Anna Marcinkowska

Zastosowanie traktografii i oceny neuropsychologicznej u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem guzowatym

Rozprawa doktorska napisana pod kierunkiem:
Promotor prof. dr hab. Edyty Szurowskiej
Promotor pomocniczej dr Agaty Zdun-Ryżewskiej

Gdańsk, 2021

MEDICAL UNIVERSITY OF GDAŃSK

Anna Marcinkowska

Application of tractography and neuropsychological assessment in adult patients with tuberous sclerosis

PhD thesis under the supervision of:

Edyta Szurowska, PhD, MD

Agata Zdun-Ryżewska, PhD

Gdańsk, 2021

Podziękowania

Pragnę wyrazić wdzięczność i szacunek tym wszystkim, bez pomocy i wsparcia których praca ta nie mogłaby powstać. W szczególności dziękuję: Pani Profesor Edycie Szurowskiej, promotor tej pracy. Dziękuję Pani Profesor Dębskiej – Ślizień, za umożliwienie mi pracy naukowej w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, gdzie miałam możliwość uczestniczenia w zintegrowanej opiece nad osobami ze stwardnieniem guzowatym.

Pragnę też podziękować Pani Doktor Agnieszce Tarasewicz, Pani Doktor Agnieszce Sabisz, Pani Doktor Agacie Zdun – Ryżewskiej oraz Pani Doktor Beacie Rutkowskiej za wszelką pomoc podczas badań, analizy rezultatów oraz pisaniu tej pracy. Chciałabym podkreślić, że niniejsza rozprawa doktorska jest wynikiem pracy zespołowej i bez pomocy i udziału wielu innych osób nie mogłaby zostać pomyślnie ukończona. Dlatego dziękuję wszystkim, których nie wymieniłam, a z którymi współpracowałam przy tym temacie.

Spis treści

Streszczenie 3
Abstract 5
I WSTĘP 7
1.Stwardnienie guzowate 7
1.1.Historia badań nad TSC 8
1.2.Etiologia i patogeneza 12
1.3.Zmiany w układzie nerwowym 14
1.4.Objawy neurologiczne – padaczka i napady zgięciowe 20
2.Zaburzenia neuropsychiatryczne w stwardnieniu guzowatym 24
2.1.Etiologia 24
2.2.Charakterystyka zaburzeń 31
2.3.Lista kontrolna TAND (TAND Checklist) 42
3. Zaburzenia funkcji poznawczych u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem guzowatym 46
4.Wykorzystanie techniki obrazowania tensora dyfuzji rezonansu magnetycznego w stwardnieniu guzowatym 53
II BADANIA WŁASNE 65
1. Cele pracy 65
Szczegółowe cele badawcze obejmują: 65
2. Hipotezy badawcze 65
3. Materiał i metody 66
3.1.Materiał pracy 66
3.2.Metody 70
4. Zastosowane metody analizy statystycznej 76
III WYNIKI 77
1. Dane psychologiczne 77
1.1.Kwestionariusz TAND 77
1.2. Wyniki skali lęku i depresji 81
1.3. Wyniki badania neuropsychologicznego 82
2. Wyniki analiz neuroobrazowych 88

2.1. Wyniki analiz włókien istoty białej 88
2.2. Wyniki analiz guzów korowo – podkorowych 93
3. Wyniki korelacji danych demograficznych i poznawczych z danymi neuroobrazowymi 94
IV DYSKUSJA 102
Podsumowanie 115
Bibliografia 118
Spis tabel 139
Spis rycin 141

Streszczenie

Cel: Celem niniejszej pracy była ocena funkcjonowania poznawczego (funkcji wykonawczych, uwagi, pamięci oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych) osób dorosłych ze stwardnieniem guzowatym (ang. *tuberous sclerosis complex*, TSC) w normie intelektualnej, bez i z padaczką w wywiadzie oraz korelacja charakterystyki funkcjonowania poznawczego z obrazem połączeń strukturalnych istoty białej, przedstawionym na podstawie traktografii rezonansu magnetycznego.

Metoda: Badanie obejmowało trzy grupy badane (1) ze stwardnieniem guzowatym i padaczką (EpiTSC; n=18; średni wiek=32,39±8,34; liczba lat edukacji=13,94±1,80), (2) ze stwardnieniem guzowatym bez napadów padaczkowych w wywiadzie (NEpiTSC; n=19; średni wiek=34,26±12,79; liczba lat edukacji=14,84±1,74) oraz (3) zdrowej grupy porównawczej (n=37; średni wiek=33,81±11,48; liczba lat edukacji=14,70±2,79). We wszystkich grupach przeprowadzono ocenę neuropsychologiczną za pomocą następujących metod: Kalifornijski Test Uczenia się Językowego, Próby Fluencji Słownej (semantycznej i fonemicznej), Test Figury Złożonej Rey'a, Test Łączenia Punktów (części A i B), Lista Kontrolna TAND (zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych ze stwardnieniem guzowatym), Szpitalną Skalę Lęku i Depresji. Badanie neuroobrazowe rezonansu magnetycznego wykonano aparatem Philips Achieva 3T (Best, Holandia), które obejmowało ocenę struktur mózgowia, zmian związanych ze stwardnieniem guzowatym oraz ocenę połączeń istoty białej przy wykorzystaniu obrazowania tensora dyfuzji. Analizy obejmowały wyznaczenie parametrów obrazowania tensora dyfuzji dla 20 włókien pozornie niezmienionej istoty białej oraz wyznaczenie objętości mózgowia, a także zmian patologicznych związanych z TSC.

Wyniki: W grupie NEpiTSC, w porównaniu do grupy osób zdrowych, dominują deficyty funkcji wykonawczych oraz pamięci werbalnej. U chorych z grupy EpiTSC deficyty neuropsychologiczne wskazują na głębsze zaburzenia uwagi oraz uczenia się materiału werbalnego. W obu grupach ze stwardnieniem guzowatym w obrębie pozornie niezmienionej istoty białej obecne są zmiany mikrostrukturalne. Wskaźniki świadczące o nieprawidłowościach mieliny i aksonów były wyższe w grupie chorych z padaczką we włóknach łączących oddalone od siebie poszczególne płaty mózgu. Zaobserwowano brak istotnych korelacji między wskaźnikami objętości guzów a wynikami prób neuropsychologicznych. W grupie EpiTSC najbardziej czułym na zmiany mikrostrukturalne testem neuropsychologicznym okazał się być Kalifornijski

Test Uczenia się Językowego. Zaobserwowano silny związek między parametrem dyfuzyjności promieniowej a wykonaniem testów pamięci werbalnej. Wskaźnik średniej dyfuzyjności korelował dodatnio z testem funkcji wzrokowo-przestrzennych. W grupie chorych ze współwystępującą padaczką ze wszystkich miar neuropsychologicznych jedynie miary uwagi oraz pamięci operacyjnej korelowały ze wskaźnikami objętości guzów.

Wnioski: Jest to pierwsze badanie porównujące obie grupy chorych między sobą uwzględniające występowanie napadów padaczkowych. U chorych ze stwardnieniem guzowatym i padaczką deficyty neuropsychologiczne mają bardziej globalny obraz. **Istniejące zaburzenia w funkcjonowaniu poznawczym chorych bez padaczki mają charakter deficytów głównie w systemie wykonawczym.** Zmiany mikrostrukturalne w obu grupach chorych świadczą o uszkodzeniu zarówno w obrębie mieliny jak i aksonów. W grupie EpiTSC mają one większe nasilenie. Struktura mieliny związana jest z funkcjami uwagi oraz pamięci, kierunkowość włókien istoty białej ze zdolnością przetwarzania informacji oraz próbami uwagi. U chorych bez padaczki wskaźnik uszkodzenia aksonów jest bardziej czuły na występowanie zaburzeń uczenia się niż w grupie chorych ze współwystępującą epilepsją. Istnieje konieczność analizowania zarówno deficytów poznawczych, jak i zaburzeń neuroanatomicznych występujących u wysokofunkcjonujących chorych z TSC, odrębnie dla osób z padaczką i bez. U chorych ze stwardnieniem guzowatym można zidentyfikować zarówno ogniskowe, jak też rozległe nieprawidłowości anatomiczne i histologiczne w zakresie struktur mózgowia. W konsekwencji istniejące regionalne zaburzenia morfometryczne mózgu współwystępujące ze zmianami migracyjnymi są związane z powstawaniem zaburzeń neuropsychologicznych.

Słowa kluczowe: stwardnienie guzowate, funkcjonowanie poznawcze, obrazowanie tensora dyfuzji, połączenia strukturalne istoty białej

Abstract

Aim: The aim of this study was to assess the cognitive functioning (executive functions, attention, memory and visual-spatial functions) of adults with tuberous sclerosis complex (TSC) with normal intellectual abilities, without and with a history of epilepsy, and to correlate the characteristics of cognitive functioning with the image of white matter structural connections, presented on the basis of magnetic resonance imaging.

Method: The study included three studied groups (1) with tuberous sclerosis and epilepsy (EpiTSC; n=18; mean age=32.39±8.34; years of education=13.94±1,80), (2) with tuberous sclerosis without epilepsy (NEpiTSC; n=19; mean age=34.26±12.79; years of education=14.84±1.74) and (3) healthy controls (n=37; mean age=33.81±11.48; years of education=14.70±2.79). Neuropsychological assessments were performed in all groups using the following methods: California Verbal Learning Test, Verbal Fluency Test (semantic and phonemic), Rey's Complex Figure Test, Trial Making Test (Parts A and B), TAND Checklist (Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders), the Hospital Scale of Anxiety and Depression Magnetic resonance neuroimaging was performed with the Philips Achieva 3T sacanner (Best, Netherlands), which included the assessment of brain structures, changes related to tuberous sclerosis, and the assessment of white matter connections using diffusion tensor imaging. The analyzes included the determination of diffusion tensor imaging parameters for 20 normal appearing white matter fibers and the determination of the brain volume as well as TSC-related pathological changes.

Results: In the NEpiTSC group, compared to the group of healthy people, dominated deficits in executive functions and verbal memory. In patients from the EpiTSC group, neuropsychological deficits indicate a deeper disturbance in attention and verbal learning. In both groups with tuberous sclerosis, microstructural changes are present within the normal appearing white matter. The indicators of myelin and axon abnormalities were higher in the group of epileptic patients in the fibers connecting distinct lobes of the brain. There was no significant correlation between tumor volume measures and the results of neuropsychological tests. In the EpiTSC group, the Californian Language Learning Test turned out to be the neuropsychological test that was most sensitive to microstructural changes. A strong relationship was observed between the parameter of radial diffusivity and the performance of verbal memory tests. The average diffusivity parameter correlated positively with the visual-spatial function

test. In the group of patients with comorbid epilepsy, among all neuropsychological measures, only the measures of attention and working memory correlated with the tumor volume measures

Conclusions: This is the first study comparing both TSC groups with each other, taking into account the occurrence of seizures. In patients with tuberous sclerosis complex and epilepsy, neuropsychological deficits have more global characteristic. **The existing cognitive disturbances in patients without epilepsy are present mainly in the executive system.** Microstructural changes in both groups of patients indicate damage of both myelin and axons. They are more severe in the EpiTSC group. The structure of myelin is related to the functions of attention and memory, the directionality of white matter fibers with information processing and attention attempts. In patients without epilepsy, the axonal damage index is more sensitive to the occurrence of learning difficulties than in the group of patients with coexisting epilepsy. There is a need to analyze both cognitive deficits and neuroanatomical disorders occurring in highly functional TSC patients, separately for people with and without epilepsy. In patients with tuberous sclerosis complex, both focal and extensive anatomical and histological abnormalities of the brain structures can be identified. As a consequence, the existing regional morphometric brain disorders coexisting with migration changes are associated with the development of neuropsychological disorders.

Key words: tuberous sclerosis complex, cognitive functioning, diffusion tensor imaging, white matter structural connections

I WSTĘP

1.Stwardnienie guzowate

Stwardnienie guzowate (*Tuberous Sclerosis Complex*, TSC), znane jako zespół Bourneville'a-Pringle'a, jest chorobą genetyczną zaliczaną do tzw. fakomatoz (zespołów nerwowo-skórnych; dysplazji ektomezodermalnych). Jest drugą co do częstości, po nerwiakowłókniakowatości typu 1, chorobą skórno-nerwową. Związane z jej przebiegiem jest powstawanie łagodnych zmian nowotworowych, m.in. w nerkach, sercu, gałkach ocznych, płucach, na skórze oraz w mózgowiu (Henske, Jóźwiak, Kingswood i in., 2016). TSC występuje we wszystkich grupach etnicznych, a jego wskaźniki nie różnią się w zależności od płci (Henske i in., 2016). Obecnie częstość występowania TSC szacuje się na około 1 przypadek na 6000 urodzeń żywych (Raznahan i in., 2006). Szacuje się, że na całym świecie na TSC choruje około 2 miliony osób, w tym w Polsce liczba chorych to ponad 6000. TSC jest dziedziczone w sposób autosomalny dominujący, przy czym około 66% przypadków to nowe mutacje, a tylko jedna trzecia jest odziedziczona (Zaroff i Isaacs, 2005). Za występowanie objawów chorobowych odpowiedzialne są mutacje dwóch genów TSC1 na chromosomie 9q34 (kodujący białko hamartynę) i TSC2 na chromosomie 16p13 (kodujący białko tuberynę) (Roach, 2016). Białka te biorą udział w regulacji wzrostu, proliferacji i różnicowania komórek (Gipson i Johnston, 2017). Ostatnie badania pokazują, że mutacja genu TSC2 wiąże się z cięższym przebiegiem choroby, np. głęboką niepełnosprawnością umysłową, cięższą postacią padaczki oraz większą liczbą nieprawidłowości mózgowia, zarówno w istocie szarej, jak i białej. Z powodu szerokiego spektrum objawów klinicznych choroby, wiele przypadków pozostaje nierozpoznanych (Prather i de Vries, 2004). Obraz kliniczny nasilenia poszczególnych objawów różni się znacząco pomiędzy chorymi, nawet w obrębie jednej rodziny. Jest to przyczyną dużych trudności w diagnostyce stwardnienia guzowatego (Lyczkowski i in., 2007). Stwardnienie guzowate jest chorobą przewleką, leczenie trwa wiele lat, a wielu chorych wymaga w życiu codziennym pomocy innych osób. Wszyscy pacjenci z TSC, w związku z różnymi wyzwaniami, jakie są im stawiane, przez chorobę charakteryzują się obniżoną jakość życia, zwłaszcza w obszarze psychospołecznym (Amin i in., 2019). Jakość życia dzieci z TSC jest niższa niż dzieci cierpiących na astmę, cukrzycę, raka czy chorobę zapalną jelit (Amin i in., 2019). U dorosłych

pacjentów z TSC ciężkość przebiegu padaczki jest jednym z głównych czynników znacząco obniżających jakość życia (Tritton i in., 2019).

Zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC (*Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders*, TAND) należą do kategorii zaburzeń najczęściej występujących, a jednocześnie niewystarczająco dokładnie zbadanych. Przyczynia się to do dużego zainteresowania badaniami nad mechanizmami patogenetycznymi leżącymi u podstaw neuropsychiatrycznych objawów osób z TSC. Natomiast wciąż pozostaje niejasny prawdziwy związek między wynikami neuroobrazowania a fenotypem neuropsychiatrycznym TSC. Ponadto w literaturze dominują opisy przypadków z ciężkim obrazem klinicznym, głębokim nasileniem objawów, co przyczyniło się do wytworzenia się stereotypu chorego ze stwardnieniem guzowatym, jako osoby z niepełnosprawnością intelektualną. Należy jednak pamiętać, że około 40% chorych posiada prawidłowy iloraz inteligencji, funkcjonuje samodzielnie w społeczeństwie, uczy się, studiuje lub pracuje. Jest to jednak grupa stosunkowo najmniej poznana od strony naukowej.

Pomimo dużego zainteresowania badaniami dotyczącymi TSC w ciągu ostatnich dwóch dziesięcioleci, nadal istnieją luki w pełnym zrozumieniu funkcjonowania osób z TSC i procesów neuropatologicznych leżących u podstaw tego zaburzenia. Dotychczasowe badania wskazują, że głównymi czynnikami ryzyka rozwoju deficytów poznawczych, zaburzeń ze spektrum autyzmu i innych zaburzeń neuropsychiatrycznych w TSC jest obecność napadów zgięciowych we wczesnym dzieciństwie, lekoopornej padaczki oraz mutacji w genie TSC2. Pomimo wszystkich odkrytych już powiązań, związek między TAND a cechami neuroanatomicznymi TSC nie jest nadal dobrze poznany.

1.1.Historia badań nad TSC

Autorstwo pierwszego opisu chorego ze stwardnieniem guzowatym przypisuje się von Recklinghausenowi, który w 1862 roku wykonał badanie sekcyjne dziecka zmarłego zaraz po urodzeniu z powodu guzów serca (Gómez, 1995). W opisie przypadku stwierdził również liczne guzy na powierzchni mózgu chorego. Sam termin stwardnienie guzowate pochodzi natomiast od opisanych przez francuskiego neurologa Désiré-Magloire Bourneville'a litych zmian w obrębie zakrętów mózgu u 3-letniej, niepełnosprawnej intelektualnie, cierpiącej na padaczkę pacjentki. Zmiany te opisywał jako *sclérose tubéreuse des circonvolution cérébrales*, ponadto uważał

je za bezpośrednią przyczynę powstawania drgawek u chorej. Sekcja zwłok dziewczynki wykazała również zmiany na skórze, włókniaki na karku oraz guzy obu nerek (Boruneville, 1880). Przełom XIX i XX wieku przyniosły kolejne opisy dzieci z TSC; przypadki te łączyła obecność guzów w mózgu, padaczka oraz opóźnienie rozwoju psychoruchowego (Bourneville i Brissaud, 1881, 1900; Fowler i Carnegie Dickson, 1910). Pierwsze opisy choroby dotyczyły małych dzieci, dlatego objawów neurologicznych nie wiązano ze zmianami skórnymi. Dopiero w 1890 roku szkocki dermatolog, John James Pringle, przedstawił opis 25-letniej kobiety z niepełnosprawnością intelektualną, zmianami skórnymi rąk i nóg oraz charakterystyczną, grudkową wysypką na twarzy, dostrzegł on związek zmian w układzie nerwowym w TSC ze zmianami skórnymi (Pringle, 1890).

Dwudziesty wiek przyniósł początek badań nad patologicznym charakterem zmian w obrębie mózgowia. W 1901 roku Pellizzi podkreślał dysplastyczną postać tych zmian: nieuporządkowaną architekturą korową, obecność niedojrzałych komórek, heterotopię korową i nieprawidłową mielinizację (Pellizzi, 1901). W 1905 roku Perusini opublikował wyniki dokładnej analizy mikroskopowej guzów korowych, wraz z rysunkami nietypowych neuronów, obszarami hipomielinizacji i guzków podwyściółkowych. Obserwował on związek zmian mózgowych, nerkowych, sercowych i skórnych u pacjentów z TSC (Perusini, 1905).

Joseph Kirpicznik zwrócił uwagę na genetyczny charakter choroby w 1910, opisał on przypadek jedno- i dwujajowych bliźniąt, a także jednej rodziny, w której przypadki choroby występowały w trzech pokoleniach (Kirpicznik, 1910). Z kolei w 1913 roku Hermann Berg, jako jeden z pierwszych, oficjalnie uznał TSC za chorobę dziedziczną, analizując zachorowania w dwóch i trzech generacjach rodzin (Berg, 1913).

Początkowo stwardnienie guzowate było wykrywane pośmiertnie, ze względu na brak jasnych kryteriów rozpoznania. Dopiero w 1908 roku niemiecki lekarz Heinrich Vogt ustalił kryteria diagnostyczne stwardnienia guzowatego, bezspornie potwierdzając związek zmian skórnych na twarzy z neurologicznymi następstwami guzów korowych (Vogt, 1908). Triada Vogta obejmowała: padaczkę, niepełnosprawność intelektualną (wówczas idiotyzm) i naczyniakowłókniaki twarzy (wówczas *adenoma sebaceum*). Obecnie wiadomo, że objawy składające się na klasyczną triadę występują jedynie u około 29% pacjentów z TSC, natomiast u 6% nie stwierdza się żadnego z tych objawów. W 1988 roku Manuel Rodríguez Gomez (Gomez, 1988) opublikował nowe

wytyczne, których zmodyfikowana wersja obowiązuje do dziś. Aktualne kryteria diagnostyczne znajdują się w tabeli 1.

Już w 1914 r. Schuster opisał pacjenta z *adenoma sebaceum* i epilepsją, o prawidłowej inteligencji (Schuster, 1914). Zaproponowano wówczas, by taki niepełny fenotyp choroby określać jako postać poronną TSC albo *forme fruste* (Jay, 1999). W 1932 r. MacDonald Critchley i Charles J.C. Earl opisali 29 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym przebywających w ośrodkach psychiatrycznych. Zaobserwowali u badanych charakterystyczne zachowania, takie jak: ruchy rąk, dziwne postawy ciała i powtarzanie wykonywanych czynności (stereotypie ruchowe) – obecnie określane jako zachowania autystyczne. Było to 11 lat przed wprowadzeniem przez Leo Kannera pojęcia autyzmu (Critchley i Earl, 1932). Dalsze badania na populacji 71 chorych ze stwardnieniem guzowatym przeprowadzone w 1967 r. przez J.C. Lagosa i M.R. Gómeza, wykazały, że 38% chorych ma prawidłowy iloraz inteligencji (Lagos i Gómez, 1967). Zostały opisane również przypadki rodzin, w których kolejne pokolenia przejawiały fenotyp choroby bez padaczki oraz niepełnosprawności intelektualnej (Fryer i in., 1987).

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne stwardnienia guzowatego (TSC) według International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group

A.Kryteria diagnostyczne TSC – genetyczne
Identyfikacja patogennych mutacji w genie TSC1 lub TSC2 w tzw. *normal tissue* wystarcza do podjęcia pewnego rozpoznania. Patogenna mutacja oznacza mutację, która inaktywuje funkcję białek TSC1 i TSC2 (np. *out-of-frame indel* lub *nonsense mutation*), uniemożliwia syntezę kodowanych przez nie białek (np. *large genomic deletion*) lub jest wynikiem tzw. punktowej mutacji (*missense mutation*), której wpływ na funkcję białek ustalono na podstawie testów czynnościowych. (Od 10 do 15% pacjentów z TSC nie ma mutacji stwierdzanych konwencjonalnymi testami genetycznymi. Prawidłowe rezultaty badań genetycznych nie wykluczają rozpoznania TSC ani też nie mają wpływu na stosowanie kryteriów klinicznych do diagnozowania TSC.)
B. Kryteria diagnostyczne TSC - kliniczne duże
1. Plamki odbarwieniowe (≥3, przynajmniej 5-mm średnicy)
2. Naczyniakowłókniaki twarzy (angiofibroma) (≥3) lub włókniaki płaskie okolicy czołowej
3. Włókniaki okołopaznokciowe (≥2)
4. Ogniska skóry szagrynowej (znamiona z tkanki łącznej)
5. Mnogie hamartoma siatkówki
6. Dysplazje kory mózgowej (włączając guzki korowe i promieniste linie migracji)
7. Guzki podwyściołkowe (*subependymal nodules*, SEN)

8. Podwyściołkowy gwiaździak olbrzymiokomórkowy (*subependymal giant cell astrocytoma*, SEGA). 9. Mięśniak prążkowanokomórkowy serca (*rhabdomyoma*) 10. Limfangioleiomiomatoza (*lymphangioleiomyomatosis*, LAM) 11. Naczyniakomięśniakotłuszczaki (*angiomyolipomas*, AMLs) (≥ 2) w różnych narządach: nerki, wątroba kombinacja (LAM i AMLs) bez innych cech TSC nie spełnia kryteriów diagnozy pewnej.
C. Kryteria diagnostyczne TSC - kliniczne małe 1. Zmiany skórne typu „confetti” 2. Ubytki w szkliwie zębowym (>3) 3. Włókniaki w jamie ustnej (≥ 2) 4. Plamy achromatyczne siatkówki 5. Liczne torbiele nerkowe (*multiple renal cysts*) 6. Nienerkowe hamartoma (*nonrenal hamartomas*).
Pewne rozpoznanie: występowanie dwóch objawów dużych lub jednego dużego i dwóch i więcej małych. Rozpoznanie możliwe: występowanie jednego dużego lub dwóch lub więcej małych.

Polskie pionierskie badania nad epidemiologią chorych ze stwardnieniem guzowatym przeprowadził w latach 60. XX wieku profesor Jacek Zaremba. Oszacował on występowanie choroby na podstawie liczby pacjentów z TSC przebywających w instytucjach opiekuńczych dla osób z niepełnosprawnością intelektualną oraz obliczył wskaźnik w populacji Polski. W 1968 roku częstość choroby szacował na 1:23 000 (Zaremba, 1968).

Początki badań nad obrazowaniem zmian neuropatologicznych w stwardnieniu guzowatym rozpoczęły się w 1924 roku, kiedy Marcus odkrył charakterystyczne dla TSC zmiany, tj. wewnątrzczaszkowe zwapnienia widoczne na radiogramie (Dickerson, 1945). Dalszy rozwój technik neuroobrazowych, w tym wynaleziona w 1972 roku tomografia komputerowa (TK, ang. *Computed Tomography*) pozwoliły na coraz dokładniejsze diagnozowanie zmian w obrębie mózgowia, także w przypadkach stwardnienia guzowatego (Berger i in., 1976). Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI) zostało po raz pierwszy użyte w diagnostyce TSC w 1985r. (Kandt i in., 1985), a czułość i swoistość tej techniki od początku były wyższe niż tomografii komputerowej (TK). Dwa lata później w grupie 15 chorych z TSC, MRI umożliwiło identyfikację guzków podwyściółkowych w komorach bocznych u 12 pacjentów, wizualizację dysplazji korowej u 10 osób (w związku z występowaniem guzów korowych), poszerzonych komór bocznych w 5 przypadkach i rozróżnienie podwyściółkowych gwiaździaków

olbrzymiokomórkowych od łagodnych guzków SEN (rozwiń) u jednego pacjenta (McMurdo i in., 1987). W tym samym czasie stwierdzono również, że obrazowanie MRI pozwala na prognozowanie ciężkości klinicznego przebiegu choroby (padaczki i opóźnienia rozwoju). Badanie na 25 pacjentach wykazało korelacje pomiędzy istniejącymi deficytami funkcjonalnymi i liczbą guzów korowych. W przeciwieństwie do MRI, w tomografii komputerowej nie stwierdzono takiej zależności, chociaż zauważono jej większą skuteczność w wykrywaniu zwapniałych zmian w mózgowiu (Roach, Williams i Laster, 1987). Badania z 1995r. wykazały przydatność sekwencji FLAIR (ang. *fluid attenuated inversion recovery*) w wykrywaniu małych guzów, TK zwłaszcza podkorowych w porównaniu do standardowego obrazowania w sekwencji T2-zależnej (Maeda i in., 1995; Takanashi i in., 1995).

1.2.Etiologia i patogeneza

Początek XXI wieku przyniósł wiele prac dotyczących patogenezy nowotworzenia w TSC (Castro i in., 2003; Jóźwiak i in., 2005; Zhang i in., 2003).

Z wystąpieniem choroby związana jest mutacja jednego z dwóch genów: genu TSC1 kodującego białko hamartynę, lub genu TSC2 kodującego białko tuberynę. Dokładniejszą charakterystykę genów TSC 1 i TSC2 przedstawiono w tabeli 2. Białka te tworzą kompleks hamujący aktywność szlaku mTOR (mTOR – *mammalian target of rapamycine*), regulując w ten sposób fosforylację kinazy białkowej S6 (S6K). Dotychczas prowadzone badania dowodzą, że tuberyna wykazuje aktywność GTPazy, przez co hamuje należące do rodziny Ras białka G, tj.: Rap1, Rab2 i Rheb (Castro i in., 2003). Z kolei aktywacja S6K przez Rheb zależna jest od rapamycyny (Tee i in., 2003; Van Slegtenhorst i in., 1998; Zhang i in., 2003). Rheb odgrywa istotną rolę w przechodzeniu komórki z fazy G0 do G1, a tuberyna i hamartyna regulują cykl komórkowy. Nieaktywny kompleks tuberyna–hamartyna powoduje aktywację szlaku mTOR, fosforylację S6K i inaktywację białka wiążącego czynnik zapoczątkowujący translację oraz uwalnianie 4E (4E-BP1). Kaskada ta umożliwia połączenie się podjednostek rybosomalnych 40S i 60S oraz innych czynników translacyjnych z mRNA i rozpoczęcie procesu translacji (Govindarajan i in., 2005; Jóźwiak, 2006; Jóźwiak i in., 2005). Nie jest to jedyna droga prowadząca do powstawania guzów w TSC. W niektórych guzach typowo występujących w stwardnieniu guzowatym, jak i w guzach mózgu typu SEGA, rzadko lub niemal nigdy nie wykrywa się utraty

heterozygotyczności. Najnowsze badania wskazują na to, że brak aktywacji kompleksu tuberyna–hamartyna może być spowodowany tylko poprzez podwójną mutację któregoś z kodujących te białka genów (McEneaney i Tee, 2019; Nathan i in., 2017).

*Tabela 2. Charakterystyka genów TSC1 i TSC2 (za:*Curatolo, Bombardieri i Jóźwiak i in., 2008)*)*

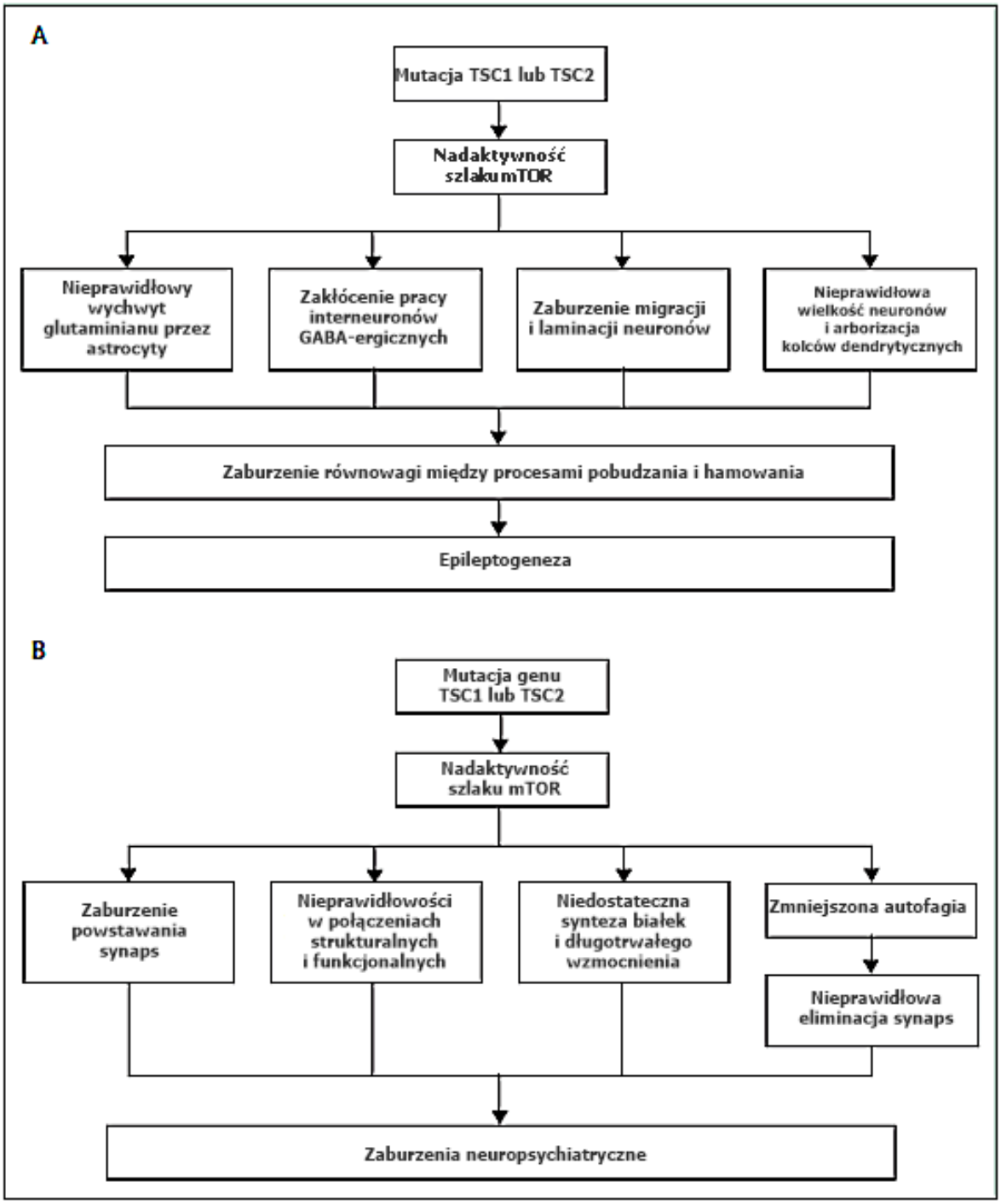
Cecha	TSC1	TSC2
Lokalizacja na chromosomie	9q34	16p13.3
Wielkość	55kb	44kb
Białko	Hamartyna	Tuberyna
Częstość występowania	10-15% przypadków sporadycznych	75-80% przypadków sporadycznych
Rodzaj mutacji	mała mutacja typu nonsens i małe delecje	małe mutacje zmiany sensu i delecje; możliwe duże delecje obejmujące gen PKD1
Obraz kliniczny	łagodniejszy	cięższy, wczesne ujawnienie zmian w narządach

Kolejnym ważnym zjawiskiem w patogenezie stwardnienia guzowatego jest aktywacja szlaku mTOR, czyli wzrost ekspresji VEGF (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu). Czynnik ten odgrywa kluczową rolę w waskularyzacji nowotworów, umożliwiając im wzrost i ułatwiając rozsiew. W wielu guzach w TSC, zarówno w modelach doświadczalnych, jak i w praktyce klinicznej, stwierdzono zwiększoną ekspresję VEGF (El-Hashemite i in., 2003). Hamartyna i tuberyna są częścią kompleksu białkowego TSC, który jest odpowiedzialny za hamowanie kinazy mTOR, tzw. ssaczego celu rapamycyny 1 (mTORC1). Ten kompleks (mTORC1) kontroluje i zawiaduje głównymi procesami w organizmie, w tym wzrostem komórek, proliferacją, autofagią oraz syntezą białek i lipidów (Gipson i Johnston, 2017), przez co mutacja w genach TSC1 lub TSC2 powoduje wzrost łagodnych nowotworów w wielu

narządach, w tym w mózgu, skórze, sercu, płucach i nerkach (Henske i in., 2016). Ostatnie badania pokazują, że mutacja w genie TSC2 jest związana z cięższym przebiegiem choroby (m.in.. głębszą niepełnosprawnością umysłową, cięższym przebiegiem padaczki oraz większą liczbą nieprawidłowości w obrębie mózgu w istocie szarej, jak i białej) (Bolton, Clifford, Tye, Maclean, Humphrey, Le Maréchal i in., 2015; Iris E. Overwater i in., 2016). Etiopatogenezę związaną ze szlakiem mTOR objawów neurologicznych i neuropsychiatrycznych przedstawiono na rycinie 1.

1.3.Zmiany w układzie nerwowym

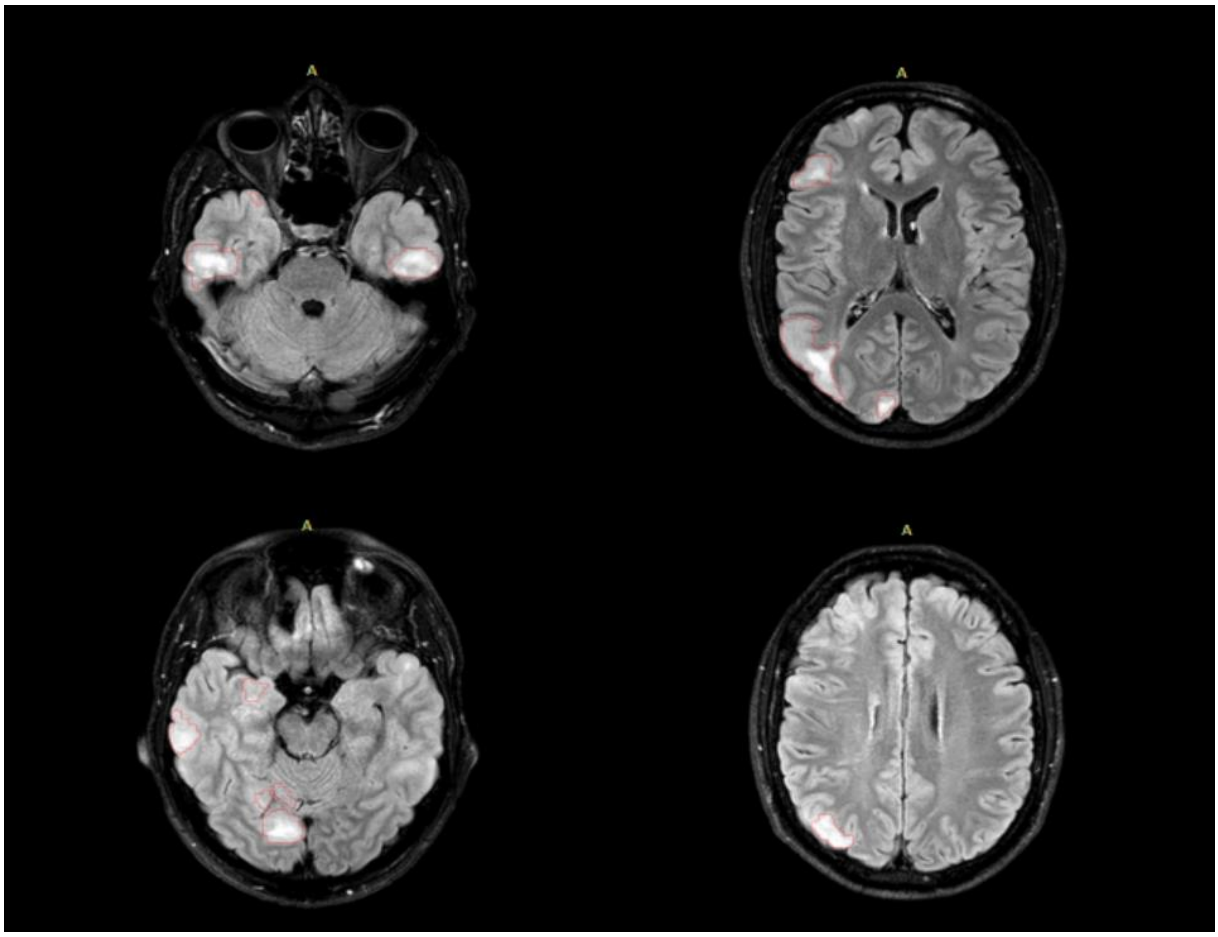
TSC jest chorobą, w której dochodzi do zaburzenia różnicowania się, proliferacji i migracji komórek we wczesnych stadiach rozwojowych (Bade-White i in., 2009). Z powodu tych wczesnych manifestacji neurologicznych, stwardnienie guzowate jest czasami klasyfikowane jako zaburzenie neurorozwojowe o podłożu genetycznym (van Karnebeek i in., 2016). Zmiany obecne w mózgowiu pacjentów z TSC wykazują typowe cechy histopatologiczne, w tym zmienioną architekturę regionalną, nieprawidłową morfologię komórkową i nadmierną liczbę astrocytów. Anomalie neuronalne występują u 80-95% osób z TSC i obejmują guzki korowe i podkorowe, podwyściółkowe guzki okołokomorowe, gwiaździaki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe oraz pasma promieniste w istocie białej. Podstawowa patogeneza stwardnienia guzowatego musi zawierać logiczne wyjaśnienie zmiany identyfikowalnych na zewnątrz, jak i w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.



Ryc. 1. Schematyczne przedstawienie potencjalnych ról nadmiernej aktywacji szlaków mTOR w powstawaniu neurologiczne i neuropsychiatrycznych objawów stwardnienia guzowatego (A) Nadaktywacja szlaku mTOR może zaburzać równowagę między pobudzeniem neuronalnym a hamowaniem, prowadząc do epileptogenezy. (B) Nadaktywacja szlaku mTOR może zmienić synaptogenezę i przycinanie synaptyczne, połączenia strukturalne i funkcjonalne długotrwałe wzmocnienie synaptyczne, prowadząc do zwiększonej podatności na powstawanie deficytów neuropsychologicznych (za: Curatolo i Bombardieri, 2008).

1.3.1.Guzy korowo-podkorowe

Guzy korowo-podkorowe mogą występować w obrębie całego mózgu i można je opisać jako obszary dezorganizacji korowej w postaci ubogo zmielinizowanych hamartii. Charakteryzują się utratą prawidłowej, 6-warstwowej budowy typowej dla kory mózgu. Obejmują one głównie korę mózgową i leżącą u jej podstaw istotę białą. Zmiany te są często liczne, różnią się wielkością i lokalizacją między poszczególnymi chorymi. Liczba guzów korowo-podkorowych waha się u poszczególnych chorych od ani jednej do więcej niż 40, ponadto zakres ich wielkości rozciąga się od milimetrów do kilku centymetrów (Gupta i in., 2012). Powstają w życiu płodowym w wyniku zaburzenia proliferacji neuronów między 7 a 12 tygodniem ciąży (Barkovich, Kuzniecky, Jackson, Guerrini i Dobyns, 2005). Wykrywane są już w badaniach MRI u płodów w 20-26 tygodniu ciąży (Khanna i in., 2005; Prabowo i in., 2013). Histologicznie guzki korowo-podkorowe mają utkanie neuronalne i glejowe, z obecnością komórek dysplastycznych (Calcagnotto i in., 2005; Marcotte i in., 2012; Mühlebner i in., 2016; Scholl i in., 2017). Protonowa spektroskopia guzów wykazuje obniżony poziom nacetylasparaginianu (NAA) i wzrost mio-inozytolu. Uważa się, że ten pierwszy odzwierciedla zmniejszenie liczby neuronów, oraz że zwiększenie mioinozytolu może być spowodowane glejozą lub obecnością niedojrzałych neuronów (Matsuo i in., 2007; Mizuno i in., 2000). Nie obserwuje się ich transformacji w nowotwory złośliwe, natomiast podkreślana jest dynamika rozwoju zmian, mająca związek z mielinizacją (Curatolo, Bombardieri, Verdecchia i Seri, 2005; Lee i in., 2003). Liczba i lokalizacja guzków korowych wiązana jest zazwyczaj z występowaniem objawów neuropsychiatrycznych (Holmes i in., 2007). Lokalizacja w okolicy ciemieniowo-potylicznej wpływa na cięższy przebieg padaczki i cięższe postaci upośledzenia rozwoju (Paolo Curatolo i in., 2002; Holmes i in., 2007). Wiadomo, że napady padaczkowe są generowane w guzkach korowych lub w ich sąsiedztwie (Cusmai i in., 1990), a skuteczna resekcja guzków powoduje częściową redukcję napadów (Chu-Shore i in., 2010; Weiner i in., 2006). Rycina 2 przedstawiają guzy korowo-podkorowe na obrazach rezonansu magnetycznego.

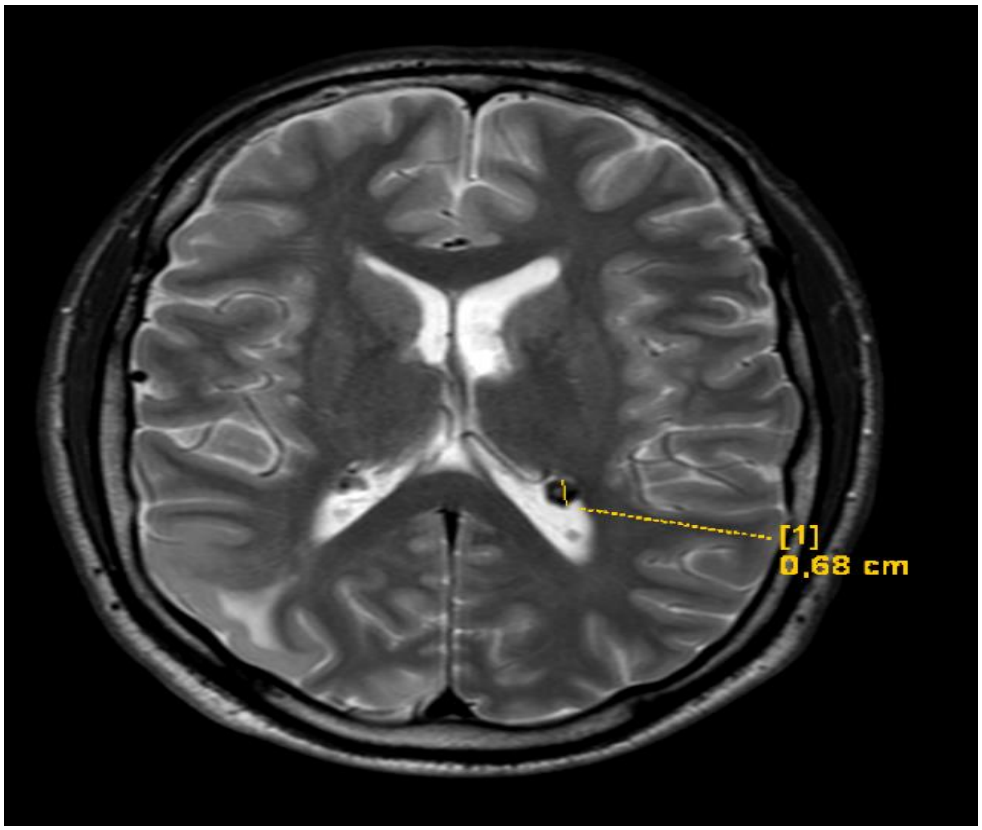


Ryc. 2 Guzy korowo-podkorowe przedstawione w płaszczyźnie poprzecznej wykazujące sygnał hiperintensywny w sekwencji FLAIR, oznaczono czerwonym obrysem.

1.3.2. Podwyściółkowe guzki okołokomorowe

Podwyściółkowe guzki okołokomorowe (ang. *subependymal (heterotopic) nodules,* SEN) są zmianami typu hamartoma, które zwykle znajdują się wzdłuż zewnętrznych ścian komór bocznych. Zmiany te, stwierdzane w badaniu TK mózgu (obecne są u około 90% pacjentów), często są liczne i na ogół małe (1 cm lub mniej), a większość z nich ulega zwapnieniu. Okołokomorowe guzki podwyściółkowe powstają w życiu płodowym. Jedynak u dzieci poniżej 2 roku życia, ze względu na brak uwapnienia ich wykrywalność jest niższa i wynosi około 80%. Mnogie guzki podwyściółkowe o typowej lokalizacji uważane są przez niektórych autorów za patognomoniczne dla stwardnienia guzowatego. Guzki SEN zwykle przez długi okres obserwacji nie powodują istotnych objawów klinicznych. Nie stwierdzono także istotnej korelacji pomiędzy liczbą guzków podwyściółkowych a nasileniem padaczki lub opóźnieniem rozwoju psychoruchowego. Wraz z wprowadzeniem do diagnostyki

mózgu badania MRI wzrosła wykrywalność niezwapniałych podwyściółkowych guzków okołokomorowych. Zwapniałe guzki są jednak lepiej widoczne w badaniu TK. Zmianę typu SEN przedstawiono na rycinie 3.

