

Kognitive forstyrrelser undervurderes ved benign epilepsy with centro-temporal spikes

Mary Doreen Atkins¹ & Kirsten Juul²

STATUSARTIKEL

1) Neurofysiologisk Center, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
2) Privatpraksis, Vanløse

Ugeskr Læger
2016;178:V04160249

Benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS) opfattes som en godartet børneepilepsi med en god prognose i modsætning til den sjældne, atypiske form (aBECTS) ikke kun med hensyn til anfaldskontrol, men også neurologisk og neuropsykologisk *outcome*. Ved aBECTS ses der ud over alvorlige neuropsykologiske vanskeligheder tendens til tidligere debutalder og særlig høj densitet af *spike-wave*-udladningerne. Læresætningen om BECTS' godartethed udfordres imidlertid, ikke kun i klinisk praksis, men også i adskillige nyligt publicerede studier, der viser mere eller mindre udtalt reduktion i de kognitive funktioner ved BECTS. Det kan være auditiv-verbal reduktion, visuo-spatial reduktion, opmærksomhedsforstyrrelser, indlæringsproblemer og adfærdsproblemer.

Kognition er hjernens evne til at processere information præcist og programmere adaptiv adfærd. I kognition indgår evnen til at huske information, fokusere opmærksomhed og løse problemer. På et højere niveau indgår at kunne håndtere komplekse situationer kreativt ved mentalt at kunne løfte sig ud af de øjeblikkelige omstændigheder og forestille sig fremtidig ageren. Epilepsi er et symptom på iktaal og interiktal hjernedysfunktion, og der er derfor en åbenlys risiko for, at kognitiv utilstrækkelighed kan udvikles som et sekundært symptom.

Den rolandiske region er det kortikale område, der ligger tæt ved nogle af de vigtige kortikale sprogcentre, og den er særlig tilbøjelig til at producere hypersynkron aktivitet – centrotemporale *spikes*. Disse *spikes* er karakteriseret ved lokalisation, *wave*-morfologi, accentuering under søvn og frontal dipoldannelse. Topografien kan veksle: Hos den samme patient kan der ses både unilaterale og bilaterale foci ved forskellige elektroencefalografi (EEG)-optagelser (**Figur 1**).

PRÆVALENS AF KOGNITIVE DYSFUNKTIONER VED BENIGN EPILEPSY WITH CENTRO-TEMPORAL SPIKES

BECTS udgør 15-25% af epilepsisyndromerne blandt børn under 15 år. I et større antal studier har man siden 1982 påvist, at et betydeligt antal børn med BECTS har neuropsykologiske dysfunktioner i nogen grad, også efter remission. *Tovia et al* [1] fandt blandt 187 børn med BECTS, at 23 havde mindst ét adfærdsmæssigt eller psykiatrisk problem (udredt af psykiatere), 17 havde indlæringsvanskeligheder (udredt af psykologer), 35 havde *attention deficit and hyperkinetic disorder* (ADHD) (diagnosen stillet af neuropædiatere), og 26 havde både indlæringsvanskeligheder og ADHD. I alt havde 31% ADHD. Samlet set havde 50% kognitive, adfærdsmæssige eller psykiatriske problemer. I en oversigtsartikel over ti studier fra årene 2001-2009 med i alt 287 børn, der havde BECTS og var matchet med raske kontrolpersoner, fandt *Overvliet et al* [2] betydelige kognitive vanskeligheder, især sproglige, som i mange tilfælde bestod efter remission af epilepsien. Man fandt signifikant lavere score i læsning, stavning og grammatik samt ringere fonologisk opmærksomhed end hos kontrolgruppen, forsinket sprogudvikling, forringet verbal hukommelse, ringere ordforståelse og ordforråd, anfægtet sprorganisering og andre neuropsykologiske deficit – også efter remission. Fund tyder på, at de centrotemporale *spikes* kan påvirke opfattelsen af auditive verbale input og dermed påvirke udviklingen af sprogfunktionerne [3], og *Kavros et al* [4] fandt et sammenfald mellem centrotemporale *spikes* over de sylvanske og rolandiske regioner og sprogvanskeligheder, opmærksomhedsforstyrrelser og forstyrrelse af de eksekutive funktioner (evner til planlægning og problemløsning) hos patienter med godartet BECTS (**Figur 2**).

