

Absence Epilepsy and Panayiotopoulos Syndrome

Citation for published version (APA):

Fonseca Wald, E. L. A. (2020). *Absence Epilepsy and Panayiotopoulos Syndrome: Neurocognition and Brain Development*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Drukkerij Walters. <https://doi.org/10.26481/dis.20200306ef>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20200306ef](https://doi.org/10.26481/dis.20200306ef)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

Chapter 1

Childhood epilepsy has long been associated with neurocognitive co-morbidities. This is reflected by a relatively high prevalence of cognitive deficits, educational underachievement and behavioral problems in children with epilepsy. The intricate relationship between epilepsy and neurocognitive co-morbidities is not fully understood and probably is multifactorial. More subtle neurodevelopmental and neurocognitive co-morbidities in benign epilepsy syndromes, such as childhood absence epilepsy (CAE) and Panayiotopoulos syndrome (PS), are far less researched.

General aim - The aim of this thesis was to investigate neurocognitive development in AE or PS, by studying cognitive abilities and development over time, and exploring potential associated factors. From a neurodevelopment perspective, the myelin content in the brain of children with childhood AE will be assessed.

Chapter 2

A systematic review and meta-analysis was conducted on studies reporting on cognitive performance in children with absence epilepsy (CAE and JAE). Based on this review attentional deficits seem the most pronounced cognitive weakness in CAE. Furthermore, significant lower average scores were found for intelligence indices and tests on executive function. Less conclusive results were found for (expressive) language, motor function, visuoperceptual functioning, and learning & memory. Despite observations of statistically lower cognitive performance compared to normative data, average scores mostly fall well within the normal clinical range.

Chapter 3

A retrospective longitudinal study was conducted focusing on cognitive development using two consecutive cognitive measurements in children with AE (CAE & JAE). Changes in cognitive performance per test were investigated on a

group and on an individual level. Reliable change methodology was used to determine a significant change in performance in an individual. Lower performance was noted for sustained attention, performance IQ, perceptual organization, processing speed, simple reaction times, and visual-motor-integration. Performance in sustained attention improved significantly on a group level, as well as in half of the individuals. Cognitive weaknesses in other cognitive domains persisted regardless of seizure freedom, although on an individual basis some children showed an improvement while others showed a decline in performance. A high prevalence of academic underachievement and learning affecting co-morbidities were also noted.

Chapter 4

A neuroimaging study focusing on cerebral myelin was conducted in children with CAE. This was part of an ongoing prospective longitudinal cohort study on brain development and neurocognitive development in children with CAE. In this study, cerebral myelin in children with CAE was compared to controls by using a novel imaging technique in epilepsy research which is myelin-water-fraction imaging. It was found that the average myelin water fraction in the frontal lobe in children with CAE was significantly lower compared to matched healthy controls. However, we could not show a significant correlation between a lower myelin water fraction and cognitive performance.

Chapter 5

A retrospective cohort study was conducted on the neurocognitive and behavioral profile of children with a PS. Significantly lower performance was noted in full-scale IQ, performance IQ, attention, visual-motor-integration, and verbal memory. Our data may point towards weaknesses in visual demanding tasks, such as visual selective attention, visual sustained attention, visual alertness, visual-motor-integration and visually demanding subtests of the WISC-III. Nevertheless, lower performance was also observed for auditory reaction times and verbal memory. Auditory sustained attention did not differ compared to normative values. Furthermore, a high prevalence of internalizing behavioral problems in children with PS was also reported and in particular, withdrawn/depression, thought problems, attention, and somatic complaints were reported by parents, with similar trends reported by teachers.

Chapter 6

The results presented in this thesis are in contrast with the allegedly benign nature of these syndromes and implies differences in neurodevelopment and neurocognitive development. Cognitive weaknesses were observed in multiple cognitive domains in AE and a PS. Cognitive development of children with AE showed improvement in sustained attention regardless of seizure freedom, although other cognitive weaknesses persisted. CAE was characterized by a lower frontal myelin content, although we were not able to show a significant relation with cognitive measures.



Nederlandse samenvatting

Nederlandse samenvatting

Hoofdstuk 1

Epilepsie bij kinderen wordt al enige tijd in verband gebracht met neurocognitieve comorbiditeiten. Dit uit zich door het relatief vaak voorkomen van cognitieve deficiënties, problemen op school en gedragsmatige problemen bij kinderen met epilepsie (6, 39). De relatie tussen epilepsie en neurocognitieve comorbiditeiten is op zijn minst ingewikkeld te noemen en wordt gezien het multifactorieel karakter nog niet volledig begrepen. Er is nog altijd onduidelijkheid over de mate van neurocognitieve comorbiditeiten en de mogelijke subtiele veranderingen in het brein bij de zogenaamde goedaardige epilepsiesyndromen. Deze thesis beperkt zich tot onderzoek naar absence epilepsie (AE) en het Panayiotopoulos syndroom (PS) bij kinderen.

