní a bude podrobněji interpretován v diskusi.

^a Pokud se 95% CI částečně překrývají, není rozdíl významný, tj. nezamítáme nulovou hypotézu na 5% hladině významnosti.

5.1.4. Závěr a diskuse

Nejdůležitější nálezy srovnání pacientů s generalizovaným kvaziperiodickými výboji ve spánku „hurdles“ a kontrol jsou sumarizovány v obrázku (viz na Obrázek 7).



Obrázek 7: Nejdůležitější nálezy studie "hurdles"

Normální spánek je podmínkou normálních kognitivních funkcí a to zejména pozornosti, exekutivních funkcí, paměti. Narušení normální struktury spánku epileptiformními výboji má proto negativní dopad na kognitivní funkce dětí s epilepsií.

Známý je specifický vliv epileptiformních výbojů ve spánku na paměť: ve studii srovnávající výbavnost paměti u dětí s fokální epilepsií a zdravých kontrol bylo pozorováno, že spánek (zejména delta) zlepšuje paměťové výkony jak u dětí s epilepsií, tak u zdravých, přičemž interiktální epileptiformní výboje ve spánku jsou asociovány s horší schopností vybavení paměti (memory recall)(Chan *et al.*, 2017).

Z literatury je dobře znám vliv ESES na globální kognitivní funkce a řeč (Patry *et al.*, 1971). Původní definice ESES předpokládala alespoň 85% pomalovlnného spánku vyplněného generalizovanou epileptiformní aktivitou. ESES je extrémem kontinua stavů, kdy epileptiformní výboje interferují s normálními elektrofyziologickými projevy spánku. Jako u všech cut-off hodnot v medicíně vzniká zde problém vhodného nastavení hranice a také problém hodnocení stavů blízko hraniční hodnoty. Pochybnosti o hranici indexu epileptiformní abnormality se odrážejí v návrzích na její posunutí (Sanchez Fernandez *et al.*, 2012; Kotagal, 2017) nebo ve snaze o zobecnění ve smyslu pojmu „sleep spiking cognitive impairment“ (Van Bogaert *et al.*, 2006).

Námi pozorované a popsané „hurdles“ neodpovídají klasické, ani revidované definici ESES. Praktický význam spočívá jednak v pozorované asociaci kognitivního deficitu a generalizovaných kvaziperiodických epileptiformních výbojů ve spánku („hurdles“) u dětí s farmakorezistentní fokální epilepsií, jednak v poznání, že ačkoli generalizovaný charakter výbojů může myšlení klinika odvádět od epileptochirurgického řešení, pacienti s hurdles profitují z resekcčního epileptochirurgického výkonu přinejmenším srovnatelně s kontrolami a to jak v parametrech pooperační bezzáchvatovosti tak v parametru globální kognitivní funkce FSIQ/DQ.

Ve srovnání „hurdles“ s kontrolami jsme zachytili statisticky nevýznamný trend k většímu pooperačnímu zlepšení FSIQ/DQ u „hurdles“. Důvodem tohoto trendu může být vyšší předoperační aktivita epileptogenního procesu, který může být alespoň částečně reverzibilní, a následná kognitivní dysfunkce preventabilní. Toto pozorování může mít vztah k poznatku, že pozitivní efekt resekcčního výkonu bývá vyšší u pacientů s nižším předoperačním FSIQ/DQ (Skirrow *et al.*, 2011; Benova *et al.*, 2019).

Mezi limitace této práce řadíme především malý počet pacientů, a proto řada potenciálně zajímavých informací (například parametry pooperační bezzáchvatovosti nebo pooperačního vývoje kognitivních funkcí) zůstala v rovině trendů bez dosažení statistické významnosti. Proto plánujeme postupně rozšiřovat soubor pacientů s „hurdles“ s možností následné analýzy.

I když jsme specifickou variantu „sleep spiking cognitive impairment“ v podobě „hurdles“ pozorovali u fokálních strukturálních epilepsií, předpokládáme, že se stejným fenoménem se můžeme setkat i u genetických a generalizovaných forem epilepsie.

Zajímavá je pozitivní, statisticky významná korelace hustoty spánkových vřetének a FSIQ/DQ. Ve studii s 19 zdravými mladými dospělými byla pozorována pozitivní korelace mezi hustotou spánkových vřetének^a v pomalovlnném spánku a retencí paměti (Cox *et al.*, 2012)^b.

5.2. Vliv morfologického substrátu epilepsie na lokalizaci řečových center u dětí s farmakorezistentní fokální epilepsií

5.2.1. Vymezení problému a hypotézy

Z hlediska řečových funkcí je u většiny zdravých lidí dominantní levá hemisféra. Řečové funkce závisejí na souhře řady mozkových center a epileptiformní výboje narušují funkčnost této neuronální sítě. U dětí se získanou lézí mozku v časném období vývoje a u dětí s fokálními epilepsiemi jsou časté atypické lokalizace řečových center. Patofyziologickým podkladem tohoto jevu je neuroplasticita (viz sekce 1.6.3).

Nejčastějším patomorfologickým substrátem temporálních epilepsií jsou FCD a/nebo hipokampální skleróza. Primárním cílem této práce bylo ověření hypotézy, že pacienti s duální lézí (zahrnující jak FCD tak hipokampální sklerózu) mají větší pravděpodobnost atypické lokalizace řečových center než pacienti pouze s FCD^c.

5.2.2. Metodika

V této observační studii jsme retrospektivně analyzovali klinická neurologická, neuropsychologická, morfologická (MRI) a funkční (fMRI) a histopatologická data 46

^a Spánkové vřeténko: oscilace o frekvenci 11-16Hz v trvání 0,5-1,5 sekundy, elektrofyziologický marker N2 spánku

^b Toto pozorování koreluje s výsledky našeho výzkumného projektu č. 1 (viz sekce 5.1)

^c Pacienti s prostou hipokampální sklerózou bez FCD v analyzovaném souboru nebyli.

dětských pacientů s temporální epilepsií na podkladě FCD nebo duální patologie zahrnující fokální kortikální dysplazii kombinovanou s hipokampální sklerózou. Data pocházela ze souboru dětských pacientů operovaných v Nicklaus Children's Hospital, Miami, Florida, USA. U všech pacientů byla provedena MRI pomocí 1,5 T přístroje ve standardním epileptologickém protokolu. Lokalizace řečových center byla stanovena pomocí fMRI. Resekovaná mozková tkáň byla vyšetřena histopatologicky a diagnóza hipokampální sklerózy byla stanovena na základě MRI a histopatologického nálezu. Neuropsychologickým vyšetřením bylo stanoveno FSIQ, jazykové dovednosti, paměť, visuomotorické, konstrukční a exekutivní funkce.

Statistika

Z důvodu malého rozsahu souboru jsme při testování hypotéz upřednostňovali neparametrické metody ^a (WMW, FET).

5.2.3. Výsledky

Demografická data studie při srovnání skupiny FCD a duální patologie jsou shrnuta v tabulce (Tabulka 14).

