

Université de Montréal

**Développement cérébral normal et convulsions fébriles :**  
**Étude d'électrophysiologie visuelle**

Par  
Sarah Lippé

Département de psychologie  
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de doctorat  
en psychologie (Ph.D)  
option neuropsychologie clinique

octobre 2005

© Lippé, 2005



BF

22

U54

2006

v.015



## AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

**Développement cérébral normal et convulsions fébriles : Étude  
d'électrophysiologie visuelle**

Présentée par

Sarah Lippé

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes:

Francis Leposé  
Président-rapporteur

Marie-Sylvie Roy  
Co-directrice de recherche

Marjorie Lussande  
-directrice de recherche

Laurel J. Trauner  
Examineur externe

Michel Vanasse  
Examineur interne

J. Gresset  
Représentant du doyen de la FES

## RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Cette thèse vise à mieux comprendre le développement cérébral fonctionnel normal et anormal. L'élaboration de méthodes d'évaluation non invasives est cruciale et nécessaire pour une utilisation auprès des populations infantiles. L'usage d'un système d'enregistrement à haute densité d'électrodes, a permis l'étude par les méthodes de potentiels évoqués visuels (PÉVs), d'analyses spectrales et d'analyses de cohérence, des réponses visuelles d'enfants de 0 à 5,5 ans (n=63) et de jeunes adultes (n=16). L'ensemble des résultats démontre des changements développementaux importants entre 3 et 23 mois de la réponse cérébrale à une stimulation visuelle. Les réductions du temps de culmination, les variations d'amplitude, les valeurs de cohérence grandissantes et l'augmentation des rapports hautes fréquences/basses fréquences, reflètent sans doute le développement des neurotransmetteurs, la myélinisation, le raffinement des connexions neuronales et la formation de réseaux neuronaux plus spécifiques.

Les causes, les conséquences et le devenir des enfants qui présentent une convulsion fébrile demeurent sujets de controverses. Certains auteurs suggèrent que les convulsions fébriles, surtout prolongées, représentent un risque pour l'apparition subséquente d'une épilepsie, surtout focale (Verity, Ross, Golding, 1992). Cette thèse vise à identifier un marqueur électrophysiologique chez ces enfants qui permettrait de mieux comprendre les conséquences de l'apparition de cette condition neurologique. Les méthodes d'électrophysiologie visuelle (PÉV), d'analyses spectrales et d'analyses de cohérence ont été utilisées dans l'étude transversale de 18 enfants ayant subi une convulsion fébrile prolongée 1 mois, 4,5-8 mois et 21-39 mois post épisode ainsi que celle de 16 enfants contrôles. L'analyse d'un groupe de quatre enfants ayant subi une convulsion fébrile simple testés 1 mois post épisode, a permis une analyse quant à la sévérité du phénomène. Alors que les valeurs de cohérence et les potentiels évoqués visuels n'ont pu mettre en évidence des différences significatives, une réduction de la densité des bandes de fréquences élevées a été observée jusqu'à 39 mois post convulsion fébrile prolongée. Ce phénomène pourrait être le résultat des

convulsions fébriles elles-mêmes, ou le reflet d'une vulnérabilité endogène chez ces enfants. La possible présence d'une déficience fonctionnelle des mécanismes GABAergiques, souvent impliqués dans l'épilepsie, est discutée à la lumière de ce patron d'énergie spectrale.

Cette thèse soulève le phénomène de vulnérabilité du cerveau en développement et apporte une nuance aux avantages présumés de la plasticité cérébrale.

Mots-clés : épilepsie, convulsion fébrile, développement, vision, analyse spectrale, cohérence.

## RÉSUMÉ EN ANGLAIS

The development of non invasive techniques for the assessment of functionally normal and abnormal brain maturation is critical. First, the present study analyzed 63 babies' and children's (15 days to 5,5 years) cerebral responses to a pattern reversal visual stimulation using high density (128 electrodes) electrophysiological recordings. Developmental data were further compared to those of young adults (n = 16). Tremendous changes in pVEPs morphology, spectral density and coherence values between areas implicated in visual processing were observed. Taken together, these results reflect developmental features such as synaptic overproduction and pruning, myelination and neuronal networks refinement.

In this context, some neurological conditions, such as epilepsy, are presumed to provoke deleterious consequences on brain development. However, causes, outcome and consequences of febrile seizures on a developing brain are still poorly understood. High density electrophysiological recording seemed well suited, as a non-invasive investigation tool, to ascertain markers of brain functioning that could have predictive values in febrile seizure infants. Pattern visual evoked potentials (pVEPs), spectral density and coherence analyses were transversally applied on infants (n=18) at 1 month, 4,5-8 months and 21-39 months post prolonged febrile seizure (FS), and compared to controls. One group of simple febrile seizure infants (1 month post) was also evaluated to assess different gradients of severity of seizures. Spectral density measures showed reduced high frequency density of the visual responses in prolonged febrile seizure infants across all age groups. This pattern of responses may constitute a marker of brain vulnerability in prolonged FS infants. Its persistence over 39 months post episode raises the possibility that this finding may either be due to a complex mode of inheritance or a direct consequence of the seizure. These results may reflect presumed deficiency in GABAergic mechanisms.

This thesis shed a critical light to the alleged beneficial role of plasticity in development and put forward the great vulnerability of the developing brain.

Key words: development, febrile seizure, visual evoked potentials, spectral density, coherence analysis.



**TABLE DES MATIÈRES**

Identification du jury	II
Résumé en français	III
Résumé en anglais	V
Table des matières	VII
Liste des tableaux	X
Liste des figures	XI
Liste des abréviations	XIII
Remerciements	XIV

**CHAPITRE 1 : INTRODUCTION** **1**

1. Le développement normal	
1.1 Maturation périnatale	2
1.2 La synaptogenèse	4
1.3 L'effet de l'environnement	6
1.4 Les neurotransmetteurs	8
1.5 La myélinogenèse	10
1.6 Développement macroscopique et fonctionnel	11
1.7 Périodes critiques	12
1.8 Plasticité cérébrale	13
2. L'épilepsie	

2.1 Définition et classification	16
2.2 Sensibilité du système nerveux central immature aux épisodes convulsifs	18
2.3 Les convulsions fébriles et le status épilepticus	19
3. Le développement du système visuel	22
4. La méthode	24
4.1 Potentiels Évoqués	24
4.2 Analyse spectrale	26
4.3 Cohérence	28
5. Objectifs expérimentaux	29
5.1 Première étude	29
5.2 Deuxième étude	31
<i>Références</i>	33

## **CHAPITRE 2 : SECTION EXPÉRIMENTALE** **69**

Article 1 : Electrophysiological markers of visuo-cortical development	69
<i>Reference list</i>	87
Article 2 : Altered EEG spectral activity up to two years following prolonged febrile seizure	106
<i>Reference list</i>	121

## **CHAPITRE 3 : DISCUSSION GÉNÉRALE** **136**

1. Étude électrophysiologique du développement du système visuel	
1.1 Spécialisation des réseaux neuronaux	137
1.2 Périodes critiques?	140
2. Effets des convulsions fébriles sur le développement du système visuel	141

2.1 Confirmation ou infirmation de l'hypothèse	141
2.2 Cette vulnérabilité serait-elle exclusive aux convulsions?	144
2.2 Plasticité et pertinence du traitement	146
3. Limites de l'étude	147
4. Avenues futures	150
5. Conclusion	151
<i>Références</i>	153

**LISTE DES TABLEAUX****CHAPITRE 2 : SECTION EXPÉRIMENTALE****Article 1:** *Electrophysiological markers of visuo-cortical development*

<b>Table I.</b>	Description de l'échantillon.	95
-----------------	-------------------------------	----

**Article 2 :** *Altered EEG spectral activity up to two years following prolonged febrile seizure*

<b>Table I.</b>	Description de l'échantillon.	130
<b>Table II.</b>	Valeurs P des différences de densité spectrale entre les enfants CF et les enfants contrôles pour toutes les régions.	131

## LISTE DES FIGURES

## CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

**Figure 1.** Densité synaptique : Huttenlocher et Dabhokavr, 1997. 6

## CHAPITRE 2 : SECTION EXPÉRIMENTALE

*Article 1: Electrophysiological markers of visuo-cortical development*

<b>Figure 1.</b>	a. Moyenne de groupes des PÉV à Oz.	96
	b. Cartes topographiques “all in on maps” et vue postérieure.	96
<b>Figure 2.</b>	Somme des données PÉV en uV des moyennes de groupes.	97
<b>Figure 3</b>	a. Moyenne des amplitudes des PÉVs.	98
	b. Moyenne des latences des PÉVs.	99
<b>Figure 4.</b>	Magnitude (uV) absolue des bandes de fréquences.	100
<b>Figure 5.</b>	a. Ratios Alpha/Theta, Beta 1/Theta, Beta 2/Theta, Gamma/Theta: moyennes et écarts types.	101
	b. Ratio Theta/Delta.	102
<b>Figure 6.</b>	a. Cohérences interhémisphériques occipitales.	103
	b. Cohérences intrahémisphériques occipito-parietales.	104
	c. Cohérences intrahémisphériques occipito-temporales.	105

*Article 2 : Altered EEG spectral activity up to two years following prolonged febrile seizure*

<b>Figure 1.</b>	Moyenne des PÉVs des enfants CF et des enfants contrôles par groupes.	
	a. Enfants testés 1 mois post épisode.	132

b. Enfants testés 4,5-8 mois post épisode.	132
c. Enfants testés 21-39 mois post épisode.	132

**Figure 2.** Densité spectrale des enfants CF et des enfants contrôles par groupes.

a. Enfants testés 1 mois post épisode.	133
b. Enfants testés 4,5-8 mois post épisode.	134
c. Enfants testés 21-39 mois post épisode.	135

**LISTE DES ABBRÉVIATIONS**

Acide Gamma-aminobutyric	GABA
Analyse de variance	ANOVA
Convulsion fébrile	CF
Febrile seizure	FS
N-Methyl-D-Aspartate	NMDA
Imagerie par résonance magnétique	IRM
Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle	IRMf
Intellectual Quotient	IQ
Patterned visual evoked potentials	pVEPs
Potentiels évoqués visuels	PÉVs
Status Épilepticus	SÉ
Visual evoked potentials	VEPs

## REMERCIEMENTS

Dans cette aventure, je tiens à remercier plusieurs personnes qui ont toutes, directement ou indirectement, encouragé l'accomplissement de cette thèse. Cette thèse qui m'a rempli l'esprit pendant 6 années.

D'abord, c'est à l'Université du Québec à Trois-Rivières, à travers la rencontre de Guy Boucher et de Pierre Nolin que j'ai été exposée à la neuropsychologie. Mes premières expériences de recherche ont été chapeautées par Pierre Nolin Ph.D et George Tarabulsy Ph.D qui m'ont accompagnée du baccalauréat au début du programme de Doctorat Recherche et Intervention en Neuropsychologie de l'Université de Montréal.

À l'Université de Montréal, j'ai rencontré une grande famille, de grands amis et de grands mentors, où tous et chacun se sont laissés découvrir et avec qui la profondeur de la relation fut et est encore un baume aux inquiétudes et aux angoisses des années de tout doctorant. J'aimerais souligner que ces travaux n'auraient pas vu le jour sans la précieuse aide de Claudine Arcand, Maria-Teresa Hernandez, Phetsamone Vanassing, Manon Robert, Caroline Perchet et l'équipe de neurologie de l'Hôpital Ste-Justine. À ce titre, j'aimerais remercier Dr Lionel Carmant, Dr Morris Scantlebury, Dr Anne Lortie et Dr Michel Vanasse pour m'avoir référé des patients, pour m'avoir conseillée et pour m'avoir supportée à travers mon travail clinique et de recherche. J'aimerais aussi faire un clin d'œil à Denise et aux filles du labo pour



m'avoir permis d'utiliser leur salle EEG pendant la période que j'aime appeler « errante ». J'aimerais aussi remercier la grande équipe de Ste-Justine, des architectes à la buanderie en passant par la menuiserie et la plomberie, pour m'avoir si gentiment épaulée pendant la construction du présent laboratoire.

J'aimerais aussi remercier les différents organismes de subvention qui m'ont supportée pendant ce travail : FCAR, IRSC, REPRIC, FRSQ Réseau Vision, GRENEC et le Centre de Recherche de l'Hôpital Ste-Justine.

Sur une note d'affection et d'attachement, j'aimerais souligner l'amitié exceptionnelle de plusieurs étudiants du GRENE, GRENEC et CERNEC. Vous m'avez démontré un support sans condition et avec la meilleure empathie. Votre patience a été infinie. Particulièrement, merci à mes oreilles féminines : Amélie Racette, Élyse Limoge, Miriam Beauchamps et Anne Gallagher.

J'aimerais aussi remercier tous mes amis de longue date, mes proches et mon amoureux qui ont simplement accepté de me supporter inconditionnellement pendant ce processus. J'aimerais particulièrement remercier mes parents qui m'ont suivie à travers ce processus en écoutant mon rythme, en me recadrant et en grandissant avec moi.

Finalement, j'aimerais profondément remercier mes directrices de thèse, Maryse Lassonde et Marie-Sylvie Roy, qui m'ont supportée et dirigée d'une façon exceptionnelle et parfaitement complémentaire. Leur confiance, leur souplesse, leur

écoute et leurs encouragements ont directement permis l'ensemble des apprentissages professionnels et surtout personnels que j'ai fait pendant ces années. Mon admiration envers vous mesdames, réside aussi dans la générosité avec laquelle vous m'avez transmis le goût de la recherche. J'aimerais aussi souligner l'écoute précieuse de Franco Leporé, de Jean-Paul Guillemot et de Lionel Carmant pendant les dernières années de cette aventure.

Merci!

## **CHAPITRE 1**

### **INTRODUCTION**

Le développement de l'enfant est une préoccupation sociale et politique qui s'actualise à travers les sciences de l'éducation, la psychologie, la médecine et les neurosciences. Déjà Hippocrate (460-370 a. J-C) et Aristote (384-322 a. J-C) ont décrit les changements de formes et de fonctions du corps. Peu de normes quantitatives existaient à l'époque. L'éducation était dictée par la religion et le développement normal était jugé par la survivance. À la renaissance, les connaissances descriptives et qualitatives étaient notamment transmises par l'art. D'ailleurs, c'est Leonardo da Vinci (1452 à 1519), le célèbre artiste et scientifique italien, qui a produit les premiers dessins de fœtus relativement exacts.

L'intérêt grandissant pour les sciences du développement est notamment motivé par l'espoir de prodiguer aux enfants les conditions les plus favorables à un développement adapté au milieu de vie. Pour ce faire, les professionnels se dotent de normes quantitatives pour identifier l'anormalité et offrir un traitement qui devrait permettre de normaliser ou de réduire l'impact délétère de l'anomalie sur le développement de l'enfant.

L'étude du développement cérébral chez l'humain comporte une difficulté particulière liée à la fragilité de ce petit être. Les méthodes invasives sont exclues et le développement de méthodes adaptées est nécessaire. La connaissance du développement normal sur les paramètres de ces méthodes permettra la comparaison avec le développement anormal, ainsi que l'approfondissement des connaissances sur les acteurs possiblement liés à ce développement anormal.

Classiquement, les connaissances sur le développement normal s'enrichissent des études lésionnelles. Afin d'approfondir nos connaissances du développement neurologique, nous étudierons le développement normal et pathologique à partir d'un modèle dont les conséquences sont encore controversées : les convulsions fébriles.

Nous avons choisi d'utiliser une méthode d'électrophysiologie visuelle, une technique non invasive, afin d'étudier le développement cérébral des bébés. Le choix du modèle pathologique des convulsions fébriles a été motivé par plusieurs raisons qui seront détaillées subséquemment dans la présente introduction. Mentionnons d'abord que l'âge d'apparition se prête bien à notre étude. De plus, l'absence de médication chez ces patients permet de soustraire cette variable confondante sur les tracés électrophysiologiques.

Le développement postnatal du cerveau est indissociable de la maturation prénatale où d'ores et déjà une distorsion du développement cérébral peut être à l'origine d'une malformation corticale. La première partie de l'introduction présente sommairement les étapes du développement normal et abordera plus spécifiquement les étapes liées au développement du système visuel. La seconde partie traitera de l'épilepsie et des convulsions fébriles, un processus pathologique qui, lorsqu'il survient au cours de la petite enfance, peut perturber plusieurs paramètres du développement.

## **1. Le développement normal**

### **1.1 Maturation périnatale**

Dès les premières semaines de la vie embryonnaire, la différenciation du neuroblaste, la migration et la multiplication neuronale sont initiées. Ces phénomènes développementaux sont sous le contrôle chimique du génome de l'organisme et déjà les facteurs trophiques sont impliqués dans leur actualisation (Gorski, Zeiler, Tamowski, & Jones, 2003; Arenander AT & de Vellis J, 1989). Les cellules primitives de la zone périventriculaire du tube neural appelées à devenir les neurones prolifèrent et se multiplient rapidement pendant une période définie qui couvre les vingt premières semaines de la vie intrautérine. Ces cellules migreront vers la surface externe du tube neural d'où se développeront les hémisphères cérébraux (Adams DR & Victor M, 1993). La période migratoire se termine au 5<sup>e</sup> mois de la vie fœtale. À ce moment, environ 50 à 100 milliards de cellules nerveuses sont formées (Cowan WM, 1979); un

nombre excessif qui, par le mécanisme d'apoptose<sup>1</sup>, se verra diminué de 30 à 50% (Oppenheim, Prevette, Yin, Collins, & MacDonald, 1991).

Lors de ces processus de maturation, les neurones subissent des modifications structurelles qui permettront l'apparition de l'axone et de l'arbre dendritique. D'abord, le cône de croissance axonal apparaît en une direction génétiquement déterminée. Celui-ci s'allonge, puis une arborisation de l'axone se forme. Le transport du neurone vers une cible précise est influencé par l'« unité neurogliale »<sup>2</sup> (Gressens & Evrard, 1993; Rakic, 1971). À distance, l'orientation de la croissance des axones est guidée par la libération diffuse de substances provenant de cibles qui promeuvent et d'autres cibles qui découragent leur innervation. Au niveau de la membrane cellulaire, l'adhérence d'une connexion nerveuse est permise par des molécules dites « contact-attractive » et « contact-repellent » qui encouragent ou découragent le contact (Lagercrantz & Ringstedt, 2001).

On observe un gradient interne-externe ou « inside-out » à la migration des neurones (Rakic, 1974). Dans le système visuel, les premiers neurones migreront dans les couches profondes du cortex (cellules pyramidales des couches V et VI) tandis que les derniers neurones migreront vers les couches superficielles (neurones granulaires de la couche II). Le développement des arborisations dendritiques des neurones pyramidaux et la présence d'interneurones inhibiteurs, peuvent d'abord être observés dans les couches profondes du cortex (Marin-Padilla, 1970). Les interneurones de la couche III se développent dans les derniers mois de la vie intrautérine, alors que dans la couche II, ils sont encore absents à la naissance. L'organisation des projections axonales entre les ensembles neuronaux permet la formation et la maturation de contacts synaptiques

---

<sup>1</sup> L'apoptose est un mécanisme régressif programmé qui origine de la lésion du noyau cellulaire. L'apoptose embryonnaire qui survient en concomitance avec la prolifération et la migration des cellules nerveuses ne serait pas liée à l'établissement des circuits neuronaux. L'apoptose fœtale, qui coïncide avec la différenciation et la synaptogenèse serait liée au développement des connexions (Rakic & Zecevic, 2000).

<sup>2</sup> Molécules d'adhésion d'origine gliale et neuronale.

(synaptogenèse) entre l'axone afférent et le dendrite du neurone cible (Barone, Dehay, Berland, Bullier, & Kennedy, 1995).

Le développement est caractérisé par la coexistence de deux phénomènes antithétiques : la croissance (croissance dendritique, synaptogenèse) et la régression (mort neuronale, disparition des collatérales axonales et de synapses) (Chiron, 1994). Ces phénomènes se déploient en harmonie dans le développement normal.

## 1.2 La synaptogenèse

La synaptogenèse, soit la formation de contacts synaptiques, est un phénomène développemental qui a soulevé l'intérêt de plusieurs chercheurs. La synaptogenèse a pu être divisée en cinq phases à partir de l'étude du développement du cortex visuel du macaque (Bourgeois, 1997). Ces phases correspondent aux observations effectuées chez l'humain (Huttenlocher & Dabholkar, 1997). La première phase coïncide avec le début de la neurogenèse et s'inscrit dans les deux premiers mois suivant la conception. Elle est caractérisée par une faible densité de synapses formées par les axones sous-corticaux pénétrant horizontalement le neuroepithelium (Bourgeois J-P, 2001). La phase 2 s'installe dans les cents jours suivant la conception, une période qui coexiste avec la migration neuroblastique et une neurogenèse importante. Les synapses, surtout dendritiques, apparaissent d'abord dans les couches infragranulaires, puis dans les couches superficielles de la plaque corticale. Elles suivent une pénétration verticale, d'origine sous-corticale ainsi que corticale (Bourgeois, Goldman-Rakic, & Rakic, 1994). La phase 3, soit dans les deux mois précédant la naissance, coïncide avec une forte croissance de dendrites et d'arborisations axonales. C'est dans cette phase, qui au départ est exempte de stimulations externes, qu'une accumulation très rapide de synapses survient. Chez le macaque, la densité synaptique maximale est atteinte à 2 mois post-natals. Suit la phase 4 qui correspond à une période de maintien global d'une quantité accrue de synapses, qui s'étend jusqu'au début de l'adolescence du macaque. Finalement, un long déclin de la densité synaptique survient en phase 5, de la puberté du macaque à la sénescence, caractérisée par une perte de synapses aux épines dendritiques. Alors que les premières phases de la synaptogenèse sont régies par la

génétique et seraient indépendantes de l'activité neuronale, les dernières phases en seraient dépendantes (Meyer, 1982; Goodman & Shatz, 1993).