HOVEDBUDSKABER

- ▶ *Benign epilepsy of childhood with central temporal spikes* (BECTS), også kaldet rolandisk epilepsi, anses i almindelig klinisk praksis for at være en godartet epilepsi, som er nem at behandle til anfaldsfrihed.
- ▶ Resultaterne af stadig flere undersøgelser tyder på, at klassisk BECTS ikke altid er så godartet endda. Mange børn med denne lidelse får sproglige og andre neuropsykologiske dysfunktioner, som varer ved også efter remission af sygdommen. Studieresultater tyder på en organisk baggrund for disse børns kognitive og adfærdsmæssige vanskeligheder. I flere studier har man rapporteret om en *GRIN2A*-mutation hos nogle patienter med BECTS og placeret BECTS i den milde ende af et epilepsiafatisk spektrum.
- ▶ Behandlingen af BECTS bør rette sig mod både anfald og eventuelle psykosociale vanskeligheder. Der er brug for et samarbejde mellem børneafdelinger og kommuner.

Alt i alt synes der således at være tale om en stor gruppe af patienter, der har BECTS og er belastet af ledsagende kognitive, psykiske, indlæringsmæssige og adfærdsmæssige problemer. Disse vanskeligheder debuterer ofte samtidig med epilepsien og varer ved efter en remission.

EPILEPTIFORM INTERICTAL DISCHARGES OG KOGNITIV PÅVIRKNING

Kognitive problemer ved epilepsi har en multifaktoriell oprindelse: Mange faktorer indgår og spiller sammen, bl.a. bagvedliggende kognitiv reduktion, anfald og medicin. Men også interiktale epileptiforme EEG-udladninger påvirker den kognitive funktion [5, 6]. Det diskuteres, hvordan påvirkningen foregår og i hvilken grad. Ved BECTS er der således ofte interiktale paroksysmer uden samtidige anfaldsphenomener, hovedsageligt om natten. Paroksysmerne er ofte uden synlige kliniske anfaldssymptomer, men der er mistanke om en samtidig ultrakortvarig, forbigående kognitiv reduktion. Joost *et al* [5] undersøgte den kognitive påvirkning af epileptiforme paroksysmer uden kliniske fænomener. I alt 188 børn med epilepsi blev kognitivt testet med samtidig video-EEG over to timer, og man fandt en gruppe, der havde interiktale paroksysmer helt uden kliniske fænomener. Testresultaterne blev sammenlignet med kontrolresultater fra en gruppe af 41 raske børn. Man fandt, at den »interiktale« gruppe havde signifikant ringere resultater end kontrolgruppen mht. både generel kognitiv funktion, arbejdshukommelse og forarbejdningshastighed. Der var tale om statistisk signifikant lavere scorer end hos kontrolgruppen. Man fandt, at selv ganske få interiktale paroksysmer kunne påvirke de kognitive funktioner negativt.

FORSTYRRET NATTESØVN

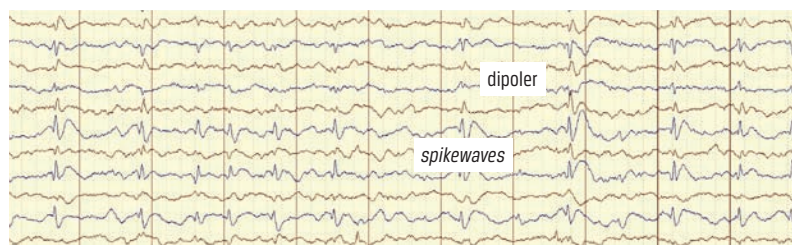
Under søvnen processeres og lagres dagens information i optimale neuronale netværk. Natlig epileptiform aktivitet forstyrrer denne proces. Utilstrækkelig konsolidering resulterer i mangelfuldt eller defekt netværk, som kan blive permanent, hvis det indtræffer i en særlig følsom periode i udviklingen af f.eks. sprog eller social kognition [7]. Studieresultater tyder på, at epileptiform aktivitet under søvnen påvirker udvikling og indlæring hos børn, uanset de kliniske træk ved epilepsien, jf. f. eks. de svære epileptiske encefalopatier [8]. Ved BECTS er der centrotemporale *spikes* over perisylvanske regioner i alle non-REM-søvnstadier.