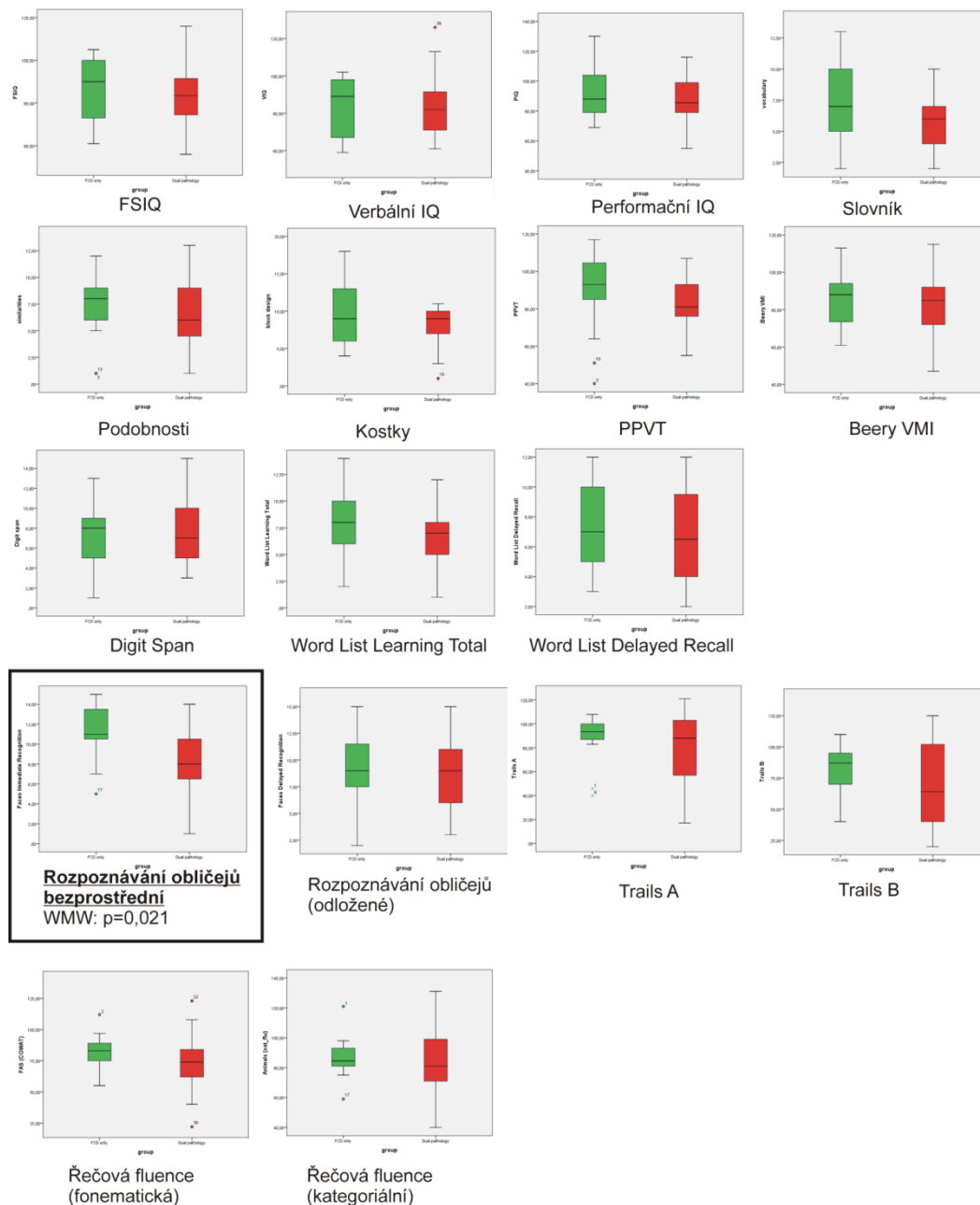
| | Izolovaná FCD N _{FCD} =17 | Duální patologie (FCD+HS) N _{DUAL} =29 | Použitý test/ p-hodnota |
|---|---------------------------------------|--|----------------------------|
| <u>Věk při začátku záchvatů průměr (SD) (roky)</u> | 7,3(4,1) | 5(4,6) | <u>WMW/0,047</u> |
| Doba trvání epilepsie průměr (SD) (roky) | 6,2(3,7) | 8,2(4,7) | WMW/0,187 |
| Chlapci/Dívky | 13/4 | 17/12 | CHST/0,22 |
| <u>Frekvence záchvatů: denně</u> | 9 | 6 | <u>CHST/0,048</u> |
| Epileptický status v anamnéze | 2 | 9 | FET/0,172 |
| <u>lateralita: praváci/leváci</u> | 17/0 | 22/7 | <u>CHST/0,036</u> |

^a Neparametrické metody: neppracují se srovnáním průměrů a rozptylů a nejsou založeny na předpokladu normálního rozdělení dat

Tabulka 14: Srovnání demografických a klinických dat pacientů s FCD versus duální patologií. Statisticky významné rozdíly jsou zvýrazněny podtržením

Srovnání neuropsychologických domén mezi skupinou FCD a duální patologií je shrnuto v obrázku (Obrázek 8).

Srovnání neuropsychologických domén mezi skupinou prostá FCD a skupinou duální patologií (FCD + HS)



Obrázek 8: Srovnání neuropsychologických domén mezi skupinou pouze FCD (zeleně, vlevo) a skupinou duální patologií (FCD+hipokampální skleróza) (červeně, vpravo). Signifikantní rozdíl zjištěn v bezprostředním rozpoznávání obličejů

Atypická lokalizace řečových center

Výsledek fMRI řečových funkcí byl dostupný u 14 ze 17 pacientů s prostou FCD, z toho ve 4 případech (28,5%) byla zjištěna atypická lokalizace Wernickeova sensorického centra řeči a/nebo Brocova motorického centra ^a. U pacientů s duální patologií jsme fMRI měli k dispozici v 16 případech, z toho ve 2 případech (12,5%) byla lokalizace alespoň jednoho z řečových center atypická. Rozdíl ve frekvencích atypické lokalizace řečových center ve skupině FCD a FCD+HS není statisticky významný (FET, p=0,378).

Srovnání pacientů s typickou a atypickou lokalizací řečových center

Demografická data srovnání pacientů s normální lokalizací řečových center a s atypickou lokalizací jsou uvedena v následující tabulce (v žádném ze sledovaných demografických parametrů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl):

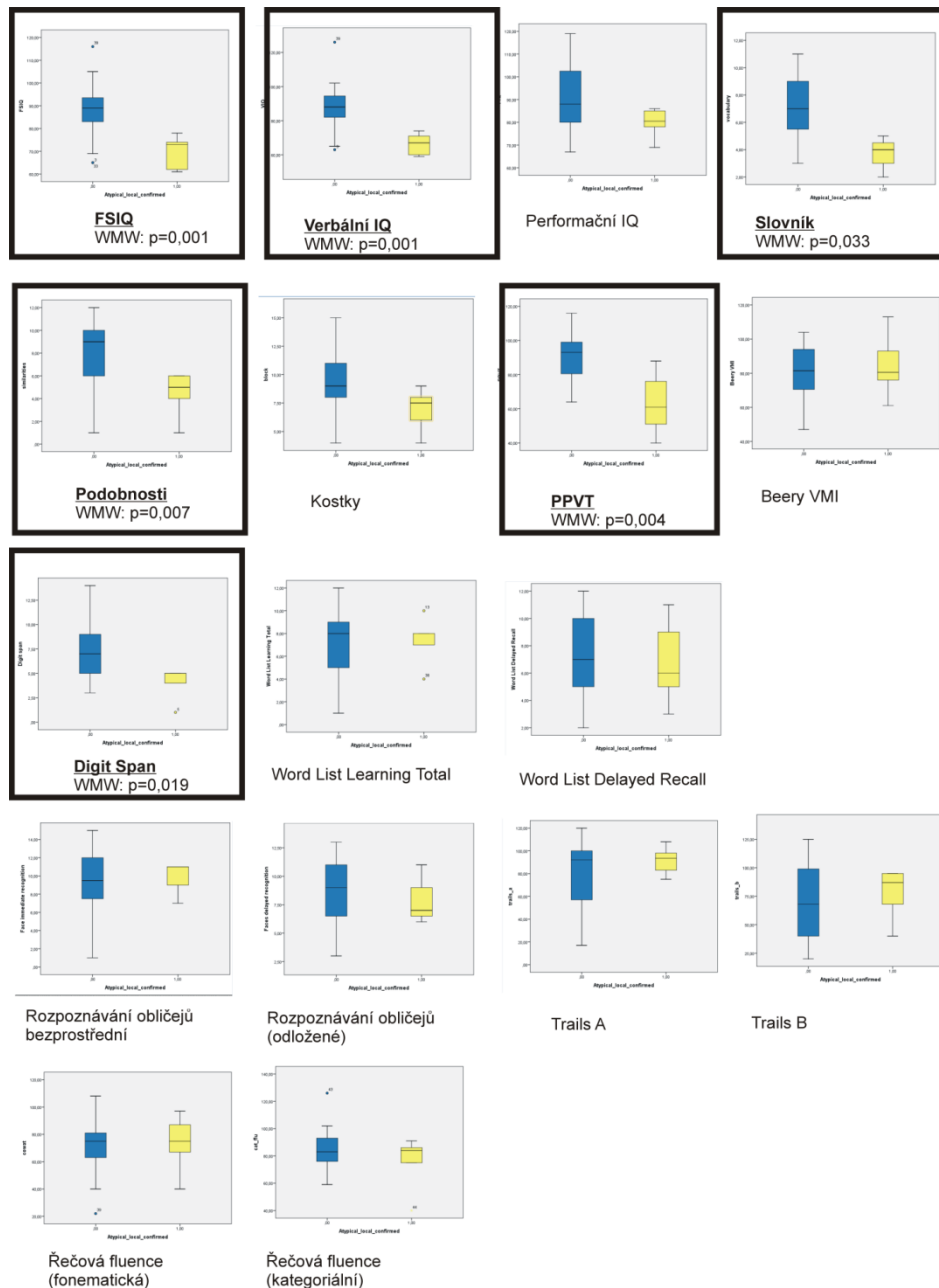
| | Normální lokalizace řečových center N _{normal} =24 | Atypická lokalizace řečových center N _{atypical} =6 | Použitý test/ p-hodnota |
|--|--|---|----------------------------|
| Věk při začátku záchvatů průměr (SD) (roky) | 6,67 (4,91) | 4,91 (3,32) | WMW/0,561 |
| Doba trvání epilepsie průměr (SD) (roky) | 7,78 (5,10) | 9,29 (3,20) | WMW/0,494 |
| Chlapci/Dívky | 15/9 | 4/2 | CHST/0,850 |
| Frekvence záchvatů: denně | 8 | 2 | FET/1 |
| Epileptický status v anamnéze | 4 | 3 | FET 0,120 |
| lateralita: praváci/leváci | 20/4 | 6/0 | FET 0,557 |