Chez l'humain, la phase 3, caractérisée par l'accumulation accrue et exubérante de synapses, s'étend jusqu'au 8<sup>e</sup>-12<sup>e</sup> mois après la naissance dans le cortex occipital et au 50<sup>e</sup> mois dans le cortex auditif primaire et le cortex préfrontal (Figure 1 : Huttenlocher et al., 1997). Cependant, dès la fin de la période d'accumulation, les études histologiques démontrent un déclin progressif de la densité synaptique. Les études d'imagerie par résonance magnétique appuient les résultats des études anatomiques *post mortem* et révèlent une augmentation de la matière grise, de la petite enfance à 4-9 ans et une réduction de cette matière grise successive d'environ 5% par décennie (Pfefferbaum et al., 1994; Courchesne et al., 2000).

La cinétique de la synaptogenèse paraît se distinguer entre les couches et les régions cérébrales durant la fin de la phase 3 et pendant la phase 4. En effet, on observe une croissance plus rapide et un maintien plus éphémère de la densité synaptique du cortex strié comparativement au cortex pré-frontal (Huttenlocher et al., 1997). Une étude d'imagerie récente soutient d'ailleurs que des changements régionaux non linéaires surviennent de 4 à 20 ans (Giedd et al., 1996a): la matière grise des régions frontales et pariétales serait élevée à 12 ans, alors que la matière grise des régions temporales et occipitales augmenterait jusqu'à 16 et 20 ans respectivement.



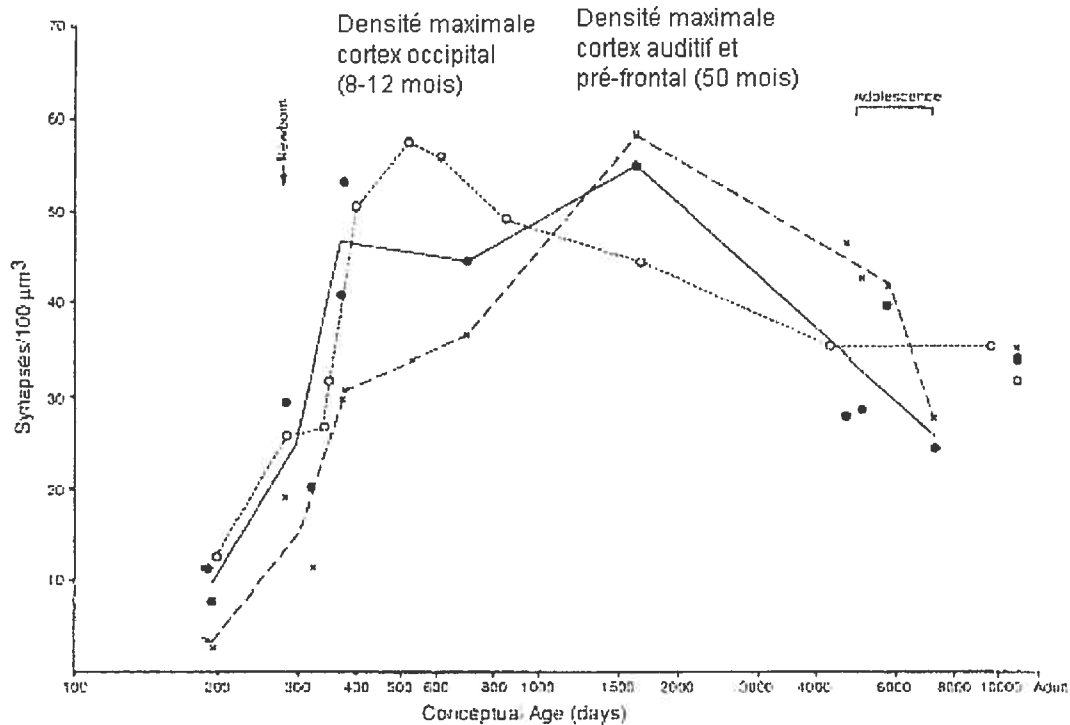


Fig. 2. Mean synaptic density in synapses/100  $\mu\text{m}^3$  in auditory, calcarine, and prefrontal cortex at various ages. Open circles, visual cortex (area 17); filled circles, auditory cortex; x, prefrontal cortex (middle frontal gyrus).

Figure 1 : Densité synaptique post-mortem chez l'humain.  
Voir référence Huttenlocher et Dabholkavr, 1997

### 1.3 L'effet de l'environnement

Plusieurs observations animales suggèrent que la synaptogenèse exprimée entre la phase 1 et le début de la phase 3 serait génétiquement déterminée. Les études lésionnelles chez le singe prématuré et ayant subi une énucléation bilatérale précoce (Bourgeois & Rakic, 1996) abondent dans ce sens. En effet, l'exposition bilatérale équilibrée à des stimuli visuels n'engendre pas d'accélération ou de délai dans la progression rapide de la phase 3 de la synaptogenèse. En fait, les études de privation de stimulations visuelles chez le chaton démontrent que les connexions locales des aires 17-18 au 1<sup>er</sup> mois post-natal se forment en l'absence de vision et sont identiques au patron de connexions des chatons

élevés normalement (Zufferey, Jin, Nakamura, Tettoni, & Innocenti, 1999). Ainsi, pendant les premières phases, le développement pourrait être plutôt entravé par des perturbations génétiques ou invasives (p. ex. infections, intoxication, intervention chirurgicale). C'est à partir des phases 3 et 4, correspondant à une accumulation et à un maintien temporaire des connexions, que l'influence de la stimulation externe, soit l'environnement (eg, prématurité, énucléation), s'exprime. Selon Bourgeois (1997), les phases 3 et 4 seraient à la fois « expérience-expectant » et « expérience-dépendant », ce qui signifie que la présence de paramètres visuels du monde extérieur est nécessaire à l'ajustement final des circuits corticaux établis pour un traitement spécifique. En effet, c'est pendant ces phases que le développement devient aussi dépendant de la stimulation (« expérience-dépendant »).

Les phases 4 et 5, aussi sous l'influence de la stimulation, sont caractérisées par le raffinement de la circuiterie neuronale qui constitue un exemple du phénomène de régression. Ce raffinement normal et souhaitable au cours du développement est caractérisé par le maintien ou l'élimination de sites synaptiques et de leurs axones (Changeux & Danchin, 1976; Cowan, Fawcett, O'Leary, & Stanfield, 1984). Plusieurs études des jonctions musculaires, des systèmes sensoriels et du corps calleux (Woolsey & Van der, 1970; Schwob & Price, 1984; Pierson & Snyder-Keller, 1994; Huttenlocher, 1979; LaMantia & Rakic, 1990) confirment la présence de ce phénomène. Par exemple, ils ont démontré que les afférences provenant des deux yeux se distribuent avec imprécision dans le cortex visuel primaire du chat immature. Au cours de la maturation du système, l'expérience visuelle permettra la ségrégation des afférences oculaires des deux yeux et définira les colonnes à dominance oculaire. Ces dernières apparaissent suite à l'élimination et au maintien de certaines synapses exubérantes (Hubel & Wiesel, 1970; Hubel, Wiesel, & LeVay, 1977; Wiesel, 1982; revu dans Aamodt & Constantine-Paton, 1999).

Les mécanismes qui sous-tendent le maintien et l'élimination des synapses ne sont pas encore parfaitement élucidés, mais leur modulation par la présence ou l'absence de signaux trans-synaptiques (activité neuronale) semble bien démontrée (Sanes &

Lichtman, 1999). Le déclin synaptique est contrôlé topographiquement et temporellement (Keller-Peck et al., 2001; revu dans Goda & Davis, 2003). Les études effectuées au niveau du système nerveux central et du système nerveux périphérique soulèvent la possibilité que la libération de neurotransmetteurs puisse favoriser la stabilisation de la synapse (revu dans Goda et al., 2003).

#### 1.4 Les neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs constituent les bases neurobiologiques de la transmission synaptique. Les récepteurs des neurotransmetteurs sont des éléments fondamentaux du signal intercellulaire. Ils ont un effet médiateur sur l'excitabilité et l'inhibition du potentiel membranaire et modulent ainsi les décharges cellulaires.

Les systèmes acétylcholinergiques (ACh), noradrénergiques (NA), sérotoninergiques (5-HT) et dopaminergiques (DA) ont été largement étudiés. L'innervation corticale de ces systèmes émane de noyaux sous-corticaux, se propage au cortex par des voies spécifiques et se distribue à travers les régions corticales par des couches laminaires distinctes.

Certains neurotransmetteurs tels que les catécholamines sont présents dès la vie embryonnaire (Pendleton, Rasheed, Roychowdhury, & Hillman, 1998). Les cellules sérotoninergiques du raphé sont parmi les premières à être exprimées dans le cortex du fœtus et seraient impliquées dans la différenciation neuronale (Lauder, Moiseiwitsch, Liu, Wilkie, 1994). Par ailleurs, l'ontogenèse corticale des neurotransmetteurs s'exprime généralement à travers une augmentation graduelle de la densité synaptique pendant le développement pré et post-natal. Toutefois, la maturation de certains systèmes suit une trajectoire de changements moins linéaire. Les fibres sérotoninergiques et dopaminergiques dévoilent un plexus dense et transitoire dans les régions sensorielles du cortex pendant la période postnatale précoce. Parallèlement, la densité des récepteurs de ces neurotransmetteurs peut croître jusqu'à l'âge adulte, ou être transitoirement surexprimée en bas âge (revu par Gu, 2002). Par exemple, une augmentation transitoire des récepteurs 5-HT1a et 5-HT2c est observée à 30 et 40 jours

postnatals dans le cortex visuel du chaton, et leur densité diminuera graduellement jusqu'au niveau adulte (Dyck & Cynader, 1993).

Les acides aminés (i.e., glutamate-aspartate, acide Gamma-aminobutyric (GABA) sont les neurotransmetteurs les plus abondants du cortex. Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur principal des cellules pyramidales du cortex. Il agit sur plusieurs récepteurs dont le N-Methyl-D-Aspartate (NMDA), un récepteur ionotropique qui permet l'entrée du  $\text{Na}^+$  et du  $\text{Ca}^{2+}$ . L'entrée calcique serait cruciale dans l'avènement de la potentialisation à long terme et le stockage mnésique. L'activation des récepteurs glutaminergiques NMDA dans le cortex serait un mécanisme nécessaire aux modifications des connexions fonctionnelles. D'ailleurs, l'induction d'un antagoniste NMDA, dans les études développementales animales, démontre non seulement un effet sur l'acquisition de nouvelles synapses, mais aussi sur le maintien de la sélectivité et la capacité de la synapse à répondre à des stimulations externes (Kleinschmidt, Bear, & Singer, 1987); revu dans (McDonald & Johnston, 1990). En contrepartie, la stimulation excessive du NMDA engendrerait l'influx excessif du  $\text{Ca}^{2+}$  et induirait une mort neuronale (revu dans Herlenius & Lagercrantz, 2001). Ainsi, l'activité du glutamate et celle de ses récepteurs serait impliquée dans la plasticité cérébrale et le développement.

Le GABA, le neurotransmetteur dominant des cellules non-pyramidales, aurait deux types de récepteurs; GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub>. Le GABA joue un rôle inhibiteur chez l'animal mature, mais exercerait une fonction excitatrice chez l'animal immature (Owens, Boyce, Davis, & Kriegstein, 1996; Dammerman, Flint, Noctor, & Kriegstein, 2000; Cherubini, Gaiarsa, & Ben Ari, 1991). Cette action serait d'ailleurs trophique pendant le développement. C'est par la cascade d'événements liés à l'augmentation du  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire que les mécanismes GABA<sub>A</sub>ergiques excitateurs induiraient une propension à la plasticité synaptique et à l'établissement de la circuiterie neuronale (revu dans Herlenius et al., 2001). Le moment de passage du rôle excitateur au rôle inhibiteur du GABA est encore inconnu chez l'homme, mais on estime qu'il

surviendrait à P15 (15<sup>e</sup> jour post natal) chez le rongeur, ce qui pourrait correspondre au moment de la naissance chez l'humain.

Il fut démontré que les récepteurs NMDA ainsi que les récepteurs excitateurs GABA<sub>A</sub> sont sur-exprimés chez l'enfant épileptique (Chugani et al., 2001) et dans le cerveau du rongeur immature (Sanchez & Jensen, 2001). Plus spécifiquement, l'étude de Chugani et al. (2001) a mesuré chez des enfants épileptiques, à l'aide de la tomographie par émission de positron, des valeurs maximales des récepteurs GABA<sub>A</sub> à deux ans et un déclin graduel jusqu'à l'âge adulte. Ces réductions seraient d'autant plus importantes dans les régions temporales mésiales. Les résultats de cette étude font écho aux hypothèses de dérèglement des neurotransmetteurs dans le cerveau des patients présentant une épilepsie temporale.

Les évidences actuelles confèrent aux neurotransmetteurs/neuromédiateurs un rôle de contrôle de l'excitabilité corticale des neurones afin de régir le traitement de l'information, augmenter la proportion signal/bruit et moduler le seuil des modifications synaptiques qui dépendent de l'activité neuronale (revu dans Gu, 2002). La surexpression des récepteurs, des neurotransmetteurs/neuromédiateurs en bas âge est souhaitable puisqu'elle semble promouvoir la formation de connexions.

### 1.5 Myélinogenèse

La myéline est synthétisée par les oligodendrocytes (cellules gliales). Elle forme une gaine qui entoure les axones et facilite la transmission du message nerveux (Sampaio RC & Truwit CL, 2001). Sa formation permet donc d'inférer sur la fonctionnalité d'un système. La myélinisation du système nerveux central est un processus complexe, mais ayant une topographie et une chronologie régies par quelques règles générales. Globalement, la myélinisation des structures phylogénétiquement plus anciennes (i.e., tronc cérébral) précède celle des hémisphères cérébraux. De même, la myélinisation des régions postérieures précède celle des régions antérieures. Plus spécifiquement, les voies proximales sont myélinisées avant les voies distales, les voies sensorielles avant

les voies motrices, les voies de projections sont myélinisées avant les voies associatives, les régions centrales du télencéphale sont myélinisées avant les pôles, et finalement, les pôles occipitaux sont myélinisés avant les pôles frontotemporaux (Kinney, Karthigasan, Borenshteyn, Flax, & Kirschner, 1994).

On observe aussi des divergences dans l'évolution chronologique de la myéline selon les systèmes sensoriels. Par exemple, on observe un développement plus précoce des voies auditives du tronc cérébral par rapport au développement initié plus tardivement dans les voies visuelles sous-corticales. Cependant, le développement des voies thalamo-corticales du système visuel est plus rapide (géniculocalcarines : de la naissance à environ 5 mois) comparativement au système auditif (géniculotemporales : de la naissance à la 4<sup>e</sup> année) (Yakovlev & Lecours, 1967). D'ailleurs, à un an, le degré de maturité de la myéline des radiations géniculocalcarines est supérieur à la myélinisation des radiations géniculotemporales (Yakovlev et al., 1967).

La myélinisation devrait donc être considérée en terme de cycles de myélinisation puisque le temps de culmination de ce processus diffère selon les voies et les structures à l'étude. Les données d'imagerie par résonance magnétique suggèrent que la matière blanche (voies myélinisées) apparaît dans les régions sous-corticales et les voies corticales principales dans les 6 premiers mois de la vie extra-utérine, tandis que la matière blanche des lobes frontaux, pariétaux et occipitaux n'apparaît que vers les 8 à 12<sup>e</sup> mois postnatals (revu dans (Paus et al., 2001). En fait, les images de résonance magnétique révèlent la prédominance de la matière grise jusqu'à ce qu'une faible différenciation entre les deux matières apparaisse au 8-12<sup>e</sup> mois. Subséquemment, la matière blanche poursuivrait sa croissance par une progression linéaire de 4 à 20 ans (Giedd et al., 1996; Courchesne et al., 2000).

#### 1.6 Développement macroscopique et fonctionnel

Outre ces divers changements cellulaires, une progression temporelle définie du développement des régions cérébrales marque la maturation fonctionnelle post-natale. Les études fonctionnelles (Chugani, 1998) indiquent en premier lieu un métabolisme

plus élevé du cortex sensori-moteur (1 mois), puis du cortex occipital (2-3<sup>e</sup> mois) et ensuite des cortex associatifs auditifs (4 mois) et visuels (7 mois). En fait, les aires visuelles primaires et associatives consommeraient peu de glucose à la naissance, mais augmenteraient rapidement leur consommation pendant la première année, ce qui indiquerait une maturation fonctionnelle rapide (Chugani & Phelps, 1986; Chugani, 1998). Le métabolisme s'intensifierait dans les régions frontales pendant la deuxième année de vie. Donc, grossièrement, le développement du cerveau semble progresser des régions postérieures vers les régions antérieures et des aires primaires aux aires secondaires et finalement aux aires tertiaires. De plus, ces études fonctionnelles ont démontré une activité plus importante de l'hémisphère droit avant l'âge de 3 ans tandis que l'activité de l'hémisphère gauche paraît prédominer après cet âge (Chiron et al., 1997). Cette séquence développementale correspondrait à la maturation plus précoce des fonctions visuospatiales, soutenues davantage par l'hémisphère droit, suivie du développement du langage, dont plusieurs aspects sont plus amplement traités par l'hémisphère gauche.

### 1.7 Périodes critiques

Dans le développement du système nerveux, des fenêtres temporelles, pendant lesquelles l'expérience peut particulièrement modifier l'organisation des systèmes, semblent exister. Ces périodes dites critiques ont été particulièrement étudiées à l'aide de modèles animaux. Leur correspondance temporelle au développement humain est encore imprécise, mais il semble que ces périodes critiques surviennent durant les phases de croissance accrue, de maintien et du début de l'élimination des contacts synaptiques, étapes importantes de la synaptogenèse.

Les études animales de privation ou de modification de l'environnement sensoriel du système visuel ont particulièrement contribué à la compréhension du concept de « périodes critiques ». Par exemple, les animaux élevés dans l'obscurité démontrent une taille et un nombre réduits des dendrites au niveau du cortex visuel primaire (Reid & Daw, 1997). D'ailleurs, une privation visuelle jusqu'à 60 jours après la naissance du jeune chaton engendre une régression des connexions neuronales visuelles (Zufferey et

al., 1999). Ainsi, chez le chat, l'environnement visuel peut modifier considérablement le développement cortical jusqu'à 3 mois post-natals après quoi les manipulations environnementales de privation ou de stimulation non correspondantes auraient des conséquences moins claires (Lepore F & Guillemot J-P, 2001). Par ailleurs, chez le singe, une privation monoculaire affecte la ségrégation des afférences géniculocorticales jusqu'au 2<sup>e</sup>-3<sup>e</sup> mois, mais continue d'affecter l'efficacité des synapses jusqu'à 1 an.

La notion de période critique fait largement référence aux processus développementaux et à la capacité étonnante du cerveau immature à se modeler à l'environnement. Ce potentiel d'apprentissage de certaines fonctions s'atténuerait avec l'âge. Les périodes critiques chez l'humain ne sont pas clairement identifiées et semblent surtout varier selon les systèmes et le niveau d'atteinte. Ainsi, la période de développement est particulièrement plastique. Dans les prochaines sections, nous décrirons plus en détails ce phénomène de plasticité.

### 1.8 Plasticité cérébrale

Le mot « plasticité » provient du grec « plastikos » et du latin « plasticus » qui signifie « relatif au modelage ». En neuroscience, la plasticité se définit comme la capacité du système nerveux à se modifier et à s'adapter. Elle constitue une propriété de base du développement cérébral. Tous les phénomènes développementaux y sont liés, mais la croissance dendritique et la synaptogenèse sont particulièrement intriquées à ce concept.

L'enfant démontre une capacité d'apprentissage impressionnante. Par exemple, comparativement à un adulte, on s'étonne toujours de la facilité avec laquelle un enfant apprend une deuxième langue, un nouveau sport ou un instrument de musique.

Johnston, (2004) a décrit quatre types de plasticité du système nerveux immature : la *plasticité adaptative*, la *plasticité pathologique*, la *plasticité excessive* et la *plasticité de vulnérabilité*. Comme ces différents types de plasticité permettent de mieux situer l'épilepsie, notre modèle d'activité neuronale anormale, ils seront brièvement définis.