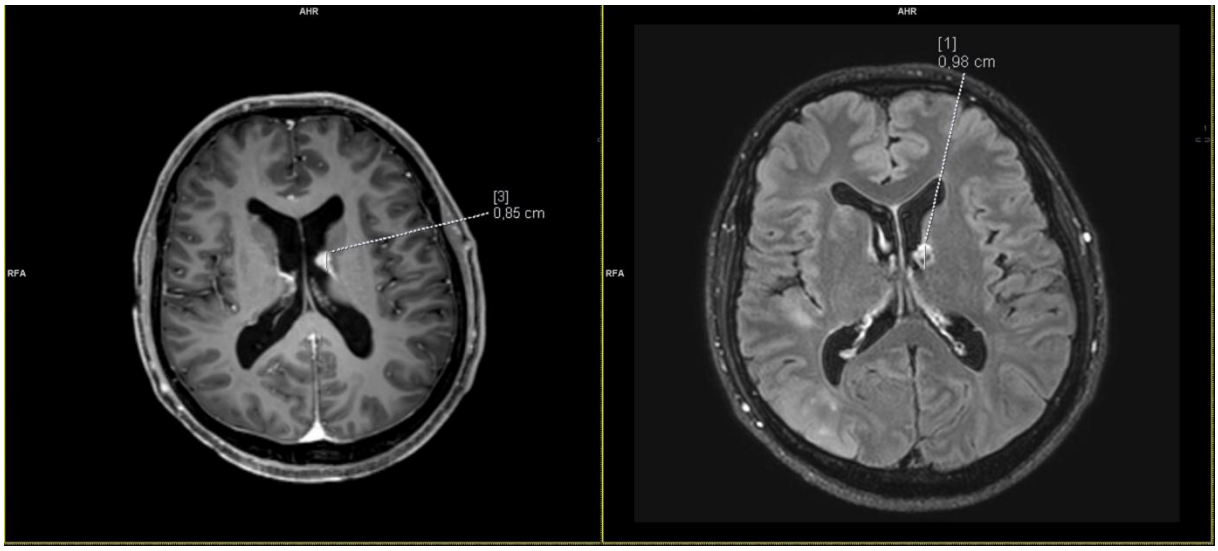


Ryc. 3 Podwyściółkowy guzek okołokomorowy w płaszczyźnie poprzecznej w sekwencji T2-zależnej oznaczony [1]

1.3.3. Gwiaździaki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe

Większość SEN ulega zwapnieniu, jednak niektóre z nich mogą przekształcić się w gwiaździaki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe (ang. *subependymal giant cell astrocytoma,* SEGA) (Firat i in., 2006). Zmiany typu SEGA występują u mniejszości (6-25%) osób z TSC, ale stanowią ważne potencjalne ryzyko pogorszenia stanu chorego oraz potencjalną przyczynę zgonu. Histologicznie SEGA oraz SEN są identyczne (Cotter, 2020), odróżnia je umiejscowienie (SEGA – w głowie jądra ogoniastego, w sąsiedztwie otworu międzykomorowego Monro) oraz skłonność do szybkiego wzrostu. W badaniu MRI SEGA mogą wychwytywać kontrast gadolinowy (Gupta i in., 2012). Największe ryzyko na pojawienie się SEGA przypada na okres pierwszych

dwóch dekad życia. Guz ten wpuklając się do komór bocznych mózgu w okolicy otworu Monro i utrudniając przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego, może prowadzić do stopniowego rozwoju wodogłowia. Wraz z nim mogą pojawić się u pacjentów objawy kliniczne w postaci zmienionego stanu psychicznego i behawioralnego, nasilone bóle głowy i utrata wzroku, co w konsekwencji daje objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, takie jak wymioty, śpiączkę, stazę na dnie oka, śpiączkę i może doprowadzić do śmierci. Guzy te występują statystycznie częściej u chorych z mutacjami genu TSC2 (Chan, Calder, Lawson, Mowat i Kennedy, 2018; Jansen i in., 2019). Na rycinie 4 przedstawiono gwiaździaki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe w obrazach rezonansu magnetycznego.

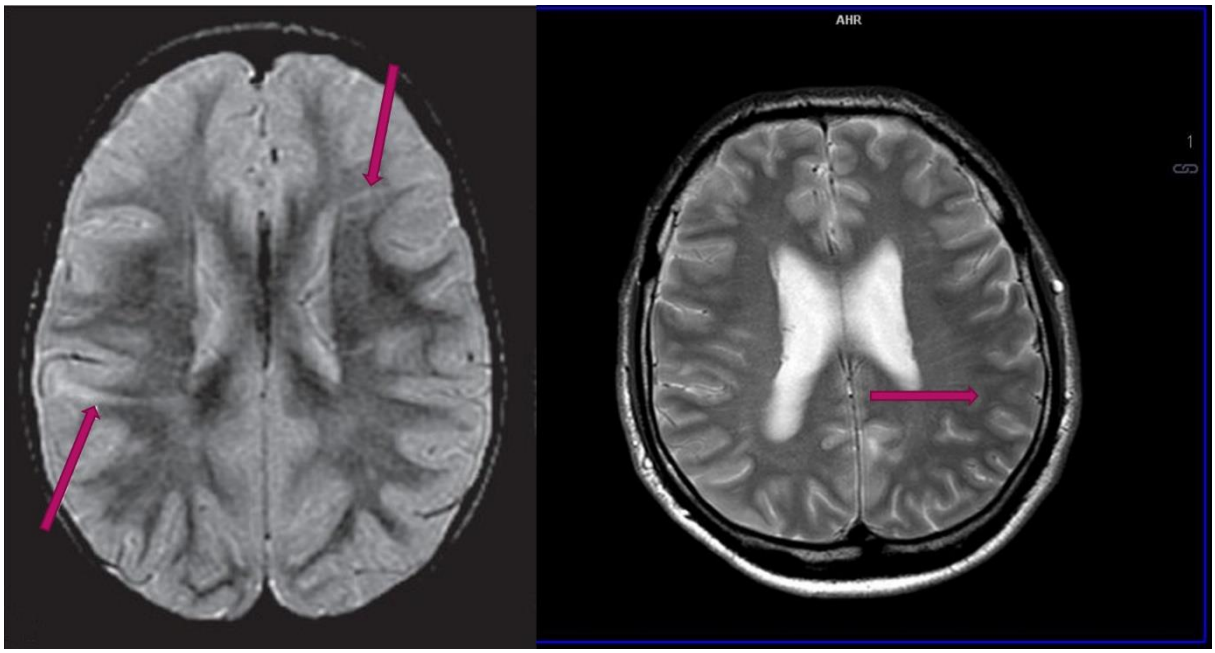


Ryc. 4. Na rycinach oznaczono gwiaździaki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe [3] i [1] w płaszczyźnie poprzecznej w sekwencji FLAIR u pacjentów leczonych z inhibitorami m-TOR

1.3.4. Malformacje istoty białej

Kolejnym rodzajem zmian występującym u chorych z TSC są anomalie istoty białej, które przejawiają się w postaci sporadycznych promienistych pasm, linii migracyjnych (*radial migration lines*, RML) rozciągających się od komór bocznych w kierunku kory. Są obecne u około 80% chorych i odzwierciedlają heterotropowe neuronalne i glejowe elementy, które zostały zatrzymane podczas migracji (Braffman i in., 1992). W TK zwykle zmiany te nie są widoczne, jednak MRI pozwala na ich zobrazowanie. W obrazach MRI mają charakterystykę sygnału podobną do guzków

korowych o niskim sygnale w obrazach T1-zależnych i podwyższonym w obrazach T2-zależnych. Podobnie jak w przypadku guzków korowo-podkorowych zmiany te najlepiej uwidacznia sekwencja FLAIR. Zmiany te rzadko ulegają wzmocnieniu (Bernauer, 1999; Braffman i in., 1992). Istnieją również wyraźne dowody na to, że u chorych z TSC zachodzi nieprawidłowa mielinizacja w podkorowej istocie białej (Luat i in., 2007; Makki i in., 2007). Analiza tkanki istoty białej mózgowia wykazała, że guzki i otaczająca je istota biała wykazują zaburzenie laminacji korowej, obecność neuronów dysplastycznych i komórek olbrzymich, a także hipomielinizację (Mühlebner i in., 2016; Ruppe i in., 2014). Badania immunochemiczne i histologiczne przeprowadzone przez Ruppe i współpracowników (2014) jako jedne z pierwszych potwierdziły nieprawidłowe połączenia neuronalne u pacjentów z TSC w tkance otaczającej guz. Pasma promieniste przedstawiono na rycinie 5.



Ryc. 5. Promieniste pasma linii migracyjnych przedstawiono w płaszczyźnie poprzecznej w sekwencji FLAIR (po lewej) i T2-zależnej (po prawej)

1.4.Objawy neurologiczne – padaczka i napady zgięciowe

Powikłania neurologiczne występują u 85% pacjentów z TSC. Objawy kliniczne w postaci padaczki, opóźnienia rozwoju psychoruchowego, zaburzeń zachowania i zaburzeń ze spektrum autyzmu są wynikiem m.in. strukturalnych zmian w mózgu

(Curatolo i in., 1991). Najczęstszym objawem neurologicznym u pacjentów z TSC jest padaczka. Nie znalazła się ona w najnowszych kryteriach diagnostycznych z uwagi na jej niespecyficzny charakter . Występuje ona u 60-90% pacjentów (Chu-Shore i in., 2010; Cross, 2005; Webb i in., 1991). Padaczka dotyczy ponad 90% dzieci z TSC przed 14 roku życia, ze szczytem występowania w pierwszym roku życia. Napady mogą mieć charakter ogniskowy, wieloogniskowy, napadów zgięciowych (*infantile spasms,* IS) lub kombinacji tych lub innych rodzajów napadów. Napady zgięciowe to rodzaj napadu padaczkowego, podtyp skurczów padaczkowych występujących w pierwszym roku życia, które często występują jako część zespołu elektroklinicznego, zespołu Westa. Napady ogniskowe mogą być izolowane lub mogą z nimi współwystępować napady zgięciowe. Częstość występowania napadów zgięciowych w TSC jest niezwykle wysoka i wynosi około 30% (Chu-Shore i in., 2010; Osborne i in., 2010). U około 5% dzieci ze stwardnieniem guzowatym skurcze utrzymują się lub rozwijają po 2 roku życia, co czyni je bardzo istotnym objawem podczas stawiania rozpoznania. W przypadku obecności mnogich guzów korowo-podkorowych, będących potencjalnymi ogniskami napadowymi, nie jest zaskakujące, że w TSC występują napady ogniskowe lub wieloogniskowe, jednakże tak częste występowanie napadów zgięciowych nie zostało do tej pory w pełni wyjaśnione (Hsieh i in., 2013). Wczesne wystąpienie napadów jest często związane z opóźnieniem w rozwoju psychoruchowym oraz mowy, a także większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń ze spektrum autyzmu (Wang i in., 2017) i może prowadzić do rozwoju niepełnosprawności intelektualnej (Bolton, Clifford, Tye, Maclean, Humphrey, Le Maréchal i in., 2015). Najczęściej występujący typ napadów to: napady częściowe złożone, uogólnione toniczno-kloniczne, mioklonicze i zespół Westa, czyli tzw. napady zgięciowe. Stosunkowo najrzadziej obserwuje się napady nieświadomości (Józwiak i in., 2000). Napady padaczkowe u osób ze stwardnieniem guzowatym bardzo często są liczne i źle odpowiadają na leczenie. Sparagana i współpracownicy w obserwacji ponad 5-letniej opisywali remisje tylko u 14%, natomiast nawrót napadów wystąpił u 25% pacjentów z tej grupy (Sparagana i in., 2003). Pacjenci z trwałą remisją cechowali się prawidłowym rozwojem umysłowym, małą liczba guzów korowych i podkorowych w badaniach neuroobrazowych oraz prawidłowym zapisem elektroencefalograficznym (EEG). W pierwszym roku życia przeważają napady zgięciowe (Curatolo, Seri i in., 2001). Napady częściowe mogą wyprzedzać, współistnieć lub ewoluować w napady zgięciowe. Napady te mogą mieć bardzo

subtelny charakter w postaci grymasów twarzy, zwrotu gałek ocznych, ruchów głowy, mogą dotyczyć jednej kończyny i często nie są zauważane przez rodziców (Curatolo, Seri i in., 2001). W zapisie EEG najczęściej obserwuje się zmiany zlokalizowane: ogniskowe lub wieloogniskowe. W czasie snu wolnofalowego zmiany narastają, synchronizują się i rośnie ich amplituda. Część pacjentów z napadami zgięciowymi lub częściowymi rozwija w kolejnych miesiącach lub latach lekooporną padaczkę z wieloogniskowymi zmianami w zapisie EEG. U tych pacjentów można zaobserwować w zapisie EEG wtórną, obustronną synchronizację, wychodzącą z okolic czołowych, odpowiadającą guzkom korowym zlokalizowanym w części przyśrodkowej płatów czołowych (Seri i in., 1998).

Mechanizmy powstawania napadów padaczkowych mogą być różne. Najczęściej dochodzi do powstania nierównowagi między procesami pobudzania i hamowania. Może to być spowodowane nieprawidłowościami błonowych kanałów jonowych, receptorów neurotransmiterów, połączeń synaptycznych oraz zakłóceniami procesów na poziomie molekularnym – powstawanie nieprawidłowych sygnałów na szlakach biochemicznych (Holmes i in., 2007). Ogniska padaczkorodne u osób z TSC mogą zmieniać swą lokalizację, co ma związek z procesami dojrzewania mózgu. Różne okolice mózgu mogą być ogniskami epileptogenezy w różnym czasie. W badaniach długoterminowych morfologia napadów zmieniała się u ponad połowy pacjentów (Ohmori i in., 1998). Podkreśla to konieczność monitorowania zmian neuropatologicznych. U wielu pacjentów lokalizacja ognisk padaczkorodnych pozostaje stała, związana z obecnością dużego guzka, najczęściej w okolicy czołowo-skroniowej (Jansen, van Huffelen, Bourez-Swart i van Nieuwenhuizen, 2005). Niedobór interneuronów GABA-ergicznych tłumaczy wczesny początek i ciężki przebieg napadów padaczkowych związanych z TSC (Valencia i in., 2006; Wang i in., 2007). Potwierdza to skuteczność inhibitora GABA transaminazy – wigabatryny w leczeniu padaczki u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, która jest skuteczna u około 95% pacjentów (Curatolo, Verdecchia i in., 2001; Hancock i Osborne, 1999; Mackay i in., 2004). Skuteczność innych leków przeciwpadaczkowych w przypadku TSC jest mniejsza, niemniej jednak efektywne leczenie padaczki pozostaje najważniejszym aspektem w zapobieganiu rozwojowi encefalopatii padaczkowej (Jambaqué i in., 2000). Do tej pory najlepsze efekty w hamowaniu rozprzestrzeniania się czynności napadowej poza ogniska dysplazji korowej daje leczenie wigabatryną (Lortie i in., 2002). Część pacjentów „wyrasta” z padaczki, jednak mimo to nadal 50% pacjentów cierpi z powodu

lekooporności. W niektórych przypadkach stosuje się metody niefarmakologiczne, takie jak leczenie operacyjne lub stymulator nerwu błędnego. Szacuje się, że napady padaczkowe występują u ponad 90% dzieci z TSC przed 14 rokiem życia, ze szczytem występowania w 1 roku życia. Napady padaczkowe w TSC stanowią duże ryzyko wystąpienia zaburzeń neuropsychiatrycznych (Bolton, Clifford, Tye, Maclean, Humphrey, Le Maréchal i in., 2015).

2.Zaburzenia neuropsychiatryczne w stwardnieniu guzowatym

Opisane powyżej zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym osób ze stwardnieniem guzowatym mogą powodować występowanie padaczki, niepełnosprawności intelektualnej, deficytów poznawczych oraz zaburzeń psychiatrycznych (de Vries i in., 2005; de Vries, 2010). Wszystkie te aspekty opisywane są w literaturze łącznym mianem zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych z TSC (*TSC-assoctated neuropsychiatric disorder*, TAND) (de Vries i in., 2015). Do najczęstszych objawów neuropsychiatrycznych należą: autyzm, niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia depresyjne i lękowe, a także zaburzenia neuropsychologiczne (Jansen i in., 2008). Prawie wszystkie osoby z mutacją w genach TSC1 lub TSC2 rozwiną w ciągu swojego życia niektóre z tych objawów (Curatolo, Moavero i de Vries, 2015). Jednakże wciąż pozostaje niejasna etiologia leżąca u podstaw objawów neuropsychiatrycznych, w tym neuropsychologicznych. Najprawdopodobniej ma ona wieloczynnikowy charakter, uwzględniający geny, aspekty funkcjonalne choroby (np. epilepsja, napady zgięciowe) i czynniki strukturalne (Hsieh i in., 2016).

2.1.Etiologia

Zgodnie z literaturą największe znaczenie w patogenezie tych objawów przypisuje się napadom padaczkowym, a także objętości i lokalizacji guzków korowo-podkorowych (Jambaqué i in., 1991; Jansen i in., 2008). Niektóre badania podkreślają również istotny wpływ zmian istoty białej (np. hipomielinizacja, słaba integralność) w rozwoju objawów neuropsychologicznych i innych objawów neuropsychiatrycznych (Peters i in., 2012). Wiadomo na pewno, że obecność napadów zgięciowych, trudnej do leczenia padaczki i mutacji genu TSC2 są czynnikami zwiększonego ryzyka rozwoju zaburzeń poznawczych i zaburzeń ze spektrum autyzmu w TSC (Asato i Hardan, 2004a). Pomimo licznych badań w obszarze stwardnienia guzowatego, nadal nie udało się wytłumaczyć wszystkich związków między zaburzeniami poznawczymi a cechami neuropatologicznymi występującymi w TSC.

Opóźnienie rozwoju umysłowego występuje u około 50% pacjentów i waha się od lekkiego do głębokiego (Bolton i in., 2015). Z większym ryzkiem rozwoju cięższych postaci niepełnosprawności intelektualnej wiążą się: wczesne wystąpienie i lekooporność padaczki, mutacja na genie TSC2, większa liczba i lokalizacja guzków korowych (Raznahan i in., 2006, 2007). Zbadano szereg czynników korelujących

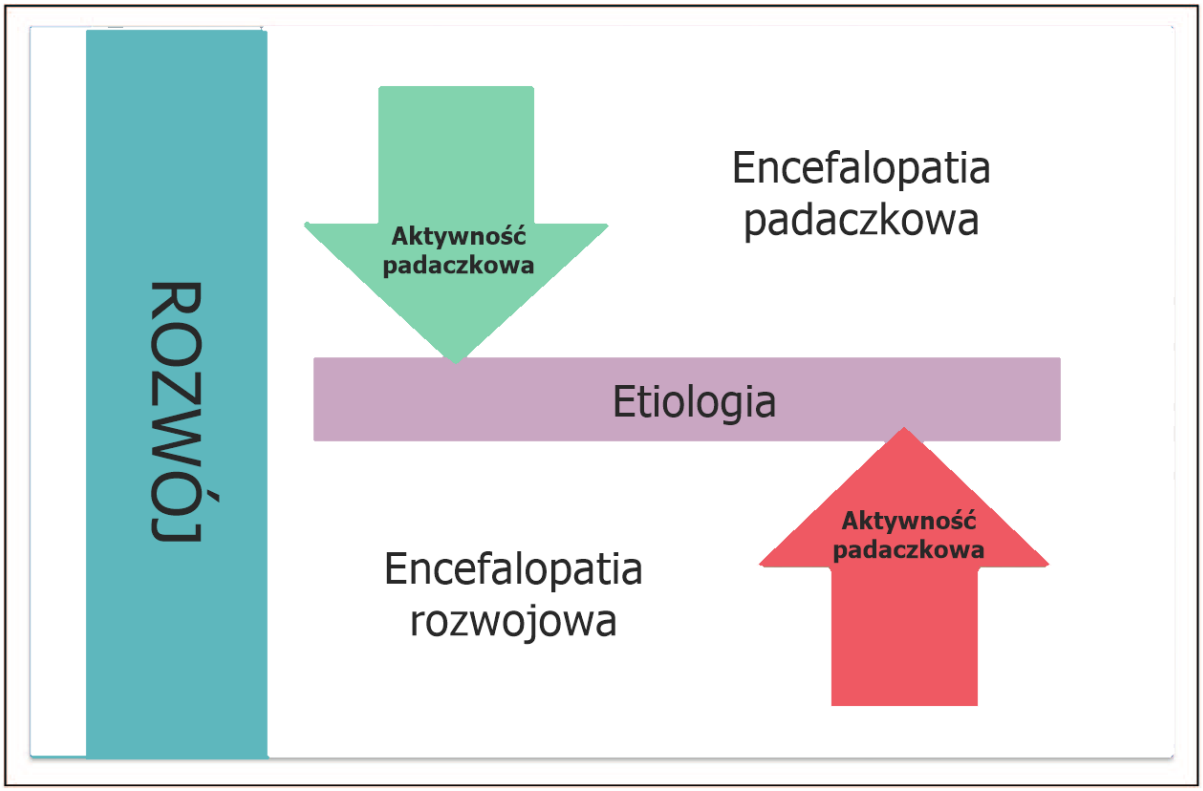
z wynikami testów ilorazu inteligencji (*intelligence quotient iQ*) w TSC. Czynniki związane z wyższym ryzykiem niepełnosprawności intelektualnej, to: większe obciążenie guzami korowo-podkorowymi (Asato i Hardan, 2004), wczesny początek napadów, a zwłaszcza napadów zgięciowych (Capal i in., 2017; Humphrey i in., 2006; O'Callaghan i in., 2004; Overwater i in., 2016; van Eeghen, Chu-Shore i in., 2012), słaba kontrola napadów (van Eeghen, Black i in., 2012) oraz stosowanie większej liczby leków przeciwpadaczkowych (van Eeghen i in., 2012).

W ostatnim kohortowym badaniu Gupta i in. (2020) przebadali 1657 dzieci z TSC. U 88% pacjentów (91% TSC2 vs. 82% TSC1) zdiagnozowano padaczkę; TSC2 korelował z epilepsją w młodszym wieku niż dwa lata (TSC2 82% vs TSC1 54%) i napadami zgięciowymi (TSC2 56% vs TSC1 27%). Częstotliwość występowania niepełnosprawności intelektualnej była wyższa, gdy współistniała z padaczką, ale wyniki wykazały brak związku genotypu z ilorazem inteligencji. Ciężka niepełnosprawność intelektualna (iloraz inteligencji mniejszy niż 50) była związana z początkiem padaczki w wieku poniżej dwóch lat, ale nie z czasem trwania padaczki. Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ang. *autism spectrum disorder*, ASD) zdiagnozowano u 23% i był on związany z padaczką, szczególnie z padaczką o początku w wieku poniżej dwóch lat, ale nie z genotypem. Z kolei zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention-deficit hiperactivity disorder*, ADHD) diagnozowane w wieku powyżej czterech lat rozpoznano u 18% i również wykazano związek z napadami padaczkowymi. U 9% chorych zdiagnozowano zaburzenia lękowe (wiek powyżej siedmiu lat), a u 6% zaburzenia lękowo-depresyjne (wiek powyżej dziewięciu lat), żaden z nich nie wykazywał związku z padaczką ani genotypem. Autorzy na podstawie uzyskanych wyników wnioskują, że padaczka wiąże się z niepełnosprawnością intelektualną. Ponadto kiedy rozpoczyna się przed ukończeniem drugiego roku życia, częstotliwość i stopień niepełnosprawności intelektualnej są znacznie wyższe. Padaczka jest również związana z zaburzeniami ze spektrum autyzmu i zaburzeniami koncentracji z nadpobudliwością ruchową, ale nie z lękiem i depresją.

Wciąż niejasne pozostają mechanizmy rozwoju objawów neuropsychiatrycznych u pacjentów z TSC z padaczką. Większość osób z głęboką niepełnosprawnością intelektualną, deficytami poznawczymi i behawioralnymi, a także ASD cierpiała na częste, poważne i uporczywe napady uogólnione w ciągu pierwszych 3 lub 4 lat życia (Capal i in., 2017; Overwater i in., 2017). Słowińska i współpracownicy (2018)

zasugerowali, że wczesne rozpoznanie TSC, przed wystąpieniem napadów zgięciowych i wprowadzenie leczenia, jest możliwe i ma fundamentalne znaczenie dla zapobiegania opóźnieniom w rozwoju umysłowym i poznawczym. Autorzy przeprowadzili przegląd retrospektywny dzieci z podejrzeniem TSC z powodu guzów serca. U 82 dzieci zdiagnozowano TSC w ciągu pierwszych 4 miesięcy życia, u których oprócz guzów serca często obserwowanymi wczesnymi objawami TSC były guzki podwyściółkowe (71%), dysplazja korowa (66%) i plamki odbarwieniowe (35%). Autorzy uznali badanie MRI głowy, badanie skóry oraz echokardiografię za najbardziej przydatne badania kliniczne dla wczesnej diagnozy TSC, która w pierwszych miesiącach życia dziecka powinna opierać się głównie na objawach klinicznych. Również według Gipson (2014) jest to kluczowe, bowiem wczesne rozpoznanie TSC przed wystąpieniem napadu jest wykonalne i staje się kluczowe w leczeniu padaczki oraz w rozwoju poznawczym dziecka. Podobne wnioski ze swoich badań wysunęli Chung i współpracownicy, którzy retrospektywnie przeanalizowali wyniki dzieci ze stwardnieniem guzowatym i stwierdzili, że te u których zdiagnozowano nieprawidłowości w EEG przed wystąpieniem napadów w późniejszych latach cechowały się lepszym rozwojem (Chung i in., 2017).

Napady zgięciowe czy epilepsja w stwardnieniu guzowatym mogą być związane z zaburzonym neurorozwojem. Napady padaczkowe stanowią samoistny czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń neuropsychiatrycznych w porównaniu z innymi przewlekłymi stanami medycznymi (Baxendale, 2018; Lee, 2010). Istnieją liczne badania na temat wpływu napadów padaczkowych (niezwiązanych z TSC) na zdolności intelektualne i poznawcze (Billard, 1999; Matthews, 1992; McAndrews i Cohn, 2012; Vogt i in., 2017).



Ryc. 6. Pojęcie encefalopatii rozwojowej i epileptycznej. Tłumienie aktywności padaczkowej (drgawki i zaburzenia EEG) (zielona strzałka) prowadzi do encefalopatii rozwojowej, w której opóźnienie rozwojowe wynika głównie z tej przyczyny. Wzrost aktywności padaczkowej (czerwona strzałka) prowadzi do encefalopatii padaczkowej, która w zależności od przyczyny powstawania napadów może dodatkowo pogorszyć funkcje poznawcze. Nasilenie opóźnienia rozwojowego (niebieski prostokąt) może się różnić w zależności od przyczyny, występować z różnym nasileniem w zależności od zmniejszenia lub zwiększenia aktywności epileptycznej (za: Trivisano i Specchio, 2020).

Mimo istnienia pewnych przesłanek, do tej pory nie udało się jednoznacznie potwierdzić, że zaburzenia neuropsychiatryczne towarzyszące stwardnieniu guzowatemu mogą być, podobnie jak inne objawy tej choroby, bezpośrednio związane z dysregulacją i nadaktywnością szlaku sygnałowego mTOR (Curatolo i in., 2015).

Lewis i współpracownicy (2004) przeprowadzili badanie korelacyjne, genotypu i czynników psychologicznego fenotypu u 98 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Uzyskane wyniki świadczą o tym, że mutacja w genie TSC2 niesie ze sobą wyższe ryzyko niepełnosprawności intelektualnej, ASD i napadów padaczkowych niż mutacja w genie TSC1. Ponadto badacze wskazują na konieczność diagnozy dorosłych pacjentów w kierunku zaburzeń depresyjnych oraz lękowych, których obecność okazała się niezwiązana z genotypem badanych osób. Podobne wyniki uzyskali Farach i in.

(2019) w badaniu, udziałem 92 dzieci z TSC. Autorzy w swoich analizach wzięli pod uwagę różne czynniki patofizjologiczne i porównali je ze znormalizowaną oceną wielu aspektów rozwoju. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzili, że posiadanie wariantu patogennego TSC2 wiązało się ze znacznie niższymi wynikami w skali wczesnej nauki Mullena w wieku 24 miesięcy, niezależnie od napadów padaczkowych. Dane te sugerują, że dziecko z mutacją w genie TSC2 jest narażone na znacznie wyższe ryzyko poważnych opóźnień rozwojowych.

Dotychczas największym multidyscyplinarnym badaniem dotyczącym stwardnienia guzowatego jest *TuberOus SClerosis registry to increase disease Awareness* (TOSCA). Ma ono na celu zwiększenie świadomości choroby, poznanie patomechanizmów i wariantów choroby. U 1000 uczestników (45,1% osób spośród wszystkich badanych) przeprowadzono testy molekularne pod kątem mutacji genetycznych. Spośród nich 197 miało mutację w genie TSC1, 644 w genie TSC2, a 144 niezidentyfikowaną mutację. Na poziomie behawioralnym mutacje TSC2 były związane ze znacznie wyższą częstością samookaleczeń niż w przypadku mutacji genu TSC1 (15,8% vs 6,3%). Na poziomie psychiatrycznym ASD w znacznie większej częstotliwości obserwowano u uczestników z TSC2 niż z mutacjami TSC1 (28,6% vs 12,2%). Występowanie ADHD, zaburzeń lękowych i depresyjnych nie różniło się istotnie między genotypami, ale obserwacja wykazała, że wszystkie trzy wykazywały wyższe częstotliwości bezwzględne w powiązaniu z TSC1 niż TSC2 (ADHD TSC1=17,6%; TSC2 = 16%, Zaburzenia lękowe TSC1 = 10,1%; TSC2 = 8,6%; Zaburzenia depresyjne TSC1 = 10%; TSC2 = 5,2%). Częstość manifestacji behawioralnych i psychiatrycznych u osób z niezidentyfikowaną mutacją wahało się między wyższymi lub niższymi niż TSC1 i TSC2. Spośród 93 uczestników z mutacją TSC1, których oceniono za pomocą testów IQ, 62 (66,7%) miało normalne zdolności intelektualne, 15 (16,1%) miało łagodną, 11 (11,8%) umiarkowaną, a 5 (5,4%) ciężką niepełnosprawność intelektualną. Żaden uczestnik nie miał głębokiej niepełnosprawności intelektualnej. Wśród 293 uczestników z mutacją TSC2, którzy zostali poddani ocenie za pomocą testów IQ, 123 (42%) miało normalne zdolności intelektualne, 75 (25,6%) łagodną, 57 (19,5%) umiarkowaną, 30 (10,2%) ciężką, a 8 (2,7%) głęboką niepełnosprawność intelektualną. Zaobserwowano znaczącą różnicę pomiędzy grupami TSC1 i TSC2 dla poziomów IQ. Trudności akademickie/szkolne występowały częściej u osób z mutacją TSC2 niż TSC1 (63,5% vs 49,2%). Więcej osób z mutacją TSC2 miało wyniki w testach neuropsychologicznych poniżej 5 percentyla

w porównaniu do tych z mutacją TSC1 (63% vs 38,8%). Natomiast wyniki IQ, zdolności akademickich i zaburzeń neuropsychologicznych osób z niezidentyfikowaną mutacją mieściły się pomiędzy wynikami osób z grup z mutacjami TSC1 i TSC2 (Kingswood i in., 2017).

Lokalizacja guzków korowych została zasugerowana jako możliwa zmienna wyjaśniająca obecność zaburzeń ze spektrum autyzmu i specyficznych zaburzeń poznawczych w TSC. W literaturze opisano również przypadki pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, u których w przeszłości występowały napady zgięciowe w dzieciństwie, a mimo to rozwinęli poziom inteligencji mieszczący się w normie (Goh i in., 2005; Zaroff i in., 2006). Znane są również przypadki pacjentów, u których mimo licznych guzków korowych nie stwierdza się objawów pozwalających na diagnozę zaburzeń ze spektrum autyzmu. Sugeruje to, że guzki korowe czy napady padaczkowe nie wyjaśniają wszystkich objawów neuropsychiatrycznych w TSC.

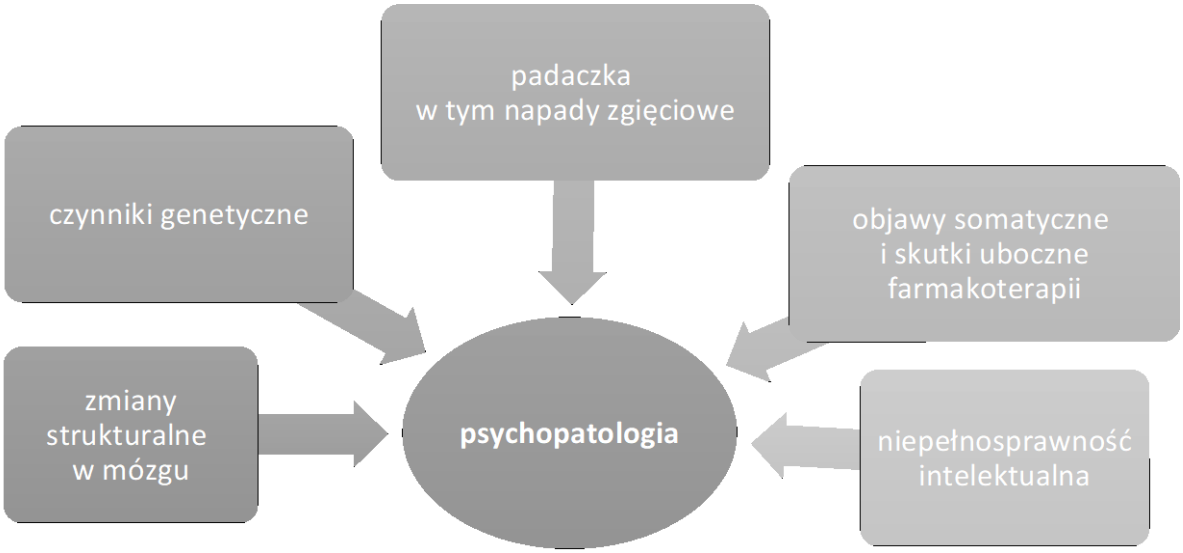
Związki uszkodzeń kory oraz niepełnosprawności intelektualnej, a także zaburzeń psychicznych i neuropsychologicznych były szeroko badane. Początkowo próbowano powiązać poszczególne lokalizacje guzków korowych ze specyficznymi wzorcami zaburzeń poznawczych (Jambaqué i in., 1991). Tego rodzaju myślenie w dużej mierze nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Shepherd i współpracownicy (1995) w swoich badaniach na dzieciach z TSC zasugerowali związek między liczbą guzków a niepełnosprawnością umysłową. W grupie badanej znajdowało się siedemdziesięciu pięciu pacjentów. Pacjenci z napadami zgięciowymi w historii choroby, mieli więcej guzów niż pacjenci, u których występowały inne rodzaje uogólnionych napadów padaczkowych. Znacznie więcej guzów stwierdzono u pacjentów z napadami drgawkowymi, które rozpoczęły się przed 1. rokiem życia. W tej grupie istotnie statystycznie częściej stwierdzano również niepełnosprawność intelektualną. Według autorów skany MR dobrze korelują z cechami klinicznymi oraz są istotne w ocenie i prognozowaniu dalszego przebiegu choroby u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Inne wymieniane w literaturze czynniki związane z niepełnosprawnością intelektualną obejmują wielkość i objętość guzków korowych (O'Callaghan i in., 2004) oraz liczbę zaangażowanych płatów (Weber i in., 2000). Kassiri i współpracownicy (2011) zbadali 24 dzieci i adolescentów z TSC. W analizach uwzględnili IQ oraz liczbę guzków, udowodnili, że istnieje ujemna korelacja między liczbą guzków korowych, a wynikiem ilorazu inteligencji. Dalsze badania pokazały jednak, że u pacjentów z ilorazem inteligencji w zakresie normy stwierdza się

powszechne strukturalne nieprawidłowości w zakresie mózgowia zwłaszcza w obrębie istoty szarej i białej (Curatolo i in., 2008). Shepherd i in. (1995) zasugerował korelację między liczbą guzków a niepełnosprawnością intelektualną. Inne proponowane przez badaczy czynniki związane z niepełnosprawnością intelektualną obejmują rozmiar i objętość guzków (F. J. O'Callaghan i in., 2004) oraz liczbę płatów z obecnymi malformacjami kory (Weber i in., 2000). Badacze kładą również nacisk na obecność padaczki lub historię napadów, a nie tylko liczbę guzków, jako czynnik ryzyka rozwoju niepełnosprawności intelektualnej i zaburzeń neuropsychologicznych (de Vries i Prather, 2007; Kaczorowska i in., 2011).

Kaczorowska i współpracownicy (2011) przeanalizowali retrospektywnie 62 dzieci z TSC pod względem liczby guzków, czasu wystąpienia napadów padaczkowych oraz opóźnienia w rozwoju psychomotorycznym. Wyniki wskazały na znaczącą korelację między młodszym wiekiem, w którym wystąpił pierwszy napad i opóźnieniem w rozwoju. Pacjenci, u których nie wystąpiły napady drgawkowe, charakteryzował prawidłowy rozwój, pomimo większej liczby guzów korowo-podkorowych, niż u osób z napadami padaczkowymi. Statystycznie istotna ujemna korelacja wystąpiła między liczbą guzów w obrębie prawego płata skroniowego i zdolnościami poznawczymi. Autorzy wnioskują, że cięższy fenotyp poznawczy związany jest z padaczką, a nie z liczbą guzów korowo-podkorowych.

Badania wykonane na modelach zwierzęcych (u gryzoni) stwardnienia guzowatego sugerują inne niż guzowe czynniki patogenezy objawów neuropsychiatrycznych. Podnosi się znaczenie zmian mikrostrukturalnych, np. zaburzenia mielinizacji, nieprawidłową architekturę połączeń neuronalnych, tworzenia i kierunku wzrostu komórek nerwowych oraz zaburzenia polaryzacji ich błony komórkowej (Choi i in., 2008a; Nie i in., 2010a; Shibata i in., 2014). Chociaż związek między nieprawidłowościami istoty białej a fenotypem neuropsychiatrycznym pozostaje niejasny istnieją pewne dowody sugerujące, że nasilenie anomalii istoty białej może być związane z cięższym fenotypem objawów TAND (Lewis i in., 2013; Peters i in., 2012). Wcześniejsze badania koncentrowały się głównie na guzach korowych, nie uwzględniając pozornie niezmienionej istoty białej (*normal-appearing white matter*, NAWM) i strukturalnych połączeń mózgu, które mogłyby wyjaśnić globalne obniżenie funkcji poznawczych i niższe IQ u osób o wysokim funkcjonowaniu z TSC w porównaniu z grupą kontrolna w dobrostanie zdrowotnym.

Czynniki psychopatologiczne w TSC przedstawione zostały na rycinie 7.



Ryc. 7 Czynniki psychopatologiczne w stwardnieniu guzowatym

Biorąc pod uwagę wyraźnie złożoną i wieloczynnikową patofizjologię zaburzeń neuropsychiatrycznych, ważne jest, aby pamiętać, że żaden z czynników, tj. rodzaj mutacji, nieprawidłowości strukturalne lub napady, nie jest konieczny lub wystarczający do przewidywania poszczególnych objawów TSC (Paolo Curatolo i in., 2010; Petrus J. de Vries i Howe, 2007; Schneider i in., 2017; Waltereit i in., 2011).

2.2.Charakterystyka zaburzeń

Osoby z TSC są znacznie bardziej narażone na ryzyko rozwoju niektórych form psychopatologii (tj. zaburzenia psychiczne, neurorozwojowe, poznawcze). Opisane powyżej wady centralnego układu nerwowego mogą powodować niepełnosprawność intelektualną, deficyty poznawcze, zaburzenia psychiczne i zachowania u pacjentów z TSC (de Vries i in., 2005; de Vries, 2010). Wszystkie te aspekty łącznie można opisać jako zaburzenia neuropsychiatryczne związane z TSC (ang. *Tuberous-sclerosis-Associated Neuropsychiatric Disorders* – TAND) (de Vries i in., 2015b). Znacząca większość osób z mutacją w genach TSC1 lub TSC2 rozwiną niektóre z tych neuropsychiatrycznych objawów w ciągu swojego życia. Badania pokazują, że każda osoba ma określone kombinacje cech TAND (Curatolo i in., 2015).

Objawy TAND można podzielić na sześć podgrup/poziomów, które mogą wystąpić niezależnie od siebie i tak powinny być oceniane. Poszczególne objawy, które

mogą pojawić się u chorych zostały podzielone na podgrupy, tj. zaburzenia rozwoju, behawioralne i afektywne, neuropsychologiczne, psychiatryczne, w funkcjonowaniu społecznym, a także niepełnosprawność intelektualna oraz trudności szkolne (Curatolo i in., 2015). Objawy występujące w poszczególnych podgrupach TAND przedstawiono w tabeli 3.

W badaniu TOSCA, w którym wzięło udział 2216 chorych z TSC (de Vries i in., 2018), mediana wieku wynosiła 13 lat (zakres, <1-71), z 1410 osobami (63,6%) w wieku poniżej 18 lat. Pewne różnice zaobserwowano w częstotliwościach występowania objawów TAND między dziećmi (w wieku ≤18 lat), oraz dorosłymi (w wieku> 18 lat). W grupie problemów behawioralnych, wskaźniki nadaktywności i impulsywności były znacząco wyższe dla dzieci niż dorosłych (odpowiednio 54,8% vs 21,4%; 46,7% vs 33.2%) natomiast wskaźniki lęku, wahania nastroju, nastroju depresyjnego, obsesji, psychozy i halucynacji znacząco częściej były zgłaszane u dorosłych niż u dzieci (odpowiednio 50,9% vs 25,8%; 40,8% vs 25,2%; 43,9% vs 8,2%; 19,2% vs 11,8%; 11,3% vs 3%; 10,3% vs 0,6%). Co ciekawe, niektóre objawy behawioralne wykazały podobne wskaźniki u dzieci i dorosłych, były to np. trudności ze snem i agresja. Na poziomie psychiatrycznym zgłaszano ASD i ADHD przy wyższych wskaźnikach u dzieci niż u dorosłych (odpowiednio 23,1% vs 16,1%; 22,4% vs 10,5%), podczas gdy objawy zaburzeń lękowych i depresyjnych były wyższe u dorosłych niż u dzieci (odpowiednio 16,8% vs 7%, 16,3% i 2,1%). Autorzy zaobserwowali brak istotnych różnic w poziomie trudności szkolnych oraz funkcjonowania neuropsychologicznego między dziećmi i dorosłymi.

2.2.1. Niepełnosprawność intelektualna

Zdolności intelektualnych pacjentów ze stwardnieniem guzowatym są przedmiotem badań od około 30 lat. Przeprowadzonych zostało wiele badań dotyczących zarówno mechanizmów, czynników genetycznych, funkcjonalnych, jak i charakterystyki występującej w tym schorzeniu niepełnosprawności intelektualnej (Bolton, Clifford, Tye, Maclean, Humphrey, Le Maréchal i in., 2015; Curatolo, 2020; Ehninger, 2013; Hunt, 1993; Raznahan i in., 2007; Tsai i Sahin, 2011; van Eeghen, Black, Pulsifer, Kwiatkowski i Thiele, 2012; Webb i in., 1991; Wong i in., 2015)

Różnego stopnia niepełnosprawność intelektualna w TSC dotyczy około 50-60% pacjentów. Badania wykazały wyższy odsetek (50-64%) niepełnosprawności

intelektualnej (IQ <70) u osób z TSC (Bolton, Clifford, Tye, Maclean, Humphrey, Le Maréchal i in., 2015; de Vries i in., 2007; Pulsifer i in., 2007; van Eeghen, Chu-Shore i in., 2012). Dane te zostały oparte głównie na obserwacjach klinicznych lub ankietach zbieranych drogą pocztową, a nie w oparciu o duże populacyjne badania. W największym dotychczas badaniu kohortowym TOSCA ocena IQ została wykonana u 885 uczestników (39,9%). Spośród nich 393 uczestników (44,4%) miało zdolności intelektualne w zakresie normy, podczas gdy łagodną, umiarkowaną ciężką i głęboką niepełnosprawność zaobserwowano odpowiednio u 28,1% (249 /885), 15,1% (134/885), 9,3% (82/885) i 3,1% (27/885) pacjentów.

Kolejną cechą TSC jest duża zmienność zdolności intelektualnych. Około 50% pacjentów posiada iloraz inteligencji podobny do ogólnej populacji, mieszczący się w zakresie normy, jednak średni wynik IQ u osób ze stwardnieniem guzowatym wydaje się nieco przesunięty w dół. W próbie epidemiologicznej przeprowadzonej u 108 pacjentów z TSC, Joinson i in. (2003) zastosowali znormalizowane testy inteligencji do porównania osób z rozpoznanym stwardnieniem guzowatym z ich zdrowym rodzeństwem. Uzyskane przez badaczy wyniki wykazały, że 56% osób uzyskało wynik IQ mieszczący się w zakresie normy. 44% pacjentów z TSC miało IQ poniżej 70 (14% łagodną do ciężkiej niepełnosprawności intelektualnej, 30% ciężką lub głęboką niepełnosprawność). Co istotne, osoby z TSC o inteligencji w zakresie normy miały istotnie statystycznie znacznie niższe IQ (94) niż ich rodzeństwo. Podobne wyniki uzyskali Tye i współpracownicy (2020) w jednym z ostatnich badań z tej dziedziny. Autorzy w dużym, podłużnym badaniu dzieci z TSC (n=122) stwierdzili, że niepełnosprawność intelektualna występowała u 57% z nich. Ponadto u osób bez niepełnosprawności intelektualnej stwierdzono istotnie statystycznie niższe średnie IQ w porównaniu do ich zdrowego rodzeństwa. Wyniki te wspierają hipotezę o określonych czynnikach genetycznych w stwardnieniu guzowatym związanych z niepełnosprawnością intelektualną. Autorzy potwierdzili również, że u pacjentów z TSC, u których zaobserwowano wolniejszy wzrost IQ od okresu niemowlęctwa do średniego dzieciństwa, napady padaczkowe wystąpiły wcześniej i miały większe nasilenie. Zdolności intelektualne w stwardnieniu guzowatym wydają się mieć rozkład bimodalny. Około 70% osób mieści się we względnie normalnym rozkład zdolności intelektualnych (krzywa Gaussa w kształcie dzwonu), z wynikami IQ w zakresie od 20 do powyżej 130. Pozostałe 30% osób z TSC ma wyniki IQ, które skupiają się w zakresie wskazującym na głęboką niepełnosprawność intelektualną (IQ<20).

Co ciekawe, nowsze badania nie powtórzyły obserwacji o rozkładzie bimodalnym IQ (Bolton, Clifford, Tye, Maclean, Humphrey, Le Maréchal i in., 2015; Kingswood i in., 2017). Może to odzwierciedlać lepszą jakość opieki, jak sugerują niektórzy specjaliści lub też może być artefaktem pomiaru.

Spójne obserwacje w literaturze TSC wskazują, że zakres zdolności intelektualnych związanych z TSC jest bardzo szeroki – od głębokiej niepełnosprawności intelektualnej do bardzo wysokiej zdolności intelektualnej. To ważna obserwacja przydatna w praktyce klinicznej. To ważna obserwacja przydatna w praktyce klinicznej. Osoby, których wynik IQ mieści się w zakresie głębokiej niepełnosprawności intelektualnej często nie są w stanie przystąpić do badania ilorazu inteligencji za pomocą „formalnych" wystandaryzowanych testów pozwalających na dokładną ocenę zdolności intelektualnych. W tej grupie chorych wyniki IQ są zazwyczaj szacowane poprzez scharakteryzowanie zdolności funkcjonalnych osób z TSC w oparciu na usystematyzowaną rozmowę z rodzicem lub opiekunem oraz obserwacji chorego. Dla porównania, bardziej sprawne intelektualnie osoby są w większości zdolne do uczestnictwa w szeregu znormalizowanych testów w celu oceny ich zdolności intelektualnych, które pozwalają na wyodrębnienie ich mocnych i słabych stron. Po drugie, najgłębiej niepełnosprawne intelektualnie dzieci często charakteryzuje zatrzymanie rozwoju na wczesnym stadium. Oznacza to, że nie wykazują przyrostu zdolności intelektualnych wraz z rozwojem. Natomiast u większości dzieci ze stwardnieniem guzowatym rozwój intelektualny będzie postępować, dzieci te będą osiągać kolejne kamienie milowe i wchodzić w poszczególne stadia rozwojowe w czasie. Często rozwój intelektualny będzie następował w wolniejszym tempie, mniej harmonijnie i na niższym poziomie niż u ich zdrowego rodzeństwa.