ANATOMISKE FORSKELLE: FORSKELLE I FORHOLDET MELLEM GRÅ OG HVID SUBSTANS

Studieresultater tyder på en mulig bagvedliggende skæv modningsproces af hjernen, hvilket medfører såvel anfald som skæv udvikling af de neuropsykologiske funktioner. Hos børn med epilepsi kan der iagttages di-

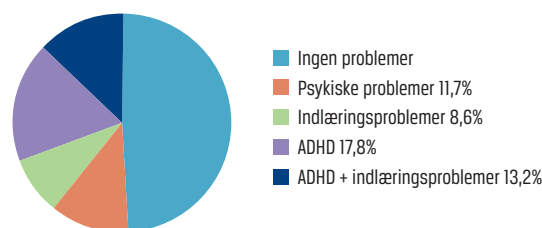
FIGUR 1

Elektroencefalografi fra en patient med *benign epilepsy of childhood with central temporal spikes*.



FIGUR 2

Studie af psykisk komorbiditet ved *benign epilepsy with centro-temporal spikes*, n = 183 [1].

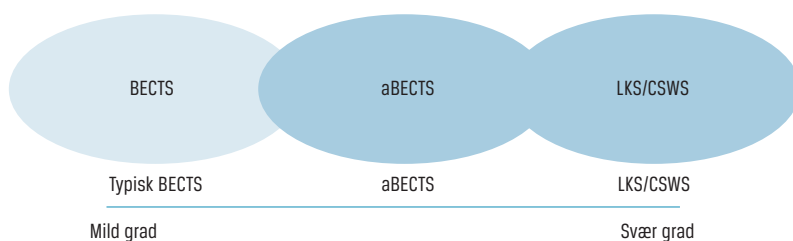


skrete anomalier i hjernens struktur og netværk [9]. Når raske børn vokser, vil volumen af den grå substans gradvist mindskes svarende til væksten af den hvide substans. Børn med epilepsi udviser abnormaliteter i hjernestrukturen ved epilepsidebut. I kvantitative MR-skanningsstudier har man afdækket forstørrede ventrikler og reduceret thalamusvolumen hos børn med nydebuteret idiopatisk generaliseret epilepsi (f.eks. absenceepilepsi). Ved opfølgning to år efter havde børnene med epilepsi forsinket vækst af hvid substans og andre regionspecifikke mønstre i reduktionen af den grå substans sammenlignet med en kontrolgruppe af raske, aldersmatchede børn [10]. Det er sandsynligt, at der er en direkte sammenhæng mellem epilepsidebut og forsinket vækst af hvid substans, eventuelt en bagvedliggende forstyrret hjerneudvikling.

Den forskelligartede karakter af børnenes kognitive og adfærdsmæssige problemer tyder på afvigende strukturel konnektivitet mellem cerebrale regioner over lange afstande, også fjernt fra det rolandiske område. Besseling *et al* [11] undersøgte konnektivitet og sprogfunktion hos 23 børn, der havde BECTS og var matchet med raske kontrolpersoner, og fandt en klar korrelation mellem afvigende konnektivitet (vækst af hvid substans) i sylvanske og perisylvanske områder, især i venstre hemisfære, og forekomsten af sprogforstyrrelser.


FIGUR 3

Det epilepsiafatiske spektrum.



aBECTS = atypisk BECTS; BECTS = *benign epilepsy with centro-temporal spikes*; CSWS = *continuous spike-wave sleep*; LKS = Landau Kleffners syndrom.