La *plasticité adaptative* représenterait les modifications cérébrales associées à un apprentissage (i.e., musique, langage, motricité) ou au rétablissement cérébral accompagnant une perte sensorielle ou suite à une lésion. Cette plasticité serait liée à la formation de connexions, aux changements synaptiques et de la circuiterie neuronale, qui dépendent de l'activité neuronale (voir section sur la synaptogenèse). Ces mécanismes liés à l'apprentissage sont essentiellement expliqués par la théorie de Hebb (Hebb, 1949) qui implique que des afférences qui coïncident entre elles auront tendance à induire la stabilité des connexions synaptiques, alors que les afférences non-coïncidentes auront tendance à éliminer les contacts synaptiques (Hata & Stryker, 1994). Tel qu'évoqué précédemment, l'activité des récepteurs NMDA est particulièrement importante dans la plasticité qui dépend de l'activité. Leur activité excitatrice permet la formation de potentialisation à long terme (PLT), cette facilitation de l'activité de la synapse permise par la stimulation répétée de certains neurones (Collingridge, Kehl, Loo, & McLennan, 1983; Artola & Singer, 1987; Greuel, Luhmann, & Singer, 1988; Carmignoto & Vicini, 1992). Ces mécanismes, associés à l'activité des facteurs trophiques, permettent la transcription génique impliquée dans la plasticité neuronale (Johnston, 2003). Ils seraient donc nécessaires au développement et à l'apprentissage.

La *plasticité cérébrale adaptative* post-lésionnelle fut bien documentée par les études de privations visuelles et de stimulations sensorielles non-correspondantes (i.e., amblyopie, strabisme) qui démontrent une perte ou une réorganisation des connexions. L'étude de Hertz-Pannier et al., (2002) illustre bien ce type de plasticité par les techniques d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle chez une patiente de 9 ans ayant subi une hémisphérectomie partielle gauche, afin de contrôler une épilepsie réfractaire. La suractivation frontale droite observée à posteriori chez cette enfant constitue une adaptation post-lésionnelle.

La *plasticité pathologique*, quant à elle, réfère à l'impact des désordres neurologiques pédiatriques qui impliquent les facteurs de transcription intra-nucléaire, les voies de

liaisons des récepteurs cellulaires ou une atteinte cytotoxique. Ces désordres provoquent une distorsion de la plasticité moléculaire. Johnston (2004) nomme à titre d'exemples de la plasticité pathologique des désordres génétiques (p.ex. syndrome X fragile, neurofibromatose 1, sclérose tubéreuse 2) et des désordres acquis (i.e., empoisonnement, paralysie cérébrale extrapyramidale, crétinisme, encéphalopathie ischémique-hypoxique, etc).

La *plasticité excessive* peut engendrer une réorganisation de nouveaux circuits neuronaux ou un déséquilibre des systèmes de neurotransmetteurs, à cause d'une vulnérabilité sélective de certains neurones et de la survie préférentielle de certains autres (p. ex. les neurones cholinergiques). Cette plasticité entraverait le fonctionnement du réseau neuronal et entraînerait des désordres neurologiques. Par exemple, des patients musiciens qui développent une dystonie et une rigidité acquise démontrent une représentation sensorielle anormale des doigts au niveau du cortex (Bara-Jimenez, Catalan, Hallett, & Gerloff, 1998). Le modèle d'épilepsie partielle complexe avec sclérose temporale méssiale constituerait, selon Johnston (2004), un autre exemple de la *plasticité excessive*. Les tissus hippocampiques de ces patients présentant une épilepsie rebelle et ayant subi une neurochirurgie, montrent des pertes neuronales, une prolifération des fibres moussues, une augmentation de la densité des récepteurs NMDA et une réduction des récepteurs inhibiteurs GABAergiques (McDonald et al., 1991; Mathern et al., 1998) Ces changements pourraient contribuer à la génération de crises épileptiques.

La *plasticité de vulnérabilité* (ou le talon d'Achille du cerveau) est caractérisée par la vulnérabilité particulière du cerveau immature liée aux mécanismes moléculaires qui accentuent la plasticité. Johnston désigne les « pertes d'énergies » comme modèle de cette plasticité. Ce modèle suggère que l'accumulation de NMDA associée à une hypoxie entraîne une dépolarisation membranaire, l'ouverture des récepteurs NMDA, l'entrée du calcium et une cascade d'évènements intracellulaires qui engendrent l'exotoxicité et provoquent la mort cellulaire. La surexpression et l'immaturité des récepteurs NMDA dans les premières années de vie facilitent l'ouverture des canaux

calciques. Cette facilitation signe la vulnérabilité de ces synapses à l'activité aberrante. Les structures qui subissent d'importants changements développementaux pourraient être particulièrement vulnérables à une déviance du système NMDA et ainsi à un développement anormal.

Force est de constater que les convulsions fébriles prolongées et l'épilepsie mal contrôlée, particulièrement chez le nourrisson, représentent des pathologies de prédilection dans l'étude de la plasticité post-natale puisqu'un dérèglement lié aux systèmes NMDA et GABAergique est plus que probable dans ce type de pathologie. En fait, le modèle d'épilepsie non lésionnelle semble permettre l'étude de la *plasticité de vulnérabilité* et de la *plasticité excessive*. L'activité électrique chaotique pourrait perturber l'organisation de l'activité synaptique nécessaire au développement neurologique et cognitif normal en plus d'induire une vulnérabilité cérébrale plus importante. La prochaine section positionne l'épilepsie comme un modèle de pathologie.

## II. L'épilepsie

### 2.1 Définition et classification

Selon la "International League Against Epilepsy" (ILAE), les *épilepsies* sont ces conditions de crises épileptiques chroniques et récurrentes qui surviennent en l'absence de facteur précipitant (tel un traumatisme ou de la fièvre) et qui peuvent être considérées comme un désordre épileptique. Le *désordre* épileptique est une condition neurologique chronique caractérisée par la récurrence de crises épileptiques. La *crise* épileptique est un événement clinique transitoire qui résulte d'une activité excessive et anormale d'une population plus ou moins étendue de neurones (Arzimanoglou A, Renzo G, & Aicardi J, 2004).

La classification des épilepsies est basée sur plusieurs facteurs, notamment l'âge d'apparition des crises, les manifestations cliniques de celles-ci, les conditions cliniques inter-critiques, le tracé électroencéphalographique (EEG) et la localisation de la zone épileptique. Ces divers facteurs ont été répertoriés par une association de spécialistes,

soit la ILAE. Cette même association a défini un ensemble de syndromes épileptiques sur la base d'une combinaison spécifique de divers critères pathologiques.

Il existe trois qualificatifs pour décrire l'étiologie des crises épileptiques. En premier lieu, lorsqu'une lésion cérébrale peut être identifiée, l'épilepsie est dite symptomatique. Une épilepsie est dite cryptogénique lorsque la pathologie semble «cachée», ce qui regroupe deux situations : un état neurologique pré-morbide qui ne s'avère normal qu'en apparence ou lorsqu'une lésion apparaît à la suite des premières crises (Dulac, 2001). Finalement, l'épilepsie est dite idiopathique lorsque le développement pré et post épilepsie ainsi que les examens neuroradiologiques et cliniques ne peuvent confirmer la présence de lésions cérébrales. En fait, alors que l'incidence familiale et les facteurs génétiques de ces épilepsies sont connus, les études récentes tentent d'identifier des gènes et les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'épilepsie idiopathique (Levav et al., 2002; Birca et al., 2005). Les épilepsies sont également classifiées selon leurs manifestations partielles ou généralisées. Une épilepsie est dite partielle lorsqu'il y a évidence, sur le tracé EEG, que la crise origine d'une région circonscrite du cerveau, alors que l'épilepsie généralisée semble d'emblée généralisée à l'EEG (Hamer, Wyllie, Luders, Kotagal, & Acharya, 1999). Une crise d'épilepsie peut également être initialement focale, puis se généraliser secondairement.

L'incidence de l'épilepsie est de 0,5 à 1% de la population, dont la moitié des cas survient chez les enfants de moins de 10 ans. Outre sa prévalence élevée, cette affection neurologique présente un risque important de récurrence. En effet, la probabilité qu'un enfant présente d'autres convulsions suite à une première crise non provoquée est de 26 à 68% (Winckler & Rotta, 2004; McDonald et al., 1990).

Le modèle classique de l'épilepsie et des convulsions consiste à expliquer la crise par une hyperactivité cérébrale hypersynchrone. Cette notion ici simplifiée est par ailleurs complexifiée par des études de connectivité plus récentes. Ces études suggèrent que les signaux de structures neuronales distinctes de faibles amplitudes et de fréquences d'oscillations très élevées (60-90 Hz) seraient beaucoup moins corrélés entre eux au

moment de la crise que dans les périodes pré et post ictales (Wendling, Bartolomei, Bellanger, Bourien, & Chauvel, 2003). La crise en elle-même reflèterait en fait une désynchronisation de l'EEG, mais serait induite par un système neuronal synchrone.

### 2.1 Sensibilité du système nerveux central immature aux épisodes convulsifs :

En bas âge, le système nerveux est sensible aux épisodes convulsifs (revu dans Aicardi, 1994; Moshe, 1987; Swann, Pierson, Smith, & Lee, 1999). Cette prédisposition est liée à plusieurs facteurs, décrits dans la section du développement normal du présent document, qui coexistent chez le jeune enfant. En effet, rappelons que le cerveau immature a une plus grande excitabilité que le système nerveux adulte (Aamodt et al., 1999; Jensen, 1999; Scott, Surtees, & Neville, 1998; Kriegstein, Owens, & Avoli, 1999). Il y aurait une abondance de synapses et de récepteurs excitateurs, ainsi qu'une pénurie de récepteurs inhibiteurs (Dunwiddie, 1981; Cherubini et al., 1991; revu dans Scott et al., 1998; Swann et al., 1999; Kriegstein et al., 1999). Nous avons mentionné précédemment que la présence de cette excitabilité est très importante pour le fonctionnement normal de la plasticité (Huttenlocher, de Court, Garey, & Van der, 1982; revu dans Mody I, 1999). Cependant, les récepteurs excitateurs (ex : NMDA) jouent un rôle capital dans la genèse d'un épisode épileptique (revu dans Mizrahi, 1999; Scott et al., 1998). Le cerveau en développement serait prompt à l'établissement de circuits neuronaux supportant l'épilepsie puisqu'il possède, par rapport à l'adulte, un plus grand nombre de connexions entre les neurones aux jonctions synaptiques et non-synaptiques (Rakic, Bourgeois, Eckenhoff, Zecevic, & Goldman-Rakic, 1986; Johnston, 1996; Scott et al., 1998). Enfin, une décharge synchrone survient lorsqu'il y a une capacité cellulaire intrinsèque d'explosion, une désinhibition des circuits neuronaux et une excitabilité mutuelle des cellules (Wong, Traub, & Miles, 1986). Il semble que tous ces facteurs soient présents dans le cerveau immature.

De plus, les modèles expérimentaux d'épilepsie post-traumatique ou de malformations corticales démontrent des changements contributifs à l'hyperexcitabilité du cortex. Par exemple, ces derniers modèles indiquent une propagation plus rapide de l'influx nerveux pendant la dépolarisation, des changements dans les propriétés membranaires,

un plus grand nombre de contacts excitateurs produits par les neurones pyramidaux, une diminution des potentiels post-synaptiques inhibiteurs (PPSI) spontanés et une augmentation des potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) spontanés (revu dans Prince, 1999). L'activité épileptique semble aussi avoir un effet sur l'expression génique. Les modèles de microgyrie induite suggèrent que cette hyperexcitabilité n'est pas générée par la malformation elle-même puisqu'elle persiste lorsque la lésion est séparée de la zone épileptique environnante. Ces observations supportent l'hypothèse qu'il existe une réorganisation du patron de connexions normales et possiblement cellulaire qui sous-tendent l'épileptogenèse.

### 2.3 Les convulsions fébriles et le status épilepticus

L'épilepsie est diagnostiquée lorsque les convulsions sont récurrentes et chroniques. L'existence de quelques convulsions ne signifie pas nécessairement l'apparition d'une épilepsie. Les convulsions, comme les épilepsies, ont des manifestations spécifiques qui permettent de les classer.

Les convulsions fébriles ont été définies par le « Consensus Development Panel » en 1980 comme étant un événement de l'enfance (entre 3 mois et 5 ans), associé à une forte fièvre, sans infection intracrânienne ou de causes définies et sans histoire de convulsion afebrile (Knudsen, 2000). La majorité des convulsions fébriles (CF) sont brèves et généralisées (Aicardi, 1994). Il est généralement accepté que 2 à 5 % des enfants vont manifester une convulsion fébrile avant l'âge de 5 ans. L'aboutissement de ces crises peut être un rétablissement complet (Knudsen, 2000) sans conséquence sur les performances scolaires, attentionnelles et comportementales (Chang, Guo, Huang, Wang, & Tsai, 2000), l'apparition d'une épilepsie proprement dite, un retard mental et/ou neurodéveloppemental ou, bien que très rarement, la mort (Aicardi, 1994). Il importe toutefois de mentionner qu'une étude animale a observé qu'une seule convulsion fébrile pouvait entraîner des effets à long terme sur le comportement (McCaughan, Manetto, & Schechter, 1982).

Ainsi, les conséquences de l'apparition des CF sont encore controversées. Cette controverse peut notamment provenir du type d'étude rapportée. Les études basées sur des populations rapportent un meilleur devenir comparativement aux études effectuées dans les centres hospitaliers (revu dans Verity, 1998). Par ailleurs, la récurrence et la sévérité (convulsion simple vs complexe) des crises seraient des facteurs aggravants. Les convulsions fébriles peuvent être sous-divisées: les convulsions fébriles simples sont généralisées, tonico-cloniques, d'une durée inférieure à 15 minutes et sans récurrence pendant les 24 heures suivant l'épisode. Les convulsions fébriles complexes sont focales ou prolongées (>15 minutes). Elles peuvent survenir en plus de 2 épisodes pendant les 24 heures suivant l'apparition d'une fièvre. Le taux de récurrences serait de 5 à 10% comparativement à 2% à la suite d'une convulsion fébrile simple, ce qui leur confère un pronostic plus défavorable (Nelson & Ellenberg, 1976). Les facteurs de risques associés à la récurrence des crises incluent l'apparition de la crise pendant la première année, une histoire familiale de convulsion fébrile, l'apparition d'une crise lors d'une faible fièvre, une crise de type complexe ou prolongée (Waruiri & Appleton, 2004).

Le status epilepticus, communément appelé « état de mal », est une crise épileptique prolongée, d'une durée supérieure à 30 minutes sans retour à un état de conscience normal (Dulac O, 2001; Lowenstein, 1999; Sloviter, 1999; Scott et al., 1998). Les status epilepticus (SÉ) peuvent être fébriles, idiopathiques ou symptomatiques. Le status epilepticus a une incidence de 7% des cas d'épilepsies par année aux États-Unis. Son pronostic varie selon la durée de la crise, la fréquence et l'étiologie. Cependant, la majorité des auteurs lui confère un pronostic défavorable (Aminoff & Simon, 1980; Prasad, Seshia, 2006). Certaines observations ont démontré un effet délétère des SÉs sur le cerveau en développement. En effet, cette condition est considérée comme étant un grand facteur de risque pour l'apparition de déficits neuropsychologiques et pour la formation d'une épilepsie ultérieure provoquée par l'accentuation de l'épileptogenèse (Brizzolara D, Brovedani P, Casalini C, & Guerrini R, 2001; Scott et al., 1998; Coulter & DeLorenzo, 1999). Hypothétiquement, la source de cette épileptogenèse serait des circuits excitateurs récurrents, naissant à la suite de la réorganisation synaptique qui

engendrerait une diffusion de l'excitabilité, une hypothèse qui rejoint les concepts de plasticité *excessive* et de *vulnérabilité* de Johnston (2004).

Dans ce contexte, le pourcentage élevé (30 à 60%) (Aicardi & Chevrie, 1983; Gloor P, 1991; Sagar & Oxbury, 1987; Theodore et al., 1999) de CF complexes ou de status épilepticus (SÉ) à l'histoire développementale des patients présentant une épilepsie temporale avec sclérose mésiale temporale, pourrait suggérer deux phénomènes : un effet délétère des CFs complexes ou prolongées sur le cerveau, ou la présence de facteurs individuels qui prédisposent aux CFs complexes et au développement d'une épilepsie temporale (VanLandingham, Heinz, Cavazos, & Lewis, 1998; Sagar et al., 1987). Plusieurs études ont démontré une réorganisation synaptique hippocampique à la suite de l'induction d'un SÉ. Ces études démontrent généralement une perte sélective de neurones (Liu, Nagao, Desjardins, Gloor, & Avoli, 1994), une prolifération des fibres moussues qui produisent des connections excitatrices récurrentes et une altération des propriétés des récepteurs GABAergiques (Coulter et al., 1999). De plus, des changements au niveau de l'expression génique ont été observés à la suite de l'induction d'une activité épileptique. Par exemple, (Vick, Rafiq, Coulter, Jakoi, & DeLorenzo, 1996) ont observé les effets d'un SÉ sur l'expression du gène GABA<sub>A</sub> dans l'hippocampe du rat. Les changements de l'expression des gènes pourraient dicter, en partie, les changements observés au niveau de la plasticité et de l'excitabilité cérébrale.

L'association entre les CFs et l'épilepsie temporale a motivé plus d'un chercheur à étudier les changements hippocampiques induits par la CF. Cet engouement n'a malheureusement laissé naître que peu d'études sur les conséquences d'une activité épileptique sur le cortex. Ainsi, peu de travaux portant sur les conséquences corticales de convulsions fébriles ont pu être répertoriés. L'étude de (Grigonis & Murphy, 1994) a examiné l'organisation synaptique à la suite de l'induction de status épilepticus répétés dans le cortex visuel du lapin immature. Ces auteurs ont observé une stabilisation des projections immatures du corps calleux dans les régions visuelles qui sont normalement éliminées lors du développement normal. Cette étude animale est très intéressante puisqu'elle indique une altération de la plasticité normale postnatale par le maintien de



connexions exubérantes, un phénomène qui pourrait être à la base des déficits cognitifs fréquemment observés chez l'enfant épileptique.

Une seconde étude (Crabtree, Chow, Ostrach, & Baumbach, 1981) a mesuré l'impact d'une activité épileptique en bas âge chez le lapin adulte par l'induction de la pénicilline dans le cortex visuel du jeune lapin. À 25-31 jours de vie, l'enregistrement unicellulaire électrophysiologique a mis en évidence une plus grande population de cellules non-répondantes et une diminution du nombre de cellules complexes dans le cortex épileptique par rapport au cortex sain. Ce patron neuronal démontre bien la présence d'une altération du patron neuronal fonctionnel suite à un épisode épileptique précoce.

Il importe donc de pouvoir identifier des spécificités à ces enfants et les conséquences de cet événement, spécialement en ce qui a trait à l'installation de circuits aberrants pouvant interférer avec le développement normal, et éventuellement entraîner une aggravation du phénomène par une épilepsie.

En continuité avec les études animales décrites précédemment, nous avons opté pour l'utilisation d'une stimulation visuelle dans l'étude fonctionnelle de ces enfants. D'ailleurs, le système visuel est probablement le système sensoriel le plus étudié au dernier siècle. L'ampleur de nos connaissances du fonctionnement visuel adulte permet donc une comparaison avec le système en développement.

### **III. Le développement du système visuel**

L'image perçue est le résultat du codage de la stimulation lumineuse, par les photorécepteurs de la rétine, en information visuelle. L'impulsion électrique de la rétine voyage par le nerf optique où 90% des fibres optiques font synapse au premier relais : le corps genouillé latéral du thalamus (Hubel & Wiesel, 1972). Du thalamus, l'impulsion électrique emprunte les radiations optiques pour atteindre les couches de l'aire visuelle primaire (V1) située autour de la fissure calcarine du cortex occipital. L'impulsion électrique issue de V1 se propage vers les différentes couches de V2 pour être acheminée par la suite vers l'aire temporale médiane (MT) et les aires pariétales (voies

dorsales), ou vers les aires inféro-temporales (IT) (voie ventrale). Cette description des relais de l'information visuelle est bien sur simplifiée. En fait, plusieurs rétroactions sont également présentes dans ce système relativement complexe d'analyse.

Le système visuel est aussi caractérisé par une ségrégation des voies impliquées dans deux types de perceptions complémentaires, qui demeureraient relativement séparées de la rétine au cortex (Livingstone & Hubel, 1988). La voie magnocellulaire serait notamment impliquée dans la stéréoscopie et la perception du mouvement, tandis que la voie parvocellulaire répondrait préférentiellement aux détails des stimuli et à la couleur. En fait, les études anatomo-physiologiques rapportent que généralement les cellules magnocellulaires répondent préférentiellement aux basses fréquences spatiales et aux hautes fréquences temporelles. Elles ne seraient pas sélectives à la longueur d'onde et pourraient percevoir de faibles contrastes. En revanche, les cellules parvocellulaires présenteraient une réponse préférentielle aux hautes fréquences spatiales, aux basses fréquences temporelles et seraient moins sensibles aux contrastes (Hubel & Livingstone, 1990; Sclar, Maunsell, & Lennie, 1990; Schiller & Malpeli, 1978). Bien qu'une controverse quant au rythme de développement de ces voies persiste, certaines études animales ont démontré par diverses techniques une préséance du développement de la voie magnocellulaire comparativement à la voie parvocellulaire (Kennedy, Bullier, & Dehay, 1985; Dobkins, Anderson, & Lia, 1999). Ainsi, le nouveau-né percevrait mieux les contours et les mouvements que les détails de son environnement. Cette notion s'intrique d'ailleurs aisément dans les besoins phylogénétiques du mammifère.