Tabulka 15: srovnání skupiny s typickou a atypickou lokalizací řečových center

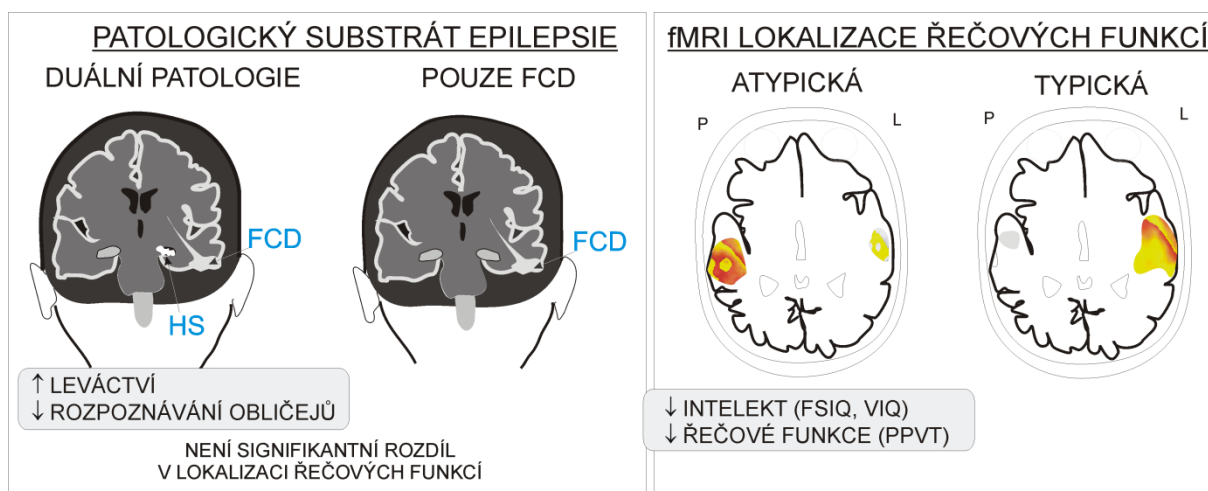
^a V této studii jsme předpokládali, že původní lokalizace řečových center byla v levé hemisféře. Tento předpoklad může být limitací naší studie.

Při srovnání pacientů bez reorganizace řečových center a s atypickou lokalizací řečových center byly nalezeny signifikantní rozdíly v některých neuropsychologických doménách (viz Obrázek 10).

Charakteristické je, že ve všech doménách se signifikantním rozdílem a ve většině ostatních domén dosahují pacienti s atypickou lokalizací řečových center horších výsledků ve srovnání s pacienty bez reorganizace.



Obrázek 9: Srovnání neuropsychologických domén u pacientů bez reorganizace řečových center (modře, vlevo) a s reorganizací (žlutě, vpravo). Domény vykazující signifikantní rozdíly jsou zvýrazněny tučným obdélníkem



Obrázek 10: Základní výsledky studie srovnání FCD a duální patologie (signifikantní rozdíly jsou zvýrazněny v šedých obdélnících)

5.2.4. Závěr a diskuse

Ve srovnání pacientů s prostou FCD a pacientů s duální patologií (FCD a HS), v rozporu s naším očekáváním, nebyl nalezen signifikantní rozdíl v neuropsychologických doménách, s výjimkou bezprostředního rozpoznávání tváří ^a.

Je to pozoruhodné, protože jsme předpokládali, že pacienti s duální patologií jsou postiženi závažnější strukturální lézí mozku. Vysvětlením tohoto paradoxu může být plasticita dětského mozku, který je schopen se vyrovnat se strukturální lézí a omezit tak její funkční důsledky. Limitací studie byl fakt, že nerozlišovala typy FCD, přičemž víme, že například FCD typu I je asociována s horším kognitivním deficitem ve srovnání s FCD typ II a duální patologií– viz sekce 5.3 a Obrázek 11.

Jediná neuropsychologická doména byla v našem srovnání FCD a duální patologie signifikantně odlišná: bezprostřední rozpoznávání tváří. Důvod může spočívat v náročnosti této úlohy ^b. Fakt, že v řadě dalších domén byl rozdíl nesignifikantní (i když téměř uniformně byl medián ^c níže ve skupině s duální patologií) můžeme interpretovat jako vliv malých čísel:

^a Ačkoli ve většině domén až na jednu není rozdíl signifikantní, téměř ve všech případech je medián skóre pacientů s duální patologií níže, než u pacientů s prostou FCD.

^b Z pohledu informatiky je jakékoli zpracování obrazu náročnou úlohou. K náročnosti rozpoznávání obličejů přispívá nutnost vyrovnat se s variabilitou prostorové orientace tváře ve vztahu k pozorovateli, variabilitou emočního výrazu tváře, účesu, případně brýlí, variabilitou světelných podmínek atd. Funkce rozpoznávání tváří je v mozku vyčleněna z běžného zpracování zrakové informace v asociačních polích v okcipito-parietálním pomezí a je koncentrována do gyrus fusiformis.

^c Medián: rozděluje plochu pod křivkou hustoty na dvě stejně velké poloviny: tj polovina případů má hodnotu nižší než medián a polovina vyšší. Medián je spolu s aritmetickým průměrem a modem tzv. mírou polohy.

v relativně malém souboru nebylo možné prokázat statistickou významnost u změn menšího rozsahu.

U pacientů s atypickou lokalizací řečových center jsme při srovnání s pacienty s normální lokalizací našli řadu domén se signifikantním rozdílem: jednalo se o domény související obecně s intelektem a řečí (FSIQ, verbální IQ, Peabody Picture Vocabulary Test – viz Tabulka 8: Neuropsychologické domény a testy)

Domníváme se, že reorganizace řečových center detekovatelná pomocí fMRI ovlivňuje kognitivní činnosti mozku významněji nežli samotná přítomnost strukturální patologie. Reorganizace je pravděpodobně vyvolána závažnějším inzultem, a proto u pacientů s reorganizací řečových center nacházíme relativně horší výsledky v doménách souvisejících s intelektem a řečovými funkcemi. Schopnost mozkové plasticity eliminovat funkční dopad strukturální léze je v těchto případech pravděpodobně již částečně prolomena.

Celkově jsme v naší studii pacientů s TLE detekovali 6 pacientů s atypickou lokalizací řečových center z celkem 30 v souboru (20%). Tento nález dobře koreluje s literaturou, která udává 24% (Janszky *et al.*, 2003). U pacientů s atypickou lokalizací řečových center začínalo záchvatové onemocnění poněkud dříve, rozdíl však není signifikantní (viz Tabulka 15) a tento nález je v souladu s literárními údaji (Janszky *et al.*, 2003). Předpokládá se proto vliv dalších faktorů mimo rozsah strukturální léze a věku začátku záchvatového onemocnění na lokalizaci řečových center (například epileptiformní aktivity).