KORTIKAL ORGANISERING OG ÆNDRET LATERALISERING

Studier af lateralisering [12] tyder på, at hjernen hos op til 50% af børnene med BECTS ikke gennemfører den lateralisering, som kendetegner normal udvikling. Hvor den normale udvikling i barnealderen medfører, at sprogfunktionerne i overvejende grad lateraliseres til venstre hemisfære, ser det ud til, at højre hjernehalvdel vedbliver med at »dele« nogle sprogfunktionsopgaver med venstre hjernehalvdel. Den manglende lateralisering kan muligvis medføre en vis *crowding* i højre hemisfære, dvs. at det »koster« noget i udviklingen af de nonverbale funktioner, som ellers normalt ville udvikles i højre hemisfæres frontale områder. Det kan forklare, at disse børn også kan have dysfunktioner på andre områder end de sproglige. I et funktionelt MR (fMR)-skanningsstudie undersøgte *Datta et al* [12] lateraliseringsgrad af sprog hos børn med BECTS og 19 raske børn, der var matchet mht. alder. Man fandt en signifikant lavere grad af lateralisering af sprogfunktionerne hos børnene med epilepsi, især i de forreste sproglige neurale netværk. Neuropsykologiske test af sprogfunktionerne viste ingen signifikante forskelle mellem grupperne, men nærmere analyse viste, at der var en meget stor spredning blandt børnene med BECTS. Ligesom *Datta et al* fandt *Lillywhite et al* [13] et atypisk sprogligt neuralt netværk. I begge studier fandt man, at børnene med BECTS klarede sig fint i simple prøver med sætningsgengivelse, men betydeligt ringere i mere komplekse sproglige opgaver. *Monjauze et al* [14] undersøgte sprogforstyrrelser og ændret lateralisering hos 13 unge med klassisk BECTS efter remission og en kontrolgruppe af 13 matchede raske unge. Alle deltagere havde samme modersmål, samme håndthed og uddannelsesgrad. Neuropsykologiske undersøgelser viste, at alle de unge med BECTS havde lavere *full scale*-IQ end de raske unge. Seks unge med BECTS havde signifikante sprogforstyrrelser, men kun i tre tilfælde var

det blevet opdaget i skolen. Patienter, der ikke havde været medicinsk behandlet, havde større risiko for sprogforstyrrelser (seks ud af syv), end dem, der havde været i behandling (ingen ud af fem). Et venstresidigt *spike*-fokus ved debut var ligeledes en risikofaktor for udviklingen af sprogforstyrrelser. *Event related potential* (ERP)-analyser af lateralisering viste, at otte ud af de 13 i BECTS-gruppen havde et atypisk aktivitetsmønster med størst ERP i højre frontalregion, hvorimod det normale er størst ERP over venstre frontalregion. Posteriort var der ingen forskel mellem grupperne. ERP samtidigt med fMR-skanning viste, at atypisk anterior sprorganisering er associeret med forringet præstation på ekspressive sprogopgaver. Trods små tal tyder resultaterne på, at BECTS ledsages af sprogforstyrrelser, som består også efter remission. Der er brug for flere studier, ikke mindst af om børnenes sprogforstyrrelser skal behandles medicinsk.

HAR BENIGN EPILEPSY WITH CENTRO-TEMPORAL SPIKE EN GENETISK ÆTIOLOGI?

Ny dokumentation tyder på en mulig genetisk indflydelse, som er særligt gældende for det epilepsiafatiske spektrum (EAS), med BECTS i den milde ende, aBECTS i midten og Landau-Kleffners syndrom/*continuous spikes and waves during slow sleep* i den alvorlige ende (Figur 3).

Vears et al [15] undersøgte 53 probander med BECTS og fandt, at 57 (9,8%) af alle førstegradsslægtninge havde haft anfald. Den hyppigste type var febrile anfald efterfulgt af fokale anfald (inklusive BECTS) og EAS. Disse observationer støtter sandsynligheden for en genetisk basis for EAS, omend med kompleks ned-arvning.

I 2013 opdagede man *GRIN2A*-mutationers prominente rolle i epilepsi.

Lenke et al [16] og *Lesca et al* [17] har identificeret mutationer i *GRIN2A* hos ca. 5% af patienterne fra en kohorte af 245 patienter med klassisk BECTS, og hos op til 18% af patienterne fra den svære ende af EAS.

GRIN2A koder for NR2A, en subunit af N-methyl-D-aspartat-receptoren, en postsynaptisk glutamat-receptor. Receptoren er afgørende for regulering af funktionel og strukturel plasticitet af de enkelte synapser, hvilket er en væsentlig molekylær mekanisme ved indlæring og hukommelse [18].