La ségrégation des voies visuelles se poursuivrait au niveau du cortex. Les informations visuelles de la voie magnocellulaire suivraient maintenant la voie dorsale vers le lobe pariétal tandis que les informations de la voie parvocellulaire suivraient la voie ventrale vers le lobe temporal. Livingstone et al., (1988), ont suggéré que la voie dorsale traiterait l'organisation spatiale globale des objets par la définition des segments et la localisation relative de l'objet. La voie ventrale analyserait les détails, serait sensible à la couleur ainsi qu'aux propriétés qui permettent l'identification de l'objet (Johnson HM, Mareschal D, & Csibra G, 2001). Le délai de maturation de la voie parvocellulaire

des relais sous-corticaux au cortex ne semble pas être aussi clair au niveau des voies visuelles cortico-corticales. Les auteurs proposent l'apparition à différents âges des diverses compétences assignées à chacune des voies du traitement visuel cortical (revu dans Johnson HM et al., 2001). Par exemple, les données électrophysiologiques supportent plutôt un délai de la voie dorsale, tandis que les études comportementales de préhension indiquent des compétences relatives à la voie dorsale chez les enfants de 6 mois et moins.

Le développement anatomique des aires visuelles est relativement bien connu. Le rythme d'expansion volumique du cortex visuel primaire est rapide de la vie intra-utérine aux quatre premiers mois post-natals (Huttenlocher, 1990). La densité synaptique de l'aire visuelle primaire augmente pendant la période pré-natale et les premiers mois de vie où une croissance très rapide s'effectue entre le 2<sup>e</sup> et le 4<sup>e</sup> mois post-natals. La densité synaptique atteindra son apogée vers 8 à 12 mois, puis suivra une diminution graduelle jusqu'à l'adolescence (Huttenlocher, 1990). La densité synaptique de l'aire visuelle primaire peut varier selon les couches corticales étudiées. Les couches qui reçoivent les afférences (couche IV) ou qui contiennent des neurones à fibres efférentes (couches V-VI) se développent plus rapidement que les autres couches (Huttenlocher & Dabholkar, 1997). Quant à la myélinisation du système visuel, les voies thalamo-corticales se développent de la naissance à environ 5 mois (Yakovlev et al., 1967)

Sur le plan fonctionnel, la méthode des potentiels évoqués a permis d'étudier certains de ces paramètres. Cette technique sera brièvement décrite dans la prochaine section.

#### **IV. La méthode**

##### **4.1 Potentiels Évoqués**

Les potentiels évoqués (PÉ) consistent à calculer une moyenne de l'activité électrique cérébrale en réponse à une stimulation sensorielle répétée. L'enregistrement de l'activité électrique cérébrale continue (électroencéphalogramme) d'un individu soumis à une stimulation sensorielle est recueilli par des électrodes réparties sur le scalp. La

stimulation engendre une activité de réseaux neuronaux qui produisent des potentiels de champs positifs ou négatifs. La segmentation de l'EEG en fenêtres temporelles marquées par la stimulation permet le calcul de la moyenne de segments libres d'artéfacts et l'appréciation des caractéristiques des PÉs. Les caractéristiques classiques des PÉs sont : l'amplitude, mesurée en fonction du voltage (uV) maximal d'une déflexion (ou composante), et la latence, définie par le temps de culmination (millisecondes) de la présentation du stimulus à la plus grande valeur d'amplitude de la composante. Les composantes sont nommées en fonction de leur polarité (P +, ou N -) et de leur ordre d'apparition et la valeur moyenne de leur latence chez l'adulte. L'amplitude, les latences et le nombre de déflexions présentes dans le signal électrophysiologique moyenné forment la morphologie du PÉ. L'enregistrement simultané de plusieurs électrodes réparties sur le scalp (électrophysiologie à haute densité) permet une représentation topographique en deux ou trois dimensions de la distribution de l'amplitude à une latence donnée.

Les potentiels évoqués visuels représentent donc l'activité cérébrale moyennée en réponse à une stimulation visuelle. Le damier noir et blanc (2 degrés) inversé à une fréquence de 1 Hz est couramment utilisé en clinique. Il représente la stimulation idéale afin d'évoquer une réponse globale du système visuel en développement (Taylor & McCulloch, 1992; Roy, Barsoum-Homsy, Orquin, & Benoit, 1995) puisque le nouveau-né possède les compétences visuelles pour traiter ce stimulus. Cette stimulation engendre classiquement chez l'adulte l'apparition de trois composantes : la N70 (onde négative entre 75 et 90 ms), la P100 (onde positive entre 90 et 120 ms) et la N145 (onde négative entre 130 et 200 ms), au niveau des régions occipitales. Malgré les avancées technologiques, les générateurs de chacune de ces déflexions ne sont pas encore parfaitement élucidés. Cependant, plusieurs auteurs suggèrent que les aires visuelles corticales primaires seraient impliquées dès la N70 (Vanni et al., 2004; Zhang & Hood, 2004), la composante qui constituerait le reflet des afférences thalamo-striées initiales (Shigeto, Tobimatsu, Yamamoto, Kobayashi, & Kato, 1998). Les analyses de sources indiquent que la P100 (Seki et al., 1996) et la N145 sont, au moins en partie, générées par le cortex qui entoure la fissure calcarine (Shigeto et al., 1998). Cependant, la

majorité des auteurs (Tzelepi, Bezerianos, & Bodis-Wollner, 2000; Vanni, Raninen, Nasanen, Tanskanen, & Hyvarinen, 2001) suggèrent l'implication d'une multitude de générateurs du cortex strié et extra strié dans les déflexions induites par les damiers.

La réponse du cerveau aux damiers inversés achromatiques varie pendant le développement. Les réponses du nouveau-né consistent en une large déflexion positive qui apparaît à environ 200 ms (Crognale, Kelly, Chang, Weiss, & Teller, 1997). La latence de cette onde diminuerait rapidement pendant les 3 premiers mois, puis cette diminution serait d'une vitesse moins importante jusqu'à 6 mois (Roy et al., 1995, Tabuchi, 1985). La diminution du temps de culmination (latence) serait liée au développement de la myéline (Tsuneishi & Casaer, 1997).

Certaines études suggèrent que la morphologie adulte des PEVs surviendrait vers 3-4 mois (Madrid et Crognale, 2000; Crognale, 2002). Alors que (Crognale et al., 1997) observent une augmentation de l'amplitude de la P100 de la conception à 3-4 mois, l'étude de (Kos-Pietro, Towle, Cakmur, & Spire, 1997), suggère que cette augmentation se poursuit jusqu'à 2 ans. Une diminution de l'amplitude de la P100 surviendrait de 4 à 19 ans (Allison, Hume, Wood, & Goff, 1984).

#### 4.2 Analyse spectrale

La dynamique électrophysiologique du traitement de l'information du cerveau est composée de variations d'énergies dans les domaines temporels, mais aussi fréquentiels. Les phénomènes liés à un événement sont en effet associés à des variations de fréquences de l'activité EEG de fond, possiblement produites par des variations de synchronies de populations neuronales locales (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). L'étude de ces dernières permet d'apporter un éclairage supplémentaire sur divers aspects fonctionnels du cerveau en développement tels que la maturation des capacités oscillatoires des réseaux neuronaux. Celles-ci devraient notamment dépendre de la maturation des neuromodulateurs/neurotransmetteurs et du développement des connexions (p. ex. synaptogenèse).

Dans ce contexte, la technique de l'EEG quantifiée ou analyse spectrale permet d'obtenir, après le traitement mathématique du signal temporel (EEG), un spectre de puissance (puissance (uV) ou énergie de chacune des fréquences composant ce spectre). En fait, par l'application de la transformation de Fourier sur un signal EEG, on obtient une représentation spectrale qui permet de mettre en évidence certaines propriétés des signaux que l'on ne peut discerner dans leurs représentations temporelles.

Les changements développementaux de l'EEG au repos sont étudiés depuis les années trente (Smith, 1938; Lindsley, 1939). Dès lors, les études démontraient une réduction de l'activité des basses fréquences et une augmentation de l'activité des hautes fréquences avec l'âge. Les bandes delta (0-3 Hz) et thêta (3.5 - 7 Hz) seraient dominantes jusqu'à 4 ans, avant de démontrer une diminution (Matousek & Petersen, 1973), tandis que les bandes alpha (7.5 - 12 Hz) et bêta (12.5 - 30 Hz) augmenteraient pendant l'enfance. En fait, certains auteurs suggèrent que l'activité de basses fréquences est graduellement remplacée par l'activité de fréquences plus élevées (e.i., Matthis, Scheffner, Benninger, Lipinski, & Stolzis, 1980; Gasser, Verleger, Bacher, & Sroka, 1988a; Marshall, Bar-Haim, & Fox, 2002; Stroganova, Orekhova, & Posikera, 1999).

Les stimulations visuelles provoqueraient, dans l'EEG adulte, une diminution significative de l'amplitude des bandes alpha, thêta et delta, sans modifier la bande bêta (Grillon & Buchsbaum, 1986). Ces résultats indiqueraient une désynchronisation de l'EEG induite par des stimulations visuelles au niveau de l'aire sensorielle primaire (Stroganova et al., 1999). Dans ce contexte, certaines observations suggèrent l'implication des fréquences de 20 à 35 et de 35 à 90 Hz dans le traitement de l'information visuelle (Sannita et al., 2001). Cependant, ces hypothèses sont encore débattues puisque les modulations relatives à la perception dans une tâche de rivalité binoculaire auraient été confinées aux basses et moyennes fréquences (4 à 20 Hz) (Gail, Brinksmeyer, & Eckhorn, 2004). De plus, l'analyse spectrale pré-stimulus du potentiel évoqué visuel démontre une augmentation de la puissance relative de la bande alpha chez l'adulte (Brandt, Jansen, & Carbonari, 1991). Par ailleurs, la rythmicité des

réponses visuelles évoquées chez un enfant de 3 ans dépend de la présence du rythme correspondant dans l'EEG spontané (Kolev, Basar-Eroglu, Aksu, & Basar, 1994).

L'EEG quantifié a également été étudié en relation avec la cognition et la déficience intellectuelle (Gasser, Lucadou-Muller, Verleger, & Bacher, 1983; Gasser, Mocks, & Bacher, 1983; Katada, Ozaki, Suzuki, & Suhara, 1981). À notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à l'EEG quantifié chez des patients épileptiques non traités (Miyachi, Endo, Yamaguchi, & Hagimoto, 1991). Celle-ci a démontré une augmentation significative de la puissance des bandes delta, thêta et alpha comparativement aux contrôles adultes. Contrairement à la présente thèse, les auteurs de cette étude se sont intéressés aux patients adultes et à l'EEG spontané.

#### 4.3 Cohérence

L'analyse de cohérence entre paires d'électrodes est considérée comme étant un estimé de la connexion fonctionnelle entre des régions cérébrales spécifiques (Nunez et al., 1999). Il s'agit d'une méthode utilisée dans les études de connectivité. L'analyse de cohérence mesure la corrélation entre les variations des signaux de deux localisations du cerveau dans les diverses bandes de fréquences. La cohérence est calculée par le rapport entre le « cross-spectrum » et l' « auto-spectrum ». Une valeur entre 0 et 1 est obtenue, où 1 serait une similitude optimale entre les signaux. La mesure de cohérence est indépendante de l'amplitude d'oscillation des signaux parce qu'elle est normalisée par la puissance des fréquences. Les divergences mesurées entre les signaux sont plutôt inhérentes à la « phase »<sup>3</sup>.

L'analyse de cohérence est utilisée en recherche fondamentale (Goto, Taniwaki, Kinukawa, & Tobimatsu, 2004; Knyazeva et al., 1999) et en clinique pour l'étude de pathologies telles que la démence (Locatelli, Cursi, Liberati, Franceschi, & Comi, 1998; Le Roc'h, Rancurel, Poitrenaud, Bourgin, & Sebban, 1993), la schizophrénie (Shaw,

---

<sup>3</sup> La phase est définie comme la « mesure du décalage dans le temps d'un signal périodique par rapport à un signal pris pour référence ». Mesuré en  $\pi$  radians, deux signaux sont en phase s'ils sont au même instant dans le même état.

Colter, & Resek, 1983; Ford, Goethe, & Dekker, 1986) et les lésions du corps calleux (Montplaisir et al., 1990; Munk, Nowak, Nelson, & Bullier, 1995). Dans les études cliniques, l'analyse de cohérence est utilisée pour documenter une interruption de la connexion fonctionnelle ou un déficit dans la capacité d'entraînement des circuits neuronaux pendant une tâche spécifique. Thatcher, Krause, & Hrybyk, (1986, 1992), ont mené des études développementales de l'EEG au repos. Dans leur protocole, les enfants ont les yeux fermés et sont exempts de stimulation. Ils ont documenté 5 périodes de changements importants dont la première période (0-3 ans) caractérisée par de faibles valeurs de cohérence, tandis que la période de 4-6 ans démontrerait une augmentation de la cohérence des régions fronto-temporale et fronto-occipitale. La cohérence serait donc une mesure pertinente du développement cortical. La contribution originale de notre travail consiste à étudier le développement fonctionnel de la cohérence entre les régions cérébrales chez des enfants soumis à une stimulation systématique et organisée.

## **V. Objectifs expérimentaux**

L'objectif principal de ce travail est d'élaborer des outils d'investigation du développement fonctionnel du cerveau applicables dès la naissance et permettant de documenter les modifications liées au développement pathologique.

### 5.1 Première étude

L'objectif de la première étude présente une visée méthodologique et normative. Cette étude transversale consiste à explorer auprès de 63 enfants de 15 jours à 5 ½ ans et 16 adultes de 20 à 33 ans, les réponses électrophysiologiques liées à une stimulation visuelle. À cet effet, un damier réversible noir et blanc fut utilisé.

Les données électrophysiologiques furent analysées à travers les analyses classiques des PÉVs (la latence, l'amplitude, la morphologie et la topographie des composantes des potentiels évoqués visuels : N70, P100 et N145), la densité spectrale des bandes de



fréquences classiques (delta, theta, alpha, beta1, beta2, gamma), et l'analyse de cohérence. La contribution originale de cette étude consiste à utiliser une variété d'informations électrophysiologiques dans un spectre d'âge étendu.

- Les données électrophysiologiques en réponse à un stimulus visuel devraient permettre l'appréciation des modifications cérébrales développementales.
  - La latence des composantes devrait diminuer en fonction du développement de la myélogénèse.
  - Les amplitudes des composantes devraient varier selon la période d'augmentation accrue, le maintien et la diminution de la densité synaptique.
  - La morphologie du potentiel évoqué visuel devrait suivre les modifications liées à l'amplitude et à la latence et permettre l'observation de la mouvance des composantes électrophysiologiques à travers le développement.
  - La topographie des composantes devrait exhiber une plus grande intensité de l'activité électrophysiologique dans les régions occipitales, responsables du traitement primaire de l'information visuelle.
  
- Les hypothèses quant aux modifications de la densité spectrale ne peuvent être qu'exploratoires puisque ce type d'analyse n'a jamais été utilisé en réponse à une stimulation sensorielle pendant le développement. Toutefois, les changements dans la densité spectrale du signal devraient s'apparenter aux données développementales recueillies lors de l'EEG de repos et devraient démontrer une prédominance des ondes lentes dans la période néonatale.
  
- Les valeurs de cohérence entre les aires corticales devraient varier selon le raffinement des réseaux neuronaux.

## 5.2 Deuxième étude

L'objectif de la seconde étude consiste à tenter de documenter par une approche électrophysiologique les conséquences d'une activité cérébrale anormale dans le cerveau en développement. Le modèle des convulsions fébriles fut utilisé afin de caractériser l'impact d'une condition et d'une activité pathologique, non lésionnelle pendant la période cruciale de raffinement des connexions cérébrales. Ce modèle a été choisi pour cette étude en raison de l'âge d'apparition des crises, de l'absence de médication chez ces enfants et de la possibilité d'analyser deux types de sévérité (CF simples et CF prolongée) d'une condition présumée analogue.

La survenue d'une crise convulsive, surtout prolongée, pendant la période de grandes modifications des patrons de connexions, soit principalement les périodes 3 et 4 de Bourgeois (1996) pourrait engendrer une perturbation du développement par des mécanismes analogues aux notions de *plasticité excessive* et de *vulnérabilité* de Johnston (2004). En fait, c'est dans un cerveau démontrant une vulnérabilité plastique que l'activité anormale des convulsions fébriles pourrait engendrer une plasticité excessive. De plus, un effet de la sévérité des convulsions pourrait être observé dans les données électrophysiologiques : les réponses électrophysiologiques des enfants ayant présenté des CF simples devraient être moins déviantes des normaux que les réponses des enfants ayant démontré des CF prolongées.

Les notions de *plasticité excessive* ou de *vulnérabilité* pourraient être étudiées à travers des anomalies des potentiels évoqués visuels, de l'analyse spectrale et de l'analyse de cohérence. En effet, les différents paramètres pourraient être modifiés chez les enfants ayant présenté des CFs par une vulnérabilité prédisposant à cette condition ou par l'effet délétère des convulsions créant une plasticité excessive.

- Une hyperactivité liée à un dérèglement de l'équilibre exciteur-inhibiteur, un plus grand recrutement neuronal et des réseaux neuronaux moins matures chez ces

enfants, pourraient engendrer une augmentation de l'amplitude, une augmentation de la latence et des réponses topographiquement plus étendues des potentiels évoqués visuels.

- La densité spectrale pourrait être modifiée chez les enfants ayant subi une convulsion fébrile. En effet, des changements dans l'équilibre des neurotransmetteurs et une réorganisation des circuits neuronaux pourraient modifier la capacité d'oscillation normale et moduler la densité spectrale.
- La cohérence intra-corticale pourrait être amplifiée sous l'influence de réseaux neuronaux modifiés et hyperexcitables. Les études animales démontrent une persistance de connexions à la suite d'épisodes convulsifs (Grigonis et al., 1994). Dans ce contexte, nous prédisons des valeurs de cohérence plus élevées chez les enfants ayant subi une convulsion fébrile.

## Références

Aamodt, S. M. & Constantine-Paton, M. (1999). The role of neural activity in synaptic development and its implications for adult brain function. *Adv.Neurol.*, 79, 133-144.

Adams DR & Victor M (1993). *Principles of Neurology*. (Fifth edition ed.) New York: McGraw-Hill, inc. Health Professions Division.

Aicardi, J. (1994). Syndromic classification in the management of childhood epilepsy. *J.Child Neurol.*, 9 Suppl 2, 14-18.

al Eissa, Y. A. (1995). Febrile seizures: rate and risk factors of recurrence. *J.Child Neurol.*, 10, 315-319.

al Eissa, Y. A., al Omair, A. O., al Herbish, A. S., al Jarallah, A. A., & Familusi, J. B. (1992). Antecedents and outcome of simple and complex febrile convulsions among Saudi children. *Dev.Med.Child Neurol.*, 34, 1085-1090.

Aldenkamp, A. P., Weber, B., Overweg-Plandsoen, W. C., Reijts, R., & van Mil, S. (2005). Educational underachievement in children with epilepsy: a model to predict the effects of epilepsy on educational achievement. *J.Child Neurol.*, 20, 175-180.

Allison, T., Hume, A. L., Wood, C. C., & Goff, W. R. (1984). Developmental and aging changes in somatosensory, auditory and visual evoked potentials. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 58, 14-24.

Aminoff, M. J. & Simon, R. P. (1980). Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am.J.Med.*, 69, 657-666.

Andrew, C. & Pfurtscheller, G. (1995). Event-related coherence during finger movement: a pilot study. *Biomed.Tech.(Berl)*, 40, 326-332.

Aradi, I., Santhakumar, V., Chen, K., & Soltesz, I. (2002). Postsynaptic effects of GABAergic synaptic diversity: regulation of neuronal excitability by changes in IPSC variance. *Neuropharmacology*, 43, 511-522.

Arenander AT & de Vellis J (1989). Development. In Seigel G, Albers RW, Agranoff BW, & Molinoff P (Eds.), *Neurochemistry: Molecular, Cellular and Med. Aspects*. (4th ed., pp. 479-506). Raven Press.

Artola, A. & Singer, W. (1987). Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex. *Nature*, 330, 649-652.

Arzimanoglou A, Renzo G, & Aicardi J (2004). *Aicardi's Epilepsy in Children*. (Third Edition ed.) Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

Bara-Jimenez, W., Catalan, M. J., Hallett, M., & Gerloff, C. (1998). Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann.Neurol.*, 44, 828-831.

Barkovich, A. J., Lyon, G., & Evrard, P. (1992). Formation, maturation, and disorders of white matter. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 13, 447-461.