5.3. Kognitivní outcome u různých podskupin dětí po epileptochirurgickém výkonu

5.3.1. Vymezení problému a hypotézy

Kognitivní vývoj dětí s farmakorezistentní epilepsií je ovlivněn řadou faktorů včetně věku na začátku epilepsie, doby trvání epilepsie, patomorfologickým substrátem epilepsie, aktuální kompenzací záchvatů a dalšími. Dle recentních studií dochází ke změnám spektra epileptogenních lézí u pacientů indikovaných k epileptochirurgii: například úbytku čisté hipokampální sklerózy^a. Kognitivní deficit či epileptická encefalopatie se u jednotlivého pacienta rozvíjí v čase. Do tohoto procesu může zásadně vstoupit epileptochirurgické řešení, na které by se dle aktuálně platných doporučení nemělo nahlížet jako na „léčbu poslední volby“, ale jako na často jediný efektivní terapeutický postup, který může u indikovaných dětí s farmakorezistentní epilepsií zvrátit trajektorii nezadržitelně směřující k nevratnému kognitivnímu deficitu. Výsledky operační léčby mohou být významně ovlivněné zaváděním nových či zdokonalením stávajících diagnostických metod jako například stereo-EEG, počítačové analýzy EEG, zvyšující se rozlišovací schopností MRI či novými operačními a peri-operačními postupy. Z literární rešerše vyplynulo, že dosud nebyl zhodnocen význam změny spektra epileptochirurgických kandidátů a pokrok v diagnostických a operačních postupech na kognitivní outcome dětských pacientů podstupujících epileptochirurgický výkon.

5.3.2. Metodika

Design studie

V této práci jsme retrospektivně analyzovali kognitivní vývoj u dětí mladších 19 let, které podstoupily předoperační diagnostiku a resekční epileptochirurgický výkon v Centru pro epilepsie Motol v časovém období od 1.1.2000 do 31.12.2017. Zdrojem dat pro analýzu byla databáze centra.

^a Důvod úbytku čisté hipokampální sklerózy je pravděpodobně komplexní, částečně daný zlepšující se léčbou epileptického statu, který bývá „startérem“ hipokampální sklerózy.

Výběr pacientů

Do studie jsme zahrnuli všechny pacienty, u nichž byly k dispozici výsledky předoperačního i pooperačního neuropsychologického vyšetření a známý záchvatový outcome 1 rok po operaci. Počet pacientů ve studii byl 203 (103 chlapců, 100 dívek).

Neuropsychologické vyšetření

Neuropsychologické vyšetření bylo prováděno předoperačně před resekcí výkonem a jeden rok po výkonu pomocí obvyklých standardizovaných testů s přihlédnutím k věku pacienta (Bayleové škála, Wechslerova škála pro děti, Wechslerova škála pro dospělé a Stanford-Binetova škála pro hodnocení IQ u dětí se sníženými kognitivními schopnostmi).

Jako možné prediktory kognitivního vývoje jsme analyzovali předoperační, operační^a a pooperační klinická data včetně údajů o patomorfologickém substrátu epilepsie^b a lokalizaci epileptogenní zóny.

Statistická analýza

a) Pro stanovení prediktorů kognitivního vývoje

Jako závislé proměnné pro statistickou korelační analýzu jsme stanovili FSIQ/DQ před výkonem a po výkonu. Základní metodou statistického hodnocení významnosti vytipovaných demografických a klinických prediktorů byla nejprve (i) univariální regresní analýza^c a následně (ii) mnohonásobná lineární regrese^{d e}.

Pro porovnání ordinálních dat ve více skupinách byla užitá analýza variance (ANOVA)^f

b) Provedli jsme srovnání parametrů ve dvou dekádách (2000-2010 a 2011-2017)

^a Sledované typy resekcí výkonů: hemisferektomie/hemisferotomie, individualizovaná resekce, lesionektomie, rozšířená lesionektomie, standardizovaná resekce (v souboru výlučně přední mesio-temporální resekce).

Sledovaný rozsah výkonu: fokální, lobární, multilobární, hemisferální

^b FCD byly klasifikovány dle mezinárodní klasifikace.

^c Univariální analýza: zkoumá korelaci vždy pouze jedné nezávislé (explanatorní) proměnné a jedné závislé proměnné (outcome variable). Nulovou hypotézou H_0 zde je tvrzení, že závislá proměnná (outcome variable) je nezávislá na explanatorní proměnné. Pokud se H_0 v konfrontaci s daty ukáže jako silně nepravděpodobná ($p < 0,05$), zamítáme H_0 a přijímáme alternativní hypotézu: proměnné jsou závislé.

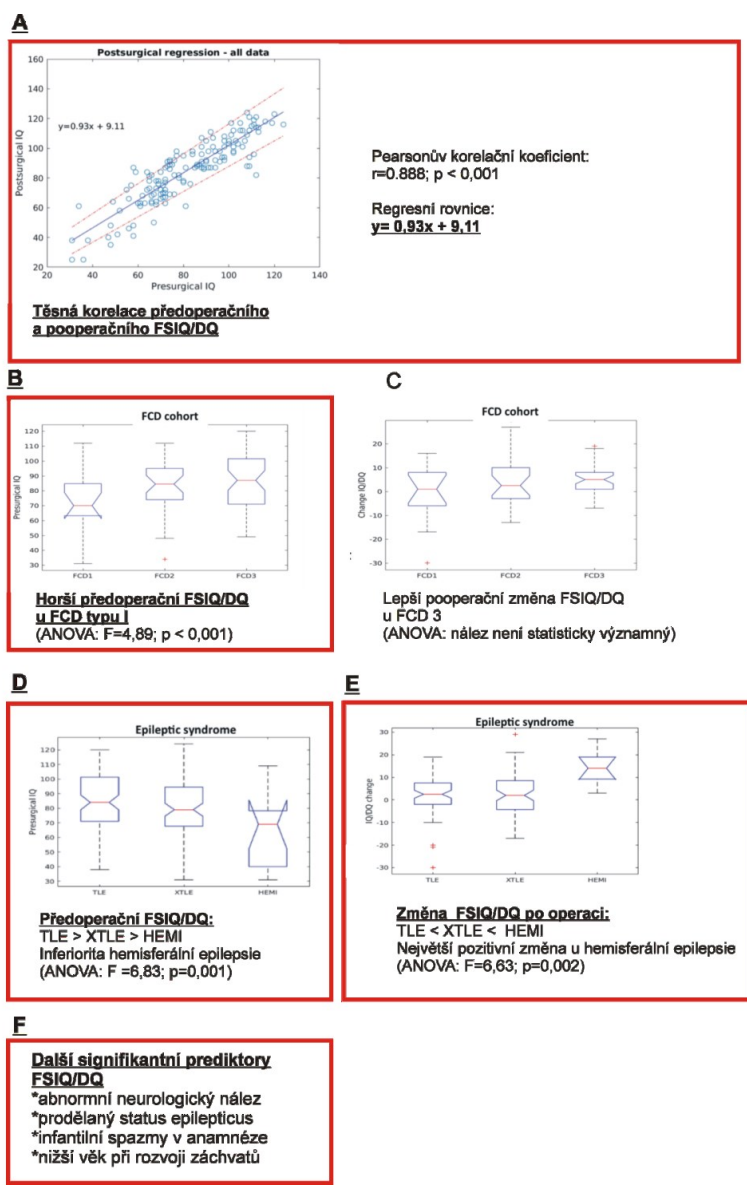
^d Mnohonásobná lineární regrese je statistická metoda, jejímž cílem je sestavení lineární rovnice, která co nejlépe predikuje hodnotu závislé proměnné (outcome variable, Y) na podkladě více nezávislých proměnných (explanatorní proměnné, X_1 , X_2 , X_3 atd.). Regresní rovnice má tvar: $Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3$. Čím vyšší je hodnota koeficientu b_1 , b_2 , b_3 , tím vyšší předpokládáme vliv proměnné X_1 , X_2 , X_3 na závislou proměnnou Y.

^e S využitím potenciálních prediktorů, které se potvrdily jako signifikantní v univariální analýze.

^f ANOVA: statistická metoda pro porovnání průměrů pro tři a více skupin

5.3.3. Výsledky

Univariální analýza prediktorů FSIQ/DQ : výsledky jsou shrnuty v Obrázek 11.



Obrázek 11: Prediktory předoperačního FSIQ a jeho změny po operaci.

A: korelace pooperačního a předoperačního FSIQ je statisticky významná. Konstanty regresní rovnice naznačují, že zejména u pacientů s nižším předoperačním FSIQ/DQ dochází ke zvýšení hodnoty po operaci.

B: statisticky významně nižší předoperační FSIQ/DQ u FCD typ I (vlevo) oproti FCD typ II (uprostřed) a FCD typ III (vpravo)

D: statisticky významné rozdíly v předoperačním FSIQ/DQ mezi pacienty s TLE (vlevo), XTLE (uprostřed) a hemisferální epilepsií (vpravo)

E: statisticky významné rozdíly ve změně FSIQ/DQ po operaci mezi pacienty s TLE (vlevo), XTLE (uprostřed) a hemisferální epilepsií (vpravo)

F: Prodělaný status epilepticus, infantilní spazmy v anamnéze anebo nižší věk při rozvoji záchvatů se ukázaly jako významní prediktory FSIQ/DQ pouze v univariálním testování.

