

Dětská epileptochirurgie – specifika a současné trendy

MUDr. Ondřej Horák

Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum pro epilepsie Brno

Možnosti moderní epileptochirurgie představují pomoc pro většinu pacientů s farmakorezistentní epilepsií. Nové operační techniky, rozšiřující se arsenál epileptochirurgických výkonů a stále kvalitnější předoperační diagnostika umožňují úspěšně chirurgicky řešit i složitější pacienty, a to nejen v dospělém věku, ale i v dětství. Celosvětovým trendem je tak nejen nárůst resekčních výkonů u MR-neleziálních a extratemporálních pacientů, ale i proporcionální nárůst výkonů v dětském věku, včetně těch nejnižších věkových kategorií. Cílem operativy u dětí není jen maximální redukce záchvatů, ale také zajištění co možná nejpříznivějšího psychomotorického vývoje. Klíčem k takovému úspěchu je v první řadě správná a včasná selekce pacientů, přičemž právě načasování hraje zásadní roli. Následující text poukazuje na specifika dětské epileptologie, ovlivňující plánování, management a v konečném důsledku i výsledky dětské epileptochirurgie.

Klíčová slova: epilepsie, epileptochirurgie, farmakorezistence, neuroplasticita.

Pediatric epileptosurgery – special considerations and current trends

Possibilities of modern epilepsy surgery offer help to most patients with drug-resistant epilepsy. The new surgical techniques, extending arsenal of epilepsy surgery procedures and still increasing quality of presurgical evaluation enable successful surgical solution of more complicated patients, not only in adulthood, but also in childhood. There is a clear worldwide trend, not only in increase of resections in MRI-nonlesional and extratemporal patients, but also in proportional growth of epilepsy surgery approaches in childhood, including the youngest age bracket. The aim of epilepsy surgery in children is not merely seizure reduction, but also arrangement as most favourable psycho-motor development as possible. The key for this achievement is chiefly the right and well-timed selection of eligible candidates, where the timing is just crucial. The following text refers to specifics of pediatric epileptology, affecting the planning, management and ultimately outcome of pediatric epilepsy surgery.

Key words: epilepsy, epilepsy surgery, drug-resistance, neuroplasticity.

Úvod

Chirurgické přístupy v léčbě dětských epilepsií nejsou novinkou – první hemisferektomie u dítěte s epilepsií již v roce 1938 McKenzie (McKenzie, 1938), první soubor dětských pacientů po hemisferektomii byl pak publikován v roce 1950 (Krynaur, 1950). Základy moderní dětské epileptochirurgie položili v roce 1975 Davidson a Falconer, kteří ve své práci poukázali na výborné výsledky ve smyslu redukce počtu záchvatů i zlepšení v behaviorálním projevu u 40 dětí po přední temporální lobektomii

(Davidson et Falconer, 1975). Poté již následovala řada studií, prokazujících benefit chirurgické intervence u dětí s epilepsií, se signifikantním snížením počtu či úplné eliminace záchvatů u 50 až 90 % subjektů. V současné době je epileptochirurgie považována za standardní součást managementu léčby u pečlivě vybraných dětí s fokální epilepsií, která je účinná u celého spektra klinických a etiologických syndromů, prakticky ve všech věkových kategoriích. Navzdory tomuto faktu je mezi dětskými pacienty stále vysoké procento těch, kteří se do epileptochi-

rurgického programu zařadí pozdě nebo dokonce vůbec. Přitom právě časové hledisko se zdá být velmi důležitým faktorem, ovlivňujícím úspěšnost operační léčby, a to jak ve smyslu redukce počtu záchvatů, tak i dlouhodobého kognitivně-behaviorálního vývoje.

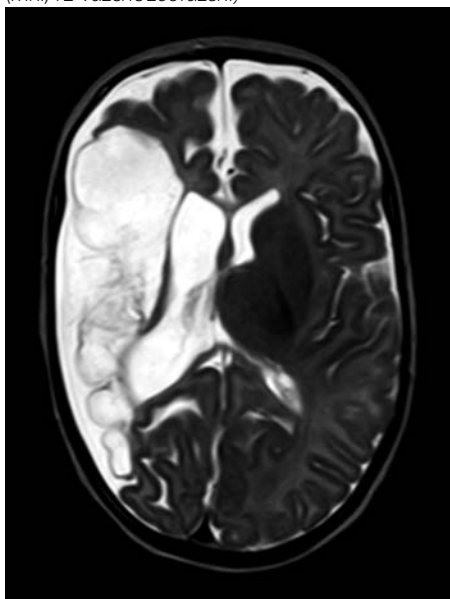
Vybrat vhodného kandidáta operační léčby („candidates eligible for surgery“) je složitý a několikastupňový proces, vyžadující multidisciplinární tým a specializovaná vyšetření, kterými disponují epileptologická centra. V České republice jsou toho času tři, Ministerstvem zdra-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Ondřej Horák, horak.ondrej@fnbrno.cz
Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno, Centrum pro epilepsie Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(1): 11–15
Článek přijat redakcí: 3. 10. 2017
Článek přijat k publikaci: 19. 1. 2018