2.2.2. Zaburzenia neurorozwojowe

Dzieci i młodzież ze stwardnieniem guzowatym są narażone na wysokie ryzyko rozwoju zaburzeń neurorozwojowych określonych w DSM-5 i Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10. W szczególności opisuje się dwa zaburzenia występujące u osób z TSC częściej niż w populacji ogólnej. Jedno z nich to zaburzenie neurorozwojowe określanie mianem zaburzenia ze spektrum autyzmu, wywołane uszkodzeniem pojedynczego genu (Curatolo i in., 2015; de Vries, 2010). Częstość

występowania ASD w TSC jest bardzo zróżnicowana w zależności od różnych badań, jednak średnio szacuje się ją od 40 do 50% (Curatolo i in., 2010, 2015). Z fenomenologicznego punktu widzenia dzieci z ASD związanym z TSC nie wydają się różnić od dzieci z idiopatycznym ASD (de Vries, 2010; Jeste i in., 2016). Kluczowe znaczenie ma wczesne rozpoznanie objawów ASD oraz podjęcie szybkich i odpowiednich interwencji opartych na dowodach naukowych. Zaleca się jednak, aby lekarze w przypadku dzieci z TSC stosowali kompleksowe oceny oraz interwencje przeznaczone dla ASD w taki sam sposób, jak w przypadku dzieci bez TSC. Pomimo teoretycznego zastosowania inhibitorów mTOR jako leczenia w przypadku ASD, większość dowodów do tej pory opiera się na modelach zwierzęcych (Schneider i in., 2017; Tsai i in., 2012; Waltereit i in., 2011) lub wstępnych, ale obiecujących dowodach z badań pilotażowych u ludzi (Kilincaslan i in., 2017; Krueger i in., 2017). Prowadzone w TSC badania kliniczne analizują również to zagadnienie, jednakże brak jest zaleceń klinicznych dotyczących inhibitorów mTOR w ASD w TSC.

Kolejnym zaburzeniem jest zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, występującym u około 30-50% (D'Agati, Moavero, Cerminara i Curatolo, 2009; de Vries, Gardiner i Bolton, 2009). Oprócz diagnozy klinicznej ADHD osoby z TSC mogą wykazywać niższe zdolności w zakresie funkcji uwagi na wielu jej elementach. Brak konkretnych wzorów deficytów uwagi czy fenotypu neuropsychologicznego tej grupy chorych. Do tej pory nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia ADHD w TSC. Dlatego również w tym przypadku klinicystom zaleca się stosowanie leczenia opartego na dowodach i terapii stosowanych w ADHD u osób bez TSC (Pliszka, 2007). Istnieje teoretyczne ryzyko, że leki pobudzające (takie jak metylofenidat) mogą zmniejszyć próg drgawkowy, brak jednak dowodów u chorych z TSC na poparcie tej hipotezy. Zaleca się stosowanie leków pobudzających, jeśli jest to klinicznie wskazane, zgodnie z tymi samymi wytycznymi, mając jednak na uwadze możliwe konsekwencje i z zachowaniem ostrożności w stosunku do wszelkich potencjalnych zagrożeń.

Diagnozy tych zaburzeń neurorozwojowych są znacznie częściej stawiane u dzieci z niepełnosprawnością intelektualną (Hunt, 1993). U ponad 60% dzieci ze stwardnieniem guzowatym i z niepełnosprawnością intelektualną mogą występować różnego stopnia ASD (de Vries i Watson, 2008). Częstość występowania zaburzeń ze spektrum autyzmu znacząco różni się w obrębie populacji chorych zależnie od ilorazu inteligencji, 6% częstość występowania ASD wśród dzieci z TSC

z IQ w zakresie normy nadal jest 10-krotną nadreprezentacją w porównaniu z populacją ogólną (Fombonne, 2003). Podobnie diagnoza ADHD jest 10-krotnie nadreprezentowana wśród dzieci z ilorazem inteligencji w normie i wynosi ponad 30%. Natomiast w populacji ogólnej rówieśników dopasowanych pod względem płci, wieku i IQ bez TSC około 3-5% (Szatmari i in., 1989).

2.2.3. Trudności behawioralne

Trudności behawioralne są definiowane jako objawy lub problemy identyfikowane w życiu codziennym przez rodziców, opiekunów, nauczycieli lub inne osoby z otoczenia. Ich szeroki zakres obserwuje się u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Najczęściej obserwowane są wybuchy agresji, ciężkie i uporczywe napady złości, nadaktywność, niepokój impulsywność, słaba zdolność koncentracji, samookaleczenia, lęk i przygnębiony nastrój (de Vries i in., 2018; Felker i in., 2011; Liu i in., 2020; Prather i de Vries, 2004; Toldo i in., 2019). Ponad 50% dzieci z TSC może wykazywać pewne trudności behawioralne podczas rozwoju. Wiadomo jednak, że osoby z niepełnosprawnością intelektualną są obarczone większym ryzykiem wystąpienia problemów behawioralnych i zaburzeń psychicznych niż te z normalnymi zdolnościami intelektualnymi; osoby ze stwardnieniem guzowatym nie stanowią tutaj wyjątku. U między 60 a 70% dzieci z TSC i niepełnosprawnością intelektualną może wystąpić jeden lub więcej problemów behawioralnych, podczas gdy tylko około u 20-30% dzieci ze zdolnościami intelektualnymi w normie takie trudności wystąpią (de Vries i in., 2005; de Vries i in., 2007; Jambaqué i in., 2000). W populacji ogólnej problemy behawioralne dotyczą jedynie około 5-10% dzieci (American Psychiatric Association. i American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force., 2013).

Wyniki uzyskane w badaniu TOSCA wskazały, że 36% osób z TSC zgłosiło co najmniej jeden problem behawioralny. Przy czym nadpobudliwość impulsywność i trudności ze snem są najczęstszym, typowym problemem behawioralnym, dotykającym około 20% osób (Kingswood i in., 2017). Lęk, wahania nastroju i silna agresja były również stosunkowo częste, dotykając 11-14% osób, natomiast w dalszej kolejności zgłaszano obniżony nastrój, samookaleczenia i zachowania obsesyjne u 6-8% osób (de Vries i in., 2018; Kingswood i in., 2017). We wcześniejszych badaniach częstość występowania poszczególnych objawów behawioralnych była zdecydowanie częstsza niż w rejestrze TOSCA, jednak ma on znacząco większą liczbę

uczestników, większe zróżnicowanie zdolności intelektualnych i wieku chorych. Ta różnorodność może odzwierciedlać faktyczną populację pacjentów z TSC. Może to również wynikać ze wzrostu świadomości na temat choroby, a także odsetka chorych, którzy uzyskali pomoc (Annear i in., 2019; Kingswood i in., 2017).

W przeciwieństwie do większości problemów behawioralnych w TSC te związane z niskim nastrojem i lękiem nie wydają się różnić między osobami z niepełnosprawnością intelektualną i bez niej (de Vries i Prather, 2007). Dlatego wszyscy opiekunowie i specjaliści powinni być wyczuleni na możliwość wystąpienia takich trudności i wdrażać proaktywne strategie terapeutyczne tam, gdzie one wystąpią. U osób mniej sprawnych, niesamodzielnych, trudności w komunikacji mogą wykluczać samodzielne zgłaszanie się z poszczególnymi objawami, dlatego odpowiednia uważność i diagnostyka problemów behawioralnych związanych z nastrojem jest niezwykle istotna.

Wśród dzieci i młodzieży z niepełnosprawnością intelektualną z TSC ponad dwie trzecie wykazuje objawy behawioralne takie jak: samouszkodzenie, wybuchy agresji i/lub napady złości. Częstość występowania tego rodzaju problemów behawioralnych jest znacznie niższa u dzieci i adolescentów bez niepełnosprawności intelektualnej (de Vries i in., 2007), a także u niepełnosprawnych intelektualnie dorosłych (Wilde i in., 2017), co sugeruje, że tego typu zachowania są ściśle związane z wiekiem.

Zgłaszane przez pacjentów problemy ze snem w TSC są bardzo zróżnicowane i prawdopodobnie zależą od czynników indywidualnych. Raporty opiekunów o problemach z przebudzeniem w nocy (Ann Hunt i Stores, 2008; Trickett i in., 2018) są wspierane przez wyniki polisomnograficzne u dzieci z TSC, która wykazały krótszy czas trwania snu (Bruni i in., 1995). Innego rodzaju problemy ze snem obejmują senność w ciągu dnia, parasomnie i dłuższy czas spania (Trickett i in., 2018).

Identyfikacja i uznanie problemów behawioralnych powinno prowadzić do ustalenia, czy potrzebna jest interwencja psychiatryczna, zmierzająca w kierunku postawienia diagnozy zaburzeń zachowania oraz do określenia możliwych przyczyn trudności behawioralnych, a także wdrożenia odpowiednich strategii terapeutycznych.

2.2.4. Zaburzenia psychiczne

Kolejnymi ważnymi aspektami TAND są zaburzenia psychiczne. Zaburzenia psychiczne diagnozowane są przez lekarzy psychiatrów zgodnie z dwiema

klasyfikacjami: DSM 5 (Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego) oraz ICD-10 (Światowej Organizacji Zdrowia). Oznacza to, że są to zaburzenia, w których występują grupy charakterystycznych objawów. W ciągu ostatnich dwóch dziesięcioleci nastąpił znaczny wzrost badań dotyczących zaburzeń psychiatrycznych u osób z TSC. U osób dorosłych z TSC najczęściej występują zaburzenia depresyjne i lękowe, stanowiąc 30-60%. Mowrey i współpracownicy (2019) w swoim badaniu dotyczącym zagadnień TAND wskazują, że wśród tej grupy chorych wyniki kwestionariuszy depresji i lęku są istotnie statystycznie wyższe u osób z wyższym zgłaszanym przez siebie subiektywnym poziomem nasilenia choroby, jak również u osób z niepełnosprawnością intelektualną. Inne zaburzenia psychiatryczne obejmują zaburzenie afektywne dwubiegunowe (z epizodami depresyjnymi i hipomaniakalnymi lub maniakalnymi), schizofrenię, zaburzenie lękowe, ataki paniki, agorafobię, specyficzne fobie, fobię społeczną i zaburzenie obsesyjno-kompulsywne (OCD) (Paolo Curatolo i in., 2015; Leclezio i in., 2015). Badanie ankietowe udokumentowało wysoki odsetek objawów lękowych (40%), obniżonego nastroju (23%) i zachowań agresywnych (58%) również u dzieci i młodzieży z TSC (de Vries, Hunt i Bolton, 2007). W badaniu dorosłych osób z TSC, u których zastosowano ustrukturyzowane wywiady diagnostyczne (42 osoby z padaczką; 25 z IQ <70) u mniej niż połowy (40%) stwierdzono, występowanie przynajmniej jednego zaburzenia psychicznego (Prather i de Vries, 2004). Najczęstsze diagnozy psychiatryczne stawiane w tej grupie chorych to: depresja, alkoholizm i zaburzenia lękowe (Raznahan i in., 2006).

W rejestrze TOSCA zaburzenia lękowe zaobserwowano u 9,7% (133/1365) chorych, zaburzenia depresyjne u 6,1% (84/1371) oraz „inne" zaburzenia psychiczne u 8,4% (115/1377) uczestników. Mediana wieku w chwili rozpoznania zaburzeń psychicznych to 13,5 dla zaburzeń lękowych (średnia, 17,4 lat; zakres, <1-50), 21 lat w przypadku zaburzeń depresyjnych (średnio 24,3 lat; zakres, 3-49) i 11 lat w przypadku „innych" zaburzeń psychicznych (średnio 14,1 lat; zakres <1-59). Co ważne, rejestr TOSCA zidentyfikował niemowlęta i dzieci z zaburzeniami lękowymi, podkreślając potrzebę kompleksowej oceny we wszystkich kluczowych momentach rozwoju (de Vries i in., 2018).

Zebrano niewiele systematycznych danych na temat innych zaburzeń psychicznych obserwowanych w TSC (de Vries, 2010). Zaburzenia psychotyczne (w tym schizofrenia) są bardzo rzadko zgłaszane przez pacjentów, w dużej mierze zgodne z częstością występowania w ogólnej populacji, w której wskaźnik schizofrenii

wynosi ~ 1%. W badaniu TOSCA omamy (1,5%) i psychozy (2,3%) obserwowano w niewielkim stopniu (Kingswood i in., 2017). Dane te stanowią interesujący kontrast dla wysokich wskaźników zaburzeń neurorozwojowych w TSC. Do tej pory nie przeprowadzono systematycznych badań dotyczących zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych (OCD) w TSC. Jednak obsesyjnie i powtarzające się zachowania są bardzo częste w związku z ASD w TSC. Dlatego klinicyści powinni zawsze rozważyć odpowiednią diagnozę ilekroć mają do czynienia z dziećmi, młodzieżą lub dorosłymi z TSC, którzy prezentują obsesyjne cechy.

Pomimo wysokiego wskaźnika lęku i objawów depresyjnych, jak wskazano przy problemach behawioralnych, przeprowadzono dotychczas stosunkowo niewiele badań dotyczących zaburzeń lękowych i depresyjnych w TSC. Lewis i współpracownicy (2004) podkreślili wysoki odsetek objawów lękowych u dorosłych niepełnosprawnych intelektualnie z TSC (56%) i wskazali, że żaden z nich nie otrzymał kompleksowej oceny lub leczenia.

2.2.5. Trudności szkolne

Zaburzenia uczenia się są diagnozowane, gdy wyniki danej osoby uzyskane w znormalizowanych testach czytania, pisania lub matematyki wykazują rozbieżność z poziomem oczekiwanym dla wieku, wykształcenia i globalnej zdolności intelektualnej (American Psychiatric Association, 2013). Zaburzenia uczenia się są często określane jako trudności w nauce, trudności szkolne, trudności akademickie lub dotyczą konkretnej diagnozy, takie jak dysleksja czy dyskalkulia. Od 2 do 20% dzieci w wieku szkolnym w populacji ogólnej może mieć zaburzenia uczenia się, a odsetki te są znaczne wyższe w związku ze specyficznymi zaburzeniami neurogenetycznymi. Dane dotyczące pacjentów z TSC wskazują, że trudności szkolne dotykają około 30% chorych w wieku szkolnym z poziomem rozwoju intelektualnego mieszczącym się w granicy normy (Curatolo i in., 2015; Joinson i in., 2003a). Nawet jeśli ogólna zdolność intelektualna jest w normalnym zakresie, specyficzne trudności zaobserwowano w umiejętnościach akademickich lub szkolnych. Jambaque i in. (1991) odnotowali wysoki odsetek dyskalkulii (zaburzenie zdolności matematycznych), natomiast de Vries i Prather (2004) zauważyli, że 36% dzieci z TSC w wieku szkolnym o normalnej zdolności intelektualnej było narażone na wysokie ryzyko rozwoju trudności w czytaniu, pisaniu i matematyce. Co więcej stwierdzono, że zaburzenia matematyczne były częste, szczególnie u dzieci z TSC, które również miały

zdiagnozowane ADHD (de Vries, 2010). Oprócz konkretnych zaburzeń uczenia się, Prather i de Vries (2004) oraz de Vries (2010) zauważyli, że dzieci z TSC są również w grupie wysokiego ryzyka wtórnych trudności szkolnych; dotyczy to problemów takich jak odmowa ukończenia szkoły, lęk przed uczęszczaniem do szkoły, deficyty umiejętności społecznych i niska samoocena.

Do niedawna dane o poziomie trudności akademickich były bardzo ograniczone. W ostatnim międzynarodowym badaniu TOSCA (Kingswood i in., 2017), uczestników pytano, czy kiedykolwiek mieli trudności z wynikami w nauce i ilu z nich było diagnozowanych pod kątem zaburzeń uczenia się. Trudności szkolne w zakresie takim jak matematyka, czytanie, pisanie, lub pisownia odnotowano u 58,6% (735/1254) uczestników (de Vries i in., 2018). Uderzające jest to, że tylko 48,9% z nich kiedykolwiek otrzymało formalną ocenę tych trudności. Podkreśla to wyraźnie dużą potrzebę dalszych badań na tym ważnym poziomie TAND.

2.2.6. Zaburzenia neuropsychologiczne

Osoby bez niepełnosprawności intelektualnej są nadal narażone na zwiększone ryzyko rozwoju specyficznych deficytów poznawczych (Harrison i in., 1999). Grupa zaburzeń neuropsychologicznych obejmuje problemy z przerzutnością uwagi, długotrwałym skupieniem uwagi, przypominaniem, pamięcią przestrzenną, wykonywaniem kilku czynności jednocześnie. W projekcie TOSCA zdolności neuropsychologiczne zostały formalnie ocenione u 41,6% (564/1355) uczestników, a deficyty neuropsychologiczne (wydajność <5 percentyl) zidentyfikowano u 55,7% (314/564) ocenianych. Zaburzenia neuropsychologiczne zostały opisane szczegółowo w rozdziale trzecim niniejszej pracy.

2.2.7. Zaburzenia psychospołeczne

Zaburzenia sfery psychospołecznej dotyczą poczucia własnej wartości i skuteczności, stresów rodzicielskich, problemów w związkach. Biorąc pod uwagę złożoność trudności fizycznych i neuropsychiatrycznych wśród objawów TSC, wpływ na funkcjonowanie psychospołeczne jednostek ich rodzin i ich społeczności jest znaczący. Dla osób z TSC samoocena i obniżona samoskuteczność, a także samodzielność są często przedmiotem trosk (de Vries, 2010). Ciężar ten spoczywa również na rodzicach i całych rodzinach chorych. Hallett i współpracownicy (2011)

przeprowadzili systematyczny przegląd obciążenia psychicznego chorobą, koncentrując się na objawach neurologicznych i innych kwestiach będących potencjalnym obciążeniem w TSC. Autorzy podkreślili jednak, że niewiele badań dotyczących jakości życia, ciężaru wynikającego z opieki nad chorym i obciążeń finansowych związanych z leczeniem. W jakościowym badaniu przeprowadzonym na włoskiej populacji chorych z TSC, dotyczącym doświadczeń i opieki rodziców, w szczegółowych wywiadach i rozmowach online z rodzicami 48 osób z TSC (w wieku 1-22 lat) autorzy zidentyfikowali trzy główne tematy (Graffigna i in., 2013). Po pierwsze, temat „braku kontroli" związanym z TSC, opisywany przez opiekunów jako niezrozumiały i nieprzewidywalny, który bardzo utrudnia planowanie przyszłości. Po drugie, temat „radzenia sobie z chorobą", jej akceptacji, złości i lęku. W trzecim temacie naukowcy zidentyfikowali szereg „niezaspokojonych potrzeb", w tym wsparcie w kierunku integracji społecznej, wsparcie psychologiczne dla rodziców/opiekunów oraz podnoszenie świadomości w społeczności.

Te ustalenia jakościowe zostały poparte w amerykańskim badaniu ilościowym (Rentz i in., 2015). Ankieta internetowa obejmowała 294 rodziców/opiekunów i 82 osoby z TSC, głównie ze Stanów Zjednoczonych Ameryki. W badaniu wzięto pod uwagę wszystkie aspekty TSC np. padaczka, skóra i nerki, a rodzice/opiekunowie i osoby z TSC oceniły TAND jako drugi co do wielkości problem oraz jako drugi najwyższy priorytet dla przyszłych badań po padaczce u dzieci i problemów z nerkami u dorosłych.

Oczywistym jest, że należy zrobić znacznie więcej, aby zrozumieć i poznać potrzeby psychospołeczne osób z TSC i ich rodzin. Wszyscy pacjenci z TSC w związku z różnymi wyzwaniami jakie są im stawiane przez chorobę mają obniżoną jakość życia (Amin i in., 2019), a jakość życia dzieci z TSC jest niższa niż dzieci cierpiących na astmę, cukrzycę, raka czy chorobę zapalną jelit (Amin i in., 2019). U dorosłych pacjentów z TSC ciężkość przebiegu padaczki jest jednym z głównych czynników znacząco obniżających jakość życia (Tritton i in., 2019). Problemy psychospołeczne chorych i ich bliskich są jednym z obszarów, który wciąż wymaga wielu badań, przekładających się na pomoc, której potrzebują.

Tabela 3. Poszczególne objawy we wszystkich domenach TAND (de Vries i in., 2018).

Grupa/Poziom	**Objaw**	**Opis**

Behawioralny	agresja napady złości niepokój samookaleczenia zaburzenia uwagi nadaktywność impulsywność opóźnienie rozwoju mowy niewystarczający kontakt wzrokowy stereotypowe zachowania zaburzenia snu	Poziom obejmuje wszystkie zaobserwowane zachowania. Jest zazwyczaj oceniany przez bezpośrednią obserwację.
Psychiatryczny	zaburzenia ze spektrum autyzmu ADHD depresja zaburzenia lękowe schizofrenia	Poziom określa diagnostykę psychiatryczną według aktualnych systemów klasyfikacji, takie jak DSM-5 lub ICD-10. Na tym poziomie klinicysta określa, czy obserwowane zachowania spełniają kryteria specyficzne dla zaburzenia psychicznego.
Intelektualny	niepełnosprawność intelektualna nieharmonijny profil intelektualny	Poziom ten określa zdolność intelektualną zgodnie z miarami znormalizowanych testów IQ.
Trudności szkolne	pisanie czytanie ortografia matematyka	Ten poziom odnosi się do określonych zaburzeń uczenia się (według definicji DSM-5) związanych z osiągnięciami szkolnymi.
Neuropsychologiczny	zaburzenia pamięci długotrwałej zaburzenia pamięci operacyjnej deficyty uwagi zaburzenia funkcji wykonawczych	Ten poziom bada określone funkcje poznawcze poprzez zastosowanie znormalizowanych metod neuropsychologicznych.
Aspektów psychospołecznych	niska samoocena samodzielność i samowystarczalność stres rodzicielski trudności w relacjach wysoki stres rodzinny stygmatyzacja i izolacja społeczna	Poziom bada wpływ psychologiczny i społeczny TSC pod względem postrzegania siebie, rodziny i relacji społecznych.

DSM-5 Kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych edycja 5; ICD-10 – Międzynarodowa klasyfikacja chorób Światowej Organizacji Zdrowa

2.3.Lista kontrolna TAND (TAND Checklist)

Mimo że zaburzenia z grupy TAND dotyczą zdecydowanej większości pacjentów, jedynie mniej niż 20% chorych z TSC jest poddanych odpowiedniej

diagnostyce i uzyskuje potrzebną pomoc (de Vries i in., 2015b; Jansen i in., 2008). Panel neuropsychiatryczny na konferencji poświęconej stwardnieniu guzowatemu w 2012 roku (T*he 2012 Tuberous Sclerosis Complex International Consensus Conference*) zaleca, aby każdy pacjent z TSC został przynajmniej raz w roku oceniony pod kątem występowania i nasilenia TAND (Curatolo i in., 2015; de Vries i in., 2015a; Mowrey i in., 2019). Biorąc pod uwagę różnorodność objawów i zmienność w czasie, systematyczna ocena i dostosowany indywidualnie do pacjenta plan działania są niezbędne. Narzędziem, które umożliwia ocenę wszystkich objawów neuropsychiatrycznych w TSC oraz pozwala na ujednolicenie systemu oceniania jest stworzonym przez Petrusa de Vries i współpracowników kwestionariusz TAND Checklist (de Vries i in., 2015b; Leclezio i in., 2015). Został on przetłumaczony na kilkanaście języków, w tym polski. Rodzimej adaptacji dokonali Sergiusz Jóźwiak i Agnieszka Maryniak (Siłuszyk i in., 2018). Konstrukcja kwestionariusza pozwala badającemu poprzez zaznaczanie, ułożonych w logicznej kolejności pozycji, na zauważenie istniejącego problemu i jego ewentualne pogłębienie poprzez dodatkową specjalistyczną diagnostykę. Szczegółową konstrukcję TAND Checklist przedstawiono w tabeli 4. Kwestionariusz składa się z dwunastu grup pytań podzielonych na poszczególne poziomy/podgrupy zaburzeń neuropsychiatrycznych; może być wypełniany z osobą z TSC lub jej rodzicem/opiekunem. Pierwsza grupa pytań, dotycząca ewentualnego opóźnienia w rozwoju psychoruchowym, ma na celu określenie kamieni milowych rozwoju pacjenta i jest punktem wyjścia dla dalszych pytań; składa się z siedmiu pozycji. Niezbędne jest uwzględnienie w tym miejscu czasu pojawienia się napadów zgięciowych (jeśli wystąpiły) oraz czy po nich nastąpiło cofnięcie się do wcześniejszej fazy rozwoju. Kolejne pozycje dotyczą aktualnego poziomu funkcjonowania badanego w zakresie komunikacji werbalnej, umiejętności samoobsługowych oraz mobilności. Następna duża grupa objawów z listy, obejmująca 19 pozycji, dotyczy zaburzeń sfery afektywno-behawioralnej. Znajdują się tutaj pytania związane z nastrojem lękowym, depresyjnym, rozchwianiem emocjonalnym, reagowaniem złością i agresją. Umieszczono tutaj również pytania związane z objawami zaburzeń ze spektrum autyzmu oraz zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, a także trudności ze snem i odżywianiem. Kolejna grupa pytań dotyczy zdiagnozowanych przez specjalistę zaburzeń psychiatrycznych. Oprócz zagadnień najczęściej związanych z TSC (ASD, ADHD, zaburzenia depresyjne i lękowe), znalazły się tutaj również zaburzenia obsesyjno-kompulsywne. Następnie

TAND Checklist porusza kwestię diagnozy inteligencji – czy była przeprowadzana oraz czy wynik wskazuje na niepełnosprawność w tym zakresie. Dalsze pytania dotyczą najczęstszych w TSC trudności szkolnych, a kolejne deficytów neuropsychologicznych. Kwestionariusz uwzględnia również kwestie psychospołeczne. Końcowe grupy pytań polegają na subiektywnej ocenie osoby, z którą przeprowadzane jest badania (w skali od 0 do 10), jak bardzo omówione wcześniej kwestie mają negatywny wpływ na funkcjonowanie jej i bliskich, a także które z tych problemów stanowią kwestie priorytetowe, które należałoby rozwiązać w pierwszej kolejności. Pozostawiono również pytanie otwarte o inne kwestie dotyczące TAND, które nie zostały poruszone w kwestionariuszu, a według badanego mają istotne znaczenie. Ostatnie, 12 pytanie to ocena osoby przeprowadzającej badanie, dotycząca wpływu/obciążenia na życie rozmówcy/dziecka/rodziny z TSC (w skali od 0 do 10). Badanie walidacyjne pokazało, że 93% uczestników zgłosiło cztery lub więcej życiowych trudności w TAND Checklist (Leclezio i in., 2015).

Toldo i in. (2019) w jednym z ostatnich badań z wykorzystaniem TAND Checklist, do którego włączono 32 pacjentów z TSC (przedział wiekowy 1-19 lat), stwierdzili, że 88% badanych miało co najmniej jeden z objawów TAND, a 78% pacjentów miało więcej niż cztery problemy. Autorom nie udało się określić jednak stałego i specyficznego profilu neuropsychiatrycznego w poszczególnych grupach chorych. Wyższe nasilenie objawów TAND przeważało u pacjentów z mutacją TSC2 de novo, dużą objętością zmian w mózgu oraz cięższymi wynikami neurologicznymi i padaczkowymi. Autorzy podkreślili, że kwestionariusz dotyczący zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych ze stwardnieniem guzowatym (TAND Checklist) jest skutecznym narzędziem do badań przesiewowych i jest pomocny w identyfikowaniu psychopatologii i aspektów neuropsychiatrycznych u dzieci i młodzieży z TSC.

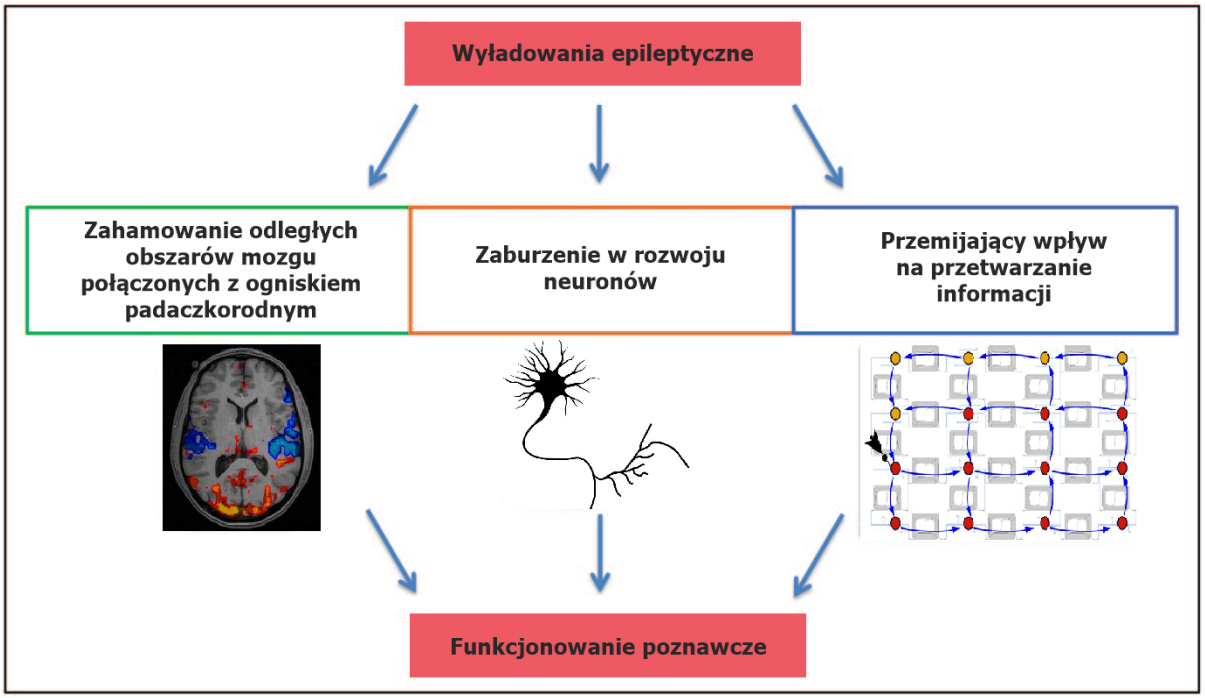
Tabela 4. Budowa TAND Checklist

TAND-Checklist	**Domena neuropsychiatryczna**
1.(a-g)	Rozwój – kamienie milowe
2.(a-c)	Aktualny poziom funkcjonowania
3.(a-s)	Objawy behawioralne oraz afektywne
4.(a-f)	Zdiagnozowane jednostki psychiatryczne i zaburzenia neurorozwojowe
5.(a-d)	Umiejętności intelektualne
6.(a-d)	Umiejętności szkolne
7.(a-f)	Funkcjonowanie poznawcze
8.(a-c)	Funkcjonowanie psychospołeczne
9.	Subiektywna ocena wpływu objawów TAND na życie
10.	Priorytetowe objawy
11.	Dodatkowe problemy
12.	Ocena nasilenia objawów TAND według osoby badającej

3. Zaburzenia funkcji poznawczych u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem guzowatym

3.1.Etiologia

Dokładna etiologia zaburzeń poznawczych w TSC nie jest dobrze poznana. Wiadomo na pewno, że obecność napadów zgięciowych w dzieciństwie, trudnej do leczenia padaczki i mutacja w genie TSC2 są czynnikami zwiększonego ryzyka rozwoju zaburzeń neuropsychologicznych. Pomimo licznych badań w obszarze stwardnienia guzowatego, nadal nie udało się wytłumaczyć wszystkich związków między zaburzeniami poznawczymi a cechami neuropatologicznymi występującymi w TSC.



Ryc. 8 Na schemacie przedstawiono jak wyładowania padaczkowe wpływają na funkcje poznawcze. Wyładowania epileptyczne mogą wpływać na funkcje poznawcze, poprzez różne mechanizmy: badania MRI funkcjonalnego metodą EEG wykazały przedłużone hamowanie obszarów mózgu odległych od ogniska padaczkowego, ale z nim związanych; wpływ na rozwój neuronów; przemijający wpływ na przetwarzanie informacji (za: Trivisano i Specchio, 2020).

Lokalizacja guzków również w tym przypadku została zasugerowana jako możliwa zmienna wyjaśniająca specyficzne zaburzenia poznawcze w TSC. Fakt, że opisywani są również pacjenci ze stwardnieniem guzowatym, u których

w przeszłości występowały napady zgięciowe, a mimo to w dorosłości wykazują poziom inteligencji mieszczący się w normie, a także tacy którzy mają jedynie subtelne deficyty neuropsychologiczne przy dużej liczbie guzów korowo-podkorowych. Sugeruje to, że guzy lub padaczka w tym napady zgięciowe nie wyjaśniają wszystkich deficytów poznawczych w TSC. Wydaje się, że zakres i zmienność osobnicza cech neuropsychologicznych są tak unikalne i zróżnicowane z powodu wielu czynników (np. historia padaczki, początek napadów, wiek). Mimo że około 50% dzieci wykazuje prawidłowy rozwój umysłowy, narażone są one na występowanie specyficznych zaburzeń funkcji poznawczych, zależnie od lokalizacji guzków korowych (Harrison i in., 1999; Prather i de Vries, 2004).

Arulrajah i współpracownicy (Arulrajah i in., 2009) w swoim badaniu, w którym wzięło udział 23 pacjentów z TSC, dzieci, adolescentów i młodych dorosłych, przeprowadzili obrazowanie MR z wykorzystaniem techniki obrazowania zależnego od dyfuzji pozornie niezmienionej istoty białej. Wyższe wskaźniki ADC u osób ze stwardnieniem guzowatym sugerują opóźnioną lub zaburzoną mielinizację, co według autorów mogłoby tłumaczyć globalne deficyty poznawcze w tej grupie chorych. Sami autorzy podkreślają jednak konieczność przeprowadzenia większych badań oraz na bardziej specyficznych grupach.

Wcześniejsze badania koncentrowały się głównie na guzach korowych, nie uwzględniając pozornie niezmienionej istoty białej i strukturalnych połączeń mózgu, które mogłyby wyjaśnić globalne obniżenie funkcji poznawczych i niższe IQ u osób o wysokim funkcjonowaniu z TSC w porównaniu ze zdrową kontrolą. Przytoczone dane mogą wskazywać na nieprawidłowe połączenia strukturalne jako przyczynę zaburzeń neuropsychologicznych u pacjentów z TSC. Ponieważ jednak badania te obejmowały małe lub mieszane grupy, konieczne są większe i bardziej szczegółowe badania w celu potwierdzenia tych odkryć i prawdziwego związku między objawami poznawczymi a strukturalnymi połączeniami mózgu.

Potwierdzenie lub odrzucenie hipotez dotyczących związku między liczbą czy objętością guzków a wynikami poznawczymi pacjentów ma kluczowe znaczenie, ponieważ nadal nie ma zgodności, czy wyniki pacjentów można po prostu przypisać istnieniu guzków, a hipoteza ta wydaje się być mało prawdopodobna. Istnieją przesłanki mówiące, że również zmiany w pozornie niezmienionej istocie białej mogą grać kluczową rolę. Chociaż wyniki testów poznawczych mogą być częściowo związane z obecnością guzów korowo-podkorowych, wielu pacjentów bez znacznego obciążenia

guzami mózgu ma zaburzenia neuropsychologiczne, podczas gdy chorzy z dużą liczbą guzów mogą mieć jedynie łagodne osłabienie funkcji poznawczych (DiMario Jr., 2004). Skoncentrowanie się bardziej na zaburzonym rozwoju mózgu i strukturalnych połączeniach mózgowych może dać nowy wgląd w zrozumienie patogenezy objawów psychicznych w TSC.

W wyniku nieprawidłowej neurogenezy mogą wystąpić wady rozwojowe ośrodkowego układu nerwowego, zwane heterotropiami. Zakłócenia w procesach różnicowania i migracji komórek, obecne już w okresie embrionalnym, są odpowiedzialne za występowanie neuropatologii (Zaroff i Isaacs, 2005). Te zaburzone procesy, w tym niepoprawna migracja i organizacja komórek nerwowych, prowadzi do anomalii w strukturalnych i funkcjonalnych połączeniach między poszczególnymi strukturami mózgowia (Barkovich i Kuzniecky, 2000). Niektórzy badacze sugerują, że TSC należy uważać za zaburzenie migracji neuronów, a nie za zespół izolowanych zmian w centralnym układzie nerwowym (DiMario Jr., 2004).

Takie myślenie jest uzasadnione, ponieważ wyniki badań histologicznych w TSC wykazują cechy, które są typowymi cechami charakterystycznymi identyfikowanymi w zaburzeniach migracji neuronów w ogóle. Najważniejsze cechy to: (1) nieprawidłowa liczba, rozmiar i grubość zakrętów korowych; (2) heterotopowe skupiska neuronów oraz (3) różnorodne stopnie korowej dezorganizacji cytoarchitektonicznej i nieprawidłowości w układzie kolumnowym i laminarnym mózgowia (Hannan i in., 1999).

Rosnąca liczba dowodów wskazuje, że u pacjentów z TSC to nie guzy korowo-podkorowe są główną przyczyną rozwoju fenotypu poznawczego, a są to w szczególności dezorganizacja dróg aksonowych i zaburzenia mielinizacji (Lee i in., 2010). Modele zwierzęce TSC nie odzwierciedlają całkowicie ludzkiej neuropatologii, ale rzuciły światło na nieprawidłowości komórkowe i fenotypy neurobehawioralne u gryzoni. Dane przedkliniczne sugerują, że TSC jest zaburzeniem połączeń neuronalnych. Badania roli szlaku mTORC1 w powstawaniu zaburzeń neuropsychiatrycznych oraz poszczególnych fenotypów tej grupy objawów wykorzystały zwierzęce modele choroby. Badaczom nie udało się jednak w pełni odzwierciedlić ludzkich zmian neuropatologicznych u gryzoni, takich jak: guzy korowo-podkorowe, guzki podwyściółkowe czy SEGA. Heterozygotyczne szczurze modele choroby z mutacją genu TSC2 nie wykazują zaburzenia neuropsychologicznych w postaci deficytów uczenia się oraz pamięci, ani zaburzeń lękowych (Waltereit i in.,

2006, 2011). Występowały u nich natomiast niektóre z objawów specyficznych dla ASD. Z kolei w przeciwieństwie do heterozygotycznych szczurów, myszy z mutacją genu TSC1 i TSC2 wykazują nie tylko zaburzenia behawioralne, ale również deficyty poznawcze w zakresie uczenia się i pamięci przestrzennej (Ehninger i in., 2008; Goorden i in., 2007), sugerując różny rozwój fenotypów neuropsychiatrycznych zależnie od gatunku. Myszy z mutacją TSC1 wykazują również zmniejszoną liczbę zachowań społecznych, a zwiększoną chęć izolacji (Ehninger i Silva, 2011; Govindarajan i in., 2005; Young i in., 2010), natomiast myszy z mutacją TSC2 wykazują zwiększony niepokój. Badania *in vivo* tkanki nerwowej gryzoni pokazują nieprawidłowe naprowadzanie (*guidance)* aksonów wskazując, że zaburzenia połączeń neuronalnych mogą leżeć u podłoża powstawania zaburzeń neuropsychiatrycznych (Nie i in., 2010a). W badanych modelach heterozygotycznych gryzoni nie występowały napady o charakterze padaczkowym ani nieprawidłowości w obrębie mózgowia, co może świadczyć, o tym że ani anomalie strukturalne, ani napady nie są wyłącznie odpowiedzialne za powstawanie fenotypów neuropsychiatrycznych związanych z TSC (F. E. Jansen i in., 2008b; Waltereit i in., 2011).

Modele zwierzęce były również niezbędne do zrozumienia zaburzeń mechanizmów komórkowych związanych z mutacją TSC1 lub TSC2. Nadaktywacja szlaku mTOR wpływa na rozwój neuronów na praktycznie każdym etapie. Podczas gdy mutacja TSC2 nie wpływa na proliferację prekursorów neuronalnych 43, mutacja związana z genem TSC1 powoduje nadmierny wzrost astrocytów (Uhlmann i in., 2002). Ponadto na migrację neuronów wpływ mają komórki z niedoborem Tsc2, w otoczeniu nieprawidłowo rozmieszczonych neuronów w obrębie kory (Choi i in., 2008a; Meikle i in., 2007), co sugeruje możliwy udział nieprawidłowej polaryzacji neuronów w zaburzonej migracji.

3.2. Charakterystyka deficytów poznawczych

Osoby z TSC są obarczone wysokim ryzykiem szeregu neuropsychologicznych deficytów, nawet jeśli mają normalne IQ (Penny Prather i de Vries, 2004). Istnieje stosunkowo niewiele badań profili neuropsychologicznych pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Pierwsze systematyczne badanie neuropsychologiczne osób z TSC przeprowadzili Jambaque i współpracownicy (1991). Naukowcy zbadali umiejętności intelektualne i neuropsychologiczne 23 dzieci ze stwardnieniem guzowatym w wieku

3-16 lat. Większość miała wyniki IQ znajdujące się w normie, podczas gdy 35% uzyskało wyniki poniżej 40. Wśród dzieci z normalną zdolnością intelektualną autorzy stwierdzili deficyty neuropsychologiczne, takie jak dyspraksja, opóźnienie mowy, zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, zaburzenia pamięci i dyskalkulię.

Dalsze badania, w których uwzględniono badania neuropsychologiczne, objęło 23 dzieci leczonych w klinice neurologii (Hunt, 1993). Spośród 42 dzieci, 7 posiadało iloraz inteligencji mieszczący się w zakresie normy. W tej grupie autorzy zaobserwowali dyspraksję, opóźnienie mowy, zaburzenia wzrokowo-przestrzenne, deficyty pamięci i dyskalkulię. Wśród 10 dzieci niepełnosprawnością intelektualną bez autyzmu, autorzy zaobserwowali problemy językowe i wzrokowo-przestrzenne.

Prather i de Vries (2004) przeprowadzili najbardziej wszechstronne badanie neuropsychologiczne. Próbowali określić profil neuropsychologiczny dzieci z TSC na podstawie szczegółowej oceny neuropsychologicznej. Ocenie poddali 43 dzieci oraz adolescentów. W badanej grupie z IQ w normie, 19% miało deficyty umiejętności przestrzennych, 24% miało deficyty związane z językiem, 38% miało zaburzoną pamięć, 54% miało złożone deficyty wzrokowo-przestrzenne, a 66% trudności przetwarzania kontroli wykonawczej (zaburzenia planowania, fluencji słownej, sekwencyjności, monitorowania i korekty błędów).

De Vries i współpracownicy (2009) badali funkcje uwagi dzieci z TSC i ich zdrowego rodzeństwa. Wyniki pokazały, że dzieci i młodzież ze stwardnieniem guzowatym wypadały znacznie gorzej niż ich rodzeństwo w testach selektywności i przerzutności uwagi, a także w testach wymagających wykonywania dwóch zadań równocześnie

W badaniu 510 osób tylko 28% rodzin zgłosiło normalny rozwój funkcji językowych u dzieci i dorosłych ze stwardnieniem guzowatym (Penny Prather i de Vries, 2004) Szczegółowa analiza 34 dzieci z guzami korowymi pokazała, że tylko 30% dzieci miało normalną akwizycję i rozwój języka (Baltaxe, niepublikowane dane, 1994 za: Prather i de Vries, 2004). Wśród osób ze zdolnościami intelektualnymi w normie, Baltaxe zgłosił nadreprezentację trudności w ekspresji słownej, języku abstrakcyjnym, umiejętnościach semantyczno-gramatycznych. Zatem problemy językowe występujące u osób z TSC dotyczą przede wszystkim produkcji oraz organizacji mowy. Funkcje te przypisywane są głównie systemom czołowym.

W 1999 roku Harrison i współpracownicy opisali specyficzne deficyty funkcji wykonawczych w grupie 7 dorosłych z TSC bez niepełnosprawności intelektualnej.

W tym badaniu część pacjentów nie wykazywała zaburzeń funkcji poznawczych i uzyskała wyniki w normalnym zakresie we wszystkich stosowanych testach, podczas gdy u części pacjentów stwierdzono istotną liczbę specyficznych deficytów neuropsychologicznych, takich jak zaburzenia pamięci długotrwałej oraz operacyjnej lub zaburzone funkcjonowanie wykonawcze (Harrison i in., 1999).

W badaniu 25 dorosłych z TSC, którzy mieli zdolności intelektualne w zakresie normy, Ridler i współpracownicy (2007) zmierzyli różne aspekty pamięci werbalnej i wzrokowo-przestrzennej i porównali ich wyniki ze zdrową grupą kontrolną. Najistotniejsze różnice międzygrupowe dotyczyły funkcji werbalnej pamięci roboczej, wzrokowo-przestrzennej pamięci roboczej oraz pamięci krótkotrwałej dotyczącej materiału językowego. Wyniki te potwierdziły, że dorośli z TSC i oraz ilorazem inteligencji w zakresie normy mają deficyty różnego rodzaju systemów pamięci. Tierney i in. (2011) przeprowadził systematyczne badanie 22 osób dorosłych z TSC bez niepełnosprawności intelektualnej. Badanie neuropsychologiczne obejmowało testy pamięci, funkcji wykonawczych i funkcji wzrokowo-przestrzennych. Wyniki wykazały zaburzenia przestrzennej pamięci operacyjnej oraz deficyty w procesie planowania u osób z TSC. Najnowsze badania neuropsychologiczne na tej grupie chorych koncentrują się na dzieciach i adolescentach z TSC. Jak dotąd nie ma szczegółowych badań neuropsychologicznych, które pozwoliłyby opisać profil poznawczy wysoko funkcjonujących osób dorosłych z TSC. Mimo że wiadomo iż osoby te są narażone obarczone wysokim ryzykiem wystąpienia zaburzeń neuropsychologicznych.

W badaniu kohortowym TOSCA diagnozę neuropsychologiczną przeprowadzono u 510 osób, 55% z nich wykazało mniejszą wydajność niż 5-ty percentyl w wystandaryzowanych testach, wskazujących na specyficzne deficyty neuropsychologiczne (Kingswood i in., 2017).

Opisywane w literaturze deficyty poznawcze dotyczą głównie procesów uwagi (de Vries i in., 2009; Tierney i in., 2011), funkcji wykonawczych (Prather i de Vries, 2004) funkcji pamięci zarówno werbalnej jak i wzrokowo – przestrzennej (Ridler i in., 2007) oraz pamięci operacyjnej (Gipson i Johnston, 2017). Badania nad stwardnieniem guzowatym cieszą się popularnością od około trzech dziesięcioleci. Mimo to liczba badań neuropsychologicznych jest wciąż niewystarczająca do określenia profilu funkcjonowania poznawczego chorych (Prather i de Vries, 2004), a większość badań skupia się na dzieciach i nastolatkach dotkniętych chorobą. Brak również dokładnych badań dotyczących osób dorosłych w normie intelektualnej. W badaniach

prowadzonych w tej grupie zauważalny jest wynik wskazujący na występowanie u osób z TSC istotnie niższego ilorazu inteligencji w porównaniu do zdrowego rodzeństwa (Joinson i in., 2003b; Tierney i in., 2011; Zaroff i Isaacs, 2005), a zaburzenia neuropsychologiczne dotykają większości procesów poznawczych (Harrison i in., 1999). Nie jest jednak poznany mechanizm powstawania wymienionych deficytów. Wskazywane, jako główny czynnik w patogenezie tych zaburzeń, guzki korowo-podkorowe nie wyjaśniają w wystarczającym stopniu dużego zróżnicowania objawów neuropsychologicznych (Kaczorowska i in., 2011; Overwater i in., 2017; Tierney i in., 2011), czym świadczy fakt, że u części osób w normie intelektualnej, bez znaczących deficytów poznawczych, w mózgowiu występują liczne guzki korowo – podkorowe (O'Callaghan i in., 2004). Ponadto w większości badań pomija się związek nieprawidłowej migracji neuronów w okresie zarodkowym z rozwojem intelektualnym i funkcjonowaniem poznawczym. Brak jednak wystarczającej liczby badań naukowych pokazujących relację między fenotypem poznawczym a zmianami w mózgowiu u osób TSC (Peters i in., 2014), w związku z czym patogeneza zmian neuropsychologicznych pozostaje niejasna (Paolo Curatolo i in., 2015). Ponadto większość polskich, jak i światowych badań skupia się na dzieciach dotkniętych tym schorzeniem.