Hoofddoel - Het doel van dit proefschrift was om de neurocognitieve ontwikkeling bij kinderen met een AE of PS te onderzoeken. Getracht werd de cognitieve vaardigheden en de ontwikkeling hiervan in de tijd te bestuderen, en exploratief op zoek te gaan naar hieraan gerelateerde parameters. Daarnaast werd de neurologische ontwikkeling onderzocht door te kijken naar het myelinegehalte in de hersenen bij kinderen met een AE op de kinderleeftijd.

Hoofdstuk 2

Een systematische review en meta-analyse werd uitgevoerd naar studies die rapporteerden over het cognitief functioneren van kinderen met een AE. Aandachtsproblemen lijken op basis hiervan het meest uitgesproken. Verder werden significant lagere gemiddelde scores gevonden voor intelligentie parameters en tests die kijken naar executieve functies. Minder eenduidig waren de studies die rapporteerden over (expressieve)taal vaardigheden, motorische functies, visuoperceptueel functioneren en leren & geheugen. Wel moet hieraan toegevoegd worden dat de gemiddelde scores veelal binnen het normale klinisch bereik vielen.

Hoofdstuk 3

Een retrospectief longitudinaal onderzoek werd uitgevoerd dat zich richtte op de cognitieve ontwikkeling bij AE op de kinderleeftijd. Er werd gebruik gemaakt van twee opeenvolgende metingen. Veranderingen in de cognitieve prestaties per test werden onderzocht op groeps- en op individueel niveau. De *reliable change* methodiek werd gebruikt om na te gaan of een verandering van een individu in prestatie op een bepaalde test betrouwbaar geacht kan worden. Lagere prestaties werden gevonden voor volgehouden aandacht, perfoormaal IQ, perceptuele organisatie, verwerkingssnelheid, eenvoudige reactietijden en visuele-motor-integratie. Prestaties op volgehouden aandacht verbeterden op groepsniveau, evenals bij de helft van de individuen. Lagere prestaties in andere cognitieve domeinen bleven bestaan, ongeacht of er sprake was van aanvalsvrijheid. Er was ook sprake van een hoge prevalentie van schoolproblemen en relatief veel comorbiditeiten die het leren negatief zouden kunnen beïnvloeden.

Hoofdstuk 4

Een MRI studie gericht op het bepalen van het myeline-gehalte in het brein werd uitgevoerd bij kinderen met een AE op de kinderleeftijd. Dit maakt deel uit van een prospectieve longitudinale cohortstudie naar de hersenontwikkeling en de neurocognitieve ontwikkeling bij kinderen met een AE op de kinderleeftijd. In deze studie werd de myeline-water-fractie vergeleken met een gezonde controlegroep. Hieruit bleek dat het gemiddelde myeline-gehalte in de frontaal kwab bij AE op de kinderleeftijd lager was dan bij de controles. We konden echter geen significante correlatie aantonen tussen een lagere myeline-gehalte en cognitieve prestaties.

Hoofdstuk 5

Een retrospectief cohortonderzoek werd uitgevoerd naar het cognitief profiel en gedragsproblemen van kinderen met een PS. Significant lagere gemiddelde prestaties werden opgemerkt voor totaal IQ, perfoormaal IQ, aandacht, visuele-motor-integratie en verbaal geheugen. Onze gegevens kunnen wijzen op zwakke punten in visueel veeleisende cognitieve taken, zoals visueel selectieve aandacht, visueel volgehouden aandacht, visuele alertheid, visuele-motor-integratie en visueel veeleisende subtests van de WISC-III. Desalniettemin waren de prestaties

ook significant lager voor auditieve reactietijden en verbaal geheugen. Auditief volgehouden aandacht was niet verschillend in vergelijking met de normatieve gemiddelden. Verder werd er een hoge prevalentie van internaliserende gedragsproblemen bij kinderen met PS gemeld door ouders en vergelijkbare trends werden opgemerkt door leraren.

Hoofdstuk 6

De resultaten in dit proefschrift zijn niet in overeenstemming met het vermeende goedaardige karakter van deze epilepsie syndromen en impliceren dat er wel degelijk een impact is op de neurologische en neurocognitieve ontwikkeling. Verschillende cognitieve domeinen lijken aangedaan in AE en PS. Prestaties op volgehouden aandacht verbeterden bij AE op de kinderleeftijd, ongeacht de aanwezigheid van aanvalsvrijheid. De gemiddeld lagere prestaties op andere cognitieve domeinen hielden echter aan. De hersenontwikkeling van kinderen met een AE op de kinderleeftijd lijkt te verschillen, gezien we een lager myelinegehalte vonden in de frontaal kwab. Een relatie met het cognitief functioneren kon niet worden aangetoond.