Obr. 1. Rozsáhlá cystická encefalomalacie pravé mozkové hemisféry, kopírující povodí a cerebri media (MRI, T2-vážené zobrazení)



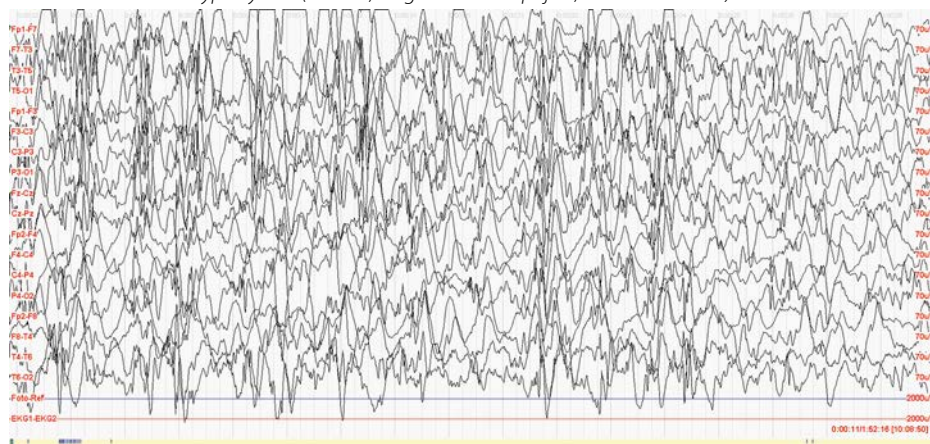
voctnictví uznává, centra vysoce specializované péče o pacienty s farmakorezistentní epilepsií (CVSP), z nichž dvě se zaměřují i na dětskou epileptochirurgii – Centrum pro epilepsie Brno a Centrum pro epilepsie Motol. Kritéria pro selekci kandidátů vhodných k odeslání do CVSP k posouzení operačních možností („candidates for a presurgical evaluation“) nejsou jednotná. V zásadních bodech je však lze definovat poměrně jednoznačně (viz níže), což tuto „prvotní“, ale důležitou selekci usnadňuje. Na otázku, kdy takového pacienta odeslat, pak můžeme v kontextu výše uvedeného zcela bez nadsázky odpovědět: „co možná nejdříve“ (Cross et al., 2006).

Farmakologická léčba patří stále k vysoce účinným terapeutickým postupům, proto je právem léčbou první volby u všech pacientů s nově diagnostikovanou epilepsií. V případě vhodné volby antiepileptika a zajištění dobré adherence pacienta, dosahuje dlouhodobé kompenzace přibližně 70% léčených pacientů (Brázdil, 2015). U zbývajících cca 30% však záchvaty navzdory adekvátní (racionální) farmakoterapii přetrvávají. Šance na dosažení dlouhodobé remise pak klesá s počtem použitých (= neúčinných) antiepileptik – při nutnosti volby třetího léku se u dětí pohybuje kolem 10% (Carpay et al., 1998), dle novějších prací dokonce mezi 3–9% (Holland et Glauser, 2007). Proto již v případě selhání dvou vhodně zvolených, tolerovaných a řádně užívaných antiepileptik, má být pacient v souladu s aktuálně platnou definicí ILAE (International

Obr. 2. „Suppression-burst like“ vzorec nad pravou hemisférou (NREM spánek, longitudinální zapojení, čtyři měsíce věku)



Obr. 3. Kontinuální hypsarytmie (bdělost, longitudinální zapojení, osm měsíců věku)