Jak omówiono powyżej, pacjentów z TSC dotyczy najpewniej pewien stopień deficytu wykonawczego, który może obejmować planowanie, zmianę nastawienia, przerzutność uwagi, hamowanie reakcji, a także kontrolę wykonania zadania. Jednakże badania te opierały się na małych próbach i nie zawsze stosowały podobne narzędzia oceny funkcji poznawczych, co zmniejsza pewność co do wniosków. Ponadto w kilku badaniach wykorzystano testy inteligencji, a nie narzędzia neuropsychologiczne do badania i opisywania profili poznawczych osób z TSC (Kassiri i in., 2011; Overwater i in., 2017). Co więcej, do tej pory w TSC nie zidentyfikowano żadnego konkretnego wzorca czy też fenotypu poznawczego.

4.Wykorzystanie techniki obrazowania tensora dyfuzji rezonansu magnetycznego w stwardnieniu guzowatym

Wszystkie nieprawidłowości w mózgowiu pacjentów z TSC muszą być regularnie badane. Najczęściej stosowaną techniką oceny mózgu osób z TSC jest obrazowanie rezonansem magnetycznym, które pozwala na precyzyjną lokalizację oraz kalkulację zmian korowo-podkorowych, a także obliczanie ich objętości (proporcja guzy:mózg) i lepszą identyfikację subtelnych korowych i podkorowych anomalii (Christophe i in., 2000) Rezonans magnetyczny pozwala wyraźnie zobrazować podkorowe obszary hipomieliniazcji lub pasma promieniste o podwyższonym sygnale w więcej niż jednym regionie istoty białej, odpowiadającym guzkom podkorowym lub zwojom heterotopicznych i niezróżnicowanych neuronów lub gleju.

Rozwój technik rezonansu magnetycznego, takich jak obrazowanie tensora dyfuzji (*Diffusion Tensor Imaging*, DTI), pozwala nam obecnie w sposób nieinwazyjny na poznanie charakteru mikrostrukturalnych zmian połączeń neuronalnych. Obrazowanie DTI, powszechnie stosowane w badaniach zaburzeń neurorozwojowych, umożliwia uzyskanie informacji dotyczących przebiegu włókien nerwowych, wykorzystując zjawisko dyfuzji anizotropowej. W tkankach ludzkiego organizmu, w tym w mózgowiu, przeważają przestrzenie anizotropii dyfuzji, w obrębie których ruch molekuł odbywa się w różnych kierunkach o różnym nasileniu. Dzięki obrazowaniu DTI uzyskujemy informacje o wartości i kierunku dyfuzji jonów wodoru molekuł wody, co pozwala na szerszą diagnostykę zmian w mikrostrukturze mózgowia *in vivo*. W przypadku DTI istnieją parametry, które odzwierciedlają integralność istoty białej, takie jak: współczynnik anizotropii frakcjonowanej, miara kierunkowości dyfuzji i dyfuzyjności promieniowej i osiowej oraz miara średniej dyfuzyjności. Dopasowanie modelu tensora dyfuzji do sygnału MRI umożliwia obliczenie współczynników dyfuzji. Są to: anizotropia frakcyjna (FA), która jest wyznacznikiem kierunkowości; średnia dyfuzyjność (MD), która określa ogólne właściwości tkanki; dyfuzyjność osiowa (AD), która jest wskaźnikiem uszkodzenia aksonów i dyfuzyjność promieniowej (RD), która jest związana ze zwyrodnieniem mieliny (Madden, Bennett, Burzynska, Potter i Chen, 2013). Współczynniki dyfuzji (całego mózgu lub poszczególnych włókien) mogą być później wykorzystane do porównań międzygrupowych.

W celu określenia pomiaru wielkości anizotropii badanej struktury używa się pojęcia anizotropii frakcjonowanej (*fractional anisotropy, FA*), tworząc na jej

podstawie mapy FA, dostarczające informacji o kierunku dyfuzji. Zgodnie z przyjętymi zasadami na mapach FA w skali szarości obszary o dużej anizotropii przedstawiane są jako jasne, zaś ośrodki izotropowe są czarne. Obrazy parametryczne FA kodowane kolorem ukazują kierunek maksymalnej składowej tensora dyfuzji przedstawiane jako określony kolor: czerwony (prawo–lewo), zielony (przód–tył), niebieski (góra–dół) oraz wielkość FA, od której zależna jest intensywność danego koloru (Jones i Leemans, 2010).

Zastosowanie DTI umożliwia również generowanie map średniej dyfuzyjności (*mean diffusivity,* MD) oraz wykreślenie trajektorii włókien nerwowych, przedstawianych jako mapy dróg nerwowych istoty białej — traktografia (*fiber tractography, FT*). Jest to jedyna metoda dająca pośredni obraz włókien nerwowych *in vivo* (Jones i Leemans, 2010; Lenglet, 2015). Traktografia, czyli analiza danych z obrazowania dyfuzyjnego pozwala na stworzenie przestrzennego obrazu ułożenia szlaków nerwowych. Dzięki tej technice możliwa jest ocena zaburzeń przebiegu istoty białej (Pruszyński i Cieszanowski, 2014). Ponadto DTI pozwala wygenerować trójwymiarową (3D) rekonstrukcję przebiegu włókien istoty białej, którą można wykorzystać do oszacowania anatomicznych połączeń między obszarami mózgu zwaną *structural connectivity* (Song i in., 2017).

Postęp w rozwoju nowoczesnych technik obrazowania mózgu pozwolił lepiej poznać charakter zmian typowych dla TSC, tj. guzki korowe, SEN, podwyściółkowe gwiaździaki olbrzymiokomórkowe i nieprawidłowości istoty białej (DiMario Jr., 2004; Luat i in., 2007). Dotychczas opisane badania osób ze stwardnieniem guzowatym z wykorzystaniem technik dyfuzyjnych i traktografii wskazują na istnienie zaburzeń w rozwoju szlaków istoty białej, dezorganizacji i dysmieliznacji neuronów (Baumer i in., 2015).

Pierwsze badania wykazujące zaburzoną dyfuzję w stwardnieniu guzowatym koncentrowały się na guzach podkorowych, wykazując zmniejszoną anizotropię frakcyjną i zwiększoną średnią dyfuzyjność, co potwierdzają wyniki badań histopatologicznych tkanki guzów (dysmorficzne, dysplastycznej, niezorganizowane, powiększone komórki) (Sener, 2002). Ustalenia te zostały również potwierdzone przez Krishnana i współpracowników (2010), którzy zbadali 10 osób z TSC i odkryli zmniejszoną anizotropię frakcjonowaną oraz wyższą średnią i promieniową dyfuzyjność. Autorzy sugerują, że uzyskane przez nich wyniki wskazują na dezorganizację i słabą mielinizację aksonów, co może tłumaczyć zaburzenia

neuropsychiatryczne u osób z TSC. Wysoki wskaźnik ADC jest obserwowany w obrębie guzów korowo-podkorowych w TSC, a z kolei niski współczynnik FA obserwowany jest w otaczającej je istocie białej, odzwierciedlającej obecność glejozy i hipomielinizacji (Chandra i in., 2006). Statystycznie istotnie wyższy współczynnik ADC w porównaniu z grupą kontrolną dopasowaną względem wieku, został zaobserwowany również u pacjentów z TSC w pozornie niezmienionej istocie białej, w obszarach oddalonych od zmian guzowych (Garaci i in., 2004).

Te wyniki zostały potwierdzone przez Baumera i współpracowników (2015), którzy zbadali 17 dzieci z TSC i znaleźli statystycznie istotne różnice względem zdrowej kontroli pomiarów FA w ciele modzelowatym. Celem tego longitudinalnego badania była identyfikacja predyktorów zmian we właściwościach dyfuzyjnych dróg istoty białej. Wyniki wykazały, że w tej grupie chorych padaczka jest istotnym predyktorem średniej zmiany rzeczywistego współczynnika dyfuzji w lewej torebce wewnętrznej. Z kolei zaburzenia spektrum autyzmu nie przewidywało zmian dyfuzji w żadnym z badanych szlaków. Jednakże autorzy zbadali razem tkankę guzową i niezajętą przez guzy podkorowe.

Dogan i współpracownicy (Dogan i in., 2016) przeprowadzili badanie, którego celem była ocena charakterystyk dyfuzyjnych zmian i guzów w obrębie istoty białej u dzieci ze stwardnieniem guzowatym. W badaniu wzięło udział osiemnaścioro dzieci (11 mężczyzn, 7 kobiet; średni wiek 9,3 lat, przedział wiekowy 1-16 lat). Zmierzono wartości rzeczywistego współczynnika dyfuzji, anizotropii frakcjonowanej, dyfuzyjności promieniowej i dyfuzyjności osiowej w 89 guzach i 37 zmianach istoty białej i porównano je z wartościami w przeciwległych regionach niezmienionej istoty białej. Uzyskane przez badaczy wyniki wskazały, że wartości RD były znacznie wyższe, a wartości FA były niższe w zmianach niż te zmierzone w przeciwległych regionach. Podobnie wartości RD były znacznie wyższe, a wartości FA były niższe w zmianach istoty białej. Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy we wskaźnikach ADC i AD, jednak wzrost średnich wartości RD był znacznie większy niż wzrost wartości AD dla guzów i zmian istoty białej. Według autorów DTI może dostarczyć cennych informacji o zmianach cytoarchitektonicznych i zmianach patologicznych istoty białej w TSC, , poza samymi morfologicznymi danymi MRI.

W Simao i współpracownicy (2010) opublikowali wyniki badania, którego celem była ocena zmian DTI w poszczególnych częściach ciała modzelowatego i torebkach wewnętrznych oraz skorelowania zmian DTI z korowo-podkorowym

obciążeniem mózgowia przez guzy. W badaniu wzięło udział 12 pacjentów z TSC (wiek 4,8-16, średni wiek 9,2, 9 chłopców i 3 dziewczynki) i 23 osoby w grupie kontrolnej. Oprócz standardowego strukturalnego MRI, wykorzystano do analiz współczynniki DTI, takie jak: FA, RD, AD w kolanie i płacie ciała modzelowatego oraz prawej i lewej torebce wewnętrznej. Liczba i objętość guzów korowo-podkorowych zostały skorelowane ze wskaźnikami DTI ciała modzelowatego i torebek wewnętrznych. Uzyskane wyniki pokazały, że w kolanie i płacie FA była niższa, a RD było wyższe u pacjentów z TSC w porównaniu z grupą kontrolną. Całkowita objętość guzów korelowała dodatnio z RD, a ujemnie z FA płata ciała modzelowatego. Autorzy podkreślili, że zmiany współczynników dyfuzyjności mogą być związane z nieprawidłowościami w mielinie. Natomiast korelacje między guzami a współczynnikami dyfuzyjności mogą wskazywać związek między zmianami we włóknach istoty białej a cięższym fenotypem TSC.

Peters i in. (2012) wykonali strukturalny i dyfuzyjny rezonans magnetyczny u 40 pacjentów z TSC (przedział wiekowy 0,5-25 lat, średni wiek 7,2), u 12 osób z tej grupy występowały zaburzenia ze spektrum autyzmu, do grupy kontrolnej dobranych zostało pod względem wieku 29 osób. Wykonano traktografii włókien ciała modzelowatego. Dla każdego pacjenta obliczono cztery parametry dyfuzyjne projekcji z ciała modzelowatego (FA, MD, RD i AD). Uzyskane przez badaczy wyniki pokazały, że łącznie osoby z TSC miały znacznie niższe FA i wyższe MD, RD i AD w porównaniu do kontroli. Osoby z TSC i ASD miały znacznie niższe wartości AFA w porównaniu do osób bez ASD i w porównaniu do kontroli. Osoby z TSC bez ASD miały podobne wartości FA w porównaniu do kontroli. Autorzy wysunęli wniosek, że zmiany parametrów dyfuzyjnych mogą odzwierciedlać mikrostrukturę włókien istoty białej, tj. zmiany w mielinizacji integralności aksonów lub środowisku zewnątrzkomórkowym. Zaobserwowane zmiany w istocie białej były związane z TSC, a przede wszystkim TSC z ASD, ustanawiając w ten sposób związek między zmienioną mikrostrukturalną integralnością istoty białej a funkcją mózgu.

Lewis i współpracownicy (2013) przeprowadzili badanie, którego celem było ustalenie związku między szlakami istoty białej zaangażowanymi w procesy językowe i zaburzeniami ze spektrum autyzmu u dzieci, adolescentów i młodych dorosłych (zakres wiekowy 0,5-25lat) ze stwardnieniem guzowatym. Przeprowadzili oni badanie DTI MR u 42 pacjentów z TSC i 42 osobach z grupy kontrolnej dopasowanej pod względem wieku. Spośród 42 pacjentów z TSC, 12 miało ASD (29%). Wyniki

wykazały, że pacjenci z TSC bez ASD mieli niższy FA niż grupa kontrolna w pęczku łukowatym (*arcuate fasciculus*, AF). Natomiast FA u pacjentów z TSC i ASD współczynnik FA był najniższy spośród analizowanych grup. Podobnie pacjenci z TSC bez ASD mieli większy współczynnik MD w AF niż grupa kontrolna, z kolei MD w AF mieli najwyższy współczynnik MD w pęczku łukowatym. Autorzy sugerują, że właściwości mikrostrukturalne szlaków językowych mogą służyć jako wskaźnik ryzyka ASD w TSC. Zaburzona mikrostruktura we włóknach dróg językowych u pacjentów z TSC może wskazywać na zwiększone ryzyko rozwoju ASD.

Badanie popierające tę hipotezę z użyciem DTI MR przeprowadzili Prohl i współpracownicy (2019) na niemowlętach z TSC w ciągu pierwszego roku życia. Miało ono charakter podłużny i kolejne badania obrazowe przeprowadzone były w wieku 12 miesięcy i 24 miesięcy. Dodatkowo zaburzenia ze spektrum autyzmu diagnozowano w wieku 24 miesięcy z wykorzystaniem baterii ADOS-2. W badaniu wzięło udział 108 osób (62 TSC bez ASD, 55% chłopców; 46 TSC z ASD, 52% chłopców). Wyznaczono 17 obszarów zainteresowania włókien istoty białej w analizach obrazowania tensora dyfuzji. Wyniki pokazały, że osoby z TSC i ASD wykazały zmniejszoną anizotropię frakcjonowaną w 9 z 17 regionów istoty białej, poddanych analizie, w ciągu pierwszych 2 lat życia w porównaniu z osobami z TSC bez ASD. Natomiast MD nie różnicowało grup. Badacze wysunęli wnioski, że do zaburzeń w połączeniach włókien istoty białej dochodzi w ciągu pierwszych 2 lat życia u pacjentów TSC i ASD. Przyszłe badania powinny skupiać się na relacji mózg – zachowanie, aby ustalić, w jaki sposób zmiany w strukturze mózgu związane są z objawami ASD. Informacje uzyskane dzięki obrazowaniu tensora dyfuzji mogą być pomocne w zrozumieniu rozchodzenia się wyładowań epileptycznych ale przede wszystkim w prognozowaniu stopnia i rodzaju deficytów poznawczych u chorych ze stwardnieniem guzowatym.

Peng i in. (2004) badali zmiany wskaźników DTI u 7 dzieci, z zastosowaniem oddzielnych równoległych i prostopadłych kierunków dyfuzji, wskaźnika ADC i anizotropii frakcjonowanej w obrębie guzków podkorowych i związanych z nimi sąsiednich obszarów istoty białej. Podwyższony współczynnik dyfuzji odnotowanego w zmianach w obrębie istoty białej, a także normalnie wyglądających regiony mózgu pacjentów z TSC, pozostałe wskaźniki DTI również znacząco różniły się od wskaźników uzyskanych w badaniu grupy kontrolnej. Odkrycia te dodatkowo potwierdzają obecność licznych nieprawidłowości istoty białej w TSC. Ponadto,

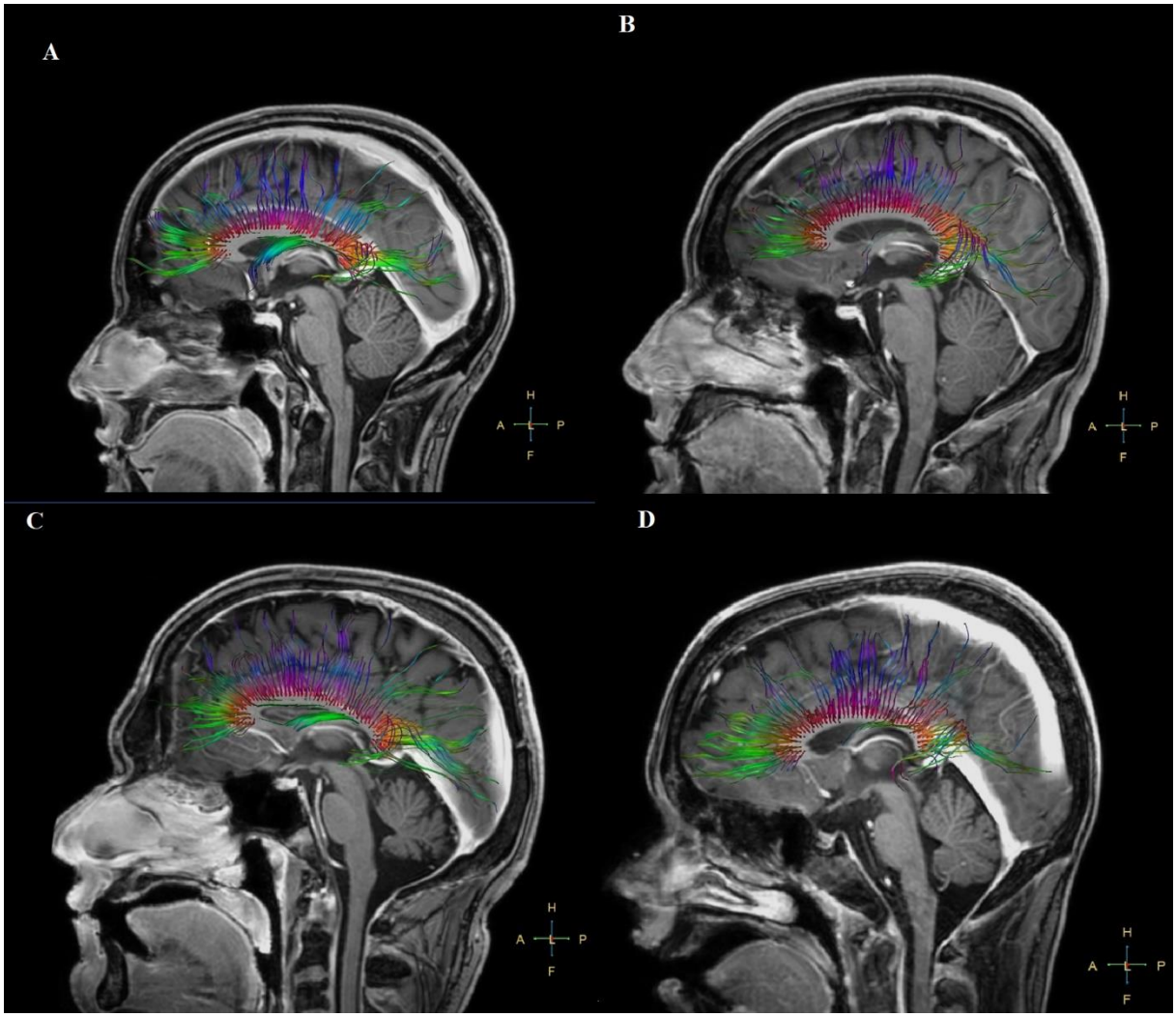
większa liczba guzów w płatach czołowych i ciemieniowych istotnie skorelowana ze zmniejszoną dyfuzją równoległą, odzwierciedla zmniejszoną dyfuzję wody w pęczku podłużnym górnym, łączącym płaty ciemieniowe i czołowe. Autorzy sugerują, że ten wynik może tłumaczyć deficyty w procesach uwagi u dzieci ze stwardnieniem guzowatym.

Takie analizy nie są w stanie dać miarodajnych wyników dotyczących połączeń strukturalnych w pozornie niezmienionej istocie białej. Jednak mechanizmy leżące u podstaw powiązania między zaburzeniem dojrzałości istoty białej a wynikiem neuropsychologicznym pacjentów nadal pozostają niejasne. Oprócz oczywistych uszkodzeń istoty białej w populacji pacjentów istnieją również dowody na zaburzenia wpływające na pozornie niezmienioną istotę białą. Makki i in. (2007) w swoich badaniach obejmujących 6 dzieci ze stwardnieniem guzowatym, wykazali, że u osób z TSC, nie tylko w obrębie guzków współczynniki wskazują na zaburzoną mielinizację, ale także trakty NAWM mają niższy FA i zwiększoną RD w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Tak więc DTI okazała się czułą techniką do różnicowania nawet subtelnych uszkodzeń mózgu. Nadal największe wady większości badań DTI pacjentów z TSC polegają na tym, że skupiają się one na populacjach dzieci, badane grupy były małe i nie były kontrolowane pod kątem współistnienia epilepsji (Arulrajah i in., 2009; Makki i in., 2007; Yogi i in., 2015). Moavero i in. (2016) wykazali w swoich badaniach nad dziećmi z TSC, że obecność napadów powoduje poważniejsze zakłócenie połączeń strukturalnych mózgu w obszarach kluczowych dla funkcjonowania poznawczego, a w tym przede wszystkim funkcji wykonawczych i umiejętności werbalnych. Wyniki te sugerują, że w tej grupie chorych istnieje wyższe ryzyko upośledzenia funkcji poznawczych, zespołu nadpobudliwości z deficytem uwagi i zaburzeń ze spektrum autyzmu. Potwierdzenie nieprawidłowej mielinizacji istoty białej, u pacjentów z TSC, skłoniły badaczy do poszukiwania związków między zaburzeniami rozwoju istoty białej a deficytami neuropsychologicznymi, ale kwestia ta nadal pozostaje niejasna. Zikou i współpracownicy przeprowadzili analizę głównych traktów NAWM u pacjentów z TSC (Zikou i in., 2016). Autorzy stwierdzili, że statystycznie istotnie wyższa dyfuzyjność osiowa (AD) u 8 dzieci z TSC, wskazuje na zmniejszoną integralność aksonalną w głównych szlakach istoty białej. Ich wyniki nie potwierdziły jednak istotnych zmian w FA lub MD.

Z drugiej strony, dwa badania nie wykazały statystycznie istotnej różnicy między wartościami ADC pozornie niezmienionej istoty białej u osób ze stwardnieniem

guzowatym w porównaniu z osobami kontrolnymi (Firat i in., 2006; Karadag i in., 2005).

DTI jest techniką MRI przydatną w ocenie ognisk padaczkorodnych u pacjentów z TSC ponieważ guzy korowo-podkorowe charakteryzuje nieprawidłowa architektura i zmieniona integralność aksonów, co może skutkować wyższymi współczynnikami ADC i niższymi współczynnikami anizotropii frakcjonowaniej w obrębie zmian patologicznych w porównaniu do niezmienionej istoty białej (Karadag i in., 2005). Guzy ze znacznie wyższym ADC i niższym FA wykazują się podwyższonym potencjałem epileptogennym w porównaniu z innymi zmianami (Chandra i in., 2006; Luat i in., 2007). Zatem DTI dostarcza informacji wykraczających poza same morfologiczne informacje MRI.



Ryc. 9. Przykładowe rekonstrukcje włókien ciała modzelowatego na podstawie sekwencji DTI wykonane u 4 pacjentów z TSC

Rola DTI w obrazowaniu pacjentów ze stwardnieniem guzowatym może również dotyczyć lokalizacji kory epileptogennej w padaczce (Jansen i in., 2003), zwiększoną wartość ADC odnotowano w przypadku guzków z charakterystyką padaczkorodną. Jansen i współpracownicy w badaniu z udziałem 4 dzieci z TSC stwierdzili, że do identyfikacji ognisk epileptogennych można zastosować podwyższone wartości ADC. W tym badaniu dane z DTI porównano z wynikami międzynapadowego badania z wykorzystaniem magnetoencefalografii o wysokiej rozdzielczości i elektroencefalografii. Badacze zauważyli, że podczas gdy wszystkie guzy wykazywały wysokie wartości ADC w porównaniu z otaczającą pozornie niezmienioną tkanką, znacznie wyższe wartości rzeczywistego współczynnika dyfuzji były obecne w guzie o tendencji padaczkorodnej.

Widjaja i współpracownicy (2010) dokonali oceny wskaźników obrazowania tensora dyfuzji w obrębie guzów korowo-podkorowych i sąsiadującej z nimi pozornie niezmienionej istoty białej u dwunastu dzieci z TSC. Wyniki z MR DTI porównano z badaniem magnetoencefalografii (która umożliwia identyfikację ognisk epileptogennych). Uzyskane w tym badaniu wyniki, wskazały, że 26 z 104 analizowanych guzów korowo- podkorowych znajdowały się w strefie epileptogennej. FA guzów w strefie padaczkorodnej było znacznie niższe niż strefie nieepileptogennej. Natomiast MD, RD i AD nie wykazały statystycznie istotnych różnic między tymi obszarami. FA w pozornie niezmienionej istocie białej w strefie epileptogennej było niższe, a RD wyższe niż w NAWM w strefie nieepileptogennej. Nie stwierdzono istotnych różnic między MD i AD w NAWM w analizowanych obszarach. Autorzy wysunęli wnioski, że zmiany DTI w pozornie niezmienionej istocie białej w strefie epileptogennej mogą odzwierciedlać nieprawidłowości mikrostrukturalne istoty białej związanej z widocznymi w MRI dysplazjami kory.

Yogi i in. (2015) w swoim retrospektywnym badaniu również dokonali oceny ognisk epileptogennych za pomocą MR DTI u dzieci z TSC. Do analiz zostało włączonych 23 pacjentów (w wieku 0,4-19,6 lat, średni wiek 5,2; 13 kobiet, 10 mężczyzn), którzy przeszli przedoperacyjny DTI i następnie chirurgiczną resekcję ogniska padaczkorodnego. Do porównania wyników DTI zostały wykorzystane wyniki badań przedoperacyjnych, w tym wideo-EEG, MRI mózgu, 18F-fluorodeoksyglukoza – PET, MEG i śródoperacyjna elektrokortykografia do określania guzów o potencjale padaczkowym. Ogółem zidentyfikowano 545 guzów, w tym 33 będące źródłem wyładowań epileptycznych. Wyniki zastosowanych porównań wykazały, że grupa

epileptogenna wykazywała wyższą wartość ADC i dyfuzyjności radialnej we wszystkich obszarach analizowanych obszarach. Autorzy wysunęli wnioski, że analiza DTI guzów i otaczającej je tkanki może pomóc w identyfikacji guzów padaczkorodnych u pacjentów przedoperacyjnych z TSC, a co za tym idzie pozwolić na łatwiejsze i skuteczniejsze niż obecnie inwazyjne metody planowanie zabiegów resekcji.

Jak wspomniano wcześniej, DTI pozwala na nieinwazyjną ocenę tkanki dróg istoty białej. Ma swoje zastosowanie w ocenie integralności i połączeń włókien istoty białej z różnymi korowymi i podkorowymi strukturami istoty szarej. Rosnący zbiór dowodów sugerujących udział struktur podkorowych w epileptogenezie, może wskazywać na potencjalne wykorzystanie DTI do wykrywania i definiowania obszarów epileptycznych przewidywania skutków napadów wraz z przewlekłością i rosnącym nasileniem padaczki. DTI wydaje się być czułym narzędziem, pozwalającym na zobrazowanie nawet subtelnego strukturalnego uszkodzenia mózgu, jednak nadal większość badań DTI pacjentów z TSC koncentruje się na populacjach dzieci, u których mielinizacja jeszcze mogła nie zajść w pełni. Ponadto analizowane grupy były małe i nie były kontrolowane pod kątem współistnienia padaczki.

Dotychczas nie udało się ustalić pewnego predyktora standardowego obrazowania MRI, który korelowałby spójnie z fenotypem klinicznym lub wynikiem neurologicznym. Na przykład obecność guzów w płacie skroniowym została powiązana z ryzykiem autyzmu (Bolton i Griffiths, 1997), ale zostały zaproponowane również inne krytyczne regiony, w tym móżdżek (Eluvathingal i in., 2006; Walz i in., 2002; Weber i in., 2000). Powstały również prace wskazujące na związek między objętością guzów, padaczką a funkcjami poznawczymi (Walz i in., 2002; Wong i Khong, 2006). Wydaje się jednak, że dotychczas jedynie wiek w momencie wystąpienia pierwszego napadu jest jedynym spójnym i niezależnym wyznacznikiem funkcji poznawczych (Jansen i in., 2008). Liczba, objętość czy umiejscowienie w określonych lokalizacjach nie są zatem konieczne ani wystarczające do przewidzenia wystąpienia (wczesnych) drgawek, autyzmu, a tym bardziej specyfiki zaburzeń poznawczych. Autorzy badań podkreślają również, że części pozornie niezmienionej istoty białej mają w rzeczywistości zaburzoną mikrostrukturę.

Jednym z ograniczeń konwencjonalnego MRI jest niemożność uzyskania mikrostrukturalnej charakterystyki tkanek, w tym odbiegającego od normy różnicowania, zaburzeń migracji, organizacji, mielinizacji i połączeń strukturalnych.

Obrazowanie tensora dyfuzji, a w tym również traktografia są wykorzystywane do badania korelacji charakterystyki neurobehawioralej pacjentów z TSC, fenotypu poznawczego i mikrostrukturalnych właściwości tkanki OUN w TSC. Wykorzystanie DTI pozwala na nowe spojrzenie na patofizjologię TSC i umożliwia obrazowanie determinantów i predyktorów określonego fenotypu klinicznego. W przyszłości może to prowadzić do identyfikacji wczesnego rokowania i szybkiej reakcji podczas kierowania rozwojem przed podejmowanie ukierunkowanych interwencji.

Chociaż istnieje związek między objętością guzów a zakresem nieprawidłowości DTI istoty białej, zakres objętości SEN i pasm promienistych również koreluje z miarami guzów, co nie jest zaskakujące, ponieważ te histopatologicznie zmiany mają również wspólne cechy (van Eeghen i in., 2013). Jednakże relacje między zmianami korowymi a podkorowymi sugerują, że występują powszechne nieprawidłowości w migracji i różnicowaniu neuronów, a nasilenie każdej z tych nieprawidłowości najprawdopodobniej znajdzie odzwierciedlenie w szerokim zakresie objawów poznawczych.

Coraz więcej prac wykorzystuje DTI do opisywania nieprawidłowości w istocie białej, która wydaje się niezmieniona w konwencjonalnym obrazowaniu; jest ona określana jako pozornie niezmieniona istota biała (Arulrajah i in., 2009; Krishnan i in., 2010; Lewis i in., 2013; Makki i in., 2007; Peng i in., 2004; Peters i in., 2012; Prohl, Scherrer, Tomas-Fernandez, Filip-Dhima i in., 2019; Simao i in., 2010; Widjaja i in., 2010). Nieprawidłowości uwidaczniane z pomocą DTI nie ograniczają się do istoty białej w okolicach otaczających guzy (Firat i in., 2006; Garaci i in., 2004; Marcotte i in., 2012), jako że nieprawidłowości mielinizacji, migracji i różnicowania neuronów wykraczają poza dyskretne granice guzów widoczne w konwencjonalnym obrazowaniu MR. Ma to istotne implikacje, ponieważ oprócz wieloogniskowej neuropatologii w postaci guzów, wskazuje na globalną lub rozproszoną mikrostrukturalną patologię istoty białej, potwierdzoną również w badaniach neuropatologicznych nad TSC (Marcotte i in., 2012)

Nieprawidłowości wskaźników DTI mogą być wszechobecne w całej istocie białej (Peters i in., 2012). Zwierzęce modele TSC stanowią potencjalne wyjaśnienie nieprawidłowej charakterystyki dyfuzji. Średnica i integralność aksonu może wpływać na dyfuzję osiową (AD) i wielkość dyfuzji zgodnie z osią podłużną. Dyfuzyjność promieniowa odzwierciedla wielkość dyfuzji prostopadłej do osi podłużnej, zależy od mielinizacji i obecności zmian pozakomórkowych, takich jak glej i komórki

olbrzymie. W TSC zwiększona dyfuzyjność promieniowa może wskazywać na słabą mielinizację (grubość integralność lub przepuszczalność) lub zwiększoną obecność materiału pozakomórkowego, upośledzając biologiczną barierę dla dyfuzji w kierunku promieniowym. Rzeczywiście, hipomielinizacja (Meikle i in., 2007) i nieprawidłowa neuronalna organizacja (Nie i in., 2010a) została wykazana na zwierzęcych modelach TSC. Zmniejszony FA może odzwierciedlać nieprawidłową organizację, upakowanie lub mielinizację aksonów. W mysich modelach TSC utrata TSC1 lub TSC2 wiąże się z nieprawidłowymi połączeniami neuronalnymi, szczególnie w zakresie polaryzacji neuronów, tworzenia aksonów i ukierunkowania wzrostu (Choi i in., 2008b; Lynsey Meikle i in., 2007; Nie i in., 2010).

Van Eeghen i in. (2013) w swojej pracy nie stwierdzili różnic w NAWM porównywanych pacjentów z TSC z osobami z grupy kontrolnej, gdyż wyłączyli oni z analiz obszary nieprawidłowości migracyjnych widocznych na konwencjonalnym obrazowaniu MRI. Ta praca powinna stanowić wzór do dalszych badań, analiza powinna zawierać: zmiany ewidentne i pozornie niewidoczne zaraportowane niezależnie. Dalsze badania powinny iść w kierunku potwierdzenia lub odrzucenia hipotez, czy TSC charakteryzuje się wieloogniskowym, czy wszechobecnymi nieprawidłowościami połączeniach istoty białej.

W pracach na temat fenotypu poznawczego pacjentów z TSC wysuwają się liczne badania wykorzystujące obrazowanie MR. Jako potencjalne wyjaśnienie zaburzeń neuropoznawczych rozważa się po pierwsze, liczbę, lokalizację (czołową lub potyliczną) i całkowitą objętość guzów jako predyktory specyficznych deficytów poznawczych. Jednak w praktyce klinicznej spotyka się pacjentów bez guzów, którzy mogą być niepełnosprawni intelektualnie oraz charakteryzować się cięższym fenotypem poznawczym, podczas gdy inni pacjenci z dużym obciążeniem guzami mogą mieć niewiele objawów neuropsychologicznych. Patologie inne niż guzy korowo-podkorowe, w tym SEN i pasma promieniowe wydaje się, że korelują również z fenotypem poznawczym.

Ostatnie lata przyniosły nowe dane, z wykorzystaniem DTI, które ujawniło powszechne nieprawidłowości w NAWM, sugerując rolę nieprawidłowej połączeń istoty białej oraz zaburzonej mikrostruktury w mechanizmach patofizjologicznych powstawania deficytów neuropoznawczych. Zwykle w badaniach uwzględniane były małe lub mieszane grupy (dzieci i dorosłych, bez i z padaczką), co nie jest wystarczające, aby uzyskać szczegółowe dane dotyczące wyników

neuropsychologicznych inne niż korelaty diagnozy zaburzeń ze spektrum autyzmu. Zebrane razem dane te wspierają hipotezę o nieprawidłowych połączeń strukturalnych mózgowia jako przyczynie zaburzeń neuropsychologicznych u pacjentów z TSC. Ponieważ badania te obejmowały na ogół dzieci oraz składały się z heterogenicznych małych grup, potrzebne są dokładniejsze badania, aby potwierdzić te ustalenia i zbadać korelację deficytów poznawczych z zaburzeniami integralności istoty białej.

TSC jest zaburzeniem genetycznym, nerwowo-skórnym i wielonarządowym z potencjalnie wyniszczającą i trudną do leczenia padaczką, niepełnosprawnością intelektualną i ASD. Jak dotąd, żaden konwencjonalny biomarker obrazowania nie odnosi się w wiarygodny sposób do neurofenotypu. DTI jest w stanie oszacować mikrostrukturalne właściwości dyfuzji wody w tkankach i odzwierciedlić podstawową patologię w TSC. Dlatego niniejsze badanie skupia się na możliwościach obrazowania zaburzeń mikrostruktury istoty białej oraz połączeń strukturalnych mózgowia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów z TSC. Poznanie fenotypu i charakterystyki zaburzeń poznawczych wysoko funkcjonujących pacjentów bez i z padaczką pozwoli w następnym kroku na ustalenie predyktorów owych zaburzeń, eliminując tym samym dodatkowe zmienne takie jak zaburzenia specyficzne dla ASD czy osób niepełnosprawnych intelektualnie. Ze względu na luki w istniejącej wiedzy na temat stwardnienia guzowatego, niniejsze badanie skupia się na wysoko funkcjonujących dorosłych pacjentach. Celem niniejszego badania jest ocena wskaźników dyfuzji, poszczególnych traktów, pozornie niezmienionej istoty białej oraz ocena neuropsychologiczna u tej grupy pacjentów.

II BADANIA WŁASNE

1. Cele pracy

Szczegółowe cele badawcze obejmują:

1. Ustalenie charakterystyki funkcjonowania poznawczego osób dorosłych z TSC w normie intelektualnej, bez i z padaczką w historii, ze szczególnym uwzględnieniem funkcji wykonawczych, uwagi, pamięci oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych;

2. Porównanie współczynników dyfuzji pozornie niezmienionych włókien istoty białej mózgowia chorych z TSC bez i z padaczką, przy zastosowaniu traktografii rezonansu magnetycznego;

3. Powiązanie zmian w obrębie połączeń strukturalnych u osób ze stwardnieniem guzowatym z ich profilem zaburzeń poznawczych;

4. Ustalenie, które ze zmian w obrębie mózgowia (guzy korowo-podkorowe czy zmiany w obrębie połączeń strukturalnych) lepiej wyjaśniają deficyty neuropsychologiczne.

2. Hipotezy badawcze

1. U wysoko funkcjonujących osób ze stwardnieniem guzowatym i padaczką występują głębsze zaburzenia funkcji poznawczych niż u osób z TSC bez padaczki.

   Natomiast osoby z TSC bez padaczki prezentują głównie zaburzenia funkcji wykonawczych.
2. U osób ze stwardnieniem guzowatym współczynniki dyfuzji wskazują na zaburzenie mielinizacji i uszkodzenie neuronów w obrębie pozornie niezmienionej istoty białej. U osób ze stwardnieniem guzowatym i padaczką parametry dyfuzji wskazują również na zaburzenie w obrębie aksonów.
3. Z wynikami testów neuropsychologicznych korelują wskaźniki dyfuzji świadczące o nieprawidłowościach w obrębie mieliny.
4. Wskaźniki DTI lepiej wyjaśniają deficyty funkcjonowania poznawczego osób z TSC niż wskaźniki objętości guzów korowo-podkorowych.

3. Materiał i metody

Badanie prowadzone było w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym w II Zakładzie Radiologii we współpracy z Kliniką Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego (UCK) oraz Zakładem Radiologii (UCK) w Gdańsku od czerwca 2017 r. do czerwca 2020r. Badanie uzyskało zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym o nr KNBBN/682/2018-2019.

3.1.Materiał pracy

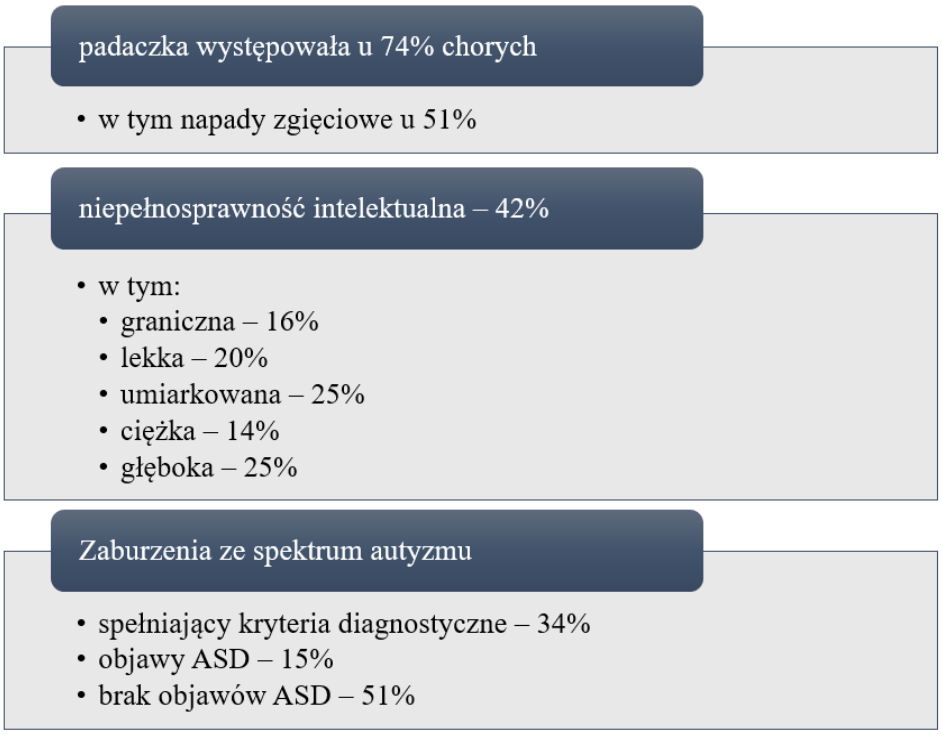
Kwalifikacja do projektu została przeprowadzona za pomocą Listy Kontrolnej TAND wśród chorych, którzy zgłosili się do leczenia lub konsultacji do Kliniki Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych.

W kwalifikacji do badania wzięło udział 100 pacjentów, którzy spełnili następujące kryteria:

1) postawiono u nich pewną diagnozę na podstawie międzynarodowych kryteriów diagnostycznych dla TSC zaktualizowanych w 2012 roku (przedstawionych w tabeli 1),
2) ukończyły 18 rok życia,
3) wyraziły zgodę na udział w badaniu.

Historię padaczki ustalono na podstawie wywiadu i przeglądu dokumentacji klinicznej. Osoby zostały sklasyfikowane jako posiadający lub nie napady padaczkowe i/lub napady zgięciowe w historii.

Wśród kwalifikowanych pacjentów n=100 (48 mężczyzn, 52 kobiety) średni wiek wynosił 31,67±12,2. Padaczka występowała u 74% chorych, napady zgięciowe u 51%. Niepełnosprawność intelektualna występowała łącznie u 51% kwalifikowanych osób, w tym graniczna u 16%, lekka u 20%, umiarkowana u 25%, ciężka u 14% i głęboka u 25%. Objawy charakterystyczne dla zburzenia ze spektrum autyzmu zaobserwowano u 49% wszystkich osób z TSC biorących udział w kwalifikacji, z czego 34% chorych spełniało kryteria rozpoznania ASD. Charakterystyka kwalifikowanej grupy przedstawiona została na rycinie 11.



ASD – zaburzenia ze spektrum autyzmu

Ryc. 10 Charakterystyka kwalifikowanej grupy

Do badania włączono 37 pacjentów z TSC spełniających następujące kryteria:

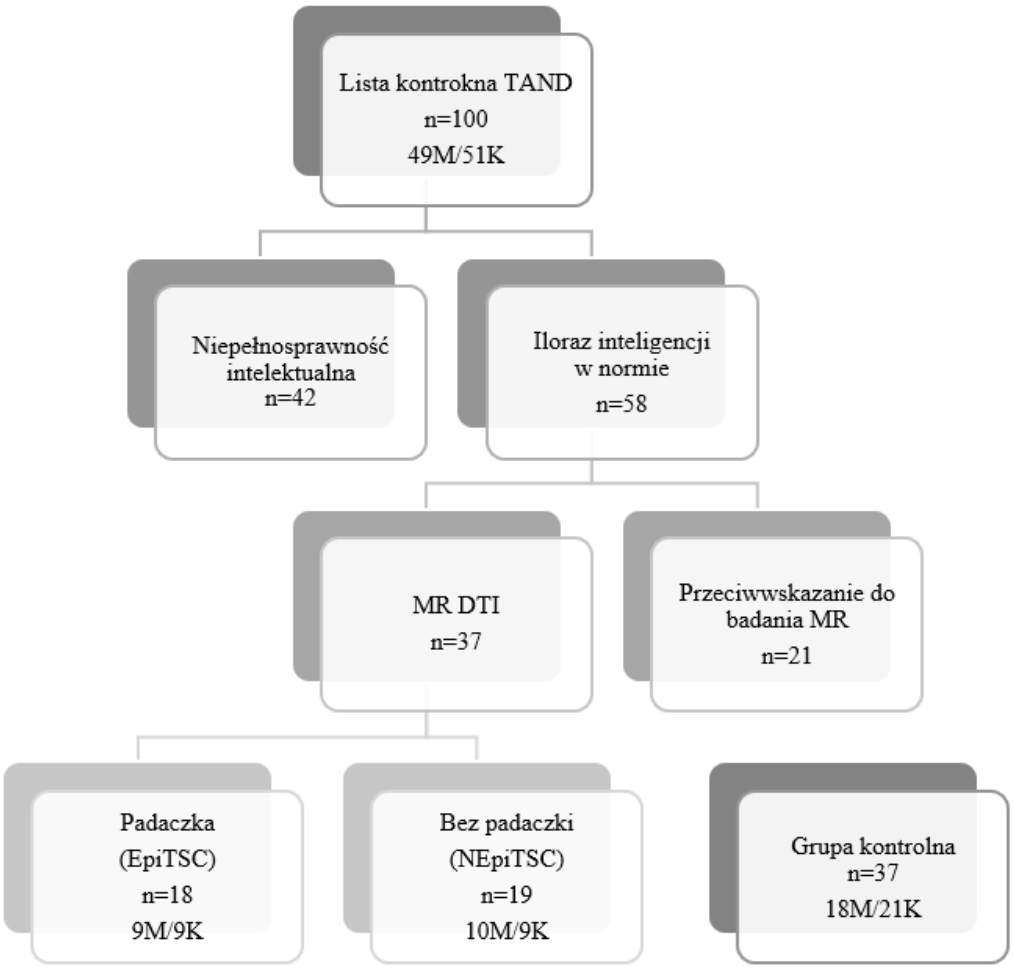
1) brak niepełnosprawności intelektualnej,
2) brak zaburzeń ze spektrum autyzmu,
3) brak przeciwwskazań do badania metodą MRI.

Osoby z TSC zostały podzielone na dwie grupy względem występowania aktualnie lub w przeszłości napadów padaczkowych – EpiTSC oraz grupa bez epilepsji - NEpiTSC.

Dobór celowy, grupy kontrolnej, zdrowych ochotników przeprowadzono pod względem wieku i wykształcenia do grupy TSC. Do grupy kontrolnej włączono 37 osób, które spełniały następujące kryteria:

1) ukończony 18 rok życia,
2) brak zaburzeń psychiatrycznych, neurorozwojowych oraz uzależnień,
3) brak chorób neurologicznych, układu krążenia lub cukrzycy,
4) wyrażenie zgody na udział w badaniu,
5) brak przeciwwskazań do wykonania badania MRI.

Poszczególne etapy kwalifikacji zostały przedstawione na rycinie 12.



M-mężczyźni; K-kobiety, MR – rezonans magnetyczny; MR DTI – obrazowanie tensora dyfuzji rezonansu magnetycznego;

Ryc. 11 Etapy kwalifikacji do udziału w projekcie

Średni wiek w grupie pacjentów z TSC i padaczką (EpiTSC) wynosił 32,69 ± 8,21 lat, liczba lat wykształcenia 13,95 ± 1,75; w grupie pacjentów ze stwardnieniem guzowatym bez padaczki średni wiek to 35,05 ± 13,53 lat, liczba lat wykształcenia wynosiła 14,85 ± 1,69. Średni wiek osób z grupy kontrolnej wynosił 34,05 ± 11,35 lat, liczba lat wykształcenia 14,72 ± 2,86. Dane demograficzne obu grup ze stwardnieniem guzowatym oraz grupy kontrolnej zostały przedstawione w tabeli 5. Zmienne demograficzne nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Porównanie zmiennych demograficznych grupy kontrolnej z grupami osób z TSC oraz obu grup ze stwardnieniem guzowatym przedstawiono odpowiednio w tabelach 6, 7, 8.

Tabela 5. Dane demograficzne badanych grup

Grupa		n	Średnia	SD
Wiek	Kontrola	37	33,81	11,48
	EpiTSC	18	32,39	8,34
	NEpiTSC	19	34,26	12,79
Lata edukacji	Kontrola	37	14,70	2,93
	EpiTSC	18	13,94	1,80
	NEpiTSC	19	14,84	1,74

n – liczba osób w grupie; SD – odchylenie standardowe

Tabela 6. Porównanie średnich danych demograficznych grupy kontrolnej i grupy EpiTSC

Zmienna	U	Mediana ogólna	SD	p
Wiek	332	32	10,37	0,99
Lata edukacji	301	14	2,56	0,54

Tabela 7. Porównanie średnich danych demograficznych grupy kontrolnej i grupy NEpiTSC

Zmienna	U	Mediana ogólna	SD	p
Wiek	347	32	11,83	0,94
Lata edukacji	302	14	2,45	0,39

U – Test U-Manna-Whitneya, p – poziom istotności statystycznej

Tabela 8. Porównanie średnich danych demograficznych grup EpiTSC i NEpiTSC

Zmienna	U	Mediana ogólna	SD	p
Wiek	166,5	33	10,80	0,90
Lata edukacji	122	14	1,69	0,14

U – Test U-Manna-Whitneya, p – poziom istotności statystycznej

3.2.Metody

1. Ocena funkcjonowania poznawczego

Wszyscy zakwalifikowani pacjenci ze stwardnieniem guzowatym oraz grupa kontrolna zostali poddani badaniu neuropsychologicznemu.

Do oceny poszczególnych procesów poznawczych zostały wykorzystane następujące metody:

a) całościowa ocena zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych ze stwardnieniem guzowatym: Lista Kontrolna TAND (TAND *Cheklist*)
b) pamięć i uczenie się werbalne: Kalifornijski Test Uczenia się Językowego (*California Verbal Learning Test*, CVLT),
c) pamięć i uczenie się wzrokowo – przestrzenna: Figura Rey'a (*Rey Complex Figure Test and Recognition Trial* (RCFT)),
d) uwaga: Test Łączenia Punktów z baterii testów Halsteada-Reitana, Kolorowy Test Łączenia Punktów wersja dla Dorosłych (CTT),
e) funkcje wykonawcze: Test Fluencji Słownej: fluencja fonemiczna – litera „k", fluencja semantyczna – kategoria „zwierzęta".
f) Ocenie zostało poddane również nasilenie lęku i depresji u osób badanych za pomocą Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (HADS).

Opis zastosowanych metod

Ad. 1a. Lista Kontrolna TAND (*TAND Cheklist*)

Lista Kontrolna TAND została szczegółowo opisana w podrozdziale 2.3. Jako narzędzie poświęcone wszystkim zaburzeniom neuropsychiatrycznym występującym w TSC została wykorzystana podczas kwalifikacji pacjentów w celu wyłączenia osób z ASD i niepełnosprawnością intelektualną oraz do opisu fenotypu neuropsychiatrycznego wysoko funkcjonujących pacjentów ze stwardnieniem guzowatym.

Ad. 1b. Kalifornijski Test Uczenia się Językowego (*California Verbal Learning Test*, CVLT)

Kalifornijski Test Uczenia się jest przeprowadzoną przez Łojek i Stańczak (2010) polską adaptacją drugiej wersji CVLT-II (Delis i in., 2000). Podczas przeprowadzania

badania testem CVLT osobom badanym czyta się pięciokrotnie, w stałym tempie listę 16 słów powiązanych ze sobą w 4 kategorie semantyczne i po każdej prezentacji osoba proszona jest o przypomnienie sobie jak najwięcej słów z listy. Przed pierwszą prezentacją mówi się osobie badanej, że będzie miała zapamiętać listę zakupów na poniedziałek (lista A). Po piątej prezentacji i przypomnieniu pierwszej listy jednokrotnie czytana jest druga lista innych słów, która stanowi materiał interferujący (osobie badanej mówi się, że będzie to lista zakupów na wtorek – lista B). Kategorie w CVLT w liście A stanowią: ubrania, owoce, narzędzia i przyprawy, natomiast w liście B: owoce, naczynia kuchenne, przyprawy, ryby Po prezentacji i przypomnieniu sobie drugiej listy osoba badana proszona jest o przypomnienie sobie pierwszej listy po krótkim i po dłuższym odroczeniu. Na koniec osobie badanej prezentowana jest list słów do rozpoznania. Oprócz głównych wskaźników: liczby przypomnianych słów po każdej prezentacji, sumy tych słów, liczby przypomnień po odroczeniu krótkim i dłuższym oraz liczby słów rozpoznanych w CVLT liczone są wskaźniki błędów popełnianych w każdym przypomnieniu oraz rozpoznawaniu słów. Procedura badania CVLT obejmuje również odtwarzanie słów według podanych kategorii, umożliwiając analizę wyników pod kątem strategii uczenia się (Łojek i Stańczak, 2010).

Ad. 1c. Test Figury Złożonej Rey'a

Test Figury Złożonej Rey'a-Osterrietha służy do badania poziomu strukturalizacji percepcyjnej, uwagi i kontroli wzrokowo-ruchowej oraz bezpośredniej pamięci wzrokowej (Strupczewska, 1990). Test Figury Złożonej Rey'a składa się z dwóch części. W pierwszej z nich osobie badanej pokazuje się rysunek złożony z 18 odrębnych elementów połączonych w jedną, skomplikowaną geometrycznie całość. Zadaniem osoby badanej jest przerysowanie (skopiowanie) figury na kartce papieru formatu A5. Za każdy poprawnie przerysowany i umieszczony element otrzymuje się 2 punkty (Strupczewska, 1990). Pierwsza część bada uwagę i kontrolę wzrokowo-ruchową oraz procesy analizy i planowania wzrokowo-przestrzennego (Borkowska i in., 2011). Druga część testu następuje po trzyminutowym odroczeniu. Osoba badana otrzymuje gładką kartkę formatu A5 i proszona jest o przypomnienie sobie uprzednio rysowanej figury i odtworzenie jej z pamięci (reprodukcja). Ponownie oceniany jest każdy z 18 elementów, maksymalnie można uzyskać 36 punktów. Część

ta umożliwia ocenę pamięci materiału niewerbalnego (Krzysztof Jodzio i in., 1997; Lezak i in., 2012).

Ad. 1d. Test Łączenia Punktów

Test Łączenia Punktów A i B (*Trail Making Test A and B,* TMT) jest popularnym testem do pomiaru uwagi i funkcji wykonawczych. Został stworzony przez Reitana (1955) na podstawie wersji testu, który był jednym z narzędzi do badania sprawności żołnierzy amerykańskich. Został umieszczony w Baterii Testów Neuropsychologicznych Halsteada-Reitana, składa się z części A oraz B (Kądzielawa i in., 1990). W części A na kartce formatu A4 narysowanych jest 25 kolejno numerowanych kółek. Zadaniem osoby badanej jest połączenie ich ze sobą rosnąco od 1 do 25, w możliwie jak najkrótszym czasie. Część ta bada zdolność skupiania uwagi na materiale wzrokowo-przestrzennym (Gagała i in., 2007; Mitrushina i in., 2005) oraz szybkość psychomotoryczną (Kądzielawa i in., 1990; Lezak i in., 2012). W części B na kartce również narysowanych jest 25 kółek. Trzynaście z nich zawiera cyfry od 1 do 13, a pozostałe są oznaczone literami od A do L. Zadanie to polega na jak najszybszym łączeniu ze sobą kółek według zasady: cyfra – litera – cyfra (1-A-2-B itd.). Część B jest miarą wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej (Gagała i in., 2007) oraz zdolności przełączania uwagi pomiędzy bodźcami różnego rodzaju (Lezak i in., 2012). W obu częściach wynikiem jest czas mierzony w sekundach. Badający na bieżąco koryguje błędy osoby badanej. Czas wykonania całości testu to około 4-5 minut (Łyskawa, 2013).

Ad. 1e. Próby fluencji słownej

Test fluencji fonemicznej pozwala na ocenę zdolności wypowiadania serii słów zgodnie z kryterium fonologicznym, najczęściej pierwszej litery danego słowa. Zadaniem osoby badanej jest wypowiedzenie jak największej liczby słów rozpoczynających się na daną literę, w czasie minuty (Borkowska, 2002).

Test fluencji kategorialnej ocenia zdolność wypowiadania słów zgodnie z kryterium kategorii pojęciowej, np. zwierzęta, owoce, warzywa, meble, pojazdy itd. Osoba badana ma za zadanie wypowiedzieć jak największą liczbę słów należących do danej kategorii pojęciowej w ciągu minuty.

Mimo braku znormalizowanych polskich technik do oceny fluencji słownej (Daniluk i in., 2009), przyjmuje się za normę w kategorii fonetycznej 12-16 słów

na minutę, natomiast w kategorii semantycznej 18-20 słów na minutę (Lezak i in., 2012). Ocena testu jest ilościowa, a wynikiem jest liczba wymienionych wyrazów na daną literę i należących do danej kategorii (Jędrasik - Styła, Ciołkiewicz i in., 2012; Jodzio, 2006). Próby te badają głównie zdolność ekspresji językowej. Uzyskany wynik jest również miarą zdolności kojarzenia i informuje o organizacji oraz strategii myślenia.

Próby fluencji słownej zastosowane w niniejszym badaniu obejmują próbę fonemiczną, w której badana osoba proszona jest o wymienienie w ciągu minuty jak największej liczby słów zaczynających się na literę „K" i semantyczną, w której zadaniem osoby badanej jest wygenerowanie jak największej ilości wyrazów z kategorii zwierzęta (Piskunowicz i in., 2013).

Ad. 1f. Szpitalna Skala Lęku i Depresji (HADS)

Do zbadania nastroju wykorzystano polską wersję Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (Majkowicz, 2000). Kwestionariusz badany wypełnia samodzielnie, odpowiadając na kolejne pytania. Siedem pozycji tej skali bada poziom lęku, siedem poziom depresji. Kwestionariusz ten jest skonstruowany do oceny negatywnych uczuć osób cierpiących na różnego rodzaju schorzenia somatyczne. Za każdą odpowiedź badany może uzyskać od 0 do 3 punktów. Wynikiem jest suma punktów w każdej z kategorii (lęk – 0-21pkt, depresja 0-21pkt) (Majkowicz, 2000).

2. Badanie neuroobrazowe

2a. Protokół badania

Badanie neuroobrazowe zostało przeprowadzone w Zakładzie Radiologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku na aparacie Philips Achieva 3.0T TX (Philips Halthcare, Best, Holandia) z wykorzystaniem cewki głowowej 32-kanałowej. Pacjenci mieli w pierwszej kolejności wykonywane badanie MR nerek z kontrastem, a następnie badanie głowy po kontraście. Protokół badania składał się z rutynowego badania mózgu zawierającego obrazowanie T2-zależne (w sekwencji Turbo Spin Echo - TSE), T1-zależne (w sekwencji Turbo Field Echo – TFE) , FLAIR (ang. *fluid-attenuated inversion recovery*) w trzech płaszczyznach akwizycji. Obrazowanie T1-zależne po kontraście było wykonane w płaszczyźnie strzałkowej z wokselem o wymiarach 1mm x 1mm x 1mm (T1-TFE: TR=7,44 ms TE=3,6ms,

grubość warstwy: 1mm, matryca 260x240, pole widzenia=260x240 mm x mm), a sekwencji FLAIR w płaszczyźnie poprzecznej z kątem odchylenia dostosowanym do rogów ciała modzelowatego (TR=9000-11000ms; TE =125ms; grubość warstwy 4mm, przerwa pomiędzy warstwami 1mm, matryca akwizycyjna 256 x 180, matryca rekonstrukcyjna 512 x 360, pole widzenia=230 x 180 mm x mm). Poza badaniem strukturalnym u pacjentów zostało wykonane obrazowanie z wykorzystaniem tensora dyfuzji. Parametry sekwencji DTI przedstawiają się następująco: wartość współczynnika b 0 s/mm2 oraz 800 s/mm2 z wykorzystaniem 32 kierunków gradientu dyfuzyjnego, TR = 6900ms, TE = 65ms, wielkość woksela 2mm x 2mm x 2mm, pole widzenia 230mm x 230mm, 70 warstw ilość powtórzeń=1. Sekwencja DTI została wykonana przy braku pochylenia.

Ocena pozornie niezmienionych włókien istoty została dokonana była przez dwóch niezależnych obserwatorów na podstawie obrazów MR w sekwencji FLAIR. U każdego pacjenta ze stwardnieniem guzowatym podejmowano decyzję, osobno dla każdego z 20 analizowanych włókien, czy należy ono do NAWM lub też czy w jego obrębie znajdują się nieprawidłowości strukturalne.

2b. Analiza badań neuroobrazowych

Obrazy ważone T1 zostały przekonwertowane do formatu nii przez MRIConvert https://lcni.uoregon.edu/downloads/mriconvert. Objętość wewnątrzczaszkowa została wyznaczona za pomocą automatycznego oprogramowania Freesurfer (Freesuerfer ver. 6.0, https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/ Fischl i in., 1999) według standardowej procedury recon-all. Dane zostały sprawdzone wizualnie. Objętość guzów została wyznaczona na podstawie sekwencji FLAIR. Guzy zostały obrysowane ręcznie za pomocą narzędzia ROI Smoothed Polygon w programie Philips DicomViewer ver. 3.0 przez dwóch niezależnych obserwatorów.

Dane neuroobrazowe zostały poddane dalszej analizie. W pierwszym kroku obrazy tensora dyfuzji zostały estymowane do modelu tensorowego poprzez algorytm REKINDLE w programie ExploreDTI. Następnie obrazy zostały poddane korekcji ruchu, dystorsji prądów wirowych oraz wykonano obrót macierzy B. Dane na każdym etapie zostały sprawdzane pod kątem obecności artefaktów. Dalej z obrazów zostały usunięte tkanki spoza mózgu za pomocą narzędzia BET FSL. Tak opracowane dane posłużyły do stworzenia map dyfuzyjnych (FA, MD, RD, AD) w programie DTIFIT

FSL. W kolejnym kroku obrazy FA wszystkich pacjentów zostały wyrównane do obrazu standardowego FA o rozdzielczości 1 mm x 1 mm x 1 mm (FMRIB58_FA). Następnie stworzono średni obraz FA ze wszystkich pacjentów oraz średni szkielet traktów. Obrazy FA każdej osoby zostały następnie rzutowane na ten szkielet. Wartości nieliniowych przekształceń szkieletu FA zostały użyte do przekształcenia map MD, AD, RD. Średnie obrazy FA zostały użyte tylko do stworzenia matrycy przekształceń dla reszty map i nie służyły do dalszej analizy. Do wykreślenia traktów nerwowych WM posłużył atlas probabilistyczny traktografii istoty białej Uniwersytetu Hopkinsa (JHU white-matter tractography atlas) zawartych w programie FSL. Maski probabilistyczne zostały przekształcone na maski binarne, gdzie 0 oznaczało obszary spoza traktu, a 1 – obraz obejmował włókna zainteresowania. Tak przygotowane obszary zostały naniesione na obrazy FA, MD, RD, AD każdego pacjenta oraz zostały użyte do wyliczenia średniej wartości w każdym szlaku. Otrzymane wyniki posłużyły do obliczenia statystyk opisowych oraz analizy międzygrupowej w programie SPSS [SPSS iBM Corporation].

Dziewięć, specyficznie dla półkuli oraz dwa odcinki spoidłowe zostały zidentyfikowane, co daje 20 ścieżek w końcowych analizach. Na podstawie analizy w sekwencji FLAIR przeprowadzonej przez dwóch niezależnych obserwatorów, dokonanej osobno dla każdego z 20 analizowanych włókien, wszystkie włókna podzielono na NAWM i te z nieprawidłowościami strukturalnymi.

4. Zastosowane metody analizy statystycznej

Analiza statystyczna została wykonana przy wykorzystaniu oprogramowania SPSS 26. Obejmowała porównanie obu grup TSC z grupą kontrolną oraz porównanie grup ze stwardnieniem guzowatym między sobą. Dla poszczególnych prób i testów sprawdzono normalność rozkładu, następnie w oparciu o wyniki testów normalności rozkładu dokonano porównania grup niezależnych z wykorzystaniem testu t-studenta lub U-Manna-Whitneya.

W dalszej części analiz statystycznych wyznaczone włókna NAWM zostały wykorzystane do porównań międzygrupowych czterech parametrów DTI. Dla poszczególnych prób i testów sprawdzono normalność rozkładu, następnie w oparciu o wyniki testów normalności rozkładu dokonano porównania grup niezależnych z wykorzystaniem testu t-studenta lub U-Manna-Whitney'a. Dla analizowanych danych w związku z wielokrotnymi porównaniami zastosowano poprawkę Bonfferoniego. Przyjęto poziom istotności $p \leq 0{,}0025$.

Na podstawie sekwencji T1 w obrazach MR wyliczono szacunkową całkowitą objętość wewnątrzczaszkową. Następnym krokiem było obliczenie objętości guzów korowo-podkorowych na podstawie sekwencji FLAIR przez dwóch niezależnych obserwatorów. Objętość guzów wyliczano ręcznie na podstawie obrazów DICOM w programie Philips DICOM Viewer. Wyliczono współczynnik zgodności Kendalla dla ocen obserwatorów, stwierdzający ich zgodność (W=0,89).

W następnym kroku sprawdzono czy wskaźniki DTI korelują z wskaźnikami demograficznymi oraz wynikami prób neuropsychologicznych. Obliczenia korelacji Pearson'a wykonano oddzielnie dla grup EpiTSC oraz NEpiTSC.

III WYNIKI

1. Dane psychologiczne

1.1.Kwestionariusz TAND

Pierwszym krokiem analizy uzyskanych wyników była ocena częstości występowania poszczególnych objawów neuropsychiatrycznych w całej grupie osób ze stwardnieniem guzowatym biorących udział w kwalifikacji do projektu. W domenie afektywno-behawioralnej najczęściej występującymi objawami były wahania nastroju i niepokój, występujące odpowiednio u 69% i 66% osób poddanych badaniu kwestionariuszem. Oprócz ASD najczęściej stawianym rozpoznaniem psychiatrycznym w analizowanej grupie były zaburzenia lękowe (39%) i depresyjne (36%). Wśród trudności szkolnych badani najczęściej wymieniali trudności z matematyką (43%), natomiast wśród deficytów neuropsychologicznych subiektywne trudności z pamięcią wskazywało 64% pacjentów. Wśród problemów z grupy interakcji społecznych najczęściej wymieniana była niska samoocena (51%). Częstości występowania wszystkich objawów w poszczególnych domenach TAND zostały przedstawione w tabeli 9.

Tabela 9. Częstość występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych ze stwardnieniem guzowatym u wszystkich pacjentów biorących udział w kwalifikacji (n=100)

Domena	Objaw z listy kontrolnej TAND	% występowania objawów
Objawy behawioralne oraz afektywne	niepokój	66
	depresyjny nastrój	51
	skrajna nieśmiałość	39
	wybuchy agresji	57
	napady złości	61
	wahania nastroju	69
	samookaleczenia	35
	brak lub opóźnienie rozwoju mowy w celu komunikacji	53
	ciągle powtarzanie słów lub frazy słownej	32
	słaby kontakt wzrokowy	37

	trudności w relacjach z osobami w podobnym wieku	52
	powtarzalne zachowania	46
	bardzo sztywne i nieelastyczne zasady wykonywania czynności	43
	nadmierna aktywność/hiperaktywność	27
	trudności w utrzymywaniu uwagi i w koncentracji	51
	niepokój lub nerwowość	44
	trudności z jedzeniem	38
	trudności ze snem	50
Rozpoznania psychiatryczne	zaburzenia ze spektrum autyzmu	34
	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi	13
	zaburzenia lękowe	39
	zaburzenia depresyjne	36
	zaburzenia obsesyjno-kompulsywne	1
	zaburzenia psychotyczne	0
Umiejętności intelektualne	niepełnosprawność intelektualna	44
Umiejętności szkolne	czytanie	22; 14ND
	pisanie	21, 15ND
	pisownia	37, 23ND
	matematyka	43, 34ND
Funkcjonowanie poznawcze	pamięć	64
	uwaga	56
	dwuzadaniowość/wielozadaniowość	50
	zadania wizualno-przestrzenne	40
	umiejętności wykonawcze	59
	dezorientacja	46
Funkcjonowanie psychospołeczne	niska samoocena	51
	bardzo wysoki poziom stresu w relacjach rodzinnych	45
	bardzo wysoki poziom stresu między rodzicami prowadzący do znacznych trudności w relacjach	44

TAND – Zaburzenia neuropsychiatryczne związane ze stwardnieniem guzowatym; ND – nie dotyczy

Następnym krokiem było porównanie częstości występowania poszczególnych objawów TAND w grupie 18 pacjentów z TSC i padaczką oraz 19 pacjentów z TSC bez napadów padaczkowych. W domenie afektywno-behawioralnej w obu grupach najczęściej występowały wahania nastroju (EpiTSC – 66,67%; NEpiTSC – 68,42%) i niepokój (EpiTSC – 61,11%; NEpiTSC – 68,42), a także trudności w utrzymywaniu uwagi i w koncentracji (EpiTSC – 66,67%; NEpiTSC – 52,63%). Wśród wysoko funkcjonujących pacjentów z TSC najczęściej stawianym rozpoznaniem psychiatrycznym w były zaburzenia lękowe (EpiTSC – 22,22%; NEpiTSC – 42,11%) i depresyjne (EpiTSC – 16,67; NEpiTSC – 36,84). Wśród trudności szkolnych badani najczęściej wymieniali trudności z matematyką (EpiTSC – 66,67%; NEpiTSC 52,53%), natomiast wśród deficytów neuropsychologicznych w grupie EpiTSC najczęściej wymieniane były subiektywne trudności z uwagą (66,67%), w grupie NEpiTSC z kolei trudności wykonawcze (57,89%). Wśród problemów z grupy interakcji społecznych w obu grupach najczęściej wymieniana była niska samoocena (EpiTSC – 50%; NEpiTSC – 47,37%). Częstości występowania wszystkich objawów w poszczególnych domenach TAND dla grup włączonych do badania zostały przedstawione w tabeli 10.

Tabela 10. Częstość występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych ze stwardnieniem guzowatym w grupach EpiTSC (n=18) i NEpiTSC (n=19)

Domena	Objaw z listy kontrolnej TAND	% występowania objawów w grupie EpiTSC	% występowania objawów w grupie NEpiTSC
Objawy behawioralne oraz afektywne	niepokój	61,11	68,42
	depresyjny nastrój	44,44	57,89
	skrajna nieśmiałość	11,11	15,79
	wybuchy agresji	44,44	52,53
	napady złości	44,44	57,89
	wahania nastroju	66,67	68,42
	samookaleczenia	27,28	21,05
	brak lub opóźnienie rozwoju mowy w celu komunikacji	50	10,53
	ciągle powtarzanie słów lub frazy słownej	5,55	0
	słaby kontakt wzrokowy	16,67	10,53
	trudności w relacjach z osobami w podobnym wieku	50	31,58

	powtarzalne zachowania	22,22	15,80
	bardzo sztywne i nieelastyczne zasady wykonywania czynności	38,89	36,84
	nadmierna aktywność/hiperaktywność	38,89	31,59
	trudności w utrzymywaniu uwagi i w koncentracji	66,67	52,63
	niepokój lub nerwowość	27,78	52,63
	trudności z jedzeniem	38,89	31,57
	trudności ze snem	55,56	47,37
Rozpoznania psychiatryczne	zaburzenia ze spektrum autyzmu	0	0
	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi	11,11	10,53
	zaburzenia lękowe	22,22	42,11
	zaburzenia depresyjne	16,67	36,84
	zaburzenia obsesyjno-kompulsywne	11,11	5,26
	zaburzenia psychotyczne	11,11	0
Umiejętności intelektualne	niepełnosprawność intelektualna	0	0
Umiejętności szkolne	Czytanie	22,22	15,80
	Pisanie	22,22	10,53
	Pisownia	33,33	31,59
	Matematyka	66,67	52,53
Funkcjonowanie poznawcze	Pamięć	55,56	47,37
	Uwaga	66,67	47,37
	dwuzadaniowość/ wielozadaniowość	50	52,63
	zadania wizualno-przestrzenne	33,33	42,10
	umiejętności wykonawcze	61,11	57,89
	dezorientacja	16,67	5,23
Funkcjonowanie psychospołeczne	niska samoocena	50	47,37
	bardzo wysoki poziom stresu w relacjach rodzinnych	33,33	31,57
	bardzo wysoki poziom stresu między rodzicami prowadzący do znacznych trudności w relacjach	16,67	42,11

1.2. Wyniki skali lęku i depresji

Analiza danych afektywnych, została przeprowadzona w następujących grupach NonEpiTSC, EpiTSC i kontrolnej. Wyniki poszczególnych grup zostały przedstawione w tabelach 11, 12 i 13.

Tabela 11. Porównanie średnich wyników Szpitalnej Skali Lęku i Depresji dla grup EpiTSC i kontrolnej

Wskaźnik HADS	Średnia EpiTSC	SD	Średnia kontrola	SD	t	p
Lęk	3,50	1,93	1,37	1,34	-4,66	0,0001
Depresja	3,67	2,72	2,03	1,62	-2,37	0,027

HADS – Szpitalna Skala Lęku i Depresji, SD – odchylenie standardpwe, t – test t-Studenta, p – istotność statystyczna

Średnie wyniki zarówno lęku jak i depresji różnicowały istotnie statystycznie grupę kontrolną i chorych z padaczką. W grupie EpiTSC oba wskaźniki były wyższe.

Tabela 12. Porównanie średnich wyników Szpitalnej Skali Lęku i Depresji dla grup NEpiTSC i kontrolnej

Wskaźnik HADS	Średnia NEpiTSC	SD	Średnia kontrola	SD	t	p
Lęk	3,72	2,07	1,37	1,34	-4,18	0,0001
Depresja	4,25	2,51	2,03	1,62	-3,59	0,001

HADS – Szpitalna Skala Lęku i Depresji, SD – odchylenie standardpwe, t – test t-Studenta, p – istotność statystyczna

Średnie wyniki lęku jak i depresji różniły się istotnie statystycznie w grupach kontrolnej i chorych z TSC bez padaczki. W grupie NEpiTSC średnie wyniki afektywne były wyższe.

Tabela 13. Porównanie średnich wyników Szpitalnej Skali Lęku i Depresji grup EpiTSC i NEpiTSC

Wskaźnik HADS	Średnia EpiTSC	SD	Średnia NEpiTSC	SD	t	p
Lęk	3,50	1,93	3,72	2,07	-0,34	0,74
Depresja	3,67	2,72	4,25	2,51	-0,68	0,50

HADS – Szpitalna Skala Lęku i Depresji, SD – odchylenie standardpwe, t – test t-Studenta, p – istotność statystyczna

Średnie wyniki lęku i depresji nie różniły się istotnie między dwiema grupami chorych jednak w grupie bez padaczki zarówno wskaźniki lęku jak i depresji były wyższe niż w grupie chorych z epilepsją.

1.3. Wyniki badania neuropsychologicznego

Analiza neuropsychologiczna, została przeprowadzona w następujących grupach NonEpiTSC, EpiTSC i kontrolnej. Wyniki istotne statystycznie dla porównań poszczególnych grup między sobą przedstawiono w tabelach 14, 15 i 16.

Porównanie grupy EpiTSC z grupą kontrolną (tabela 11) wykazało istotnie statystyczne różnice w obu próbach Kolorowego Testu Łączenia Punktów (CTT1 – $p \leq 0{,}001$ CTT2 – $p \leq 0{,}001$) oraz Testu Łączenia Punktów z Baterii Testów Halsteada-Reitana (TMT A – $p \leq 0{,}004$; TMT B – $p \leq 0{,}001$). W przypadku wszystkich tych prób grupa chorych ze stwardnieniem guzowatym i padaczką potrzebowała więcej czasu na wykonanie zadań. Istotnie różnicował analizowane grupy również wskaźnik TMT B/A ($p \leq 0{,}002$). W obu częściach Testu Figury Złożonej Rey'a osoby z grupy EpiTSC uzyskiwały istotnie mniej punktów niż osoby z grupy kontrolnej (Figura Rey'a kopia $p \leq 0{,}0001$; Figura Rey'a reprodukcja – $p \leq 0{,}0001$). Zarówno w próbie fluencji fonemicznej, jak i semantycznej osoby z grupy chorych wymieniały istotnie statystycznie mniej wyrazów niż osoby z grupy kontrolnej (fonemiczna – $p \leq 0{,}001$;

semantyczna – p≤0,027). W Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego istotnie statystycznie niższe wyniki osoby z grupy EpiTSC w porównaniu z grupą kontrolną uzyskali we wskaźnikach suma prób 1-5 listy A (p≤0,002), lista A próba 1 (p≤0,001), lista A próba 5 (p≤0,002), lista B (p≤0,003), przypominanie po krótkim odroczeniu (p≤0,002), przypominanie po długim odroczeniu (p≤0,0001), różnicowanie w próbie rozpoznawania (p≤0,022), a także popełniali istotnie więcej błędów typu perseweracje (p≤0,0001) oraz wtrącenia (p≤0,0001).

Tabela 14. Istotne statystycznie różnice między grupą osób z TSC i padaczką a grupą kontrolną

Test/próba	Średnia kontrola	SD	Średnia EpiTSC	SD	t/U	p
CTT1	39,05	12,96	56,24	17,81	-3,723	0,001
CTT2	74,58	15,62	127,35	37,25	-5,68	0,001
TMT A	30,13	8,20	40,06	13,32	-3,22	0,004
TMT B	64,71	19,25	101,76	39,22	81,50	0,0001
TMT B/A	2,19	0,51	2,61	0,53	166,50	0,002
Figura Rey'a kopia	34,79	1,51	32,41	2,72	145,00	0,0001
Figura Rey'a reprodukcja	21,29	4,90	14,79	5,27	119,00	0,0001
Fluencja fonemiczna	17,42	4,65	13,18	3,58	3,39	0,001
Fluencja semantyczna	23,76	5,81	20,35	3,55	216,50	0,027
CVLT suma prób 1-5	5,74	2,27	4,00	0,80	172,00	0,002
CVLT lista A próba 1	5,42	1,29	3,94	1,19	151,00	0,001
CVLT lista A próba 5	5,66	1,76	4,24	1,10	175,50	0,002
CVLT lista B	5,97	1,28	4,65	1,41	179,50	0,003
CVLT lista A krótkie odroczenie	6,53	1,59	4,94	1,46	168,50	0,002
CVLT lista A długie odroczenie	7,63	1,85	5,00	1,77	103,00	0,0001
CVLT błędy perseweracje	3,11	1,43	6,71	2,11	52,50	0,0001

CVLT błędy wtrącenia	2,97	1,68	6,18	2,26	96,00	0,0001
CVLT rozpoznawanie – różnicowanie	7,45	2,57	5,76	2,43	214,00	0,022

CTT – Kolorowy Test Łączenia Punktów, TMT – Test Łączenia Punktów, CVLT – Kalifornijski test uczenia się językowego

Porównanie grupy osób ze stwardnieniem guzowatym bez padaczki oraz grupy kontrolnej wykazało mniej różnic istotnie statystycznych niż porównanie grupy z TSC i padaczką z grupą kontrolną. Wyniki istotne statystycznie zostały przedstawione w tabeli 12. Analizy wykazały istotne statystycznie różnice w Kolorowym Teście Łączenia Punktów w próbie 2 ($p \leq 0{,}0001$) oraz we wskaźniku zakłóceń wyliczanym na podstawie prób 1 i 2 ($p \leq 0{,}002$). Podobne różnice zaobserwowano w Teście Łączenia Punktów z baterii Testów Halsteada-Reitana. Osoby z grupy NEpiTSC wykonywały próbę TMT B dłużej niż osoby z grupy kontrolnej ($p \leq 0{,}003$), grupy różnicował również wskaźnik TMT B/A ($p \leq 0{,}01$). W próbie fluencji fonemicznej osoby ze stwardnieniem guzowatym wymieniały mniej słów niż osoby z grupy kontrolnej ($p \leq 0{,}0001$). Natomiast w Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego istotne różnice międzygrupowe zaobserwowano w próbach odtwarzania z pamięci po krótkim ($p \leq 0{,}0002$) i długim odroczeniu ($p \leq 0{,}0001$). Osoby z TSC popełniały więcej błędów typu perseweracja ($p \leq 0{,}0004$) i wtrącenia ($p \leq 0{,}0001$) niż osoby z grupy kontrolnej.

Tabela 15. Istotne statystycznie różnice między grupą osób z TSC bez padaczki a grupą kontrolną

Test/próba	Średnia kontrola	SD	Średnia NEpiTSC	SD	t/U	p
CTT2	74,58	15,62	113,81	27,61	-5,892	0,0001
CTT wskaźnik zakłóceń	1,04	0,59	1,62	0,90	195,00	0,002
TMT B	64,71	19,25	93,43	28,54	198,00	0,003
TMT B/A	2,19	0,51	2,77	0,80	227,00	0,01
Fluencja fonemiczna	17,42	4,65	11,76	2,83	5,860	0,0001
CVLT lista A krótkie odroczenie	6,53	1,59	4,71	1,39	1557	0,0002
CVLT lista A długie odroczenie	7,63	1,85	7,95	2,51	149,00	0,0001

CVLT błędy perseweracje	3,11	1,43	5,05	1,84	174,00	0,0004
CVLT błędy wtrącenia	2,97	1,68	6,57	2,68	96,50	0,0001

CTT – Kolorowy Test Łączenia Punktów, TMT – Test Łączenia Punktów, CVLT – Kalifornijski test uczenia się językowego

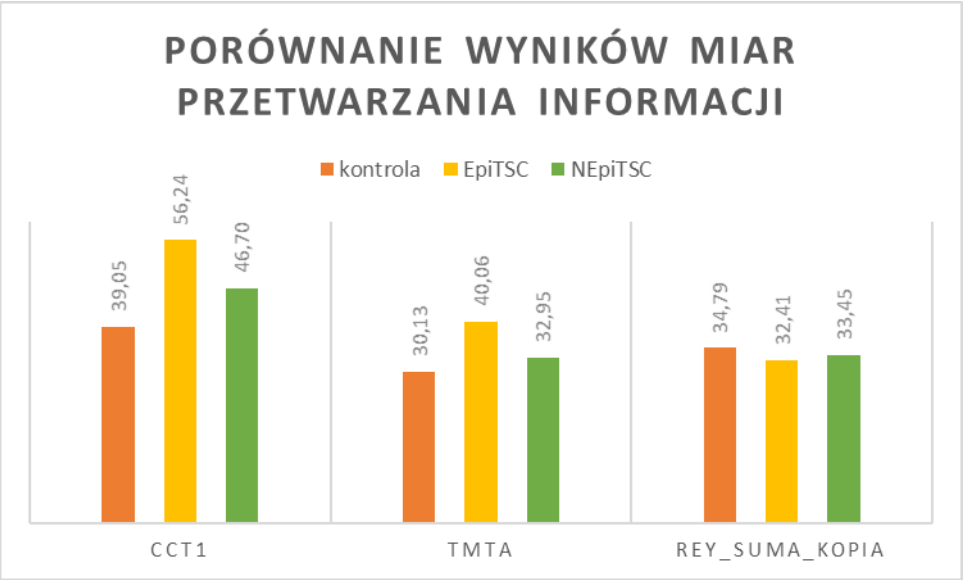
Ostatnia część analiz wyników neuropsychologicznych dotyczyła porównania obu grup ze stwardnieniem guzowatym. Istotne statystycznie różnice międzygrupowe zostały przedstawione w tabeli 13. W próbie A Teście Łączenia Punktów osoby z grupy EpiTSC potrzebowały więcej czasu niż osoby z grupy NEpiTSC ($p \leq 0{,}028$). Z kolei w Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego osoby z grupy ze stwardnieniem guzowatym i padaczką uzyskały niższe wyniki niż osoby z TSC bez padaczki w próbie 1 ($p \leq 0{,}001$) i 5 ($p \leq 0{,}03$) listy A, sumie prób 1-5 zapamiętywania listy A (0,005), a także popełniały więcej błędów typu perseweracji ($p \leq 0{,}01$).

Tabela 16. Istotne statystycznie różnice między grupą osób z TSC bez padaczki, a grupą kontrolną

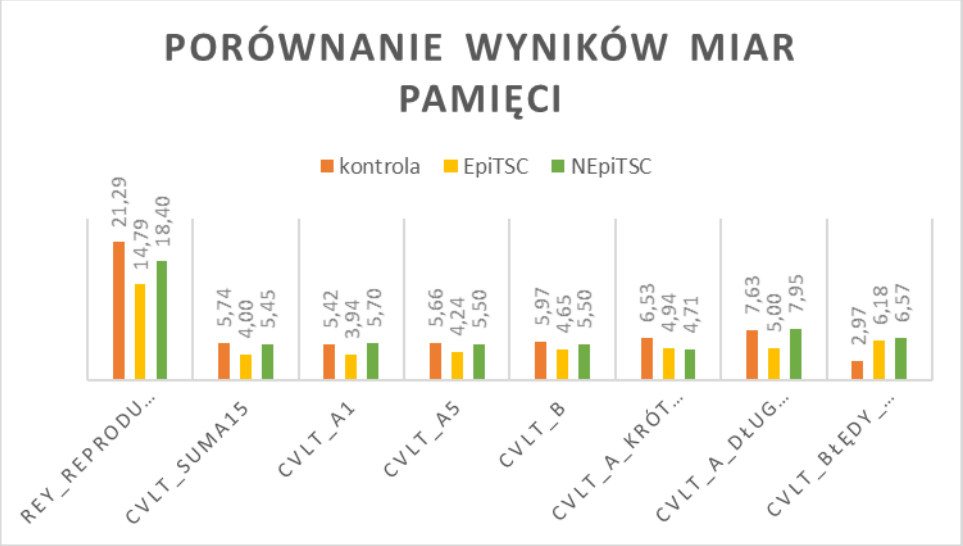
Test/próba	Średnia EpiTSC	SD	Średnia NEpiTSC	SD	t/U	p
TMT A	40,06	13,32	34,19	8,49	2,328	0,028
CVLT suma prób 1-5	4,00	0,80	5,33	1,76	76,00	0,005
CVLT lista A próba 1	3,94	1,19	5,67	1,87	-3,604	0,001
CVLT lista A próba 5	4,24	1,10	5,38	2,04	94,50	0,03
CVLT błędy perseweracje	6,71	2,11	5,05	1,84	82,5	0,01

TMT – Test Łączenia Punktów, CVLT – Kalifornijski test uczenia się językowego

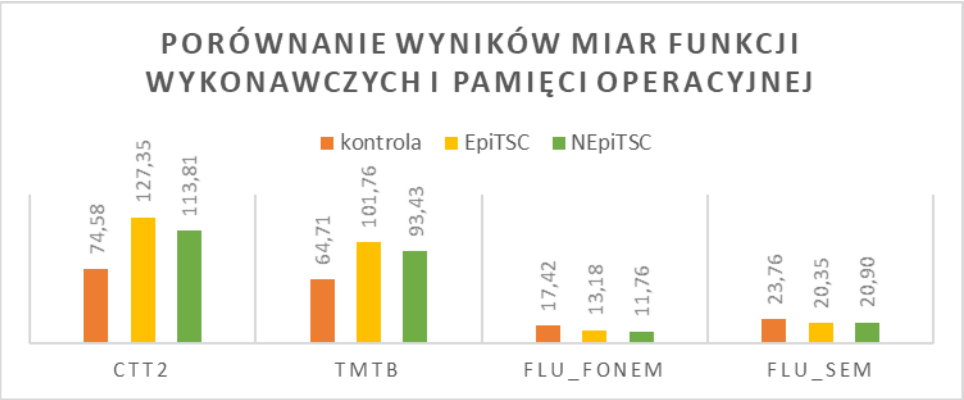
Wyniki testów i prób neuropsychologicznych, dla wszystkich trzech grup, zostały przedstawione z podziałem na poszczególne domenach poznawczych.



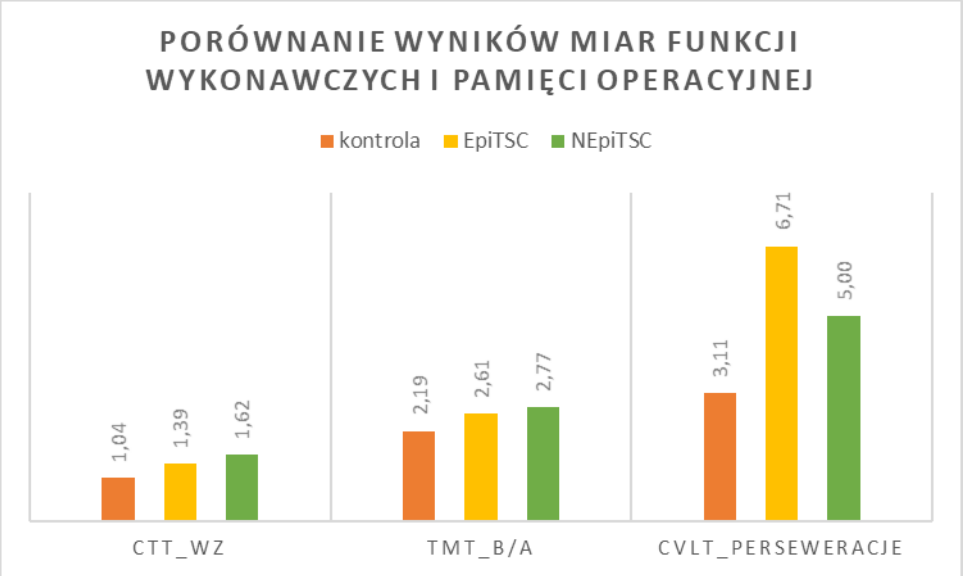
Ryc. 12. Porównanie wyników trzech analizowanych grup w zakresie przetwarzania informacji



Ryc. 13. Porównanie wyników analizowanych grup w zakresie miar pamięci



Ryc. 14. Porównanie wyników analizowanych grup w zakresie miar funkcji wykonawczych i pamięci operacyjnej



Ryc. 15. Porównanie wyników analizowanych grup w zakresie funkcji wykonawczych i pamięci operacyjnej

2. Wyniki analiz neuroobrazowych

2.1. Wyniki analiz włókien istoty białej

Ocena pozornie niezmienionych włókien istoty została dokonana była przez dwóch niezależnych obserwatorów na podstawie obrazów MR w sekwencji FLAIR. Wyliczono współczynnik zgodności Kendalla dla ocen obserwatorów, stwierdzający ich zgodność (W=0,93). U każdego pacjenta ze stwardnieniem guzowatym podejmowano decyzję, osobno dla każdego z 20 analizowanych włókien, czy należy ono do NAWM lub też czy w jego obrębie znajdują się nieprawidłowości strukturalne. Liczbę włókien oznaczonych jako NAWM w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli 17.

Tabela 17. Włókna pozornie niezmienionej istoty białej w grupach EpiTSC (n=17) i NEpiTSC (n=19)

Pasmo włókien nerwowych	EpiTSC	NEpiTSC
Promienistość przednia wzgórza lewa Anterior Thalamic Radiation L	7	16
Promienistość przednia wzgórza prawa Anterior Thalamic Radiation R	10	18
Obręcz (zakręt obręczy) lewa Cingulum (Cingulate Gyrus) L	10	14
Obręcz (zakręt obręczy) prawa Cingulum (Cingulate Gyrus) R	9	18
Obręcz (hipokamp) lewa Cingulum (Hippocampus) L	13	16
Obręcz (hipokamp) prawa Cingulum (Hippocampus) R	14	16
Droga korowo-rdzeniowa lewa Corticospinal Tract L	12	16
Droga korowo-rdzeniowa prawa Corticospinal Tract R	12	17
Kleszcze większe Forceps Major	12	16
Kleszcze mniejsze Forceps Minor	9	9
Pęczek czołowo-potyliczny dolny lewy Inferior Fronto-Occipital Fasciculus L	4	17
Pęczek czołowo-potyliczny dolny prawy Inferior Fronto-Occipital Fasciculus R	5	12
Pęczek podłużny dolny lewy Inferior Longitudinal Fasciculus L	4	6
Pęczek podłużny dolny prawy Inferior Longitudinal Fasciculus R	5	7

Pęczek podłużny górny lewy Superior Longitudinal Fasciculus L	4	13
Pęczek podłużny górny prawy Superior Longitudinal Fasciculus R	4	7
Pęczek podłużny górny (część skroniowa) lewy Superior Longitudinal Fasciculus (Temporal Part) L	3	9
Pęczek podłużny górny (część skroniowa) prawy Superior Longitudinal Fasciculus (Temporal Part) R	3	8
Pęczek haczykowaty lewy Uncinate Fasciculus L	7	13
Pęczek haczykowaty prawy Uncinate Fasciculus R	14	18

W porównaniu średnich wartości parametrów DTI w grupie EpiTSC i grupie kontrolnej dla 16 z 20 wszystkich analizowanych pasm włókien znaleziono różnice istotne statystycznie. W 12 szlakach NAWM stwierdzono wyższe MD w grupie chorych ze stwardnieniem guzowatym i padaczką. Podobne różnice zaobserwowano w 4 i 5 drogach istoty białej odpowiednio w AD i RD. Natomiast FA statystycznie istotnie różnicowało 7 szlaków NAWM w porównaniu tych grup, przy czym dla grupy EpiTSC średnie FA osiągało niższe wartości niż dla grupy kontrolnej. Wszystkie parametry DTI istotnie statystycznie różniły się w lewej promienistości przedniej wzgórza oraz lewym pęczku podłużnym górnym. Istotnie statystyczne różnice w wartościach RD, FA, MD zostały również zaobserwowane w lewym pęczku haczykowatym. W pozostałych szlakach NAWM istotnie różnił się jeden lub dwa współczynniki dyfuzji. Szczegółowe dane dotyczące istotnych różnic statystycznych parametrów dyfuzji pasm włókien pozornie niezmienionej istoty białej dla grupy kontrolnej oraz EpiTSC zostały przedstawione w tabeli 18.

Tabela 18. Istotnie statystyczne różnice w parametrach DTI włókien pozornie niezmienionej istoty białej między grupą kontrolną a grupą EpiTSC

Pasmo włókien nerwowych	**Parametr DTI**	**Średnia kontrola**	**SD**	**Średnia EpiTSC**	**SD**	**t/U**	**p**
Promienistość przednia wzgórza lewa	MD	0,00086	0,00009	0,00101	0,00026	127,5	0,0001
Promienistość przednia wzgórza prawa	RD	0,00067	0,00009	0,00085	0,00033	76,500	0,002
	FA	0,37941	0,04454	0,34572	0,09183	79,00	0,002
	MD	0,00084	0,00009	0,00099	0,00029	131,00	0,0001

	AD	0,00118	0,00010	0,00129	0,00033	74,50	0,002
Obręcz (zakręt obręczy) lewa	RD	0,00057	0,00009	0,00064	0,00016	50,00	0,001
Obręcz (zakręt obręczy) prawa	FA	0,41279	0,05245	0,33500	0,03376	6,00	0,0001
	MD	0,00074	0,00007	0,00082	0,00016	136,50	0,0001
Obręcz (hipokamp) prawa	FA	0,32706	0,04146	0,31413	0,07636	116,00	0,001
	AD	0,00114	0,00012	0,00113	0,00014	102,5	0,001
Droga korowo-rdzeniowa lewa	MD	0,00076	0,00007	0,00079	0,00015	162,00	0,002
	AD	0,00119	0,00008	0,00107	0,00013	58,500	0,0001
Kleszcze większe	FA	0,44912	0,03987	0,39673	0,02931	12,00	0,002
Kleszcze mniejsze	MD	0,00066	0,00007	0,00073	0,00016	114,5	0,0001
	AD	0,00098	0,00007	0,00139	0,00015	57,50	0,0023
Pęczek czołowo-potyliczny dolny lewy	MD	0,00079	0,00007	0,00084	0,00016	116,5	0,0001
Pęczek czołowo-potyliczny dolny prawy	FA	0,41280	0,04439	0,36175	0,02735	7,00	0,013
Pęczek podłużny dolny lewy	MD	0,00079	0,00008	0,00083	0,00016	142,00	0,001
Pęczek podłużny górny lewy	RD	0,00064	0,00007	0,00082	0,00028	1,000	0,001
	FA	0,32648	0,03857	0,27432	0,03893	14,00	0,002
	MD	0,00078	0,00007	0,00083	0,00015	100,50	0,0001
	AD	0,00105	0,00008	0,00119	0,00007	6,00	0,001
Pęczek podłużny górny prawy	MD	0,00078	0,00008	0,00082	0,00015	154,00	0,001
Pęczek podłużny górny (część skroniowa) lewy	MD	0,00078	0,00007	0,00083	0,00015	106,00	0,0001
Pęczek podłużny górny (część skroniowa) prawy	MD	0,00079	0,00008	0,00082	0,00015	156,00	0,001
Pęczek haczykowaty lewy	RD	0,00061	0,00008	0,00068	0,00017	62,00	0,002

	FA	0,37255	0,04281	0,34928	0,08677	53,00	0,002
	MD	0,00078	0,00008	0,00081	0,00016	157,50	0,002

DTI – obrazowanie tensora dyfuzji; SD – odchylenie standardowe; t- test t-Studenta; U- test U-Manna-Whitney'a; p – poziom istotności statystycznej; MD – średnia dyfuzyjność FA – anizotropia frakcyjna; AD – dyfuzyjność osiowa; RD – dyfuzyjność promieniowa

W porównaniu średnich wartości współczynników dyfuzji dla grup NEpiTSC i kontrolnej różnice istotne statystycznie zaobserwowano w 7 pasmach NAWM. W dwóch szlakach NAWM stwierdzono wyższe MD w grupie chorych ze stwardnieniem guzowatym. Wyższe parametry RD i AD w grupie NEpiTSC stwierdzono w 4 pęczkach istoty białej. Natomiast statystycznie istotnie niższe FA w grupie chorych zaobserwowano tylko w jednym z analizowanych szlaków NAWM. Żaden z analizowanych pęczków włókien nie różnił się istotnie pod względem wszystkich czterech wskaźników DTI. Jedynie kleszcze mniejsze (RD, MD, AD) i prawy zakręt obręczy (RD, FA, MD) różniły się pod kątem trzech analizowanych parametrów. Szczegółowe dane dotyczące istotnych różnic statystycznych parametrów dyfuzji pasm włókien pozornie niezmienionej istoty białej dla grupy kontrolnej oraz NEpiTSC zostały przedstawione w tabeli 19.

Tabela 19. Istotne statystycznei różnice w parametrach DTI włókien pozornie niezmienionej istoty białej między grupą kontrolną a grupą NEpiTSC

Pasmo włókien nerwowych	**Parametr DTI**	**Średnia kontrola**	**SD**	**Średnia NEpiTSC**	**SD**	**t/U**	**P**
Promienistość przednia wzgórza prawa	RD	0,00067	0,00009	0,00079	0300029	166,00	0,002
Obręcz (zakręt obręczy) lewa	AD	0,00114	0,00008	0,00115	0,00005	73,00	0,0001
Obręcz (zakręt obręczy) prawy	RD	0,00063	0,00008	0,00065	0,00011	136,00	0,0001
	FA	0,41279	0,05255	0,37680	0,02777	129,00	0,001
	MD	0,00074	0,00008	0,00080	0,00005	161,50	0,002
Droga korowo-rdzeniowa lewa	AD	0,00119	0,00008	0,00124	0,00005	134,00	0,002
Kleszcze mniejsze	RD	0,00050	0,00007	0,00100	0,00207	163,00	0,002
	MD	0,00066	0,00007	0,00091	0,00004	145,00	0,002

	AD	0,00098	0,00007	0,00105	0,00005	114,00	0,0001
Pęczek czołowo-potyliczny dolny lewy	RD	0,00060	0,00007	0,00068	0,00014	131,00	0,02
Pęczek podłużny górny (część skroniowa) lewy	AD	0,00111	0,00008	0,00117	0,00004	123,00	0,002

DTI – obrazowanie tensora dyfuzji; SD – odchylenie standardowe; t- test t-Studenta; U- test U-Manna-Whitney'a; p – poziom istotności statystycznej; MD – średnia dyfuzyjność FA – anizotropia frakcyjna; AD – dyfuzyjność osiowa; RD – dyfuzyjność promieniowa

W porównaniu średnich wartości parametrów DTI dla grup EpiTSC i NEpiTSC różnice istotne statystycznie zaobserwowano w 5 pasmach NAWM. Istotne różnice w wartościach MD zaobserwowano w 3, natomiast FA w 2 szlakach NAWM, przy czym w MD w grupie chorych ze stwardnieniem guzowatym i padaczką było wyższe, a FA niższe niż w grupie chorych z TSC bez padaczki. Istotne statystycznie różnice dla wartości RD stwierdzono jedynie w lewym pęczku podłużnym górnym, AD jedynie w lewym pęczku czołowo-potylicznym dolnym. Szczegółowe dane dotyczące istotnych różnic statystycznych parametrów dyfuzji pasm włókien pozornie niezmienionej istoty białej dla grupy EpiTSC y oraz NEpiTSC zostały przedstawione w tabeli 20.

Tabela 20. Istotne statystycznie różnice w parametrach DTI włókien pozornie niezmienionej istoty białej między grupą EpiTSC a grupą NEpiTSC

Pasmo włókien nerwowych	Parametr DTI	Średnia EpiTSC	SD	Średnia NEpiTSC	SD	t/U	P
Obręcz (zakręt obręczy) prawa	FA	0,42110	0,03376	0,41964	0,02777	21,00	0,002
Pęczek czołowo-potyliczny dolny lewy	MD	0,00084	0,00016	0,00083	0,00005	1,00	0,002
	AD	0,00134	0,00008	0,00117	0,00006	0,00	0,0001
Pęczek podłużny dolny lewy	FA	0,32371	0,01998	0,36734	0,01316	0,00	0,002
	MD	0,00083	0,00016	0,00082	0,00005	02,00	0,0019
Pęczek podłużny dolny prawy	MD	0,00080	0,00015	0,00079	0,00005	3,00	0,0021
Pęczek podłużny górny (część skroniowa) lewy	RD	0,00076	0,00007	0,00068	0,00004	0,000	0,002

DTI – obrazowanie tensora dyfuzji; SD – odchylenie standardowe; t- test t-Studenta; U- test U-Manna-Whitney'a; p – poziom istotności statystycznej; MD – średnia dyfuzyjność FA – anizotropia frakcyjna; AD – dyfuzyjność osiowa; RD – dyfuzyjność promieniowa

2.2. Wyniki analiz guzów korowo – podkorowych

Na podstawie sekwencji T1 w obrazach MR wyliczono szacunkową całkowitą objętość wewnątrzczaszkową, która nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy grupami EpiTSC i NEpiTSC. Następnym krokiem było obliczenie objętości guzów korowo-podkorowych na podstawie sekwencji FLAIR przez dwóch niezależnych obserwatorów. Objętość guzów wyliczano ręcznie na podstawie obrazów DICOM w programie Philips DICOM Viewer. Wyliczono współczynnik zgodności Kendalla dla ocen obserwatorów, stwierdzający ich zgodność (W=0,89). Objętość guzów istotnie statystycznie różniła się między grupami chorych z TSC (p=0,009), w grupie osób ze stwardnieniem guzowatym i padaczką średnia objętość guzów była większa. Obliczono również stosunek objętości guzów do szacunkowej całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej (tumour - brain ratio), który również istotnie statystycznie różnicował analizowane grupy (p=0,013) i w grupie EpiTSC przyjął większą wartość (m= 0,0141698 ± 0,0023034). Wyniki porównania średnich wskaźników objętości przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Porównanie średnich wskaźników objętości guzów w grupach EpiTSC i NEpiTSC

Wskaźnik	**Średnia EpiTSC**	**SD**	**Średnia NEpiTSC**	**SD**	**t/U**	**p**
Szacunkowa całkowita objętość wewnątrzczaszkowa	1587026,83	37713,81	1542171,14	38162,19	140,00	0,49
Objętość guzów	21983,35	3470,96	12145,21	3893,96	79,00	**0,009**
Objętość guzów: objętość wewnątrzczaszkowa	0,0141698	0,0023034	0,0080438	0,0027626	83,00	**0,013**

SD – odchylenie standardowe; t- test t-Studenta; U- test U-Manna-Whitney'a; p – poziom istotności statystycznej

3. Wyniki korelacji danych demograficznych i poznawczych z danymi neuroobrazowymi

Żadna z analizowanych miar neuropsychologicznych oraz neuroobrazowych w grupie EpiTSC nie korelowała ze zmienną wiek. Żadna z prób neuropsychologicznych nie korelowała ze zmienną wiek w obu grupach chorych ze stwardnieniem guzowatym. Żadna ze zmiennych zarówno poznawczych jak i neuroobrazowych nie korelowała ze zmiennymi lęk i depresja. Natomiast silne korelacje w grupie chorych z padaczką dla miar neuropsychologicznych zaobserwowano między zmienną wykształcenie i wskaźnikiem zakłóceń Kolorowego Testu Łączenia Punktów (r=0,556; p=0,025), próby kopii w Teście Złożonej Figury Rey'a (r= -0,533; p=0,026). Wśród zmian neuroobrazowych w tej grupie wykształcenie silnie korelowało z objętością guzów (r=0,531; p=0,035) i stosunkiem objętości guzów do objętości wewnątrzczaszkowej (r=0,569, p=0,021). Natomiast wśród parametrów DTI ze zmienną wykształcenie istotnie korelowały wskaźniki FA w trzech (lewy zakręt obręczy r= 0,514, p=0,042; prawy zakręt obręczy r= 0,530, p=0,035; kleszcze mniejsze r= 0,546, p=0,029) oraz MD w czterech (lewa (r= -0,575; p=0,02) i prawa (r= -0,501; p=0,048) promienistość przednia wzgórza, lewy zakręt obręczy (r= -0,514, p=0,042), kleszcze większe (r= -0,540; p=0,031) pasmach NAWM. Korelacje istotne statystycznie dla zmiennej wykształcenie w grupie EpiTSC przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 22. Korelacje istotne statystycznie dla zmiennej wykształcenie w grupie EpiTSC

Zmienna	Korelacja Pearsona	p
CTT wskaźnik zakłóceń	0,556	0,025
Test Figury Złożonej Rey'a kopia	-0,553	0,026
Objętość guzów	0,531	0,035
Objętość guzów: objętość wewnątrzczaszkowa	0,569	0,021
FA obręcz (zakręt obręczy) lewa	-0,514	0,042
FA obręcz (zakręt obręczy) prawa	0,530	0,035
FA kleszcze mniejsze	0,546	0,029
MD promienistość przednia wzgórza lewa	-0,575	0,02

MD promienistość przednia wzgórza prawa	-0,501	0,048
MD obręcz (zakręt obręczy) lewa	-0,514	0,042
MD kleszcze większe	-0,540	0,031

CTT – Kolorowy Test Łączenia Punktów; FA – anizotropia frakcyjna; MD – średnia dyfuzyjność

Żadna z prób neuropsychologicznych nie korelowała ze zmienną wiek w grupie chorych ze stwardnieniem guzowatym bez padaczki. Wśród zmian neuroobrazowych w tej grupie wiek silnie korelował z szacunkową całkowitą objętością wewnątrzczaszkową (r=-0,492; p=0,028). Natomiast wśród parametrów DTI ze zmienną wiek w grupie NEpiTSC istotnie korelowały wskaźniki RD w siedmiu pęczkach włókien NAWM (najsilniej lewy pęczek podłużny górny r=0,636, p=0,003). Korelacje istotne statystycznie dla zmiennej wykształcenie w grupie EpiTSC przedstawiono w tabeli 23. W grupie kontrolnej żadna z prób neuropsychologicznych ani parametrów DTI nie korelowała ze zmienną wiek.

Tabela 23. Korelacje istotne statystycznie dla zmiennej wiek w grupie NEpiTSC

Zmienna	Korelacja Pearsona	p
Szacunkowa całkowita objętość wewnątrzczaszkowa	-0,492	0,028
RD droga korowo-rdzeniowa lewa	0,620	0,004
RD droga korowo-rdzeniowa prawa	0,572	0,008
RD pęczek podłużny górny lewy	0,636	0,003
RD pęczek podłużny górny prawy	0,561	0,01
RD pęczek podłużny górny (część skroniowa) lewy	0,541	0,014
RD pęczek podłużny górny (część skroniowa) prawy	0,461	0,041
RD pęczek haczykowaty lewy	0,469	0,037
FA pęczek haczykowaty prawy	-0,480	0,032

RD – dyfuzyjność promieniowa; FA – anizotropia frakcyjna; p – istotność statystyczna

Wśród zmiennych neuropsychologicznych korelacje z liczbą lat edukacji w grupie NEpiTSC zaobserwowano z wynikiem zsumowanym prób 1-5 (r= -0,452, p=0,045) oraz wskaźniku błędów typu perseweracje (r=0,508, p=0,022) w Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego. Ze zmienną wykształcenie w tej grupie korelował również parametr RD w kleszczach większych (r=-0,494; p=0,027). Korelacje istotne statystycznie dla zmiennej wykształcenie w grupie NEpiTSC zostały przedstawione w tabeli 24.

Tabela 24. Korelacje istotne statystycznie dla zmiennej wykształcenie w grupie NEpiTSC

Zmienna	Korelacja Pearsona	p
CVLT suma prób 1-5	-0,452	0,045
CVLT błędy perseweracje	0,508	0,022
RD kleszcze większe	-0,494	0,027

p-poziom istotności statystycznej; CVLT – Kalifornijski Test Uczenia się Językowego, RD – dyfuzyjność promieniowa

W grupie EpiTSC wskaźniki RD najczęściej korelowały z próbami Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego. Dyfuzyjność osiowa w 7 pęczkach włókien NAWM korelowała ujemnie z sumowanym wynikiem prób 1-5 liście A oraz pozytywnie w liczbie błędów typu perseweracja z 8 szlakami istoty białej. Ze wskaźnikiem błędów typu perseweracja korelował również parametr średniej dyfuzyjności w 5 pęczkach NAWM. Natomiast wskaźnik anizotropii frakcjonowanej w tej grupie chorych korelował dodatnio w przypadku 6 szlaków istoty białej z próbą kopii w Teście Złożonej Figury Rey'a. Żadna z miar neuropsychologicznych nie korelowała z parametrem AD. Szczegółowe wyniki korelacji istotnych statystycznie w grupie EpiTSC między parametrami DTI a próbami neuropsychologicznymi zostały przedstawione w tabeli 25.

Tabela 25. Korelacje istotne statystycznie parametrów DTI z miarami neuropsychologicznymi dla grupy EpiTSC

Parametr DTI pasma włókna nerwowego / **Test/Próba neuropsychologiczna**	**Korelacja Pearsona**	**p**
RD droga korowo-rdzeniowo lewa / CVLT suma prób 1-5	-0,503	0,047
RD droga korowo-rdzeniowa prawa / CVLT suma prób 1-5	-0,504	0,046
RD kleszcze mniejsze / CVLT suma prób 1-5	-0,503	0,047
RD pęczek czołowo-potyliczny dolny lewy / CVLT suma prób 1-5	-0,502	0,048
RD pęczek podłużny dolny lewy / CVLT suma prób 1-5	-0,505	0,046
RD pęczek podłużny góry (część skroniowa) prawy / CVLT suma prób 1-5	-0,512	0,043
RD pęczek haczykowaty / CVLT suma prób 1-5	-0,524	0,037
RD promienistość przednia wzgórza / CVLT błędy perseweracje	0,526	0,036
RD obręcz (hipokamp) lewa / CVLT błędy perseweracje	0,511	0,043
RD droga korowo-rdzeniowa lewa / CVLT błędy perseweracje	0,519	0,039

RD droga korowo-rdzeniowa prawa / CVLT błędy perseweracje	0,577	0,019
RD kleszcze większe / CVLT błędy perseweracje	0,499	0,049
RD pęczek czołowo-potyliczny dolny lewy / CVLT błędy perseweracje	0,499	0,049
RD pęczek podłużny górny prawy / CVLT błędy perseweracje	0,569	0,021
RD pęczek podłużny górny (część skroniowa) prawy / CVLT błędy perseweracje	0,533	0,43
FA projekcje przednie wzgórza prawe / Test Figury Złożonej Rey'a kopia	0,522	0,038
FA obręcz (zakręt obręczy) lewa / Test Figury Złożonej Rey'a kopia	0,538	0,032
FA obręcz (zakręt obręczy) prawa / Test Figury Złożonej Rey'a kopia	0,537	0,032
FA droga korowo-rdzeniowa lewa / Test Figury Złożonej Rey'a kopia	0,528	0,036
FA kleszcze większe / Test Figury Złożonej Rey'a kopia	0,547	0,028
FA kleszcze mniejsze / Test Figury Złożonej Rey'a kopia	0,0586	0,017
MD promienistość przednie wzgórza lewa / CVLT błędy perseweracje	0,521	0,039
MD promienistość przednia wzgórza prawa / CVLT błędy perseweracje	0,529	0,035
MD obręcz (zakręt obręczy) prawa / CVLT błędy perseweracje	0,523	0,038
MD droga korowo-rdzeniowa lewa / CVLT błędy perseweracje	0,532	0,034
MD droga korowo-rdzeniowa prawa / CVLT błędy perseweracje	0,502	0,047

DTI – obrazowanie tensora dyfuzji; p – poziom istotności statystycznej; RD – dyfuzyjność promieniowa, MD – średnia dyfuzyjność, FA – anizotropia frakcyjna, CVLT – Kalifornijski Test Uczenia się Językowego;

W grupie EpiTSC ze wszystkich miar neuropsychologicznych jedynie wskaźnik zakłóceń Kolorowego Testu Łączenia Punktów oraz próba 5 listy A w Kalifornijskim Teście

Uczenia się Językowego korelowały z miarą objętości guzów. Wyniki te zostały przedstawione w tabeli 26.

Tabela 26. Korelacje istotne statystycznie miar neuropsychologicznych z objętością guzów dla grupy EpiTSC

Test/próba	Korelacja Pearsona	p
CTT wskaźnik zakłóceń	0,664	0,005
CVLT próba A5	-0,615	0,011

p – poziom istotności statystycznej; CTT – Kolorowy Test Łączenia Punktów; CVLT – Kalifornijski Test Uczenia się Językowego

W grupie pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i padaczką stosunek objętości guzów do szacunkowej całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej korelował dodatnio ze wskaźnikiem zakłóceń CTT, a także sumie zapamiętanych wyrazów w próbach 1-5 oraz w 5 próbie listy A Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego. Wyniki istotnych statystycznie korelacji dla stosunku objętości guzów do szacunkowej całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej z miarami neuropsychologicznymi zostały przedstawione w tabeli 27.

Tabela 27. Korelacje istotne statystycznie dla miar neuropsychologicznych ze stosunkiem objętości guzów do szacunkowej objętości wewnątrzczaszkowej dla grupy EpiTSC

Test/próba	Korelacja Pearsona	p
CTT wskaźnik zakłóceń	0,630	0,009
CVLT suma prób 1-5	-0,519	0,04
CVLT próba A5	-0,607	0,013

p – poziom istotności statystycznej; CTT – Kolorowy Test Łączenia Punktów; CVLT – Kalifornijski Test Uczenia się Językowego

W grupie NEpiTSC wskaźniki RD dla 4 pęczków włókien NAWM korelowały z miarami neuropsychologicznymi. W przypadku lewej projekcji przedniej wzgórza była to dodatnia korelacja w próbach A i B w Teście Łączenia Punktów. Dyfuzyjność osiowa prawego pęczka podłużnego górnego oraz prawego pęczka haczykowatego korelowały ujemnie z wynikiem próby przypominania po krótkim odroczeniu w Kalifornijskim Teście

Uczenia się Językowego. Parametr FA trzech prawopółkulowych szlaków NAWM, tj. drogi korowo-rdzeniowej, zakrętu obręczy oraz części hipokampalnej obręczy korelowały ujemnie odpowiednio z próbą 1 w Kolorowym Teście Łączenia Punktów, pierwszej próbie listy A w CVLT oraz liczbą błędów typu wtrącenia. Parametry MD 6 pęczków NAWM korelowały z wynikiem 1 próby listy A oraz liczbą błędów typu wtrącenia w teście CVLT oraz MD kleszczy większych korelowało dodatnio ze wskaźnikiem zakłóceń Kolorowego Testu Łączenia Punktów. Natomiast współczynnik AD 5 pęczków włókien istoty białej korelował ujemnie z sumowanym wynikiem prób 1-5 listy A w Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego. Szczegółowe wyniki korelacji istotnych statystycznie w grupie EpiTSC między parametrami DTI a próbami neuropsychologicznymi zostały przedstawione w tabeli 28.

Tabela 28. Korelacje istotne statystycznie parametrów DTI z miarami neuropsychologicznymi dla grupy NEpiTSC

Parametr DTI pasma włókna nerwowego / **Test/Próba neuropsychologiczna**	**Korelacja Pearsona**	**P**
RD promienistość przednia wzgórza lewa / TMT A	0,535	0,015
RD promienistość przednia wzgórza lewa / TMT B	0,504	0,046
RD pęczek podłużny górny prawy / CVLT krótkie odroczenie	-0,465	0,039
RD pęczek haczykowaty prawy / CVLT krótkie odroczenie	-0,448	0,048
FA droga korowo-rdzeniowa prawa / CTT1	-0,465	0,039
FA obręcz (zakręt obręczy) prawa / CVLT próba A1	-0,461	0,049
FA obręcz (hipokamp) prawa / CVLT błędy wtrącenia	-0,511	0,021
MD kleszcze większe / CTT wskaźnik zakłóceń	0,627	0,003
MD pęczek czołowo-potyliczny dolny lewy / CVLT próba A1	0,514	0,02

MD podłużny dolny lewy / CVLT próba A1	-0,513	0,021
MD droga korowo-rdzeniowa lewa / CVLT błędy wtrącenia	0,530	0,016
MD droga korowo-rdzeniowa prawa / CVLT błędy wtrącenia	0,462	0,04
MD pęczek czołowo-potyliczny dolny lewy / CVLT błędy wtrącenia	0,484	0,031
AD promienistość przednia wzgórza lewa / CVLT suma 1-5	-0,325	0,049
AD promienistość przednia wzgórza prawa / CVLT suma 1-5	-0,365	0,027
AD droga korowo-rdzeniowa lewa / CVLT suma 1-5	-0,334	0,043
AD kleszcze większe / CVLT suma 1-5	-0,420	0,01
AD kleszcze mniejsze / CVLT suma 1-5	-0,352	0,033

DTI – obrazowanie tensora dyfuzji; p – poziom istotności statystycznej; RD – dyfuzyjność promieniowa, MD – średnia dyfuzyjność, FA – anizotropia frakcyjna, CVLT – Kalifornijski Test Uczenia się Językowego;

Żadna z miar neuropsychologicznych nie korelowała istotnie z objętością guzów jak również ze stosunkiem objętości guzów do szacunkowej objętości wewnątrzczaszkowej dla grupy NEpiTSC.

IV DYSKUSJA

Wyniki niniejszego badania pozwalają stwierdzić, że również wysokofunkcjonujący pacjenci ze stwardnieniem guzowatym powinni być pod stałą kontrolą neuropsychologa i/lub psychiatry, a badania dotyczące podłoża zaburzeń neuropsychologicznych czy neuropsychiatrycznych nie powinny opierać się wyłącznie na pacjentach z padaczką czy próbie wyjaśnienia tych objawów jedynie w oparciu o istnienie guzów korowo-podkorowych. Od kilkunastu lat rośnie zainteresowanie czynnikami psychopatologicznymi w TSC (Curatolo i in., 2002; Raznahan i in., 2006; Toldo i in., 2019). Zaburzenia neuropsychiatryczne, w tym dysfunkcje poznawcze i wszechobecne zaburzenia rozwojowe, są jednymi z najbardziej obciążających i najtrudniejszych terapeutycznie objawów TSC (de Vries i in., 2005; de Vries i in., 2018). Niezwykle ważne jest rozważenie wszystkich aspektów psychopatologii, ponieważ ani status mutacji, anomalie neuronalne czy padaczka nie są konieczne i wystarczające do przewidywania stanu neuropsychiatrycznego osób z TSC.

Wcześniejsze badania dotyczące zaburzeń neuropsychiatrycznych osób ze stwardnieniem guzowatym często skupiały się na głębokich deficytach pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną bądź autyzmem. Ponadto większość z tych badań dotyczy dzieci i/lub łączy w analizach osoby z padaczką oraz bez epilepsji (de Vries i in., 2009; Huang i in., 2015; Toldo i in., 2019). Prace naukowe opisujące deficyty neuropsychologiczne dorosłych pacjentów bez niepełnosprawności intelektualnej są bardzo nieliczne, a wykorzystane w nich metody to często skale inteligencji, pozwalające jedynie na ogólną ocenę funkcjonowania poznawczego, nieumożliwiające natomiast dokładnego poznania fenotypu poznawczego tej grupy chorych. Przedstawione w niniejszej pracy wyniki pokazują, że wśród wysoko funkcjonujących pacjentów ze stwardnieniem guzowatym występują przynajmniej dwa fenotypy poznawcze zależne od współwystępowania padaczki.

Wyniki niniejszego badania pokazują, że osoby ze stwardnieniem guzowatym i padaczką charakteryzują globalne zaburzenia funkcji poznawczych w porównaniu z osobami zdrowymi w podobnym wieku. Wyniki testów i prób neuropsychologicznych w tej grupie badanych wskazują na występowanie zaburzeń poznawczych w zakresie procesów uwagi, pamięci i uczenia się oraz funkcji wykonawczych. Wskaźniki obu testów łączenia punktów świadczą również o obniżonej, względem grupy kontrolnej, szybkości psychomotorycznej. Deficyty w zakresie uwagi, pamięci oraz uczenia się w tej grupie chorych dotyczą materiału werbalnego, jak i wzrokowo-przestrzennego, natomiast deficyty funkcji uwagi dotyczą

zarówno koncentracji, przerzutności oraz odporności na dystraktory. O zaburzeniach w zakresie koncentracji uwagi świadczą obniżone wyniki pierwszych prób Kolorowego Testu Łączenia Punktów oraz Testu Łączenia Punktów z Baterii Testów Neuropsychologicznych Halsteada-Reitana oraz pierwsza próba zapamiętywania listy A i B w Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego. Z kolei dłuższy czas wykonywania drugich prób obu testów łączenia punktów może wskazywać na trudności w przerzutności uwagi pomiędzy dwoma rodzajami materiału. Większa, w porównaniu do grupy osób zdrowych, liczba błędów typu wtrącenia i perseweracji świadczy zarówno o obniżonej koncentracji uwagi, jak i mniejszej odporności na dystraktory. Wyniki te są spójne z opisywanymi wcześniej, przez innych badaczy wnioskami, że deficyty w zakresie funkcji uwagi są jednymi z najczęściej obserwowanych (Curatolo i in., 2015; de Vries, 2010; de Vries i in., 2009; Prather i de Vries, 2004). Wartym zauważenia jest fakt, że opisywane w literaturze jak i w niniejszej pracy deficyty uwagi dotyczą głownie aspektu wykonawczego, tj. kontroli uwagi, podzielności oraz odporności na dystraktory.

Ponadto u pacjentów z TSC i współwystępującą padaczką zaobserwowano deficyty w zakresie funkcji pamięci i uczenia się, zarówno w zakresie materiału werbalnego jak i wzrokowo-przestrzennego. Wskazują na to obniżone wyniki w Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego oraz Teście Złożonej Figury Rey'a. Deficyty te dotyczą procesów kodowania oraz wydobywania z pamięci długotrwałej materiału werbalnego i niewerbalnego, a także kodowania i przechowywania pamięci krótkotrwałej materiału językowego. Niższy wynik względem grupy kontrolnej w sumie prób 1-5 CVLT świadczy również o trudnościach w uczeniu się materiału werbalnego. W literaturze przedmiotu opisywane są deficyty w zakresie funkcji pamięci zarówno u osób z niepełnosprawnością intelektualną (Hunt, 1993; Prather i de Vries, 2004), jak i u osób z IQ w zakresie normy (Ridler i in., 2007; Tierney i in., 2011). W badaniu Ridler'a i in. (2007), skupiającym się głównie na procesach pamięci werbalnej i wzrokowo-przestrzennej, autorzy zauważyli zaburzenia funkcji werbalnej pamięci roboczej, wzrokowo – przestrzennej pamięci roboczej oraz pamięci krótkotrwałej dotyczącej materiału językowego. Analizy przeprowadzone w badaniu Ridler'a prowadzone były na osobach z padaczką jak i bez napadów epileptycznych w historii, bez podziału na grupy. Wyniki te również podkreślają aspekt wykonawczy jakim jest pamięć operacyjna. Na zaburzenia pamięci operacyjnej w analizowanej grupie chorych, w niniejszej pracy, wskazuje również wyższy w porównaniu do grupy osób zdrowych, w wskaźnik B/A Testu Łączenia Punktów. Natomiast wyniki świadczące o deficytach procesów pamięci i uczenia się niezależnie od rodzaju materiału, mogą świadczyć nie tyle o trudnościach w zapamiętywaniu

czy wydobywaniu z zasobów pamięci długotrwałej co o zaburzeniach w doborze właściwej strategii uczenia się i przypominania zaliczających się do zasobów funkcji wykonawczych. Hipotezę tę potwierdza fakt braku różnic międzygrupowych w próbach rozpoznawania w Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego oraz mniejsza liczba wyrazów wypowiadana przez osoby z TSC oraz padaczką względem grupy kontrolnej.

W grupie pacjentów ze stwardnieniem guzowatym bez padaczki, w porównaniu do grupy osób zdrowych, dominują deficyty funkcji wykonawczych oraz pamięci werbalnej. Osoby z TSC bez padaczki potrzebowały więcej czasu niż osoby z grupy kontrolnej na wykonanie drugie próby w Kolorowym Teście Łączenia Punktów oraz części B w Teście Łączenia Punktów. Również wskaźnik zakłóceń CTT i wskaźnik B/A TMT były istotnie statystycznie wyższe w tej grupie chorych. Wyniki te wskazują na deficyty przerzutności uwagi oraz pamięci operacyjnej, będące elementami zarządzanymi przez kontrolne funkcje wykonawcze. W porównaniu do grupy kontrolnej chorzy ze stwardnieniem guzowatym bez padaczki wymieniali mniej wyrazów w próbie fluencji fonemicznej, co może świadczyć o trudnościach w przeszukiwaniu zasobów obserwowanych również u chorych z napadami epileptycznymi w historii choroby. O zaburzeniach funkcji wykonawczych w tej grupie chorych świadczy większa liczba błędów typu perseweracji i wtrąceń popełnianych w Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego. Osoby z grupy TSC bez padaczki w tym teście wymieniali również mniej wyrazów w próbach swobodnego przypominania sobie po krótkim i długim odroczeniu, co wskazuje na problemy z wydobywaniem zapamiętywanego materiału z zasobów pamięci długotrwałej. Deficyty te również mogą świadczyć o zaburzeniach systemu wykonawczego. Hipotezę tę potwierdzają wcześniejsze prace opisujące zaburzenia w tym zakresie u chorych z TSC z ilorazem inteligencji w zakresie normy (Harrison i in., 1999; Tierney i in., 2011).

Opisywane w literaturze badania funkcji poznawczych u dorosłych z prawidłową globalną zdolnością intelektualną wykazały zaburzenia planowania, samokontroli i skupienia uwagi, natomiast zadania wymagające rozpoznawania dawały wyniki mieszczące się w normie. Podobnie do istotnych cechy nieprawidłowości językowych u dzieci, specyfika dotychczas opisanych deficyty u dorosłych ze stwardnieniem guzowatym stanowi trudności w przetwarzaniu wykonawczym, w których przetwarzanie są również zaangażowane systemy frontalne. Prather i de Vries (2004) skomentowali to ogólnie: systemy czołowe wydają się być najbardziej zaburzone w TSC, co prowadzi do nieprawidłowości w działaniach regulacyjnych i ukierunkowanych na cel. Zdanie to odzwierciedla zaobserwowane w opisanych powyżej

wynikach prawidłowości dotyczące trudności w zakresie przeszukiwania zasobów, doboru strategii uczenia się, przełączania uwagi, a także charakter popełnianych błędów.

Ostatnia część porównań deficytów neuropsychologicznych dotyczyła różnic w wykonaniu prób poznawczych między obiema grupami chorych z TSC. W porównaniu do pacjentów ze stwardnieniem guzowatym bez padaczki, u chorych ze współwystępującą padaczką deficyty neuropsychologiczne wskazują na głębsze zaburzenia uwagi oraz uczenia się materiału werbalnego. Badani pacjenci z epilepsją potrzebowali więcej czasu na wykonanie próby A w Teście Łączenia Punktów, co oznacza trudności przeszukiwania materiału. Na deficyty uwagi wskazują również niższe wyniki w pierwszej próbie uczenia się listy wyrazów w CVLT oraz większa liczba błędów typu perseweracji, natomiast suma prób uczenia się wskazuje na głębsze deficyty pamięci u osób z TSC i padaczką niż u osób ze stwardnieniem guzowatym bez padaczki. Wyniki kwestionariusza TAND sugerują, że pacjenci z obu grup z TSC są świadomi deficytów neuropsychologicznych. Wśród subiektywnie zgłaszanych problemów poznawczych badani z tej grupy zgłaszali najczęściej deficyty funkcji wykonawczych, uwagi i pamięci. Wyniki standaryzowanych testów neuropsychologicznych potwierdzają te subiektywne obserwacje, natomiast obie grupy różnicuje częstość występowania zaburzeń psychiatrycznych. U pacjentów bez współwystępującej padaczki częściej rozpoznawana jest depresja i zaburzenia lękowe. Mniejsza liczba rozpoznań zaburzeń afektywnych w grupie z padaczką może być spowodowana działaniem anksjolitycznym niektórych leków przeciwpadaczkowych.

Dotychczas nie zostały przeprowadzone badania zdolności poznawcze osób ze stwardnieniem guzowatym porównujące je względem występowania lub braku padaczki. W porównaniach tych nie można zapominać o wpływie samej padaczki na pojawianie się zaburzeń neuropsychologicznych. W najnowszych pracach w tym zakresie opisuje się postępujące deficyty uwagi, pamięci, funkcji wykonawczych (Brissart i in., 2019; Helmstaedter i in., 2020; Lagogianni i in., 2021; Ratcliffe i in., 2020), a także obniżenie ilorazu inteligencji względem wieku (Aldenkamp i Bodde, 2005). Bolton i in. (2015) zauważyli, że u dzieci z napadami zgięciowymi występującymi w okresie niemowlęctwa, IQ spadło ze średnio 92 przed wystąpieniem IS, do średniego IQ 73 po występowaniu IS przez okres 1 miesiąca, następnie do średniej z IQ = 62 po ekspozycji na IS przez więcej niż 1 miesiąc. Pacjenci, u których wystąpiły trudności szkolne zwykle w wywiadzie podają wczesne wystąpienie napadów padaczkowych o charakterze napadów zgięciowych (Joinson i in., 2003b).

Webb i współpracownicy (1991) w prospektywnym badaniu dzieci z TSC wykazali, że dzieci, u których wystąpiło opóźnienie w rozwoju psychoruchowym, które w efekcie rozwinęło się w niepełnosprawność intelektualną (u 38% badanych), miały napady drgawkowe w młodym wieku. Co więcej, Wang i współpracownicy (2017) w swojej pracy opisującej badanie przeprowadzone na 223 dzieci ze stwardnieniem guzowatym, wnioskują, że nie czynniki genetyczne, a właśnie padaczka może odgrywać główną rolę w rozwoju niepełnosprawności intelektualnej. U pacjentów z niepełnosprawnością intelektualną zwykle napady padaczkowe występują wcześniej, biorą oni również więcej leków przeciwdrgawkowych, mają bardziej zróżnicowany obraz typów napadów i większą ich częstotliwość. Spośród badanych czterech funkcji poznawczych baterią Denver II, zdolności społeczne i komunikacyjne są bardziej narażone na wpływ napadów padaczkowych, niż umiejętności motoryczne. Taki stan spowodowany jest tym, że stwardnieniu guzowatym podczas, gdy mózg wciąż rośnie i przechodzi zmiany mikrostrukturalne, niemowlęta cierpiące na trudne do opanowania napady są najbardziej narażone na uszkodzenia mózgowia prowadzące do zaburzeń rozwoju, niepełnosprawności intelektualnej czy rozwoju zaburzeń poznawczych. Ponadto chorzy z wcześniejszym początkiem wystąpienia napadów, wyższą częstotliwością napadów i bardziej zakłóconym sygnałem EEG są znacząco bardziej obciążeni wysokim ryzykiem rozwinięcia niepełnosprawności intelektualnej i zaburzeń ze spektrum autyzmu (Bolton, Park, Higgins, Griffiths i Pickles, 2002; Numis i in., 2011). Winterkorn i współpracownicy zauważyli także, że fenotyp poznawczy był silnie powiązany nie tylko z opornymi napadami padaczkowymi ale także mutacją TSC2 (Winterkorn i in., 2007). Charakter, czas, przebieg i mechanizmy zmian poznawczych związanych z padaczką i jej leczeniem w TSC mają istotne implikacje kliniczne i badawcze i wymagają dalszych badań.

Dalsze analizy skupiały się na porównaniu danych neuroobrazowych badanych grup. Pozornie niezmieniona istota biała odnosi się do obszarów wokół zmian w istocie białej (np. guzów korowo-podkorowych), które wyglądają normalnie na konwencjonalnych obrazach rezonansu magnetycznego, jednakże mogą wykazywać niską perfuzję lub zmiany mikrostrukturalne (Maillard i in., 2011, 2014; Shao i in., 2018). Wyniki przeprowadzonych w niniejszym badaniu analiz neuroobrazowych wskazują, że w obu grupach ze stwardnieniem guzowatym w obrębie NAWM istnieją różnice mikrostrukturalne, których zobrazowanie umożliwia obrazowanie tensora dyfuzji. Wyniki pokazały, że u osób z TSC i padaczką współczynniki dyfuzji aż 16 z 20 analizowanych włókien pozornie niezmienionej istoty białej różnią się istotnie statystycznie względem zdrowej grupy kontrolnej.

W porównaniu grupy z TSC bez napadów padaczkowych i grupy kontrolnej istotne statystycznie różnice parametrów dyfuzji zaobserwowano w 7 z 20 analizowanych włókien. Większa liczba mikrostrukturalnych zmian w obrębie pozornie niezmienionej istoty białej w grupie z padaczką, względem grupy bez padaczki, nie jest zaskakującym wynikiem, kiedy bierzemy pod uwagę, deterioracje mózgu zachodzącą podczas wyładowań epileptycznych (Bergen, 2006; Dingledine i in., 2014). W grupie chorych z TSC i padaczką najczęściej różnice istotne dotyczyły parametru średniej dyfuzyjności, który u osób chorych był wyższy w porównaniu z grupą kontrolną w 12 pęczkach włókien. Średnia dyfuzyjność pozwala nam wnioskować o ogólnych właściwościach tkanek istoty białej, z kolei parametr anizotropii frakcjonowanej, pozwalający na ocenę kierunkowości neuronów im wyższy tym większy poziom zorganizowania włókien. W grupie chorych z TSC i padaczką w porównaniu z osobami zdrowymi był istotnie niższy w 7 szlakach NAWM. Co więcej, zmiany kierunkowości w tej grupie dotyczyły w 5 przypadkach szlaków prawopółkulowych. Zaobserwowane zmiany w AD (4 drogi nerwowe) i RD (5 dróg nerwowych) mogą świadczyć odpowiednio o uszkodzeniu aksonów i mieliny (Winklewski i in., 2018). W przypadku osób z padaczką, trudno jest wykluczyć udział napadów padaczkowych na uszkodzenie istoty białej. Wszystkie parametry DTI istotnie statystycznie różniły się w lewej promienistości przedniej wzgórza oraz lewym pęczku podłużnym górnym. Istotnie statystyczne różnice w wartościach RD, FA, MD zostały również zaobserwowane w lewym pęczku haczykowatym. W pozostałych szlakach NAWM istotnie różnił się jeden lub dwa współczynniki dyfuzji.

W porównaniu średnich wartości współczynników dyfuzji dla grup NEpiTSC i kontrolnej różnice istotne statystycznie zaobserwowano w 7 pasmach NAWM. W 2 szlakach NAWM stwierdzono wyższe MD w grupie chorych ze stwardnieniem guzowatym. Różnice te dotyczyły prawego zakrętu obręczy i kleszczy mniejszych. Wyższe parametry RD i AD w grupie chorych bez padaczki stwierdzono w przypadku obu parametrów, w 4 pęczkach istoty białej. Istotne różnice dyfuzyjności promieniowej wskazujące na uszkodzenie mieliny, dotyczyły kleszczy mniejszych, dwóch dróg prawostronnych (promienistość przednia wzgórza i zakręt obręczy) oraz jednej drogi lewopółkulowej (pęczek czołowo-potyliczny dolny). Różnice w dyfuzyjności osiowej, świadczącej o uszkodzeniu aksonów, również dotyczyły kleszczy mniejszych oraz 3 szlaków lewopółkulowych (zakręt obręczy, droga korowo rdzeniowa, pęczek podłużny górny – część skroniowa). Statystycznie istotnie niże FA w grupie chorych zaobserwowano tylko w jednym z analizowanych szlaków NAWM – prawym zakręcie obręczy. Żaden z analizowanych pęczków włókien nie różnił się istotnie

pod względem wszystkich czterech wskaźników DTI. Najbardziej zmienione względem grupy zdrowych okazały się być: kleszcze mniejsze (wyższe RD, MD, AD) i prawy zakręt obręczy (wyższe RD, MD oraz niższe FA), które różniły się pod kątem trzech analizowanych parametrów.

Istotnym elementem pozwalającym na potwierdzenie możliwych przyczyn różnych fenotypów poznawczych u chorych z TSC było porównanie średnich wartości parametrów DTI dla grup EpiTSC i NEpiTSC. Różnice istotne statystycznie zaobserwowano w 5 pasmach pozornie niezmienionej istoty białej. Różnice te w przypadku średniej dyfuzyjności dotyczyły 3 szlaków istoty białej (pęczek czołowo-potyliczny dolny lewy, pęczek podłużny dolny lewy i prawy). Różnice w zakresie lewego pęczka podłużnego dolnego zauważono również w wartościach anizotropii frakcjonowanej, której niższe wartości stwierdzono u pacjentów ze współwystępującą padaczką, podobnie jak w prawym zakręcie obręczy. Istotne statystycznie różnice dla wartości dyfuzyjności promieniowej stwierdzono jedynie w lewym pęczku podłużnym górnym, natomiast dyfuzyjności osiowej wyłącznie w lewym pęczku czołowo-potylicznym dolnym. Wskaźniki świadczące o nieprawidłowościach mieliny i aksonów były wyższe w grupie chorych z padaczką we włóknach łączących oddalone od siebie poszczególne płaty mózgu.

Fakt istnienia głębszych zaburzeń neuropsychologicznych u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i padaczką względem profilu poznawczego osób z TSC bez napadów padaczkowych nie jest zaskakujący biorąc pod uwagę zarówno czynniki związane z wyładowaniami epileptycznymi ich deterioracyjny wpływ na strukturę mózgu oraz obecność bardziej nasilonych zmian strukturalnych w obrębie mózgowia. W niniejszym badaniu zarówno objętość guzów typu hamartoma, jak i stosunek objętości tych guzów do szacunkowej, całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej istotnie statystycznie różniły się między grupami chorych z TSC. Zgodnie z przewidywaniami, w grupie osób ze stwardnieniem guzowatym i padaczką średnia objętość guzów oraz *tumour - brain ratio* były większe.

Wyniki niniejszego badania wykazały brak istotnych korelacji między wskaźnikami objętości guzów a wynikami prób neuropsychologicznych. W istniejącej literaturze pokazującej związek objętości guzów, lub stosunku guzów do objętości mózgu z deficytami poznawczymi, włączane były osoby najczęściej ze współwystępującymi zaburzeniami ze spektrum autyzmu, niepełnosprawnością intelektualną. Badanie te włączały łącznie do analiz osoby z napadami w historii oraz bez padaczki, a także wiek badanych osób miał szeroki zakres. Jansen i współpracownicy (2008) zbadali wzajemne relacje objętości guzów,

występowania napadów padaczkowych inteligencji oraz funkcjonowania poznawczego u 61 pacjentów z TSC (33 kobiety i 28 mężczyzn, średni wiek 17,9; zakres 1,6-59 lat, 20% pacjentów miało 5 lat lub mniej). Wyniki pokazały odwrotną proporcjonalność wieku w momencie wystąpienia pierwszego napadu i IQ oraz tendencję ujemnej korelacji ze wskaźnikiem funkcji poznawczych. Młodszy wiek w momencie wystąpienia napadu lub historia napadów zgięciowych był związany z niższym poziomem inteligencji i wyższym poziomem zaburzeń poznawczych. W analizie wielowymiarowej tylko wiek w momencie wystąpienia napadu i wskaźnik funkcjonowania poznawczego był powiązany. Autorzy wysunęli wnioski, że proponowane związki między obciążeniem mózgowia guzami a padaczką i funkcjami poznawcze w TSC są słuszne, ale także, że proporcja guzy:mózg jest lepszym predyktorem funkcji poznawczych niż liczba guzów. Ponadto wiek wystąpienia napadów drgawkowych jest jedynym niezależnym wyznacznikiem funkcji poznawczych, a kontrola napadów powinna być główną neurointerwencja u pacjentów z TSC.

Wczesne badania analizowały również możliwy związek między objawami ze spektrum autyzmu i charakterystyką guzków korowych. Wykazały one, że ich liczba i lokalizacja w płatach skroniowych są silnie związane z ASD (Bolton i Griffiths, 1997). Podobne wyniki uzyskali Chou i współpracownicy (2008), którzy przeanalizowali wyniki badań neuroobrazowych oraz dane kliniczne 25 pacjentów z TSC. Autorzy wysunęli wnioski, że pacjentów z większym obciążeniem zmian w lewym płacie skroniowym cechuje zwiększone nasilenie zaburzeń neurologicznych (ciężkość przebiegu padaczki, niepełnosprawność intelektualna, ASD). Walz i jego współpracownicy wysunęli wnioski, że lokalizacja guzków nie jest związana z diagnozą zaburzeń ze spektrum autyzmu (Walz i in., 2002). Ponadto nasilenie objawów autystycznych było związane z obecnością guzków w móżdżku (Eluvathingal i in., 2006; Weber i in., 2000), a dane z pozytonowej tomografii emisyjnej sugerują, że autyzm w TSC jest związany zarówno z nieprawidłowościami korowymi, jak i podkorowymi (Asano i in., 2001). W badaniu tym wzięło udział 26 dzieci ze stwardnieniem guzowatym, a wyniki pozytonowej tomografii emisyjnej wykazały, że w grupie z ASD w porównaniu z grupą niepełnosprawną intelektualnie, ale bez objawów autystycznych, obserwuje się zmniejszony metabolizm glukozy w obu płatach skroniowych, zwiększony metabolizm glukozy obustronnie w głębokich jądrach móżdżku i zwiększony wychwyt AMT w jądrach ogoniastych z obu stron. Ponadto obecność napadów zgięciowych w historii i hipometabolizm glukozy w płatach skroniowych były istotnie powiązane z zaburzeniami funkcji językowych. Z kolei hipermetabolizm glukozy w głębokich jądrach móżdżku i zwiększony wychwyt AMT w jądrach ogoniastych były związane zarówno

ze stereotypowymi zachowaniami, zaburzeniami interakcji społecznych, oraz zaburzeniami komunikacji. Wyniki te sugerują, że uogólniona padaczka we wczesnym okresie życia i nieprawidłowości funkcjonalne w płatach skroniowych mogą być związane z opóźnieniem w rozwoju komunikacji, a braki równowagi funkcjonalnej w obwodach podkorowych może być związany ze stereotypowymi zachowaniami i zaburzeniami interakcji społecznych u dzieci z TSC.

Natomiast Wong i współpracownicy w swoich badaniach na 22 dzieciach ze zdiagnozowanym stwardnieniem guzowatym nie stwierdzili związku między ilością lub lokalizacją guzków a objawami neuropsychiatrycznymi, takimi jak profil deficytów poznawczych czy zaburzenia ze spektrum autyzmu (Wong i Khong, 2006). Podobne wyniki dotyczące deficytów neuropsychologicznych u wysoko funkcjonujących dorosłych uzyskali Ridler i współpracownicy. Badacze nie znaleźli korelacji między ilorazem inteligencji a objętością guzków korowych, potwierdzili jednak dodatnią korelację między objętością guzków korowych a obecnością epilepsji w historii (Ridler i in., 2004).

W odniesieniu do przedstawionych wyników, spostrzeganie stwardnienia guzowatego i obecnych w jego obrazie zaburzeń neuropsychologicznych jako wyniku obecności guzów korowo-podkorowych dominujące w literaturze, wydaje się być błędne. TSC nie powinno być postrzegane jako prosty model zaburzeń poznawczych, psychiatrycznych i rozwojowych.

Brak zaobserwowanych korelacji między wiekiem a zmiennymi neuroobrazowymi w grupie TSC z padaczką mógłby wskazywać, na to że uszkodzenia neuronów w obrębie mieliny i aksonów powstają wcześniej w etapie rozwoju neuronalnego, a nie mają bezpośredniego związku z procesem starzenia się mózgowia. Wśród danych neuroobrazowych w obu grupach osób z TSC, wiek wykazywał silne, ujemne korelacje z szacunkową całkowitą objętością wewnątrzczaszkową, co może świadczyć o zauważalnej strukturalnej deterioracji objętości mózgu. Duże kohortowe badania dowiodły, że u osób z padaczką zachodzi szybsza neurodegeneracja mózgowia, przejawiająca się ścienieniem istoty szarej oraz spadkiem objętości istoty białej (Hogan, 2018; Whelan i in., 2018). W grupie osób ze stwardnieniem guzowatym hipotezę szybszej neurodegeneracji mózgowia popiera fakt istnienia korelacji parametrów DTI ze zmienną wiek w grupie NEpiTSC w siedmiu pęczkach włókien NAWM. Może to wskazywać, że u osób bez współwystępującej padaczki zachodzi przyśpieszony fizjologiczny proces starzenia się mózgu, odzwierciedlający się we właściwościach komórek nerwowych, które w wyniku istnienia licznych nieprawidłowości, również tych powstających w czasie rozwoju mózgowia, ulegają szybszemu rozpadowi.

Żadna z prób neuropsychologicznych nie korelowała ze zmienną wiek w obu grupach chorych ze stwardnieniem guzowatym oraz grupie kontrolnej. Może to świadczyć o braku przejawów funkcjonalnych przyśpieszonego starzenia się mózgu. Ponadto do badania zostały włączone osoby stosunkowo młode, zbliżone do siebie wiekiem. Funkcjonalne deficyty spowodowane przyśpieszoną neurodegeneracją, przejawiającą się we właściwościach mikrostrukturalnych włókien, powinny być obiektem dalszych badań podłużnych opartych na tych grupach chorych.

Wykonanie większości testów neuropsychologicznych zależne jest od poziomu wykształcenia, w niniejszym badaniu silne korelacje w grupie chorych z padaczką dla miar poznawczych zaobserwowano między zmienną wykształcenie i wskaźnikiem zakłóceń Kolorowego Testu Łączenia Punktów oraz próby kopii w Teście Złożonej Figury Rey'a. Wyniki te są bezpośrednio związane ze związkiem większej objętości guzów w tej grupie chorych a poziomem wykształcenia. Grupy z TSC nie różniły się co prawda między sobą średnią liczbą lat edukacji, jednak w grupie z padaczką stosunkowo częściej chorzy zgłaszali trudności szkolne we wszystkich domenach. Być może gdyby osoby te zostały objęte specjalnymi trybami edukacji wspomagającej, jak w przypadku innych zaburzeń neurorozwojowych, tj. dysleksja, dysgrafia czy ADHD, udałoby się zminimalizować wpływ TSC na wyniki szkolne u wysokofunkcjonujących pacjentów. Zachęcanie i umożliwianie dalszej edukacji, mimo choroby genetycznej współwystępującej z padaczką, mogłoby wpłynąć na rozwój plastyczności mózgu. Wyniki korelacji wykształcenia w grupie chorych z padaczką, dodatnie z FA (w lewym i prawym zakręcie obręczy, kleszczach mniejszych) oraz ujemne z MD (w lewej i prawej promienistości przedniej wzgórza, lewym zakręcie obręczy, kleszczach większych mogą zarówno świadczyć o większych trudnościach szkolnych przy większych zaburzeniach mikrostrukturalnych, a tym samym skutkować niższym wykształceniem. Wyniki te mogą również implikować rozwój włókien istoty białej wraz z kontynuacją edukacji. Wśród zmiennych neuropsychologicznych korelacje z liczbą lat edukacji w grupie NEpiTSC zaobserwowano głównie z próbami badającymi uczenie się materiału werbalnego. Warto podkreślić, że również część osób z tej grupy zgłaszała subiektywne trudności w zakresie umiejętności szkolnych. Być może są one spowodowane trudnościami w uczeniu się tej grupy chorych i w przyszłości należałoby rozważyć specjalne programu wyrównawcze dla dzieci z diagnozą TSC, niezależnie od występowania napadów padaczkowych. Ze zmienną wykształcenie w tej grupie, korelował również parametr dyfuzyjności osiowej w kleszczach większych.

Jednym z głównych obiektów zainteresowań niniejszego badania były analizy korelacyjne wyników neuropsychologicznych oraz parametrów obrazowania tensora dyfuzji. Dotychczas żadne z badań osób chorych na stwardnienie guzowate nie analizowało wzajemnych relacji między pozornie niezmienionymi włóknami istoty białej a funkcjonowaniem poznawczym chorych. W grupie EpiTSC najbardziej czułym na zmiany mikrostrukturalne, testem neuropsychologicznym okazał się być Kalifornijski Test Uczenia się Językowego. Dyfuzyjność osiowa w siedmiu pęczkach włókien NAWM korelowała ujemnie z sumowanym wynikiem prób 1-5 liście A oraz pozytywnie w liczbie błędów typu perseweracja z RD w ośmiu szlakach pozornie niezmienionej istoty białej. Dyfuzyjność promieniowa, jako parametr oddający właściwości mieliny włókien istoty białej, jest parametrem często analizowanym w badaniach dotyczących stwardnienia rozsianego (*multiple sclerosis,* MS). Mimo innej patofizjologii tego zaburzenia u chorych z MS, obserwuje się silny związek między parametrem RD a wykonaniem testów pamięci werbalnej, w tym CVLT (Killgore i Watson, 2016). Niestety sam wskaźnik RD nie daje informacji czy do zaburzeń w strukturze mieliny doszło w procesie degeneracji czy też w wyniku występowania nieprawidłowości w rozwoju (Winklewski i in., 2018). W przypadku chorych ze stwardnieniem guzowatym obie te możliwości są wysoce prawdopodobne.

Konieczne są badania podłużne badające starzenie się mózgu chorych z TSC. Ze wskaźnikiem błędów typu perseweracja w CVLT korelował również parametr średniej dyfuzyjności w pięciu pęczkach NAWM. Wskaźnik średniej dyfuzyjności oddaje stopień integralności istoty białej, który jest bardzo czuły na wszelkiego rodzaju nieprawidłowości w rozwoju (Rubenstein i Rakic, 2013), natomiast wskaźnik anizotropii frakcjonowanej w tej grupie chorych korelował dodatnio w przypadku sześciu szlaków istoty białej z próbą kopii w Teście Złożonej Figury Rey'a. Zarówno FA, jak i MD są bardzo czułe na uszkodzenia neuronów w wyniku napadów padaczkowych (Ciccarelli i in., 2008; Yogarajah i Duncan, 2008). Próba kopii w Teście Złożonej Figury Rey'a jest próbą stosunkowo łatwą, a jej błędne wykonanie może wynikać z deficytów funkcji wzrokowo-przestrzennych, a także zaburzeń planowania. Wyniki tej próby nie różniły się istotnie między grupą TSC z padaczką a pozostałymi grupami, jednak istotne korelacje mogą świadczyć o czułości obrazowania tensora dyfuzji na występowanie tego rodzaju deficytów. Pod tym względem bardzo ważne jest skuteczne przeciwdziałanie napadom padaczkowym na możliwie jak najwcześniejszym etapie rozwoju dziecka (Słowińska i in., 2018). Żadna z miar neuropsychologicznych w grupie chorych z padaczką nie korelowała z parametrem dyfuzyjności osiowej. Wynik ten

pokazuje, że parametrami czulszymi na występowanie deficytów funkcjonalnych, niż FA są pozostałe miary DTI.

W grupie chorych ze współwystępującą padaczką, ze wszystkich miar neuropsychologicznych jedynie wskaźnik zakłóceń Kolorowego Testu Łączenia Punktów oraz próba 5 listy A w Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego korelowały z miarą objętości guzów. Stosunek objętości guzów do szacunkowej całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej korelował dodatnio ze wskaźnikiem zakłóceń CTT, a także sumie zapamiętanych wyrazów w próbach 1-5 oraz w 5 próbie listy A Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego. Są to miary uwagi oraz pamięci operacyjnej najbardziej czułe na występowanie patologii w obrębie mózgowia, leżące u podstawy pozostałych procesów poznawczych. Podobne wyniki zaobserwowało kilku badaczy tematyki stwardnienia guzowatego. Bowiem u dorosłych chorych najczęściej obserwuje się zaburzenia koncentracji uwagi oraz pamięci operacyjnej oraz ich korelaty ze zmianami typu hamartoma (de Vries i Watson, 2008; de Vries i in., 2018; Tierney i in., 2011).

Mimo iż badania dotyczące korelacji zaburzeń neuropsychologicznych i objętości guzów u wysokofunkcjonujących pacjentów z TSC istnieją, często dotyczą mieszanych grup (z i bez padaczki). Brak natomiast badań dotyczących korelatów struktury istoty białej w tych grupach chorych, dlatego też niniejsze badanie zakładało odrębność analiz w obu grupach ze stwardnieniem guzowatym. Wyniki korelacji prób poznawczych z parametrami DTI wskazały na związek wskaźników RD dla czterech pęczków włókien NAWM z miarami neuropsychologicznymi. W przypadku lewej projekcji przedniej wzgórza była to dodatnia korelacja w próbach A i B w Teście Łączenia Punktów. Dyfuzyjność osiowa prawego pęczka podłużnego górnego oraz prawego pęczka haczykowatego korelowały ujemnie z wynikiem próby przypominania po krótkim odroczeniu w Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego. Wynik ten świadczy o wzajemnym związku struktury mieliny z funkcjami uwagi oraz pamięci. Parametr FA trzech prawopółkulowych szlaków NAWM, tj. drogi korowo-rdzeniowej, zakrętu obręczy oraz części hipokampalnej obręczy, korelowały ujemnie odpowiednio z próbą 1 w Kolorowym Teście Łączenia Punktów, pierwszej próbie listy A w CVLT oraz liczbą błędów typu wtrącenia. Wyniki te, dotyczące zdolności przetwarzania informacji oraz prób uwagi, świadczą o znaczeniu kierunkowości włókien istoty białej w podstawowych funkcjach poznawczych. Jako że stwardnienie guzowate jest zaburzeniem migracji neuronów, wyjaśnienia związku dyfuzyjności frakcjonowanej oraz funkcji poznawczych należy poszukiwać właśnie w mechanizmach patologicznych leżących u podstawy zaburzeń neurorozwojowych. Miarą czułą na występowanie deficytów w obrębie

koncentracji uwagi oraz pamięci operacyjnej okazał się być wskaźnik średniej dyfuzyjności. Parametry MD aż sześciu pęczków NAWM korelowały z wynikiem pierwszej próby listy A oraz liczbą błędów typu wtrącenia w teście CVLT oraz MD w obrębie kleszczy większych korelowało dodatnio ze wskaźnikiem zakłóceń Kolorowego Testu Łączenia Punktów. Współczynnik dyfuzyjności osiowej pięciu pęczków włókien istoty białej korelował ujemnie z sumowanym wynikiem prób 1-5 listy A w Kalifornijskim Teście Uczenia się Językowego. Pozwala to wnioskować, że u chorych bez padaczki wskaźnik uszkodzenia aksonów jest bardziej czuły na występowanie zaburzeń uczenia się niż w grupie chorych ze współwystępującą epilepsją.

Różnice zarówno w wykonaniu testów neuropsychologicznych ale także w obrębie struktury istoty białej jednoznacznie wskazują na konieczność analizowania zarówno deficytów poznawczych, jak i zaburzeń neuroanatomicznych występujących u chorych z TSC, odrębnie dla osób z padaczką i bez. U chorych bez współwystępujących z zaburzeniami związanymi z mutacją genów, wyładowań epileptycznych mechanizmy patologiczne leżące u podstaw zaburzeń poznawczych są stosunkowo łatwiejsze do zrozumienia. W mózgach pacjentów ze stwardnieniem guzowatym można zidentyfikować zarówno ogniskowe, jak też rozległe nieprawidłowości anatomiczne i histologiczne. U chorych bez padaczki nie mamy do czynienia z uszkadzaniem neuronów spowodowanym wyładowaniami epileptogennymi, natomiast to zaburzenia migracji są bezpośrednim skutkiem zaburzonej kontroli komórkowej z powodu utraty funkcjonalnego oddziaływania kompleksu hamartyna-tuberyna z jego komponentami sygnałowymi jądrowymi. W konsekwencji istniejące regionalne zaburzenia morfometryczne mózgu, współwystępujące ze zmianami migracyjnymi powodują powstawanie zaburzeń neuropsychologicznych. Pewnym jest, że istnieje dodatnia korelacja między stopniem zaawansowania objawów a stopniem zaburzenia morfometrycznego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Jednak nawet u osób ze stwardnieniem guzowatym, u których występują znaczące zaburzenia morfometryczne zarówno w istocie szarej, jak i białej, można zachować normalną inteligencję. Przedstawione wyniki wskazują, że również u wysokofunkcjonujących pacjentów z TSC mogą istnieć subtelniejsze problemy poznawcze i behawioralne. Dalsze badania powinny skupiać się na analizach parametrów DTI u większych grup chorych oraz poszerzenie diagnostyki o sieci mielinowe. Badania te mogłyby wnieść wiele istotnych informacji zarówno w poznawanie patomechanizmu, jak i wyodrębnienie konkretnych fenotypów chorych, u których skuteczne terapie dostosowane będą do ich zaburzeń strukturalnych i funkcjonalnych.

Podsumowanie

Niniejsza praca, skupiająca się na wysokofunkcjonujących pacjentach ze stwardnieniem guzowatym, analizująca profil poznawczy oraz ich neuroanatomiczne podłoże, jasko pokazuje, że analizy tej grupy chorych nie powinny opierać się wyłącznie na pacjentach z padaczką czy próbie wyjaśnienia tych objawów jedynie w oparciu o istnienie guzów korowo-podkorowych. Wyniki niniejszego badania pokazują, że osoby ze stwardnieniem guzowatym i padaczką charakteryzują globalne zaburzenia funkcji poznawczych w porównaniu z osobami zdrowymi w podobnym wieku. Wyniki testów i prób neuropsychologicznych w tej grupie badanych wskazują na występowanie zaburzeń poznawczych w zakresie procesów uwagi, pamięci i uczenia się oraz funkcji wykonawczych. Charakter występujących trudności pozwala wnioskować o istnieniu deficytów w zakresie doboru strategii przetwarzania informacji, uczenia się i przypominania, zaliczających się do funkcji kontrolnych w obrębie procesów wykonawczych.

W grupie pacjentów ze stwardnieniem guzowatym bez padaczki, w porównaniu do grupy osób zdrowych, dominują deficyty funkcji wykonawczych oraz pamięci werbalnej. Deficyty te również mogą świadczyć o zaburzeniach systemu wykonawczego. W porównaniu do pacjentów ze stwardnieniem guzowatym bez padaczki, u chorych ze współwystępującą padaczką deficyty neuropsychologiczne wskazują na głębsze zaburzenia uwagi oraz uczenia się materiału werbalnego. Wyniki kwestionariusza TAND sugerują, że pacjenci z obu grup z TSC są świadomi deficytów neuropsychologicznych. Natomiast wśród zaburzeń psychiatrycznych u pacjentów bez współwystępującej padaczki częściej rozpoznawana jest depresja i zaburzenia lękowe. Jest to pierwsze badanie porównujące obie grupy chorych między sobą uwzględniające występowanie napadów padaczkowych.

Przeprowadzone w niniejszym badaniu analizy neuroobrazowych wskazują, że w obu grupach ze stwardnieniem guzowatym w obrębie NAWM istnieją różnice mikrostrukturalne, których zobrazowanie umożliwia obrazowanie tensora dyfuzji. Zaobserwowano większą liczbę mikrostrukturalnych zmian w obrębie pozornie niezmienionej istoty białej w grupie z padaczką, względem grupy bez padaczki, W grupie chorych z TSC i padaczką najczęściej różnice istotne dotyczyły parametru średniej dyfuzyjności, który u osób chorych był wyższy w porównaniu z grupą kontrolną w 12 pęczkach włókien, co świadczy o większej dysorganizacji włókien. Zaobserwowane zmiany mogą świadczyć odpowiednio o uszkodzeniu aksonów i mieliny. W porównaniu średnich wartości współczynników dyfuzji dla grup bez padaczki i kontrolnej różnice istotne statystycznie zaobserwowano w 7 pasmach

NAWM. Zaobserwowano istotne różnice dyfuzyjności promieniowej i osiowej wskazujące na uszkodzenie mieliny oraz aksonów.

Istotnym elementem pozwalającym na potwierdzenie możliwych przyczyn różnych fenotypów poznawczych u chorych z TSC było porównanie średnich wartości parametrów DTI miedzy grupami chorych. Wskaźniki świadczące o nieprawidłowościach mieliny i aksonów były wyższe w grupie chorych z padaczką we włóknach łączących oddalone od siebie poszczególne płaty mózgu.

W niniejszej pracy zarówno objętość guzów typu hamartoma, jak i stosunek objętości tych guzów do szacunkowej, całkowitej objętości wewnątrzczaszkowej istotnie statystycznie różniły się między grupami chorych z TSC i w grupie osób ze stwardnieniem guzowatym i padaczką średnia objętość guzów oraz *tumour - brain ratio* były większe. Natomiast zaobserwowano brak istotnych korelacji między wskaźnikami objętości guzów a wynikami prób neuropsychologicznych. Pozwala to wnioskować, że dominujące w aktualnych badaniach postrzeganie stwardnienia guzowatego i obecnych w jego obrazie zaburzeń neuropsychologicznych jako wyniku obecności guzów korowo-podkorowych, jest błędne. TSC, jako złożona choroba, nie powinno być postrzegane jako prosty model zaburzeń poznawczych, psychiatrycznych i rozwojowych. Natomiast powinno obejmować wielomodalne analizy uwzględniające dane neuropsychologiczne, psychiatryczne, neurologiczne, a także neuroanatomiczne zarówno w obrębie struktury jak i funkcji.

Brak zaobserwowanych korelacji między wiekiem a zmiennymi neuroobrazowymi w grupie TSC z padaczką mógłby wskazywać, na to że uszkodzenia neuronów w obrębie mieliny i aksonów powstają wcześniej w etapie rozwoju neuronalnego, a nie mają bezpośredniego związku z procesem starzenia się mózgowia.

Jednym z głównych obiektów zainteresowań niniejszego badania były analizy korelacyjne wyników neuropsychologicznych oraz parametrów DTI. Dotychczas żadne z badań osób chorych na TSC nie analizowało wzajemnych relacji między pozornie niezmienionymi włóknami istoty białej a funkcjonowaniem poznawczym chorych. W grupie EpiTSC najbardziej czułym na zmiany mikrostrukturalne, testem neuropsychologicznym okazał się być Kalifornijski Test Uczenia się Językowego. Zaobserwowano silny związek między parametrem RD, świadczącym o uszkodzeniu w obrębie mieliny a wykonaniem testów pamięci werbalnej. Wskaźnik średniej dyfuzyjności oddający stopień integralności istoty białej, bardzo czuły na wszelkiego rodzaju nieprawidłowości w rozwoju oraz natomiast wskaźnik anizotropii frakcjonowanej w tej grupie chorych korelował dodatnio w przypadku sześciu szlaków istoty białej z testem funkcji wzrokowo-przestrzennych. W grupie chorych

ze współwystępującą padaczką, ze wszystkich miar neuropsychologicznych jedynie miary uwagi oraz pamięci operacyjnej korelowały ze wskaźnikami objętości guzów.

Wyniki korelacji prób poznawczych z parametrami DTI pozwalają świadczyć o wzajemnym związku struktury mieliny z funkcjami uwagi oraz pamięci, a także o znaczeniu kierunkowości włókien istoty białej dla zdolności przetwarzania informacji oraz prób uwagi. Jako że stwardnienie guzowate jest zaburzeniem migracji neuronów, wyjaśnienia związku dyfuzyjności frakcjonowanej oraz funkcji poznawczych należy poszukiwać właśnie w mechanizmach patologicznych leżących u podstawy zaburzeń neurorozwojowych. Miarą czułą na występowanie deficytów w obrębie koncentracji uwagi oraz pamięci operacyjnej okazał się być wskaźnik średniej dyfuzyjności. Zaobserwowano, że u chorych bez padaczki wskaźnik uszkodzenia aksonów jest bardziej czuły na występowanie zaburzeń uczenia się niż w grupie chorych ze współwystępującą epilepsją.

Różnice zarówno w wykonaniu testów neuropsychologicznych ale także w obrębie struktury istoty białej jednoznacznie wskazują na konieczność analizowania zarówno deficytów poznawczych, jak i zaburzeń neuroanatomicznych występujących u chorych z TSC, odrębnie dla osób z padaczką i bez. W mózgach pacjentów ze stwardnieniem guzowatym można zidentyfikować zarówno ogniskowe, jak też rozległe nieprawidłowości anatomiczne i histologiczne. W konsekwencji istniejące regionalne zaburzenia morfometryczne mózgu, współwystępujące ze zmianami migracyjnymi powodują powstawanie zaburzeń neuropsychologicznych. Pewnym jest, że istnieje dodatnia korelacja między stopniem zaawansowania objawów a stopniem zaburzenia morfometrycznego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Jednak nawet u osób ze stwardnieniem guzowatym, u których występują znaczące zaburzenia morfometryczne zarówno w istocie szarej, jak i białej, można zachować normalną inteligencję. Przedstawione wyniki pokazują jasno, że również u wysokofunkcjonujących pacjentów z TSC występują subtelniejsze, niż u chorych z głębiej zaburzonym obrazem klinicznym, problemy poznawcze i behawioralne. Dalsze badania powinny skupiać się na analizach parametrów DTI u większych grup chorych oraz poszerzenie diagnostyki o sieci mielinowe. Badania te mogłyby wnieść wiele istotnych informacji zarówno w poznawanie patomechanizmu, jak i wyodrębnienie konkretnych fenotypów chorych, u których skuteczne terapie dostosowane będą do ich zaburzeń strukturalnych i funkcjonalnych.

Bibliografia

Aldenkamp, A. P. i Bodde, N. (2005). Behaviour, cognition and epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica, Supplement*, *112*(182), 19–25.

American Psychiatric Association. i American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. American Psychiatric Association.

Amin, S., Mallick, A. A., Lux, A. i O'Callaghan, F. (2019). Quality of life in patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *European Journal of Paediatric Neurology*, *23*(6), 801–807.

Annear, N. M. P., Appleton, R. E., Bassi, Z., Bhatt, R., Bolton, P. F., Crawford, P., Crowe, A., Tossi, M., Elmslie, F., Finlay, E., Gale, D. P., Henderson, A., Jones, E. A., Johnson, S. R., Joss, S., Kerecuk, L., Lipkin, G., Morrison, P. J., O'Callaghan, F. J., … Kingswood, J. C. (2019). Tuberous Sclerosis Complex (TSC): Expert Recommendations for Provision of Coordinated Care. *Frontiers in Neurology*, *10*(November), 1–9.

Arulrajah, S., Ertan, G., Jordan, L., Tekes, A., Khaykin, E. izbudak i. i Huisman, T. A. G. M. (2009). Magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging of normal-appearing white matter in children and young adults with tuberous sclerosis complex. *Neuroradiology*, *51*(11), 781–786.

Asano, E., Chugani, D. C., Muzik, O., Behen, M., Janisse, J., Rothermel, R., Mangner, T. J., Chakraborty, P. K. i Chugani, H. T. (2001). Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. *Neurology*, *57*(7), 1269–1277.

Asato, M. R. i Hardan, A. Y. (2004a). Topical Review : Neuropsychiatric Problems in Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child Neurology*, *19*(4), 241–249.

Bade-White, P. A., Obrzut, J. E. i Randall, P. P. (2009). Neuropsychological Aspects of Pervasive Developmental and Autism Spectrum Disorders. In *Handbook of Clinical Child Neuropsychology* (pp. 765–781). Springer US.

Barkovich, a J. i Kuzniecky, R. I. (2000). Gray matter heterotopia. *Neurology*, *55*(11), 1603–1608.

Barkovich, A. J., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D., Guerrini, R. i Dobyns, W. B. (2005). A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. In *Neurology* (Vol. 65 issue 12, pp. 1873–1887). Neurology.

Baumer, F. M., Song, J. W., Mitchell, P. D., Pienaar, R., Sahin, M., Grant, P. E. i Takahashi, E. (2015). Longitudinal changes in diffusion properties in white matter pathways of children with tuberous sclerosis complex. *Pediatric Neurology*, *52*(6), 615–623.

Baxendale, S. (2018). Neuropsychological assessment in epilepsy. *Practical Neurology*, *18*(1), 43–48.

Berg, H. (1913). Vererbung der tuberösen sklerose durch zwei bzw. drei Generationen. *Zeitschrift Für Die Gesamte Neurologie Und Psychiatrie*, *19*(1), 528–539.

Bergen, D. C. (2006). Do Seizures Harm the Brain? *Epilepsy Currents*, *6*(4), 117–118.

Berger, P. E., Kirks, D. R., Gilday, D. L., Fitz, C. R. i Harwood-Nash, D. C. (1976). Computed tomography in infants and children: intracranial neoplasms. *American Journal of Roentgenology*, *127*(1), 129–137.

Bernauer, T. A. (1999). The radial bands sign. *Radiology*, *212*(3), 761–762.

Billard, C. (1999). Epilepsy and neuropsychology . *Revue Internationale de Pediatrie*, *299*, 32–43.

Bolton, P. F., Clifford, M., Tye, C., Maclean, C., Humphrey, A., le Maréchal, K., Higgins, J. N. P., Neville, B. G. R., Rijsdjik, F. i Yates, J. R. W. (2015). Intellectual abilities in tuberous sclerosis complex: risk factors and correlates from the Tuberous Sclerosis 2000 Study. *Psychological Medicine*, *45*(11), 2321–2331.

Bolton, P. F., Clifford, M., Tye, C., Maclean, C., Humphrey, A., Le Maréchal, K., Higgins, J. N. P., Neville, B. G. R., Rijsdjik, F. i Yates, J. R. W. (2015). Intellectual abilities in tuberous sclerosis complex: Risk factors and correlates from the Tuberous Sclerosis 2000 Study. *Psychological Medicine*, *45*(11), 2321–2331.

Bolton, Patrick F i Griffiths, P. D. (1997). Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *The Lancet*, *349*(9049), 392–395.

Bolton, Patrick F, Park, R. J., Higgins, J. N. P., Griffiths, P. D. i Pickles, A. (2002). Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain : A Journal of Neurology*, *125*(Pt 6), 1247–1255.

Borkowska, A. (2002). Ocena Neuropsychologiczna. In A. Bilikiewicz, S. Pużyński, J. Rybakowski i J. Wciórka (Eds.), *Psychiatria. Tom 1: Podstawy psychiatrii* (pp. 539–544). Urban i Partner.

Bourneville, D. i Brissaud, E. (1881). Encéphalite ou sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales. *Archives de Neurologie*, *1*, 390–412.

Bourneville, D. i Brissaud, E. (1900). Idiotie et épilepsie symptomatique de sclérose tubéreuse ou hypertrophique. *Archives de Neurologie*, *30*(10), 29–39.

Bourneville i DM. (1880). Sclerose tubereuse des circonvolutions cerebrales : idiotie et epilepsie hemiplegique. *Arch Neurol (Paris)*, *1*, 81–91.

Braffman, B. H., Bilaniuk, L. T., Naidich, T. P., Altman, N. R., Post, M. J. D., Quencer, R. M., Zimmerman, R. A. i Brody, B. A. (1992). MR imaging of tuberous sclerosis: Pathogenesis of this phakomatosis, use of gadopentetate dimeglumine, and literature review. *Radiology*, *183*(1), 227–238.

Brissart, H., Forthoffer, N. i Maillard, L. (2019). Attention disorders in adults with epilepsy. Determinants and therapeutic strategies. In *Revue Neurologique* (Vol. 175 issue 3, pp. 135–140). Elsevier Masson SAS.

Bruni, O., Cortesi, F., Giannotti, F. i Curatolo, P. (1995). Sleep disorders in tuberous sclerosis: a polysomnographic study. *Brain and Development*, *17*(1), 52–56.

Calcagnotto, M. E., Paredes, M. F., Tihan, T., Barbaro, N. M. i Baraban, S. C. (2005). Dysfunction of synaptic inhibition in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *Journal of Neuroscience*, *25*(42), 9649–9657.

Capal, J. K., Bernardino-Cuesta, B., Horn, P. S., Murray, D., Byars, A. W., Bing, N. M., Kent, B., Pearson, D. A., Sahin, M., Krueger, D. A. i TACERN Study Group. (2017). Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy i Behavior*, *70*(Pt A), 245–252.

Castro, A. F., Rebhun, J. F., Clark, G. J. i Quilliam, L. A. (2003). Rheb binds tuberous sclerosis complex 2 (TSC2) and promotes S6 kinase activation in a rapamycin- and farnesylation-dependent manner. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(35), 32493–32496.

Chan, D. L., Calder, T., Lawson, J. A., Mowat, D. i Kennedy, S. E. (2018). The natural history of subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex: A review. In *Reviews in the Neurosciences* (Vol. 29 issue 3, pp. 295–301). Walter de Gruyter GmbH.

Chandra, P. S., Salamon, N., Huang, J., Wu, J. Y., Koh, S., Vinters, H. V. i Mathern, G. W. (2006). FDG-PET/MRI coregistration and diffusion-tensor imaging distinguish epileptogenic tubers and cortex in patients with tuberous sclerosis complex: A preliminary report. *Epilepsia*, *47*(9), 1543–1549.

Choi, Y. J., Di Nardo, A., Kramvis i., Meikle, L., Kwiatkowski, D. J., Sahin, M. i He, X. (2008a). Tuberous sclerosis complex proteins control axon formation. *Genes and Development*, *22*(18), 2485–2495.

Chou i. J., Lin, K. L., Wong, A. M., Wang, H. S., Chou, M. L., Hung, P. C., Hsieh, M. Y. i Chang, M. Y. (2008). Neuroimaging correlation with neurological severity in tuberous sclerosis complex. *European Journal of Paediatric Neurology*, *12*(2), 108–112.

Christophe, C., Sékhara, T., Rypens, F., Ziereisen, F., Christiaens, F. i Dan, B. (2000). MRI spectrum of cortical malformations in tuberous sclerosis complex. *Brain and Development*, *22*(8), 487–493.

Chu-Shore, C. J., Major, P., Camposano, S., Muzykewicz, D. i Thiele, E. A. (2010). The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, *51*(7), 1236–1241.

Chung, C. W. T., Lawson, J. A., Sarkozy, V., Riney, K., Wargon, O., Shand, A. W., Cooper, S., King, H., Kennedy, S. E. i Mowat, D. (2017). Early Detection of Tuberous Sclerosis Complex: An Opportunity for Improved Neurodevelopmental Outcome. *Pediatric Neurology*, *76*, 20–26.

Ciccarelli, O., Catani, M., Johansen-Berg, H., Clark, C. i Thompson, A. (2008). Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. In *The Lancet Neurology* (Vol. 7 issue 8, pp. 715–727). Elsevier.

Cotter, J. A. (2020). An update on the central nervous system manifestations of tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathologica*, *139*(4), 613–624.

Critchley, M. i Earl, C. J. C. (1932). Tuberose sclerosis and allied conditions. *Brain*, *55*(3), 311–346.

Cross, J. H. (2005). Neurocutaneous syndromes and epilepsy - Issues in diagnosis and management. *Epilepsia*, *46*(SUPPL. 10), 17–23.

Curatolo, P., Cusmai, R., Cortesi, F., Chiron, C., Jambaque i. i Dulac, O. (1991). Neuropsychiatric Aspects of Tuberous Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *615*(1 Tuberous Scle), 8–16.

Curatolo, Paolo. (2020). Tuberous sclerosis-associated epilepsy and intellectual disability: what role does the mammalian target of rapamycin pathway play? *Developmental Medicine and Child Neurology*, *62*(3), 269.

Curatolo, Paolo, Bombardieri, R. i Jóźwiak, S. (2008). Tuberous sclerosis. *Lancet*, *372*(9639), 657–668.

Curatolo, Paolo, Bombardieri, R., Verdecchia, M. i Seri, S. (2005). Intractable seizures in tuberous sclerosis complex: From molecular pathogenesis to the rationale for treatment. In *Journal of Child Neurology* (Vol. 20 issue 4, pp. 318–325). BC Decker Inc.

Curatolo, Paolo, Moavero, R. i de Vries, P. J. (2015). Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *The Lancet Neurology*, *14*(7), 733–745.

Curatolo, Paolo, Napolioni, V. i Moavero, R. (2010). Autism spectrum disorders in tuberous sclerosis: Pathogenetic pathways and implications for treatment. In *Journal of Child Neurology* (Vol. 25 issue 7, pp. 873–880). SAGE Publications Inc.

Curatolo, Paolo, Seri, S., Verdecchia, M. i Bombardieri, R. (2001). Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain and Development*, *23*(7), 502–507.

Curatolo, Paolo, Verdecchia, M. i Bombardieri, R. (2002). Tuberous sclerosis complex: A review of neurological aspects. *European Journal of Paediatric Neurology*, *6*(1), 15–23.

Curatolo, Paolo, Verdecchia, M. i Bombardieri, R. (2001). Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain and Development*, *23*(7), 649–653.

Cusmai, R., Chiron, C., Curatolo, P., Dulac, O. i Tran-Dinh, S. (1990). Topographic Comparative Study of Magnetic Resonance Imaging and Electroencephalography in 34 Children with Tuberous Sclerosis. *Epilepsia*, *31*(6), 747–755.

D'Agati, E., Moavero, R., Cerminara, C. i Curatolo, P. (2009). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child Neurology*, *24*(10), 1282–1287.

Daniluk, B., Szepietowska, E. i Bukowska, M. (2009). Fluencja słowna u osób z depresją w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*, *4*(3–4), 126–136.

David J. Madden ilana J. Bennett, Agnieszka Burzynska, Guy G. Potter, N. i Chen, and A. W. S. (2013). Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter Integrity in Cognitive Aging. *Biochim Biophys Acta*, *1822*(3), 386–400.

de Vries, P., Humphrey, A., McCartney, D., Prather, P., Bolton, P. i Hunt, A. (2005). Consensus clinical guidelines for the assessment of cognitive and behavioural problems in Tuberous Sclerosis. *European Child i Adolescent Psychiatry*, *14*(4), 183–190.

de Vries, P. J. i Watson, P. (2008). Attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC): Rethinking the pathways to the endstate. *Journal of Intellectual Disability Research*, *52*(4), 348–357.

de Vries, Petrus J. (2010). Neurodevelopmental, Psychiatric and Cognitive Aspects of Tuberous Sclerosis Complex. In *Tuberous Sclerosis Complex* (pp. 229–267). Wiley-VCH Verlag GmbH i Co. KGaA.

de Vries, Petrus J., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V., Curatolo, P., Dahlin, M., D'Amato, L., d'Augères, G. B., Ferreira, J. C., Feucht, M., Fladrowski, C., Hertzberg, C., Jóźwiak, S., Kingswood, J. C., Lawson, J. A., Macaya, A., Marques, R., Nabbout, R., … Jansen, A. C. (2018). TSC-associated neuropsychiatric disorders (TAND): findings from the TOSCA natural history study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *13*(1), 157.

de Vries, Petrus J., Gardiner, J. i Bolton, P. F. (2009). Neuropsychological attention deficits in tuberous sclerosis complex (TSC). *American Journal of Medical Genetics, Part A*, *149*(3), 387–395.

de Vries, Petrus J. i Howe, C. J. (2007). The tuberous sclerosis complex proteins - a GRIPP on cognition and neurodevelopment. *Trends in Molecular Medicine*, *13*(8), 319–326.

de Vries, Petrus J., Hunt, A. i Bolton, P. F. (2007). The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): A postal survey of UK families. *European Child and Adolescent Psychiatry*, *16*(1), 16–24.

de Vries, Petrus J., Whittemore, V. H., Leclezio, L., Byars, A. W., Dunn, D., Ess, K. C., Hook, D., King, B. H., Sahin, M. i Jansen, A. (2015a). Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatric Neurology*, *52*(1), 25–35.

de Vries, Petrus J., Whittemore, V. H., Leclezio, L., Byars, A. W., Dunn, D., Ess, K. C., Hook, D., King, B. H., Sahin, M. i Jansen, A. (2015b). Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatric Neurology*, *52*(1), 25–35.

De Vries, Petrus J i Prather, P. A. (2007). *The Tuberous Sclerosis Complex*.

Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E. i Ober, B. A. (2000). *California Verbal Learning Test (CVLT-II). Second Edition. Adult Version. Manual*. Psychological Association.

Dickerson, W. W. (1945). Characteristic roentgenographic changes associated with tuberous sclerosis. *Archives of Neurology And Psychiatry*, *53*(3), 199–204.

DiMario Jr., F. J. (2004). Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*, *19*(9), 650–657.

Dingledine, R., Varvel, N. H. i Dudek, F. E. (2014). When and How Do Seizures Kill Neurons, and Is Cell Death Relevant to Epileptogenesis? In *Advances in experimental medicine and biology* (Vol. 813, pp. 109–122). NIH Public Access.

Dogan, M. S., Gumus, K., Koc, G., Doganay, S., Per, H., Gorkem, S. B., Canpolat, M., Bayram, A. K. i Coskun, A. (2016). Brain diffusion tensor imaging in children with tuberous sclerosis. *Diagnostic and Interventional Imaging*, *97*(2), 171–176.

Ehninger, D. (2013). From genes to cognition in tuberous sclerosis: Implications for mTOR inhibitor-based treatment approaches. *Neuropharmacology*, *68*, 97–105.

Ehninger, D., Han, S., Shilyansky, C., Zhou, Y., Li, W., Kwiatkowski, D. J., Ramesh, V. i Silva, A. J. (2008). Reversal of learning deficits in a Tsc2+/- mouse model of tuberous sclerosis. *Nature Medicine*, *14*(8), 843–

Ehninger, D. i Silva, A. J. (2011). Increased levels of anxiety-related behaviors in a Tsc2 dominant negative transgenic mouse model of tuberous sclerosis. *Behavior Genetics*, *41*(3), 357–363.

El-Hashemite, N., Walker, V., Zhang, H. i Kwiatkowski, D. J. (2003). Loss of Tsc1 or Tsc2 induces vascular endothelial growth factor production through mammalian target of rapamycin. *Cancer Research*, *63*(17), 5173–5177.

Eluvathingal, T. J., Behen, M. E., Chugani, H. T., Janisse, J., Bernardi, B., Chakraborty, P., Juhasz, C., Muzik, O., Chugani, D. C., Juhasz, C., Muzik, O. i Chugani, D. C. (2006). Cerebellar lesions in tuberous sclerosis complex: neurobehavioral and neuroimaging correlates. *Journal of Child Neurology*, *21*(10), 846–851.

Farach, L. S., Pearson, D. A., Woodhouse, J. P., Schraw, J. M., Sahin, M., Krueger, D. A., Wu, J. Y., Bebin, E. M., Lupo, P. J., Au, K. S., Northrup, H., Sahin, M., Krueger, D., Bebin, M., Wu, J. Y., Northrup, H., Warfield, S., Peters, J., Scherrer, B., … Murray, D. S. (2019). Tuberous Sclerosis Complex Genotypes and Developmental Phenotype. *Pediatric Neurology*, *96*, 58–63.

Felker, M. V., Walker, L. M., Sokol, D. K., Edwards-Brown, M. i Chang, B. S. (2011). Early cognitive and behavioral problems in children with nodular heterotopia. *Epilepsy i Behavior*, *22*(3), 523–526.

Firat, A. K., Karakaş, H. M., Erdem, G., Yakinci, C. i Biçak, U. (2006). Diffusion weighted MR findings of brain involvement in tuberous sclerosis. *Diagnostic and Interventional Radiology*, *12*(2), 57–60.

Fombonne, E. (2003). Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An update. In *Journal of Autism and Developmental Disorders* (Vol. 33 issue 4, pp. 365–382). J Autism Dev Disord.

Fowler, J. S. i Carnegie Dickson, W. E. (1910). Tuberous (or Tuberose) Sclerosis. *Trans Med Chir Soc Edinb*, *2*, 157–167.

Fryer, A. E., Osborne, J. P., Tan, R. i Siggers, D. C. (1987). Tuberous sclerosis: A large family with no history of seizures or mental retardation. *Journal of Medical Genetics*, *24*(9), 547–548.

Gagała, M., Łojek, E., Lipczyńska - Łojkowska, W., Bochyńska, A., Sawicka, B. i Sienkiewicz - Jarosz, H. (2007). Przegląd metod neuropsychologicznych służących do diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, *16*(81–85).

Garaci, F. G., Floris, R., Bozzao, A., Manenti, G., Simonetti, A., Lupattelli, T., Curatolo, P. i Simonetti, G. (2004). Increased brain apparent diffusion coefficient in tuberous sclerosis. *Radiology*, *232*(2), 461–465.

Gipson, T. T., Gerner, G., Srivastava, S., Poretti, A., Vaurio, R., Hartman, A. i Johnston, M. V. (2014). Early neurodevelopmental screening in tuberous sclerosis complex: A potential window of opportunity. *Pediatric Neurology*, *51*(3), 398–402.

Gipson, T. T. i Johnston, M. V. (2017). New insights into the pathogenesis and prevention of tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND). *F1000Research*, *6*(0), 859.

Goh, S., Kwiatkowski, D. J., Dorer, D. J. i Thiele, E. A. (2005). Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology*, *65*(2), 235–238.

Gomez, M. (1988). Criteria for diagnosis. In *Tuberous Sclerosis* (pp. 9–19).

Gómez, M. R. (1995). History of the tuberous sclerosis complex. *Brain and Development*.

Goorden, S. M. I., Van Woerden, G. M., Van Der Weerd, L., Cheadle, J. P. i Elgersma, Y. (2007). Cognitive deficits in Tsc1+/- mice in the absence of cerebral lesions and seizures. *Annals of Neurology*, *62*(6), 648–655.

Govindarajan, B., Brat, D. J., Csete, M., Martin, W. D., Murad, E., Litani, K., Cohen, C., Cerimele, F., Nunnelley, M., Lefkove, B., Yamamoto, T., Lee, C. i Arbiser, J. L. (2005). Transgenic expression of dominant negative tuberin through a strong constitutive promoter results in a tissue-specific tuberous sclerosis phenotype in the skin and brain. *Journal of Biological Chemistry*, *280*(7), 5870–5874.

Graffigna, G., Bosio, C. i Cecchini i. (2013). Assisting a child with tuberous sclerosis complex (TSC): A qualitative deep analysis of parents' experience and caring needs. *BMJ Open*, *3*(12).

Gupta, A., de Bruyn, G., Tousseyn, S., Krishnan, B., Lagae, L., Agarwal, N., Minnesota Epilepsy Group, Frost, M., Sparagana, S., LaJoie, J., Riviello, J., Devinsky, O., Thiele, E., McClintock, W., Kohrman, M., Brown, C., Kuperman, R., Wu, J., Northrup, H., … Jeong, A. (2020). Epilepsy and Neurodevelopmental Comorbidities in Tuberous Sclerosis Complex: A Natural History Study. *Pediatric Neurology*, *106*, 10–16.

Gupta, P., Mukund, A., Chandrashekhara, S. H. i Gupta, A. K. (2012). Tuberous sclerosis complex: Imaging findings. *Indian Journal of Pediatrics*, *79*(1), 127–129.

Hallett, L., Foster, T., Liu, Z., Blieden, M. i Valentim, J. (2011). Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: Systematic review. In *Current Medical Research and Opinion* (Vol. 27 issue 8, pp. 1571–1583). Informa Healthcare.

Hancock, E. i Osborne, J. P. (1999). Vigabatrin in the treatment of infantile spasms in tuberous sclerosis: Literature review. *Journal of Child Neurology*, *14*(2), 71–74.

Hannan, A. J., Servotte, S., Katsnelson, A., Sisodiya, S., Blakemore, C., Squier, M. i Molnár, Z. (1999). Characterization of nodular neuronal heterotopia in children. *Brain*, *122*(2), 219–238.

Harrison, J. E., O'Callaghan, F. J., Hancock, E., Osborne, J. P. i Bolton, P. F. (1999). Cognitive deficits in normally intelligent patients with tuberous sclerosis. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics*, *88*(6), 642–646.

Helmstaedter, C., Sadat-Hossieny, Z., Kanner, A. M. i Meador, K. J. (2020). Cognitive disorders in epilepsy II: Clinical targets indications and selection of test instruments. In *Seizure* (Vol. 83, pp. 223–231). W.B. Saunders Ltd.

Henske, E. P., Jóźwiak, S., Kingswood, J. C., Sampson, J. R. i Thiele, E. A. (2016). Tuberous sclerosis complex. *Nature Reviews Disease Primers*, *2*(May), 16035.

Hogan, R. E. (2018). Epileptic seizures, brain volume changes, and "Brain Damage": What do we know so far? *Epilepsy Currents*, *18*(4), 224–226.

Holmes, G. L., Stafstrom, C. E. i The Tuberous Sclerosis Study Group. (2007). Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy: Recent Developments and Future Challenges. *Epilepsia*, *48*(4), 617–630.

Hsieh, D. T., Jennesson, M. M. i Thiele, E. A. (2013). Epileptic spasms in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Research*, *106*(1–2), 200–210.

Hsieh, D. T., Whiteway, S. L., Rohena, L. O. i Thiele, E. A. (2016). Tuberous sclerosis complex. *Neurology: Clinical Practice*, *6*(4), 339–347.

Huang, C. H., Peng, S. S. F., Weng, W. C., Su, Y. N. i Lee, W. T. (2015). The relationship of neuroimaging findings and neuropsychiatric comorbidities in children with tuberous sclerosis complex. *Journal of the Formosan Medical Association*, *114*(9), 849–854.

Humphrey, A., Neville, B. G. R., Clarke, A. i Bolton, P. F. (2006). Autistic regression associated with seizure onset in an infant with tuberous sclerosis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *48*(7), 609–611.

Hunt, A. (1993). Development, behaviour and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis. *Journal of Intellectual Disability Research*, *37*(1), 41–51.

Hunt, Ann i Stores, G. (2008). Sleep disorder and epilepsy in children with tuberous sclerosis: a questionnaire-based study. *Developmental Medicine i Child Neurology*, *36*(2), 108–115.

Jambaqué i., Chiron, C., Dumas, C., Mumford, J. i Dulac, O. (2000). Mental and behavioural outcome of infantile epilepsy treated by vigabatrin in tuberous sclerosis patients. *Epilepsy Research*, *38*(2–3), 151–160.

Jambaqué i., Cusmai, R., Curatolo, P., Cortesi, F., Perrot, C. i Dulac, O. (1991). Neuropsychological Aspects of Tuberous Sclerosis in Relation To Epilepsy and Mri Findings. *Developmental Medicine i Child Neurology*, *33*(8), 698–705.

Jansen, A. C., Belousova, E., Benedik, M. P., Carter, T., Cottin, V., Curatolo, P., Dahlin, M., D'Amato, L., D'Augères, G. B., De Vries, P. J., Ferreira, J. C., Feucht, M., Fladrowski, C., Hertzberg, C., Jóźwiak, S., Lawson, J. A., Macaya, A., Marques, R., Nabbout, R., … Trollmann, R. (2019). Clinical characteristics of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex. *Frontiers in Neurology*, *10*(JUL).

Jansen, F. E., Vincken, K. L., Algra, A., Anbeek, P., Braams, O., Nellist, M., Zonnenberg, B. A., Jennekens-Schinkel, A., Van Den Ouweland, A., Halley, D., Van Huffelen, A. C. i Van Nieuwenhuizen, O. (2008a). Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*, *70*(12), 916–923.

Jansen, F. E., Vincken, K. L., Algra, A., Anbeek, P., Braams, O., Nellist, M., Zonnenberg, B. A., Jennekens-Schinkel, A., Van Den Ouweland, A., Halley, D., Van Huffelen, A. C. i Van Nieuwenhuizen, O. (2008b). Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology*, *70*(12), 916–923.

Jansen, Floor E., Braun, K. P. J., Van Nieuwenhuizen, O., Huiskamp, G., Vincken, K. L., Van Huffelen, A. C. i Van Der Grond, J. (2003). Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and Identification of the Epileptogenic Tuber in Patients with Tuberous Sclerosis. *Archives of Neurology*, *60*(11), 1580–1584.

Jansen, Floor E., Van Huffelen, A. C., Bourez-Swart, M. i Van Nieuwenhuizen, O. (2005). Consistent localization of interictal epileptiform activity on EEGs of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, *46*(3), 415–419.

Jay, V. (1999). Historical contributions to pediatric pathology: legacy of Dr. Ewing. *Pediatric and Developmental Pathology : The Official Journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*, *2*(6), 597–599.

Jędrasik - Styła, M. Ciołkiewicz, A., Denisiuk, M., Linke, M., Parnowska, D., Gruszka, A. i Wichniak, A. (2012). Bateria testów MATRICS - standard oceny funkcji poznawczych w badaniach klinicznych w schizofrenii. *Psychiatria Polska*, *2*, 261–271.

Jeste, S. S., Varcin, K. J., Hellemann, G. S., Gulsrud, A. C., Bhatt, R., Kasari, C., Wu, J. Y., Sahin, M. i Nelson, C. A. (2016). Symptom profiles of autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, *87*(8), 766–772.

Jodzio, K. (2006). Neuropoznawcze korelaty spadku fluencji słownej po udarze prawej półkuli mózgu. *Studia Psychologiczne*, *44*, 5–18.

Jodzio, Krzysztof, Wieczorek, D. i Radziwillowicz, W. (1997). *Psychologiczna ocena procesów uczenia si ę w diagnozie ró ż nicowej mi ę dzy depresj ą typu endogennego a rozlanym i rozsianym uszkodzeniem mózgu*. *August 2017*.

Joinson, C., O'Callaghan, F. J., Osborne, J. P., Martyn, C., Harris, T. i Bolton, P. F. (2003a). Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychological Medicine*, *33*(2), 335–344.

Joinson, C., O'Callaghan, F. J., Osborne, J. P., Martyn, C., Harris, T. i Bolton, P. F. (2003b). Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychological Medicine*, *33*(2), 335–344.

Jones, D. K. i Leemans, A. (2010). Diffusion tensor imaging. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 711).

Jóźwiak, J. (2006). Hamartin and tuberin: Working together for tumour suppression. In *International Journal of Cancer* (Vol. 118 issue 1, pp. 1–5). Int J Cancer.

Jóźwiak, J., Jóźwiak, S., Grzela, T. i Lazarczyk, M. (2005). Positive and negative regulation of TSC2 activity and its effects on downstream effectors of the mTOR pathway. In *NeuroMolecular Medicine* (Vol. 7 issue 4, pp. 287–296). Springer.

Józwiak, S., Schwartz, R. A., Janniger, C. K. i Bielicka-Cymerman, J. (2000). Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *Journal of Child Neurology*, *15*(10), 652–659.

Kaczorowska, M., Jurkiewicz, E., Domańska-Pakieła, D., Syczewska, M., Lojszczyk, B., Chmielewski, D., Kotulska, K., Kuczyński, D., Kmieć, T., Dunin-Wąsowicz, D., Kasprzyk-Obara, J. i Jóźwiak, S. (2011). Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, *52*(1), 22–27.

Kądzielawa, D., Mroziak, J., Bolewska, A. i Osiejuk, E. (1990). *Podręcznik do Baterii Testów Neuropsychologicznych Halsteada Reitana.* Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.

Kandt, R. S., Gebarski, S. S. i Goetting, M. G. (1985). Tuberous scllerosis with cardiogenic cerebral embolism: Magnetic resonance imaging. *Neurology*, *35*(8), 1223–1225.

Karadag, D., Mentzel, H.-J., Güllmar, D., Rating, T., Löbel, U., Brandl, U., Reichenbach, J. R. i Kaiser, W. A. (2005). Diffusion tensor imaging in children and adolescents with tuberous sclerosis. *Pediatric Radiology*, *35*(10), 980–983.

Kassiri, J., Snyder, T. J., Bhargava, R., Wheatley, B. M. i Sinclair, D. B. (2011). Cortical tubers, cognition, and epilepsy in tuberous sclerosis. *Pediatric Neurology*, *44*(5), 328–332.

Khanna, P., Godinho, S., Pungavkar, S. i Patkar, D. (2005). Ultrafast MRI in the prenatal diagnosis of Bourneville′s tuberous sclerosis. *Neurology India*, *53*(3), 349.

Kilincaslan, A., Kok, B. E., Tekturk, P., Yalcinkaya, C., Ozkara, C. i Yapici, Z. (2017). Beneficial Effects of Everolimus on Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms in a Group of Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *27*(4), 383–388.

Killgore, W. D. i Watson, R. (2016). *Nutrition and Lifestyle in Neurological Autoimmune Diseases - Multiple Sclerosis*. Academ.

Kingswood, J. C., D'Augères, G. B., Belousova, E., Ferreira, J. C., Carter, T., Castellana, R., Cottin, V., Curatolo, P., Dahlin, M., De Vries, P. J., Feucht, M., Fladrowski, C., Gislimberti, G., Hertzberg, C., Jóźwiak, S., Lawson, J. A., Macaya, A., Nabbout, R., O'Callaghan, F., … Jansen, A. C. (2017). TuberOus SClerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - Baseline data on 2093 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *12*(1).

Kirpicznik, J. (1910). Ein Fall von Tuberoser Sklerose und gleichzeitigen multiplen Nierengeschwùlsten. *Virchow's Archiv Für Pathologische Anatomie Und Physiologie Und Für Klinische Medicin*, *202*(3), 258.

Krishnan, M. L., Commowick, O., Jeste, S. S., Weisenfeld, N., Hans, A., Gregas, M. C., Sahin, M. i Warfield, S. K. (2010). Diffusion Features of White Matter in Tuberous Sclerosis With Tractography. *Pediatric Neurology*, *42*(2), 101–106.

Krueger, D. A., Sadhwani, A., Byars, A. W., de Vries, P. J., Franz, D. N., Whittemore, V. H., Filip-Dhima, R., Murray, D., Kapur, K. i Sahin, M. (2017). Everolimus for treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *4*(12), 877–887.

Lagogianni, C., Gatzonis, S. i Patrikelis, P. (2021). Fatigue and cognitive functions in epilepsy: A review of the literature. In *Epilepsy and Behavior* (Vol. 114 issue Pt A). Academic Press Inc.

Lagos, J. C. i Gómez, M. G. R. (1967). Tuberous sclerosis: reappraisal of a clinical entity. *Undefined*.

Leclezio, L., Jansen, A., Whittemore, V. H. i De Vries, P. J. (2015). Pilot validation of the tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders (TAND) checklist. *Pediatric Neurology*, *52*(1), 16–24.

Lee, A., Maldonado, M., Baybis, M., Walsh, C. A., Scheithauer, B., Yeung, R., Parent, J., Weiner, H. L. i Crino, P. B. (2003). Markers of cellular proliferation are expressed in cortical tubers. *Annals of Neurology*, *53*(5), 668–673.

Lee, G. P. (2010). Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery. In *Medicine* (Vol. 54).

Lee, P. S., Tsang, S. W., Moses, M. A., Trayes-Gibson, Z., Hsiao, L. L., Jensen, R., Squillace, R. i Kwiatkowski, D. J. (2010). Rapamycin-insensitive up-regulation of MMP2 and other genes in tuberous sclerosis complex 2-deficient lymphangioleiomyomatosis-like cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, *42*(2), 227–234.

Lenglet, C. (2015). Diffusion Tensor Imaging. In *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (Vol. 1).

Lewis, J. C., Thomas, H. V, Murphy, K. C. i Sampson, J. R. (2004). Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *J Med Genet*, *41*(158), 203–207.

Lewis, W. W., Sahin, M., Scherrer, B., Peters, J. M., Suarez, R. O., Vogel-Farley, V. K., Jeste, S. S., Gregas, M. C., Prabhu, S. P., Nelson, C. A. i Warfield, S. K. (2013). Impaired language pathways in tuberous sclerosis complex patients with autism spectrum disorders. *Cerebral Cortex*, *23*(7), 1526–1532.

Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D. i Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press.

Liu, A. J., Staffaroni, A. M., Rojas-Martinez, J. C., Olney, N. T., Alquezar-Burillo, C., Ljubenkov, P. A., La Joie, R., Fong, J. C., Taylor, J., Karydas, A., Ramos, E. M., Coppola, G., Boxer, A. L., Rabinovici, G. D., Miller, B. L. i Kao, A. W. (2020). Association of

Cognitive and Behavioral Features between Adults with Tuberous Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *JAMA Neurology*, *77*(3), 358–366.

Łojek, E. i Stańczak, J. (2010). *Podręcznik do Kalifornijskiego Testu Uczenia się Językowego Deana C. Delisa, Joela H. Kramera, Edith Kaplan i Beth A. Ober. Polska normalizacja*. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego.

Lortie, A., Plouin, P., Chiron, C., Delalande, O. i Dulac, O. (2002). Characteristics of epilepsy in focal cortical dysplasia in infancy. *Epilepsy Research*, *51*(1–2), 133–145.

Luat, A., Makki, M. i Chugani, H. (2007). Neuroimaging in tuberous sclerosis complex. *Current Opinion in Neurology*, *20*(2), 142–150.

Lyczkowski, D. A., Conant, K. D., Pulsifer, M. B., Jarrett, D. Y., Grant, P. E., Kwiatkowski, D. J. i Thiele, E. A. (2007). Intrafamilial phenotypic variability in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol*, *22*(12), 1348–1355.

Łyskawa, W. (2013). *). Ocena funkcji poznawczych i percepcji czasu u osób dorosłych*. Pleszewskie Centrum Medyczne.

Mackay, M. T., Weiss, S. K., Adams-Webber, T., Ashwal, S., Stephens, D., Ballaban-Gill, K., Baram, T. Z., Duchowny, M., Hirtz, D., Pellock, J. M., Shields, W. D., Shinnar, S., Wyllie, E. i Snead, O. C. (2004). Practice parameter: Medical treatment of infantile spasms: Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. In *Neurology* (Vol. 62 issue 10, pp. 1668–1681). Lippincott Williams and Wilkins.

Maeda, M., Tartaro, A., Matsuda, T. i Ishii, Y. (1995). Cortical and subcortical tubers in tuberous sclerosis and flair sequence. *Journal of Computer Assisted Tomography*, *19*(4), 660–661.

Maillard, P., Fletcher, E., Harvey, D., Carmichael, O., Reed, B., Mungas, D. i Decarli, C. (2011). White matter hyperintensity penumbra. *Stroke*, *42*(7), 1917–1922.

Maillard, P., Fletcher, E., Lockhart, S. N., Roach, A. E., Reed, B., Mungas, D., Decarli, C. i Carmichael, O. T. (2014). White matter hyperintensities and their penumbra lie along a continuum of injury in the aging brain. *Stroke*, *45*(6), 1721–1726.

Majkowicz, M. (2000). Praktyczna ocena efektywności opieki paliatywnej - wybrane techniki badawcze. In K. de Walden-Gałuszko i M. Majkowicz (Eds.), *Ocena jakości opieki paliatywnej w teorii i praktyce* (pp. 21–43). Akademia Medyczna w Gdańsku.

Makki, M. I., Chugani, D. C., Janisse, J. i Chugani, H. T. (2007). Characteristics of abnormal diffusivity in normal-appearing white matter investigated with diffusion tensor MR imaging in tuberous sclerosis complex. *American Journal of Neuroradiology*, *28*(9), 1662–1667.

Marcotte, L., Aronica, E., Baybis, M. i Crino, P. B. (2012). Cytoarchitectural alterations are widespread in cerebral cortex in tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathologica*, *123*(5), 685–693.

Matsuo, N. imamura, A. ito, R., Sugawara, K., Takahashi, Y. i Kondo, N. (2007). The correlation between 1H-MR spectroscopy and clinical manifestation with tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics*, *38*(3), 126–129. h

Matthews, C. G. (1992). The neuropsychology of epilepsy: An overview. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *14*(1), 133–143.

McAndrews, M. P. i Cohn, M. (2012). Neuropsychology in Temporal Lobe Epilepsy: Influences from Cognitive Neuroscience and Functional Neuroimaging. *Epilepsy Research and Treatment*, *2012*, 1–13.

McEneaney, L. J. i Tee, A. R. (2019). Finding a cure for tuberous sclerosis complex: From genetics through to targeted drug therapies. In *Advances in Genetics* (Vol. 103, pp. 91–118). Academic Press Inc.

McMurdo, S. K., Moore, S. G., Brant-Zawadzki, M., Berg, B. O., Koch, T., Newton, T. H. i Edwards, M. S. (1987). MR imaging of intracranial tuberous sclerosis. *American Journal of Roentgenology*, *148*(4), 791–796.

Meikle, L., Talos, D. M., Onda, H., Pollizzi, K., Rotenberg, A., Sahin, M., Jensen, F. E. i Kwiatkowski, D. J. (2007). A Mouse Model of Tuberous Sclerosis: Neuronal Loss of Tsc1 Causes Dysplastic and Ectopic Neurons, Reduced Myelination, Seizure Activity, and Limited Survival. *Journal of Neuroscience*, *27*(21), 5546–5558.

Meikle, Lynsey, Talos, D. M., Onda, H., Pollizzi, K., Rotenberg, A., Sahin, M., Jensen, F. E. i Kwiatkowski, D. J. (2007). A mouse model of tuberous sclerosis: Neuronal loss of Tsc1 causes dysplastic and ectopic neurons, reduced myelination, seizure activity, and limited survival. *Journal of Neuroscience*, *27*(21), 5546–5558.

Mitrushina, M., Boone, K., Razani, J. i D'Elia, L. (2005). *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment.* Oxford University Press.

Mizuno, S., Takahashi, Y., Kato, Z., Goto, H., Kondo, N. i Hoshi, H. (2000). Magnetic resonance spectroscopy of tubers in patients with tuberous sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *102*(3), 175–178.

Moavero, R., Napolitano, A., Cusmai, R., Vigevano, F., Figà-Talamanca, L., Calbi, G., Curatolo, P. i Bernardi, B. (2016). White matter disruption is associated with persistent seizures in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy and Behavior*, *60*, 63–67.

Mowrey, K. E., Ashfaq, M., Pearson, D. A., Hashmi, S. S., Roberds, S. L., Farach, L. S. i Northrup, H. (2019). The Impact of Psychiatric Symptoms on Tuberous Sclerosis Complex and Utilization of Mental Health Treatment. *Pediatric Neurology*, *91*, 41–49.

Mühlebner, A. iyer, A. M., Van Scheppingen, J., Anink, J. J., Jansen, F. E., Veersema, T. J., Braun, K. P., Spliet, W. G. M., Van Hecke, W., Söylemezoğlu, F., Feucht, M., Krsek, P., Zamecnik, J., Bien, C. G., Polster, T., Coras, R., Blümcke i. i Aronica, E. (2016). Specific pattern of maturation and differentiation in the formation of cortical tubers in tuberous sclerosis complex (TSC): Evidence from layer-specific marker expression. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *8*(1), 1–14.

Nathan, N., Keppler-Noreuil, K. M., Biesecker, L. G., Moss, J. i Darling, T. N. (2017). Mosaic Disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 Signaling Pathway. In *Dermatologic Clinics* (Vol. 35 issue 1, pp. 51–60). W.B. Saunders.

Nie, D., Di Nardo, A., Han, J. M., Baharanyi, H., Kramvis i., Huynh, T., Dabora, S., Codeluppi, S., Pandolfi, P. P., Pasquale, E. B. i Sahin, M. (2010). Tsc2-Rheb signaling regulates EphA-mediated axon guidance. *Nature Neuroscience*, *13*(2), 163–172.

Numis, A. L., Major, P., Montenegro, M. A., Muzykewicz, D. A., Pulsifer, M. B. i Thiele, E. A. (2011). Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, *76*(11), 981–987.

O'Callaghan, F. J., Harris, T., Joinson, C., Bolton, P., Noakes, M., Presdee, D., Renowden, S., Shiell, A. i C N Martyn, J. P. O. (2004). The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Archives of Disease in Childhood*, *89*(6), 530–533.

O'Callaghan, F. J. K., Harris, T., Joinson, C., Bolton, P., Noakes, M., Presdee, D., Renowden, S., Shiell, A., Martyn, C. N. i Osborne, J. P. (2004). The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Archives of Disease in Childhood*, *89*(6), 530–533.

Ohmori i., Ohtsuka, Y., Ohno, S. i Oka, E. (1998). Analysis of Ictal EEGs of Epilepsy Associated with Tuberous Sclerosis. *Epilepsia*, *39*(12), 1277–1283.

Osborne, J. P., Lux, A. L., Edwards, S. W., Hancock, E., Johnson, A. L., Kennedy, C. R., Newton, R. W., Verity, C. M. i O'Callaghan, F. J. K. (2010). The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*, *51*(10), 2168–2174.

Overwater i. E., Verhaar, B. J. H., Lingsma, H. F., Bindels-de Heus, G. C. B., van den Ouweland, A. M. W., Nellist, M., ten Hoopen, L. W., Elgersma, Y., Moll, H. A. i de Wit, M. C. Y. (2017). Interdependence of clinical factors predicting cognition in children with tuberous sclerosis complex. *Journal of Neurology*, *264*(1), 161–167.

Overwater iris E., Swenker, R., Van Der Ende, E. L., Hanemaayer, K. B. M., Hoogeveen-Westerveld, M., Van Eeghen, A. M., Lequin, M. H., Van Den Ouweland, A. M. W., Moll, H. A., Nellist, M. i De Wit, M. C. Y. (2016). Genotype and brain pathology phenotype in children with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Human Genetics*, *24*(12), 1688–1695.

Pellizzi, G. (1901). Contributo allo studio del idiozia. *Riv Sperim Freniat*, *27*, 265–269.

Peng, S. S. F., Lee, W. T., Wang, Y. H. i Huang, K. M. (2004). Cerebral diffusion tensor images in children with tuberous sclerosis: A preliminary report. *Pediatric Radiology*, *34*(5), 387–392.

Perusini, G. (1905). Uber einen Fall von Sclerosis tuberosa hypertrophica. 1905. *Monatsschr Psychiutr Neural*, *17*, 69–225.

Peters, J. M., Sahin, M., Vogel-Farley, V. K., Jeste, S. S., Nelson, C. A., Gregas, M. C., Prabhu, S. P., Scherrer, B. i Warfield, S. K. (2012). Loss of White Matter Microstructural Integrity Is Associated with Adverse Neurological Outcome in Tuberous Sclerosis Complex. *Academic Radiology*, *19*(1), 17–25.

Peters, J. M., Taquet, M., Prohl, A. K., Scherrer, B., van Eeghen, A. M., Prabhu, S. P., Sahin, M. i Warfield, S. K. (2014). Diffusion tensor imaging and related techniques in tuberous sclerosis complex: review and future directions. *Future Neurology*, *8*(5), 583–597.

Piskunowicz, M., Bieleński, M., Zgliński, A. i Borkowska, A. (2013). Testy fluencji słownej-zastosowanie w diagnostyce neuropsychologicznej Verbal fluency tests-application in neuropsychological assessment. *Psychiatria Polska*, *XLVIII*(3), 475–485.

Pliszka, S. (2007). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *46*(7), 894–921.

Prabowo, A. S., Anink, J. J., Lammens, M., Nellist, M., Van Den Ouweland, A. M. W., Adle-Biassette, H., Sarnat, H. B., Flores-Sarnat, L., Crino, P. B. i Aronica, E. (2013). Fetal brain lesions in tuberous sclerosis complex: TORC1 activation and inflammation. *Brain Pathology*, *23*(1), 45–59.

Prather, P i de Vries, P. J. (2004). Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*, *19*(9), 666–674.

Prather, Penny i de Vries, P. J. (2004). Behavioral and Cognitive Aspects of Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child Neurology*, *19*(9), 666–674.

Pringle, J. (1890). A case of congenital adenoma sebaceum. *British Journal of Dermatology*, 1–14.

Prohl, A. K., Scherrer, B., Tomas-Fernandez, X., Davis, P. E., Filip-Dhima, R., Prabhu, S. P., Peters, J. M., Bebin, E. M., Krueger, D. A., Northrup, H., Wu, J. Y., Sahin, M. i Warfield, S. K. (2019). Early white matter development is abnormal in tuberous sclerosis complex patients who develop autism spectrum disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *11*(1), 1–16.

Prohl, A. K., Scherrer, B., Tomas-Fernandez, X., Filip-Dhima, R., Kapur, K., Velasco-Annis, C., Clancy, S., Carmody, E., Dean, M., Valle, M., Prabhu, S. P., Peters, J. M., Bebin, E. M., Krueger, D. A., Northrup, H., Wu, J. Y., Sahin, M., Warfield, S. K. i the TACERN Study Group. (2019). Reproducibility of structural and diffusion tensor imaging in the TACERN multi-center study. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *13*(July), 1–15.

Pruszyński, B. i Cieszanowski, A. (2014). *Radiologia : diagnostyka obrazowa : Rtg, TK, USG i MR*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. http://medbook.com.pl/ksiazka/pokaz/id/12840/tytul/radiologia-diagnostyka-obrazowa-rtg-tk-usg-mr-i-medycyna-nuklearna-pruszynski-cieszanowski-wydawnictwo-lekarskie-pzwl

Pulsifer, M. B., Winterkorn, E. B. i Thiele, E. A. (2007). Psychological profile of adults with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy and Behavior*, *10*(3), 402–406.

Ratcliffe, C., Wandschneider, B., Baxendale, S., Thompson, P., Koepp, M. J. i Caciagli, L. (2020). Cognitive Function in Genetic Generalized Epilepsies: Insights From Neuropsychology and Neuroimaging. In *Frontiers in Neurology* (Vol. 11). Frontiers Media S.A.

Raznahan, A., Higgins, N. P., Griffiths, P. D., Humphrey, A., Yates, J. R. W. i Bolton, P. F. (2007). Biological markers of intellectual disability in tuberous sclerosis. *Psychological Medicine*, *37*(9), 1293–1304.

Raznahan, A., Joinson, C., O'Callaghan, F., Osborne, J. P. i Bolton, P. F. (2006). Psychopathology in tuberous sclerosis: An overview and findings in a population-based sample of adults with tuberous sclerosis. *Journal of Intellectual Disability Research*, *50*(8), 561–569.

Reitan, R. M. (1955). The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology*, *19*, 393–394.

Rentz, A. M., Skalicky, A. M., Liu, Z., Wheless, J. W., Dunn, D. W., Frost, M. D., Nakagawa, J., Magestro, M. i Prestifilippo, J. (2015). Tuberous sclerosis complex: A survey of health care resource use and health burden. *Pediatric Neurology*, *52*(4), 435–441.

Ridler, K, Suckling, J., Higgins, N., de Vries, P., Stephenson, C., Bolton, P. i Bullmore, E. (2007). Neuroanatomical Correlates of Memory Deficits in Tuberous Sclerosis Complex. *Cerebral Cortex*, *17*(2), 261–271.

Ridler, Khanum, Suckling, J., Higgins, N., Bolton, P. i Bullmore, E. (2004). Standardized whole brain mapping of tubers and subependymal nodules in tuberous sclerosis complex. *Journal of Child …*, *19*(9), 658–665.

Roach, E. S., Williams, D. P. i Laster, D. W. (1987). Magnetic Resonance Imaging in Tuberous Sclerosis. *Archives of Neurology*, *44*(3), 301–303.

Roach, E. Steve. (2016). Applying the Lessons of Tuberous Sclerosis: The 2015 Hower Award Lecture. *Pediatric Neurology*, *63*, 6–22.

Rubenstein, J. L. R. i Rakic, P. (2013). Neural Circuit Development and Function in the Heathy and Diseased Brain. In *Neural Circuit Development and Function in the Heathy and Diseased Brain*. Elsevier Inc.

Ruppe, V., Dilsiz, P., Reiss, C. S., Carlson, C., Devinsky, O., Zagzag, D., Weiner, H. L. i Talos, D. M. (2014). Developmental brain abnormalities in tuberous sclerosis complex: A comparative tissue analysis of cortical tubers and perituberal cortex. *Epilepsia*, *55*(4), 539–550.

Schneider, M., de Vries, P. J., Schönig, K., Rößner, V. i Waltereit, R. (2017). mTOR inhibitor reverses autistic-like social deficit behaviours in adult rats with both Tsc2 haploinsufficiency and developmental status epilepticus. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *267*(5), 455–463.

Scholl, T., Mühlebner, A., Ricken, G., Gruber, V., Fabing, A., Samueli, S., Gröppel, G., Dorfer, C., Czech, T., Hainfellner, J. A., Prabowo, A. S., Reinten, R. J., Hoogendijk, L., Anink, J. J., Aronica, E. i Feucht, M. (2017). Impaired oligodendroglial turnover is associated with myelin pathology in focal cortical dysplasia and tuberous sclerosis complex. *Brain Pathology*, *27*(6), 770–780.

Schuster, P. (1914). Beiträge zur Klinik der tuberösen Sklerose des Gehirns. *Dtsch Z Nervenheilk*, *50*, 96–133.

Sener, R. N. (2002). Tuberous sclerosis: Diffusion MRI findings in the brain. *European Radiology*, *12*(1), 138–143.

Seri, S., Cerquiglini, A., Pisani, F., Michel, C. M., Pascual Marqui, R. D. i Curatolo, P. (1998). Frontal lobe epilepsy associated with tuberons sclerosis: Electroencephalographic-magnetic resonance image fusioning. *Journal of Child Neurology*, *13*(1), 33–38.

Shao, Y., Chen, Z., Ming, S., Ye, Q., Shu, Z., Gong, C., Pang, P. i Gong, X. (2018). Predicting the Development of Normal-Appearing White Matter With Radiomics in the Aging Brain: A Longitudinal Clinical Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*, 393.

Shepherd, C. W., Houser, O. W. i Gomez, M. R. (1995). MR findings in tuberous sclerosis complex and correlation with seizure development and mental impairment. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *16*(1), 149–155.

Shibata, T., Musha, T., Kubo, M., Horie, Y., Asahi, T., Kuwayama, N., Kuroda, S., Hayashi, K., Kobayashi, Y., Tanaka, M., Matsuzaki, H. i Asada, T. (2014). Neuronal activity topography parameters as a marker for differentiating vascular cognitive impairment in carotid stenosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *23*(9), 2384–2390.

Siłuszyk, A., Maryniak, A. i Jóźwiak, S. (2018). TAND Checklist – a new tool for assessment of neuropsychiatric disorders in tuberous sclerosis patients. *Child Neurology*, *27*(54), 59–63.

Simao, G., Raybaud, C., Chuang, S., Go, C., Snead, O. C. i Widjaja, E. (2010). Diffusion tensor imaging of commissural and projection white matter in tuberous sclerosis complex and correlation with tuber load. *American Journal of Neuroradiology*, *31*(7), 1273–1277.

Słowińska, M., Jóźwiak, S., Peron, A., Borkowska, J., Chmielewski, D., Sadowski, K., Jurkiewicz, E., Vignoli, A., La Briola, F., Canevini, M. P. i Kotulska-Jóźwiak, K. (2018). Early diagnosis of tuberous sclerosis complex: A race against time. How to make the diagnosis before seizures? *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *13*(1), 1–10.

Song, L., Mishra, V., Ouyang, M., Peng, Q., Slinger, M., Liu, S. i Huang, H. (2017). Human fetal brain Connectome: Structural network development from middle fetal stage to birth. *Frontiers in Neuroscience*, *11*(OCT), 1–14.

Sparagana, S. P., Delgado, M. R., Batchelor, L. L. i Roach, E. S. (2003). Seizure remission and antiepileptic drug discontinuation in children with tuberous sclerosis complex. *Archives of Neurology*, *60*(9), 1286–1289.

Strupczewska, B. (1990). *Test Figury Złożonej Rey'a-Osterreitha'a*. Centralny Ośrodek Metodyczny Poradnictwa WychowawczoZawodowego Ministerstwa Edukacji Narodowej.

Szatmari, P., Offord, D. R. i Boyle, M. H. (1989). Ontario Child Health Study: Prevalence of Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *30*(2), 219–223.

Takanashi, J., Sugita, K., Fujii, K. i Niimi, H. (1995). MR evaluation of tuberous sclerosis: Increased sensitivity with fluid-attenuated inversion recovery and relation to severity of seizures and mental retardation. *American Journal of Neuroradiology*, *16*(9), 1923–1928.

Tee, A. R., Manning, B. D., Roux, P. P., Cantley, L. C. i Blenis, J. (2003). Tuberous Sclerosis Complex gene products, Tuberin and Hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb. *Current Biology*, *13*(15), 1259–1268.

Tierney, K. M., McCartney, D. L., Serfontein, J. R. i De Vries, P. J. (2011). Neuropsychological attention skills and related behaviours in adults with tuberous sclerosis complex. *Behavior Genetics*, *41*(3), 437–444.

Toldo i., Brasson, V., Miscioscia, M., Pelizza, M. F., Manara, R., Sartori, S., Mantegazza, G., Vecchi, M., Nosadini, M. i Gatta, M. (2019). Tuberous sclerosis-associated neuropsychiatric disorders: a paediatric cohort study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *61*(2), 168–173.

Trickett, J., Heald, M., Oliver, C. i Richards, C. (2018). A cross-syndrome cohort comparison of sleep disturbance in children with Smith-Magenis syndrome, Angelman syndrome, autism spectrum disorder and tuberous sclerosis complex. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *10*(1).

Tritton, T., Bennett, B., Brohan, E., Grant, L., Cooper, A., Fladrowski, C., Evanochko, C., Neary, M., Vieira, J., Buffa, V. i Kingswood, C. (2019). Health utilities and quality of life in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC) who experience epileptic seizures: A web-based survey. *Epilepsy and Behavior*, *92*, 213–220.

Trivisano, M. i Specchio, N. (2020). What are the epileptic encephalopathies? *Current Opinion in Neurology*, *33*(2), 179–184.

Tsai, P. i Sahin, M. (2011). Mechanisms of neurocognitive dysfunction and therapeutic considerations in tuberous sclerosis complex. *Current Opinion in Neurology*, *24*(2), 106–113.

Tsai, P. T., Hull, C., Chu, Y., Greene-Colozzi, E., Sadowski, A. R., Leech, J. M., Steinberg, J., Crawley, J. N., Regehr, W. G. i Sahin, M. (2012). Autistic-like behaviour and cerebellar dysfunction in Purkinje cell Tsc1 mutant mice. *Nature*, *488*(7413), 647–651.

Tye, C., Mcewen, F. S., Liang, H., Underwood, L., Woodhouse, E., Barker, E. D., Sheerin, F., Yates, J. R. W., Bolton, P. F., Higgins, N., Attard, V., Clarke, A., Elmslie, F. V., Saggar, A. K., Baines, D., Kerr, B. A., Brayne, C., Carcani-Rathwell i., Connolly, C., … Shepherd, C. H. (2020). Long-term cognitive outcomes in tuberous sclerosis complex. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *62*(3), 322–329.

Uhlmann, E. J., Wong, M., Baldwin, R. L., Bajenaru, M. L., Onda, H., Kwiatkowski, D. J., Yamada, K. i Gutmann, D. H. (2002). Astrocyte-specific TSC1 conditional knockout mice exhibit abnormal neuronal organization and seizures. *Annals of Neurology*, *52*(3), 285–296.

Valencia i., Legido, A., Yelin, K., Khurana, D., Kothare, S. V. i Katsetos, C. D. (2006). Anomalous inhibitory circuits in cortical tubers of human tuberous sclerosis complex associated with refractory epilepsy: Aberrant expression of parvalbumin and calbindin-D28k in dysplastic cortex. *Journal of Child Neurology*, *21*(12), 1058–1063.

van Eeghen, A. M., Black, M. E., Pulsifer, M. B., Kwiatkowski, D. J. i Thiele, E. A. (2012). Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *European Journal of Human Genetics*, *20*(5), 510–515.

van Eeghen, A. M., Chu-Shore, C. J., Pulsifer, M. B., Camposano, S. E. i Thiele, E. A. (2012). Cognitive and adaptive development of patients with tuberous sclerosis complex: A retrospective, longitudinal investigation. *Epilepsy and Behavior*, *23*(1), 10–15.

Van Eeghen, A. M., Terán, L. O., Johnson, J., Pulsifer, M. B., Thiele, E. A. i Caruso, P. (2013). The neuroanatomical phenotype of tuberous sclerosis complex: Focus on radial migration lines. *Neuroradiology*, *55*(8), 1007–1014.

van Karnebeek, C. D. M., Bowden, K. i Berry-Kravis, E. (2016). Treatment of Neurogenetic Developmental Conditions: From 2016 into the Future. *Pediatric Neurology*, *65*, 1–13.

van Slegtenhorst, M., Nellist, M., Nagelkerken, B., Cheadle, J., Snell, R., Van Den Ouweland, A., Reuser, A., Sampson, J., Halley, D. i Van Der Sluijs, P. (1998). Interaction between hamartin and tuberin, the TSC1 and TSC2 gene products. *Human Molecular Genetics*, *7*(6), 1053–1057.

Vogt, H. (1908). Zur Diagnostik der Tuberösen Sklerose. *Erforsch. Behandl. Jugend. Schwachsinns*, *2*, 1–16.

Vogt, V. L., Äikiä, M., del Barrio, A., Boon, P., Borbély, C., Bran, E., Braun, K., Carette, E., Clark, M., Cross, J. H., Dimova, P., Fabo, D., Foroglou, N., Francione, S., Gersamia, A., Gil-Nagel, A., Guekht, A., Harrison, S., Hecimovic, H., … Helmstaedter, C. (2017). Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*, *58*(3), 343–355.

Waltereit, R., Japs, B., Schneider, M., De Vries, P. J. i Bartsch, D. (2011). Epilepsy and Tsc2 haploinsufficiency lead to autistic-like social deficit behaviors in rats. *Behavior Genetics*, *41*(3), 364–372.

Waltereit, R., Welzl, H., Dichgans, J., Lipp, H. P., Schmidt, W. J. i Weller, M. (2006). Enhanced episodic-like memory and kindling epilepsy in a rat model of tuberous sclerosis. *Journal of Neurochemistry*, *96*(2), 407–413.

Walz, N. C., Byars, A. W., Egelhoff, J. C. i Franz, D. N. (2002). Supratentorial tuber location and autism in tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*, *17*(11), 830–832.

Wang, Y., Greenwood, J. S. F., Calcagnotto, M. E., Kirsch, H. E., Barbaro, N. M. i Baraban, S. C. (2007). Neocortical hyperexcitability in a human case of tuberous sclerosis complex and mice lacking neuronal expression of TSC1. *Annals of Neurology*, *61*(2), 139–152.

Wang, Y. Y., Pang, L. Y., Ma, S. F., Zhang, M. N., Liu, L. Y. i Zou, L. P. (2017). Epilepsy may be the major risk factor of mental retardation in children with tuberous sclerosis: A retrospective cohort study. *Epilepsy and Behavior*, *77*, 13–18.

Webb, D. W., Fryer, a E. i Osborne, J. P. (1991). On the incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. *Journal of Medical Genetics*, *28*(6), 395–397.

Weber, A. M., Egelhoff, J. C., McKellop, J. M. i Franz, D. N. (2000). Autism and the cerebellum: Evidence from tuberous sclerosis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *30*(6), 511–517.

Weiner, H. L., Carlson, C., Ridgway, E. B., Zaroff, C. M., Miles, D., LaJoie, J. i Devinsky, O. (2006). Epilepsy surgery in young children with tuberous sclerosis: Results of a novel approach. *Pediatrics*, *117*(5), 1494–1502.

Whelan, C. D., Altmann, A., Botía, J. A., Jahanshad, N., Hibar, D. P., Absil, J., Alhusaini, S., Alvim, M. K. M., Auvinen, P., Bartolini, E., Bergo, F. P. G., Bernardes, T., Blackmon, K., Braga, B., Caligiuri, M. E., Calvo, A., Carr, S. J., Chen, J., Chen, S., … Sisodiya, S. M. (2018). Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain*, *141*(2), 391–408.

Widjaja, E., Simao, G., Mahmoodabadi, S. Z., Ochi, A., Snead, O. C., Rutka, J. i Otsubo, H. (2010). Diffusion tensor imaging identifies changes in normal-appearing white matter within the epileptogenic zone in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Research*, *89*(2–3), 246–253.

Wilde, L., Eden, K., de Vries, P., Moss, J., Welham, A. i Oliver, C. (2017). Self-injury and aggression in adults with tuberous sclerosis complex: Frequency, associated person characteristics, and implications for assessment. *Research in Developmental Disabilities*, *64*, 119–130.

Winklewski, P. J., Sabisz, A., Naumczyk, P., Jodzio, K., Szurowska, E. i Szarmach, A. (2018). Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes-what do we Know? In *Frontiers in Neurology* (Vol. 9 issue FEB). Frontiers Media S.A.

Winterkorn, E. B., Pulsifer, M. B. i Thiele, E. A. (2007). Cognitive prognosis of patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology*, *68*, 62–64.

Wong, H. T., McCartney, D. L., Lewis, J. C., Sampson, J. R., Howe, C. J. i de Vries, P. J. (2015). Intellectual ability in tuberous sclerosis complex correlates with predicted effects of mutations on TSC1 and TSC2 proteins. *Journal of Medical Genetics*, *52*(12), 815–822.

Wong, V. i Khong, P. (2006). Tuberous Sclerosis Complex : Correlation of Magnetic Resonance Imaging (MRI) Findings with Comorbidities. *Journal of Child Neurology21*, *21*(2), 99–105.

Yogarajah, M. i Duncan, J. S. (2008). Diffusion-based magnetic resonance imaging and tractography in epilepsy. In *Epilepsia* (Vol. 49 issue 2, pp. 189–200). John Wiley i Sons, Ltd.

Yogi, A., Hirata, Y., Karavaeva, E., Harris, R. J., Wu, J. Y., Yudovin, S. L., Linetsky, M., Mathern, G. W., Ellingson, B. M. i Salamon, N. (2015). DTI of tuber and perituberal tissue can predict epileptogenicity in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, *85*(23), 2011–2015.

Young, D. M., Schenk, A. K., Yang, S. B., Jan, Y. N. i Jan, L. Y. (2010). Altered ultrasonic vocalizations in a tuberous sclerosis mouse model of autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *107*(24), 11074–11079.

Zaremba, J. (1968). Tuberous Sclerosis: a Clinical and Genetical Investigation. *Journal of Intellectual Disability Research*, *12*(1), 63–80.

Zaroff, C. M., Barr, W. B., Carlson, C., LaJoie, J., Madhavan, D., Miles, D. K., Nass, R. i Devinsky, O. (2006). Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex. *Seizure*, *15*(7), 558–562.

Zaroff, C. M. i Isaacs, K. (2005). Neurocutaneous syndromes: Behavioral features. *Epilepsy and Behavior*, *7*(2), 133–142.

Zhang, Y., Gao, X., Saucedo, L. J., Ru, B., Edgar, B. A. i Pan, D. (2003). Rheb is a direct target of the tuberous sclerosis tumour suppressor proteins. *Nature Cell Biology*, *5*(6), 578–581.

Zikou, A. K., Xydis, V. G., Astrakas, L. G., Nakou i., Tzarouchi, L. C., Tzoufi, M. i Argyropoulou, M. I. (2016). Diffusion tensor imaging in children with tuberous sclerosis complex: tract-based spatial statistics assessment of brain microstructural changes. *Pediatric Radiology*, *46*(8), 1158–1164.

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne stwardnienia guzowatego (TSC) według International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group 10
*Tabela 2. Charakterystyka genów TSC1 i TSC2 (za:*Curatolo, Bombardieri i Jóźwiak i in., 2008)*)* 13
Tabela 3. Poszczególne objawy we wszystkich domenach TAND (de Vries i in., 2018). 41
Tabela 4. Budowa TAND Checklist 45
Tabela 5. Dane demograficzne badanych grup 69
Tabela 6. Porównanie średnich danych demograficznych grupy kontrolnej i grupy EpiTSC . 69
Tabela 7. Porównanie średnich danych demograficznych grupy kontrolnej i grupy NEpiTSC 69
Tabela 8. Porównanie średnich danych demograficznych grup EpiTSC i NEpiTSC 69
Tabela 9. Częstość występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych ze stwardnieniem guzowatym u wszystkich pacjentów biorących udział w kwalifikacji (n=100) 77
Tabela 10. Częstość występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych ze stwardnieniem guzowatym w grupach EpiTSC (n=18) i NEpiTSC (n=19) 79
Tabela 11. Porównanie średnich wyników Szpitalnej Skali Lęku i Depresji dla grup EpiTSC i kontrolnej 81
Tabela 12. Porównanie średnich wyników Szpitalnej Skali Lęku i Depresji dla grup NEpiTSC i kontrolnej 81
Tabela 13. Porównanie średnich wyników Szpitalnej Skali Lęku i Depresji grup EpiTSC i NEpiTSC 82
Tabela 14. Istotne statystycznie różnice między grupą osób z TSC i padaczką a grupą kontrolną 83
Tabela 15. Istotne statystycznie różnice między grupą osób z TSC bez padaczki a grupą kontrolną 84
Tabela 16. Istotne statystycznie różnice między grupą osób z TSC bez padaczki, a grupą kontrolną 85
Tabela 17. Włókna pozornie niezmienionej istoty białej w grupach EpiTSC (n=17) i NEpiTSC (n=19) 88
Tabela 18. Istotnie statystyczne różnice w parametrach DTI włókien pozornie niezmienionej istoty białej między grupą kontrolną a grupą EpiTSC 89

Tabela 19. Istotne statystycznei różnice w parametrach DTI włókien pozornie niezmienionej istoty białej między grupą kontrolną a grupą NEpiTSC 91
Tabela 20. Istotne statystycznie różnice w parametrach DTI włókien pozornie niezmienionej istoty białej między grupą EpiTSC a grupą NEpiTSC 92
Tabela 21. Porównanie średnich wskaźników objętości guzów w grupach EpiTSC i NEpiTSC 93
Tabela 22. Korelacje istotne statystycznie dla zmiennej wykształcenie w grupie EpiTSC 94
Tabela 23. Korelacje istotne statystycznie dla zmiennej wiek w grupie NEpiTSC 96
Tabela 24. Korelacje istotne statystycznie dla zmiennej wykształcenie w grupie NEpiTSC.... 96
Tabela 25. Korelacje istotne statystycznie parametrów DTI z miarami neuropsychologicznymi dla grupy EpiTSC 97

Spis rycin

Ryc. 1. Schematyczne przedstawienie potencjalnych ról nadmiernej aktywacji szlaków mTOR w powstawaniu neurologiczne i neuropsychiatrycznych objawów stwardnienia guzowatego (A) Nadaktywacja szlaku mTOR może zaburzać równowagę między pobudzeniem neuronalnym a hamowaniem, prowadząc do epileptogenezy. (B) Nadaktywacja szlaku mTOR może zmienić synaptogenezę i przycinanie synaptyczne, połączenia strukturalne i funkcjonalne długotrwałe wzmocnienie synaptyczne, prowadząc do zwiększonej podatności na powstawanie deficytów neuropsychologicznych (za: Curatolo i Bombardieri, 2008)..... 15
Ryc. 2 Guzy korowo-podkorowe przedstawione w płaszczyźnie poprzecznej wykazujące sygnał hiperintensywny w sekwencji FLAIR, oznaczono czerwonym obrysem. 17
Ryc. 3 Podwyściółkowy guzek okołokomorowy w płaszczyźnie poprzecznej w sekwencji T2-zależnej oznaczony [1] 18
Ryc. 4. Na rycinach oznaczono gwiaździaki podwyściółkowe olbrzymiokomórkowe [3] i [1] w płaszczyźnie poprzecznej w sekwencji FLAIR u pacjentów leczonych z inhibitorami m-TOR 19
Ryc. 5. Promieniste pasma linii migracyjnych przedstawiono w płaszczyźnie poprzecznej w sekwencji FLAIR (po lewej) i T2-zależnej (po prawej)..... 20
Ryc. 6. Pojęcie encefalopatii rozwojowej i epileptycznej. Tłumienie aktywności padaczkowej (drgawki i zaburzenia EEG) (zielona strzałka) prowadzi do encefalopatii rozwojowej, w której opóźnienie rozwojowe wynika głównie z tej przyczyny. Wzrost aktywności padaczkowej (czerwona strzałka) prowadzi do encefalopatii padaczkowej, która w zależności od przyczyny powstawania napadów może dodatkowo pogorszyć funkcje poznawcze. Nasilenie opóźnienia rozwojowego (niebieski prostokąt) może się różnić w zależności od przyczyny, występować z różnym nasileniem w zależności od zmniejszenia lub zwiększenia aktywności epileptycznej (za: Trivisano i Specchio, 2020). 27
Ryc. 7 Czynniki psychopatologiczne w stwardnieniu guzowatym 31
Ryc. 8 Na schemacie przedstawiono jak wyładowania padaczkowe wpływają na funkcje poznawcze. Wyładowania epileptyczne mogą wpływać na funkcje poznawcze, poprzez różne mechanizmy: badania MRI funkcjonalnego metodą EEG wykazały przedłużone hamowanie obszarów mózgu odległych od ogniska padaczkowego, ale z nim związanych; wpływ na rozwój neuronów; przemijający wpływ na przetwarzanie informacji (za: Trivisano i Specchio, 2020)..... 46
Ryc. 9. Przykładowe rekonstrukcje włókien ciała modzelowatego na podstawie sekwencji DTI wykonane u 4 pacjentów z TSC 59

Ryc. 10 Charakterystyka kwalifikowanej grupy 67
Ryc. 11 Etapy kwalifikacji do udziału w projekcie..... 68
Ryc. 12. Porównanie wyników trzech analizowanych grup w zakresie przetwarzania informacji 86
Ryc. 13. Porównanie wyników analizowanych grup w zakresie miar pamięci 86
Ryc. 14. Porównanie wyników analizowanych grup w zakresie miar funkcji wykonawczych i pamięci operacyjnej..... 87
Ryc. 15. Porównanie wyników analizowanych grup w zakresie funkcji wykonawczych i pamięci operacyjnej..... 87