Barone, P., Dehay, C., Berland, M., Bullier, J., & Kennedy, H. (1995). Developmental remodeling of primate visual cortical pathways. *Cereb.Cortex*, 5, 22-38.

Bayley, N. (1993). *Bayley Scale of Infant Development. Second Edition*. San Antonio: The psychological corporation. Harcourt Brace and Company.

Bazhenov, M., Timofeev, I., Steriade, M., & Sejnowski, T. J. (2002). Model of thalamocortical slow-wave sleep oscillations and transitions to activated States. *J.Neurosci.*, 22, 8691-8704.

Bekenstein, J. W. & Lothman, E. W. (1993). Dormancy of inhibitory interneurons in a model of temporal lobe epilepsy. *Science*, 259, 97-100.

Berg, A. T. & Shinnar, S. (1996). Complex febrile seizures. *Epilepsia*, 37, 126-133.

Berghuis, P., Dobszay, M. B., Sousa, K. M., Schulte, G., Mager, P. P., Hartig, W. et al. (2004). Brain-derived neurotrophic factor controls functional differentiation and microcircuit formation of selectively isolated fast-spiking GABAergic interneurons. *Eur.J.Neurosci.*, 20, 1290-1306.

Bertrand, O. & Tallon-Baudry, C. (2000). Oscillatory gamma activity in humans: a possible role for object representation. *Int.J.Psychophysiol.*, 38, 211-223.

Bessisso, M. S., Elsaid, M. F., Almula, N. A., Kadomi, N. K., Zeidan, S. H., Azzam, S. B. et al. (2001). Recurrence risk after a first febrile convulsion. *Saudi Med.J.*, 22, 254-258.

Birca, A., Guy, N., Fortier, I., Cossette, P., Lortie, A., & Carmant, L. (2005). Genetic influence on the clinical characteristics and outcome of febrile seizures-a retrospective study. *Eur.J.Paediatr.Neurol.*

Bourgeois J-P (2001). Synaptogenesis in the Neocortex of the Newborn: The Ultimate Frontier for Individuation? In Charles A.Nelson & Monica Luciana (Eds.), *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience* (pp. 23-34). MIT Press.

Bourgeois, J. P. (1997). Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian neocortex. *Acta Paediatr.Suppl*, 422, 27-33.

Bourgeois, J. P., Goldman-Rakic, P. S., & Rakic, P. (1994). Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cereb.Cortex*, 4, 78-96.

Bourgeois, J. P. & Rakic, P. (1996). Synaptogenesis in the occipital cortex of macaque monkey devoid of retinal input from early embryonic stages. *Eur.J.Neurosci.*, 8, 942-950.

Brandt, M. E., Jansen, B. H., & Carbonari, J. P. (1991). Pre-stimulus spectral EEG patterns and the visual evoked response. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 80, 16-20.

Brizzolara D, Brovedani P, Casalini C, & Guerrini R (2001). Neuropsychological outcome following prolonged febrile seizures associated with hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy in children. In Jambaque I, Lassonde M, & Dulac O (Eds.), *Neuropsychology of Childhood Epilepsy* (pp. 121-131). New York: Plenum Press.

Brusa, A., Jones, S. J., & Plant, G. T. (2001). Long-term remyelination after optic neuritis: A 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study  
12. *Brain*, 124, 468-479.

Buhl, E. H., Otis, T. S., & Mody, I. (1996). Zinc-induced collapse of augmented inhibition by GABA in a temporal lobe epilepsy model. *Science*, 271, 369-373.

Carmignoto, G. & Vicini, S. (1992). Activity-dependent decrease in NMDA receptor responses during development of the visual cortex. *Science*, 258, 1007-1011.

Cendes, F. (2004). Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr.Opin.Neurol.*, 17, 161-164.

Chang, Y. C., Guo, N. W., Huang, C. C., Wang, S. T., & Tsai, J. J. (2000). Neurocognitive attention and behavior outcome of school-age children with a history of febrile convulsions: a population study. *Epilepsia*, 41, 412-420.

Changeux, J. P. & Danchin, A. (1976). Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature*, 264, 705-712.

Chen, K., Baram, T. Z., & Soltesz, I. (1999). Febrile seizures in the developing brain result in persistent modification of neuronal excitability in limbic circuits. *Nat.Med.*, 5, 888-894.

Cherubini, E., Gaiarsa, J. L., & Ben Ari, Y. (1991a). GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci.*, 14, 515-519.



Chiron, C. (1994). *Maturation cérébrale et Epilepsie. Apports de la mesure d débit sanguin apr SPECT (tomographie monophotonique) à la connaissance du développement cérébral chez le nourrisson normal et chez le nourrisson épileptique.*

Université de Paris 6.

Chiron, C., Jambaque, I., Nabbout, R., Lounes, R., Syrota, A., & Dulac, O. (1997). The right brain hemisphere is dominant in human infants. *Brain, 120 (Pt 6)*, 1057-1065.

Chugani, D. C., Muzik, O., Juhasz, C., Janisse, J. J., Ager, J., & Chugani, H. T. (2001). Postnatal maturation of human GABAA receptors measured with positron emission tomography. *Ann.Neurol., 49*, 618-626.

Chugani, H. T. (1998). A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev.Med., 27*, 184-188.

Chugani, H. T. & Phelps, M. E. (1986). Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science, 231*, 840-843.

Chugani, H. T., Phelps, M. E., & Mazziotta, J. C. (1987). Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann.Neurol., 22*, 487-497.

Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001). Age and sex effects in the EEG: development of the normal child. *Clin.Neurophysiol., 112*, 806-814.

Collingridge, G. L., Kehl, S. J., Loo, R., & McLennan, H. (1983). Effects of kainic and other amino acids on synaptic excitation in rat hippocampal slices: 1. Extracellular analysis. *Exp.Brain Res., 52*, 170-178.

Colonnese, M. T. & Constantine-Paton, M. (2001). Chronic NMDA receptor blockade from birth increases the sprouting capacity of ipsilateral retinocollicular axons without disrupting their early segregation. *J.Neurosci.*, *21*, 1557-1568.

Coulter, D. A. & DeLorenzo, R. J. (1999). Basic mechanisms of status epilepticus. *Adv.Neurol.*, *79*, 725-733.

Courchesne, E. (1977). Event-related brain potentials: comparison between children and adults. *Science*, *197*, 589-592.

Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B. et al. (2000). Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, *216*, 672-682.

Cowan WM (1979). The development of the brain. *Sci Am*, *241*.

Cowan, W. M., Fawcett, J. W., O'Leary, D. D., & Stanfield, B. B. (1984). Regressive events in neurogenesis. *Science*, *225*, 1258-1265.

Crabtree, J. W., Chow, K. L., Ostrach, L. H., & Baumbach, H. D. (1981). Development of receptive field properties in the visual cortex of rabbits subjected to early epileptiform cortical discharges. *Brain Res.*, *227*, 269-281.

Crognale, M. A. (2002). Development, maturation, and aging of chromatic visual pathways: VEP results. *J.Vis.*, *2*, 438-450.

Crognale, M. A., Kelly, J. P., Chang, S., Weiss, A. H., & Teller, D. Y. (1997). Development of pattern visual evoked potentials: longitudinal measurements in human infants. *Optom. Vis. Sci.*, *74*, 808-815.

Crognale, M. A., Page, J. W., & Fuhrel, A. (2001). Aging of the chromatic onset visual evoked potential. *Optom. Vis. Sci.*, *78*, 442-446.

Csibra, G., Davis, G., Spratling, M. W., & Johnson, M. H. (2000). Gamma oscillations and object processing in the infant brain. *Science*, *290*, 1582-1585.

da Silva, A. V., Regondi, M. C., Cavalheiro, E. A., & Spreafico, R. (2005). Disruption of Cortical Development as a Consequence of Repetitive Pilocarpine-induced Status Epilepticus in Rats. *Epilepsia*, *46 Suppl 5*, 22-30.

Dammerman, R. S., Flint, A. C., Noctor, S., & Kriegstein, A. R. (2000). An excitatory GABAergic plexus in developing neocortical layer 1. *J. Neurophysiol.*, *84*, 428-434.

De Carli, F., Narici, L., Canovaro, P., Carozzo, S., Agazzi, E., & Sannita, W. G. (2001). Stimulus- and frequency-specific oscillatory mass responses to visual stimulation in man. *Clin. Electroencephalogr.*, *32*, 145-151.

Dobkins, K. R., Anderson, C. M., & Lia, B. (1999). Infant temporal contrast sensitivity functions (tCSFs) mature earlier for luminance than for chromatic stimuli: evidence for precocious magnocellular development? *Vision Res.*, *39*, 3223-3239.

Doherty, J. & Dingledine, R. (2001). Reduced excitatory drive onto interneurons in the dentate gyrus after status epilepticus. *J. Neurosci.*, *21*, 2048-2057.

Dulac O (2001). Mechanisms, Classification and Management of Seizures and Epilepsies. In Jambaque I, Lassonde M, & Dulac O (Eds.), *Neuropsychology of Childhood Epilepsy* (pp. 1-13). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Dunwiddie, T. V. (1981). Age-related differences in the in vitro rat hippocampus. Development of inhibition and the effects of hypoxia. *Dev.Neurosci.*, 4, 165-175.

Dyck, R. H. & Cynader, M. S. (1993). Autoradiographic localization of serotonin receptor subtypes in cat visual cortex: transient regional, laminar, and columnar distributions during postnatal development. *J.Neurosci.*, 13, 4316-4338.

Eggermont, J. J. (1988). On the rate of maturation of sensory evoked potentials. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 70, 293-305.

Elleberg, D., Hammarrenger, B., Lepore, F., Roy, M. S., & Guillemot, J. P. (2001). Contrast dependency of VEPs as a function of spatial frequency: the parvocellular and magnocellular contributions to human VEPs. *Spat.Vis.*, 15, 99-111.

Emerson, R. G. (1998). Evoked potentials in clinical trials for multiple sclerosis. *J.Clin.Neurophysiol.*, 15, 109-116.

Fell, J., Klaver, P., Elger, C. E., & Fernandez, G. (2002). The interaction of rhinal cortex and hippocampus in human declarative memory formation. *Rev.Neurosci.*, 13, 299-312.

Fisch, B. J. (2000). *Fisch and Spehlmann's Third revised and enlarged edition EEG Primer, Basic Principles of Digital and Analog EEG*. Elsevier.

Fitzgibbon, S. P., Pope, K. J., Mackenzie, L., Clark, C. R., & Willoughby, J. O. (2004). Cognitive tasks augment gamma EEG power. *Clin. Neurophysiol.*, *115*, 1802-1809.

Ford, M. R., Goethe, J. W., & Dekker, D. K. (1986). EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects. *Biol. Psychiatry*, *21*, 1175-1188.

Frantzen, E., Lennox-Buchthal, M., & Nygaard, A. (1968). Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, *24*, 197-212.

Friedman, L. K., Sperber, E. F., Moshe, S. L., Bennett, M. V., & Zukin, R. S. (1997). Developmental regulation of glutamate and GABA(A) receptor gene expression in rat hippocampus following kainate-induced status epilepticus. *Dev. Neurosci.*, *19*, 529-542.

Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E., & Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*, *291*, 1560-1563.

Gail, A., Brinksmeyer, H. J., & Eckhorn, R. (2004). Perception-related modulations of local field potential power and coherence in primary visual cortex of awake monkey during binocular rivalry. *Cereb. Cortex*, *14*, 300-313.

Gasser, T., Jennen-Steinmetz, C., Sroka, L., Verleger, R., & Mocks, J. (1988). Development of the EEG of school-age children and adolescents. II. Topography. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 69, 100-109.

Gasser, T., Lucadou-Muller, I., Verleger, R., & Bacher, P. (1983). Correlating EEG and IQ: a new look at an old problem using computerized EEG parameters. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 55, 493-504.

Gasser, T., Mocks, J., & Bacher, P. (1983). Topographic factor analysis of the EEG with applications to development and to mental retardation. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 55, 445-463.

Gasser, T., Verleger, R., Bacher, P., & Sroka, L. (1988). Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 69, 91-99.

Gibson, J. R., Beierlein, M., & Connors, B. W. (2005). Functional properties of electrical synapses between inhibitory interneurons of neocortical layer 4. *J.Neurophysiol.*, 93, 467-480.

Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, 1021, 77-85.

Giedd, J. N., Snell, J. W., Lange, N., Rajapakse, J. C., Casey, B. J., Kozuch, P. L. et al. (1996). Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cereb.Cortex*, 6, 551-560.

Givre, S. J., Arezzo, J. C., & Schroeder, C. E. (1995). Effects of wavelength on the timing and laminar distribution of illuminance-evoked activity in macaque V1

1. *Vis.Neurosci.*, 12, 229-239.

Gloor P (1991). Mesial temporal sclerosis: histological background and an overview from a modern perspective. In Luders HO (Ed.), (pp. 689-703). New York: Raven Press.

Goda, Y. & Davis, G. W. (2003). Mechanisms of synapse assembly and disassembly. *Neuron*, 40, 243-264.

Goodman, C. S. & Shatz, C. J. (1993). Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. *Cell*, 72 Suppl, 77-98.

Gorski, J. A., Zeiler, S. R., Tamowski, S., & Jones, K. R. (2003). Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *J.Neurosci.*, 23, 6856-6865.

Goto, Y., Taniwaki, T., Kinukawa, N., & Tobimatsu, S. (2004). Interhemispheric functional synchronization at the first step of visual information processing in humans. *Clin.Neurophysiol.*, 115, 1409-1416.

Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 55, 468-484.

Gressens, P. & Evrard, P. (1993). The glial fascicle: an ontogenic and phylogenic unit guiding, supplying and distributing mammalian cortical neurons. *Brain Res.Dev.Brain Res.*, 76, 272-277.

- Greuel, J. M., Luhmann, H. J., & Singer, W. (1988). Pharmacological induction of use-dependent receptive field modifications in the visual cortex. *Science*, *242*, 74-77.
- Grigonis, A. M. & Murphy, E. H. (1994). The effects of epileptic cortical activity on the development of callosal projections. *Brain Res.Dev.Brain Res.*, *77*, 251-255.
- Grillon, C. & Buchsbaum, M. S. (1986). Computed EEG topography of response to visual and auditory stimuli. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *63*, 42-53.
- Gu, Q. (2002). Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*, *111*, 815-835.
- Hamer, H. M., Wyllie, E., Luders, H. O., Kotagal, P., & Acharya, J. (1999). Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. *Epilepsia*, *40*, 837-844.
- Hammarrenger, B., Lepore, F., Lippe, S., Labrosse, M., Guillemot, J. P., & Roy, M. S. (2003). Magnocellular and parvocellular developmental course in infants during the first year of life. *Doc.Ophthalmol.*, *107*, 225-233.
- Hata, Y. & Stryker, M. P. (1994). Control of thalamocortical afferent rearrangement by postsynaptic activity in developing visual cortex. *Science*, *265*, 1732-1735.
- Hebb, D. O. (1949). *The organisation of behavior*. New-York: Wiley.
- Henkin, Y., Sadeh, M., Kivity, S., Shabtai, E., Kishon-Rabin, L., & Gadoth, N. (2005). Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev.Med.Child Neurol.*, *47*, 126-132.



Herlenius, E. & Lagercrantz, H. (2001). Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Hum.Dev.*, 65, 21-37.

Hertz-Pannier, L., Chiron, C., Jambaque, I., Renaux-Kieffer, V., Van de Moortele, P. F., Delalande, O. et al. (2002). Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain*, 125, 361-372.

Hillyard, S. A. & Munte, T. F. (1984). Selective attention to color and location: an analysis with event-related brain potentials. *Percept.Psychophys.*, 36, 185-198.

Hirose, S., Mohny, R. P., Okada, M., Kaneko, S., & Mitsudome, A. (2003). The genetics of febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Brain Dev.*, 25, 304-312.

Hubel, D. H. & Livingstone, M. S. (1990). Color and contrast sensitivity in the lateral geniculate body and primary visual cortex of the macaque monkey. *J.Neurosci.*, 10, 2223-2237.

Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J.Physiol*, 206, 419-436.

Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. (1972). Laminar and columnar distribution of geniculocortical fibers in the macaque monkey. *J.Comp Neurol.*, 146, 421-450.

Hubel, D. H., Wiesel, T. N., & LeVay, S. (1977). Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, 278, 377-409.

Hupe, J. M., James, A. C., Girard, P., & Bullier, J. (2001). Response modulations by static texture surround in area V1 of the macaque monkey do not depend on feedback connections from V2. *J.Neurophysiol.*, 85, 146-163.

Huppi, P. S., Warfield, S., Kikinis, R., Barnes, P. D., Zientara, G. P., Jolesz, F. A. et al. (1998). Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann.Neurol.*, 43, 224-235.

Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res.*, 163, 195-205.

Huttenlocher, P. R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 28, 517-527.

Huttenlocher, P. R. & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J.Comp Neurol.*, 387, 167-178.

Huttenlocher, P. R. & de Court (1987). The development of synapses in striate cortex of man. *Hum.Neurobiol.*, 6, 1-9.

Huttenlocher, P. R., de Court, Garey, L. J., & Van der, L. H. (1982). Synaptogenesis in human visual cortex--evidence for synapse elimination during normal development. *Neurosci.Lett.*, 33, 247-252.

Jensen, F. E. (1999). Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: experimental models. *Epilepsia*, 40 Suppl 1, S51-S58.

Jervis, B. W., Nichols, M. J., Johnson, T. E., Allen, E., & Hudson, N. R. (1983). A fundamental investigation of the composition of auditory evoked potentials. *IEEE Trans.Biomed.Eng.*, 30, 43-50.

Johnson HM, Mareschal D, & Csibra G (2001). The Functional Development and Integration of the Dorsal and Ventral Visual Pathways: A Neurocomputational Approach. In Charles A.Nelson & Monica Luciana (Eds.), *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience* (pp.339-351) MIT Press.

Johnston, M. V. (1996). Developmental aspects of epileptogenesis. *Epilepsia*, 37 Suppl 1, S2-S9.

Johnston, M. V. (2003). Injury and plasticity in the developing brain. *Exp.Neurol.*, 184 Suppl 1, S37-S41.

Johnston, M. V. (2004). Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev.*, 26, 73-80.

Katada, A., Ozaki, H., Suzuki, H., & Suhara, K. (1981). Developmental characteristics of normal and mentally retarded children's EEGs. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 52, 192-201.

Keller-Peck, C. R., Walsh, M. K., Gan, W. B., Feng, G., Sanes, J. R., & Lichtman, J. W. (2001). Asynchronous synapse elimination in neonatal motor units: studies using GFP transgenic mice. *Neuron*, 31, 381-394.

Kennedy, H., Bullier, J., & Dehay, C. (1985). Cytochrome oxidase activity in the striate cortex and lateral geniculate nucleus of the newborn and adult macaque monkey. *Exp.Brain Res.*, 61, 204-209.

Kinney, H. C., Karthigasan, J., Borenshteyn, N. I., Flax, J. D., & Kirschner, D. A. (1994). Myelination in the developing human brain: biochemical correlates. *Neurochem.Res.*, *19*, 983-996.

Kleinschmidt, A., Bear, M. F., & Singer, W. (1987). Blockade of "NMDA" receptors disrupts experience-dependent plasticity of kitten striate cortex. *Science*, *238*, 355-358.

Klimesch, W., Doppelmayr, M., Russegger, H., Pachinger, T., & Schwaiger, J. (1998). Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neurosci.Lett.*, *244*, 73-76.

Knudsen, F. U. (2000). Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*, *41*, 2-9.

Knyazeva, M. G., Kiper, D. C., Vildavski, V. Y., Despland, P. A., Maeder-Ingvar, M., & Innocenti, G. M. (1999). Visual stimulus-dependent changes in interhemispheric EEG coherence in humans. *J.Neurophysiol.*, *82*, 3095-3107.

Kolev, V., Basar-Eroglu, C., Aksu, F., & Basar, E. (1994). EEG rhythmicities evoked by visual stimuli in three-year-old children. *Int.J.Neurosci.*, *75*, 257-270.

Kos-Pietro, S., Towle, V. L., Cakmur, R., & Spire, J. P. (1997). Maturation of human visual evoked potentials: 27 weeks conceptional age to 2 years. *Neuropediatrics*, *28*, 318-323.

Kriegstein, A. R., Owens, D. F., & Avoli, M. (1999). Ontogeny of channels, transmitters and epileptogenesis. *Adv.Neurol.*, *79*, 145-159.

Kuturec M, Emoto SE, & Sofijanov N (1992). *Clin Pediatr Phila*, 36, 31-36.

Lagercrantz, H. & Ringstedt, T. (2001). Organization of the neuronal circuits in the central nervous system during development. *Acta Paediatr.*, 90, 707-715.

LaMantia, A. S. & Rakic, P. (1990). Axon overproduction and elimination in the corpus callosum of the developing rhesus monkey. *J.Neurosci.*, 10, 2156-2175.

Lassonde, M., Sauerwein, H., Chicoine, A. J., & Geoffroy, G. (1991). Absence of disconnection syndrome in callosal agenesis and early callosotomy: brain reorganization or lack of structural specificity during ontogeny? *Neuropsychologia*, 29, 481-495.