League Against Epilepsy) považován za farmakorezistentního (Kwan et al., 2010), a má být zvažován jako možný kandidát operační léčby. Naplnění kritérií farmakorezistence je stále jednou ze základních podmínek k epileptochirurgickému výkonu, nikoliv však dogmaticky k zařazení pacienta do epileptochirurgického programu. Diagnostika v rámci předoperační přípravy a plánování („presurgical evaluation“) je časově náročná, což samo o sobě poskytuje časový prostor k otestování potřebných (dvě nebo dokonce více) antiepileptik již v době její realizace. Profitovat z toho mohou zejména pacienti s vysokou pravděpodobností rozvoje farmakorezistence a předpokladem úspěšnosti operační léčby, tj. obecně pacienti s MR detekovatelnou fokální lézí, konstantní EEG lateralizací a/nebo uniformní fokální semiologií záchvatů. Cílem takového postupu je samozřejmě zkrácení doby trvání epilepsie od rozvoje onemocnění do podstoupení operačního výkonu, což je považováno za jeden z nejsilnějších prediktorů úspěšnosti, a to jak ve smyslu dosažení bezzáchvatovosti, tak ve smyslu dlouhodobého kognitivně behaviorálního vývoje dítěte. V pří-

padě benigních tumorů asociovaných s epilepsií, tzv. LEAT (Long-term Epilepsy-Associated Tumors), není farmakorezistence podmínkou již ani k vlastnímu operačnímu výkonu.

Specifika dětských epilepsií

Samotný fakt, že dětský věk je široký pojem, zahrnující všechna vývojová stadia dítěte, a tedy i vývojová stadia CNS, představuje asi největší specifikum.

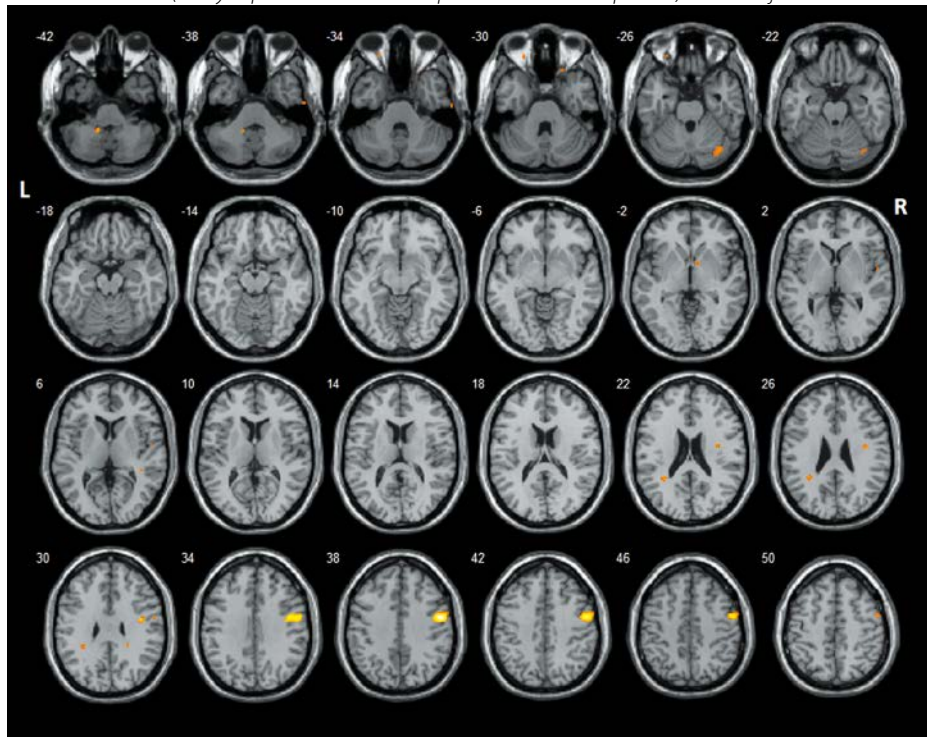
Široké syndromologické a etiologické spektrum, různorodá manifestace dětských epilepsií

Mnoho dětských epilepsií je věkově vázaných – manifestují se pod obrazem věkově vázaných syndromů, jejichž elektro-klinické projevy jsou jasně definované (tzn. umožňují syndromologickou diagnózu), neodráží však specifický etiologický podklad. Stejně elektro-klinické charakteristiky tak může mít genetiky či neurometabolicky podmíněná epilepsie i epilepsie na podkladě fokální strukturální léze. Etiologická diagnostika je proto při plánování,

