

Příloha k přihlášce k doktorskému studiu

2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy

Titul, jméno a příjmení uchazeče:

Doktorský studijní program:

Název navrhované disertační práce: Sociální kognice u pacientů s epilepsií; nové možnosti testování a metody experimentálního ovlivnění kognitivních funkcí

Anotace disertační práce:

Úvod

Pacienti s epilepsií mají sníženou kvalitu života nejen v důsledku primárního onemocnění, které je provázeno četnými záchvaty, ale i vlivem dalších neuropsychiatrických komorbidit jako jsou deprese, úzkosti či narušení kognitivních funkcí. (1)

Mezi kognitivní funkce patří i sociální kognice - soubor mentálních dovedností, které podmiňují schopnost sociální interakce. Součástí konceptu sociální kognice je Theory of Mind (ToM) - neboli teorie mysli. Jde o schopnost posuzovat mentální stav jiných lidí na základě vyhodnocování a předvídání jejich chování a emocí. Má složku kognitivní, zaměřenou na konání a předvídání chování druhých, a afektivní, která zahrnuje vnímání emocí druhých osob a empatii. ToM je narušená nejen u pacientů s epilepsií, ale i u dalších diagnóz z pomezí neurologie a psychiatrie jako jsou schizofrenie, bipolární porucha a poruchy autistického spektra či demence. (2), (3), (4), (5)

Narušení sociální kognice je dobře známé u pacientů s fokální epilepsií, jako je například temporální či frontální epilepsie. U pacientů s extra-temporální nebo generalizovanou epilepsií dosud není publikováno mnoho studií a jejich výsledky se často rozcházejí. (6), (13)

Samostatnou skupinu tvoří pacienti po epileptochirurgických operacích, kde publikace zaměřené na sociální kognici nenašly signifikantní zhoršení sledovaných funkcí oproti testování před operací (7). Hlavním nedostatkem těchto longitudinálních sledování je krátké sledovací období, obvykle jeden rok po operaci. Studie, které by mapovaly sociální kognici dlouhodobě, např. 10 let po operaci v literatuře zcela chybí.

Jednou z terapeutických možností ovlivnění sociální kognice a dalších neuropsychiatrických komorbidit u pacientů s epilepsií jsou techniky mindfulness - meditačních cvičení. Mindfulness, neboli všímavost je druh meditace zaměřený na vnímání přítomnosti neodsuzujícím způsobem. Napomáhá vybudování emoční rovnováhy, rozptýlení od silných emocí a ruminací, přispívá ke snížení stresu, anxiety a tím i celkovému tzv. well-being. Psychické nepohodlí je zároveň u mnoha pacientů silným spouštěčem záchvatů, a proto je jeho odstranění důležitou součástí komplexní terapie u pacientů s epilepsií. (8)

Díky technikám fMRI již máme i důkazy pro pozitivní vliv mindfulness na zvýšení funkční konektivity či perfuze v některých oblastech mozkové kůry u pacientů s různou tíží kognitivního postižení od subj. kognitivního deficitu až po manifestní Alzheimerovu nemoc. (9)

Podle dostupné literatury byly techniky mindfulness zkoušeny i u pacientů s epilepsií, kde statisticky signifikantně snížili počet záchvatů, depresi a zlepšili kognitivní výkon pacientů. (10, 11).

Největší limitací studií s mindfulness je těžce kvantifikovatelný subjektivní prožitek každého pacienta a nesprávné či nedostatečné provedení meditačních cvičení a jejich opakování.