Le Roc'h, K., Rancurel, G., Poitrenaud, J., Bourgin, P., & Sebban, C. (1993). [Verbal fluency and EEG coherence in Alzheimer's disease]. *Neurophysiol.Clin.*, 23, 422-433.

Lepore F & Guillemot J-P (2001). Development of Sensory systems in Animals. In Jambaque I, Lassonde M, & Dulac O (Eds.), *Neuropsychology of Childhood Epilepsy* (pp. 61-75). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Levav, M., Mirsky, A. F., Herault, J., Xiong, L., Amir, N., & Andermann, E. (2002). Familial association of neuropsychological traits in patients with generalized and partial seizure disorders. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, 24, 311-326.

Liang, H., Bressler, S. L., Ding, M., Truccolo, W. A., & Nakamura, R. (2002). Synchronized activity in prefrontal cortex during anticipation of visuomotor processing. *Neuroreport*, 13, 2011-2015.

Lindsley, DB. (1938) Electrical potentials of the brain in children and adults. *J genet. Psychol*, 19,285-306.

Lippé S & Lassonde M (2002). Épilepsie chez l'enfant. *Revue Québécoise de Psychologie*, 23, 131-139.

Lippé S, Sauerwein C, & Lassonde M (2004). Neuropsychologie de l'enfant épileptique. In Nolin P & Laurent J-P (Eds.), *Neuropsychologie Cognition et développement de l'enfant* (pp. 135-161). Québec: Presse de l'Université du Québec.

Lippe, S. & Lassonde, M. (2004). [Neuropsychological profile of intractable partial epilepsies]. *Rev.Neurol.(Paris)*, 160 Spec No 1, 5S144-5S153.

Liu, Z., Nagao, T., Desjardins, G. C., Gloor, P., & Avoli, M. (1994). Quantitative evaluation of neuronal loss in the dorsal hippocampus in rats with long-term pilocarpine seizures. *Epilepsy Res.*, 17, 237-247.

Livingstone, M. & Hubel, D. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*, 240, 740-749.

Locatelli, T., Cursi, M., Liberati, D., Franceschi, M., & Comi, G. (1998). EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 106, 229-237.

Lossin, C., Wang, D. W., Rhodes, T. H., Vanoye, C. G., & George, A. L., Jr. (2002). Molecular basis of an inherited epilepsy. *Neuron*, 34, 877-884.

Lowenstein, D. H. (1999). Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia*, 40 Suppl 1, S3-S8.

Lytton, W. W., Destexhe, A., & Sejnowski, T. J. (1996). Control of slow oscillations in the thalamocortical neuron: a computer model. *Neuroscience*, 70, 673-684.

MacDonald, R. L. & Kapur, J. (1999). Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia*, 40 Suppl 1, S9-20.

Maex, R. & De Schutter, E. (2003). Resonant synchronization in heterogeneous networks of inhibitory neurons. *J.Neurosci.*, 23, 10503-10514.

Makeig, S., Debener, S., Onton, J., & Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci.*, 8, 204-210.

Makeig, S., Westerfield, M., Jung, T. P., Enghoff, S., Townsend, J., Courchesne, E. et al. (2002). Dynamic brain sources of visual evoked responses  
8. *Science*, 295, 690-694.

Marin-Padilla, M. (1970). Prenatal and early postnatal ontogenesis of the human motor cortex: a golgi study. I. The sequential development of the cortical layers. *Brain Res.*, 23, 167-183.

Marshall, P. J., Bar-Haim, Y., & Fox, N. A. (2002). Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clin.Neurophysiol.*, 113, 1199-1208.

Martinovic, Z., Jovanovic, V., & Ristanovic, D. (1998). EEG power spectra of normal preadolescent twins. Gender differences of quantitative EEG maturation. *Neurophysiol.Clin.*, 28, 231-248.

Mast, J. & Victor, J. D. (1991). Fluctuations of steady-state VEPs: interaction of driven evoked potentials and the EEG. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 78, 389-401.

Mathern, G. W., Pretorius, J. K., Leite, J. P., Kornblum, H. I., Mendoza, D., Lozada, A. et al. (1998). Hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels and subunit immunoreactivity in human temporal lobe epilepsy patients and a rodent model of chronic mesial limbic epilepsy. *Epilepsy Res.*, 32, 154-171.

Matousek, M. & Petersen, I. (1973). Automatic evaluation of EEG background activity by means of age-dependent EEG quotients. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 35, 603-612.

Matthis, P., Scheffner, D., Benninger, C., Lipinski, C., & Stolzis, L. (1980). Changes in the background activity of the electroencephalogram according to age. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 49, 626-635.

Maytal, J., Shinnar, S., Moshe, S. L., & Alvarez, L. A. (1989). Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics*, 83, 323-331.

McCaughran, J. A., Manetto, C., & Schechter, N. (1982). Long-term deficits in passive avoidance responding following experimental febrile convulsions during infancy. *Behav.Brain Res.*, 5, 73-79.

McDonald, J. W., Garofalo, E. A., Hood, T., Sackellares, J. C., Gilman, S., McKeever, P. E. et al. (1991). Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann.Neurol.*, 29, 529-541.

McDonald, J. W. & Johnston, M. V. (1990). Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res.Brain Res.Rev.*, 15, 41-70.



McKerral, M., Lepore, F., & Lachapelle, P. (2001). Response characteristics of the normal retino-cortical pathways as determined with simultaneous recordings of pattern visual evoked potentials and simple motor reaction times. *Vision Res.*, *41*, 1085-1090.

Meyer, G. (1982). Short-axon neurons with two axon-like processes in the visual cortex of the cat. A Golgi study. *Brain Res.*, *232*, 455-459.

Miles, R. & Wong, R. K. (1987). Inhibitory control of local excitatory circuits in the guinea-pig hippocampus. *J.Physiol*, *388*, 611-629.

Miyauchi, T., Endo, K., Yamaguchi, T., & Hagimoto, H. (1991a). Computerized analysis of EEG background activity in epileptic patients. *Epilepsia*, *32*, 870-881.

Mizrahi, E. M. (1999). Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: lessons from clinical experience. *Epilepsia*, *40 Suppl 1*, S42-S50.

Mody I (1999). Synaptic plasticity in kindling. *Advances in neurology*, *79*, 631-642.

Montplaisir, J., Nielsen, T., Cote, J., Boivin, D., Rouleau, I., & Lapierre, G. (1990). Interhemispheric EEG coherence before and after partial callosotomy. *Clin.Electroencephalogr.*, *21*, 42-47.

Moshe, S. L. (1987). Epileptogenesis and the immature brain. *Epilepsia*, *28 Suppl 1*, S3-15.

Munk, M. H., Nowak, L. G., Nelson, J. I., & Bullier, J. (1995). Structural basis of cortical synchronization. II. Effects of cortical lesions. *J.Neurophysiol.*, *74*, 2401-2414.

Nakayama, J., Yamamoto, N., Hamano, K., Iwasaki, N., Ohta, M., Nakahara, S. et al. (2004). Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology*, *63*, 1803-1807.

Nelson, K. B. & Ellenberg, J. H. (1976). Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N.Engl.J.Med.*, *295*, 1029-1033.

Nunez, P. L. (1981). A study of origins of the time dependencies of scalp EEG: i-theoretical basis. *IEEE Trans.Biomed.Eng*, *28*, 271-280.

Nunez, P. L., Silberstein, R. B., Shi, Z., Carpenter, M. R., Srinivasan, R., Tucker, D. M. et al. (1999). EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures. *Clin.Neurophysiol.*, *110*, 469-486.

Oppenheim, R. W., Prevet, D., Yin, Q. W., Collins, F., & MacDonald, J. (1991). Control of embryonic motoneuron survival in vivo by ciliary neurotrophic factor. *Science*, *251*, 1616-1618.

Owens, D. F., Boyce, L. H., Davis, M. B., & Kriegstein, A. R. (1996). Excitatory GABA responses in embryonic and neonatal cortical slices demonstrated by gramicidin perforated-patch recordings and calcium imaging. *J.Neurosci.*, *16*, 6414-6423.

Palva, J. M., Palva, S., & Kaila, K. (2005). Phase synchrony among neuronal oscillations in the human cortex. *J.Neurosci.*, *25*, 3962-3972.

Paus, T., Collins, D. L., Evans, A. C., Leonard, G., Pike, B., & Zijdenbos, A. (2001). Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Res.Bull.*, *54*, 255-266.

Pendleton, R. G., Rasheed, A., Roychowdhury, R., & Hillman, R. (1998). A new role for catecholamines: ontogenesis. *Trends Pharmacol.Sci*, *19*, 248-251.

Pfefferbaum, A., Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Rawles, J. M., Zipursky, R. B., & Lim, K. O. (1994). A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch.Neurol.*, *51*, 874-887.

Pfurtscheller, G. & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin.Neurophysiol.*, *110*, 1842-1857.

Pierson, M. & Snyder-Keller, A. (1994). Development of frequency-selective domains in inferior colliculus of normal and neonatally noise-exposed rats. *Brain Res.*, *636*, 55-67.

Powell, E. M., Campbell, D. B., Stanwood, G. D., Davis, C., Noebels, J. L., & Levitt, P. (2003). Genetic disruption of cortical interneuron development causes region- and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction. *J.Neurosci.*, *23*, 622-631.

Prasad AN, Seshia, SS (2006) Status epilepticus in pediatric practice: neonate to adolescent. *Adv Neurol*, *97*, 229-243.

Prince, D. A. (1999). Epileptogenic neurons and circuits. *Adv.Neurol.*, *79*, 665-684.

Pujol, J., Vendrell, P., Junque, C., Marti-Vilalta, J. L., & Capdevila, A. (1993). When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Ann.Neurol.*, 34, 71-75.

Rakic, P. (1971). Guidance of neurons migrating to the fetal monkey neocortex. *Brain Res.*, 33, 471-476.

Rakic, P. (1974). Neurons in rhesus monkey visual cortex: systematic relation between time of origin and eventual disposition. *Science*, 183, 425-427.

Rakic, P., Bourgeois, J. P., Eckenhoff, M. F., Zecevic, N., & Goldman-Rakic, P. S. (1986). Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science*, 232, 232-235.

Rakic, S. & Zecevic, N. (2000). Programmed cell death in the developing human telencephalon. *Eur.J.Neurosci.*, 12, 2721-2734.

Ramakrishnan, L. & Hess, G. P. (2004). On the mechanism of a mutated and abnormally functioning gamma-aminobutyric acid (A) receptor linked to epilepsy. *Biochemistry*, 43, 7534-7540.

Regis, J. (1994). *Anatomie sulcale profonde et cartographie fonctionnelle du cortex cerebral*. Faculte de Medecine de Marseille.

Reid, S. N. & Daw, N. W. (1997). Activation of metabotropic glutamate receptors has different effects in different layers of cat visual cortex. *Vis.Neurosci.*, 14, 83-88.

Roy, M. S., Barsoum-Homsy, M., Orquin, J., & Benoit, J. (1995). Maturation of binocular pattern visual evoked potentials in normal full-term and preterm infants from 1 to 6 months of age. *Pediatr.Res.*, *37*, 140-144.

Sagar, H. J. & Oxbury, J. M. (1987). Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann.Neurol.*, *22*, 334-340.

Salinsky, M. C., Binder, L. M., Oken, B. S., Storzbach, D., Aron, C. R., & Dodrill, C. B. (2002). Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia*, *43*, 482-490.

Sampaio RC & Truwit CL (2001). Myelination in the Developing Human Brain. In Charles A.Nelson & Monica Luciana (Eds.), *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience* (pp. 35-44). MIT Press.

Sanchez, R. M. & Jensen, F. E. (2001). Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia*, *42*, 577-585.

Sanes, J. R. & Lichtman, J. W. (1999). Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu.Rev.Neurosci.*, *22*, 389-442.

Sannita, W. G., Bandini, F., Beelke, M., De Carli, F., Carozzo, S., Gesino, D. et al. (2001). Time dynamics of stimulus- and event-related gamma band activity: contrast-VEPs and the visual P300 in man. *Clin.Neurophysiol.*, *112*, 2241-2249.

Sannita, W. G., Lopez, L., Piras, C., & Di Bon, G. (1995). Scalp-recorded oscillatory potentials evoked by transient pattern-reversal visual stimulation in man. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *96*, 206-218.

Sapir, D., Leitner, Y., Harel, S., & Kramer, U. (2000). Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain Dev.*, *22*, 484-486.

Scantlebury, M. H., Ouellet, P. L., Psarropoulou, C., & Carmant, L. (2004). Freeze lesion-induced focal cortical dysplasia predisposes to atypical hyperthermic seizures in the immature rat. *Epilepsia*, *45*, 592-600.

Scheffer, I. E. & Berkovic, S. F. (1997). Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*, *120 ( Pt 3)*, 479-490.

Scherg, M. & Picton, T. W. (1991). Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.Suppl*, *42*, 24-37.

Schiller, P. H. & Malpeli, J. G. (1978). Functional specificity of lateral geniculate nucleus laminae of the rhesus monkey. *J.Neurophysiol.*, *41*, 788-797.

Schneiderman, J. H. (1997). The role of long-term potentiation in persistent epileptiform burst-induced hyperexcitability following GABAA receptor blockade. *Neuroscience*, *81*, 1111-1122.

Schwob, J. E. & Price, J. L. (1984). The development of lamination of afferent fibers to the olfactory cortex in rats, with additional observations in the adult. *J.Comp Neurol.*, 223, 203-222.

Sclar, G., Maunsell, J. H., & Lennie, P. (1990). Coding of image contrast in central visual pathways of the macaque monkey. *Vision Res.*, 30, 1-10.

Scott, R. C., Surtees, R. A., & Neville, B. G. (1998). Status epilepticus: pathophysiology, epidemiology, and outcomes. *Arch.Dis.Child*, 79, 73-77.

Seki, K., Nakasato, N., Fujita, S., Hatanaka, K., Kawamura, T., Kanno, A. et al. (1996). Neuromagnetic evidence that the P100 component of the pattern reversal visual evoked response originates in the bottom of the calcarine fissure. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 100, 436-442.

Shah, A. S., Bressler, S. L., Knuth, K. H., Ding, M., Mehta, A. D., Ulbert, I. et al. (2004). Neural dynamics and the fundamental mechanisms of event-related brain potentials. *Cereb.Cortex*, 14, 476-483.

Shaw, J. C., Colter, N., & Resek, G. (1983). EEG coherence, lateral preference and schizophrenia. *Psychol.Med.*, 13, 299-306.

Shigeto, H., Tobimatsu, S., Yamamoto, T., Kobayashi, T., & Kato, M. (1998). Visual evoked cortical magnetic responses to checkerboard pattern reversal stimulation: a study on the neural generators of N75, P100 and N145. *J.Neurol.Sci.*, 156, 186-194.

Shinnar, S. (1998). Prolonged febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Ann.Neurol.*, 43, 411-412.

Shinnar, S., Pellock, J. M., Berg, A. T., O'Dell, C., Driscoll, S. M., Maytal, J. et al. (2001). Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia*, 42, 47-53.

Simon, D. K. & O'Leary, D. D. (1992). Development of topographic order in the mammalian retinocollicular projection. *J.Neurosci.*, 12, 1212-1232.

Singer, W. (1999). Neurobiology. Striving for coherence. *Nature*, 397, 391, 393.

Skrandies, W., Jedynak, A., & Kleiser, R. (1998). Scalp distribution components of brain activity evoked by visual motion stimuli. *Exp.Brain Res.*, 122, 62-70.

Sloviter, R. S. (1991). Permanently altered hippocampal structure, excitability, and inhibition after experimental status epilepticus in the rat: the "dormant basket cell" hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, 1, 41-66.

Sloviter, R. S. (1999). Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia*, 40 Suppl 1, S34-S39.

Smith, J.R. (1939) The "occipital" and "pre-central" alpha rhythms during the first two years. *J. genet Psychol*, 7, 223-226.

Spampanato, J., Aradi, I., Soltesz, I., & Goldin, A. L. (2004). Increased neuronal firing in computer simulations of sodium channel mutations that cause generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J.Neurophysiol.*, 91, 2040-2050.



Stroganova, T. A., Orekhova, E. V., & Posikera, I. N. (1999). EEG alpha rhythm in infants. *Clin.Neurophysiol.*, *110*, 997-1012.

Swann, J. W., Pierson, M. G., Smith, K. L., & Lee, C. L. (1999). Developmental neuroplasticity: roles in early life seizures and chronic epilepsy. *Adv.Neurol.*, *79*, 203-216.

Tabuchi, A. (1985). Dynamic topography of visual evoked potential in children: a study of the development of the visual system. *Jpn.J.Ophthalmol.*, *29*, 153-160.

Tallon-Baudry, C. (2003). Oscillatory synchrony and human visual cognition. *J.Physiol Paris*, *97*, 355-363.

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., & Pernier, J. (1996). Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J.Neurosci.*, *16*, 4240-4249.

Tallon-Baudry, C., Kreiter, A., & Bertrand, O. (1999). Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Vis.Neurosci.*, *16*, 449-459.

Tamas, G., Szabadics, J., Lorincz, A., & Somogyi, P. (2004). Input and frequency-specific entrainment of postsynaptic firing by IPSPs of perisomatic or dendritic origin 1. *Eur.J.Neurosci.*, *20*, 2681-2690.

Tan, N. C., Mulley, J. C., & Berkovic, S. F. (2004). Genetic association studies in epilepsy: "the truth is out there". *Epilepsia*, *45*, 1429-1442.

Taylor, M. J. & McCulloch, D. L. (1992). Visual evoked potentials in infants and children. *J.Clin.Neurophysiol.*, 9, 357-372.

Thatcher, R. W. (1992). Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain Cogn*, 20, 24-50.

Thatcher RW, Krause, & Hrybyk, (1986) Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model *Electroencephalogram. Clin. Neurophysiol* 64,2, 123-143.

Theodore, W. H., Bhatia, S., Hatta, J., Fazilat, S., DeCarli, C., Bookheimer, S. Y. et al. (1999). Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology*, 52, 132-136.

Theodore, W. H., Kelley, K., Toczek, M. T., & Gaillard, W. D. (2004). Epilepsy duration, febrile seizures, and cerebral glucose metabolism. *Epilepsia*, 45, 276-279.

Thorndike, R., Hagen, E., & Sattler, J. (1994). *Stanford-Binet Intelligence Scale, Fourth Edition*.

Traub, R. D., Cunningham, M. O., Gloveli, T., LeBeau, F. E., Bibbig, A., Buhl, E. H. et al. (2003). GABA-enhanced collective behavior in neuronal axons underlies persistent gamma-frequency oscillations. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 100, 11047-11052.

Treiman, D. M. (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, 42 Suppl 3, 8-12.

Trinka, E., Unterrainer, J., Haberlandt, E., Luef, G., Unterberger, I., Niedermuller, U. et al. (2002). Childhood febrile convulsions--which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res.*, *50*, 283-292.

Tsuneishi, S. & Casaer, P. (1997). Stepwise decrease in VEP latencies and the process of myelination in the human visual pathway. *Brain Dev.*, *19*, 547-551.

Tucker, D. M. (1993). Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *87*, 154-163.

Tzelepi, A., Bezerianos, T., & Bodis-Wollner, I. (2000). Functional properties of sub-bands of oscillatory brain waves to pattern visual stimulation in man. *Clin.Neurophysiol.*, *111*, 259-269.

van Lier, H., Drinkenburg, W. H., van Eeten, Y. J., & Coenen, A. M. (2004). Effects of diazepam and zolpidem on EEG beta frequencies are behavior-specific in rats. *Neuropharmacology*, *47*, 163-174.

VanLandingham, K. E., Heinz, E. R., Cavazos, J. E., & Lewis, D. V. (1998). Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann.Neurol.*, *43*, 413-426.

Vanni, S., Raninen, A., Nasanen, R., Tanskanen, T., & Hyvarinen, L. (2001). Dynamics of cortical activation in a hemianopic patient. *Neuroreport*, *12*, 861-865.

Vanni, S., Warnking, J., Dojat, M., Delon-Martin, C., Bullier, J., & Segebarth, C. (2004). Sequence of pattern onset responses in the human visual areas: an fMRI constrained VEP source analysis. *Neuroimage.*, *21*, 801-817.

Verity MC. (1998) Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. *Arch Dis Child*, *78*, 78-84.

Verity, C. M., Butler, N. R., & Golding, J. (1985). Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)*, *290*, 1307-1310.

Verity, C. M. & Golding, J. (1991). Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ*, *303*, 1373-1376.

Verity, C. M., Greenwood, R., & Golding, J. (1998). Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N.Engl.J.Med.*, *338*, 1723-1728.

Verity, C. M., Ross, E. M., & Golding, J. (1993). Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of national cohort study. *BMJ*, *307*, 225-228.

Vick, R. S., Rafiq, A., Coulter, D. A., Jakoi, E. R., & DeLorenzo, R. J. (1996). GABAA alpha 2 mRNA levels are decreased following induction of spontaneous epileptiform discharges in hippocampal-entorhinal cortical slices. *Brain Res.*, *721*, 111-119.

von Stein, A., Rappelsberger, P., Samthein, J., & Petsche, H. (1999). Synchronization between temporal and parietal cortex during multimodal object processing in man. *Cereb.Cortex*, *9*, 137-150.