Obr. 4. Hemisferální asymetrie – pravostranné zpomalení a amplitudová atenuace (bdělost, longitudinální zapojení, devět měsíců věku)



Obr. 6. SPM-PET (analýza pomocí statistického parametrického mapování) – lokalizuje do oblasti léze



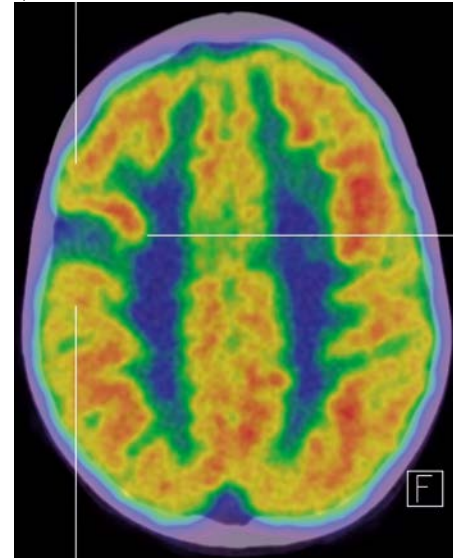
resp. zvažování epileptochirurgie zásadní, bohužel však často nesnadná, zejména v nejmladších věkových kategoriích. Hodnocení MR mozku novorozenců a kojenců vyžaduje velkou zkušenost neuroradiologa i speciální MR protokoly. I v případě kvalitního vyšetření a interpretace, jsou však některé, zejm. drobné malformace kortikálního vývoje nedetekovatelné a vyšetření je třeba opakovat v pozdějším věku (Eltze et al., 2005). Velkým diagnostickým přínosem jsou nové molekulárně-genetické metody (sekvenování nové generace a celoxomové sekvenování), které umožňují diagnostikovat řadu genetických, především časných epileptických encefalopatií, které zpravidla nejsou k epileptochirurgii s kurativním záměrem indikovány. Na našem pracovišti v současné době disponujeme mo-

lekulárně-genetickou analýzou více než 170 genů, asociovaných s různými typy epileptických encefalopatií, epilepsií, malformacemi kortikálního vývoje i neurometabolickými chorobami.

Nezralost CNS

Nezralost CNS je pravděpodobně příčinou toho, proč záchvatová semiologie, zvláště u nejmladších dětí, nemá takový přínos jako v dospělé epileptologii. I jednoznačná ložisková cerebrální léze může vyústit v epileptické spazmy, drop ataky, absence či generalizované konvulzivní záchvaty, vše bez zjevných klinických fokálních znaků a s generalizovaným EEG korelátem (Cross et al., 2016). Interiktální, bilaterálně synchronní EEG abnormalita také není výjimkou a neznamená, stejně jako v případě výše zmíněných typů

Obr. 5. FDG-PET mozku – hypometabolismus vpravo frontálně



záchvatů, absolutní kontraindikaci k resekční epileptochirurgii. Dalším důsledkem postupného vyzrávání CNS je i nezářka vídaný přechod jednoho elektro-klinického syndromu v jiný (např. Ohtaharuův syndrom, přecházející v syndrom Westův a následně Lennox-Gastautův), resp. rozvoj epileptické encefalopatie, charakterizovaný stagnací/regresem behaviorálně-mentálních dovedností a kontinuální či téměř kontinuální EEG abnormalitou.

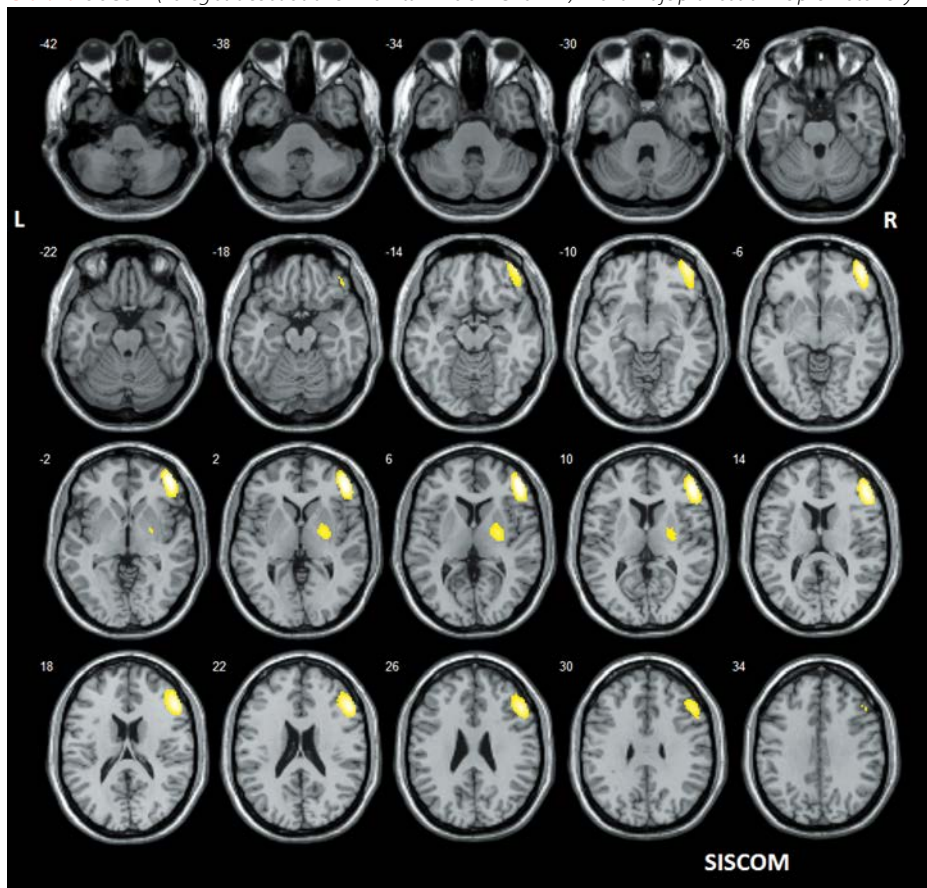
Potenciál funkční neuroplasticity

Zjednodušeně platí, že potenciál neuroplasticity je nejvyšší v raném dětství a klesá s věkem. Z klinické praxe např. víme, že časná (peripartální) neprogresivní destruktivní hemisferální léze nemusí znamenat závažnou řečovou dysfunkci v pozdějším věku. Studie u pacientů s Rasmussenovou encefalitou řečově dominantní hemisféry (tj. progresivní chorobou) pak ukazují na výrazně větší schopnost relokace řečových funkcí kontralaterálně u dětí s počátkem onemocnění do pěti let věku (Hertz-Pannier et al., 2002). To hraje zásadní roli při plánování diskonekčních výkonů. Relokace motorických funkcí je podstatně méně předvídatelná a častěji bývá neúplná.

Současné trendy a výsledky v dětské epileptochirurgii

Recentně publikované práce, mapující změny a trendy v dětské epileptochirurgii v posledních třech dekadách, shodně ukazují na celkově narůstající počet epileptochirurgických výkonů

Obr. 7. SISCOM (koregistrace subtrakčního iktálního SPECT s MRI) – lokalizuje pravostranně premotoricky



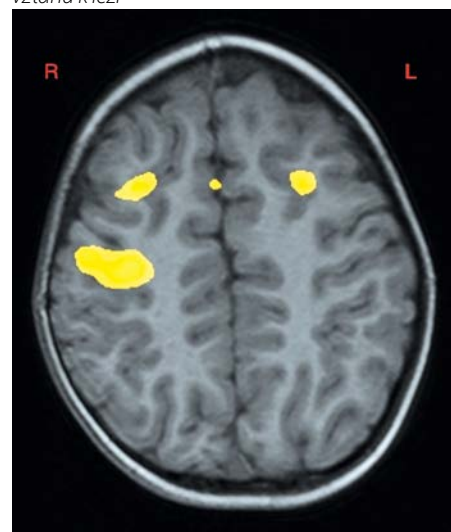
Tab. 1. Kritéria pro referování pacientů do dětských epileptologických center (převzato z Arzimanoglu et al. „A comprehensive epilepsy surgery program for children: State-of-the-art and future perspectives“ v knize *Pediatric Epilepsy Surgery*, 2016)

a. všechny dětské epilepsie, které nelze klasifikovat do žádného jasně definovaného elektro-klinického syndromu během šesti měsíců od jejich rozvoje (dětí mladší 18 měsíců by měly být referovány neodkladně)
b. všechny dětské epilepsie, které nejsou kompenzované po použití dvou antiepileptik a/nebo do tří měsíců od jejich rozvoje
c. všechny děti s MR-negativní epilepsií s uniformními fokálními záchvaty (s výjimkou definovaných idiopatických/genetických syndromů)
d. všechny děti s MR-detekovanou lézí (komplex tuberózní sklerózy, hamartomy, malformace kortikálního vývoje postihující jednu hemisféru, Sturge-Weberův syndrom, Rasmussenův syndrom, kortikální dysplazie a neurogliální tumory, „watershed“ léze, cévní malformace, postinfekční a posttraumatické léze)
e. děti s ESES nebo Landau-Kleffnerovým syndromem
f. epilepsie na podkladě předpokládaného, dosud nediagnostikovaného metabolického či geneticky podmíněného onemocnění

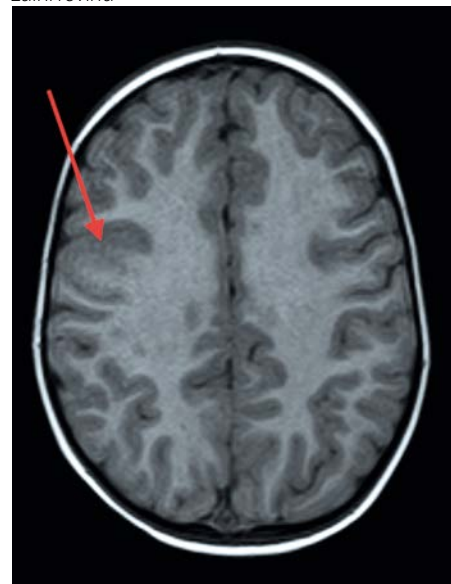
v mladších věkových kategoriích, proporcionální pokles temporálních resekcí a nárůst výkonů u pacientů s epilepsií na podkladě fokální kortikální dysplazie II. typu (FCD II) (Barba et al., 2017; Lamberink et al., 2015). Celkový nárůst je patrný

také v počtu funkčních vyšetření, která napomáhají k přesnější lokalizaci epileptogenní zóny a/nebo bližšímu stanovení míry rizika funkčního pooperačního deficitu (Kellermann et al., 2016). Etiologicky převažují malformace kortikálního vývoje nad glioneurálními tumory a hipokampální sklerózou (na rozdíl od dospělých pacientů, kde je pořadí přesně opačné). Počty jednotlivých chirurgických výkonů se liší centrum od centra, a jak již bylo výše naznačeno, mění se i jejich poměrné zastoupení v čase. Harvey ve své práci z r. 2008, shrnující statistiky z 20 center Evropy, Austrálie i USA (celkem 413 pacientů do 18 let věku), uvádí na prvním místě temporální resekce (23 %), na druhém místě frontální resekce (17 %) a na třetím místě shodně funkční hemisferektomie a vagovou stimulaci (16 %) (Harvey et al., 2008). Recentní multicentrická italská studie udává jako nejčtenější temporální resekce a diskonekční výkony (25,2 %), resp. extratemporální lezionektomie (24,3 %) (Barba et al., 2017). Lamberink a kol. pak uvádí jako nejčtenější lobární resekce (68 %, z toho 71 % temporálních) a hemisferektomie (27 %), přičemž poukazuje i na narůstající počet extratemporálních resekcí v posledních letech (Lamberink et al., 2015). Patrný je i nárůst resekcí výkonů u nelezionálních epilepsií (Jehi et al., 2015). Tento

Obr. 8. fMRI, „finger-tap“ paradigma – kortikální oblasti pro motoriku levé horní končetiny bez těsného vztahu k lézi

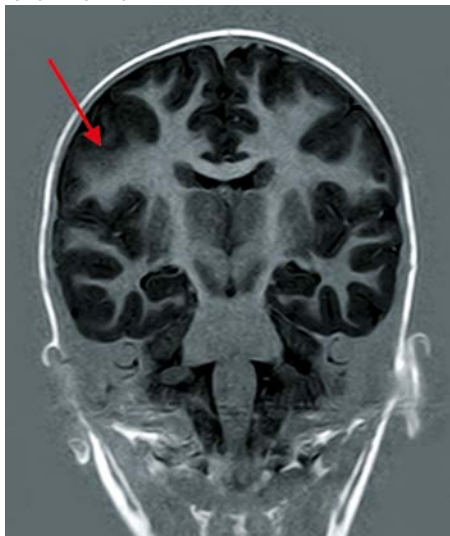


Obr. 9. MRI mozku, T1-vážené zobrazení, transverzální rovina



trend lze považovat za obecný a je nejspíše zapříčiněn technickým pokrokem v zobrazovacích a funkčních metodách, větší dostupností invazivního EEG monitorování a v neposlední řadě také „odvážnější“ strategii epileptologických center. Nejvýraznější tendencí v epileptochirurgii je však snaha o zkrácení doby trvání epilepsie před operačním zákrokem (tzv. časná epileptochirurgie) – ta je nezávislým prediktorem jak dosažení bezzáchvatovosti (Simasathien et al., 2013; Lamberink et al., 2015), tak i příznivého kognitivního vývoje (D'Argenzio et al., 2011). V tomto ohledu je zásadní spolupráce se všemi dětskými neurology, kteří mají pacienty s epilepsií v dispenzární péči, proto jsou uvedena i doporučená kritéria pro včasné odeslání pacientů do epileptologických center (tabulka 1).

Obr. 10. MRI mozku, true inversion recovery, koronární rovina



Zatímco etiologické spektrum a spektrum výkonů se v čase mění, účinnost epileptochirurgie je v posledních třech dekádách prakticky neměnná – jako Engel Ia je klasifikováno 73,6, resp. 74 % pacientů (Barba et al., 2017, resp. Lamberink et al., 2015), přičemž nejlepší prognózu mají obecně pacienti s LEAT, tj. pacienti s epilepsií na podkladě benigních glioneurálních tumorů, kteří dosahují dlouhodobé klinické remise v 80–90 % případů. Úspěšnost funkční hemisferektomie se pohybuje mezi 61–80 % (Baumgartner et al., 2017), přičemž při správné indikaci a načasování výkonu je většina pacientů následně samostatně chodících a mají reálnou šanci na další mentální vývoj. Snad právě pacienti s LEAT a pacienti indikovaní k hemisferektomii (pacienti s epilepsií, rozsáhlou hemisferální MR patologií a preexistující kontralaterální hemiparézou) profitují z časně epileptochirurgie nejvíce. Pro ilustraci je uveden vývoj EEG nálezu u pacienta s rozsáhlou destruktivní hemisferální lézí (obrázek 1), levostrannou hemiparézou a epileptickými spazmy před a po provedení úspěšné pravostranné funkční hemisferektomie – ukazuje přirozenou evoluci původně lateralizované EEG abnormality do prognosticky nepříznivého difuzního encefalopatického vzorce a jeho následnou pooperační sanaci (obrázky 2–4).

Dalším benefitem, zlepšujícím kognitivní status, může být i brzká redukce antiepileptik po úspěšné operaci (Skirrow et al., 2011), ke které se odvážíme typicky u pacientů s LEAT. Ilustrativní je příklad čtyřletého chlapce, operovaného pro farmakorezistentní lezionální epilepsii pravého frontálního laloku, který z redukce původní trojkombinace antiepileptik již šest měsíců po operaci jednoznačně profitoval. Z obrazové

přílohy jsou patrné mj. i benefity funkčních zobrazovacích metod, které v tomto případě umožnily bezpečnou operaci bez předchozí invazivní EEG monitorace (obrázky 5–8), a také záludnost interpretace MR nálezů (obrázky 9–10) – původně předpokládaná FCD II byla po histologickém zpracování klasifikována jako FCD IIIb, tj. dysembryoblastický neuroepiteliální tumor (DNET) asociovaný s FCD II.

Závěr

Moderní epileptochirurgie nabízí možnost pomoci většině pacientů s refrakterní epilepsií, a to i u dětí nejmladších věkových kategorií. Předpokladem úspěšnosti je nejen správný výběr pacienta a typu výkonu, ale i jeho načasování, což je v kontextu vývojového hlediska v dětském věku obzvláště důležité. Osud pacientů tak zdaleka nemají ve svých rukou jen specializovaná epileptologická centra, ale všichni ambulantní dětští neurologové, kteří zpravidla řídí první, velmi důležitá, terapeuticko-diagnostická rozhodnutí.

Poděkování doc. MUDr. Jarmile Skotákové, CSc., za poskytnutí MR snímků z archivu Kliniky dětské radiologie LF MU a FN Brno a všem kolegům z Centra pro epilepsie Brno.