Proto jsme si pro naši studii zvolili meditační headband MUSE. MUSE je neinvazivní mindfulness čelenka, která snímá EEG aktivitu pomocí 5 elektrod a v reálném čase pomocí aplikace v chytrém telefonu dává pacientovi feedback, zda skutečně medituje/relaxuje. Jedná se tedy o vedenou meditaci. Program je doplněn o systém pozitivního učení, za každou vteřinu, kterou pacient zvládne relaxovat, dostane odměnu a může tak sledovat vlastní pokroky. Výhodou MUSE zařízení je uniformita meditačních cvičení a možnost zpětné vazby, která zaručí objektivní zhodnocení meditace mezi pacienty. MUSE jako prostředek pro vedenou meditaci obstál pro klinický výzkum. (12)

Jednou z možných příčin inkongruence výsledků u studií zaměřených na sociální kognici u pacientů s epilepsií může být i způsob testování sociální kognice. Testy, které se běžně užívají (faux-pas test, false-belief test, reading the mind in the eyes test, či strange stories test) jsou založeny na mluveném slovu nebo čtení příběhů, některé jsou příliš dlouhé a mohou vykazovat falešnou pozitivitu u pacientů s poruchou pozornosti, některé byly vytvořené pro dětskou populaci, nebo nezobrazují situace ze skutečného života. (4) Proto jsme se rozhodli použít Edinburgh social cognition test (ESCOT), který je složen z krátkých animací z běžného života, které jsou následovány sérií otázek. Hodnotí i jiné aspekty sociální kognice než je ToM - interpersonální a intrapersonální sociální normy, které jsou nedílnou součástí sociální interakce.

Cíle práce

- 1) vyšetření sociální kognice pomocí nové experimentální neuropsychologické baterie u pacientů s fokální a generalizovanou epilepsií, srovnání výkonu pacientů s epilepsií se zdravými kontrolami (sledování vlivu typu epilepsie, lateralizace epileptogenní zóny atd.)
- 2) longitudinální sledování sociální kognice u pacientů po epileptochirurgickém výkonu (oddálené testování po 10 a více letech)
- 3) použití mindfulness EEG neurofeedback vedené meditace (MUSE) a zhodnocení jejího efektu na záchvaty, neuropsychiatrické komorbidity a kognitivní funkce u pacientů s epilepsií, porovnání pacientů s generalizovanou a fokální epilepsií

Hypotézy

- 1) Pacienti s fokální i generalizovanou epilepsií budou selhávat v testech sociální kognice oproti zdravým kontrolám.
- 2) Sociální kognice v oddáleném longitudinálním sledování pacientů po epileptochirurgickém výkonu bude stabilní.
- 3) Předpokládáme snížení počtu záchvatů, zlepšení kvality života, snížení deprese a tím i zlepšení sociální kognice a sociálních dovedností, dále posílení koncentrace, učení a paměti po mindfulness intervenci.

Metodika výzkumu

Do studie budou zahrnuti pacienti sledováni v Centru pro záchvatová onemocnění FN Motol. Pomocí nové baterie plánujeme vyšetřit dvacet pacientů s fokální epilepsií (deset temporálních a deset frontálních) a dvacet pacientů s idiopatickou generalizovanou epilepsií. Zároveň otestujeme již odoperované pacienty 7 a více let po operaci původní testovací baterií (předpokládáme minimálně deset pacientů). Předkládaný projekt navazuje na již fungující experimentální testování sociální kognice u pacientů v epileptochirurgickém programu.

Ze souboru otestovaného novou experimentální baterií bude vybráno k intervenci vedenou meditací deset pacientů (pět s fokální a pět s generalizovanou epilepsií). Použijeme mindfulness meditační praxi po dobu 3 měsíců dvakrát týdně. Experimentální neuropsychologické testování proběhne před a po intervenci. Tento projekt již byl schválen etickou komisí FN Motol.

Testování bude probíhat formou dotazníků a experimentálních neuropsychologických testů zaměřených na kognitivní a afektivní teorii mysli, intrapersonální a interpersonální sociální normy - ESCOT - Edinburgh social cognition test (Baksh et al.), odečítání emocí z výrazu tváře - FER - Facial emotion recognition a standardní neuropsychologická baterie. Bude probíhat v spolupráci s Neurologickou klinikou 2. LF UK a FN Motol. Součástí vyšetření je i NDDI-e dotazník (deprese u pacientů s epilepsií) a QOLIE 10.

Statistické zpracování bude provedeno statistikem s erudicí v oboru medicíny.