Waruiru C, Appleton R (2004) Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child*, *89*, 751-756.

Wallace, R. H., Scheffer, I. E., Barnett, S., Richards, M., Dibbens, L., Desai, R. R. et al. (2001). Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J.Hum.Genet.*, *68*, 859-865.

Wallace, R. H., Wang, D. W., Singh, R., Scheffer, I. E., George, A. L., Jr., Phillips, H. A. et al. (1998). Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat.Genet.*, *19*, 366-370.

Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, J. J., Bourien, J., & Chauvel, P. (2003). Epileptic fast intracerebral EEG activity: evidence for spatial decorrelation at seizure onset. *Brain*, *126*, 1449-1459.

Whittington, M. A. & Traub, R. D. (2003). Interneuron diversity series: inhibitory interneurons and network oscillations in vitro. *Trends Neurosci.*, *26*, 676-682.

Winckler MIB, Rotta NT (2004) Clinical and electroencephalographic follow-up after a first unprovoked seizure. *Pediatr Neurol.* *30*, 201-206.

Wiesel, T. N. (1982). Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature*, *299*, 583-591.

Willekens, H., Dumermuth, G., Duc, G., & Mieth, D. (1984). EEG spectral power and coherence analysis in healthy full-term neonates. *Neuropediatrics*, *15*, 180-190.

Wong, R. K., Traub, R. D., & Miles, R. (1986). Cellular basis of neuronal synchrony in epilepsy. *Adv.Neurol.*, 44, 583-592.

Woolsey, T. A. & Van der, L. H. (1970). The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Res.*, 17, 205-242.

Wu, J., Javedan, S. P., Ellsworth, K., Smith, K., & Fisher, R. S. (2001). Gamma oscillation underlies hyperthermia-induced epileptiform-like spikes in immature rat hippocampal slices. *BMC.Neurosci.*, 2, 18.

Yakovlev, P. I. & Lecours, A.-R. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In A.Minkowski (Ed.), *Regional Development of the Brain in Early Life* (pp. 3-70). Oxford: Blackwell Scientific Publications.

Yamada, H., Sadato, N., Konishi, Y., Kimura, K., Tanaka, M., Yonekura, Y. et al. (1997). A rapid brain metabolic change in infants detected by fMRI. *Neuroreport*, 8, 3775-3778.

Yamagishi, N., Callan, D. E., Goda, N., Anderson, S. J., Yoshida, Y., & Kawato, M. (2003). Attentional modulation of oscillatory activity in human visual cortex  
1. *Neuroimage*, 20, 98-113.

Yamamoto, N. (1996). Prolonged nonepileptic twilight state with convulsive manifestations after febrile convulsions: a clinical and electroencephalographic study. *Epilepsia*, 37, 31-35.

Zaveri, H. P., Duckrow, R. B., de Lanerolle, N. C., & Spencer, S. S. (2001). Distinguishing subtypes of temporal lobe epilepsy with background hippocampal activity. *Epilepsia*, *42*, 725-730.

Zhang, X. & Hood, D. C. (2004). A principal component analysis of multifocal pattern reversal VEP. *J. Vis.*, *4*, 32-43.

Zufferey, P. D., Jin, F., Nakamura, H., Tettoni, L., & Innocenti, G. M. (1999). The role of pattern vision in the development of cortico-cortical connections. *Eur.J.Neurosci.*, *11*, 2669-2688.

ARTICLE 1

Publié dans  
Cerebral Cortex  
2006



## Article 1

Electrophysiological markers of visuo-cortical development

Abbreviated title Electrophysiology of visual development

Lippé, S<sup>1 2</sup>, Roy, M-S<sup>1 3</sup>, Perchet, C<sup>4</sup>, Lassonde, M<sup>1 2</sup>

1. Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Faculté de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada
2. Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada.
3. Département d'Ophtalmologie, Hôpital Ste-Justine, Montréal, Qc, Canada.
- 4.INSERM, EMI342, Lyon, F-69677 France ; Univ Lyon1, Villeurbanne, F-69622. France.

Key words: normal development, visual evoked potentials, coherence analysis, spectral density, functional development.

## Acknowledgements

This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research (postgraduate scholarships to Lippe and grants awarded to Roy and Lassonde), the Fonds de la Recherche de la Santé du Québec and INSERM collaboration program (Postdoctoral fellowship to Perchet), the Canada Research Chair Program (Lassonde) and the Canadian Foundation for Innovation (Lassonde).

## Abstract

The development of non invasive techniques for the assessment of functional brain maturation is critical. The present study analyzed 63 babies' and children's (15 days to 5,5 years) cerebral responses to a pattern reversal visual stimulation using high density (128 electrodes) electrophysiological recordings. Developmental data were further compared to those of young adults (n = 16). Tremendous changes in pVEPs morphology were observed between 7 to 24 months characterized by the emergence of negative components labeled "N70" and "N145" and the reduction of the P100 amplitude. The adult pattern of response appears from 24 months on. Spectral density values show an increase of higher frequencies with age. Coherence values show a reduction between 3 and 23 months of age as well as a further increase toward adulthood between areas implicated in visual processing. These results are discussed in light of developmental features such as synaptogenesis, myelination and neuronal networks refinement.

The human brain is known to undergo major changes during the prenatal period and in the first years of post-natal life. Important modifications occur at the anatomical and functional levels as a result of both endogenously coded sequences of events and the organism's interaction with its physical environment (Simon & O'Leary, 1992; Colonnese & Constantine-Paton, 2001). Cycles of accelerated development of nerve cells, axonal arborisation and synaptic links are followed by global gradual elimination ("pruning") of exuberant neurons and connections to allow for the emergence of greater specificity and fine-tuning of functions in the nervous system. The aim of the present study was to find a reliable, non-invasive technique for the *in vivo* investigation of different functional stages of brain development in infants, in light of known developmental features.

Synaptogenesis is an important neurodevelopmental process in our understanding of neurological development and plasticity in the first years of life. Studies of synaptic density in animals and humans (Bourgeois, Goldman-Rakic, & Rakic, 1994; Rakic, Bourgeois, Eckenhoff, Zecevic, & Goldman-Rakic, 1986; Yamada et al., 1997) indicate that synaptic overproduction in the first two years of life is followed by a reduction of synapses that extends into adolescence. These processes follow specific time tables that differ among brain regions. For instance, according to studies by (Huttenlocher & Dabholkar, 1997), the synaptic density of the visual cortex reaches its peak at approximately 9 to 15 months of age and declines afterwards to attain the adult level in early adolescence. In parallel, a decrease in cerebral metabolic (Chugani, Phelps, & Mazziotta, 1987) and neurophysiologic indices (Courchesne, 1977) occurs at a functional level.

Myelinogenesis is another important feature of brain development. Recent MRI studies suggest a sudden increase in whole brain white matter between 29 to 41 weeks after conception (Huppi et al., 1998). This increase in white matter keeps on from birth to 20 years of age (Courchesne et al., 2000).

Visual evoked potentials (VEPs) have proven to be of great value in the study of brain development. Parameters such as latencies and amplitudes of the response components have traditionally been linked to myelination and synaptic transmission (Tsuneishi et al., 1997; Scherg & Picton, 1991). For example, reduction in latency of VEPs among preterms is thought to follow a similar time progression as myelination, as reported in MRI studies (Tsuneishi et al., 1997). Pre- and post-synaptic processing produces local field potentials, which are the basis for scalp EEG and ERP amplitudes on a macroscopic scale (Nunez, 1995). The approach we describe here consists of high-density electrophysiological recordings of visual evoked potentials (VEPs). We used this technique to study the electrophysiological responses at various stages of brain maturation in children aged from 27 days to 5.5 years, as well as in young adults. Visual evoked potentials peaks (N70, P100, N145) were investigated by means of amplitudes, latencies and brain topographies. We expect to observe reduced latencies with age. Amplitude may vary according to changes in the density of functional synapses. In addition, spectral analysis was performed to provide cues about possible maturational patterns of predominant frequency bands and their implication in the development of visual processing. Coherence of the visual evoked electrophysiological signals was also examined. Coherence measures the correlation between electrical signals in two brain regions. As coherence measures have been used in clinical studies to document functional connection interruptions or the capacity of neural networks to entrain each other while doing a specific task (Montplaisir et al., 1990; Munk, Nowak, Nelson and Bullier, 1995), this measure is thought to underlie some developmental features, such as cortical synaptic proliferation and pruning (Thatcher, 1992). We thus expect to observe changes according to network refinement with age.

## METHODS

### Participants

Sixty-three infants aged from 1 week to 5 years 6 months were separated in 6 age groups (table 1). These subjects were chosen from 120 tested infants and children; the

data from 57 children or infants were excluded from the original sample because of their state of arousal (crying or sleeping babies), movement artifacts and other non-neurological activity (i.e., electrical noise, cardiac rhythm artifacts). In addition, 17 adults aged between 20 to 30 years of age were tested. The data from one adult was rejected because of excessive artifacts.

Developmental information was gathered from interviews and a developmental questionnaire completed by the parents. All subjects were born at term; they had no history of psychiatric or neurological illnesses, and showed no sign of abnormal vision (i.e., normal visual behavior, normal reaction to visual stimuli). Some children had corrected vision. All children were subjected to an intellectual developmental scale administered by one experimenter and one observer. An inter-judge agreement was established. All subjects 0-24 months of age scored in the normal range (within a standard deviation of 15 from 100) on the Mental Development Index of the Bayley Scale of Infant Development, IInd Ed (Bayley, 1993). All tested subjects from 2 years to 5 years 6 months obtained a global score in the normal range (within a standard deviation of 15 from 100) on the Stanford Binet Intelligence Scale, IVth Ed (Thorndike, Hagen, & Sattler, 1994). Parents and adult participants signed the consent form authorized by the ethics, administrative and scientific committees from the Ste-Justine's Hospital research centre and the University of Montreal.

Insert Table 1 about here

#### Apparatus and stimuli

Pattern-reversal visual evoked potentials were generated using a black and white checkerboard stimulus subtending a visual angle of 2 degrees and presented at a reversal rate of 1 Hz. 15 x 11 of 1 inch were presented on a 20 inches screen. Stimuli had a luminance of 40 cd/m<sup>2</sup> and were generated by a Dell GX 150 PC using E-Prime 2000 software (from Psychology Software Tools Inc. Pittsburgh). Those stimuli parameters were chosen because they are known to evoke a brain response since the first weeks of life and among preterms babies (McCulloch, Orbach, Skarf, 1999; Roy, Barsoum-

Homsy, Orquin et Benoît, 1995). Pattern-reversals were presented binocularly at a distance of 70 cm from the subject's eyes and subtended 38.5 X 38.5 degrees of visual angle. Young infants were seated on their parent's lap. Their attention to the screen was driven by small objects held in the lower middle part of the screen by the experimenter. We followed a procedure widely used in developmental EEG experiments (Roy et al., 1995). In this procedure, an observer stands beside the screen and presses a button to alert the experimenter to record. The EEG was recorded only when the children were still and their gaze was focused on the center of the screen. Recording was done with the 128 electrodes Electrical Geodesics System Inc. (Eugene, Oregon State, United-States); the reference was at the vertex and the impedances were maintained below 40 K Ohms, as suggested by (Tucker, 1993). The EEG signal was amplified and analog bandpass filtered from 0.1 Hz to 100 Hz. The signal was digitized at 250 Hz in 1024 ms epochs. A G4 Macintosh computer controlled data acquisition.

Off-line analyses were performed with Brain Vision Analyser software. Data were digitally filtered with a 0.5 to 50 Hz bandpass filter, a 60Hz notch, and re-referenced to an averaged reference. The EEG was subjected to algorithmic artefact rejection of voltage exceeding  $\pm 100 \mu\text{V}$ . Eye movement artefacts were corrected using the Gratton and Coles algorithm (Gratton, Coles, & Donchin, 1983). Visual examination of the segmented (0-1 000 ms) data was also performed and segments with artefacts were manually rejected.

#### Visual evoked potentials analyses

Artefact-free segments were averaged and baseline corrected. Due to the non-stationary nature of EEG signals in infants, standard peak to baseline analysis was substituted by a new technique of visual evoked potentials (VEPs) peak detection. Rather than defining positive and negative peaks as global minima and maxima of each lobe, we characterized their timings as the latencies required to reach a 50% proportion of the summed activity in each positive and negative lobe. The amplitudes of each component were defined by the amplitude value reached at that latency with respect to the baseline

(100 ms pre-stimulus). This procedure has been developed and used by Luck (2005), to reduce ambiguity in peak identification when unsharpened and double peaks components compose the morphology of the averaged signal. Specific time windows were visually selected for the N70, P100 and N145 peaks at electrode 76, the closest electrode from Oz of the Electrical Geodesic System. Although the component morphologies were generally comparable within the respective age groups, in rare cases some low amplitude components were so close to the baseline that they showed an opposite sign value (i.e., a negative P100). In these cases, a missing value was attributed. Consequently, samples of each EP component per age group vary slightly (see figure 1).

Brain topographies were done using Brain Vision Analyser software version 1.05 (Brain Products, Munich, Germany). They were peaked at the maximal amplitude of each component on the groups' grand averaged evoked potentials. All in one maps (90 degrees of maximal angles) and back view maps were used with interpolation by spherical splines and automatic scaling.

#### FFT and coherence analyses

Spectral amplitude and coherence analyses were performed on the visual evoked potential artefact-free EEG data. Using Brain Vision Analyser software (1.05), a mean of 60 (27-105) 1000 ms artefact-free EEG epochs, time locked to the stimulus onset, were chosen for each subject. All epochs were re-sampled at 256 Hz and submitted to Fast Fourier Transformation (FFT) with a 10% Hanning window, giving a frequency resolution of 1 Hz. The sum of spectral amplitude values (square root of power) was averaged across segments and extracted for the following EEG bands: delta: 0.5 to 2.5 Hz; theta: 2.5 to 7.5 Hz; alpha: 7.5 to 13.5 Hz; beta1: 13.5 to 22.5 Hz; beta2: 22.5 to 32.5 Hz; gamma: 32.5 to 50 Hz. Data were averaged across 5 electrodes over the occipital, parietal, central and frontal regions.



In parallel, a complex FFT was calculated and all EEG bands in  $\mu V^2$  were then subjected to a cross-spectrum/autospectrum coherence analysis over chosen pairs of electrodes (occipital-interhemispheric leads: O1-O2; left occipito-parietal leads: O1-P3; right occipito-parietal leads: O2-P4; left occipito-temporal leads: O1-T7; right occipito-temporal leads: O2-T8).

All data were transferred to SPSS software. A logarithmic transformation was applied when data were not normally distributed. Anovas and a T2 Tamhane correction on post-hoc analyses were used, assuming inequality of variance. One-factor ANOVA was first used on coherence values to appreciate the similarity between the developmental trends of each band and homologous sites of both hemispheres. Analyses of regression were then applied on coherence values.

## RESULTS

### Visual Evoked Potentials: *morphology and topography*

The VEPs responses and topographies shown in figure 1 consist of averages from 7 to 16 normal individuals per age group (N=79 see table 1). Overall, we observe patterns of maturation which reveal a turning point period from 7 to 24 months, where the morphology of the occipital VEPs responses becomes clearly triphasic with significant changes in latencies and amplitudes in the three components N70, P100 and N145 (see figure 1).

Include figure 1 about here

The 0-1 month (30 days) group shows a prominent positive response in the absence of marked negative deflections. Except for its greater amplitude, the P100 topography shows an adult-like voltage distribution, with positive and negative activity respectively distributed in posterior and anterior regions. As revealed by both VEPs responses at electrode 76 (Oz) and topographical maps, negative components are not well developed at 1 month of age. The N70 can first be visualized around two months of age, but the

topographical maps show an adult-like distribution only from 3 months on. Even though the N145 can be identified at two months of age, it is only in the oldest children's group (24-66 months) that the topography clearly resembles that of the adults with a distribution over inferior-posterior regions.

Include figure 2 about here

The maturation of VEPs polarities can be appreciated from figure 2, which represents the total sum of 125 data points (uV) on group averaged data over a 500 ms post-stimulus interval. It clearly exhibits shifts from initially marked overall positive amplitudes to prominently negative values during the period of 3 to 24 months, imputable to the emergence of the two negative components. A negative/positive balance is established after 2 years of age.

#### Visual Evoked Potentials: *Amplitudes and latencies*

One-factor ANOVAs were performed separately on the latency and amplitude data for each of the three components (N70, P100, N145). To ensure a normal distribution of the amplitude and latency data, a logarithmic transformation was applied when needed. Significant group effects ( $p < 0,0005$ ) were found for all computed analyses and a post-hoc Tamhane correction analysis demonstrated developmental trends for both positive and negative components (see figures 3 a and b).

Insert figure 3 about here

*Amplitude-* Important variations in P100 amplitude were found across ages. Indeed, the P100 amplitude increases from birth to 2 months, and then decreases to attain its minimal value at 13-23 months of age ( $F(6,70) = 6,650$   $p < 0,0005$ ) (figure 3 a). A further increase is observed among the 24-66 months of age ( $p < 0,05$ ) and adults ( $p < 0,005$ ). Indeed, the 13-23 months group's P100 amplitude differs significantly from both the youngest and the oldest (adult) groups ( $p < 0,0005$ ).

Both negative components (N70 and N145) appear around 2 months of age and increase gradually in amplitude as their morphology sharpens. One-factor ANOVAs applied on log corrected data show significant group effects (N70  $F(6,67)=8,628$   $p<0,0005$ ; N145  $F(6,62)=6,007$   $p<0,0005$ ), which mainly reflect marked gains in amplitude until 13-23 months. In fact, the 13-23 months N70 amplitude is significantly different from both the youngest and the adult groups ( $p<0,01$ ) (see figure 3 a). Both negative components show a significant reduction toward adulthood ( $p<0,01$ ).

*Latency-* All components follow a significant decrease in latency with age, reaching their adult values around 7 to 12 months ( $F(6,72)=33,940$   $p<0,0005$ ) (see figure 3 B). Indeed, the P100 latency significantly shortens from the first week of life until 7 to 12 months ( $p<0,0005$ ). In spite of their later appearance, from two months on, the negative deflections show gradual reductions in latencies. While a significant latency decrease of the N145 component occurs around 7-12 months, where it reaches its adult value ( $F(6,72)=30,272$ ,  $p<0,0005$ ), the N70 adult latency level is reached at 24-66 months ( $F(6,72)=4,604$   $p<0,001$ ).

#### Spectral analysis: *spectral density*

An analysis of the topographic distributions of spectral density was first performed and revealed that frontal, central, parietal and occipital regions followed the same developmental patterns. Larger amplitudes in all frequency bands were nevertheless observed in posterior regions, where visual evoked potential responses are greatest. Therefore, for data reduction purposes, one-factor ANOVAs were applied to the occipital region only. All frequency bands were found to change significantly with age ( $p<0,0005$ ). As expected, absolute spectral amplitudes (uV) decrease with increasing frequency (figure 4).

Insert figure 4 about here

#### Spectral analysis: *Frequency bands ratios*

To further investigate the developmental gain in amplitude of frequency bands and to fairly compare children to adults in whom amplitudes differ partly because of physical

conduction reasons, ratios of higher over lower frequency bands were calculated for each age group.

Both high frequency bands over delta and theta bands ratios were calculated, but they yielded similar results. For data reduction purposes, only the ratios of high frequencies over theta bands are reported here. One factor ANOVAs showed a between-group effect for all ratios examined ( $p < 0,0005$ ).

The alpha (uV)/theta (uV) ratio tends to increase steadily with age (figure 5A) ( $F(6,72) = 44,109$ ,  $p < 0,0005$ ) with a critical period at 13-23 months where it becomes significantly different from the youngest as well as from the adults. The beta 1 (uV)/theta (uV) bands ratio (figure 5A) ( $F(6,72) = 46,793$ ,  $p < 0,0005$ ) shows to some extent a different pattern of development; although increasing slightly until 24 months of age, it displays an abrupt gain at 24-66 months ( $p < 0,0005$ ) and a significant decrease, thereafter, at adulthood ( $p < 0,05$ ). Similar to the alpha/theta ratio, the 13-23 months group shows a significant difference from both the youngest infants and the older groups.

Insert figure 5 about here

High bands log-transformed ratio values demonstrate an increase in beta 2 ( $F(6,72) = 8,984$ ,  $p < 0,0005$ ) and gamma ( $F(6,72) = 7,039$ ,  $p < 0,0005$ ) frequency bands relative to theta, reaching significance at adulthood ( $p < 0,0005$ ) (figure 5a). Again, the 13-23 months group seems to represent a turning point in terms of changes in high frequency amplitude, being different from both the youngest and adult groups.

Because of its suspected similarity to the adult occipital alpha rhythm (Stroganova, Orekhova, Posikera, 1999), theta development was further investigated. Theta amplitude was thus calculated in relation to delta spectra (Figure 5b). Results are congruent with resting state EEG studies, showing a between-group effect ( $F(6,72) = 7,978$ ,  $p < 0,0005$ ) that is reflected, according to Tamhane corrected post-hoc analysis, by

an obvious increase at 24-66 months of age, which further continues until adulthood where it becomes significantly different from the youngest group.