KONKLUSION

Den godartede børneepilepsi BECTS synes at være langt mindre godartet end hidtil antaget. Behandlingen bør rettes mod mere end anfalds- og EEG-kontrol. Risikoen for sprogforstyrrelser og indlæringsproblemer indikerer et behov for neuropsykologisk udredning og ofte særligt tilpasset undervisning iværksat hurtigst muligt. Overgangen fra hospital til kommune bør der-

for hænge sammen, da børn med BECTS kan have store vanskeligheder i hverdagen. Det er vores kliniske erfaring, at alt for mange af disse børn desværre ikke udredes og ikke får den hjælp, de har brug for.

SUMMARY

Mary Doreen Atkins & Kirsten Juul:

Cognitive deficits are underestimated in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes

Ugeskr Læger 2016;178:Vo4160249

Benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS) is, as the name suggests, usually considered benign. However, there is a growing awareness that this is not the case in all instances. Many of the children with BECTS have neuropsychological and linguistic dysfunctions, even after remission of the disease. In patients with classic BECTS, an association with *GRIN2A*-mutations is reported by several groups, suggesting a possible placement of BECTS at the mild end of an epileptic-aphasia spectrum. Awareness of the possible neuropsychological consequences of BECTS should be considered when treating these children.

KORRESPONDANCE: Mary Doreen Atkins.

E-mail: mdat@regionsjaelland.dk.

ANTAGET: 23. august 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. november 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Tovia E, Goldberg-Stern H, Zeev BB et al. The prevalence of atypical presentation and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsia* 2011;52:1483-8.
2. Overvliet GM, Besseling RMH, Vles JSH et al. Nocturnal epileptiform EEG discharges, nocturnal epileptic seizures, and language impairments in children: review of literature. *Epilepsy Behav* 2010;19:550-8.
3. Monjauze C, Tuller L, Barthez MA et al. Language in benign epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: rolandic epilepsy and language. *Brain Lang* 2005;92:300-8.
4. Kavros PM, Clarke T, Strug LJ et al. Attention impairment in rolandic epilepsy: systematic review. *Epilepsia* 2008;49:1570-80.
5. Joost N, Ebus S, Biemans D et al. The cognitive effect of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia* 2012;53:1051-9.
6. Stephani U, Carlsson G. The spectrum from BECTS to LKS: the Rolandic EEG trait - impact on cognition. *Epilepsia* 2006;47:(suppl 2):67-70.
7. Roulet PE, Davidoff V, Despland PA et al. Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:661-74.
8. Brazzo D, Pra MC, Fasce M et al. Epileptic encephalopathies with status epilepticus: new techniques for understanding pathophysiology and therapeutic options. *Epilepsy Res Treat* 2012;(2012):ID 642725.
9. Gogtay N, Giedd JN, Kusk L et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8174-9.
10. Tosun D, Dabbs K, Caplan R et al. Deformation-based morphometry of prospective neurodevelopment changes in new onset pediatric epilepsy. *Brain* 2011;134:1003-14.
11. Besseling RM, Jansen JFA, Overvliet GM et al. Reduced structural connectivity between sensorimotor and language areas in Rolandic epilepsy. *Plos ONE* 2013;8:e83568.
12. Datta AN, Oser N, Bauder F et al. Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsia* 2013;54:487-94.
13. Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction i BECTS. *Epilepsia* 2009;50:2276-85.
14. Monjauze C, Broadbent H, Boyd SG et al. Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS. *Epilepsia* 2011;52:e79-e83.
15. Vears DF, Tsai MH, Sadleir LG et al. Clinical and genetic studies in benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsia* 2012;53:319-24.
16. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM et al. Mutations in *GRIN2A* causes idiopathic focal epilepsy with Rolandic spikes. *Nat Genet* 2013;45:1067-72.
17. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N et al. *GRIN2A* mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013;45:1061-6.
18. Blanke M, van Dongen AMJ. *Biology of the NMDA receptor*. CRC Press/Taylor & Francis 2009:kap 13.1-13.2.