Mnohonásobná lineární regrese

Po provedení univariální analýzy ^a jsme se pokusili sestavit mnohočetný lineární regresní model ^b pro závislou proměnnou FSIQ/DQ s využitím potenciálních prediktorů, které se ukázaly jako signifikantní v univariální analýze.

Prediktory signifikantní i v mnohočetném lineárním regresním modelu byly (i) přítomnost abnormního neurologického nálezu, přítomnost FCD typu IIb nebo IIIb a věk při prvním záchvatu pro předoperační FSIQ/DQ; (ii) věk při prvním záchvatu, status epilepticus v anamnéze, typ resekce a diagnóza TSC jako prediktory pooperačního FSIQ/DQ a (iii) věk v době operace a lokalizace epilepsie (temporální, extratemporální) jako prediktory změny FSIQ/DQ.

Srovnání operačních výsledků Centra mezi obdobími 2000-2010 a 2011-2017:

Překvapivě nebyly zjištěny významné rozdíly v záchvatovém či kognitivním outcome při porovnání obou sledovaných období.

5.3.4. Závěr a diskuse

Operovaní pacienti vykazují tendenci ke zlepšení kognitivních funkcí

Předoperační FSIQ je silným prediktorem pooperačního FSIQ/DQ, což vyvolává na první pohled mylný dojem jakési indiferentnosti resekčního výkonu ve vztahu k FSIQ/DQ.

Nicméně, pacienti, kteří podstoupili resekční výkon měli signifikantně vyšší pooperační IQ ve srovnání s předoperačním. Z tvaru regresní rovnice (viz Obrázek 11, sekce A) vyplývá, že pooperační zlepšení je výraznější u pacientů s nižším předoperačním FSIQ/DQ.

Studie 42 dětí po resekčním výkonu v temporálním laloku longitudinálně sledující vývoj IQ po dobu nejméně 5 let (Skirrow *et al.*, 2011) došla k výsledku korelujícímu s našimi: u operovaných pacientů bylo pozorováno signifikantní zvýšení IQ po operaci ve srovnání s neoperovanými kontrolami a neurokognitivní benefit operace byl vyšší u dětí se vstupním IQ v dolní části spektra.

^a Jednoduchá lineární regrese (univariální analýza) je statistická metoda, která umožňuje sumarizovat vztah mezi dvěma kontinuálními (kvantitativními) proměnnými: kvantifikuje korelaci vždy pouze jedné nezávislé (explanatorní) proměnné a jedné závislé proměnné (outcome variable). Nulovou hypotézou H_0 zde je tvrzení, že závislá proměnná (outcome variable) je nezávislá na nezávislé (explanatorní) proměnné. Pokud se H_0 v konfrontaci s daty ukáže jako silně nepravděpodobná ($p < 0,05$), zamítáme H_0 a přijímáme alternativní hypotézu: proměnné jsou závislé.

^b Mnohonásobná lineární regrese je statistická metoda, jejímž cílem je sestavení lineární rovnice, která co nejlépe predikuje hodnotu závislé proměnné (outcome variable, Y) na podkladě více nezávislých proměnných (explanatorní proměnné, X_1 , X_2 , X_3 atd.). Regresní rovnice má tvar: $Y = a + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3$. Čím vyšší je hodnota koeficientu b_1 , b_2 , b_3 , tím vyšší předpokládáme vliv proměnné X_1 , X_2 , X_3 na závislou proměnnou Y.

Patologický substrát epilepsie ovlivňuje kognitivní funkce

Statisticky nesignifikantní trend k většímu zlepšení byl nalezen u FCD III ve srovnání s FCD I a II. Pacienti s benigními tumory mají vyšší FSIQ/DQ před i pooperační ve srovnání s ostatními vývojovými abnormitami (TSC, MCD). K podobnému nálezu došla metaanalýza celkem 7 studií sledujících předoperační a pooperační neuropsychologický vývoj u pacientů s DNET, která konstatuje průměrné nebo lehce podprůměrné kognitivní funkce předoperačně, dobrou pooperační záchvatovou kompenzaci a stabilitu kognitivních funkcí pooperačně (Fay-McClymont *et al.*, 2012).

Ve spektru FCD byla pozorována tendence k lepšímu kognitivnímu profilu u FCD typu III oproti FCD typu I. Obecně horší profil kognitivních funkcí byl pozorován u FCD typu I. K podobnému výsledku došla studie 42 dětí s farmakorezistentní epilepsií, která našla asociaci kognitivního postižení s FCD typu I (Veersema *et al.*, 2019).

Výsledky mnohonásobné lineární regrese podporují názor, že různé typy epileptogenních lézí ovlivňují různě předoperační i pooperační FSIQ/DQ, neovlivňují však tolik změnu FSIQ/DQ^a.

Srovnání dvou dekád v jednom centru

Při srovnání operačních výsledků Centra^b v období od roku 2000 do 2010 a v pozdějším období (2011-2017) nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v pooperačním psychologickém outcome. Důvod této překvapivé stability je pravděpodobně multifaktoriální: na jedné straně jsou k dispozici lepší vyšetřovací metody a operační postupy, na druhé straně se epileptochirurgické pracoviště angažuje v řešení složitějších pacientů, než dříve (Lamberink *et al.*, 2015; Belohlavkova *et al.*, 2019).

^a Která bývá vesměs pozitivní

^b Dětské části Centra pro epilepsie FN Motol

6 SOUHRNNÁ DISKUSE

6.1. Kognitivní dysfunkce u dětí s epilepsií a její vliv na kvalitu života

Ačkoli nejmarkantnějším projevem epilepsie jsou epileptické záchvaty, mnoho dětí s tímto onemocněním trpí různými kognitivními poruchami od školních obtíží přes mentální retardaci různého stupně až po mentální regres. Výskyt kognitivní dysfunkce je vyšší u pacientů s farmakorezistentní epilepsií ve srovnání s pacienty, u kterých bylo dosaženo kompenzace. Příčiny kognitivní dysfunkce jsou u těchto pacientů mnohočetné a vzájemně propojené. Kognitivní stav významně ovlivňuje kvalitu života pacientů.

6.2. Rizikové faktory kognitivní dysfunkce u dětí s epilepsií

Identifikace nezávislých rizikových faktorů asociovaných s kognitivní dysfunkcí u dětí s epilepsií je ztížená vzájemnou etiopatogenetickou provázaností jednotlivých faktorů: například tuberózní skleróza vytváří morfologické léze mozku a zároveň charakteristickým klinickým obrazem jsou infantilní spazmy a hysarytmie v EEG, přičemž všechny tyto faktory mají vztah ke kognitivnímu deficitu.

V souladu s literárními údaji a s přihlédnutím k výsledkům výzkumných projektů, na kterých jsem se podílel konstatuji, že mezi rizikové faktory kognitivní dysfunkce dětí s farmakorezistentní epilepsií řadíme faktory uvedené v následujících odstavcích:

6.2.1. Nízký věk v době začátku záchvatového onemocnění

Byl pozorován horší kognitivní profil u dětí s počátkem epilepsie do 5 let věku (Berg *et al.*, 2008). Zde hraje roli neuroplasticita, interference záchvatů s kritickými obdobími rozvoje mozkové kůry, jejichž čas se pro různé oblasti mozkové kůry výrazně liší (viz sekce 1.6.3). Také v naší studii číslo 3 (viz sekce 5.3) byl nižší věk při rozvoji záchvatů signifikantním prediktorem FSIQ/DQ.

6.2.2. Vliv strukturální epileptogenní léze mozku nebo neurometabolické etiologie epilepsie

Strukturální léze postihující mozkovou kůru může vytvářet korový syndrom podle lokalizace a rozsahu. Pravděpodobně proto mají pacienti se strukturálně podmíněnou epilepsií obvykle horší neuropsychologický profil ve srovnání s geneticky podmíněnými epilepsiemi. Z tohoto pravidla však existují výjimky – například Dravetové syndrom nebo tuberózní skleróza

(Saxena a Sampson, 2015) jsou geneticky podmíněné epilepsie inklinující k rozvoji epileptické anebo vývojové encefalopatie.

Neurometabolické onemocnění s epileptickým fenotypem také mívají negativní dopad na kognitivní funkce.