Testování a nábor pacientů, žádost o finanční grantovou podporu – 1,5 roku, tvorba publikačních výstupů, prezentace dat na tuzemských a zahraničních konferencích – 1,5 roku – celková doba trvání projektu – 3 roky.

Ze zdrojů kliniky byly zakoupeny dva přístroje MUSE, zahájení projektu je tedy možné okamžitě, bez dlouhé prodlevy.

Použitá literatura

1. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2016 Jan;15(1):106-15. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00225-2. Epub 2015 Nov 6. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2016 Jan;15(1):28. PMID: 26549780.
2. Brüne M. "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull.* 2005 Jan;31(1):21-42. doi: 10.1093/schbul/sbi002. Epub 2005 Feb 16. PMID: 15888423.
3. Le Bouc R, Lenfant P, Delbeuck X, Ravasi L, Lebert F, Semah F, Pasquier F. My belief or yours? Differential theory of mind deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain.* 2012 Oct;135(Pt 10):3026-38. doi: 10.1093/brain/aws237. PMID: 23065791.
4. Baksh RA, Abrahams S, Bertlich M, Cameron R, Jany S, Dorrian T, Baron-Cohen S, Allison C, Smith P, MacPherson SE, Auyeung B. Social cognition in adults with autism spectrum disorders: Validation of the Edinburgh Social Cognition Test (ESCoT). *Clin Neuropsychol.* 2021 Oct;35(7):1275-1293. doi: 10.1080/13854046.2020.1737236. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32189564.
5. Stewart E, Catroppa C, Lah S. Theory of Mind in Patients with Epilepsy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2016 Mar;26(1):3-24. doi: 10.1007/s11065-015-9313-x. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26797753.
6. Morou N, Papaliagkas V, Markouli E, Karagianni M, Nazlidou E, Spilioti M, Afrantou T, Kimiskidis VK, Foroglou N, Kosmidis MH. Theory of Mind impairment in focal versus generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018 Nov;88:244-250. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.09.026. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30317058.
7. Amlerova J, Cavanna AE, Bradac O, Javurkova A, Raudenska J, Marusic P. Emotion recognition and social cognition in temporal lobe epilepsy and the effect of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* 2014 Jul;36:86-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.05.001. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24892754.
8. Kanner AM. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Curr.* 2006;6(5):141-146. doi:10.1111/j.1535-7511.2006.00125.x
9. Russell-Williams J, Jaroudi W, Perich T, Hoscheidt S, El Haj M, Moustafa AA. Mindfulness and meditation: treating cognitive impairment and reducing stress in dementia. *Rev Neurosci.* 2018 Sep 25;29(7):791-804. doi: 10.1515/revneuro-2017-0066. PMID: 29466242.
10. Tang V, Poon WS, Kwan P. Mindfulness-based therapy for drug-resistant epilepsy: An assessor-blinded randomized trial. *Neurology.* 2015 Sep 29;85(13):1100-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000001967. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26333801.
11. Wood K, Lawrence M, Jani B, Simpson R, Mercer SW. Mindfulness-based interventions in epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol.* 2017 Mar 20;17(1):52. doi: 10.1186/s12883-017-0832-3. PMID: 28320349; PMCID: PMC5360054.
12. Ratti, E., Waninger, S., Berka, C., Ruffini, G., & Verma, A. (2017). Comparison of medical and consumer wireless EEG systems for use in clinical trials. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00398>
13. Guida M, Caciagli L, Cosottini M, Bonuccelli U, Fornai F, Giorgi FS. Social cognition in idiopathic generalized epilepsies and potential neuroanatomical correlates. *Epilepsy Behav.* 2019 Nov;100(Pt B):106118. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.01.003. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30824176.

Souhlas navrhovaného školitele vykonávat tuto funkci:

Tituly, jméno a příjmení školitele:.

Pracoviště (včetně adresy):

Uvažované krytí výzkumu:

Datum:

Podpis uchazeče:

Podpis školitele: