

Kognition und funktionelle Reorganisation bei Kindern mit Rolando-Epilepsie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Würde einer Doktorin der Philosophie

vorgelegt der

Fakultät für Psychologie

der Universität Basel



von

Nadine Oser

aus Riehen Basel-Stadt

Basel, 2014

Genehmigt von der Fakultät für Psychologie
auf Antrag von

PD Dr. Iris-Katharina Penner und Prof. Dr. Peter Weber

Basel, den 25.09.2013

Dekan



„**17** Und einer aus der Volksmenge antwortete ihm: Lehrer, ich habe meinen Sohn zu dir gebracht, der einen stummen Geist hat; **18** und wo immer er ihn ergreift, reisst er ihn, und er schäumt und knirscht mit seinen Zähnen, und er magert ab. Und ich sprach zu deinen Jüngern, dass sie ihn austreiben möchten, und sie vermochten es nicht. **20** Und sie brachten ihn zu ihm. Und als er ihn sah, zerrte ihn alsbald der Geist; und er fiel zur Erde und wälzte sich schäumend. **21** Und er fragte seinen Vater: Wie lange Zeit ist es, dass ihm dies geschehen ist? Er aber sprach: **22** Von Kindheit an; und oftmals hat er ihn sogar ins Feuer geworfen und ins Wasser, auf dass er ihn umbrächte; aber wenn du etwas kannst, so erbarme dich unser und hilf uns!“

Markus, 9: 17-22

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	7
Einleitung	8
Rolando-Epilepsie	8
Ätiologie und Pathogenese	9
Klinische Diagnosekriterien	9
Behandlung	12
Neuropsychologische Defizite	13
Sprache	14
Lernen und Gedächtnis	15
Aufmerksamkeit	16
Verhalten	16
Motorik	17
Aspekte bildgebender Verfahren und verwendeter Methoden	18
Elektroenzephalogramm (EEG)	18
Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	21
Reorganisation	24
Default mode Netzwerk (DMN)	25
Zusammenfassung der Studie 1:	27
Hintergrund	27
Methoden	27
Resultate	28
Diskussion	29
Zusammenfassung der Studie 2:	30
Hintergrund	30
Methoden	30
Resultate	30
Diskussion	32

Zusammenfassung der Studie 3:	34
Hintergrund	34
Methoden	35
Resultate	35
Diskussion	36
Fazit	38
Acknowledgements	40
Referenzen	41
Anhang	50
Erklärung zu Plagiaten	53

Anhang A: Studie 1

Datta, A. N.*, Oser, N.*, Bauder, F., Maier, O., Martin, F., Ramelli, G. P., Steinlin, M., Weber, P.*, Penner, I. K.* (2013). Cognitive impairment and cortical reorganisation in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS). *Epilepsia*, 54(3), 487-94.

Anhang B: Studie 2

Datta, A. N., Oser N., Ramelli G. P., Lantz G., Penner I. K., Weber P. (2013). BECTS evolving to Landau-Kleffner Syndrome and subsequent recovery: A longitudinal case study with fMRI, Source EEG and neuropsychology. *Epilepsy & Behavior*, 27(1), 107-14.

Anhang C: Studie 3

Oser, N., Hubacher, M., Specht, K., Datta, A. N., Weber, P., Penner, I. K. (2013). Default mode network alterations during language task performance in children with benign epilepsy with centrottemporal spikes (BECTS). *Epilepsy & Behavior*, 33, 12-17.

Zusammenfassung

Die Rolando-Epilepsie (RE) oder benigne Epilepsie mit zentro-temporalen Spikes (BECTS) ist mit ihrer hohen Prävalenz eine der häufigsten kindlichen fokalen idiopathischen Epilepsien. Trotz ihrer Benignität hinsichtlich des Verlaufs, können kognitive Defizite auftreten, die mit der Funktionsstörung der fokalen epileptischen Entladungen in direktem Zusammenhang zu stehen scheinen und letztlich Reorganisationsprozesse auslösen können. Im ersten Teil wird auf die RE im Allgemeinen eingegangen. In einem weiteren Teil werden die neuropsychologischen Aspekte von Patienten mit einer RE diskutiert und in einem dritten Teil werden Einblicke in die Reorganisationsfähigkeit des Gehirns mithilfe bildgebender Verfahren aufgezeigt. Zuletzt wird mit drei publizierten Artikeln, die aus einer in Basel durchgeführten Studie hervorgegangen sind, nochmals auf diese Themen Bezug genommen. Im ersten Artikel wird die kognitive Funktionsfähigkeit von Kindern mit RE mit derer gesunder Kontrollkinder verglichen und mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) aufgezeigt, wie sprachliche Defizite mithilfe einer Reorganisation behoben werden können. Eine zweite Studie berichtet longitudinal von einem Einzelfall, der durch atypische Rolando-Symptome als Landau-Kleffner-Syndrom (LKS) diagnostiziert wurde. Diese Studie erscheint vor dem Hintergrund interessant, dass eine solche Diagnose sehr selten vorkommt und klinisch einen schwerwiegenderen Verlauf zeigt als die klassische RE, jedoch aus ihr hervorgehen kann und damit zum selben Krankheitsspektrum zu zählen ist. In der letzten Studie wird auf ein relativ neues Thema eingegangen, das sogenannte „Default mode network“ (DMN), welches bei verschiedenen neurologischen sowie psychiatrischen Erkrankungen untersucht worden ist. Das DMN wird bei unterschiedlichsten Störungen als verändert bezeichnet, was wiederum einen Einfluss auf die Kognition der Patienten hat. Diese Arbeit soll insgesamt einen vertieften Einblick in die derzeitige neuropsychologische und bildgebende Forschung bei Kindern mit RE geben.

Einleitung

Rolando-Epilepsie

Die Bezeichnung RE geht auf den Anatomen Luigi Rolando zurück (1773-1831), nach welchem der Gyrus präzentralis als Rolando-Region bezeichnet wurde. Die RE wird auch als „gutartige Epilepsie im Kindesalter mit zentrottemporalen Spitzen im Elektroenzephalogramm (EEG)“ bezeichnet und ist die häufigste idiopathische fokale Epilepsie im Kindesalter. Sie ist altersabhängig und betrifft Kinder zwischen drei und 13 Jahren, mit einer Häufung um das neunte Lebensjahr, wobei das männliche Geschlecht etwas häufiger betroffen ist als das weibliche (6:4) (Neri et al., 2012).

Die Klassifikation nach ICD-10 lautet:

„G40.0

- Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen
 - Gutartige Epilepsie im Kindesalter mit zentrottemporalen Spikes im EEG“.
- (www.icd10.ch)

Sie wird als benigne erachtet, da in der Bildgebung keine Hirnläsionen nachzuweisen sind, die Medikation meist gut vertragen wird, die Anfälle selten und nicht in heftiger Form in Erscheinung treten und meist eine Remission um die Adoleszenz herum eintritt. Die Intelligenz verhält sich bei der RE im Normbereich, allerdings leiden die Patienten zum Teil unter kognitiven Defiziten in unterschiedlichen Bereichen, am häufigsten wird von sprachlichen Dysfunktionen und Lernstörungen berichtet (Overvlieth et al., 2011; Lillywhite et al., 2009; Riva et al., 2007; Pinton, et al., 2006; Monjauze et al., 2005). Daher wird diskutiert, ob der Begriff der Benignität nur auf die Anfälle zutrifft, die selten auftreten und sich „auswachsen“ also sistieren, jedoch nicht auf die kognitiven Defizite, da diese zum Teil auch nach Remission bestehen bleiben. Man geht davon aus, dass die Hirnreifung vor allem bei Kindern mit frühem Erstmanifestationsalter durch die iktale aber auch interiktale epileptogene Aktivität gestört wird, was die Myelinisierung und die Synapsenbildung beeinträchtigen kann (Neri et al., 2012) und somit zu einer verzögerten Hirnentwicklung und zu bleibenden kognitiven Beeinträchtigungen führen kann.

Ätiologie und Pathogenese

Der Begriff der idiopathischen Epilepsie (vom Altgriechischen *idios* „eigen“ sowie *páthos* „leiden“) beschreibt die Erkrankung ätiologisch als „ohne fassbare Ursache“. Heutzutage geht man von einer genetischen Disposition aus, da die RE familiär gehäuft auftritt. Etwa 15% der Geschwister (und häufig auch die Eltern) von Patienten mit RE zeigen ebenfalls rolandotypische Entladungen im Elektroenzephalogramm (EEG), jedoch ohne klinische Manifestation, respektive ohne jemals einen Anfall gehabt zu haben (Heijbel et al., 2007). Als Ursache wird eine hereditäre Entwicklungsstörung angenommen (Doose et al., 1989), welche die Hirnreifung beeinflusst und die RE bei vorhandener Prädisposition auslöst. Neuerdings werden die Epilepsien nicht mehr als idiopathisch, symptomatisch (morphologisch strukturelles Korrelat nachweisbar) oder kryptogen (Läsion ist zu vermuteten, aber nicht darstellbar) klassifiziert, sondern als entweder genetisch, strukturell-metabolisch oder unbekannt, wobei die RE dann als unbekannt klassifiziert wird, da die genetische Ursache noch nicht definitiv bestätigt werden konnte (Kröll-Seger, J., 2011).

Klinische Diagnosekriterien

Um eine RE zu diagnostizieren, müssen folgende klinische Kriterien erfüllt sein:

- Zentrotemporale Spikes oder sharp waves mit normaler Hintergrundaktivität, welche in der Somnolenz vermehrt auftreten
- Sensomotorische Anfälle (meist nächtlich) mit oder ohne sekundäre Generalisation mit gutturalen Geräuschen und Zuckungen eines Mundwinkels oder einer Hand
- Alter bei Erstmanifestation zwischen 3 und 13 Jahren
- Keine Läsionen in der Bildgebung feststellbar

Die neurologische Entwicklung bleibt normal, es sind keine anderen neurologischen Störungen vorhanden (Ay et al., 2009) und die Remission tritt vor dem 16. Lebensjahr ein.

Im EEG zeigen sich so genannte „Spitzen“ oder „steile Wellen“, im Englischen „spikes“ und „sharp-waves“. Sie sind hochamplitudig und treten vor normaler Hintergrundaktivität auf. Es treten sowohl unilaterale als auch bilaterale Foci auf. Ein wichtiges Merkmal ist die durch den Schlaf getriggerte Entladungsaktivierung. Meist treten die Anfälle im Non-REM-Schlafstadium N1, N2 oder N3, aber nicht im REM-Schlaf (Traumschlaf) auf. Wie in den folgenden Abbildungen zu sehen ist, werden diese Spitzen durch den Schlaf getriggert (Abb. 2) und erscheinen dann im EEG gehäuft im Vergleich zum EEG in wachem Zustand (Abb. 1).

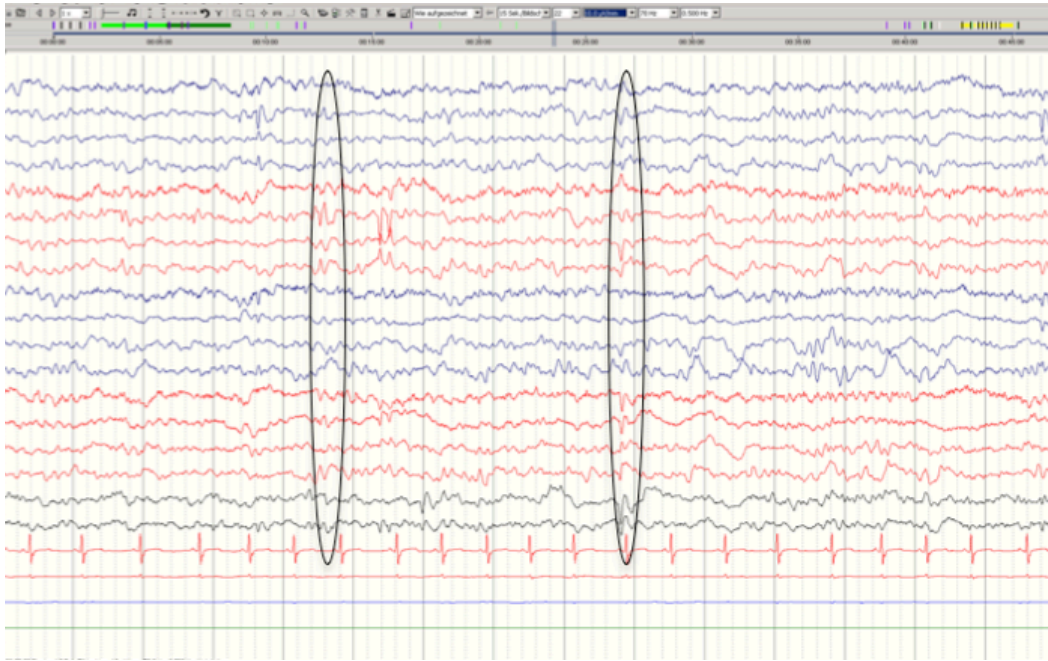


Abbildung 1. EEG Ableitung eines Patienten in wachem Zustand. Es sind vereinzelte Spitzen zu sehen, wobei sich hauptsächlich ein linksseitiger Fokus präsentiert (rote Linien). Vereinzelt zeigt sich auch eine leichte rechtsseitige epileptogene Aktivität (blaue Linien).

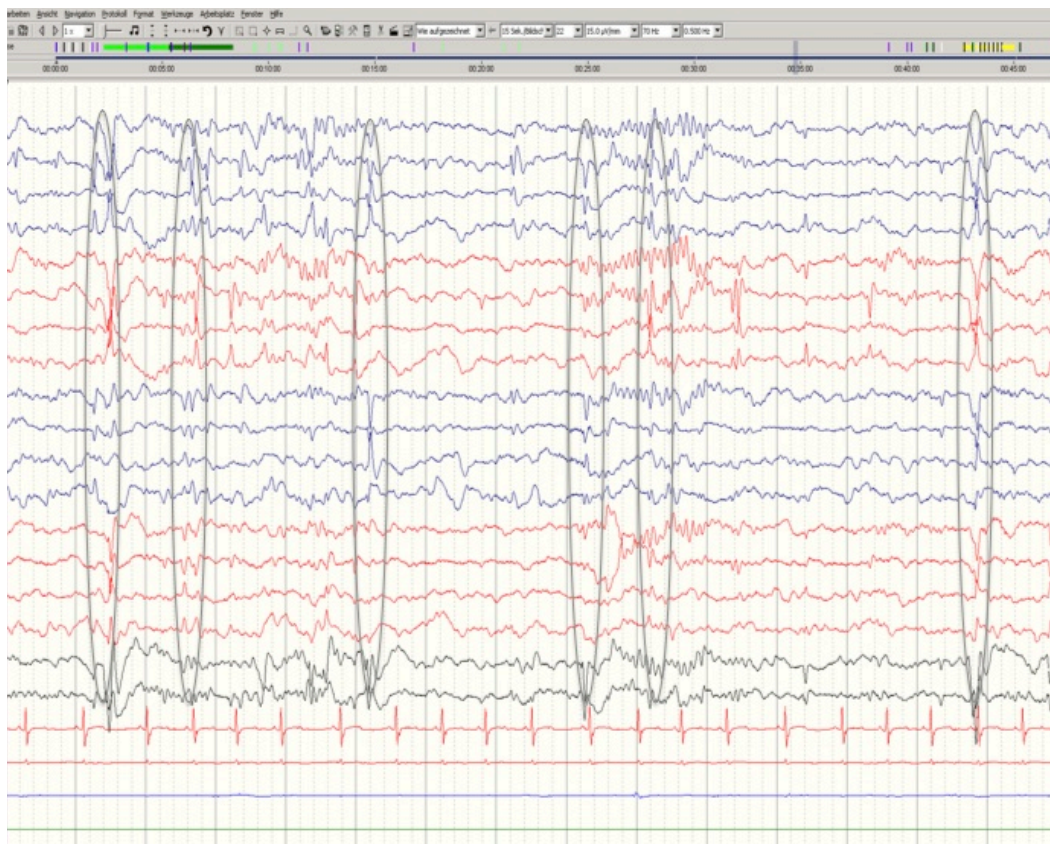


Abbildung 2. EEG Ableitung desselben Patienten wie in Abb. 1 im Leichtschlaf (Non-Rem-Schlafstadium N2). Es lässt sich deutlich erkennen, dass die epileptogene Aktivität im Schlaf erhöht ist und sich vermehrt Spitzen zeigen.

Bei einer RE liegt der Fokus in der zentrotemporalen Region um die rolandische Fissur, auch Zentralfurche genannt, welche an den prä- und postzentralen Gyrus grenzt (Abb. 3). Diese wichtige Region trennt den frontalen Lappen mit dem primärmotorischen Kortex, der die Willkürmotorik steuert, vom parietalen Kortex mit dem primären somatosensorischen Kortex, der für die Körperempfindungen zuständig ist. Die Kernsymptomatik eines Anfalles liegt daher stark im sensomotorischen Bereich, beginnend mit Parästhesien (Kribbeln, pelzigem- oder Taubheitsgefühl einer Gesichtshälfte) und tonischen und/oder klonischen Zuckungen der Gesichtshälfte, Mundwinkel und Schlundmuskulatur. Diese hemifazialen Symptome können auf den ipsilateralen Arm oder gar in einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall übergehen. Des Weiteren treten häufig Hypersalivation und Dysphasie (expressiv oder rezeptiv) auf (Blom et al., 2007; Tettenborn et al., 2012). Die rolandische Region umfasst aber auch Teile der sylvischen Fissur, die Verbindungen sprachlicher Areale umfasst. Anfallstypisch sind daher auch Lautstörungen wie Dyslalie, gutturale Geräusche oder eine motorische Aphasie.

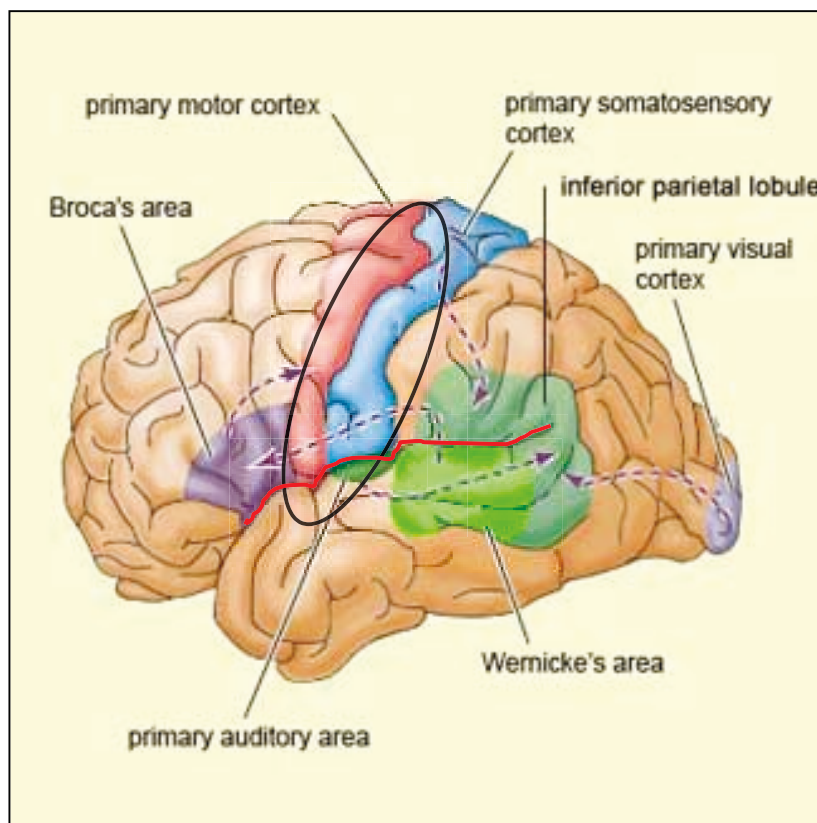


Abbildung 3. Die rolandische Region (schwarzer Kreis) beinhaltet Teile der sylvischen Fissur (rote Linie), des primär motorischen Kortex und des primären somatosensorischen Kortex und ist daher wichtiges Grenzgebiet unterschiedlichster kognitiver Funktionen, in erster Linie aber der Sprache.

Nach einem Anfall können kurzzeitig reversible Halbseitenlähmungen auftreten. Die Anfälle sind eher von kurzer Dauer, etwa 1-3 Minuten. Die meisten der betroffenen Kinder erleben weniger als 10 Anfälle und etwa ein Drittel der Patienten kann sich danach nicht mehr an den Anfall erinnern.

Atypische Phänomene im klinischen Erscheinungsbild können aber auf einen ungünstigen Verlauf hinweisen. Eine atypische RE kann in ein Landau-Kleffner-Syndrom (LKS) übergehen, welches typischerweise mit einer isolierten Sprachregression, im Speziellen einer verbalen Agnosie bei bilateraler Dauerentladung im EEG einhergeht. Eine Dauerentladung im Schlaf von über 50-85% mit einer globalen kognitiven Regression wird als Continuous Spike-Waves during sleep (CSWS) Syndrom definiert. Die Übergänge zu diesen eher seltenen Syndromen (Prävalenz: 0,2%) sind fließend, es könnte sich um das gleiche Krankheitsbild mit verschiedenen Ausprägungen handeln, welche sich auf einem Kontinuum befinden (Wohlrab et al., 2010). Die Grundsymptomatik der Syndrome manifestiert sich zu Beginn ähnlich und erst im Verlauf der Erkrankung kristallisiert sich die Ausprägung heraus. Es wird oft beobachtet, dass erst die Diagnose der RE vergeben wird und zu einem späteren Zeitpunkt festgestellt wird, dass sich die Symptomatik zum Beispiel zu einem LKS erstreckt, wenn die zuvor erworbene Sprachfähigkeit eine Regression zeigt. Einen erweiterten Einblick in die Symptomatik des LKS gibt Artikel 2 im Anhang, welcher anhand eines Einzelfalles die Gradwanderung zwischen den Diagnosen beschreibt und deren klinische Implikation für Behandlung und Verlauf aufzeigt (Datta et al., 2013).

Behandlung

Aufgrund der Gutartigkeit der Verläufe müssen nicht alle Patienten mit RE medikamentös behandelt werden. Kinder mit wenig epileptogener Aktivität im EEG und / oder wenigen Anfällen, welche nachts auftreten und nicht beeinträchtigend sind, werden nicht behandelt. Treten mehr als 2 Anfälle innerhalb von 6 Monaten auf, wird meist eine Medikation verabreicht. In der Schweiz und Deutschland ist Sultiam das Mittel der Wahl, alternativ kann auch Valproinsäure verabreicht werden. Eine medikamentöse Therapie kann in kurzer Zeit zu Anfallsfreiheit und einem klinisch bereinigten EEG führen. Obwohl bei den Antiepileptika Nebenwirkungen immer möglich sind, werden sie in der Regel gut vertragen.

Neuropsychologische Defizite

Im Vergleich zu den symptomatischen Epilepsien, bei denen Hirnleistungsstörungen auch aufgrund der morphologischen Veränderung des Gehirns resultieren, sind kognitive Defizite idiopathischer Epilepsien direkt mit der epileptischen Aktivität assoziiert. Die Epilepsie selbst scheint eine spezifische Rolle zu spielen bei der Entstehung kognitiver Defizite, wobei die Defizite direkt mit der umschriebenen Funktionsstörung in Zusammenhang gebracht werden können (Piccirelli et al., 1994; Helmstaedter, 2000).

Neuropsychologisch relevant ist daher die Lokalisation und Frequenz epileptogener Aktivität iktal wie auch interiktal. Sie scheinen wichtige prognostische Parameter zu sein für den Schweregrad der kognitiven Entwicklungsbeeinträchtigung und die Art der neuropsychologischen Defizite. Während eine vorwiegend linksseitige epileptogene Aktivität eher zu sprachlichen Defiziten führt, steht bei rechtshemisphärischen Spitzen die Problematik nonverbaler Aufgaben im Vordergrund wie zum Beispiel das räumliche (Arbeits-)Gedächtnis (Piccirilli et al., 1994; Binnie et al., 1992; Binnie et al., 1987; D'Alessandro et al., 1990).

Zudem scheint das Alter bei Erstmanifestation von grosser Bedeutung zu sein, da es für die verschiedenen kognitiven Domänen Lernfenster oder „sensible Phasen“ gibt, in denen Informationen mit grösserer Sensibilität aufgenommen werden können und die Kinder empfänglicher für spezifische Stimuli und Einflüsse sind, als in späteren Phasen (Kotulak 1998, s.23). Da die Sprachentwicklung in den ersten 7 Jahren erfolgt (Lenneberg, 1967), könnte die epileptogene Aktivität diese sensible Phase stören und auch verhindern, dass sprachliche Defizite abgebaut werden können, wenn die Remission in der Adoleszenz erfolgt. Neri et al., (2012) konnte zeigen, dass die Kinder mit Erstmanifestation vor dem 5. Lebensjahr eher an sprachlichen Defiziten leiden als Kinder mit späterem Onset.

Die Mechanismen der Entstehung der Entwicklungsprobleme sind aber noch weitgehend unklar. Man nimmt an, dass die epileptogene neuronale Aktivität während einer kritischen Phase der Gehirnentwicklung abnorme synaptische Verbindungen schafft, welche die neuropsychologischen Defizite erklären könnten (Deonna et al., 2004). Eine frühe und anhaltende epileptogene Aktivität kann in einem sich entwickelnden neuronalen Netzwerk permanente Dysfunktion induzieren, welches eine abnorme Konnektivität involvierter Strukturen verursacht, spezifisch wenn dies zu einem Zeitpunkt geschieht, wo aktives Lernen und synaptische Stabilisation stattfinden. 2004 wurde von Huber und Kollegen die Homöostase-Hypothese vorgestellt. Sie schreibt dem Non-REM-Schlaf eine wesentliche Rolle für Lernprozesse zu, da die Deltawellenaktivität (langsame Wellen) im Non-REM-Schlaf (EEG-Aktivität unter 4.5 Hz) für die Erhaltung kortikaler Verbindungen und Synapsen verantwortlich

ist. Durch die erhöhte epileptogene neuronale Aktivität im Schlaf kann aber diese Effizienzsteigerung der Signalübertragung nicht stattfinden und die schlafabhängige Leistungssteigerung, die sogenannte Regenerierung bleibt aus (Huber et al., 2004; Huber et al., 2009).

Da bei der RE der Fokus zentrotemporal lokalisiert ist und einen fokalen Ausgang nimmt, sind die Hirnleistungsstörungen auf die Funktionen dieser Region beschränkt. Obwohl die Intelligenz bei der RE als nicht beeinträchtigt gilt, berichten diverse Studien von neuropsychologischen Teilleistungs-Defiziten. Im Wesentlichen werden auffällige Verhaltensweisen, Schulschwierigkeiten und Lernprobleme, feinmotorische- und visuomotorischer Koordination, sprachliche-, Aufmerksamkeits- und Gedächtnis-Defizite genannt, sowie Probleme in der Exekution und der kognitiven Flexibilität. Im Folgenden wird auf die wesentlichen Leistungsstörungen eingegangen. Neben der Lokalisation und Ausbreitung der Foci sind auch Variablen wie Medikation, Alter bei Erkrankungsbeginn, Schweregrad und Dauer der Epilepsie zu beachten. Da in der Literatur von uneinheitlichen Resultaten bezüglich dieser Variablen berichtet wird und die RE mit Zeichen kortikaler Hyperexzitabilität einhergeht, wonach Spike-Rate, Fokussseite und Lokalisation variieren können, wird im folgenden Abschnitt nicht darauf eingegangen (Jurkeviciene et al., 2012; Neri et al., 2012; Piccinelli et al., 2008; Fonseca et al., 2007; Piccirilli et al., 1994; Datta et al., 2013).

Sprache

Am häufigsten wurde in der Literatur von sprachlichen Defiziten jeglicher Art bei Kindern mit RE berichtet. Lese- und Schreibschwäche, verzögerte Sprachentwicklung, semantische und phonematische Leistungsdefizite in verschiedenen neuropsychologischen Tests, Probleme bei der Satzgenerierung, der Grammatik, der Wortflüssigkeit, dem Verständnis, beim Benennen und Buchstabieren wurden beschrieben (Papavasiliou et al., 2005; Northcott et al., 2007; Clarke et al., 2007; Nicolai et al., 2006; Ebus et al., 2011; Monjauze et al., 2005; Vinayan et al., 2005; Overvliet et al., 2011; Verrotti, et al., 2011; Goldberg-Stern et al., 2010; Baglietto et al., 2001; D'Alessandro et al., 1990; Riva et al., 2007).

Wenige Studien haben aber bisher die hemisphärische Lateralisierung von Spracharealen bei Kindern mit RE untersucht. Wie man von Studien an gesunden Probanden weiss, sind die sprachlichen Areale mehrheitlich linkshemisphärisch organisiert. Piccirilli et al. konnte bereits im Jahr 1988 mit Hilfe der dual-task Prozedur zeigen, dass eine bihemisphärische Repräsentation bei einigen Kindern mit RE vorkommt. Seither wurden ein paar wenige Studien veröffentlicht, die mit den Methoden des Dual-Task, dem dichotischen Hörtest oder den

Ereignis-korrelierten Potentialen zu ähnlichen Resultaten kamen (Bulgheroni et al., 2008; Bedoin et al., 2011; Metz-Lutz et al., 1999; Lundberg et al., 2005). Sogar Jugendliche und Erwachsene in Remission zeigen diese bilaterale Repräsentation der Sprachareale und behalten somit eine atypische Hemisphärenlateralisierung mit einhergehender defizitärer behavioraler Leistung (Monjauze et al., 2011; Hommet et al., 2001).

Die einzige uns bekannte Studie, welche die Sprachorganisation mittels bildgebender Verfahren (fMRT) überprüft und die behaviorale Leistung mit einer neuropsychologischen Testung erfasst hat, wurde von der Australischen Gruppe um Lillywhite (2009) publiziert. Die Resultate ergaben bei den Patienten mit RE eine weniger linkshemisphärisch lateralisierte anterior inferiore Sprachregion (Broca-Areal) im fMRT während einer Verb-generierungs-Aufgabe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch in der neuropsychologischen Testung zeigten die Patienten eine verminderte Performanz in der Satz-Produktions-Aufgabe, was die atypische Reorganisation und somit die defizitäre Integrität des anterior inferioren Sprachareals unterstreicht.

Lernen und Gedächtnis

Da die Temporalregion mit limbischen Strukturen assoziiert ist (Amygdala, Hippokampus, Parahippokampus), sind zum Teil auch gedächtnisbildende Prozesse wie das visuelle, räumliche und verbale Kurz- und Langzeitgedächtnis betroffen. So berichten Weglage und Kollegen (1997) von Defiziten des räumlichen Kurzzeitgedächtnisses. Auch Völkl-Kernstock et al. (2006) berichten von signifikant schlechteren Werten in der räumlichen Wahrnehmung und dem räumlichen Gedächtnis im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nortcott et al. (2005) berichten über Defizite in allen drei Gedächtnis-Subdomänen (verbal, visuell, gesamt) des Wide Range Assessment of Memory and Learning (WRAML), was sie in einer weiteren Studie replizieren konnten (Northcott et al., 2007). Substanzielle Unterschiede im visuellen Gedächtnis zwischen Kindern mit RE und der Kontrollgruppe fanden auch Vintan und Kollegen (2012) mittels einer computerisierten Testbatterie. In einer Studie von Vago und Kollegen (2008) wurde gezeigt, dass vor allem Kinder mit RE unter 10 Jahren eine limitierte Fähigkeit haben, verbale Information semantisch zu organisieren, um den Abruf zu vereinfachen, und Schwierigkeiten bei ihrer verbalen Lernstrategie zeigen. Auch die Resultate der Studie von Staden et al. (1998) zeigten eine defizitäre verbale Lernfähigkeit, wobei der unmittelbare und verzögerte Abruf intakt blieben.

Aufmerksamkeit

Im Zusammenhang mit der RE wird von einer erhöhten Komorbidität mit dem Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) berichtet. Umgekehrt wurde auch beobachtet, dass Kinder mit ADHS öfter rolandische Spitzen im EEG aufweisen als gesunde Kinder und dass diese rolandische Aktivität die Impulsivität der Patienten zu erhöhen scheint (Holtmann et al., 2003). Ob und wie die beiden Syndrome zusammenhängen, ist bisher noch nicht bekannt. Fest steht, dass sie sich in einigen klinischen Eigenschaften ähnlich sind: Sie beginnen in der frühen Kindheit, Jungen sind öfter betroffen als Mädchen, des Weiteren zeigen beide Patientengruppen ähnliche neuropsychologische Muster und einige Patienten mit ADHS zeigen in der Pubertät eine Remission. Zu beachten ist aber, dass sich die Kernproblematik eines ADHS weitaus komplexer gestaltet, weswegen im Folgenden bei der RE von Aufmerksamkeitsdefiziten gesprochen wird. Nach dem Modell von Posner und Petersen (1990) sind das: 1) Alertness oder Vigilanz 2) Orientierung und 3) exekutive Aufmerksamkeit.

Studien zur Aufmerksamkeit bei RE sind in ihren Resultaten widersprüchlich. Es wurden unterschiedliche Instrumente zur Erfassung verschiedener Aufmerksamkeits-Domänen verwendet. Während einige Studien keine signifikanten Defizite zeigen konnten (Deonna, et al., 2000; Northcott, et al., 2005; Pinton et al., 2006; Hommet et al., 2001), fanden andere signifikante Resultate. So berichten Chevalier et al. (2000) in ihrer Studie über eine vermehrte Fehlerzahl während der Stroop-Aufgabe, was darauf hindeutet, dass Kinder mit RE Schwierigkeiten in der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit sowie bei der Inhibition haben. Des Weiteren fanden verschiedene Autoren Defizite in der Alertness, der Orientierung und dem exekutiven System (Weglage et al., 1997; Gündüz et al., 1999; Piccirilli et al., 1994). In einer longitudinalen Studie von Baglietto et al. (2001) waren Kinder mit RE in der Baseline-Untersuchung signifikant schlechter in allen Aufmerksamkeits-Systemen, wohingegen nach spontaner oder medikamentös induzierter Spike-Suppression keine Defizite mehr zu verzeichnen waren. Ebenso fanden D'Alessandro et al. (1990) bei der Erstuntersuchung signifikant schlechtere Leistungen in allen Aufmerksamkeitsbereichen im Vergleich zur Kontrollgruppe, die sich aber nach der Remission nicht mehr zeigten.

Verhalten

Kinder mit RE zeigen vereinzelt auch leichte Verhaltensauffälligkeiten, die meist anhand von Fragebögen überprüft wurden. Erziehungsprobleme wurden in 52% der untersuchten Kinder über ein standardisiertes Interview mit den Eltern ermittelt (Vinayan et al., 2005). Ebenso fanden Yung et al. (2000) in 31% der Kinder Verhaltensauffälligkeiten, die sich in hyperaktivem,

aggressivem oder oppositionellem Verhalten äusserten. Auf dem Connor's Elternfragebogen wurden vermehrt psychosomatische Beschwerden und Lernprobleme angegeben, während die Subdomänen „Angst“ und „Probleme im Verhalten / Benehmen“ seltener genannt wurden. Insgesamt lagen die Werte des Connor's Fragebogens allesamt in der Norm (Gordani et al., 2006). In einer kürzlich erschienenen Studie wurden eine geringere akademische Performanz, soziale Fähigkeiten und weniger effiziente Lernstrategien gefunden (Miziara et al., 2012).

Motorik

Wenige Studien haben sich umfänglich mit der Motorik bei Kindern mit RE beschäftigt. Die Studie von Gündüz et al. (1999) hat jedoch den Fokus neben einer detaillierten neuropsychologischen Testung auch auf die Neuromotorik gesetzt, allerdings mit einigen methodischen Limitationen. Die Ergebnisse suggerieren aber dennoch motorische Schwierigkeiten bei 75% der Kinder und bei 45% eine Dyspraxie. Interessante Ergebnisse zeigt auch die Studie von Heijbel et al. (2007), welche ausschliesslich Defizite der visuomotorischen Koordination gefunden haben (Bender's Test), aber keine Unterschiede im Verhalten, der Intelligenz oder der schulischen Leistung zur gesunden Kontrollgruppe. Auch Baglietto et al. (2001) konnten visuomotorische Koordinationsdefizite finden, die sich aber nach der Remission nicht mehr zeigten.

Aspekte bildgebender Verfahren und verwendeter Methoden

In der Klinik wird regelmässig ein EEG abgeleitet, welches bei Kindern mit Rolando-Epilepsie meist unter Schlafentzug durchgeführt wird, welches die charakteristische Aktivierung der epileptischen Aktivität beim Einschlafen und im Leichtschlaf aufzeigt. Um eine eindeutige Diagnose stellen zu können, wird zu Beginn der Erkrankung ein Standard-, meist aber ein Schlafentzugs-EEG durchgeführt. Während der jährlichen Kontrollen dienen sie dazu, den Benefit der Medikation darzustellen oder die Frequenz der interiktalen Spikes zu überprüfen und somit den Verlauf der Erkrankung zu dokumentieren. Meist wird während der Adoleszenz durch ein letztes EEG die Remission festgestellt.

Neben den Möglichkeiten, anatomische Areale strukturell mittels CT oder MRT zu untersuchen, gibt es verschiedene Verfahren zur funktionellen Bildgebung (z.B. PET, SPECT, MEG, EEG, fMRT), welche kognitive Verarbeitungsprozesse kortikaler sowie subkortikaler Strukturen erfassen und darstellen können. In der Klinik wird bei Kindern mit RE ein MRT durchgeführt, um differentialdiagnostisch auszuschliessen, dass die epileptogene Aktivität nicht durch eine andere neurologische Ursache (z.B. Tumorgewebe) ausgelöst wird. Alleiniger Gegenstand der Forschung bleibt es, neuronale Netzwerke und deren Funktionalität mittels der non-invasiven Methode des fMRTs aufzuzeigen und somit Unterschiede in der kognitiven Verarbeitung zur gesunden Population zu finden.

Elektroenzephalogramm (EEG)

Das EEG ist, wie bereits erwähnt, für Diagnosestellung und Verlaufsüberprüfung von Epilepsien ein wichtiges Instrument. Es zeigt mit guter zeitlicher Auflösung die Hirnstromkurve und somit die Impulse von Nervenzellverbänden. Die elektrische Hirnaktivität und deren Änderung im Frequenzspektrum gibt Aufschluss über den Wachheitsgrad oder den Bewusstheitszustand einer Person. So liegt beispielsweise das Signal von Alpha-Wellen im Bereich zwischen 8 und 13 Hz und ist bei entspannter Wachheit bei geschlossenen Augen sichtbar, welches beim Öffnen der Augen von Beta-Wellen im Bereich zwischen 13 und 30 Hz ersetzt (oder blockiert) wird. Theta-Wellen kommen bei leichter Schläfrigkeit im Übergang ins Non-REM-Schlafstadium N1, aber auch im Leichtschlaf (Non-REM-Schlafstadium N1 und N2) vor, während im Tiefschlaf (Non-REM-Schlafstadium N3) Delta-Wellen mit niedriger Frequenz < 4 Hz dominieren.

Interiktale epileptogene Aktivierung lässt sich bei Kindern mit RE an den sogenannten Spikes und Sharp-waves erkennen, die aus der Grundaktivität herausragen und an den hohen, spitzen Ausschlägen gefolgt von einer steil abfallenden Kurve zu erkennen sind. Typischerweise

ist deren Frequenz in den Non-REM-Schlafstadien N1 und N2 (Leichtschlaf) am stärksten, sodass dann die meisten Anfälle auftreten. Im Traumschlaf (REM-Schlaf) nehmen sie stark ab. Seltener sind Anfälle tagsüber. Die Indikation für eine medikamentöse Behandlung erfolgt zudem anhand der Intensität der Spitzen und eventuell damit assoziierten Defiziten, primär jedoch aufgrund der Anfallshäufigkeit. Obwohl die Spitzen bei der RE zentrotemporal auftreten, können sie in Lokalisation und Hemisphärenseite stark variieren. Demnach kann ein Fokus nach anterior oder posterior „wandern“ oder ein bilateraler Fokus kann seine dominante Seite im Verlauf der Erkrankung ändern. In Abgrenzung zur RE steht das LKS, bei dem neben den rolando-typischen „spikes“ und „sharp-waves“ auch bilaterale „slow-waves“ im EEG zu verzeichnen sind. Beim LKS sind die fokalen Entladungen zudem bilateral und kontinuierlich im Schlaf und gehen mit einer verbalen Agnosie einher (siehe oben).

Derweil gibt es ein spezielles Source-EEG, das auch wir für unsere Studie verwendet haben (Artikel 1 und 2), welches in der Klinik weniger häufig zum Einsatz kommt, für die Forschung aber von Vorteil ist, da man die epileptogenen Foci genauer lokalisieren kann. Dies gibt uns wichtige Hinweise über die Quantität und Lokalisation der Foci, folglich darüber, welche Hirnregionen betroffen sind und welche Implikationen dies für den Patienten hat. Das von uns benutzte Source-EEG besteht aus einer Kappe mit 64 Elektroden, die man mit Gummibändern am Kopf des Patienten befestigt (Abb.4). Es ist daher sehr schnell und leicht anzulegen, was für die jungen Patienten von grossem Vorteil ist. Bei herkömmlichen EEG's müssten die Elektroden mit einer Paste auf den Kopf geklebt werden, nachdem die Kopfhaut im Bereich jeder Elektrode lokal gereinigt wurde. Dies ist umständlich, aufwändig und für die Patienten unangenehm. Die Elektroden unseres Source-EEGs feuchtet man nur in warmem Wasser an, damit ein guter Kontakt zur Schädeloberfläche stattfindet. Danach gibt man die Patientendaten auf dem an das EEG angeschlossenen Computer ein und die Aufzeichnung kann gestartet werden. Die Kinder nehmen dabei auf einem bequemen Stuhl Platz, wo wir sie in liegender Position dazu auffordern, die Augen zu schliessen und sich zu entspannen oder gar einzuschlafen. Nach etwa 20- bis 30-minütiger Aufzeichnung wird das EEG abgenommen und gesäubert.

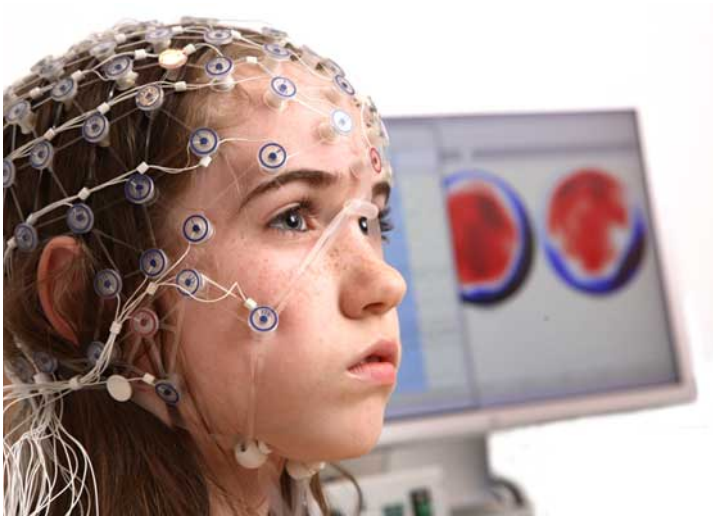


Abbildung 4. EGI Source-EEG System.

In einem nächsten Schritt detektiert man die Spikes mit dem Geosource-Computerprogramm, wobei man mindestens 50 Spitzen der gleichen Art (Lokalisation, Amplitudenhöhe, negative Polung, etc.) manuell markieren muss, um eine genaue Mittelung zu erreichen. In unserem Beispiel in Abbildung 5 detektierten wir bei einem 9-jährigen Jungen vier verschiedene Arten von Spikes, was auf vier verschiedene Foci hinweist. Die gemittelten Spikes brachten wir auf ein Template, das zur Veranschaulichung der genauen Lage dient (Abb.6).



Abbildung 5. Vier verschiedene Mittelwertspikes eines 9-jährigen Jungen: links zentrotemporal, zweimal links frontal und einer rechts frontal. Jeder dieser vier gemittelten Spitzen wurde aus circa 50 einzelnen Spitzen errechnet und gemittelt.

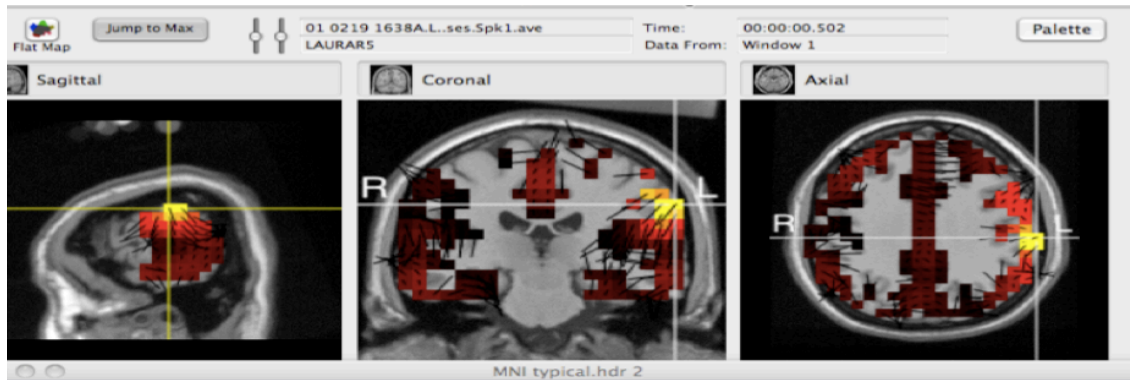


Abbildung 6. Visualisierung der Foci. Hier wurde ein Fokus des Jungen in der Zentralregion links auf einem Template abgebildet.

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die Methode des fMRTs kann räumlich sehr genau aufzeigen, wo sich der Blutfluss verändert, respektive wo eine kognitive Reaktion (sensorisch, motorisch, auditiv oder visuell) stattfindet. Da sich diese Technik jedoch die physiologische Reaktion des zerebralen Blutflusses zunutze macht, ist die zeitliche Auflösung begrenzt, allerdings mit heutiger Weiterverarbeitungs-Methodik trotzdem auch zeitlich gut zu identifizieren.

Die Grundlage für die MRT liegt in der Magnetisierbarkeit von Wasserstoffatomkernen im menschlichen Körper, die im feldfreien Raum ungeordnet sind. Setzt man sie jedoch einem starken externen Magnetfeld aus, so richten sie sich parallel zum äusseren Magnetfeld aus. Durch ein hochfrequentes elektromagnetisches Wechselfeld aus der Spule des Tomographen, das senkrecht zum äusseren Magnetfeld ausgesendet wird, werden die Protonen um 90° gekippt. Nach Wegfall des radiofrequenten Impulses kehren die Protonen wieder in ihre ursprüngliche Position zurück, was als Relaxation bezeichnet wird. Protonen in einem flüssigen Milieu können schneller relaxieren als Protonen in festem Gewebe, daher ist die Zeit der Relaxation von der Gewebeart abhängig. Dabei senden die Protonen eine Schwingung im Megahertzbereich aus, die von der Spule empfangen und registriert werden kann. Die Information, an welcher Stelle im Raum sich wie viele Protonen mit welcher Relaxation befinden, wird von einem Computer zu einem zwei-, oder dreidimensionalen Bild zusammengefügt (Huettel et al., 2008).

Die Methode der fMRT erzeugt non-invasiv und in relativ kurzer Zeit Daten neuronaler Verarbeitungsprozesse. Sie nutzt die Tatsache, dass die magnetische Eigenschaft von Blut je nach Sauerstoffgehalt unterschiedliche Signale erzeugt. Durch die Annahme, dass die Membranpolarisierung eines aktiven Neuronenverbandes durch stärkeren Glukoseverbrauch einen vermehrten regionalen zerebralen Blutfluss erzeugt, entsteht ein Anstieg des Mess-Signals, was als „Blood Oxygenation Level Dependent“-Effekt (BOLD) bezeichnet wird. Es ist bis jetzt

aber noch nicht eindeutig geklärt, ob bei einer Änderung des Metabolismus auch wirklich auf die neuronale Aktivität geschlossen werden darf.

Die Kinder, die an unserer Studie teilnahmen, machten wir zuerst mit dem Untersuchungsraum und den Apparaturen vertraut, und sie konnten uns Fragen stellen. Danach führten wir sie in die Aufgaben ein, welche während der Messung zu lösen waren. Wir instruierten sie, ganz still zu liegen, auch wenn der Scanner ein lautes hämmerndes Geräusch mache und den Mund während der Aufgaben nicht zu bewegen, sich die Antworten also nur zu denken und nicht laut zu äussern. Daraufhin erfolgte ein Probelauf mit den Aufgaben am Computer ausserhalb der MRT, um zu gewährleisten, dass die Kinder die Aufgaben verstanden haben und kognitiv in der Lage waren, diese korrekt zu lösen. Die Programmierung der Aufgaben geschah auf einem Windows Computer mit dem E-Prime Programm (Version 1.1.3, Psychology Software Tools). Um den Lärm während des Scannens zu minimieren, gaben wir den Kindern Ohrstöpsel und einen Kopfhörer. Zudem konnten sie wählen, ob die Mutter oder der Vater während der MRT Messung bei ihnen im Raum dabei sein sollten, oder ob sie es alleine versuchen wollten. Danach wurden die Kinder in einem 3 Tesla MRT System (Magnetom, VERIO, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) installiert. An der Kopfspule montierten wir einen Spiegel, über welchen die Kinder auf den Monitor hinter ihnen blicken konnten.

Der erste Scan unseres Protokolls bestand aus einem Localizer, um sicher zu gehen, dass der Kopf gerade liegt. Dies bietet die Möglichkeit, das Kind allenfalls noch einmal herauszufahren und neu zu positionieren. Die zweite Sequenz bestand aus einer hoch auflösenden, sagittalen, 3D, T1-gewichteten „magnetization prepared rapid gradient echo“ Aufnahme (MP-RAGE) mit TI:1000ms und einer isotropischen räumlichen Auflösung von $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. Die folgenden echoplanaren Bildsequenzen (EPI) - während der Aufgaben gemessen - werden mit einer Voxelgrösse von $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, einem FOV von 228mm, 38 Schichten mit einer Schichtdicke von 3 mm, einer TR von 2500 ms und einer TE von 28 ms auf einer Matrixgrösse von 76×76 aufgenommen. Die Schichten werden auf die anterior-posteriore Kommissur gelegt.

Aufgaben:

Bei der Aufgabe „*stille Generierung einfacher Sätze*“ sahen die Kinder 5 Sekunden lang ein Substantiv, mit dem sie einen einfachen Satz bilden sollten ohne ihn laut auszusprechen, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Ein Beispiel für eine solche Subjekt-Verb Kombination

wäre: „Strasse“: „Ich gehe die Strasse entlang“. Ein aktiver Block enthielt 5 Stimuli und wurde gefolgt von einem Ruheblock, bei dem die Kinder 25s lang auf ein Fixationskreuz schauten. Bei der zweiten Aufgabe „*stilles Lesen von Wortpaaren*“ mussten die Kinder das auf dem Bildschirm präsentierte Wortpaar lesen. Wiederum wurde ein Wortpaar für jeweils 5s präsentiert. 5 Wortpaare hintereinander bildeten einen aktiven Block, der gefolgt wurde von einem Ruheblock für 25s. Beide Paradigmen bestanden aus 5 Ruheblöcken und 4 aktiven Blöcken.

Die Verarbeitung der fMRT Daten erfolgt mit dem Statistical Parametric Mapping (SPM5) Programm, welches in Matlab implementiert ist. In einem ersten Schritt werden die vom Scanner erhobenen DICOM Bilddateien in für SPM5 lesbare NIFTI Dateien formatiert und nach Ashburner und Friston (1997) vorverarbeitet. Dieses sogenannte Preprocessing beinhaltet als ersten Schritt ein „Realignment“, welches die Bewegung der Kinder im Scanner berechnet und diese Bewegungsparameter speichert, damit sie in einem späteren Verarbeitungsschritt als Kovariable herausgerechnet werden können. Die Bilder werden alle auf das mittlere Bild ausgerichtet. Danach erfolgt die Koregistrierung der funktionellen Bildserie auf das strukturelle Bild. Da zwischen der ersten und letzten Bildaufnahme etwa 2-3s liegen, geht eine zeitliche und räumliche Verschiebung hervor, die es aufzuheben gilt. Die Koregistrierung versetzt alle Bilder der Bildserie in die gleiche Richtung und gewährleistet so eine Übereinstimmung der anatomischen Strukturen mit den funktionellen Aktivierungen. Die Normalisierung auf ein Standard MNI Template ist wichtig, um die Variabilität der Gehirne, die in Grösse und Form sehr unterschiedlich sein können, zu verringern und damit die Resultate mit den Koordinaten im MNI Raum vergleichen zu können. Die Glättung mit einem 9mm 3-D isotropischen Gauss-Filter verbessert das Signal-zu-Rausch-Verhältnis und filtert hohe Frequenzen heraus, damit keine Fehlinterpretation von Rauschsignal als Aktivierung hervorgerufen wird. Nach dem Preprocessing, das wir für jede Versuchsperson einzeln durchgeführt haben, wurde eine First-Level Analyse gemacht, bei der das statistische Modell mittels einer Design-Matrix erstellt wurde. Verschiedene Variablen wie Bildanzahl, Scanintervall und Schicht- und Voxelgrösse, Onset der 4 aktiven und 5 passiven Phasen, welche jeweils aus 12 Scans bestehen und die Bewegungsparameter aus dem Realignment gehen in die Berechnung mit ein. Kinder, deren Bewegungsparameter grösser als 4 mm Translation oder 2° Rotation aufwiesen, schlossen wir aus der Analyse aus. Um die Aktivierung der aktiven Stimulusphasen zu visualisieren, haben wir Kontraste spezifiziert, welche die passive Phase als Kontrollkondition von der aktiven Phase subtrahiert. Als letzten Schritt führten wir Gruppenanalysen im Sinne eines t-Tests durch, um

Aktivierungsunterschiede mit einem p-Wert von 0.001 und einer Klustergrösse von 10 Voxeln zwischen den Gruppen zu finden.

Reorganisation

Das Gehirn besitzt die Fähigkeit zur Modulation von neuronalem Gewebe, was wir als Plastizität bezeichnen. Dies kann aufgrund einer Läsion, eines epileptogenen Fokus oder aber aufgrund neu erlernter Fähigkeiten geschehen. Daher ist sie Voraussetzung für die Entwicklung und das Lernen, kann aber auch aus pathologischer Sicht eine Art „Selbstheilung“ darstellen (Boniface & Ziemann, 2003). Neuromodulatorische Prozesse werden nach Jacobs und Donoghue (1991) dann möglich, wenn innere (Gewebeveränderung) oder äussere (Lernen) Stimulation das Gehirn ändern und ein Ungleichgewicht an Inhibition und Exzitabilität entsteht. Ein linksseitiger epileptogener Fokus, der sich über das Sprachzentrum des Broca-Areals erstreckt und auf die Entwicklung störend einwirkt, kann eine Reorganisation in das rechtshemisphärische Broca Areal verursachen, wobei dann meist beide Broca-Areale aktiviert werden müssen, um die volle sprachliche Leistung zu erhalten (Stiles, 2012). Eine solche bilaterale Aktivierung gilt als atypisch, obwohl auch bei Gesunden davon ausgegangen werden kann, dass die Sprache nicht ausschliesslich und vollständig linkslateralisiert ist (Martinez et al., 1997). In unserer Studie haben auch einige gesunde Kontrollkinder rechtshemisphärische Areale aktiviert, jedoch zu einem kleineren Anteil. Problematisch kann eine Reorganisation von Hirnarealen dann werden, wenn sie die zuvor dort lokalisierte Funktion verdrängt. Es entsteht ein sogenannter Crowding-out-Effekt, der dann neue Defizite auslösen kann (Lizba et al., 2009).

Aus der Kenntnis normaler Lateralitätsverteilungen von sprachlichen Netzwerken bei gesunden Populationen, ergeben sich Aufschlüsse auf eine atypische Sprachorganisation. Mit der Annahme, dass epileptogene Aktivität in der rolandischen Region die Maturation sprachlicher Areale bei Kindern beeinflusst, die sich noch in einer sensiblen Phase befinden und bei denen eine erhöhte neuronale Plastizität gegeben ist, gehen wir von einer Reorganisation der betroffenen Areale aus, die zu einer atypischen Sprachorganisation führt. Wie aus der bisherigen Literatur hervorgeht (Lillywhite et al., 2009), sind solche Reorganisationen bereits bestätigt worden. Als Mittel zur Identifikation der Lateralität dient der sogenannte Lateralitätsindex (LI), der wie folgt berechnet wird:

$$LI = \frac{\left(\sum activation_{left} - \sum activation_{right} \right)}{\left(\sum activation_{left} + \sum activation_{right} \right)}$$

Dabei geht die Summe der Aktivierung einer spezifischen Region pro Hemisphäre in die Berechnung ein. Für die typische linksseitige Lateralität der Sprache gelten LI-Werte zwischen 0.2 und 1, atypische Bilateralität gilt bei Werten zwischen -0.2 und +0.2 und eine rechtsseitige Lateralität ist bei Werten zwischen -0.2 und -1 gegeben (Hertz-Pannier et al., 1997; Springer et al., 1999).

Für die Berechnung der LI in den relevanten Regionen wurden mittels der Software „Masks for Region of Interest Analysis“ (MARINA) (Walter et al., 2003) folgende paradigmenspezifische Masken gebildet:

- „*Stilles Lesen von Wortpaaren*“: Gesamthemisphärisch, Broca Areal (frontal inferior, BA 44/45), Wernicke Areal (superior temporal, BA 22), Gyrus Angularis (parietal, BA 39), Gyrus Fusiformis (temporal, BA 37).
- „*Stille Generierung einfacher Sätze*“: Gesamthemisphärisch, Broca Areal (frontal inferior, BA 44/45), Wernicke Areal (superior temporal, BA 22), supplementär motorisches Areal (frontal posterior, BA 6).

Die Masken wurden auf die Kontrastbilder der Gruppen gelegt und mittels der LI-Toolbox von Marko Wilke und Kollegen berechnet (Wilke & Lidzba, 2007). Die Resultate werden in der Zusammenfassung der Studie 1 und im Anhang A genauer beschrieben.

Default mode Netzwerk (DMN)

Seit der Einführung der fMRT wird in vielen Studien die Tatsache genutzt, dass langsame spontane Fluktuationen (<0.1 Hz) im BOLD Signal während der Ruhebedingung auftauchen, welche synchron an mehreren anatomisch auseinander liegenden aber funktionell konnektivierten Regionen vorkommen. Diese miteinander verbundenen Gehirnregionen werden zusammengefasst und als neuronales Netzwerk betrachtet. Mittels statistischer Verfahren wie zum Beispiel der independent component analysis (ICA), die einzelne Komponenten analysiert und zu Netzwerken gliedert, konnte ein wichtiges Ruhennetzwerk, das sogenannte Default mode Netzwerk (DMN), ermittelt werden (Raichle et al., 2001). Im Gegensatz zu anderen neuronalen Netzwerken, die während kognitiver Leistung des Gehirns aktiv sind, ist das DMN während Ruhe aktiv und wird bei geistiger Anstrengung „heruntergefahren“ oder deaktiviert. Das DMN ist somit zu anderen Netzwerken antikorreliert. Das DMN ist für selbstbezogenes Denken und Verhalten, wie das autobiografische Gedächtnis oder die Introspektion zuständig, wird aber auch

unter Sedierung und im Schlaf als aktiv beobachtet (Gusnard & Raichle, 2001; Spreng et al. 2009; Spreng et al. 2010; Horovitz et al. 2009; Sämann et al., 2011).

Das DMN wird eingeteilt in einen ventralen (retrosplenialer Kortex, Precuneus, mit Ausläufen in den medialen Temporallappen und in die parahippocampale Region) und einen dorsalen Anteil (medial präfrontaler Kortex bis posterior cingulärer Kortex), wobei der posteriore cinguläre Kortex zusammen mit dem Precuneus eine Kernkomponente darstellt (Cavanna et al., 2006; Van Den Heuvel et al., 2008; Teipel et al., 2010;). Einige Autoren zählen den Precuneus nicht zum DMN hinzu, sondern definieren ihn als ein eigenes Netzwerk (Buckner et al., 2008). Zhang et al (2012) unterteilt den Precuneus sogar in verschiedene Subregionen, wobei er nur den ventralen Anteil des Precuneus zum DMN zählt.

Veränderte Konnektivität zwischen einzelnen Anteilen des DMN oder verstärkte respektive verminderte Aktivierung des DMN wurde bei verschiedenen pathologischen Zuständen, neurologischen sowie psychiatrischen Erkrankungen gefunden. Am häufigsten wurde dies bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ, Depression oder Schizophrenie untersucht (Greicius et al., 2004; Rombouts et al., 2005; Greicius et al., 2007; Broyd et al., 2009; Kim et al., 2009). Einige Studien befassten sich bisher mit dem DMN und Epilepsien, im Besonderen bei Erwachsenen mit Temporallappen-Epilepsie. Allen gemeinsam war der Befund einer verringerten Konnektivität zwischen anterioren und posterioren Anteilen des DMN (Zhang et al., 2010; Liao et al., 2011; McCormick et al., 2013; Haneef et al., 2012). Ähnliche Resultate erzielte eine Studie mit erwachsenen Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie, die zusätzlich zur verringerten Konnektivität eine negative Korrelation mit Spikefrequenz und Konnektivität aufzeigten (McGill et al., 2012).

In Bezug auf pädiatrische Epilepsien und DMN sind bisher nur wenige Daten publiziert. Eine kürzlich erschienene Studie von Mankinen et al. (2012) konnte eine verringerte Konnektivität bei Kindern mit Temporallappen Epilepsie zeigen und nimmt an, dass interiktale epileptogene Aktivität die Vernetzung von neuronalen Netzwerken stört. Key et al. (2013) konnten wiederum eine defizitäre Konnektivität bei therapieresistenten Kindern mit generalisierter idiopathischer Epilepsie zeigen und vermuten, dass eine gestörte Konnektivität des DNM als Biomarker für Therapieresistenz angesehen werden könnte.

In Studie 3 berichten wir von unseren Ergebnissen betreffend des DMNs bei Kindern mit RE (Oser et al., submitted).

Zusammenfassung der Studie 1:

Cognitive impairment and cortical reorganisation in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS)

Hintergrund

In der Literatur wird die RE im Besonderen mit sprachlichen Defiziten assoziiert, obgleich die Intelligenz als nicht beeinträchtigt gilt. Funktionell konnte bisher gezeigt werden, dass Patientengruppen mit Epilepsien atypische sprachliche Netzwerke aufzeigen, allerdings untersuchten nur wenige Studien idiopathische Epilepsien und meist anhand einer erwachsenen Kohorte. Bisher hat nur eine Studie von Lillywhite et al. (2009) die Kognition neuropsychologisch und funktionell mittels fMRT an Kindern mit RE untersucht und konnte illustrieren, dass die sprachbezogene anteriore Aktivierung weniger linkshemisphärisch lateralisiert war im Vergleich zur Kontrollgruppe. Diese Befunde waren konsistent mit verminderter behavioraler Leistung der Kinder mit RE während einer Satzgenerations-Aufgabe. In der vorliegenden Studie soll geklärt werden, ob Kinder mit RE kognitive Defizite, vor allem sprachlicher Natur, aufweisen und ob diese Defizite mit einer funktionellen Reorganisation sprachlicher Areale zusammenhängen. Des Weiteren soll geprüft werden, ob die Kovariablen a) Alter bei Erstmanifestation, b) Fokussseite, c) Medikation und d) Dauer der Erkrankung mit der funktionellen Sprach(re)organisation zusammenhängen.

Methoden

Untersucht wurden 27 Kinder mit einer diagnostizierten RE im Alter zwischen 7.4 - 13.1 Jahren ($M = 9.9$, $SD = 1.5$). 13 Mädchen und 14 Jungen mit und ohne antiepileptische Medikation ($N = 15$, resp. $N = 12$) haben wir eingeschlossen und mit einer gesunden Kontrollgruppe von 19 Kindern im Alter zwischen 8.6 – 13.3 Jahren verglichen ($M = 10.9$, $SD = 1.6$). Neuropsychologisch untersuchten wir alle Kinder mit dem Hamburg Wechsler Intelligenztest für Kinder – HAWIK 4 (Petermann & Petermann, 2008). Zusätzlich erhoben wir die semantische und phonematische Wortflüssigkeit (Aschenbrenner et al. 2000) und den Corsiblock vor- und rückwärts (Orsini et al. 1987). Die Händigkeit wurde mit dem Hand-Dominanz-Test HDT erfasst (Steingrüber, H. J., 1971). Um die sprachliche Lateralisierung funktionell zu erfassen, führten wir eine fMRT mit zwei verschiedenen Paradigmen durch: einmal das „*stille Lesen von Wortpaaren*“ und einmal die „*stille Generierung einfacher Sätze*“. Nach einer kurzen Übungsphase ausserhalb des Scanners, konnten alle Kinder die Aufgaben problemlos lösen.

Nach der Verarbeitung der fMRT Daten mittels SPM5 (Preprocessing, First- und Second-level Analyse) ermittelten wir den LI verschiedener Regionen, welcher eine Aussage über die hemisphärische Lateralisierung ermöglicht.

Resultate

Neuropsychologisch unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Beide Gruppen erzielten normgerechte Ergebnisse, jedoch zeigten die Kinder mit RE in allen Indexwerten und dem Gesamt-IQ des HAWIKs, sowie in den zusätzlich erhobenen Tests durchweg schwächere Leistungen als die KG, mit Ausnahme des Corsiblocks vor- und rückwärts (Tabelle 1). Auch zeigt die Gruppe der Kinder mit RE grössere Standardabweichungen im HAWIK, was eine grössere Variabilität in den Leistungen und somit eine heterogene Gruppenperformanz darstellt.

Tabelle 1

	RE			KG		
	N	<i>M</i>	<i>SD</i>	N	<i>M</i>	<i>SD</i>
HAWIK Indexwerte						
SV	26	103,3	15,5	19	106,9	10,8
LD	26	109,0	14,2	19	111,6	9,9
AG	26	101,5	13,4	19	106,9	9,5
VG	26	100,5	15,0	19	104,4	13,2
IQ	26	104,7	15,6	19	110,0	7,6
	N	%	<i>SD</i>	N	%	<i>SD</i>
Prozentrang						
HDT	25	45,8	24,0	16	53,5	23,5
Corsiblock vorwärts	25	85,4	26,3	19	68,2	30,6
Corsiblock rückwärts	25	82,4	25,3	19	65,2	32,5
S-Wörter	24	33,9	23,8	19	49,4	29,8
Tiere	24	47,8	27,9	19	52,9	36,0

Legende. SV = Sprachverständnis, LD = Logisches Denken, AG = Arbeitsgedächtnis, VG = Verarbeitungsgeschwindigkeit, HDT = Hand Dominanz Test, S-Wörter = Phonologische Wortflüssigkeit, Tiere = Semantische Wortflüssigkeit

Die LIs hingegen zeigten deutliche Unterschiede und waren in der Patientengruppe signifikant kleiner und damit bilateraler bis rechtsseitig im Vergleich zur Kontrollgruppe. Am deutlichsten war der Unterschied im anterioren Sprachnetzwerk während der Aufgabe „*stille Generierung einfacher Sätze*“. Die Kontrollkinder aktivierten das Broca Areal mit einem mittleren LI von 0.37 deutlich linkshemisphärisch, wo hingegen die Patienten mit RE einen atypischen, bilateralen LI von 0.02 zeigten. Signifikant wurde des Weiteren der Gruppenunterschied im supplementär motorischen Areal (Patienten: LI = -0.04; Kontrollen: LI = 0.15) und total hemisphärisch (Patienten: LI = 0.065; Kontrollen: LI = 0.14) während der „*stillen Generierung einfacher Sätze*“. Die Aufgabe „*stilles Lesen von Wortpaaren*“ ergab trendweise ($p = 0.052$) einen Unterschied im superior temporalen Gyrus mit einem LI von 0.13 für die Patienten und einem LI von 0.21 für die Kontrollgruppe. Entgegen unserer Hypothese hatten Medikation, Erkrankungsdauer und Fokussseite keinen Einfluss auf die Reorganisation und die Hemisphärenlateralität.

Diskussion

Idiopathische Epilepsien sind ein gutes Modell, um die funktionelle Reorganisation aufgrund epileptogener Aktivität darzustellen, da sie keine läsionsbedingten Komponenten haben. Da vor allem das frontal anteriore Sprachareal (Broca) eine atypische bilaterale Organisation bei Kindern mit RE aufwies, wo hingegen die sprachliche Leistung in der neuropsychologischen Testung normgerecht war, konnte gezeigt werden, dass diese wichtige funktionelle Kompensationsstrategie dazu dient, kognitive, im Speziellen sprachliche Leistung zu verbessern. Die Satzgenerations-Aufgabe sowie das Lesen stellen einfache und alltägliche Aufgaben dar, und waren für die Patienten gut zu bewältigen. Interessant wäre jedoch, ob bei kognitiv anspruchsvolleren Aufgaben die defizitäre Leistung zu sehen wäre, weil dann die Reorganisationsstrategie nicht mehr ausreichen würde. Des Weiteren gilt es mit einer longitudinalen Studie und einer grösseren Kohorte zu prüfen, ob Händigkeit, Alter bei Erstmanifestation, Fokussseite und Medikation einen Einfluss darstellen. Die Limitation unserer Studie ist in erster Linie die kleine Gruppengrösse und die Heterogenität der Patienten. Händigkeitsaspekte, welche bekanntlich einen Einfluss auf die Sprachlateralisierung haben, konnten nicht geprüft werden, da nur ein Linkshänder und ein Ambidexter an der Studie teilnahmen. Auch die Frage nach dem Einfluss der Erkrankungsdauer konnte nicht beantwortet werden, da der Altersrange von 7.4-13.1 zu gering war. Die Heterogenität unserer Patientengruppe lässt demnach auch keine Aussage über den Medikationseinfluss zu, da sie zu unterschiedlichen Erkrankungsstadien erfasst wurden.

Zusammenfassung der Studie 2:

BECTS evolving to Landau-Kleffner Syndrome and subsequent recovery: A longitudinal case study with fMRI, Source EEG and neuropsychology.

Hintergrund

Das Landau-Kleffner-Syndrom (LKS), auch „erworbene Aphasie mit Epilepsie“ genannt, ist eng mit der RE verwandt, wird aber als schwerwiegende idiopathische Epilepsie erachtet. Sie ist mit 2% aller Epilepsien in den ersten 15 Lebensjahren sehr selten zu beobachten (Eriksson & Koivikko, 1997). Das klinische Bild und die Anfallssemiologie gleichen stark der RE, wobei eine bilaterale epileptogene Aktivität im Non-REM-Schlaf zu beobachten ist. Die „Sprachverständnisstörung“ bei zuvor normaler Entwicklung passiert oft innerhalb weniger Wochen. Meist lässt sich erst beim Verlust der Sprachfähigkeiten (rezeptive und auditorische Agnosie) die Diagnose eindeutig bestimmen. Die Patienten sind danach nicht mehr im Stande, Sprache zu verstehen und können sich auch nur schlecht äussern. Manche entwickeln eine zusätzliche Dyspraxie, welche das Kauen erschwert. Schreiben und von den Lippen lesen ist weiterhin möglich. Sie werden daher oft als taub oder autistisch angesehen.

In dieser longitudinalen Einzelfall-Studie begleiteten wir den Verlauf eines Jungen mit LKS und untersuchten funktionell die zerebrale Reorganisation der Sprachfunktion, die Lokalisation der epileptogenen Foci und die behaviorale Performanz seiner kognitiven Fähigkeiten, im Speziellen die sprachlichen Leistungen.

Methoden

Der Junge wurde mit 8.2, 8.6 und 9.3 Jahren neuropsychologisch mit dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest-III für Kinder untersucht und funktionell (fMRT) mit zwei sprachlichen Aufgaben („*stilles Lesen von Wortpaaren*“, „*stille Generierung einfacher Sätze*“). Dabei forderten wir den Jungen auf, Wortpaare zu lesen, respektive aus einem visuell dargestellten Substantiv einen einfachen Satz zu bilden. Zusätzlich leiteten wir jeweils ein Source-EEG mit 64 Kanälen ab, welches die Lokalisation der Foci ermöglicht. Ein 24-Stunden- EEG wurde im Alter von 8.0, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6 und 9.4 Jahren ebenfalls erhoben.

Resultate

Im Alter von 7.4 Jahren erlitt der Junge seinen ersten fokalen Anfall mit rechtsseitig hemifazialen Zuckungen und einer sekundären Generalisierung. Das EEG zeigte einen Fokus

links zentrotemporal. Der zweite Anfall ereignete sich im Alter von 7.5 Jahren. der zur Diagnose der RE führte und eine antikonvulsive Therapie mit Sultiam nach sich zog. Obwohl keine Anfälle mehr auftraten, wurde von einer schulischen Verschlechterung berichtet. Das erste 24-Stunden-EEG im Alter von 8 Jahren zeigte einen dominanten links hemisphärischen Fokus fronto-zentro-temporal und eine intermittierende bilaterale Aktivität zentro-temporo-parietal. Innerhalb weniger Wochen verschlechterte sich die schulische Leistung so stark, dass er auch nach mehrmaligen Wiederholungen die Instruktionen nicht mehr verstand und sein Vokabular sich verringerte.

Die erste Testung mit dem HAWIK-III im Alter von 8.2 Jahren ergab einen defizitären verbalen IQ von 71, jedoch befanden sich die non-verbale Leistungen im oberen Normbereich (non-verbaler IQ = 113). Die Diagnose des LKS wurde gestellt, die Medikation mit Sultiam erhöht und mit Clobazam ergänzt. Zusätzlich wurde eine Sprachtherapie initiiert. Das Source EEG zeigte bilaterale Aktivität während des Einschlafens sowie im Non-REM-Schlaf. In der ersten fMRT Untersuchung war der Junge nicht im Stande einen Satz zu generieren, daher konnte die Aufgabe „*stille Generierung einfacher Sätze*“ nicht durchgeführt werden. Das „*stille Lesen von Wortpaaren*“ erzielte Lateralitäts-Indizes (LI) für den Gyrus angularis von 0.91, was als klar linkshemisphärisch einzustufen war, für den Gyrus fusiformis von 0.17, der eine bilaterale Aktivierung zeigte und für den frontal inferioren Gyrus einen rechtsseitigen LI von -0.25. Da der frontal inferiore Gyrus mit dem Broca Areal für die Sprachproduktion zuständig ist, ist davon auszugehen, dass der Junge sein sprachliches Netzwerk von wahrscheinlich initial typisch linksseitig nach rechtshemisphärisch geschiftet und somit bereits reorganisiert hat. Im Alter von 8.3 Jahren konnte von einer deutlichen Verringerung der epileptogenen Aktivität im EEG berichtet werden und in den folgenden Monaten verbesserten sich seine sprachlichen Leistungen zunehmend.

In der zweiten Testung mit dem HAWIK-III im Alter von 8.6 Jahren verbesserte sich sein verbaler IQ um 10 Indexwerte auf 81 und der non-verbale IQ stieg auf 123 und lag damit oberhalb der Norm. Das 24-Stunden-EEG zeigte nur noch isolierte Spitzen linkshemisphärisch und rechts zentrotemporal im Non-REM-Schlaf. Das Source EEG zeigte in wachem Zustand eine normale Aktivität. In der fMRT Untersuchung konnte der Junge die Aufgabe „*stille Generierung einfacher Sätze*“ durchführen und zeigte rechtshemisphärische LIs für das Broca Areal (frontal inferior = -0.4), supplementär motorisches Areal (SMA = -0.23) und Wernicke (superior temporal = -0.33). Der Gyrus angularis war mit einem LI von +0.25 stärker linksseitig aktiviert. Das „*stille Lesen von Wortpaaren*“ ergab einen rechtshemisphärischen Wert für den Gyrus angularis von -0.48 und einen linkshemisphärischen Wert für den Gyrus fusiformis von

+0.21. Daraus lässt sich schliessen, dass sein sprachliches Netzwerk atypisch und somit stärker rechtsseitig orientiert war, was für eine Reorganisation spricht.

Die letzte Testung mit dem HAWIK im Alter von 9.4 Jahren ergab einen verbalen IQ von 78, der zwar weiterhin unter der Norm lag, sich aber stabil zur letzten Testung verhielt. Der non-verbale IQ sank jedoch stark um 20 Indexwerte auf 103. Das Source-EEG zeigte eine normale Aktivität. In der fMRT zeigte sich eine rechtsseitige Aktivierung für die „*stille Generierung einfacher Sätze*“: Broca = -0.12, SMA = -0.18, Wernicke = -0.46 (Abbildung 1). Das „*stille Lesen von Wortpaaren*“ ergab wiederum eine rechtsseitige Aktivierung für den Gyrus angularis von -0.37 und eine bilaterale Aktivierung für den Gyrus fusiformis von +0.06.

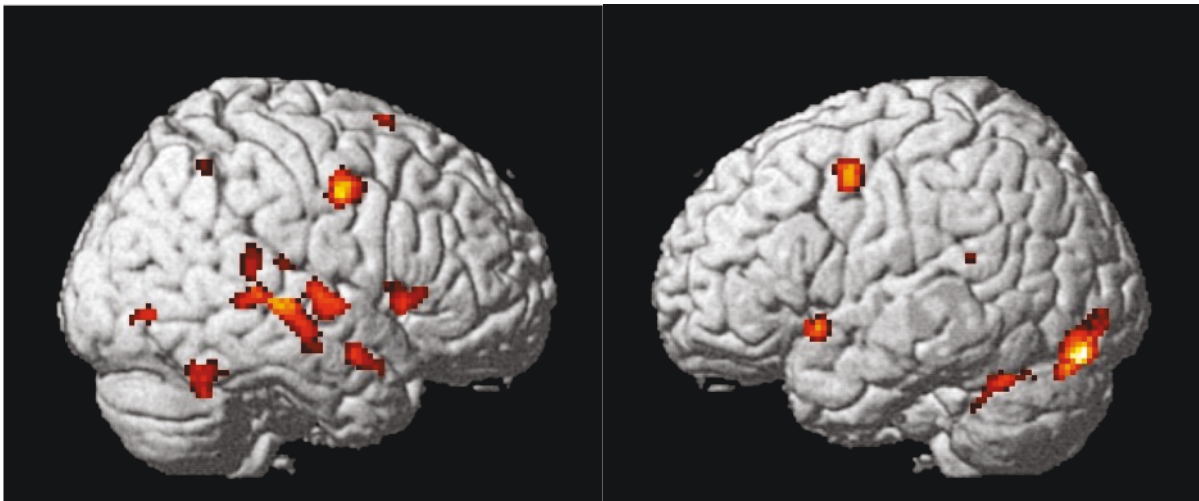


Abbildung 1.

Funktionelle Organisation sprachlicher Areale während der Satzgenerations-Aufgabe im Alter von 9.4 Jahren. Frontal anterior sowie superior temporal zeigt sich ein rechtshemisphärisches Netzwerk.

Diskussion

Die RE und das LKS zeigen ähnliche klinische Komponenten im EEG, in der Kognition und im Verhalten, wobei Patienten mit LKS stärker von Defiziten betroffen sind, welche die Kinder sowohl schulisch als auch sozial beeinträchtigen. Nur eine bilaterale epileptogene Aktivität kann zu Aphasie und verbaler Agnosie führen, weshalb diese Symptome nur beim LKS zu finden sind (Deonna et al., 1991, Perez et al., 1993). Die Lokalisation der interiktalen Foci ist einer der Schlüsselfaktoren, die Art und Quantität der kognitiven Defizite bestimmen (Wolff et al., 2005). Somit können superior temporale Foci auditorische und verbale Agnosie und anteriore Foci expressive sprachliche Defizite hervorrufen. Foci, die linkshemisphärisch auftreten, können

daher zu einer defizitären sprachlichen Leistung und zu einer Reorganisation der Sprachareale nach bilateral oder rechtshemisphärisch führen.

In dieser longitudinalen Einzelfallstudie präsentierte sich der Junge initial mit RE-typischen zentrotemporalen Spitzen im EEG, die sich ein Jahr später kontinuierlich zu einem LKS entwickelten, wobei sich die epileptogene Aktivität bilateral zeigte und sich seine verbale Leistung allmählich verschlechterte. Interessanterweise zeigten sich zwei parallele Prozesse: Das anteriore expressive und das posteriore rezeptive Sprachsystem waren unabhängig voneinander betroffen. Der im EEG initiale Fokus links fronto-zentro-temporal triggerte vermutlich die Reorganisation des sprachlichen Netzwerkes nach bilateral, was sich in einer atypischen funktionalen Aktivierung in homologen Arealen rechts- und linkshemisphärisch in der fMRT manifestierte. Dies konnte auch bei Kindern mit RE gezeigt werden (Lillywhite et al., 2009; Datta et al., 2013). Zusätzlich trat ein rechtsseitiger posterior temporaler Fokus auf, der sich dann während der akuten Phase der Symptome bilateral im EEG zeigte. Es ist davon auszugehen, dass dieser bilaterale Fokus zu der auditorischen und verbalen Agnosie führte, welche charakteristisch für das LKS ist (Deonna et al., 2010). In der fMRT zeigte sich eine rechtshemisphärische Sprachorganisation, die auch nach einem Jahr, in der keine epileptogene Aktivität im EEG mehr zu sehen war, noch bestand. Die sprachliche Leistung verbesserte sich und blieb stabil, wobei sich die rechtshemisphärisch angesiedelten visuokonstruktiven Funktionen, welche initial im HAWIK-III in der Norm waren, verschlechterten und den nun neu angesiedelten sprachlichen Funktionen im Sinne des Crowding-Effekts weichen mussten (Lizba et al., 2009).

Zusammenfassung der Studie 3:

Default mode network alterations in children with centro-temporal spikes (BECTS)

Hintergrund

Das Default Mode Netzwerk (DMN) bezeichnet ein System verschiedener Hirnareale, die reziprok zu kognitionsbasierten Arealen aktivieren, das heisst sie aktivieren, wenn das Gehirn sich „in Ruhe“ befindet und deaktivieren, wenn kognitive Kontrolle gefragt ist. Das von Raichle und Kollegen 2001 erstmals beschriebene DMN soll als ein „Basis-Zustand“ des Gehirns gesehen werden, welches der Mensch bei Introspektion, selbstbezogenem Denken, autobiographischem Gedächtnis oder der Empathie benutzt (Raichle et al., 2001; Gusnard & Raichle, 2001; Spreng et al., 2009; Spreng et al., 2010; Horowitz et al., 2009). Das DMN wird in einen anterioren und posterioren Teil gegliedert. Involvierte anatomische Areale für den anterioren Anteil des DMNs sind vor allem dorsal und ventral medial präfrontale Anteile und der Precuneus respektive das posteriore Cingulum für den posterioren Anteil, wobei der Precuneus als wichtigstes Areal angesehen wird (Buckner & Schacter, 2008; Harrison et al., 2008).

Im Laufe der Gehirnreifung verändert sich das DMN insofern, als dass es sich in den ersten beiden Lebensjahren herausbildet (Gao et al., 2012), während der Pubertät die Konnektivität von anteriorem und posteriorem Anteil verstärkt (Fair et al., 2008) und schlussendlich im Laufe der normalen Alterung die Verbindung zwischen anteriorem und posteriorem Anteil wieder schwindet (Damoiseaux et al., 2008).

Während über das DMN bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen von Erwachsenen viele Studien erschienen sind (für einen Überblick empfiehlt sich die Metaanalyse von Broyd et al., 2009), gibt es nur wenig Literatur über das DMN bei Kindern mit Epilepsie. Eine kürzlich erschienene Studie von Mankinen et al., (2012) konnte eine verminderte Konnektivität der DMN-Areale bei Kindern mit Temporallappen-Epilepsie aufzeigen und lässt vermuten, dass interiktale epileptogene Aktivität das DMN beeinträchtigen.

Da Kinder mit RE häufig an kognitiven Defiziten, Lern- und Verhaltensauffälligkeiten leiden, ist es für ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie notwendig, ebenfalls die Funktionalität des DMN zu erkunden, da es in Verbindung mit kognitiven Prozessen steht.

Methoden

Siebenundzwanzig Kinder mit RE und 19 gesunde Kontrollkinder im Alter zwischen 7.5 und 13.11 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen. Die Gruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf Alter und Geschlecht.

Neuropsychologisch untersuchten wir die Kinder anhand des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Kinder – HAWIK IV (Petermann & Petermann, 2008). In der MRT testeten wir die sprachliche funktionelle Leistung der Kinder. Mittels zweier Paradigmen („*stilles Lesen von Wortpaaren*“ und „*stilles Generieren einfacher Sätze*“) erhoben wir die funktionelle Leseleistung und die produktive Sprache (für detaillierte Informationen siehe Zusammenfassung der Studie 1).

Die Daten zeichneten wir mit einem 3-Tesla Siemens-Scanner auf und verarbeiteten sie mittels Statistical Parametric Mapping Programm (SPM5). Um die Netzwerke zu erkunden, wurde eine independent component analysis (ICA) durchgeführt. Die ICA errechnete für das Paradigma „*stilles Generieren einfacher Sätze*“ 21 Netzwerke oder Komponenten. Ein Netzwerk besteht aus verschiedenen Hirnarealen, die zur gleichen Zeit bei niedrigem Hz schwingen und somit als zusammengehöriges Netzwerk errechnet werden. Diese 21 Komponenten wurden anhand einer Precuneus-Maske sortiert, um die Komponente mit der höchsten Korrelation zu finden, was dann verlässlich zur DMN Komponente führte: Eine Komponente hat mit einem $r^2 = 0.225$ mit dem Brodmann Areal 7 respektive mit dem Precuneus korreliert und somit auf die Komponente des DMN hingewiesen. Diese analysierten wir in SPM5, um Unterschiede im DMN zwischen den Gruppen zu erkennen ($p = 0.001$ mit einer Klustergrösse von 10 Voxeln). Eine ICA für das Paradigma „*stilles Lesen von Wortpaaren*“ haben wir nicht berechnet, da sich in SPM5 keine Gruppenunterschiede des DMN zeigten. Beide Gruppen aktivierten das DMN während der Ruheblöcke und deaktivierten vollständig während der Aufgabe.

Resultate

Die Auswertung der neuropsychologischen Untersuchung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Kinder mit RE zeigten zwar durchweg niedrigere Indexwerte im HAWIK als die gesunden Kontrollkinder (Sprache, Arbeitsgedächtnis, logisches Denken, Verarbeitungsgeschwindigkeit und Gesamt-IQ), jedoch verhielten sie sich normkonform.

Die Auswertung der funktionellen Daten ergab eindeutige Unterschiede der beiden Gruppen im Aktivierungsmuster für die Aufgabe „*stilles Generieren einfacher Sätze*“, wobei die Aktivierung

der Aufgabe „*stilles Lesen von Wortpaaren*“ vergleichbar war zwischen den Gruppen (siehe Zusammenfassung der Studie 1). Interessanterweise ergab sich für den Gruppenkontrast RE – KG im Paradigma „*stilles Generieren einfacher Sätze*“ (dieser Kontrast zeigt an, welche Regionen bei den Patienten während der Aufgabe vermehrt aktiviert war im Vergleich zur KG) eine vermehrte Aktivierung rechtshemisphärischer Sprachareale sowie eine vermehrte Aktivierung des Precuneus, was auf eine verminderte Deaktivierung des Precuneus der Kinder mit RE während der Aufgabe hinweist. Abbildung 3 im Originalartikel zeigt eine Visualisierung der Aktivierung und Deaktivierung der Zeitverläufe des Precuneus und des Designs. In den passiven Ruheblöcken zeigt die KG grössere Aktivierung als die Kinder mit RE und in den aktiven Blöcken, in denen Stimuli präsentiert wurden, zeigte die KG eine stärkere Deaktivierung als die Patienten.

Diskussion

Die Resultate demonstrieren eine selektive Schwäche der Patienten, den Precuneus, der substantieller Teil des DMN ist, während kognitiver Leistung zu deaktivieren. Dies aber nur bei der Aufgabe „*stilles Generieren einfacher Sätze*“, nicht aber bei der etwas einfacheren Leseaufgabe, was auf ein Adaptationsproblem oder eine verminderte Reaktivität des Netzwerkes hinweist. Wie bereits in anderen Studien mit psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen gezeigt werden konnte (Rombouts et al., 2005; Thomason et al., 2008) entsteht ein Adaptationsproblem dann, wenn das System oder das Netzwerk verzögert reagiert. Die Adaptation meint demnach den Grad an angepasster Deaktivierung während kognitiver Leistung, was zu erfolgreichem Leistungsverhalten führt. Aufgrund fehlender kognitiver Defizite in der neuropsychologischen Untersuchung bei Kindern mit RE können wir davon ausgehen, dass die Leistung trotz verminderter Adaptation erfolgreich ausfällt, weil die Patienten in der Lage sind zu kompensieren. Fraglich ist allerdings, ob die Kompensation erschöpft ist, sobald es an kognitiv anspruchsvollere Aufgaben geht. Eine andere Ursache für die fehlende Adaptation könnte die iktale und interiktale epileptiforme neuronale Aktivität darstellen, welche eine verzögerte Hirnreifung hervorrufen könnte. Zu erwähnen ist, dass einige Limitationen unsere Studie erschwerten, sodass eine weiterführende longitudinale Untersuchung erfolgen soll. Die grundlegenden methodischen Limitationen waren a) die Power unserer Resultate aufgrund der kleinen Stichprobengrösse, b) die Heterogenität der Patienten aufgrund uneinheitlicher Medikation, Komorbidität, Dauer der Erkrankung, Ersterkrankungsalter, Anzahl der Spikes und deren Lokalisation. Des Weiteren fehlte c) eine separate Messung physiologischer Daten, um das Rauschen zu minimieren und d) eine kindergerechte Normalisierung mittels eines

Kindertemplates anstelle des Erwachsenen-MNI-Atlas. Zu guter Letzt konnten wir motivationale Effekte nicht ausschliessen, welche bekanntlich einen Einfluss auf die DMN Reaktivität haben können.

Fazit

Lange Zeit glaubte man, dass Verbindungen von kortikalen Repräsentationen unveränderbar seien. Heute weiss man, dass unser Gehirn niemals aufhört sich anzupassen. Durch die neuronale Plastizität, welche funktionelle und strukturelle Veränderungen mit sich bringt, sind wir im Stande, neue Informationen zu memorieren, Fertigkeiten zu erlernen und sogar pathologische Veränderungen zu kompensieren. Basierend auf dieser Erkenntnis wurde der Schwerpunkt dieser Arbeit auf die Reorganisation funktioneller Areale und Netzwerke bei Kindern mit RE gesetzt und in Zusammenhang mit allfälligen kognitiven Defiziten gebracht. In der Literatur sind widersprüchliche Resultate über Kognition bei Kindern mit RE publiziert worden, was sicherlich auch auf das heterogene Erkrankungsbild zurückzuführen ist. Die Foci können bilateral, links- oder rechtshemisphärisch auftreten und im Verlauf der Erkrankung sogar shiften, was bedeutet, dass sie von der linken zur rechten Hemisphäre wechseln oder von posterior zu anterior „wandern“ können. Da bei der RE die rolandische Region betroffen ist, sind bei linkshemisphärischem Fokus Sprachareale von der epileptogenen Aktivität betroffen, was Sprachdefizite nach sich ziehen kann. Wie in der Literatur aber gezeigt werden konnte, ist der menschliche Organismus zur Reorganisation und Plastizität fähig und kann somit Defizite ausgleichen, indem andere Hirnregionen die Funktionen der betroffenen Areale übernehmen. Wie in unserer Hauptstudie in Anhang A nachzulesen ist, haben Kinder mit RE daher häufiger eine atypische bilateral angelegte Sprache als gesunde Kinder. Aufgrund unserer eher kleinen Patientenkohorte konnten wir aber leider diese Resultate nicht mit der Lokalisation der Foci korrelieren. Wir wissen daher nicht, ob nur die Kinder bilateral aktivieren, die einen linkshemisphärischen Fokus in den Arealen Wernicke oder Brodman haben. Auch aufgrund des „shiftings“ der Foci ist es schwierig, einen kausalen Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und Lokalisation zu bestimmen. Auffallend waren die LIs während der Aufgabe „*stilles Generieren einfacher Sätze*“ der Patienten mit RE, da sie deutlich bilateraler aktivierten und sich signifikant von der linkshemisphärischen Aktivierung der Kontrollgruppe abgrenzten. Die LIs der Aufgabe „*stilles Lesen von Wortpaaren*“ ergab keine signifikanten Unterschiede, jedoch einen Trend für das supplementär motorische Areal. Auch wenn die Kinder mit RE in unserer Studie derzeit noch keine kognitiven Defizite zeigen, besteht doch die Gefahr, dass die Kompensationsstrategien des Gehirns irgendwann erschöpft sind, vor allem wenn es um kognitiv anspruchsvollere Aufgaben geht. Sind die Ressourcen einmal erschöpft, können die dadurch entstehenden Defizite auch nach Remission noch weiterbestehen. Die Hirnentwicklung von Patienten mit RE zeigt deutliche funktionelle Veränderungen in sprachlichen Regionen, vor allem anteriore, die Sprachproduktion betreffende Areale. Eine zusätzliche, atypisch

rechtshemisphärische Aktivierung kann somit die defizitäre behaviorale Leistung ausgleichen, die wahrscheinlich aufgrund der inter- und ictalen epileptiformen Aktivität zu Stande kommt. Des Weiteren lässt die verminderte Reaktivität des DMN vermuten, dass noch weitere Netzwerke auf kompensatorische Weise ausgleichen und somit die Ressourcen einmal erschöpft sein werden. Danach können Defizite hervortreten, die nicht zwingend den Alltag beeinträchtigen, jedoch schulische und berufliche Einbussen bedeuten könnten. Daher ist es wichtig, 1) eindeutige Diagnosen zu stellen 2) Medikation und Therapien sinnvoll einzusetzen, 3) nicht nur Stärken zu fördern, sondern auch Defizite zu erkennen und mittels Therapien zu verbessern oder bestenfalls zu beheben, und 4) aufklärende und fördernde Massnahmen in Klinik und Wissenschaft zu betreiben.

Acknowledgements

Einen Dank an die Promotionskommission, welche diese Arbeit begutachtet hat.

Ich möchte mich in erster Linie bei Frau PD Dr. Iris-Katharina Penner ganz herzlich bedanken. Sie hat mich während meiner Zeit als Doktorandin begleitet, unterstützt und stand immer mit gutem Rat an meiner Seite. Einen lieben Dank an Herrn Prof. Klaus Opwis, der stets ein offenes Ohr für alle Anliegen hatte. Auch allen Kollegen des Instituts für Psychologie in Basel, Abteilung der allgemeinen Psychologie und Methodologie ein Dankeschön, speziell an Martina Hubacher und Natalia Adamski. Ein weiteres grosses Dankeschön an Herrn Dr. med. Alexandre N. Datta, den Initianten und Leiter des Projektes, für die tolle Unterstützung und grossartige Zusammenarbeit. Ich bedanke mich beim Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), bei Herrn Prof. Dr. med. P. Weber und bei allen Familien, die teilgenommen haben, für die gute Zusammenarbeit und bei der Freiwilligen Akademischen Gesellschaft (FAG) für die finanzielle Unterstützung. Zu guter Letzt bedanke ich mich natürlich von ganzem Herzen bei meiner Familie, meinem Lebensgefährten Mario Schmid und meiner kleinen Tochter Mia Cleopatra für die Geduld und mentale Unterstützung und einen ganz Besonderen Dank an meine lieben Eltern, die mir meinen Ausbildungsweg ermöglicht und mich auf meinem gesamten Lebensweg unterstützt haben.

Referenzen

- Aschenbrenner, S., Tucha, O., Lange, K. W. (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)*. Hogrefe Verlag: Göttingen.
- Ashburner, J., & Friston, K. (1997). Multimodal image coregistration and partitioning - An unified framework. *Neuroimage*, 6(3), 209-217.
- Ay, Y., Gokben, S., Serdaroglu, G., Polat, M., Tosun, A., Tekgul, H., et al. (2009). Neuropsychologic impairment in children with rolandic epilepsy. *Pediatric neurology*, 41(5), 359-363.
- Baglietto, M. G., Battaglia, F. M., Nobili, L., Tortorelli, S., De Negri, E., Calevo, M. G., et al. (2001). Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Developmental medicine and child neurology*, 43(6), 407-412.
- Bedoin, N., Ferragne, E., Lopez, C., Herbillon, V., De Bellecize, J., & Des Portes, V. (2011). Atypical hemispheric asymmetries for the processing of phonological features in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 21(1), 42-51.
- Binder, J. R. (2012). Task-induced deactivation and the "resting" state. *Neuroimage*, 62(2), 1086-1091.
- Binnie, C. D., & Marston, D. (1992). Cognitive Correlates of Interictal Discharges. *Epilepsia*, 33, S11-S17.
- Binnie, C. D., Trenite, D. G. A. K. N., Smit, A. M., & Wilkins, A. J. (1987). Interactions of Epileptiform Eeg Discharges and Cognition. *Epilepsy research*, 1(4), 239-245.
- Blom, S., Heijbel, J., & Bergfors, P. (1972). Benign Epilepsy of Children with Centro-temporal EEG Foci. Prevalence and follow-up study of 40 patients. *Epilepsia*, 13(5), 609-619.
- Boniface, S., & Ziemann, U. (2003). *Plasticity in the human nervous system: investigations with transcranial magnetic stimulation*: Cambridge: University Press.
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Review*, 33(3), 279-296.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1-38.
- Bulgheroni, S., Franceschetti, S., Vago, C., Usilla, A., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S., et al. (2008). Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy research*, 79(1), 31-38.
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of ist functional anatomy and

- behavioural correlates. *Brain*, 129, 564-583.
- Chevalier, H., Metz-Lutz, M. N., & Segalowitz, S. J. (2000). Impulsivity and control of inhibition in Benign Focal Childhood Epilepsy (BFCE). *Brain and Cognition*, 43(1-3), 86-90.
- Clarke, T., Strug, L. J., Murphy, P. L., Bali, B., Carvalho, J., Foster, S., et al. (2007). High risk of reading disability and speech sound disorder in rolandic epilepsy families: Case-control study. *Epilepsia*, 48(12), 2258-2265.
- D'Alessandro, P., Piccirilli, M., Tiacci, C., Ibba, A., Maiotti, M., Sciarra, T., et al. (1990). Neuropsychological features of benign partial epilepsy in children. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 11(3), 265-269.
- Damoiseaux, J. S., Beckmann, C. F., Arigita, E. J., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., et al. (2008). Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cerebral cortex*, 18(8), 1856-1864.
- Datta, A. N., Oser, N., Bauder, F., Maier, O., Martin, F., Ramelli, G.P., et al. (2013). Cognitive impairment and cortical reorganisation in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS). *Epilepsia*, 54(3), 487-94.
- Datta, A. N., Oser, N., Ramelli GP, Lantz G, Penner IK, & Weber P. (2013). BECTS evolving to Landau-Kleffner Syndrome and subsequent recovery: A longitudinal case study with fMRI, Source EEG and neuropsychology. *Epilepsy & Behavior*, 27(1),107-14.
- Doose, H., & Baier, W. K. (1989). Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *European Journal of Pediatrics*, 149(3), 152-158.
- Ebus, S. C. M., Overvliet, G. M., Arends, J. B. A. M., & Aldenkamp, A. P. (2011). Reading performance in children with rolandic epilepsy correlates with nocturnal epileptiform activity, but not with epileptiform activity while awake. *Epilepsy & Behavior*, 22(3), 518-522.
- Eriksson, K., & Koivikko, M. (2005). Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia*, 38(12), 1275-1282.
- Fair, D. A., Cohen, A. L., Dosenbach, N. U. F., Church, J. A., Miezin, F. M., Barch, D. M., et al. (2008). The maturing architecture of the brain's default network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(10), 4028-4032.
- Fonseca, L. C., Tedrus, G. M., Pacheco, E. M., Berretta, M. F., Campregher, A. A., & Costa, D. M. (2007). Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes: correlation between clinical, cognitive and EEG aspects. [Evaluation Studies]. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 65(3A), 569-575.

- Gao, W., Gilmore, J. H., Shen, D., Smith, J. K., Zhu, H., & Lin, W. (2012). The Synchronization within and Interaction between the Default and Dorsal Attention Networks in Early Infancy. *Cerebral cortex*.
- Giordani, B., Caveney, A., Laughrin, D., Huffman, J., Berent, S., Sharma, U., et al. (2006). Cognition and behavior in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy research*, 70(1), 89.
- Goldberg-Stern, H., Gonen, O. M., Sadeh, M., Kivity, S., Shuper, A., & Inbar, D. (2010). Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (vol 19, pg 12, 2010). *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 19(3), 202-203.
- Greicius, M. D., Flores, B. H., Menon, V., Glover, G. H., Solvason, H. B., Kenna, H., et al. (2007). Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biological Psychiatry*, 62(5), 429-437.
- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(13), 4637-4642.
- Gunduz, E., Demirbilek, V., & Korkmaz, B. (1999). Benign rolandic epilepsy: neuropsychological findings. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association*, 8(4), 246-249.
- Gusnard, D. A., & Raichle, M. E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(10), 685-694.
- Haneef, Z., Lenartowicz, A., Yeh, H. J., Engel Jr, J., & Stern, J. M. (2012). Effect of lateralized temporal lobe epilepsy on the default mode network. *Epilepsy & Behavior*, 25(3), 350-357.
- Harrison, B. J., Pujol, J., Lopez-Sola, M., Hernandez-Ribas, R., Deus, J., Ortiz, H., et al. (2008). Consistency and functional specialization in the default mode brain network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(28), 9781-9786.
- Heijbel, J., & Bohman, M. (2007). Benign epilepsy of children with centrotemporal EEG foci: intelligence, behavior, and school adjustment. *Epilepsia*, 16(5), 679-687.
- Helmstaedter, C. (2000). *Neuropsychologie bei Epilepsie*. Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Lisse: Swets u. Zeitlinger Publishers, 571-580.
- Hertz-Pannier, L., Gaillard, W. D., Mott, S. H., Cuenod, C. A., Bookheimer, S. Y., Weinstein, S., et al. (1997). Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology*, 48(4), 1003-1012.
- Holtmann, M., Becker, K., Kentner-Figura, B., & Schmidt, M. H. (2003). Increased frequency of

- rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia*, 44(9), 1241-1244.
- Hommet, C., Billard, C., Motte, J., du Passage, G., Perrier, D., Gillet, P., et al. (2001). Cognitive function in adolescents and young adults in complete remission from benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Epileptic Disorders*, 3(4), 207-215.
- Horovitz, S. G., Braun, A. R., Carr, W. S., Picchioni, D., Balkin, T. J., Fukunaga, M., et al. (2009). Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(27), 11376-11381.
- Huber, R. (2009). Functional aspects of the sleep EEG. *Epileptologie*; 26, 34-41.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430(6995), 78-81.
- Huettel, S. A., Song, A. W., McCarthy, G. (2008) Functional Magnetic Resonance Imaging. 2nd edition. Sunderland, MA: Sinauer Associates Inc.
- Jacobs, K. M., & Donoghue, J. P. (1991). Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science*, 251(4996), 944.
- Jurkeviciene, G., Endziniene, M., Laukiene, I., Saferis, V., Rastenyte, D., Plioplys, S., et al. (2012). Association of language dysfunction and age of onset of benign epilepsy with centrotemporal spikes in children. *European journal of paediatric neurology*, 16(6), 653-61.
- Kim, D. I., Manoach, D. S., Mathalon, D. H., Turner, J. A., Mannell, M., Brown, G. G., et al. (2009). Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study. *Human brain mapping*, 30(11), 3795-3811.
- Kotulak, R. (1998). Inside the brain: revolutionary discoveries of how the mind works. *Preventive medicine*, 27(2), 246-247.
- Kröll-Seger. (2011). Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. *Ars Medici*, 9, 374-380.
- Lenneberg, E. H. (1967). *Biological foundations of language*. New York: Wiley.
- Liao, W., Zhang, Z. Q., Pan, Z. Y., Mantini, D., Ding, J. R., Duan, X. J., et al. (2011). Default Mode Network Abnormalities in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Study Combining fMRI and DTI. *Human Brain Mapping*, 32(6), 883-895.
- Lidzba, K., Staudt, M., Wilke, M., & Kraegeloh-Mann, I. (2006). Visuospatial deficits in patients with early left-hemispheric lesions and functional reorganization of language: Consequence of lesion or reorganization? *Neuropsychologia*, 44(7), 1088-1094.
- Lillywhite, L. M., Saling, M. M., Harvey, A. S., Abbott, D. F., Archer, J. S., Vears, D. F., et al. (2009). Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia*, 50(10), 2276-2284.

- Lundberg, S., Frylmark, A., & Eeg-Olofsson, O. (2005). Children with rolandic epilepsy have abnormalities of oromotor and dichotic listening performance. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47(9), 603-608.
- Mankinen, K., Jalovaara, P., Paakki, J. J., Harila, M., Rytty, S., Tervonen, O., et al. (2012). Connectivity disruptions in resting-state functional brain networks in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 100(1-2), 168-178.
- Martinez, A., Moses, P., Frank, L., Buxton, R., Wong, E., & Stiles, J. (1997). Hemispheric asymmetries in global and local processing: evidence from fMRI. *NeuroReport*, 8(7), 1685-1689.
- McCormick, C., Quraan, M., Cohn, M., Valiante, T. A., & McAndrews, M. P. (2013). Default mode network connectivity indicates episodic memory capacity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 54 (5), 809-18.
- McGill, M. L., Devinsky, O., Kelly, C., Milham, M., Castellanos, F. X., Quinn, B. T., et al. (2012). Default mode network abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 23(3), 353-359.
- Metz-Lutz, M. N., Kleitz, C., de Saint Martin, A., Massa, R., Hirsch, E., & Marescaux, C. (1999). Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Developmental Neuroscience*, 21(3-5), 182-190.
- Miziara, C. S. M. G., de Manreza, M. L. G., Mansur, L. c., Reed, U. C., Guilhoto, L. M. F. F., Serrano, V. A. G., et al. (2012). Impact of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) on school performance. *Seizure*, 21(2), 87-91.
- Monjauze, C., Broadbent, H., Boyd, S. G., Neville, B. G. R., & Baldeweg, T. (2011). Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS. *Epilepsia*, 52(8), 79-83.
- Monjauze, C., Tuller, L., Hommet, C., Barthez, M. A., & Khomsi, A. (2005). Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: rolandic epilepsy and language. *Brain and Language*, 92(3), 300-308.
- Neri, M. L., Guimaraes, C. A., Oliveira, E. P., Duran, M. H., Medeiros, L. L., Montenegro, M. A., et al. (2012). Neuropsychological assessment of children with rolandic epilepsy: Executive functions. *Epilepsy & Behavior*, 24(4), 403-7.
- Neubauer, B., & Hahn, A. (2011). Rolando-Epilepsie. *Zeitschrift für Epileptologie*, 24(2), 87-92.
- Nicolai, J., Aldenkamp, A. P., Arends, J., Weber, J. W., & Vles, J. S. H. (2006). Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 8(1), 56-70.

- Northcott, E., Connolly, A. M., Berroya, A., McIntyre, J., Christie, J., Taylor, A., et al. (2007). Memory and phonological awareness in children with Benign Rolandic Epilepsy compared to a matched control group. *Epilepsy research*, 75(1), 57-62.
- Overvliet, G. M., Aldenkamp, A. P., Klinkenberg, S., Vles, J. S., & Hendriksen, J. (2011). Impaired language performance as a precursor or consequence of Rolandic epilepsy? *Journal of the Neurological Sciences*, 304(1-2), 71-74.
- Papavasiliou, A., Mattheou, D., Bazigou, H., Kotsalis, C., & Paraskevoulakos, E. (2005). Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 6(1), 50-58.
- Perez, E. R., Davidoff, V. r., Desplard, P. Ä., & Deonna, T. (1993). Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 35(8), 661-674.
- Petermann, F., Petermann, U. (2008). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV (German Version of WISC-IV)*. Bern: Huber.
- Piccinelli, P., Borgatti, R., Aldini, A., Bindelli, D., Ferri, M., Perna, S., et al. (2008). Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Developmental medicine and child neurology*, 50(5), 353-356.
- Piccirilli, M., Dalessandro, P., Sciarra, T., Cantoni, C., Dioguardi, M. S., Giuglietti, M., et al. (1994). Attention Problems in Epilepsy - Possible Significance of the Epileptogenic Focus. *Epilepsia*, 35(5), 1091-1096.
- Piccirilli, M., Dalessandro, P., Tiacci, C., & Ferroni, A. (1988). Language Lateralization in Children with Benign Partial Epilepsy. *Epilepsia*, 29(1), 19-25.
- Pinton, F., Ducot, B., Motte, J., Arbues, A. S., Barondiot, C., Barthez, M. A., et al. (2006). Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disorder*, 8(1), 11-23.
- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual review of neuroscience*, 13, 25-42.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676-682.
- Riva, D., Vago, C., Franceschetti, S., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S., Granata, T., et al. (2007). Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 10(2), 278-285.
- Rombouts, S. A., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C. J., & Scheltens, P. (2005). Altered resting

- state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Human Brain Mapping*, 26(4), 231-239.
- Sämman, P. G., Wehrle, R., Hoehn, D., Spoormaker, V. I., Peters, H., Tully, C., et al. (2011). Development of the brain's default mode network from wakefulness to slow wave sleep. *Cerebral Cortex*, 21(9), 2082-2093.
- Spreng, R. N., & Grady, C. L. (2010). Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1112-1123.
- Spreng, R. N., Mar, R. A., & Kim, A. S. N. (2009). The Common Neural Basis of Autobiographical Memory, Prospection, Navigation, Theory of Mind, and the Default Mode: A Quantitative Meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(3), 489-510.
- Springer, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Frost, J. A., Bellgowan, P. S., et al. (1999). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects A functional MRI study. *Brain*, 122(11), 2033-2046.
- Staden, U., Isaacs, E., Boyd, S., Brandl, U., & Neville, B. (1998). Language dysfunction in children with Rolandic epilepsy. *Neuropediatrics*, 29(5), 242.
- Steingrüber, H. (1971). Measuring of laterality. *Zeitschrift für experimentelle und angewandte Psychologie*, 18(2), 337.
- Stiles, J. (2012). The effects of injury to dynamic neural networks in the mature and developing brain. *Developmental Psychobiology*, 54(3), 343-349.
- Tettenborn, B., Bredel-Geissler, A. E., & Kraemer, G. (2012). Die Epilepsien. In P. Berlit (Ed.), *Klinische Neurologie*. Berlin Heidelberg: Springer.
- Teipel, S. J., Bokde, A. L. W., Meindl, T., Amaro, E., Soldner, J., Reiser, M. F. et al. (2010). White matter microstructure underlying default mode network connectivity in the human brain. *Neuroimage*, 49, 2021-2032.
- Thomason, M. E., Chang, C. E., Glover, G. H., Gabrieli, J. D. E., Greicius, M. D., & Gotlib, I. H. (2008). Default-mode function and task-induced deactivation have overlapping brain substrates in children. *Neuroimage*, 41(4), 1493-1503.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain research bulletin*, 62(2), 143-150.
- Vago, C., Bulgheroni, S., Franceschetti, S., Usilla, A., & Riva, D. (2008). Memory performance on the California Verbal Learning Test of children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior*, 13(4), 600-606.
- Van Den Heuvel, M., Mandl, R., Luigies, J., Hulshoff, P. H. (2008). Microstructural organization

- of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity. *Journal of Neuroscience*, 43, 10844-10851.
- Verrotti, A., D'Egidio, C., Agostinelli, S., Parisi, P., Chiarelli, F., & Coppola, G. (2011). Cognitive and linguistic abnormalities in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Acta Paediatrica*, 100(5), 768-772.
- Vinayan, K. P., Biji, V., & Thomas, S. V. (2005). Educational problems with underlying neuropsychological impairment are common in children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrotemporal Spikes (BECTS). *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 14(3), 207-212.
- Vintan, M. A., Palade, S., Cristea, A., Benga, I., & Muresanu, D. F. (2012). A neuropsychological assessment, using computerized battery tests (CANTAB), in children with benign rolandic epilepsy before AED therapy. *Journal of medicine and life*, 5(1), 114-119.
- Volkl-Kernstock, S., Willinger, U., & Feucht, M. (2006). Spacial perception and spatial memory in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS). *Epilepsy research*, 72(1), 39-48.
- Walter, B., Blecker, C., Kirsch, P., Sammer, G., Schienle, A., Stark, R., et al. (2003). *MARINA: an easy to use tool for the creation of MAsks for Region of INterest Analyses*. Paper presented at the 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain.
- Weglage, J., Demsky, A., Pietsch, M., & Kurlmann, G. (1997). Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39(10), 646-651.
- Wilke, M., & Lidzba, K. (2007). LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *Journal of neuroscience methods*, 163(1), 128-136.
- Wohrab, G., Bölsterli, B. (2010). Von der benignen Rolando-Epilepsie (BRE) zum elektrophysiologischen Status im Schlaf (ESES): elektrophysiologische und klinische Evolution-Definition und EEG-Diagnostik. *Epileptologie*, 27, 19-26.
- Wolff, M., Weiskopf, N., Serra, E., Preissl, H., Birbaumer, N., & Kraegeloh-Mann, I. (2005). Benign partial epilepsy in childhood: selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG. *Epilepsia*, 46(10), 1661-1667.
- Yung, A. W., Park, Y. D., Cohen, M. J., & Garrison, T. N. (2000). Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. *Pediatric neurology*, 23(5), 391-395.
- Zhang, Z., Lu, G., Zhong, Y., Tan, Q., Liao, W., Wang, Z., et al. (2010). Altered spontaneous neuronal activity of the default-mode network in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain research*, 1323, 152-160.

Zhang, Z., Li, C. S. (2012). Functional connectivity mapping of the human precuneus by resting state fMRI. *Neuroimage*, 59(4), 3548-62.

Anhang A

Epilepsia, **(*)1–8, 2013
doi: 10.1111/epi.12067

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH

Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes

*¹Alexandre N. Datta, *[†]¹Nadine Oser, ‡¹Florian Bauder, §¹Oliver Maier, ¶¹Florence Martin, #¹Gian Paolo Ramelli, **¹Maja Steinlin, *¹Peter Weber, and *[†]¹Iris-Katharina Penner

¹Division of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, University Children's Hospital, Basel, Switzerland; [†]Department of Cognitive Psychology and Methodology, University of Basel, Basel, Switzerland; [‡]Division of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, Children's Hospital, Lucerne, Switzerland; [§]Division of Pediatric Neurology, Developmental Medicine and Rehabilitation, Ostschweizer Children's Hospital, St. Gallen, Switzerland; [¶]Division of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, Children's Hospital, Aarau, Switzerland; #¹Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Ospedale Regionale di Bellinzona e valli, Bellinzona, Switzerland; and **¹Division of Pediatric Neurology, Developmental Medicine and Rehabilitation, University Children's Hospital, Bern, Switzerland

SUMMARY

Purpose: Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) is associated with mild cognitive deficits, especially language impairment. This study aimed to clarify whether children with BECTS with left- or right-hemispheric, or bilateral focus have specific neuropsychological language deficits when compared to healthy controls, whether these deficits correlate functionally with language network organization (typical vs. atypical), and whether cofactors such as duration, handedness, and medication have a relevant impact on language reorganization processes.

Methods: Twenty-seven patients and 19 healthy controls were examined with several neuropsychological tests (German version of the Wechsler Intelligence Scale for Children [WISC-IV], Regensburger verbal fluency test [RWT], Corsiblock forward and backward and Hand-Dominanz-Test [HDT]) and with two language paradigms on functional magnetic resonance imaging (fMRI): *silent reading of word-pairs* and *silent generation of simple sentences*.

Key Findings: Although neuropsychological test results only differed by trend between BECTS patients and controls, language laterality indices (LIs) in fMRI were significantly lower in patients than in controls. In particular, the anterior language network with Broca's area and the supplementary motor area (SMA) revealed the lowest LIs and showed the most bilateral or right hemispheric activations in the sentence generation task. Medication and duration of epilepsy did not have any significant effect on language reorganization and patients' performances.

Significance: Language reorganization in BECTS patients takes place in bilateral or right hemispheric language networks, with a strong focus in anterior language regions. These functional changes can be interpreted as important compensatory strategies of the central nervous system (CNS) to stabilize cognitive, especially language performance.

KEY WORDS: Benign epilepsy with centrotemporal spikes, Cognition, Language laterality, Reorganization, Functional magnetic resonance imaging, Neuropsychology.

The impact of epilepsy on cerebral plasticity is a subject of ongoing debate. Atypical language networks in children with epilepsy have already been described in mixed refractory epilepsy cohorts in Wada test (intracarotid amobarbital procedure [IAP]) studies (Rasmussen & Milner, 1977) and several functional magnetic resonance imaging (fMRI) investigations (Anderson et al., 2006; Yuan et al., 2006). The natural development of language in childhood shows a

trend to an increasingly left hemispheric adult language network, as documented in a longitudinal fMRI study by Szafarski et al. (2006) and in a cross-sectional study by Everts et al. (2009). However, natural language development can be affected in children with epilepsy. Evidence from patients with symptomatic and cryptogenic left temporal lobe epilepsies has shown that normal left hemispheric specialization for language may be obviously hampered (Datta et al., 2009).

To disentangle the effect of pure epilepsy from lesional epilepsy on cerebral reorganization, we decided to focus this study on plasticity in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS), the most common idiopathic focal epilepsy in childhood and most probably a transient brain maturation pathology (Doose & Baier, 1989).

Accepted October 31, 2012.

Address correspondence to Alexandre N. Datta, Division of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, University Children's Hospital, Basel, Switzerland. E-mail: alexandre.datta@ukbb.ch

¹These authors contributed equally to this work.

Wiley Periodicals, Inc.

© 2013 International League Against Epilepsy

Characteristically in idiopathic focal childhood epilepsies, the child's intelligence is normal and no other neurologic deficits are present (Giordani et al., 2006; Ay et al., 2009). Nevertheless, idiopathic epilepsy can affect the neurocognitive integrity of these children (Deonna et al., 2005).

Neuropsychological studies agree on the fact that children with BECTS maintain a normal global intellectual capacity, although neuropsychological deficits may be present. These deficits are dependent on the location of the epileptic discharges (Bedoin et al., 2011). In addition to deficits in nonverbal functions, dysfunctions particularly related to language have been reported (Overvliet et al., 2011). These include delayed reading, numeracy, and spelling (Pinton et al., 2006); impaired reading performance (Clarke et al., 2007; Ebus et al., 2011); delayed language development with mixed phonologic and lexicosyntactic problems (Monjauze et al., 2005); deficits in verbal fluency, verbal reevaluation, semantic knowledge, and lexical comprehension (Riva et al., 2007; Piccinelli et al., 2008); as well as oromotor deficits (Deonna et al., 1993). In addition, language lateralization evaluated with neuropsychological tests has been shown to be atypical in children with BECTS. In this context, Bulgheroni et al. (2008) showed an atypical hemispheric speech lateralization in these children while they were performing a dichotic listening task.

The only existing fMRI study in children with BECTS confirmed atypical language networks compared to healthy controls, especially for the anterior language network (Lillywhite et al., 2009).

To get a more comprehensive understanding of language development, the process of reorganization, and the influence of epileptic discharges, a combinatory approach including neuropsychological as well as functional neuroimaging methods is required. In the present study we aimed to verify not only whether BECTS causes deficits in language performances, but also whether these deficits are correlated with the functional reorganization of language networks in contrast to healthy controls. We further aimed to determine the predictability of left-handedness for an atypical language network. In addition, we intended the following: (1) to clarify the impact of duration of epilepsy on reorganization, (2) to investigate the effect of left hemispheric discharges on left hemispheric functions, and (3) to study a possible crowding-out effect for right hemispheric functions. Crowding-out implies in this case the takeover of the right temporal region of the brain by the hierarchically higher placed language network, at the expense of typical right hemispheric functions.

METHODS

Participants

Twenty-seven children with a diagnosis of BECTS were recruited over a period of 2.5 years from the ambulatory

clinics for Child Neurology at the children's hospitals in Basel, Aarau, Bellinzona, Berne, Lucerne, and St. Gallen.

Inclusion criteria: Girls ($n = 13$) and boys ($n = 14$) between 7.4 and 13.1 years of age (mean 9.9, standard deviation [SD] 1.5) were included with or without antiepileptic treatment ($n = 15$ with, $n = 12$ without treatment). The decision for antiepileptic monotherapy with sultiam ($n = 14$) or a combination of two drugs ($n = 1$ with sultiam and levetiracetam) was not only based on the number of seizures but also on a short time interval of only a few weeks between the seizures. Three patients had a high frequency of epileptic discharges, which motivated the application of antiepileptic treatment.

With the exception of one boy with left-handedness and one with ambidexterity, participants were right-handed. All patients had included in their clinical diagnostic work-up standard wake and sleep electroencephalography (EEG) or sleep deprivation EEG. To specify the EEG focus (left, right, or bilateral (fronto)-centrotemporal), we chose the most active focus during somnolence and the first non-rapid eye movement (NREM) sleep state N1. We classified patients with very predominant epileptic focus ($>80\%$ of all discharges) as epilepsy with unilateral focus; patients were classified as bilateral in the case that both foci were active ($<80\%$ for each focus, e.g., 60% and 40%). We chose the focus that appeared early in their epileptic disease (at least in the EEG studies of the first year of their disease). For the small number of BECTS patients, those with preferentially anterior (frontocentral) and preferentially posterior (centrotemporal) rolandic foci were all assigned to the same group of either right, left, or bilateral foci according to the definitions described earlier. Epileptogenic discharges ranged from spikes to sharp waves but did not vary in waveform morphology within one patient's EEG recordings over several years. Additional slow waves in combination with spikes or sharp waves were uncommon.

Exclusion criteria were the following: (1) any other epilepsy than BECTS; and/or (2) any parenchymal pathology which could affect the diagnosis of BECTS, for example, a pathologic magnetic resonance imaging (MRI); (3) other accompanying neurologic disorders such as cerebral palsy, brain tumor or neurometabolic diseases, and mental retardation. Comorbidity of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) was registered, but was not necessarily regarded as an exclusion criterion, due to its common comorbidity in the population of BECTS (Table 1); three patients had a diagnosis of ADHD, but none of them received specific medication.

Nineteen healthy girls ($n = 6$) and boys ($n = 13$), age range between 8.6 and 13.3 years (mean 10.9, SD 1.6) participated as a control group. Two boys were left-handed. Children with any epileptiform discharges on EEG or any personal or family history of epilepsy or developmental delay, especially in speech, neurologic, or psychiatric disorders were excluded.

Table 1. Patients' characteristics (age, sex, age at onset of epilepsy, number of seizures, side of the EEG focus, antiepileptic drug(s))

Case	Age ^a	Sex	Age at onset	Number of seizures	EEG focus side	AED
1	9.2	M	8.00	5	Left	–
2	9.9	M	8.58	3	Bilateral	–
3	9.2	M	8.00	1	Right	STM, LEV
4	9.10	F	8.00	3	Bilateral	–
5 ^b	8.11	M	7.10	10	Right	STM
6 ^b	13.2	M	8.24	2	Left	–
7 ^b	12.10	M	7.50	5	Right	STM
8	10.3	M	7.40	3	Right	–
9	8.6	M	4.50	5	Right	–
10	9.4	M	9.32	1	Left	–
11	9.5	M	6.75	1	Left	STM
12	7.11	M	7.70	5	Right	STM
13	7.10	F	4.40	2	Right	STM
14	9.7	F	8.58	2	Left	STM
15	10.11	M	4.24	5	Left	STM
16	9.11	F	7.91	3	Bilateral	STM
17	12.11	F	8.91	1	Left	STM
18	10.11	F	10.50	3	Right	–
19	10.10	F	9.80	2	Right	–
20	10.1	F	7.83	2	Right	STM
21	10.11	M	8.16	10	Right	STM
22	11.10	F	11.40	2	Right	STM
23	8.10	F	8.80	4	Left	–
24	11.1	F	9.91	4	Right	STM
25	7.5	M	7.20	2	Right	–
26	7.5	F	7.00	4	Bilateral	–
27	10.5	F	7.16	12	Right	STM

AED, antiepileptic drug(s); STM, sultiam; LEV, levetiracetam.
^aYears.months.
^bSecondary findings with ADHD diagnostics.

Because of fMRI scanning, children with fixed dental braces had to be excluded as well.

Neuropsychological assessment

A comprehensive neuropsychological examination was administered to each child by a neuropsychologist using the German version of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV; Petermann & Petermann, 2008). This test battery assesses various aspects of age-adequate cognitive functions: language comprehension, logical reasoning, processing speed, and verbal short-term span. In addition, language production was measured using two different word fluency tasks of the Regensburger verbal fluency test (RWT), semantic and phonematic word fluency. Children were asked to name as many animals (semantic) or words beginning with the initial letter "s" (phonologic) in 1 min (Aschenbrenner et al., 2000). To measure the visuospatial memory and visuospatial short-term span Corsiblock forward and backward was used (Orsini et al., 1987). Finally, a test for handedness was applied (Hand-Dominanz-Test, HDT, Steingrüber, 1971). Statistical analyses of

performances on the neuropsychological tests were based upon age- and gender-standardized data and compared between groups using unpaired *t*-tests. Data was analyzed using standard statistical software (SPSS, version 20, IBM, New York, NY, U.S.A.). A significance threshold of $p = 0.05$ was set for all analyses.

MRI scanning

fMRI as a method offering high sensitivity to local changes in cerebral blood oxygenation was used to detect differences in brain activation between children with epilepsy and healthy controls while performing different, but mainly speech related tasks. Children were familiarized with all tasks outside the scanner and were trained to perform the tasks silently.

All tasks were programmed using E-Prime Software (version 1.1.3; Psychology Software Tools, Sharpsburg, PA, U.S.A.) and generated by a PC. Stimuli were back-projected via an MRI-compatible projector onto a screen that could be viewed through a mirror attached above the scanner's head-coil. To significantly decrease the intensity of the noise of the machine, children were given earplugs.

Language activation task

To measure language production, the *silent generation of simple sentences* (subject-verb-complement) was applied: A noun was presented on the screen for 5,000 msec and children were asked to form a simple sentence (e.g., "street": "I'm walking on the street"). One block of activation contained 5 words and lasted for 25,000 msec followed by a control condition of 25,000 msec when children had to look at a fixation cross.

Reading task

The *silent reading of word-pairs*: Children were asked to read two words presented on the screen silently. Each of the five word-pairs of one activation block was presented for 5,000 msec. Control condition blocks lasted for 25,000 msec.

Both tasks consisted of five blocks of control condition and four blocks of activation.

Image acquisition

Imaging was performed on a 3T MRI system (Magnetom VERIO; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) with a standard head coil. The imaging protocol included a sagittal T_1 -weighted three-dimensional (3D) high-resolution data set acquired with a magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequence (inversion time (TI) 1,000 msec) providing an isotropic spatial resolution of $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ and echo planar (EPI) sequences with a voxel size of $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, 38 slices, a field of view (FOV) of 228 mm, a slice thickness of 3 mm, a repetition time (TR) of 2,500 msec, a echo time (TE) of 28 msec, and a matrix size of 76×76 . For the task *Silent generation of*

simple sentences 94 volumes and a scan time of 235 s and for the task *silent reading of word-pairs* 96 volumes were acquired with a scan time of 240 s. Slices were positioned parallel to the anterior commissure-posterior commissure (AC-PC) line.

Data processing and analysis

For data analyses the statistical parametric mapping software package (SPM5) implemented in Matlab (version 6.5.1, 2003; Mathworks, Inc., Natick, MA, U.S.A.) was used. All sessions were subjected to standard preprocessing procedures (Ashburner & Friston, 1997) including reslicing and realignment with second mode movement correction, co-registration to the structural T₁-weighted image, normalization to the standard Montreal Neurological Institute (MNI) Template, and smoothing with a 9-mm isotropic 3D Gaussian filter. To extract the contrast of interest and the model design, the smoothed images were subjected to a first-level analysis where vectors of stimulus onsets were entered. Each condition (active and passive) consisted of 12 scans. As additional covariates the movement parameters extracted in the realignment were included to remove residual variance. Performed tasks with moving parameters above 4 mm of translation and 2 degrees of rotation were excluded. To contrast the activation, the active condition subtracting the control condition was specified. These contrast images were submitted to a two-sample *t*-test to extract group effects with a threshold of $p = 0.001$ and a cluster size of 10 voxels.

Calculation of laterality indices

The laterality index (LI) for different regions of interest (ROIs) was calculated. ROIs were created using the software Masks for Region of Interest Analysis (MARINA; Walter et al., 2003). For the task *silent generation of simple sentences* the following ROIs were used: hemispheric, supplementary motor area (Brodmann Area BA 6), Wernicke's area on the superior temporal gyrus (BA 22), and Broca's area on the frontal inferior part (44/45). ROIs of the task *silent reading of word-pairs* were: hemispheric, Broca's area on the frontal inferior part (BA 44/45), Wernicke's area on the superior temporal gyrus (BA 22), angular gyrus (BA 39), and fusiform gyrus (BA 37). The LIs of these ROIs were calculated with the LI-Toolbox of Wilke & Lizba (2007). LIs were calculated with the following formula:

$$LI = \frac{(\sum \text{activation}_{\text{left}} - \sum \text{activation}_{\text{right}})}{(\sum \text{activation}_{\text{left}} + \sum \text{activation}_{\text{right}})}$$

For left hemispheric language areas, a typical activation is a value of >0.2 , a bilateral (atypical) activation is between -0.2 and $+0.2$, and a right hemispheric (atypical) activation is below the value of -0.2 and thus located in the right hemisphere (Hertz-Pannier et al., 1997; Springer et al.,

1999). To determine the correlations between treatment, age of onset, duration of epilepsy, number of seizures and the LIs, Spearman's-rho was used.

RESULTS

Cognitive performances

Results of the neuropsychological examination are displayed in Table 2 with mean values and SDs of patients and healthy controls. To compare behavioral performances of patients and controls, an unpaired *t*-test was applied. With a significance threshold of $p = 0.05$ no group analysis reached significance. With the exception of the Corsiblock forward and backward, patients showed a poorer but not significantly different performance overall when compared to controls. SDs were also not significantly higher for patients than for controls. The lack of statistical difference in neuropsychological test performances was not only measurable for classically left-hemispheric language tasks, but also for working memory, perceptual reasoning, visuospatial short-term span as well as for cognitive processing speed (Table 2). Patients' performances varied from poor to excellent, whereas the control group was more homogeneous.

Subgroup analyses for left hemispheric functions with LIs in left hemispheric BECTS or in right hemispheric BECTS, as well as analyses of right hemispheric functions with left hemispheric or right hemispheric BECTS, could not be performed due to small group sizes.

Comparison of laterality indices in fMRI

For the sentence generation task, 20 patients and 16 controls, and for the reading task, 17 patients and 11 controls, fulfilled the fMRI movement criteria. LIs were calculated for each ROI. Because normal distribution was not given (most likely because of small sample size) the Mann-Whitney *U*-test was applied. For the sentence generation task, patients showed significantly lower LIs in the inferior

Table 2. Neuropsychological differences (WISC IV, Corsiblock and word fluency test [RWT]) between patients and controls: No significant differences have been found

WISC index values	Patients			Controls		
	N	M	SD	N	M	SD
Verbal Comprehension	26	103.3	15.5	19	106.9	10.8
Perceptual Reasoning	26	109.0	14.2	19	111.6	9.9
Working Memory	26	101.5	13.4	19	106.9	9.5
Processing Speed	26	100.5	15.0	19	104.4	13.2
Intelligence Scale	26	104.7	15.6	19	110.0	7.6
Percentile rank	N	%	SD	N	%	SD
Hand Dominance Test	25	45.8	24.0	16	53.5	23.5
Corsiblock forward	25	85.4	26.3	19	68.2	30.6
Corsiblock backward	25	82.4	25.3	19	65.2	32.5
Phonologic fluency	24	33.9	23.8	19	49.4	29.8
Semantic fluency	24	47.8	27.9	19	52.9	36.0

frontal gyrus (IFG; $z = -2.682$; $p = 0.007$), the supplementary motor area (SMA; $z = -2.133$; $p = 0.033$), and hemispherically in total (H) ($z = -2.006$; $p = 0.046$), when contrasted to healthy controls. The LI of the superior temporal gyrus (STG) did not reach significance but showed a strong trend ($p = 0.08$). The contrast image between patients minus controls showed remaining activation for patients mainly in the right middle temporal gyrus, the left fusiform gyrus, and the right inferior prefrontal gyrus (Fig. 1). This indicates an atypical bilateral activation of language areas in BECTS, whereas the control group showed more left-sided activations (Table 3). To describe the patient group in more detail, LIs for each group of epileptic focus-side are displayed separately in Table 3, although no significant results were found. Contrary to the *silent generation of simple sentences task*, the reading task did not reveal any significant differences between BECTS patients and controls. The analyzed ROIs were the following: hemispheric (H), inferior frontal gyrus (IFG), superior temporal gyrus (STG), angular gyrus (ANG), and fusiform gyrus (FUS). All described activations are shown in Figs. 1 and 2.

The activations of treated ($n = 15$) and nontreated ($n = 12$) patients:

Bivariate, one-sided correlations between treated patients and the LI of *silent generation of simple sentences* were all not significant (H: $r = -0.053$; $p = 0.412$; IFG: $r = -0.139$; $p = 0.285$; STG: $r = -0.035$; $p = 0.441$; SMA: $r = -0.035$; $p = 0.441$). The correlation of the task *silent reading of word-pairs* with the LIs also failed to produce significant results (H: $r = -0.337$; $p = 0.093$; IFG: $r = 0.217$; $p = 0.202$; ANG: $r = 0.313$; $p = 0.111$; FUS: $r = -0.217$; $p = 0.202$), with the exception of a trend for LI STG with $r = -0.409$, $p = 0.052$.

The group of BECTS with left hemispheric discharges compared to right or bilateral discharges did not reveal divergent LIs, although inference statistics could not be performed due to small group sizes. Nevertheless, independent of the side of discharge, they all showed an atypical bilateral network for sentence generation and reading (Table 3).

Duration of epilepsy did not show any significant negative correlation with LIs (*silent generation of simple sentences* and *silent reading of word-pairs*). Neither the age of onset (*silent generation of simple sentences* and *silent reading of word-pairs*) nor the patients' age correlated significantly with LIs (*silent generation of simple sentences* and *silent reading of word-pairs*).

DISCUSSION

In idiopathic focal epilepsies with a lack of any lesion by definition, it may be suggested that the initial typical developmental course of language representation progressively deviates from the normal trajectory (dysmaturation), resulting in atypical patterns. Therefore, benign idiopathic epilepsies such as BECTS are an ideal model to study the direct impact of epilepsy on cerebral reorganization.

In our cohort of BECTS patients, we found a significantly lower language LI compared to our healthy control group (Table 3). The anterior language network showed the lowest LIs for the sentence-generation fMRI task, whereas the posterior language network did not show significantly lower values compared to controls. During sentence generation, which is one of the most lateralizing fMRI language tasks (Hertz-Pannier et al., 1997, 2002), it is mainly the network of productive language that is activated, including semantic and syntactic language aspects. In our study, sentences of rather simple words had to be built. This did not demand too

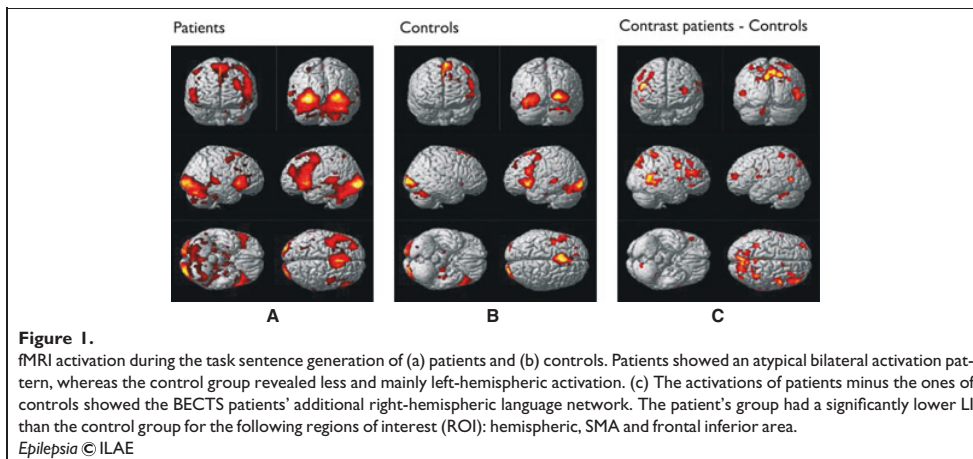
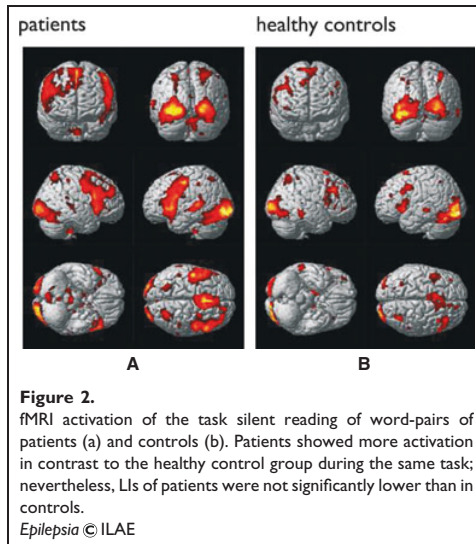


Table 3. Mean values of laterality indices (LI) of patients with left, right of bilateral epileptic focus versus controls and of the entire patient group for all regions of interest (ROI) and for the whole hemisphere for the tasks "silent reading of words pairs" and "silent generation of simple sentences"

Focus	n	Silent reading of word-pairs						Silent generation of simple sentences				
		LI H	LI IFG	LI STG	LI FUS	LI ANG	LI H	LI SMA	LI IFG	LI STG		
		M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	n	M (SD)	M (SD)	M (SD)	M (SD)	
Right	10	0.01 (0.08)	-0.02 (0.18)	0.13 (0.42)	0.15 (0.27)	0.10 (0.39)	11	0.06 (0.09)	-0.07 (0.20)	0.03 (0.26)	0.16 (0.31)	
Left	4	-0.003 (0.24)	-0.27 (0.18)	0.08 (0.19)	0.02 (0.29)	0.10 (0.65)	5	0.06 (0.07)	-0.04 (0.16)	0.06 (0.32)	0.10 (0.05)	
Bilateral	3	-0.02 (0.09)	-0.14 (0.28)	0.20 (0.35)	0.10 (0.10)	-0.15 (0.37)	4	0.06 (0.09)	-0.00 (0.25)	-0.06 (0.19)	0.10 (0.42)	
All patients	17	0.004 (0.12)	-0.10 (0.21)	0.13 (0.35)	0.11 (0.24)	0.06 (0.44)	20	0.065 (0.088)	-0.04 (0.20)	0.017 (0.25)	0.14 (0.28)	
Controls	13	0.05 (0.09)	-0.07 (0.31)	0.21 (0.20)	0.22 (0.23)	0.18 (0.43)	16	0.14 (0.12)	0.15 (0.30)	0.37 (0.50)	0.29 (0.27)	

Bold: almost significant difference (p = 0.052) in the superior temporal gyrus between patients and controls with lower Lis for patients during "silent reading of word-pairs."
 Bold italics: Significant differences (p < 0.05) between BECTS patients and controls for the specific ROI (hemispheric, SMA and frontal inferior) during "silent generation of simple sentences."



much from the patients, since they were allowed to adapt the difficulty of the generated sentences to their personal capabilities. Therefore, the atypically lateralized and extended language network seen in these patients in fMRI is not a sign of the complex nature of the task. Because these changes in the language network can be seen in simple language tasks such as sentence generation, they can be interpreted as an effect of language reorganization.

In contrast, during the reading task which can be rated as a less strongly lateralizing language task, no significant differences were found in any region of interest (ROI).

Of interest, neuropsychological testing of our subjects did not reveal any significant differences between BECTS

patients and controls, neither for language production and fluency tasks (RWT) nor for language comprehension (VC: vocabulary, similarities and comprehension subtests). Descriptive analysis of the data showed, however, that all mean values of patients, with the exception of spatial working memory and short-term memory, were lower and that SDs of the WISC index values were higher, in contrast to healthy controls. The fact that neuropsychological test results only showed a tendency toward difference from controls can be interpreted as a capability of BECTS patients to compensate in a "latent" manner for minor productive or receptive language deficits by recruiting a wider language network. Therefore, their performances turn out not to be impaired in daily life but rather in more sophisticated and demanding test situations.

The only fMRI study that has studied language networks in BECTS patients' was published by Lillywhite et al. (2009). They showed that children with BECTS had more atypical language networks compared to healthy controls. This indirect sign of cerebral reorganization was noticed especially for the anterior language network (Lillywhite et al., 2009). They postulated a high-level language difficulty in BECTS patients, since their subjects showed a significantly different performance in the language production test but not in the simple sentence repetition test when compared to controls. This difference could not be confirmed by our study and may be ascribed to the applied cognitive tasks which were most likely not challenging enough.

Our study has several limitations. First, our goal to disentangle the impact of epilepsy on patients' cognitive right and left hemispheric performances of the different subgroups (left, right, and bilateral focal discharges) failed due to the number of patients being too small. Second, left-handedness is a highly predictive parameter for atypical language network in childhood temporal lobe epilepsy (Yuan et al., 2006; Datta et al., 2009), but also for adult epileptic patients (Pujol et al., 1999) and nonepileptic patients with congeni-

tal cerebral palsy (Staudt et al., 2002). In our cohort of patients with BECTS, the impact of left-handedness in language laterality could not be calculated statistically because there was only one sinistral patient. Third, the range of individual duration of epilepsy in our cohort of patients between 7.4 and 13.1 years of age was probably not wide enough to reveal any significant correlations. Fourth, we compared pharmacologically treated to nontreated patients in our study, who did not differ significantly in their LI or in their neuropsychological results. This could be an indication of the heterogeneity of our patient cohort concerning verbal and nonverbal abilities and does not necessarily mean that antiepileptic treatment does not influence the course of the disease and the neuropsychological outcome. Our patients were all at different stages of their disease at the moment of fMRI and neuropsychological testing. In addition, the indication to treat a patient was normally based on the number and frequency of seizures and less on the spike intensity. High spike intensity was clearly not always a sign of high seizure frequency in BECTS, and spike intensity also characteristically changed from one EEG to another in some patients. Bilateral foci also often independently altered their predominance through the course of the disease. High spike intensity was exceptionally a reason to treat patients with clear neuropsychological deficits with the intention to minimize the potential negative effect on circumscribed right- or left-hemispheric functional areas. These arguments highlight the heterogeneity of this rather small cohort of 28 patients and the impossibility of drawing any conclusions from this comparison between treated and untreated patients. For this reason a comparison between left-/right-hemispheric and bilateral focus and the impact on left- and right-hemispheric functions was impossible.

To conclude, our study findings indicate that BECTS patients reorganize their language in more bilateral or right-hemispheric language networks, especially for the anterior language areas, without significantly impacting their cognitive, especially language performances.

We believe that longitudinal fMRI and neuropsychological studies on patients with BECTS will be the best approach to distinguish the influence of nonlesional focal epilepsies such as BECTS on functional brain regions and their development.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all the families and children who took an active part in our study. We also thank Prof. Klaus Scheffler and Dr. Markus Klarhöfer from the Division of Radiological Physics, University Hospital Basel and Karsten Specht from the Department of Biological and Medical Psychology, University of Bergen, Norway for teaching in SPM. We thank Dr. M. Stöcklin for assisting with statistics and Mrs Janet Maccora for correcting the English text. We thank Dr. Patricia Dill and Dr. Elisabeth Böhlinger from our team as well as Dr. Oswald Hasselmann from St. Gallen for their help in recruiting patients. We thank the Basel University Children's Hospital Matching Funds and the Liga gegen Epilepsie Schweiz for supporting A.N. Datta and for the financial aid for the study. We thank the

Freiwillige Akademische Gesellschaft Basel for the financial support of N. Oser. We thank Desitin Schweiz for sponsoring the book vouchers for the children participating in the study.

DISCLOSURE

All authors have full disclosure of any conflicts of interest. We confirm that we have read the Journal's guidelines for ethical publication. We affirm that our report is consistent with the Journal's guidelines.

REFERENCES

- Anderson DP, Harvey AS, Saling MM, Anderson V, Kean M, Abbott DF, Jackson GD. (2006) fMRI lateralization of expressive language in children with cerebral lesions. *Epilepsia* 47:998–1008.
- Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. (2000) *Regensburger Wortflüssigkeits-test (RWT)*. Hogrefe Verlag, Göttingen.
- Ashburner J, Friston K. (1997) Multimodal image coregistration and partitioning – a unified framework. *Neuroimage* 6:209–217.
- Ay Y, Gokben S, Serdaroglu G, Polat M, Tosun A, Tekgul H, Solak U, Kesikci H. (2009) Neuropsychologic impairment in children with rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol* 41:359–363.
- Bedoin N, Ferragne E, Lopez C, Herbillon V, De Bellescize J, des Portes V. (2011) Atypical hemispheric asymmetries for the processing of phonological features in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav* 21:42–51.
- Bulgheroni S, Franceschetti S, Vago C, Usilla A, Pantaleoni C, D'arrigo S, Riva D. (2008) Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Epilepsy Res* 79:31–38.
- Clarke T, Strug LJ, Murphy PL, Bali B, Carvalho J, Foster S, Tremont G, Gagnon BR, Dorta N, Pal EK. (2007) High risk of reading disability and speech disorder in rolandic epilepsy families: case-control study. *Epilepsia* 48:2258–2265.
- Datta AN, Jambaqué I, Dellatolas G, Bulteau C, Fohlen M, Delalande O, Dorfmueller G, Dulac O, Chiron C, Hertz-Pannier L. (2009) Can we predict language reorganisation in children with left temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 50(Suppl. 4):63.
- Deonna T, Major-Dubois C, Roulet-Perez E. (2005) Epileptic cognitive dysfunction in specific epileptic syndromes and conditions. In Deonna T, Roulet-Perez E (Eds) *Cognitive and Behavioural Disorders of Epileptic Origin in Children, Clinics in Developmental Medicine*. Mac Keith Press, London, pp. 81–115.
- Deonna TW, Roulet E, Fontan D, Marcoz JP. (1993) Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes (BPERS). Relationship to the acquired aphasia-epilepsy syndrome. *Neuropediatrics* 24:83–87.
- Dooze H, Baier WH. (1989) Benign partial epilepsy and related conditions: multifactorial pathogenesis with hereditary impairment of brain maturation. *Eur J Pediatr* 149:152–158.
- Ebus SC, Overvliet GM, Arends JB, Aldenkamp AP. (2011) Reading performance in children with rolandic epilepsy correlates with nocturnal epileptiform activity, but not with epileptiform activity while awake. *Epilepsy Behav* 22:518–522.
- Everts R, Lidzba K, Wilke M, Kiefer C, Mordasini M, Schroth G, Perrig W, Steinlin M. (2009) Strengthening of laterality of verbal and visuospatial functions during childhood and adolescence. *Hum Brain Mapp* 30:473–483.
- Giordani B, Caveney AF, Laughrin D, Huffman JL, Berent S, Sharma U, Giles JM, Garofalo EA. (2006) Cognition and behaviour in children with centrottemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Res* 70:89–94.
- Hertz-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH, Cuenod CA, Bookheimer SY, Weinstein S, Conry J, Papero PH, Schiff SJ, Le Bihan D, Theodore WH. (1997) Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology* 48:1003–1012.
- Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaqué I, Renaux-Kieffer V, Moortele PFV, Delalande O, Fohlen M, Brunelle F, Le Bihan DL. (2002) Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain* 125:361–372.

- Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS, Abbott DF, Archer JS, Vears DF, Scheffer IE, Jackson GD. (2009) Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia* 50:2276–2285.
- Monjauze C, Tuller L, Hommet C, Barthez MA, Khomsi A. (2005) Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: Rolandic epilepsy and language. *Brain Lang* 92:300–308.
- Orsini A, Fragassi NA, Chiacchio L, Falanga AM, Cocchiario C, GRossi D. (1987) Verbal and spatial memory span in patients with extrapyramidal diseases. *Percept Mot Skills* 65:555–558.
- Overvliet GM, Aldenkamp AP, Klinkenberg S, Vles JSH, Hendriksen J. (2011) Impaired language performance as a precursor or consequence of Rolandic epilepsy? *J Neurol Sci* 304:71–74.
- Petermann F, Petermann U. (2008) *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV (German version of WISC-IV)*. Huber, Bern.
- Piccinelli P, Borgatti R, Aldini A, Bindelli D, Ferri M, Perma S, Pitillo G, Termine C, Zambonin F, Balottin U. (2008) Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Dev Child Neurol* 50:353–356.
- Pinton F, Ducot B, Motte J, Arbus AS, Barondiot C, Barthez MA, Chaix Y, Cheminal R, Livet MO, Penniello MJ, Peudnier S, de Saint-Martin A, Billard C. (2006) Cognitive functions in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disord* 8:11–23.
- Pujol J, Deus J, Losilla JM, Capdevila A. (1999) Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology* 52:1038–1043.
- Rasmussen T, Milner B. (1977) The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann N Y Acad Sci* 299:355–369.
- Riva D, Vago C, Franceschetti S, Pantaleoni C, D'arrigo S, Granata T, Bulgheroni S. (2007) Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 10:278–285.
- Springer JA, Binder JR, Hammelke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PS, Brewer CC, Perry HM, Morris GL, Mueller WM. (1999) Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain* 122(Pt 11):2033–2046.
- Staudt M, Lidzba K, Grodd W, Wildgruber D, Erb M, Krägeloh-Mann I. (2002) Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography. *Neuroimage* 16:954–967.
- Steingrüber HJ. (1971) Measuring of laterality. *Z Exp Angew Psychol* 18:337–357.
- Szaflarski JP, Schmithorst VJ, Altaye M, Byars AW, Ret J, Plante E, Holland SK. (2006) A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of language development in children 5 to 11 years old. *Ann Neurol* 59:796–807.
- Walter B, Blecker C, Kirsch P, Sammer G, Schienle A, Stark R, Vaitl D (2003) MARINA: An easy to use tool for the creation of MAsks for Region of Interest Analyses [abstract]. Presented at the 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 19–22, 2003, New York, NY. Available on CD-Rom in NeuroImage, Vol. 19, No. 2.
- Wilke M, Lizba K. (2007) LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *J Neurosci Methods* 163:128–136.
- Yuan W, Szaflarski JP, Schmithorst VJ, Schapiro M, Byars AW, Strawsburg RH, Holland SK. (2006) fMRI shows atypical language lateralization in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 47:593–600.

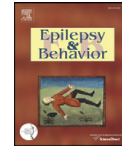
Anhang B

Epilepsy & Behavior 27 (2013) 107–114



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh

BECTS evolving to Landau–Kleffner Syndrome and back by subsequent recovery: A longitudinal language reorganization case study using fMRI, source EEG, and neuropsychological testing

A.N. Datta ^{a,*}, N. Oser ^{a,b}, G.P. Ramelli ^c, N. Zanda Gobbin ^c, G. Lantz ^d, I.K. Penner ^{a,b}, P. Weber ^a^a Division of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, University Children's Hospital Basel, Switzerland^b Department of Cognitive Psychology and Methodology, University of Basel, Switzerland^c Pediatric Neurology, Department of Pediatrics, Ospedale Regionale di Bellinzona e valli, Switzerland^d Functional Brain Mapping Laboratory, Department of Neurology, University Hospital, Geneva, Switzerland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 May 2012

Revised 20 December 2012

Accepted 22 December 2012

Available online 9 February 2013

Keywords:

BECTS

Landau–Kleffner

Cognition

Language laterality

Reorganization

fMRI

Source EEG

Neuropsychology

ABSTRACT

By means of a longitudinal case study, we demonstrated the course of cerebral reorganization of language representation due to epilepsy in a child with benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS) evolving to Landau–Kleffner Syndrome (LKS) and returning to BECTS.

The child underwent the following procedures at the ages of 8.2, 8.6, and 9.3 years: 3D source EEG imaging, language fMRI (sentence generation and reading), and neuropsychological testing. He had a follow-up testing at the age of 10.8 years. Further, 24-h EEGs were regularly performed.

At the age of around 8 years, the child was diagnosed initially with left-hemispheric BECTS, which evolved to LKS with continuous bilateral discharges. In addition, 3D source imaging data revealed a left anterior temporal focus with a spreading to the right parietal and left centro-parietal areas. The patient had verbal agnosia with poor verbal yet good performance indices. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) showed a left-hemispheric reading network but sentence generation was impossible to perform. After initiation of adequate treatment, continuous discharges disappeared, and only very rare left-hemispheric centro-temporal spikes remained. Verbal IQ and performance IQ increased at the age of 8.6 years. Functional magnetic resonance imaging showed, at this time, a right-hemispheric language activation pattern for sentence generation and reading. At the ages of 9.3 and 10.8 years, language tasks remained right-hemispheric and verbal IQ remained stable, but right-hemispheric non-verbal functions decreased due to possible crowding-out mechanisms.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

First described in 1957 [1], the Landau–Kleffner Syndrome (LKS) was defined as a convulsive disorder with abrupt acquired aphasia and verbal auditory agnosia, behavioral disturbances, and a bilateral activation of focal, predominantly temporal spikes, sharp waves, or spike-slow wave complexes in children with an onset at 3 to 10 years of age. These bilateral epileptic discharges are typically continuously present during NREM sleep and fulfill the criteria of (focal) continuous spike-waves during slow sleep (CSWS) [2–4]. Acquired aphasia in LKS is secondary to epileptic disturbances involving the cortical language network. By hampering functional reorganization, bilateral discharges are assumed as the basis of language decline. They not only have an immediate effect on the functional language network but also tend to induce permanent dysfunction, which may

explain poor verbal outcome [5]. Landau–Kleffner Syndrome is nowadays seen as the severe end of the continuum of cognitive manifestations that can be observed in benign focal epilepsies [6].

We present a longitudinal language fMRI and a 64-channel EEG study of a patient with initially typical left-hemispheric benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS) at the age of 7 years evolving to a LKS at the age of around 8 years. In addition, 24-h EEGs were performed 2 months before and 1, 2, 3, 4, and 13 months after the diagnosis of LKS. Under adequate antiepileptic treatment, he showed a near disappearance of epileptic activity during wake and sleep cycles.

The aim of this longitudinal case study was to show the relevance of continuous focal epileptic activity on language and visuo-constructive functions in a brain under development. Cerebral plasticity led to a reorganization of the language network and a return of verbal functions. However, verbal agnosia due to bilateral continuous discharges in the posterior language network demonstrated limitations of reorganization and was only overcome with antiepileptic treatment. In addition, mechanisms of crowding-out led to a secondary decrease of non-verbal functions.

* Corresponding author at: Division of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, Basel, Switzerland. Fax: +41 61 704 12 13.

E-mail address: alexandre.datta@ukbb.ch (A.N. Datta).

2. Case history

After having been normally delivered, this boy showed a strictly normal development, adequately achieving all the developmental milestones including expressive and receptive language; a very good vocabulary was already available at the age of 2 years when he generated sentences of 3 and 4 words with a good verbal comprehension. At the age of 7.4 years, he had his first focal seizure early in the morning with right hemifacial jerks, pharyngeal sound, and a short secondary generalization. Electroencephalogram (EEG) data showed a spike and sharp wave focus over the left centro-temporal area. The second seizure followed one month later, when the diagnosis of BECTS was made, and antiepileptic treatment with sultiam was initiated.

In the first 24-h standard EEG, at the age of 8 years, the boy's EEG showed a predominantly left-hemispheric sharp-wave and spike activity over the fronto-centro-temporal area (Fig. 1a). Additionally, a right-hemispheric sharp-wave focus appeared and an intermittent bilateral centro-temporo-parietal sharp-and-slow-wave activity (Fig. 1a) with intermittent continuous discharges during 10–20 s and short breaks during NREM sleep stages N1, N2, and N3 (Fig. 1b) was diagnosed. At this point, no continuous epileptic activity during the whole night NREM sleep was detectable.

Over a short period of weeks, the school situation worsened. Teachers were wondering why the boy, all of a sudden, was having

more and more difficulties at school; instructions had to be repeated several times and were nevertheless not entirely completed. In sum, he was unable to understand the meaning of oral and written sentences. While reading a text, he was only able to read letter by letter, without understanding the meaning of the words or sentences. Two months later, a 64-channel EEG examination (Electrical Geodesic Inc., Eugene, Oregon, USA) revealed that a continuous bilateral spike and sharp wave activity was present during drowsiness as well as during NREM sleep stage N1. A first neuropsychological testing (WISC-III), at the same time, showed a very poor word understanding, inability to recognize well-known words (verbal agnosia), and deficient expressive speech (verbal IQ 71). Non-verbal tasks were in the superior limits of the normal range (non-verbal IQ 113) (Table 1), whereas elaboration speed was slow. As a result, LKS was diagnosed, sultiam treatment was increased from 5 mg/kg/day to 10 mg/kg/day and an evening dosage of 12.5 mg (0.4 mg/kg) of clobazam was added. Further, speech therapy was initiated and his school situation adapted to his needs to allow for maximal stimulation.

A 12-hour long-term night EEG, 1.5 months later, showed a clear reduction of the epileptic activity. Bilateral discharges especially decreased considerably in frequency. At the age of 8.5 years, only some sharp wave activities on the left and some on the right hemisphere were detectable with the 24-h EEG, and continuous epileptic discharges completely disappeared. Over the following months, he improved gradually in his speech fluency, vocabulary, and understanding, although major deficits remained. His verbal IQ increased 10 points and remained stable at the age of 8.6 years. An increase in non-verbal IQ was revealed in the first follow-up, while a decrease was found in the second and third neuropsychological follow-up testing at the ages of 9.3 and 10.8 years (for details see the Results section).

The following 24-h EEGs confirmed the absence of CSWS. Only isolated sharp waves on the left and some on the right centro-temporal areas were detectable during NREM sleep, whereas bilateral discharges and sharp-and-slow-wave complexes were completely absent.

3. Methods

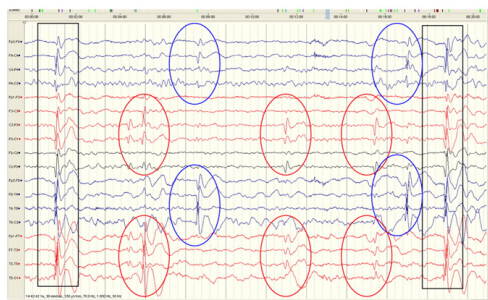
A neuropsychological examination was performed with the Wechsler Intelligence Scale for Children-III (WISC-III) [7], including an age-adequate verbal and non-verbal intelligence scale. This test battery assesses various aspects of oral language including denomination, comprehension, verbal fluency, logical reasoning, processing speed, and verbal memory. The WISC-III was done at the ages of 8.2, 8.6, 9.3, and 10.8 years.

Twenty-four-hour long-term EEG recordings were performed in clinical settings on a Nicolet EEG system (10/20 electrode configuration) at the ages of 8.0, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, and 9.3 years.

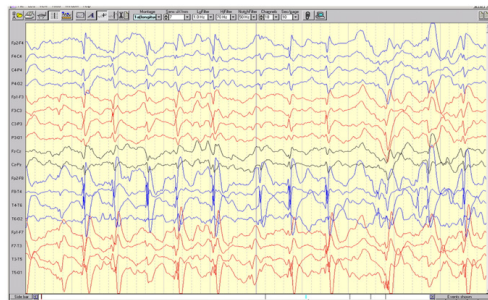
For 3D-EEG source imaging, our patient underwent, at three different time points (at the ages of 8.2, 8.6, and 9.3 years), a 64-channel scalp surface recording on an EGI-EEG system (Electrical Geodesic Inc., Eugene, Oregon, USA). For source imaging, 50 artifact-free interictal spikes or sharp waves with similar surface voltage distribution were selected from the recordings with 64 electrodes.

The marking and averaging of spikes were performed using the NetStation software, and the source reconstructions were performed with the GeoSource software (both from EGI, Electrical Geodesic, Inc., 2008; www.egi.com). Localization of intracerebral generators from the scalp EEG, developed during the last few years, has been effectively applied to epileptic data [8–11].

During functional MRI, two language tasks were applied. Acquisitions in blocks were made on a 3 T MR scanner (Siemens VERIO), as described in previous studies [12–15]. Functional magnetic resonance imaging investigations were performed at the ages of 8.3, 8.6, 9.3, and 10.8 years.



a)



b)

Fig. 1. EEG at transition from BECTS to LKS. a: Bilateral centro-temporo-parietal spike-slow wave complexes , visible over the whole hemisphere. Left centro-temporal spike and sharp wave focus, corresponding to the initial focus . Independent right centro-parietal spike and sharp wave focus . b: Continuous focal sharp-slow wave activity phases during NREM sleep.

Table 1
Laterality indices and neuropsychological data.

ROIs	Reading	Sentence generation	Neuropsychology:	Verbal	Non-verbal
<i>1. Exam at the age of 8.2 years</i>					
Hemispheric LI	−0.07	Not possible	Total IQ: 91	Information: 3	Picture completion: 12
Frontal inferior LI	−0.25		Verbal IQ: 71	Similarities: 8	Coding: 8
Temporal sup LI	0.2		Performance IQ: 113	Vocabulary: 7	Picture arrangement: 11
Angular LI	0.91			Comprehension: 5	Block design: 13
Fusiformis LI	0.17			Arithmetic reasoning: 5	Object assembly: 15
				Digit span: 3	Symbol search: 5
					Mazes: 10
<i>2. Exam at the age of 8.6 years</i>					
Hemispheric LI	−0.08	−0.23	Total IQ: 102	Information: 3	Picture completion: 15
Frontal inferior LI	−0.19	−0.4	Verbal IQ: 81	Similarities: 9	Coding: 9
Temporal sup LI	0.19	−0.33	Performance IQ: 123	Vocabulary: 8	Picture arrangement: 16
Angular LI	−0.48	0.25		Comprehension: 8	Block design: 14
Fusiformis LI	0.21	−0.11		Arithmetic reasoning: 8	Object assembly: 12
SMA LI		−0.23		Digit span: 4	Symbol search: 6
					Mazes: 11
<i>3. Exam at the age of 9.3 years</i>					
Hemispheric LI	−0.11	−0.2	Total IQ: 90	Information: 3	Picture completion: 12
Frontal inferior LI	−0.36	−0.12	Verbal IQ: 78	Similarities: 11	Coding: 6
Temporal sup LI	0	−0.46	Performance IQ: 103	Vocabulary: 7	Picture arrangement: 12
Angular LI	−0.37	−0.55		Comprehension: 9	Block design: 13
Fusiformis LI	0.06	−0.15		Arithmetic reasoning: 4	Object assembly: 9
SMA LI	−0.34	−0.18		Digit span: 4	Symbol search: 8
					Mazes: 11
<i>4. Exam at the age of 10.8 years</i>					
			Total IQ: 95	Information: 7	Picture completion: 12
			Verbal IQ: 82	Similarities: 11	Coding: 7
			Performance IQ: 109	Vocabulary: 6	Picture arrangement: 13
				Comprehension: 10	Block design: 13
				Arithmetic reasoning: 3	Object assembly: 11
				Digit span: 3	Symbol search: 4
					Mazes: 11

3.1. Language tasks

The language tasks were as follows: a. The silent generation of simple sentences: A noun was presented on the screen and the child was asked to form a silent simple sentence (e.g., “street”: “I’m walking on the street”). The items were presented for 500 ms followed by a black screen for 3000 ms for the child to generate words. b. The reading task: The child was asked to read two words presented on the screen without moving the mouth.

3.2. fMRI data analysis

For data analyses, the statistical parametric mapping software package (SPM5) implemented in Matlab (version 6.5.1, 2003; Mathworks, Inc., Natick, MA, USA) was used. All sessions were subjected to standard pre-processing procedures [16] including reslicing, realignment with second mode movement correction, coregistration to the structural T1-weighted images, normalization to the standard MNI template, and smoothing with a 9-mm isotopic 3-dimensional Gaussian filter. Each condition (active and passive) consisted of 12 scans. As covariates, the movement parameters extracted in the realignment were included.

Lateralization index (LI) for each task was calculated with the LI-Toolbox of [17]. The methodological approach to describe and calculate the LI is:

$$LI = \frac{\sum \text{activation}_{\text{left}} - \sum \text{activation}_{\text{right}}}{\sum \text{activation}_{\text{left}} + \sum \text{activation}_{\text{right}}}$$

LI value between +0.2 and +1 was defined as left-hemispheric (typical) language network, whereas LI values between −0.2 and

+0.2 were defined as bilateral and values between −0.2 and −1 as right-hemispheric and, therefore, both atypical language network.

4. Results

4.1. Neuropsychological examination

In the first psychological examination, the patient was 8.2 years old and had an IQ of 91, which is within the standard norms, a performance index score of 113, which is on the upper part of the standard norms, and a verbal index score of 71, which indicates a lack of verbal comprehension abilities (Table 1). Details for subtests are presented in Table 1. His spontaneous speech production allowed him to create short sentences. The syntax of these sentences was simplified but recognizable. However, when asked to create a sentence out of a written or a heard word, he was unable to do so. In response to a question, he produced barely comprehensible verbal perseverations and paraphrasias. Slow and non-fluent reading (reading of single letters and not of entire words) without comprehending what had just been read was possible at that moment. He did not recognize the meaning of single words, nor of sentences. The level of written language was also reduced.

In the follow-up examination, at the age of 8.6 years, he reached a total IQ of 102, a performance index score of 123, which was above the standard norms, and a verbal index score of 81, which was still lower than the standard norms. Nevertheless, he improved on each category (Table 1).

In the third neuropsychological testing, at the age of 9.3 years, the total IQ decreased to 90 and verbal IQ remained stable with a value of 78, but performance IQ fell to 103 (decrease of 20 points) (Table 1).

In the fourth neuropsychological testing, at the age of 10.8 years, the verbal IQ remained at 78, performance IQ at 103, and total IQ at 90 (Table 1).

4.2. Language fMRI

During the first fMRI recording, at the age of 8.2 years, the patient was not able to create a whole sentence out of one word; the sentence generation task, therefore, was not feasible. However, simple reading of word pairs was possible. Activation of the reading network was clearly left-hemispheric for the angular gyrus ($LI = 0.91$) and bilateral for the fusiform gyrus ($LI = 0.17$) at that critical point of his disease. Activation at the frontal inferior gyrus was already right-hemispheric at that time ($LI = -0.25$) (Table 1).

At the age of 8.6 years, the patient was able to create simple sentences. Brain activation during sentence generation revealed a right-hemispheric language network for the hemispheric LI and for the classical language areas including Broca (fronto inferior $LI = -0.4$), SMA ($LI = -0.23$), and the temporal superior gyrus ($LI = -0.33$) (Fig. 2). Interestingly, LI of the angular gyrus was slightly positive ($LI = +0.25$). The reading task was right-hemispheric for the angular gyrus ($LI = -0.48$) but more left-hemispheric for the fusiform gyrus ($LI = +0.21$) (Table 1).

At the age of 9.3 years, the whole language network was bilateral or negative for the sentence generation task (hemispheric $LI = -0.2$, frontal inferior $LI = -0.12$, SMA $LI = -0.18$, temporal superior gyrus $LI = -0.46$, and angular gyrus $LI = -0.15$). The reading task was right-hemispheric for the angular gyrus ($LI = -0.37$) and bilateral for the fusiform gyrus ($LI = +0.06$) (Table 1).

4.3. Source EEG findings

In the first EGI recording, at the age of 8.2 years, a continuous bilateral sharp-wave activity was present during drowsiness as well as during NREM sleep stage N1. Visual inspection revealed different sharp-wave distributions with either left-sided, right-sided, or bilateral predominance of the sharp-waves. Source imaging of the different sharp-wave categories (sLORETA) constantly indicated an initial source in the left fronto-temporal lobe (Fig. 3a) with a propagation to the left (Fig. 3b), right (Figs. 4a and b), and bilateral (centro-) parietal regions respectively (Figs. 5a and b).

At the ages of 8.6 and 9.3 years, wake EGI recording was normal.

5. Discussion

It has been suggested by several authors that BECTS, the most common idiopathic focal and non-lesional epilepsy in childhood,

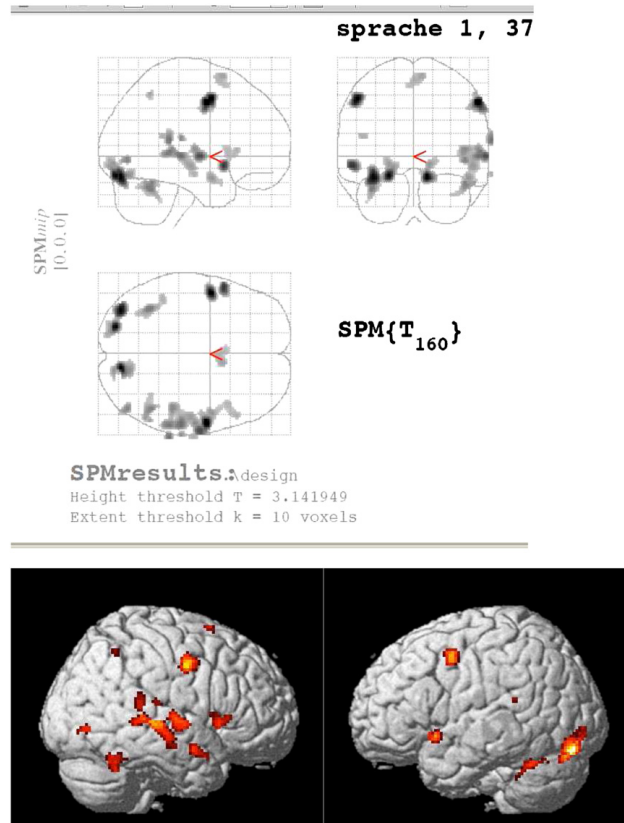
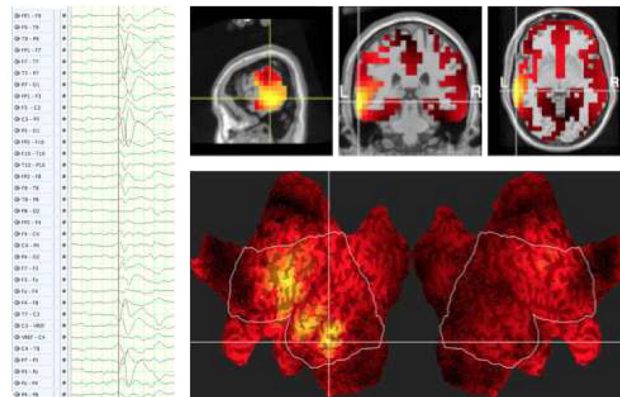


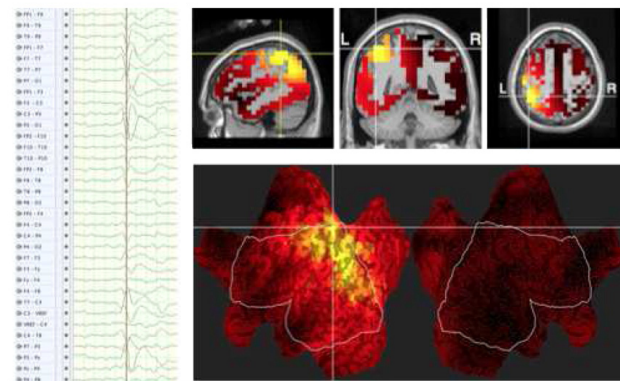
Fig. 2. fMRI sentence generation task after remission.

A.N. Datta et al. / *Epilepsy & Behavior* 27 (2013) 107–114

111



a) Initial small peak. Left sided temporal (and frontal) location (time between the two points sampled: 447 ms)



b) Main peak of the sharp-wave. Propagation to the left centro-parietal area (506 ms)

Fig. 3. Averaged sharp-wave 1 with left-sided predominance visually. a: Initial small peak. Left-sided temporal (and frontal) location (time between the two points sampled: 447 ms). b: Main peak of the sharp-wave. Propagation to the left centro-parietal area (506 ms).

shares many common features with LKS and that both represent subclasses of a continuum of brain maturation disorders [18–21].

The longitudinal data of our patient, who was diagnosed initially with classical BECTS, are suggestive of epilepsy-induced language reorganization. With only two manifest sensory-motor hemifacial nocturnal seizures, BECTS could be classified as a typical phenotype with an initial benign course. In addition to unilateral centro-temporal focal spikes and sharp waves, slow waves and bilateral independent spike-and-slow-wave discharges (Fig. 1a) with a very strong activation during sleep were also detectable. This has previously been described as an early sign for LKS as compared to classical BECTS [19]. However, in this case, a language decline was observable. Initially, deficits were focused on comprehension difficulties, which then led to a symptomatology of verbal agnosia. The patient was able to spontaneously produce simple sentences but unable to create a sentence out of a simple word or to answer a simple question. In addition, his verbal agnosia led to an inability to perceive the content of a word or a sentence addressed to him.

The initially left-hemispheric language network in our right-handed patient was still detectable in the first fMRI recording, although his language was very limited at that time. He was able to perform only the reading task but not the sentence generation task. Functional magnetic resonance imaging showed a left-hemispheric activation for these tasks with a positive LI in the angular and fusiform gyri, both regions known to be involved in reading (angular gyrus = 0.91, the most lateralizing area for reading, and fusiform gyrus = 0.17; Table 1).

In the follow-up fMRI, the whole language network was clearly right-hemispheric (Fig. 3). Furthermore, after more than one year, without any detectable epileptic activity during NREM sleep, the language network remained right-hemispheric (Table 1).

A two-system model can be proposed as an explanation for the cerebral reorganization of our patient. Most probably, the anterior expressive language system and the posterior receptive language system were each affected independently. The source EEG analysis revealed that the initial left-hemispheric sharp-wave focus was localized over the fronto-centro-temporal area (anterior language network).

112

A.N. Datta et al. / *Epilepsy & Behavior* 27 (2013) 107–114

Fig. 4. Averaged sharp-wave 2 with right-sided predominance visually. a: Initial small peak. Left-sided temporal (and frontal) location (like sharp wave 1) (464 ms). b: Main peak of the sharp-wave. Propagation to the right parietal area (506 ms).

The very active initial focus must have triggered the reorganization of the language network to the right hemisphere, leading to an atypical language network, confirmed by our language and reading fMRI investigations. This finding is in accordance with results of an fMRI study in children with BECTS by Lillywhite et al. [25] where the anterior language network showed the tendency to reorganize by involving the homologous contralateral side in most cases.

In addition, a posterior centro-parietal focus on the right hemisphere appeared in the first year of the patient's epilepsy, clearly visible in the EEG at transition to LKS (Fig. 1a).

The left-hemispheric focus in the anterior part of the temporal lobe in the EEG recording during acute symptoms of LKS showed a spreading not only to the posterior right focus mentioned above (Figs. 4a and b) but also to the posterior part of the left hemisphere (Figs. 3a and b). The bilaterality of this temporo-parietal epileptic (Fig. 5b) focus including the posterior language network (Wernicke) most probably led to the auditory and verbal agnosia, the characteristic feature of Landau-Kleffner Syndrome [6].

It is well-known that minor neuropsychological deficits are present in BECTS [22]. In the case of unilateral continuous epileptic

discharges, cerebral reorganization can prevent a complete loss of function. Mostly bilateral temporal epileptic discharges lead to the development of aphasia and verbal agnosia in LKS [2,24,29]. Not only in BECTS, but also in LKS, the localization of the interictal focus is one of the key factors in determining the type and degree of cognitive impairment [22,23]. Auditory, phonological, and oromotor language deficits in BECTS can deteriorate with increasing epileptic activity during NREM sleep. Once bilateral continuous epileptic discharges appear, they are referred to as continuous spike-waves during slow sleep (CSWS). If located in the superior temporal gyrus, they may cause auditory and verbal agnosia and show a typical clinical manifestation of LKS. If they are more anterior, the deficit can be predominantly a pure expressive language disorder or an oromotor disorder (anterior opercular syndrome). If the superior temporal sulcus and the fusiform gyrus are affected, regions which are involved in the higher level visual perception of visual representation may provoke problems in recognizing emotional signals of faces and lead to an autistic behavior [6].

From the neuropsychological point of view, our patient's initial deficits under continuous epileptic discharges mainly affected the

A.N. Datta et al. / *Epilepsy & Behavior* 27 (2013) 107–114

113

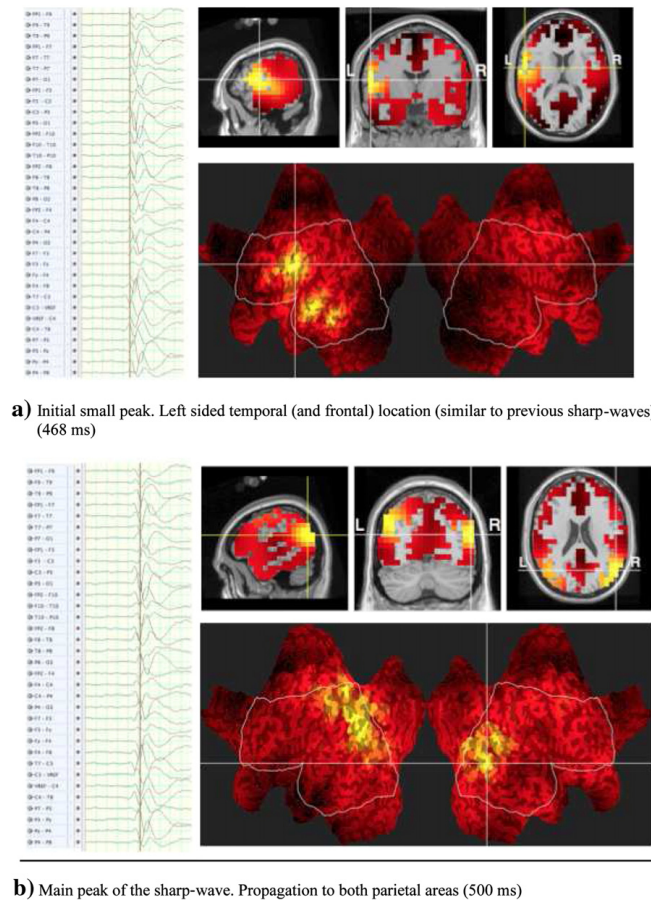


Fig. 5. Averaged sharp-wave 3 with bilateral distribution visually. a: Initial small peak. Left-sided temporal (and frontal) location (similar to previous sharp-waves) (468 ms). b: Main peak of the sharp-wave. Propagation to both parietal areas (500 ms).

posterior language network: A gain of 10 points in the language IQ of the WISC-III showed an improvement in his language comprehension, which then remained stable once the continuous epileptic discharges were successfully treated.

Regular left-hemispheric language functions improved and remained stable in contrast to right-hemispheric visuo-constructive functions, which, despite initial improvement, had to abandon their territories in favor of language functions, most probably due to the crowding-out mechanisms [26].

The crowding-out hypothesis consists of the idea that language and spatial processing in the same hemisphere are associated with cognitive impairment, since more importance is attached to language processing when compared to spatial functioning. Thus, language functions reorganized to the right hemisphere are more often associated with deficits in visuo-spatial functions as opposed to the situation of dissociated language and spatial lateralities [27,28].

In conclusion, our case study shows not only the dynamics of the spectrum of BECTS and LKS but also the gains and limitations of brain plasticity. In our patient, the language network was reorganized in the right hemisphere due to continuous left fronto-central epileptic

discharges. The development of verbal agnosia could not be prevented because continuous (partly propagated) epileptic activity hampered compensatory mechanisms for the posterior language network. After the successful treatment of continuous epileptic activity, language functions significantly improved, whereas visuo-constructive improvement was limited by crowding-out mechanisms.

Acknowledgment

We thank Mrs. Janet Maccora for correcting the manuscript.

References

- [1] Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957;7:523–30.
- [2] Roulet-Perez E. Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:661–74.
- [3] Smith MC, Hoepfner TJ. Epileptic encephalopathy of late childhood: Landau-Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spikes and waves during slow-wave sleep. *J Clin Neurophysiol* 2003;20(6):462–72.

- [4] Hirsch E, Valenti MP, Rudolf G. Landau–Kleffner syndrome is not an eponymic badge of ignorance. *Epilepsy Res* 2006;70S:239–47.
- [5] Billard C, Fluss J, Pinton F. Specific language impairment versus Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009;50(Suppl. 7):21–4.
- [6] Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau–Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. *Brain Dev* 2010;32(9):746–52.
- [7] Petermann F, Petermann U. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV (German version of WISC-IV). Bern: Huber; 2008.
- [8] Ebersole JS. Noninvasive localization of epileptogenic foci by EEG source modeling. *Epilepsia* 2000;41:24–33.
- [9] Michel CM, Lantz G, Spinelli L, De Peralta R, Landis T, Seeck M. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:71–83.
- [10] Michel CM, Grave de Peralta R, Lantz G, et al. Spatiotemporal EEG analysis and distributed source estimation in presurgical epilepsy evaluation. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:239–66.
- [11] Sperli F, Spinelli L, Seeck M, Kurian M, Michel CM, Lantz G. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia* 2006;47:981–90.
- [12] Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaqué I, et al. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain* 2002;125:361–72.
- [13] Datta AN, Jambaqué I, Dellatolas G, et al. Can we predict language reorganisation in children with left temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 2009;50(Suppl. 4):63.
- [14] Penner IK, Kappos L, Rausch M, Opwis K, Radü EW. Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: insights from fMRI. *J Physiol Paris* 2006;99:455–62.
- [15] Penner IK, Opwis K, Kappos L. Relation between functional brain imaging, cognitive impairment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:53–7.
- [16] Ashburner J, Friston K. Multimodal image coregistration and partitioning – a unified framework. *Neuroimage* 1997;6(3):209–17.
- [17] Wilke M, Lidzba K. LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *J Neurosci Methods* 2007;163(1):128–36.
- [18] de Saint-Martin A, Petiau C, Massa R, et al. Idiopathic rolandic epilepsy with "interictal" facial myoclonia and oromotor deficit: a longitudinal EEG and PET study. *Epilepsia* 1999;40(5):614–20.
- [19] Massa R, de Sain Martin A, Hirsch E, et al. Landau–Kleffner syndrome: sleep EEG characteristics at onset. *Clin Neurophysiol* 2000;111(Suppl. 2):S87–93.
- [20] Stephani U, Carlsson G. The spectrum from BCECTS to LKS: the rolandic EEG trait – impact on cognition. *Epilepsia* 2006;47(Suppl. 2):67–70.
- [21] Rudolf G, Valenti MP, Hirsch E, Szepletowski P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau–Kleffner syndromes: insights into possible genetic factors. *Epilepsia* 2009;50(Suppl. 7):25–8.
- [22] Wolff M, Weiskopf N, Serra E, Preissl H, Birbaumer N, Kraegeloh-Mann I. Benign partial epilepsy in childhood: selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG. *Epilepsia* 2005;46(10):1661–7.
- [23] Metz-Lutz MN, Filippini M. Neuropsychological findings in Rolandic epilepsy and Landau–Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009;47(Suppl. 2):71–5.
- [24] Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia* 2009;50(6):1517–27.
- [25] Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS, et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia* 2009;50(10):2276–84.
- [26] Lidzba K, Wilke M, Staudt M, Krägeloh-Mann I, Grodd W. Reorganization of the cerebro-cerebellar network of language production in patients with congenital left-hemispheric brain lesions. *Brain Lang* 2008;106(3):204–10.
- [27] Lidzba K, Staudt M, Wilke M, Krägeloh-Mann I. Visuospatial deficits in patients with early left-hemispheric lesions and functional reorganization of language: consequence of lesion or reorganization? *Neuropsychologia* 2006;44:1088–94.
- [28] Powell JL, Kemp GJ, Garcia-Finana M. Association between language and spatial laterality and cognitive ability: an fMRI study. *Neuroimage* 2012;59:1818–29.
- [29] Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2006;47(Suppl. 2):40–3.

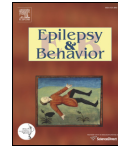
Anhang C

Epilepsy & Behavior 33 (2014) 12–17



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebbeh

Default mode network alterations during language task performance in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)

Nadine Oser^a, Martina Hubacher^a, Karsten Specht^b, Alexandre N. Datta^c, Peter Weber^c, Iris-Katharina Penner^{a,c,*}^a Department of Cognitive Psychology and Methodology, University of Basel, Switzerland^b Department of Biological and Medical Psychology, University of Bergen, Norway^c Division of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, University Children's Hospital Basel, Switzerland

ARTICLE INFO

Article history:
 Received 30 September 2013
 Revised 13 January 2014
 Accepted 16 January 2014
 Available online xxxx

Keywords:
 Default mode network (DMN)
 Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)
 Functional magnetic resonance imaging (fMRI)
 Independent component analysis (ICA)
 Cognition
 Precuneus

ABSTRACT

Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) is the most common idiopathic epileptic disorder in children. Besides reported cognitive deficits, functional alterations mostly in the reorganization of language areas have also been described. In several publications, it has been reported that activation of the default mode network (DMN) can be reduced or altered in different neuropsychiatric and neurological disorders in adults. Whether this also holds true for children with epilepsy has so far not been clarified.

To determine the functional activation of the DMN in children with BECTS, 20 patients and 16 healthy controls were examined using functional magnetic resonance imaging (fMRI), while a sentence generation task and a reading task were applied in a block design manner. To study the default mode network and the functional alterations between groups, an independent component analysis (ICA) was computed and further analyzed using SPM5.

Compared with controls, children with BECTS showed not only significantly less activation of the DMN during the rest condition but also less deactivation during cognitive effort. This was most apparent in the precuneus, a key region of the DMN, while subjects were generating sentences.

From these findings, we hypothesize that children with BECTS show a functional deficit that is reflected by alterations in the DMN.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Neuroimaging studies suggest that brain networks involving the posterior cingulate cortex/precuneus and medial prefrontal regions, having a reciprocal relationship to task positive activation, are deactivated during task performance and activated during rest [1–5]. The expression of a “default mode network” (DMN) was first introduced by Raichle and colleagues and describes a state of alert, awake but not actively goal-directed behavior [3]. Some authors describe the DMN as a brain activity supporting self-referential behavior such as autobiographical memory, introspection, theory of mind, and empathy [2,6–8]. The DMN is a baseline activity of the brain, which is consistent within and across subjects [9,10] and which also has a strong anatomical overlap when studied during rest and during different cognitive task performances in adults [11]. The architecture of the DMN varies during the course of life [12]. In newborns and infants, different results have been published [13–16]. The most recent article by Gao and colleagues describes the DMN mainly evolving in the first year of life [17]. In adolescence,

functional connectivity of anterior and posterior nodes of the DMN becomes stronger [18], and task-induced deactivation increases with age [19]. On the other hand, functional connectivity weakens during the process of aging [20].

In pathological states, alterations of the DMN architecture and modified connectivity have been described [21]. Of all psychiatric and neurological diseases, Alzheimer's disease has been especially extensively studied. It has been shown that the degree of deactivation during cognitive demand and functional connectivity between the anterior and posterior nodes of the DMN are predictive not only for the development but also for the course of Alzheimer's disease [22]. Moreover, in various disorders of the CNS, such as attention deficit/hyperactivity disorder, depression, autism, schizophrenia, mild cognitive impairment, and posttraumatic stress disorder, altered DMN functionality has been reported (for a review, see [21]).

In adults with epilepsy, including focal and generalized epilepsies, several results have been published showing, e.g., decreased functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy (mTLE) with a strong relation to right or left hippocampal sclerosis and to the duration of epilepsy [23]. In a combined fMRI and DTI study in patients with mTLE, decreased functional connectivity in the DMN was shown to be a consequence of decreased density in DTI combined with a degeneration of

* Corresponding author at: Department of Cognitive Psychology and Methodology, University of Basel, Missionsstrasse 60/62, 4056 Basel, Switzerland. Fax: +41 61 267 3526. E-mail address: ik.penner@unibas.ch (I.-K. Penner).

structural connectivity [24]. Decreased resting state activity and interictal epileptiform discharge-related deactivation in the posterior cingulate, precuneus, and frontal and parietal lobes in patients with TLE but not in patients with extra-TLE have been described [25]. In adults with idiopathic generalized epilepsy, reduced functional network connectivity was seen between anterior and posterior cortical seed regions, which were correlated with seizure duration [26].

In pediatric epilepsy, few data are available so far. A recent study showed reduced connectivity in children with nonlesional temporal lobe epilepsy and suggested that interictal epileptiform activity affects connectivity in different networks [27]. Epileptiform activity in children with continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) was associated with a decreased blood oxygenation level-dependent (BOLD) effect in structures that are part of the DMN [28].

Since children with epilepsy are often affected by cognitive deficits and learning and behavioral problems, it is crucial to acquire a greater understanding of the underlying pathophysiological mechanisms. Previous literature showed not only a reduced behavioral language performance in children with BECTS but also a atypical functional pattern of language areas [29]. In our previous article [30], results of functional magnetic resonance imaging (fMRI) confirmed a bilateral activation pattern in these patients in contrast to healthy controls. In the present study, we investigated the same cohort and hypothesized an altered reactivity of the DMN in patients compared with controls. Since the precuneus, a region which comprises the posterior and dorsal medial parietal lobe, has often been cited as being a crucial part of the DMN [31] in terms of maintaining functional and structural connections to other areas [32,33], we focused especially on this anatomical region in the subsequent analyses.

2. Materials and methods

2.1. Participants

Twenty-seven children with a diagnosis of BECTS (13 girls and 14 boys), with age ranging between seven and a half and 13.11 years ($M = 10.0$, $SD = 1.7$) and with ($N = 13$, six girls and seven boys) or without antiepileptic treatment ($N = 14$), were included. Exclusion criteria were no clear diagnosis of BECTS or any other epileptiform activity; any parenchymal pathology; other neurological disorders such as cerebral palsy, brain tumor, and neurometabolic diseases; and mental retardation. For more detailed patient information, we refer to one of our previous publications [30]. All participants and their parents gave written informed consent.

Nineteen healthy children (six girls and 13 boys) who volunteered for the study, with age ranging between eight and 13.3 years ($M = 10.9$, $SD = 1.6$), were included as a control group. Exclusion criteria were epileptiform discharges in EEG or any history of epilepsy, developmental delay, and neurological or psychiatric disorders. There was no statistically significant difference for gender and age between the groups.

In order to ensure equalized cognitive status in the two groups, a neuropsychological examination was administered to each child by using the German version of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV) [34]. The mean IQ of both groups was within the normal range (patients: $M = 104.7$, $SD = 15.6$; controls: $M = 110.0$, $SD = 7.6$) and did not differ significantly ($t(43) = -1.355$; $p = 0.183$).

2.2. fMRI tasks

To study differences in brain activation during two language tasks between the children with BECTS and healthy controls, functional magnetic resonance imaging (fMRI) was applied. The children were familiarized with both tasks outside the scanner to ensure a silent task performance with minimal head and mouth movement. All tasks were programmed using E-Prime software (version 1.1.3, Psychology

Software Tools). To test expressive and receptive language aspects, the two following paradigms were applied:

Silent reading of word-pairs: The children were asked to silently read two words (e.g., “restaurant–elephant”). Seventeen patients (eight girls and nine boys) and 11 controls (three girls and eight boys) completed the task with movement parameters below the cutoff of 4 mm of translation and 2° of rotation and contributed therefore to the final statistical analysis.

Silent generation of simple sentences (subject–verb–complement): For 5000 ms, a noun was presented on the screen, and the children had to silently build simple sentences (e.g., “banana”: “I like bananas”). Twenty subjects in the group with epilepsy (nine girls and 11 boys) and 16 children from the healthy control group (six girls and 10 boys) completed the task with movement parameters below the chosen cutoff.

In both tasks, one block of activation contained five stimuli and lasted for 25,000 ms followed by a rest condition of 25,000 ms where the children had to fixate on a cross. Tasks consisted of five blocks of rest condition and four blocks of activation in alternation.

2.3. Image acquisition

Brain imaging data were obtained with a 3.0-T MRI system (Magnetom VERIO, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) and a standard head coil. First, an anatomical image for registration purposes was acquired (sagittal T1-weighted 3D high resolution magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequence with $TI = 1000$ ms, providing an isotropic spatial resolution of $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$). For functional images, echo-planar imaging (EPI) sequences were applied ($TR = 2500$ ms, $TE = 28$ ms, 38 slices with a slice thickness of 3 mm and a matrix size of 76×76 , $FOV = 228$ mm, voxel size = $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$). For both tasks, 94 volumes with a total scan time of 235 s and slices positioned parallel to the AC–PC line were recorded.

2.4. Data management and analysis

Data were preprocessed and analyzed using the statistical parametric mapping software package (SPM5) implemented in MATLAB (version 6.5.1, 2003; MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Because of equilibration effects, the first four volumes were excluded from analysis, yielding 90 volumes. Sessions were subjected to standard preprocessing procedures [35] including realignment with second mode movement correction, coregistration to the structural T1-weighted image, normalization to the standard MNI template, and smoothing with a 9-mm isotropic 3-dimensional Gaussian filter. To define the contrast of interest and the model design, the smoothed images were subjected to a first-level analysis. To remove residual variance, movement parameters extracted from the realignment step were included as additional covariates. To identify language-associated brain activation, the rest condition of the fMRI paradigm was subtracted from the performance condition in each subject. To extract group effects, these contrast images were submitted to a two-sample t-test and explored with an uncorrected threshold of $p = 0.001$ and a cluster size of 10 voxels. For detailed information about statistical analysis, see [30].

2.5. Independent component analysis (ICA)

After preprocessing in SPM5, the smoothed images of each subject were inserted into an overall ICA to decompose fMRI data into spatially independent patterns and time courses by using the GIFT toolbox [36]. The number of components was estimated using the minimum description length (MDL) criterion [37]. Minimum description length estimated 21 components ($M = 20.91$, $SD = 4.3$) for the task *silent generation of*

simple sentences (since statistical analysis of the reading task did not reveal any differences in activation between groups, an ICA was not performed for this paradigm. It will be described in the **Results** section in more detail). Further, components were spatially sorted with respect to the precuneus in order to observe the posterior part of the default mode network. Therefore, a mask that only contained the precuneus was created using the software Masks for Region of Interest Analysis (MARINA) [38]. Exclusively, the component showing the highest correspondence on the squared partial correlation value with the respective mask was subjected to subsequent analyses. The detected component of the precuneus (with a squared partial correlation value of $r^2 = 0.225$), which corresponded to Brodmann's area 7 (MNI coordinates: $-4, -72, 42$), was analyzed in a 2nd level t-test analysis in SPM5 to inspect for differences in this main node of the DMN between the patients and healthy controls with an uncorrected threshold of $p = 0.001$ and a cluster size of 10 voxels.

2.6. Neuropsychological assessment

To test cognitive performance, a neuropsychological examination was administered using the German version of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV) and additional tasks to measure verbal fluency and visuospatial abilities (for further details, see [30]).

3. Results

3.1. Activation patterns of the task silent reading of word-pairs

The group contrast did not reveal any significant activation differences between the patients and controls. Exploring deactivation patterns with a reversed contrast, it turned out that activation of the precuneus was decreased in both groups. By means of specified contrasts in the second level analysis, the two groups were also explored separately. The results revealed that all children were able to deactivate the posterior DMN node during task performance. Since this paradigm was not able to distinguish between the patients and controls, it was no longer included in any further analysis.

3.2. Activation patterns of the task silent generation of simple sentences

The patients' language activation during the task *silent generation of simple sentences* was atypical, with a bilateral activation pattern in the inferior frontal gyrus and the supplementary motor area, whereas the control group activated mainly left hemispheric language areas (for further details, see [30]). To illustrate the differences between the language activation of the patients and controls, activation patterns are shown in Fig. 1.

When subtracting the control group's activation from the patients' activation, the group-contrast image showed regions, including the precuneus, which were more activated in the patients than in the controls, further resulting in a significant difference in deactivation in the precuneus between the groups during performance of the task *silent generation of simple sentences*. More precisely, the patients deactivated this DMN node less than the controls while performing the task (Fig. 2).

3.3. ICA

To ensure that the main node of the DMN was not per se different between the groups, an ICA was estimated over all subjects for the task *silent generation of simple sentences* and spatially sorted using the precuneus as the target region. The selected component was comparable between the patients and healthy controls and did not significantly differ between the groups in the 2nd level analysis. To analyze the effect of medication, a two-sample t-test was applied comparing the children with medication ($N = 12$) to those without ($N = 8$). There was no significant difference between the two groups.

To more precisely visualize deactivation and activation in the precuneus for both groups, Fig. 3 shows the extracted time courses. The control group showed a larger activation during rest conditions and a stronger deactivation during cognitive effort than the patients. Thus, the patients showed less activation in the precuneus during rest and were less able to deactivate the posterior node of the DMN during cognitive effort. Significant differences in time course between the groups were seen in the following scans: 6 ($t(34) = 2.05, p = 0.024$); 46 ($t(34) = -2.04, p = 0.025$); 51 ($t(34) = 1.82, p = 0.038$); 55 ($t(34) = 1.81, p = 0.039$); 65 ($t(34) = -1.88, p = 0.035$); 66

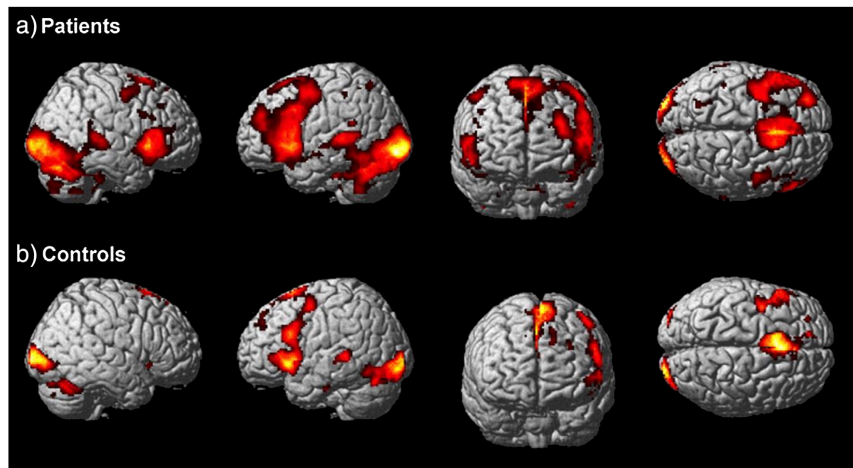


Fig. 1. Language activation of a) patients and b) controls during *Silent generation of simple sentences*.

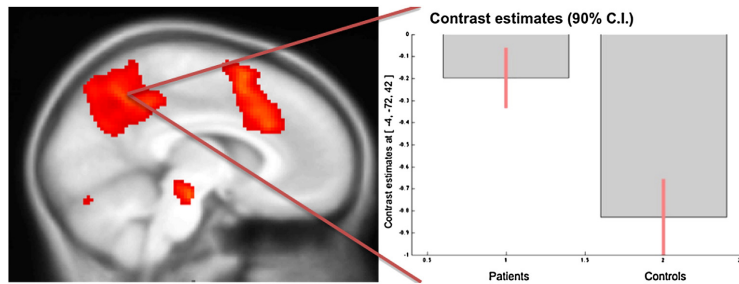


Fig. 2. Deactivation of patients and controls on the group-contrast in precuneus during *Silent generation of simple sentences*.

($t(34) = -1.96, p = 0.029$); 79 ($t(34) = -1.89, p = 0.033$); and 82 ($t(34) = 1.79, p = 0.041$) (Fig. 3).

3.4. Neuropsychological assessment

Although the patients performed below the controls, there was no significant difference seen at the threshold level of $p = 0.05$ except in one task of spatial working memory where patients performed significantly poorer than controls. For a detailed analysis, see [30].

4. Discussion

Our results demonstrate that besides the atypical bilateral language activation pattern in BECTS during the task *silent generation of simple sentences*, we found a suppressed deactivation of the precuneus. In addition, activation of the precuneus of the patients in rest condition blocks was smaller when compared with the controls. Basically, this component extracted by ICA and further analyzed in SPM5 was anatomically comparable between the two groups. Also, in the task *silent reading of word-pairs*, no failure to deactivate the DMN was found. We thus revealed a selective failure to deactivate a key region of the DMN during sentence generation leading to the suggestion that alteration in the DMN is exclusively seen in language production. Sentence generation is a complex cognitive procedure that includes activation of the productive language network, semantic and syntactic language aspects, and, to some degree as well, the receptive language network. It thus requires more cognitive effort than the process of reading, which might not necessarily be coupled to the comprehension of the text. It can thus be hypothesized that the task *silent reading of word-pairs* was less complex than generating sentences.

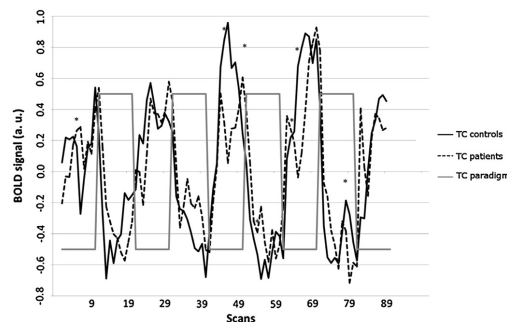


Fig. 3. Time dependent course of the BOLD signal in the precuneus during *Silent generation of simple sentences* in patients and controls and time dependent course of the paradigm design.

Further support for the interpretation of our results comes from studies on attention processes. Here, in healthy adults, it has been shown that attentional lapses are linked to a failure to suppress the posterior cingulate cortex during cognitive demand and to decreased performance [39,40]. The authors suggest that reduced deactivation of the DMN is associated with less effective inhibition of task irrelevant processes such as daydreaming and introspection. Also in ADHD, it has been shown that attentional dysfunctions are in conjunction with either a failure to suppress DMN activity, greater connectivity of DMN with task-positive networks, or decreased connectivity between anterior and posterior DMN [41,42]. It is therefore possible that attentional problems, which have been well reported in literature on BECTS but were not examined in our study, consequently appear because of failed precuneus deactivation during cognitive performance or vice versa.

Another possible interpretation of our results might be that the failure to deactivate the precuneus during task performance in BECTS is a sign of a functional maladaptation, although we do not have data to verify this assumption. Benign epilepsy with centrottemporal spikes shows an impaired deactivation in active blocks and a suppressed activation in rest blocks because the network reactivity or adaptation might be too slow. An adaptation problem appears when deactivation of stimulus-induced DMN is incomplete or the network reactivity is slowing down, as seen, e.g., in Alzheimer's disease [43].

Although we are aware that connectivity of DMN nodes becomes stronger with age [18] and deactivation increases during adolescence [19], in healthy children aged between seven and 12, the same regions of the DMN as described in adults were detected. However, the extent to which they deactivate is different because of structural immaturity [44]. As mentioned previously, a possible explanation might be that incomplete deactivation of the precuneus during task performance in BECTS represents an adaptation problem [45]. On the other hand, it is possible that because of ictal and interictal epileptiform activity, a delayed brain development occurs in BECTS, which is not restricted to the affected brain area by epileptogenic foci but to the entire brain [46]. There is a high prevalence of developmental, cognitive, and behavioral disorders in children with epilepsy, which are reported to relate to interictal epileptic discharges [47]. The atypical bilateral brain activation in patients with BECTS may also be interpreted as compensation during language performance by functional reorganization of anterior language areas [29,30]. To further clarify this question, a longitudinal study on the maturation of the DMN, language reorganization, and neuronal connectivity in children with BECTS is already ongoing.

There are several methodological issues that might limit our findings. First, because the precuneus together with the posterior cingulate cortex was formerly defined as being a key region of the DMN [4,31–33,48], we especially focused on this node. There is, however, a controversial discussion on whether the precuneus should be regarded as an important entity of the DMN or not. Some researchers found that a subregion of the precuneus (area: 7 m) may not be involved [49] and that this region is sometimes even described as its a separate network

involved in visual processing [23]. However, because of the finding that the time course of the precuneus was anticorrelated to the time course of the cognitive paradigm in both groups, we concluded that the precuneus is indeed part of the DMN. Since the precuneus is behaviorally correlated to self-processing, visuospatial, and attentional processes [31], it is possible that the decreased deactivation or activation of the DMN in the patients is due to a secondary network deficit. Second, the power of the reported results is limited because of the small sample size in both groups. Third, the patients were not all medicated since pharmacological treatment is not necessarily indicated in BECTS. Thus, our sample can be regarded as representative for the normal clinical group composition but leads to a heterogeneous sample for scientific evaluation. A medication effect on altered DMN in BECTS could statistically be excluded and seemed not to be relevant since the failure to deactivate the DMN was only evident in the more challenging sentence generation task, while in the reading task, no significant differences were found. Fourth, the comorbidity with ADHD in three children, the duration of epilepsy, the age at onset, the number of seizures, and the focus side (right, left, or bilateral) were additional factors increasing the heterogeneity of our sample. Fifth, although ICA is a method that separates physiological noise, such as cardiac or respiratory cycles, from neuronal-induced signal changes, we were not able to rule out these artifacts completely by physiological monitoring. Finally, we were not able to control whether patients had an increased self-focus or greater introspection during task performance (as seen, e.g., in affective disorders; [50]) or whether there was a difference in motivation or behavioral performance per se between the patients and controls.

5. Conclusion

As shown in the study by Lillywhite et al. [29] and in a study by our own group [30], children with BECTS show deficient functional language processing and reorganization of language areas mostly in anterior regions. The results of the present study show a decreased deactivation or activation of the DMN during performance of a cognitive language task. It is still speculative if this is due to a delayed brain development, an adaption problem of DMN, a deficiency in attention and/or motivation, or a reorganization strategy to compensate for deficits. Further studies on the DMN in BECTS are needed to clarify this question.

Acknowledgments and disclosure

We would like to thank all the children and their families who took part in our study. We also thank Prof. Klaus Scheffler and Dr. Markus Klarhöfer from the Division of Radiological Physics, University Hospital Basel and Dr. Jacques Schneider from the Division of Radiology, University Children's Hospital Basel. Thanks to Dr. Markus Stöcklin for assisting with statistics. Author N. Oser has received support from the Freiwillige Akademische Gesellschaft Basel and author A.N. Datta has received support from the Liga gegen Epilepsie Schweiz and the matching funds of the University Hospital Basel. The remaining authors have no conflict of interest to disclose.

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

References

- [1] Shulman GL, Corbetta M, Buckner RL, Fiez JA, Miezin FM, Raichle ME, et al. Common blood flow changes across visual tasks. 1. Increases in subcortical structures and cerebellum but not in nonvisual cortex. *J Cogn Neurosci* 1997;9:624–47.
- [2] Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:685–94.
- [3] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:676–82.
- [4] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:253–8.
- [5] Binder JR. Task-induced deactivation and the “resting” state. *Neuroimage* 2012;62:1086–91.
- [6] Spreng RN, Mar RA, Kim ASN. The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 2009;21:489–510.
- [7] Spreng RN, Grady CL. Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *J Cogn Neurosci* 2010;22:1112–23.
- [8] Horowitz SG, Braun AR, Carr WS, Picchioni D, Balkin TJ, Fukunaga M, et al. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:11376–81.
- [9] Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:13848–53.
- [10] De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 2006;29:1359–67.
- [11] Harrison BJ, Pujol J, Lopez-Sola M, Hernandez-Ribas R, Deus J, Ortiz H, et al. Consistency and functional specialization in the default mode brain network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:9781–6.
- [12] Kelly AMC, Di Martino A, Uddin LQ, Shehzad Z, Gee DG, Reiss PT, et al. Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. *Cereb Cortex* 2009;19:640–57.
- [13] Smyser CD, Inder TE, Shimony JS, Hill JE, Degnan AJ, Snyder AZ, et al. Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants. *Cereb Cortex* 2010;20:2852–62.
- [14] Gao W, Zhu H, Giovanello KS, Smith JK, Shen D, Gilmore JH, et al. Evidence on the emergence of the brain's default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:6790–5.
- [15] Fransson P, Skiold B, Horsch S, Nordell A, Blennow M, Lagercrantz H, et al. Resting-state networks in the infant brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15531–6.
- [16] Fransson P, Skiold B, Engstrom M, Hallberg B, Mosskin M, Aden U, et al. Spontaneous brain activity in the newborn brain during natural sleep—an fMRI study in infants born at full term. *Pediatr Res* 2009;66:301–5.
- [17] Gao W, Gilmore JH, Shen D, Smith JK, Zhu H, Lin W. The Synchronization within and Interaction between the Default and Dorsal Attention Networks in Early Infancy. *Cerebral cortex* 2012;23:594–603.
- [18] Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NUF, Church JA, Miezin FM, Barch DM, et al. The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:4028–32.
- [19] Marsh R, Zhu H, Schultz RT, Quackenbush G, Royal J, Skudlarski P, et al. A developmental fMRI study of self-regulatory control. *Hum Brain Mapp* 2006;27:848–63.
- [20] Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, et al. Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cereb Cortex* 2008;18:1856–64.
- [21] Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:279–96.
- [22] Petrella JR, Prince SE, Wang L, Hellegers C, Doraiswamy PM. Prognostic value of posteromedial cortex deactivation in mild cognitive impairment. *PLoS One* 2007;2:1104.
- [23] Zhang Z, Lu G, Zhong Y, Tan Q, Liao W, Wang Z, et al. Altered spontaneous neuronal activity of the default-mode network in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 2010;1323:152–60.
- [24] Liao W, Zhang ZQ, Pan ZY, Mantini D, Ding JR, Duan XJ, et al. Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: a study combining fMRI and DTI. *Hum Brain Mapp* 2011;32:883–95.
- [25] Laufs H, Hamandi K, Salek-Haddadi A, Kleinschmidt AK, Duncan JS, Lemieux L. Temporal lobe interictal epileptic discharges affect cerebral activity in “default mode” brain regions. *Hum Brain Mapp* 2007;28:1023–32.
- [26] McGill ML, Devinsky O, Kelly C, Milham M, Castellanos FX, Quinn BT, et al. Default mode network abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012;23:353–9.
- [27] Mankinen K, Jalovaara P, Paakkki JJ, Harila M, Ryttyk S, Tervonen O, et al. Connectivity disruptions in resting-state functional brain networks in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2012;100:168–78.
- [28] Siniatchkin M, Groening K, Moehring J, Moeller F, Boor R, Brodbeck V, et al. Neuronal networks in children with continuous spikes and waves during slow sleep. *Brain* 2010;133:2798–813.
- [29] Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS, Abbott DF, Archer JS, Vears DF, et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia* 2009;50:2276–84.
- [30] Datta AN, Oser N, Bauder F, Maier O, Martin F, Ramelli, et al. Cognitive impairment and cortical reorganisation in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS). *Epilepsia* 2013;54:584–97.
- [31] Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006;129:564–83.
- [32] Teipel SJ, Bokde ALW, Meindl T, Amaro E, Soldner J, Reiser MF, et al. White matter microstructure underlying default mode network connectivity in the human brain. *Neuroimage* 2010;49:2021–32.
- [33] Van Den Heuvel M, Mandl R, Luigjes J, Hulshoff PH. Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity. *J Neurosci* 2008;43:10844–51.
- [34] Petermann F, Petermann U. Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV (German version of WISC-IV). Bern: Huber; 2008.

- [35] Ashburner J, Friston K. Multimodal image coregistration and partitioning – a unified framework. *Neuroimage* 1997;6:209–17.
- [36] Calhoun VD, Adali T, Pekar JJ. A method for comparing group fMRI data using independent component analysis: application to visual, motor and visuomotor tasks. *J Magn Reson Imaging* 2004;22:1181–91.
- [37] Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2001;14:140–51.
- [38] Walter B, Blecker C, Kirsch P, Sammer G, Schienle A, Stark R, et al. MARINA: an easy to use tool for the creation of MAsks for Region of Interest Analyses (abstract). Presented at the 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 19–22, 19. Available on CD-Rom in *NeuroImage*; 2003. p. 2.
- [39] Weissman DH, Roberts KC, Visscher KM, Woldorff MG. The neural bases of momentary lapses in attention. *Nat neurosci* 2006;9:971–8.
- [40] Eichele T, Debener S, Calhoun VD, Specht K, Engel AK, Hugdahl K, et al. Prediction of human errors by maladaptive changes in event-related brain networks. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:6173–8.
- [41] Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, et al. Cingulate-precuneus interactions: A new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:332–7.
- [42] Uddin LQ, Kelly AM, Biswal BB, Castellanos F, Milham MP. Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Hum brain mapp* 2009;30:625–37.
- [43] Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2005;26:231–9.
- [44] Thomason ME, Chang CE, Glover GH, Gabrieli JDE, Greicius MD, Gotlib IH. Default-mode function and task-induced deactivation have overlapping brain substrates in children. *Neuroimage* 2008;41:1493–503.
- [45] Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 2007;62:429–37.
- [46] Metz-Lutz MN, Kleitz C, de Saint Martin A, Massa R, Hirsch E, Marescaux C. Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Dev Neurosci* 1999;21:182–90.
- [47] Van Bogaert P, Urbain C, Galer S, Ligoit N, Peigneux P, De Tiège X. Impact of focal interictal epileptiform discharges on behaviour and cognition in children. *Clin Neurophysiol* 2011;42:53–8.
- [48] Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage* 2008;42:1178–84.
- [49] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124(1):1–38.
- [50] Grimm S, Ernst J, Boesiger P, Schuepbach D, Boeker H, Northoff G. Reduced negative BOLD responses in the default-mode network and increased self-focus in depression. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:627–37.

Erklärung zu Plagiaten

Ich versichere, dass ich die hier vorgelegte Dissertation selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe. Alle wörtlichen oder sinngemässen Zitate sind als solche gekennzeichnet. Des Weiteren bestätige ich, all meine geleistete Arbeit – von der Planung der Studie bis zur Datenakquisition, Auswertung und Publikation – mit grösster Sorgfalt getan und die Schweigepflicht nicht verletzt zu haben. Die Dissertation wurde weder in der vorliegenden noch in einer ähnlichen Version an einer anderen Universität zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht. Mit ist bekannt, dass Zuwiderhandlung zur Aberkennung des Abschlusses führt.

Binningen, den 29.08.2013

Nadine Oser