6.2.3. Vliv specifických epileptogenních patologických procesů

Pacienti s benigními tumory mají vyšší FSIQ/DQ před i pooperační ve srovnání s ostatními vývojovými abnormitami (TSC, MCD). (Benova *et al.*, 2019).

Ve spektru FCD byla v naší studii pozorována tendence k lepšímu kognitivnímu profilu u FCD typ III oproti FCD typ I. Obecně horší profil kognitivních funkcí se sníženým FSIQ/DQ a maladaptivním chováním byl pozorován u FCD typ I (Krsek *et al.*, 2009; Veersema *et al.*, 2019). S tímto poznatkem koreluje nález horšího kognitivního profilu u pacientů s FCD typ I v naší studii číslo 3 (viz sekce 5.3).

Tuberózní skleróza jako kombinace multifokální strukturální léze s dramatickým narušením konektivity bývá také často asociována s epileptickou encefalopatií.

6.2.4. Vliv interiktální epileptiformní aktivity

Kognitivní dysfunkce související s interiktálními epileptiformními výboji odpovídá funkčnímu postižení části kůry, ve které se epileptiformní aktivita objevuje. Je znám fenomén transitorní kognitivní dysfunkce, kdy citlivými neuropsychologickými testy může být detekována přechodná kognitivní dysfunkce časově asociovaná s epileptiformními výbojem. Tento transitorní kognitivní deficit se týká bdělého stavu (Fastenau *et al.*, 2009). Specifická situace narušení normálních elektrofyziologických projevů spánku („hurdles“) je diskutována v sekci 6.2.8. Extrémní formou narušení kognitivních funkcí epileptiformními výboji ve spánku je potom ESES.

6.2.5. Vliv záchvatů a kompenzace epilepsie

Epileptické záchvaty mohou jednak poškozovat mozek mechanismem excitotoxicity, jednak často způsobují postiktální funkční útlum, který se může projevovat jako kognitivní útlum trvající i hodiny po proběhlém záchvatu.

Nedostatečně kompenzovaná epilepsie a časový souběh tohoto nekompenzovaného stavu s kritickými obdobími mozkové kůry (viz sekce 1.6.3) přispívá ke kognitivnímu deficitu. Doba trvání nekompenzované epilepsie je společně s časným začátkem známým rizikovým faktorem kognitivní dysfunkce u dětí s epilepsií (Braun, 2017).

V naší studii číslo 3 (viz sekce 5.3) jsme našli prodělaný status epilepticus a infantilní spazmy v anamnéze jako signifikantní negativní prediktory FSIQ/DQ.

6.2.6. Elektro-klinické syndromy inklinující k rozvoji epileptické encefalopatie

Samotná epileptická encefalopatie je podrobněji rozebrána v sekci 1.8.1. Epileptické syndromy inklinující k rozvoji epileptické encefalopatie jsou stručně shrnuty v tabulce (Tabulka 5).

Sjednocující charakteristikou epileptických encefalopatií je vesměs časný začátek a intenzivní epileptiformní aktivita často se zvyrazňující ve spánku.

6.2.7. Vliv antiepileptik

Vliv antiepileptik na kognitivní funkce je podrobněji rozveden v sekci 1.8.2. Řada antiepileptik má negativní dopad na kognitivní a psychické funkce. Mezi zásady racionální farmakoterapie epilepsie proto patří také eliminace antiepileptik, jejichž přínos nepřevyšuje nežádoucí účinky a antiepileptik neefektivních.

6.2.8. Vliv narušení normálního spánku

narušení normálních elektrofyziologických projevů spánku epileptiformními výboji včetně ESES a jiných forem „sleep spiking cognitive impairment“, jehož součástí je i naše pozorování „hurdles“ (viz sekce 5.1).

6.2.9. Vliv reorganizace mozkových center

Funkční plasticita je obzvláště významná u pacientů s fokální epilepsií dominantní hemisféry, kde se za normálních okolností nacházejí Brocovo motorické a Wernickeovo senzorycké centrum řeči. Funkce jazyka jsou citlivější na narušení u epilepsií začínajících v dětském věku. Častými problémy jsou omezená slovní zásoba, potíže s hledáním slov a řečovou fluencí, dyslexie a dysortografie. Jazykové dysfunkce jsou často asociovány s reorganizací řečových center. K této reorganizaci dochází častěji u epilepsií začínajících před 6. rokem věku, častěji u fokálních epilepsií s epileptogenní zónou v oblasti dorsotemporální dominantní hemisféry a vyšší frekvencí interiktálních hrotů. Atypická lokalizace řečových center detekovatelná pomocí fMRI mívá charakter buď přesunu do kontralaterální hemisféry nebo se řečová centra přesouvají do oblastí sousedících s lézí ipsilaterálně. Atypická lokalizace řečových center svědčí jak o vyšší intenzitě epileptogenního procesu, tak o schopnosti postiženého adaptivní neuroplasticity, která zmírňuje funkční dopad epileptogenní

léze. Ve studii 2 (sekce 5.2) jsme našli signifikantní asociaci atypické lokalizace řečových center a nižšího FSIQ.

6.3. Kognitivní dysfunkce u pacientů s epilepsií je léčebně ovlivnitelná a částečně preventabilní

Rozvoj epileptické encefalopatie nemusí být nevyhnutelný ani u epilepsií inklinujících k rozvoji kognitivní dysfunkce. Mezi klinicko-terapeutické zásady umožňující redukovat riziko rozvoje kognitivní dysfunkce u dětského pacienta s epilepsií řadíme následující opatření:

6.3.1. Pravidelné kontroly psychického vývoje

Pokud máme terapeuticky zasáhnout proti případnému rozvoji epileptické encefalopatie, je potřebné ji detekovat včas. Základní představu o psychomotorickém vývoji by mělo dát vyšetření dětským neurologem, nicméně pravidelné psychologické kontroly zejména u pacientů s farmakorezistentní epilepsií jsou nutností.

6.3.2. Adekvátní terapie antiepileptiky

Cílem farmakoterapie epilepsií je dosažení kompenzace (stavu bez záchvatů) při pokud možno žádných nežádoucích účincích. Řada antiepileptik má potenciál zhoršovat kognitivní funkce (Eddy *et al.*, 2011). Při rozhodování o farmakoterapii sledujeme jednak parametry efektivity jako je vhodná volba antiepileptika ve vztahu k převažujícímu typu záchvatů a epileptickému syndromu, jednak parametry tolerance a možné interference komorbidity a předpokládaných nežádoucích účinků nasazovaného antiepileptika: například u pacienta s poruchou řečové fluence se spíše vyhýbáme topiramátu. Součástí racionální farmakoterapie epilepsie je také eliminace neefektivních antiepileptik. V případě kombinované terapie antiepileptiky klademe důraz na vhodné sladění mechanismů účinku jednotlivých farmak a racionální práci s monitorováním hladin antiepileptik.

Léčba antiepileptiky má obecně charakter symptomatické terapie, kdy tlumíme záchvaty a příliš nepostihujeme patofyziologický podklad epilepsie. I to má svoji cenu, protože jednak záchvaty zhoršují kvalitu života, jednak nekontrolovaná epilepsie přispívá k rozvoji epileptické encefalopatie.

Ve výjimečných případech postihuje antiepileptikum i patomorfologický podklad epilepsie: příkladem takového ovlivnění je inhibice dráhy mTOR antiepileptikem vigabatrin^a, které je z tohoto důvodu antiepileptikem první volby u pacientů s tuberózní sklerózou (viz sekce 1.7.1). S rozvojem molekulární genetiky můžeme doufat, že antiepileptika budou více postihovat geneticko-biochemické procesy a regulace podmiňující rozvoj epilepsie a více se tak přiblíží kauzální terapii.

6.3.3. Včasná indikace epileptochirurgického výkonu u vhodných pacientů

Epileptická encefalopatie je progredující proces, jehož důsledky se zvyrazňují s dobou trvání nedostatečně kontrolované epilepsie. Včasná indikace vhodného pacienta k resekcčnímu epileptochirurgickému výkonu je proto zásadním krokem u dětských pacientů s farmakorezistentní fokální strukturálně podmíněnou epilepsií (Freitag a Tuxhorn, 2005). Nález generalizované interiktální epileptiformní aktivity zejména u mladších dětí nevylučuje fokální charakter epilepsie: dokladem toho jsou pacienti s ESES, u kterých byla resekcční epileptochirurgie úspěšná; pacienti s „hurdles“ měli (nesignifikantně) lepší pooperační outcome ve srovnání s kontrolami. Taktéž pacienti s multifokální lézí CNS – například pacienti s tuberózní sklerózou mají šanci na dobrý pooperační výsledek resekcční epileptochirurgie.

6.3.4. Léčit či neléčit epileptiformní abnormitu asociovanou s kognitivní dysfunkcí?

Naše výzkumné práce neodpovídají na tuto komplexní otázku, nicméně i v našich datech je (v souladu s literaturou) korelace epileptiformní aktivity s kognitivním deficitem. Epileptiformní abnormitu v EEG nacházíme cca u 5% populace. Je prokázáno, že epileptiformní abnormita může krátkodobě narušovat kognitivní funkce^b. Důkazy o dlouhodobém vlivu epileptiformních výbojů na kognici jsou nejednoznačné, protože zde existuje mnohočetný vzájemný vliv působení epileptogenní léze, záchvatů a antiepileptické medikace. Kognitivní dopad epileptiformních výbojů u asymptomatických jedinců bez záchvatů je nejasný a v těchto případech nemá být zahájena léčba antiepileptiky, protože rizika převažují nad potenciálním benefitem. (Sanchez Fernandez *et al.*, 2015).

Léčba epileptiformních výbojů (u pacientů bez záchvatů) může být oprávněná (Sanchez Fernandez *et al.*, 2015) u pacientů s kognitivním deficitem, který může být vysvětlen

^a Kromě inhibice dráhy mTOR má vigabatrin i další mechanismy účinku: vzhledem k inhibici gaba-transaminázy se jedná především o GABA-ergní antiepileptikum.

^b TCI – transitorní kognitivní porucha

epileptiformní aktivitou ^a. V takovém případě rozhodnutí o zahájení a případném pokračování léčby antiepileptiky závisí na ověření benefitu léčby pomocí opakovaných neuropsychologických vyšetření.

^a Obzvláště suprimující efekt na epileptiformní abnormitu mají valproát, lamotrigin, levetiracetam, benzodiazepiny a steroidy.

7 ZÁVĚR

... „Neboť i duch závisí na temperamentu a na stavu tělesných orgánů tak velice, že je-li možné najít nějaký prostředek, který by učinil lidi obecně moudřejšími a obratnějšími, než byli až dosud, myslím, že je třeba ho hledat v medicíně. Je pravda, že současná medicína obsahuje málo věcí tak prospěšných, ale aniž jí chci pohrdat, jsem si jist, že není nikdo, ani sami lékaři, kdo by neuznal, že všechno, co je v medicíně známo, není téměř nic ve srovnání s tím, co ještě zbývá poznat. Mohli bychom se uchránit velmi mnoha nemocí těla i ducha, a možná i slabosti stáří, kdybychom měli dostatečné znalosti o jejich příčinách a o všech lécích, které nám poskytuje příroda“ ...

René Descartes, Rozprava o metodě

Zakladatel moderní filozofie René Descartes (1649-1700) ve své pozoruhodně aktuální knize „Rozprava o metodě“ z roku 1637 (Descartes, 2016) zdůrazňuje význam myšlení pro člověka, protože „zdravý rozum“ je základním atributem lidského bytí. Vytušil ohromný rozsah problematiky chorob a patofyziologických mechanismů ovlivňujících kognitivní funkce člověka a překvapivě moderní úvahou vystihl potenciál poznání patofyziologie, které otevírá možnosti léčby.

I po téměř 400 letech tak můžeme se základními myšlenkovými postupy Réného Descarta souhlasit: užití kritického logického myšlení v medicíně, důraz na fyziologii a patofyziologii, důraz na prospěšnost pro pacienty, důraz na význam „zdravého rozumu“ a pokoru před rozsahem vědění i nevědění.

Fyziologické procesy umožňující kognici se převážně odehrávají v mozkové kůře podobně jako patofyziologické procesy podmiňující epileptické záchvaty a epilepsie. Kognitivní dysfunkce je proto často, ale ne vždy a ne ve stejné míře, komorbiditou epilepsií. Důležité je, že máme léčebné možnosti, které v řadě případů kognitivní dysfunkci omezují nebo dokonce eliminují.

Prevence rozvoje kognitivní dysfunkce u dětí s epilepsií je zásadní pro kvalitu jejich života. I pacienti s velmi těžkou farmakorezistentní epilepsií prožívají většinu svého života v období mimo záchvat, a proto, při respektu k důležitosti parametrů kompenzace epilepsie, jako je frekvence a závažnost záchvatů, lékař-epileptolog musí věnovat maximální pozornost kognitivním funkcím a celkovému psychickému stavu a vývoji svých pacientů. To se týká i dospělých s epilepsií, ale vzhledem k dynamice psychického vývoje v dětství ještě více pacientů dětských.

7.1. Addendum

Tuto práci a sonet jsem dokončoval v době epidemie COVID 19, která mimo jiné ukázala, jak důležitá je jasná a klidná mysl.

8 LITERATURA

1. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Soraas C, Berntsen A, Magnus P, *et al.* Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics* 2017; 139(5).
2. Aldenkamp AP, Arends J. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: Is the concept of “transient cognitive impairment” still valid? *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 25-34.
3. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012; 135(Pt 5): 1348-69.
4. Belohlavkova A, Jezdik P, Jahodova A, Kudr M, Benova B, Maulisova A, *et al.* Evolution of pediatric epilepsy surgery program over 2000-2017: Improvement of care? *Eur J Paediatr Neurol* 2019; 23(3): 456-65.
5. Benova B, Belohlavkova A, Jezdik P, Jahodova A, Kudr M, Komarek V, *et al.* Cognitive performance in distinct groups of children undergoing epilepsy surgery-a single-centre experience. *PeerJ* 2019; 7: e7790.
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, *et al.* Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4): 676-85.
7. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, *et al.* Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia* 2008; 49(4): 608-14.
8. Berg AT, Smith SN, Frobish D, Beckerman B, Levy SR, Testa FM, *et al.* Longitudinal assessment of adaptive behavior in infants and young children with newly diagnosed epilepsy: influences of etiology, syndrome, and seizure control. *Pediatrics* 2004; 114(3): 645-50.
9. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, *et al.* How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006; 60(1): 73-9.
10. Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, *et al.* The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011; 52(1): 158-74.
11. Bonello M, Michael BD, Solomon T. Infective Causes of Epilepsy. *Semin Neurol* 2015; 35(3): 235-44.
12. Braun KP. Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(2): 140-7.
13. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. *Principles and practice of sleep medicine* 2017.
14. Corda D, Gelisse P, Genton P, Dravet C, Baldy-Moulinier M. Incidence of drug-induced aggravation in benign epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsia* 2001; 42(6): 754-9.
15. Cox R, Hofman WF, Talamini LM. Involvement of spindles in memory consolidation is slow wave sleep-specific. *Learn Mem* 2012; 19(7): 264-7.
16. Crino PB. Focal Cortical Dysplasia. *Semin Neurol* 2015; 35(3): 201-8.
17. Cross HJ, Spoudeas H. Medical management and antiepileptic drugs in hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 2017; 58 Suppl 2: 16-21.
18. De Tiege X, Ligot N, Goldman S, Poznanski N, de Saint Martin A, Van Bogaert P. Metabolic evidence for remote inhibition in epilepsies with continuous spike-waves during sleep. *Neuroimage* 2008; 40(2): 802-10.
19. Descartes R. Rozprava o metodě: Oikoymenh; 2016.

20. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11(2): 114-26.
21. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(6): 385-407.
22. Fastenau PS, Johnson CS, Perkins SM, Byars AW, deGrauw TJ, Austin JK, *et al.* Neuropsychological status at seizure onset in children: risk factors for early cognitive deficits. *Neurology* 2009; 73(7): 526-34.
23. Fay-McClymont TB, Hrabok M, Sherman EM, Hader WJ, Connolly MB, Akdag S, *et al.* Systematic review and case series of neuropsychological functioning after epilepsy surgery in children with dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNET). *Epilepsy Behav* 2012; 23(4): 481-6.
24. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, *et al.* ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-82.
25. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017; 58(4): 531-42.
26. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4): 470-2.
27. Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005; 46(4): 561-7.
28. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014; 13(7): 710-26.
29. Howell KB, Harvey AS, Archer JS. Epileptic encephalopathy: Use and misuse of a clinically and conceptually important concept. *Epilepsia* 2016; 57(3): 343-7.
30. Chan S, Pressler R, Boyd SG, Baldeweg T, Cross JH. Does sleep benefit memory consolidation in children with focal epilepsy? *Epilepsia* 2017; 58(3): 456-66.
31. Ismail FY, Fatemi A, Johnston MV. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; 21(1): 23-48.
32. Janca R, Jezdik P, Cmejla R, Tomasek M, Worrell GA, Stead M, *et al.* Detection of interictal epileptiform discharges using signal envelope distribution modelling: application to epileptic and non-epileptic intracranial recordings. *Brain Topogr* 2015; 28(1): 172-83.
33. Janszky J, Jokeit H, Heinemann D, Schulz R, Woermann FG, Ebner A. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain* 2003; 126(Pt 9): 2043-51.
34. Jarero-Basulto JJ, Gasca-Martínez Y, Rivera-Cervantes MC, Ureña-Guerrero ME, Ferial-Velasco AI, Beas-Zarate C. Interactions Between Epilepsy and Plasticity. *Pharmaceuticals* 2018; 11(1).
35. Johnson MH. Sensitive periods in functional brain development: problems and prospects. *Dev Psychobiol* 2005; 46(3): 287-92.
36. Josephson CB, Rosenow F, Al-Shahi Salman R. Intracranial Vascular Malformations and Epilepsy. *Semin Neurol* 2015; 35(3): 223-34.
37. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2018; 59(12): 2179-93.
38. Kotagal P. Current Status of Treatments for Children with Electrical Status in Slow-Wave Sleep (ESES/CSWS). *Epilepsy Curr* 2017; 17(4): 214-6.
39. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia* 2009; 50(6): 1517-24.

40. Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, Hildebrandt M, Kolodziejczyk D, Winkler P, *et al.* Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* 2009; 50(1): 125-37.
41. Kršek P, Komárek V, Tichý M, Hájek M, Křížova H, Zámečník J. Pokroky v diagnostice detských epileptochirurgických kandidátů. *Neurologie pro praxi* 2003; 4(4): 188-92.
42. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6): 1069-77.
43. Lamberink HJ, Boshuisen K, van Rijen PC, Gosselaar PH, Braun KP. Changing profiles of pediatric epilepsy surgery candidates over time: A nationwide single-center experience from 1990 to 2011. *Epilepsia* 2015; 56(5): 717-25.
44. Li CD, Luo SQ, Tang J, Jia G, Ma ZY, Zhang YQ. Classification of hypothalamic hamartoma and prognostic factors for surgical outcome. *Acta Neurol Scand* 2014; 130(1): 18-26.
45. Marusič P. Resekční chirurgická léčba epilepsie. *Neurologie pro praxi* 2018; 19(1): 16-21.
46. Marusič P, Ošlejšková H, Brázdil M, Brožová K, Hadač J, Hovorka J, *et al.* Nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií ILAE 2017. *Neurologie pro praxi* 2018; 19(1): 32-6.
47. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016; 15(3): 304-16.
48. Novák V. Poruchy spánku a bdělosti u dětí. In: Ošlejšková H, editor. *Dětská neurologie*. Olomouc: Solen; 2015. p. 162-75.
49. Novák V, Kunčíková M. Spánek a epilepsie. *Neurologie pro praxi* 2010: 239-43.
50. Owens JA. Neurocognitive and behavioral impact of sleep disordered breathing in children. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44(5): 417-22.
51. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol* 1971; 24(3): 242-52.
52. Pearl PL. *Inherited Metabolic Epilepsies*. 1 ed: Springer Publishing Company; 2012.
53. Pina-Garza JE, Lagae L, Villanueva V, Renfroe JB, Laurenza A, Williams B, *et al.* Long-term effects of adjunctive perampanel on cognition in adolescents with partial seizures. *Epilepsy Behav* 2018; 83: 50-8.
54. Riccio CA, Sullivan JR, Cohen MJ. Introduction to Pediatric Neuropsychology. *Neuropsychological Assessment and Intervention for Childhood and Adolescent Disorders*; 2012. p. 1-13.
55. Sanchez Fernandez I, Loddenkemper T, Galanopoulou AS, Moshe SL. Should epileptiform discharges be treated? *Epilepsia* 2015; 56(10): 1492-504.
56. Sanchez Fernandez I, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare SV. Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology. *Pediatr Neurol* 2012; 47(6): 390-410.
57. Saxena A, Sampson JR. Epilepsy in Tuberous Sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments. *Semin Neurol* 2015; 35(3): 269-76.
58. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 512-21.
59. Skirrow C, Cross JH, Cormack F, Harkness W, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. Long-term intellectual outcome after temporal lobe surgery in childhood. *Neurology* 2011; 76(15): 1330-7.

60. Van Bogaert P, Aeby A, De Borchgrave V, De Cocq C, Deprez M, De Tiege X, *et al.* The epileptic syndromes with continuous spikes and waves during slow sleep: definition and management guidelines. *Acta Neurol Belg* 2006; 106(2): 52-60.
61. Varadkar S, Cross JH. Rasmussen Syndrome and Other Inflammatory Epilepsies. *Semin Neurol* 2015; 35(3): 259-68.
62. Veersema TJ, van Schooneveld MMJ, Ferrier CH, van Eijsden P, Gosselaar PH, van Rijen PC, *et al.* Cognitive functioning after epilepsy surgery in children with mild malformation of cortical development and focal cortical dysplasia. *Epilepsy Behav* 2019; 94: 209-15.
63. Walker MC. Hippocampal Sclerosis: Causes and Prevention. *Semin Neurol* 2015; 35(03): 193-200.
64. Weckhuysen S, Marsan E, Lambrecq V, Marchal C, Morin-Brureau M, An-Gourfinkel I, *et al.* Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2016; 57(6): 994-1003.
65. Zhang B, McDaniel SS, Rensing NR, Wong M. Vigabatrin inhibits seizures and mTOR pathway activation in a mouse model of tuberous sclerosis complex. *PLoS One* 2013; 8(2): e57445.

9 SEZNAM PŘÍLOH

9.1. Seznam publikací

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace
 - a) s impact factorem

Novak, V., A. Maulisova, P. Jezdik, B. Benova, A. Belohlavkova, P. Liby, M. Tichy, P. Krsek (2019). "Generalized quasiperiodic epileptiform activity in sleep is associated with cognitive impairment in children with drug-resistant focal lesional epilepsy." *Epilepsia* 60(11): 2263-2276.

IF= 5,562 (2018) ^a

Maulisova, A., B. Korman, G. Rey, B. Bernal, M. Duchowny, M. Niederlova, P. Krsek, **V. Novak** (2016). "Atypical language representation in children with intractable temporal lobe epilepsy." *Epilepsy Behav* 58: 91-96.

IF= 2,631

Benova, B., A. Belohlavkova, P. Jezdik, A. Jahodova, M. Kudr, V. Komarek, **V. Novak**, P. Liby, R. Lesko, M. Tichy, M. Kyncl, J. Zamecnik, P. Krsek, A. Maulisova (2019). "Cognitive performance in distinct groups of children undergoing epilepsy surgery-a single-centre experience." *PeerJ* 7: e7790.

IF=2,353 (2018) ^a

^a IF pro rok 2019 nebyl v době psaní této práce ještě znám, uveden IF za rok 2018

b) bez IF

- Novak V., Maulisova A., Jezdik P., Komarek V., Krsek P., Generalized Epileptiform activity in Sleep Disrupts Cognitive Functions in Children with Intractable Extratemporal Epilepsy, 12th European Congress on Epileptology Prague, Czech Republic 11th - 15th September, 2016, *Epilepsia*, 57(Suppl. 2):6–225, 2016 doi: 10.1111/epi.13609
(abstrakt posteru publikovaného na 12 Evropském kongresu epileptologie v Praze, 2016)

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

a) s IF

Hybášková J., Jor O., Novák V., Matoušek P., Komínek P., Možné využití spánkové endoskopie pro zvýšení efektivity léčby (operační i neoperační) u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí, *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/113(4): 428-433

IF = 0,355

b) bez IF

- Novák V. Spánek a epilepsie *Neurologie pro praxi*. 2010;11(4):239-243.
- Novák V. Poruchy spánku a bdělosti u dětí. In: Ošlejšková H, editor. *Dětská neurologie*. Olomouc: Solen; 2015. p. 162-175.
- Hybášková J., Jor O., Novák V., Matoušek P., Komínek P., Spánková endoskopie – cílená endoskopická diagnostika u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí, *Gastroent Hepatol* 2017; 71(3): 193–198. doi:10.14735/amgh2017193
- Novák V., Kunčíková M., Nadměrná denní spavost a její léčba, *Neurol. praxi*, 2011; 12(2): 114-119