LITERATURA

- Barba C, Specchio N, Guerrini R, Tassi L, De Masi S, Cardinale F, Pellacani S, De Palma L, Battaglia D, Tamburrini G, Diodato G, Freri E, Consales A, Nozza P, Zamponi N, Cesaroni E, Di Gennaro G, Esposito V, Giulioni M, Tinuper P, Colicchio G, Rocchi R, Rubboli G, Giordano F, Lo Russo G, Marras CE, Cosu M. Increasing volume and complexity of pediatric epilepsy surgery with stable seizure outcome between 2008 and 2014: A nationwide multicenter study. *Epilepsy and Behavior* 2017; 75: 151–157.
- Baumgartner JE, Blout JP, Blauwblomme T, Chandra PS. Technical descriptions of four hemispherectomy approaches: From the Pediatric Epilepsy Surgery Meeting at Gothenburg 2014. *Epilepsia* 2017; 58(Suppl. 1): 46–55.
- Brázdil M. Proměny epileptochirurgie ve 21. století. *Neurol. praxi* 2015; 16(2): 77–79.
- Carpay HA, Arts WF, Geerts AT, Stroink H, Brouwer OF, Boudewyn Peters AC, Van Donselaar CA. Epilepsy in childhood: an audit of clinical practice. *Arch Neurol* 1998; 55: 668–673.
- Cross JH, Arzimanoglou A, Kahane P, Holthausen H, Mathern G, Gaillard WD, Jayakar P. Epilepsy surgery in children: Time is critical. In *Pediatric Epilepsy Surgery*, John Libbey Eurotext 2016.
- Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wiesner HG, Guerrini R, Mathern GW. Proposed criteria for referral and evaluation of children with epilepsy for surgery: recommendations of the Subcommission of Pediatric Epilepsy

- Surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952–959.
- D'Argenzio LD, Colonnelli MCh, Harrison S, Jacques TS, Harkness W, Vargha-Khadem F, Scott RC, Cross JH. Cognitive outcome after extratemporal epilepsy surgery in childhood. *Epilepsia* 2011; 52(11): 1966–1972.
- Davidson S, Falconer MA. Outcome of surgery in 40 children with temporal-lobe epilepsy. *Lancet* 1975; 1: 1260–1263.
- Eltze C, Chong WK, Harding B, Cross JH. Focal cortical dysplasia in infants; some MRI lesions almost disappear with maturation of myelination. *Epilepsia* 2005; 46: 1988–1992.
- Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern GW. Seizure syndromes, etiologies and procedures in paediatric epilepsy: A 2004 International Survey. *Epilepsia* 2008; 49: 146–155.
- Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambagué I, Renaux-Kieffer V, Van de Moortele PF, Delalande O, Fohlen M, Brunelle F, Le Bihan D. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre and post surgery fMRI study. *Brain* 2002; 125: 361–372.
- Holland KD, Glauser TA. Response to carbamazepine in children with newly diagnosed partial onset epilepsy. *Neurology* 2007; 69(6): 596–599.
- Jehi L, Friedman D, Carlson Ch, Cascino G, Dewar S, Elger Ch, Engel J, Knowlton R, Kuzniecky R, McIntosh A, O'Brien TJ, Spencer D, Sperling MR, Worrel G, Bingaman B, Gonzales-Martinez J, Doyle W, French J. The evolution of epilepsy surgery between 1991 and 2011 in nine major epilepsy cen-

- ters across the United States, Germany, and Australia. *Epilepsie* 2015; 56(10): 1526–1533.
- Kellermann TS, Wagner JL, Smith G, Karia S, Eskandari R. Surgical Management of Pediatric Epilepsy: Decision-Making and Outcomes. *Pediatr Neurol* 2016; 64: 21–31.
- Krynaur RA. Infantile hemiplegia treated by removal on one cerebral hemisphere. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1950; 13: 243–267.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069–1077.
- Lamberink HJ, Boshuisen K, Van Rijen PC, Gosselaar PH, Braun KPJ. Changing profiles of pediatric epilepsy surgery candidates over time: A nationwide single-center experience from 1990 to 2011. *Epilepsia* 2015; 56(5): 717–725.
- McKenzie K. The present status of patients who had the right cerebral hemisphere removed. *JAMA* 1938; 111: 168–183.
- Simasathien T, Najm I, Gupta A, Jehi L, Vadera S, Bingaman W. Improved Outcomes with Earlier Surgery for Intractable Frontal Lobe Epilepsy. *Ann Neurol* 2013; 73(5): 646–654.
- Skirrow C, Cross JH, Cormack F, Harkness W, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. Long-term outcome after temporal lobe surgery in childhood; Intellectual gains are correlated with brain volume changes. *Neurology* 2011; 76: 1330–1337.