Include figure 6 about here

### Coherence

Coherence analysis is thought to measure the degree of correlated changes between different brain regions signals. Coherence analyses were performed on interhemispheric occipital leads (O1 and O2, Fig. 6a), as well as intrahemispherically, on the right and left occipito-parietal leads (O1-P3, O2-P4, Fig. 6b) and the right and left occipito-temporal leads (O1-T7, O2-T8, Fig. 6c) for each subject. Coherence values were then averaged per frequency bands. After careful examination of the individual bands' developmental trends, their similarity enabled homologous sites of both hemispheres as well as a global band averaging. Analyses of regression were then performed on averaged coherence values for the electrode pairs under study.

Figure 6 displays the averaged coherence values per age group. A significant quadratic regression function was found for the interhemispheric coherence between the occipital electrode pair O1-O2  $F(2,74)=13,50$ ;  $p<0,0005$ , the occipito-parietal  $F(2,74)=12,96$   $p<0,0005$  as well as the occipito-temporal  $F(2,74)=14,33$   $p<0,0005$  coherence values. Thus, all coherence values for each electrode pairs were found to follow a “U” shaped pattern of development.

## **DISCUSSION**

This study investigated brain development through pVEPs and their brain topographies, the spectral density of the signal and differences in coherence values from 27 days to 5.5 years of age. All results confirm the presence of enormous changes throughout infancy that may be triggered by a number of developmental features.

PVEPs results show latency, amplitude and morphological changes. As previously reported (Crognale, Page, & Fuhrel, 2001), all components' (N70, P100, N145) latencies decrease from 0 to 7 months of age. Indeed, the time window showing the greatest spurts of latency reductions (1 to 3-7 months) corresponds to the myelination period of the geniculate-occipital pathway, namely from birth to 5 months of age (Yakovlev et Lecours, 1967).

From a single dominant positive wave at the youngest age, pVEPs responses become clearly triphasic from 3 months on. Thereafter, morphological modifications are characterized by the appearance of negative waves (N70 and N145) and a transient reduction of the P100 amplitude. The underlying mechanisms leading to the transitory predominance of negative components from 3 to 24 months remain unclear. Some explanations can, however, be sought through the neural origins of sensory event related potentials. Traditional view posits that partially synchronized activity of neurons, similarly oriented in terms of cortical geometry, is triggered by the presentation of the stimulation (Nunez, 1981; Scherg et al., 1991). Anatomical development could influence electrophysiological changes by modulating cortical geometry. For example, brain fissures and sulci in the occipital lobe pursue post-natal ontogenic maturation (Regis, 1994) that may affect electrophysiological field potentials. Alternatively, the transient alteration in polarity of the averaged electrical response could also reflect the dynamic refinement of developmental features occurring within implicated cortical regions and layers. For instance, animal and human studies suggest distinct synaptogenesis kinetics between visual cortical layers III, IV, V and VI (Bourgeois J-P, 2001; Huttenlocher & de Court, 1987), as well as between posterior and anterior regions (Huttenlocher & Dabholkar, 1997). In fact, it is at that point in time, between 7 and 24 months, that the occipital region's synaptic density is enhanced. The changes in pVEPs morphology may thus reflect the activity of these new, transient connections. It is only after 24 months, when occipital synaptic density diminishes as the circuitry is refined, that the adult-like pattern of responses becomes apparent, being characterized by a reduction in negative waves and a gain in P100 amplitude.

*Spectral density data*

Traditionally, slow bands (delta, theta) activity have been linked to drowsiness and lack of attention (Willekens, Dumermuth, Duc, & Mieth, 1984; Fisch, 2000). In contrast, higher frequency bands have been related to cognitive processing (Bazhenov, Timofeev, Steriade, & Sejnowski, 2002; Bertrand & Tallon-Baudry, 2000; Tallon-Baudry, Kreiter, & Bertrand, 1999; Csibra, Davis, Spratling, & Johnson, 2000; Tamas, Szabadics, Lorincz, & Somogyi, 2004). Most developmental spectral studies have been performed on resting state EEG (Marshall et al., 2002; Gasser, Verleger, Bacher, & Sroka, 1988; Stroganova et al., 1999). The special interest of this work is the possible new insights it provides into the functional dynamics of different EEG bands in visual processing across infancy, early childhood and adulthood. In line with resting state EEG studies (Gasser, Jennen-Steinmetz, Sroka, Verleger, & Mocks, 1988; Martinovic, Jovanovic, & Ristanovic, 1998), our results show a general amplitude reduction with age, mostly imputable to a decrease in the magnitude of the delta band as the theta/delta ratio demonstrates (see again Fig.4 and 5b).

The pattern of maturation observed in spectral density brain activity seems to mimic the development of visual attention/regulation capacities. In this context, our study has demonstrated a steady increase of alpha absolute and alpha/theta relative values (figure 4 and 5a). This result may express the shift in EEG frequency dominance with development measured in resting states studies (Matthis et al., 1980; Gasser et al., 1988b; Clarke, Barry, McCarthy, & Selikowitz, 2001). The developmental pattern of alpha activity, which is clearly present within our pVEP protocol, could also reflect greater attentional and expectancy capacities (Klimesch, Doppelmayr, Russegger, Pachinger, & Schwaiger, 1998; Yamagishi et al., 2003), which start developing only around 3 months of age (Kostovic et al., 1995). Furthermore a drastic beta 1/theta ratio gain is observed in the 24 to 66 months group. In continuity with the alpha band relevance to attentional processes, beta activity has been related to voluntary attention enhancement (von Stein, Rappelsberger, Sarnthein, & Petsche, 1999). The period of

strengthened beta 1 activity may thus mark the appearance of voluntary attentional behaviours.

Brain rhythms occur through the synchronization and entrainment of neurons (Maex & De Schutter, 2003). Intact inhibitory synaptic transmission through subclasses of interneurons, are thought to play crucial roles in high frequency rhythms generations (Whittington & Traub, 2003). Indeed, higher frequency activity development arises at the end of the crucial period of synaptic exuberance in the visual cortex (24-66 months and adulthood). Refined inhibitory and excitatory cell assemblies and networks might thus be required for mature brain activity patterns.

It is noteworthy, that the highest frequencies (beta 2, gamma) were best seen at adulthood. Previous studies have, however, provided indications of a relative independence of high frequencies (20-55 Hz) from pattern VEPs (De Carli et al., 2001). High frequency bands are in fact better correlated with cognitive visual processes (Tallon-Baudry, Bertrand, Delpuech, & Pernier, 1996) than with early perceptual treatment. In this context, it is quite plausible that the greater proportion of higher frequencies seen in adulthood simply reflects the fact that our adult participants invested high levels of attention in this simple perceptual task.

### *Coherence*

Coherence analysis is interpreted as a quantitative measure of functional relationship between paired locations (Nunez et al., 1999). Our coherence study of visual processing suggests similar patterns of development between networks. Coherence levels follow a U-shaped pattern from birth to adulthood that appears inversely related to the time course of synaptogenesis in the visual cortex (Huttenlocher and Dabholkar, 1997). In fact, we found a marked decrease in coherence occurring during the period of 3 to 23 months in occipito-occipital, occipito-parietal and occipito-temporal regions. This period of low coherence co-exists with a period of high density of synaptic connections and yet, it would seem that in spite of their higher level of connectivity, unrefined



connections elicit lower functional relationships between networks during that period of synaptic exuberance.

At occipital interhemispheric sites, the progressive rise in coherence exceeds five years of age. This result may reflect the gradual myelination process of posterior callosal fibers visible from 3 to 6 months (Barkovich, Lyon, & Evrard, 1992) and extending until early adulthood (Yakovlev et al., 1967; Pujol, Vendrell, Junque, Marti-Vilalta, & Capdevila, 1993); (Giedd et al., 1996b; Giedd, 2004). Refinement of visual cortical connections may in turn, allow for the generation of synchronous ensembles of neuronal activity and promote coherence in the two hemispheres.

The intrahemispheric increase in coherence also seen until adulthood is more pronounced in the occipito-parietal than in the occipito-temporal leads. Functional differences between the two major visual information processing pathways, namely the dorsal and ventral streams, could account for this dichotomy. These coherence results may indeed reflect the preferential response of the dorsal stream to our pattern reversal achromatic stimulus, characterized by low spatial frequency and perceived motion effects.

### **General conclusion**

Visual electrophysiological responses investigated by pVEPs, spectral and coherence analyses revealed important changes throughout infancy, most pronounced between 7 and 24 months, a period of marked functional and anatomical changes in the developing brain. In spite of the challenges the evaluation of infants of that age represent, the coherence between our results and the present understanding of developmental events confirms that this age span is a period of marked functional and anatomical changes in the developing brain. The 7-24 month period shows a transient triphasic pattern of pVEPs responses characterized by a dominance of negative components and a decline in P100 amplitude. Inter-hemispheric and intra-hemispheric reductions of the occipito-occipital, occipito-parietal and occipito-temporal coherences values might reflect a decreased brain efficiency to respond synchronously during this age of synaptic

overproduction (Huttenlocher et al., 1987). Following this period of non optimal functionality, the increase of coherence values until adulthood seems to mimic the development of visual networks in their growing capacity to produce constant and phase coherent responses to a visual stimulus.

In the 7 to 23 months period of presumably reduced brain specialization, the particular nature of the evoked responses could also reflect disorganized top-down signalling and feedback connections from higher-order to lower-order areas implicated in active perception (Hupe, James, Girard, & Bullier, 2001). Thus, from 24 months on, the mature pattern of pVEPs, the quantitative decline in low frequency bands with the quantitative increase in high frequency bands as well as the increases in coherence of the occipital interhemispheric and intra-hemispheric “dorsal” connections may all mark the end of a critical period for visual processing development. The underlying mechanisms of this maturation process may include some developmental features such as synaptic refinement, myelination and inhibitory interneurons development. Our study, however, may not only reflect the development of early visual perception, but also the growing attentional capacities allowed by cortical maturation.

## Reference List

1. Barkovich AJ, Lyon G, Evrard P (1992) Formation, maturation, and disorders of white matter. *AJNR Am J Neuroradiol* 13: 447-461.
2. Bayley N (1993) Bayley Scale of Infant Development. Second Edition. San Antonio: The psychological corporation. Harcourt Brace and Company.
3. Bazhenov M, Timofeev I, Steriade M, Sejnowski TJ (2002) Model of thalamocortical slow-wave sleep oscillations and transitions to activated States. *J Neurosci* 22: 8691-8704.
4. Bertrand O, Tallon-Baudry C (2000) Oscillatory gamma activity in humans: a possible role for object representation. *Int J Psychophysiol* 38: 211-223.
5. Bourgeois J-P (2001) Synaptogenesis in the Neocortex of the Newborn: The Ultimate Frontier for Individuation? In: *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience* (Charles A. Nelson, Monica Luciana, eds), pp 23-34. MIT Press.
6. Bourgeois JP, Goldman-Rakic PS, Rakic P (1994) Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cereb Cortex* 4: 78-96.
7. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC (1987) Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22: 487-497.
8. Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M (2001) Age and sex effects in the EEG: development of the normal child. *Clin Neurophysiol* 112: 806-814.

9. Colonnese MT, Constantine-Paton M (2001) Chronic NMDA receptor blockade from birth increases the sprouting capacity of ipsilateral retinocollicular axons without disrupting their early segregation. *J Neurosci* 21: 1557-1568.
10. Courchesne E (1977) Event-related brain potentials: comparison between children and adults. *Science* 197: 589-592.
11. Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, Cowles A, Covington J, Egaas B, Harwood M, Hinds S, Press GA (2000) Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology* 216: 672-682.
12. Crognale MA, Page JW, Fuhrel A (2001) Aging of the chromatic onset visual evoked potential. *Optom Vis Sci* 78: 442-446.
13. Csibra G, Davis G, Spratling MW, Johnson MH (2000) Gamma oscillations and object processing in the infant brain. *Science* 290: 1582-1585.
14. De Carli F, Narici L, Canovaro P, Carozzo S, Agazzi E, Sannita WG (2001) Stimulus- and frequency-specific oscillatory mass responses to visual stimulation in man. *Clin Electroencephalogr* 32: 145-151.
15. Fisch BJ (2000) Fisch and Spehlmann's Third revised and enlarged edition EEG Primer, Basic Principles of Digital and Analog EEG. Elsevier.
16. Gasser T, Jennen-Steinmetz C, Sroka L, Verleger R, Mocks J (1988) Development of the EEG of school-age children and adolescents. II. Topography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69: 100-109.
17. Gasser T, Verleger R, Bacher P, Sroka L (1988) Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69: 91-99.
18. Giedd JN (2004) Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann N Y Acad Sci* 1021: 77-85.

19. Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, Vaituzis AC, Vauss YC, Hamburger SD, Kaysen D, Rapoport JL (1996) Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cereb Cortex* 6: 551-560.
20. Gratton G, Coles MG, Donchin E (1983) A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55: 468-484.
21. Hupe JM, James AC, Girard P, Bullier J (2001) Response modulations by static texture surround in area V1 of the macaque monkey do not depend on feedback connections from V2. *J Neurophysiol* 85: 146-163.
22. Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, Barnes PD, Zientara GP, Jolesz FA, Tsuji MK, Volpe JJ (1998) Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann Neurol* 43: 224-235.
23. Huttenlocher PR, Dabholkar AS (1997) Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 387: 167-178.
24. Huttenlocher PR, de Courten (1987) The development of synapses in striate cortex of man. *Hum Neurobiol* 6: 1-9.
25. Klimesch W, Doppelmayr M, Russegger H, Pachinger T, Schwaiger J (1998) Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neurosci Lett* 244: 73-76.
- Luck SJ (2005) *An Introduction to the event-related potential technique*. Cambridge, MA: MIT Press.
26. Maex R, De Schutter E (2003) Resonant synchronization in heterogeneous networks of inhibitory neurons. *J Neurosci* 23: 10503-10514.
27. Marshall PJ, Bar-Haim Y, Fox NA (2002) Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clin Neurophysiol* 113: 1199-1208.

28. Martinovic Z, Jovanovic V, Ristanovic D (1998) EEG power spectra of normal preadolescent twins. Gender differences of quantitative EEG maturation. *Neurophysiol Clin* 28: 231-248.

29. Matthis P, Scheffner D, Benninger C, Lipinski C, Stolzis L (1980) Changes in the background activity of the electroencephalogram according to age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 49: 626-635.

McCulloch DL, Orbach H, Skarf B (1999) Maturation of the pattern-reversal VEP in human infants: a theoretical framework. *Vision Res.* 39: 3673-3680.

Montplaisir J, Nielsen T, Cote J, Boivin D, Rouleau I, Lapierre G (1990) Interhemispheric EEG coherence before and after partial callosotomy. *Clin Electroencephalogr.* 21: 42-47.

Munk MH, Nowak LG, Nelson JI, Bullier J (1995) Structural basis of cortical synchronisation. II. Effects of cortical lesions. *J Neurophysiol.* 74: 2401-2414.

30. Nunez PL (1981) A study of origins of the time dependencies of scalp EEG: i--theoretical basis. *IEEE Trans Biomed Eng* 28: 271-280.

31. Nunez PL, Silberstein RB, Shi Z, Carpenter MR, Srinivasan R, Tucker DM, Doran SM, Cadusch PJ, Wijesinghe RS (1999) EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures. *Clin Neurophysiol* 110: 469-486.

32. Pujol J, Vendrell P, Junque C, Marti-Vilalta JL, Capdevila A (1993) When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Ann Neurol* 34: 71-75.

33. Rakic P, Bourgeois JP, Eckenhoff MF, Zecevic N, Goldman-Rakic PS (1986) Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science* 232: 232-235.

34. Regis, J. Anatomie sulcale profonde et cartographie fonctionnelle du cortex cerebral. 7-15-1994. Faculte de Medecine de Marseille.  
Ref Type: Thesis/Dissertation
35. Roy MS, Barsoum-Homsy M, Orquin J, Benoit J (1995) Maturation of binocular pattern visual evoked potentials in normal full-term and preterm infants from 1 to 6 months of age. *Pediatr Res* 37: 140-144.
36. Scherg M, Picton TW (1991) Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 42: 24-37.
37. Simon DK, O'Leary DD (1992) Development of topographic order in the mammalian retinocollicular projection. *J Neurosci* 12: 1212-1232.
38. Stroganova TA, Orekhova EV, Posikera IN (1999) EEG alpha rhythm in infants. *Clin Neurophysiol* 110: 997-1012.
39. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J (1996) Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J Neurosci* 16: 4240-4249.
40. Tallon-Baudry C, Kreiter A, Bertrand O (1999) Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Vis Neurosci* 16: 449-459.
41. Tamas G, Szabadics J, Lorincz A, Somogyi P (2004) Input and frequency-specific entrainment of postsynaptic firing by IPSPs of perisomatic or dendritic origin. *Eur J Neurosci* 20: 2681-2690.
42. Thatcher RW (1992) Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain Cogn* 20: 24-50.

43. Thorndike R, Hagen E, Sattler J (1994) Stanford-Binet Intelligence Scale, Fourth Edition.
44. Tsuneishi S, Casar P (1997) Stepwise decrease in VEP latencies and the process of myelination in the human visual pathway. *Brain Dev* 19: 547-551.
45. Tucker DM (1993) Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 87: 154-163.
46. von Stein A, Rappelsberger P, Sarnthein J, Petsche H (1999) Synchronization between temporal and parietal cortex during multimodal object processing in man. *Cereb Cortex* 9: 137-150.
47. Whittington MA, Traub RD (2003) Interneuron diversity series: inhibitory interneurons and network oscillations in vitro. *Trends Neurosci* 26: 676-682.
48. Willekens H, Dumermuth G, Duc G, Mieth D (1984) EEG spectral power and coherence analysis in healthy full-term neonates. *Neuropediatrics* 15: 180-190.
49. Yakovlev PI, Lecours A-R (1967) The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: *Regional Development of the Brain in Early Life* (A.Minkowski, ed), pp 3-70. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
50. Yamada H, Sadato N, Konishi Y, Kimura K, Tanaka M, Yonekura Y, Ishii Y (1997) A rapid brain metabolic change in infants detected by fMRI. *Neuroreport* 8: 3775-3778.
51. Yamagishi N, Callan DE, Goda N, Anderson SJ, Yoshida Y, Kawato M (2003) Attentional modulation of oscillatory activity in human visual cortex. *Neuroimage* 20: 98-113.



## Figure Captions

Figure 1. a. Group averaged pVEPs at median occipital electrode (O2). Note morphological, latency and amplitude changes. All groups are represented on the same scale. b. Topographical “all in one” maps and back view maps. Note scale differences for each component (N70, P100, N145) for developmental amplitudes adjustments.

Figure 2. Sums of 125 data points on group averaged data between 0-500 ms post-stimulus.

Figure 3a. Mean pVEPs amplitude real values and standard deviations at the median occipital electrode. Between groups factors of significance are indicated. P100  $p < 0,05$  7-12 months vs 2 months; 13-23 months vs 0-1 month, 2 months and 3-6 months. N70  $p < 0,05$  3-6 months vs 1 month and adults; 7-12 months vs 1 month, 2 months and adults; 13-23 months vs 1 month and adults; 24-66 months vs adults. N145  $p < 0,05$  3-6 months, 7-12 months and 13-23 months vs adults.

Figure 3.b. Mean pVEPs latency real values at the median occipital electrode. N70  $p < 0,05$  24-66 months and adults vs 1 month. P100  $p < 0,05$  1 month vs all other groups; 3 months to adulthood vs 1 month and 2 months. N145  $p < 0,05$  3 months to adults vs 1 month and 2 months.

Figure 4. All bands absolute spectral magnitude in uV.

Figure 5. a. Alpha/Theta, Beta 1/Theta, Beta 2/Theta, Gamma/Theta ratio means and standard deviations. Alpha/theta: groups of 1 month to 23 months vs adults, 13-23 months vs 1-6 months and adults. Beta1/theta  $p < 0,05$  13-23 months vs 1 month and 24 to adults. 24-66 months group and adult group ratios are significantly different from all other groups. Beta2/theta  $p < 0,05$  adults vs all other groups; 13-23 months vs 1 month and adults. Gamma/theta  $p < 0,05$  adults vs 0-6 months. Note that the alpha/theta, beta 1/theta and beta 2/theta ratios at 13-23 months are significantly different from the 1 month group and adult group and that the Gamma/theta ratio at 13-23 months shows the same tendency ( $p = 0,058$  vs 1 month,  $p = 0,068$  vs adults).

Figure 5.b Theta/Delta ratio means. Adult values are significantly different from the 0-23 months groups. The 24-66 month group is different from the 1 and 2 months groups at  $p < 0.05$ .

Figure 6. Interhemispheric occipital (a), intrahemispheric occipito-parietal (b) and occipito-temporal (c) coherence values. Note the “U” shaped pattern of development.

Table 1. Subjects description

<u>Groups</u>	N	Mean age (months)	Min-Max	Bayley scale of development score/Standford Binet Intelligence Scale
1	9	1,3	27 d - 1m 23 d	98.6 (87-112)
2	13	2,17	2m - 2 m 14 d	95.22 (85-104)
3	13	4,58	4m - 6m 16 d	92.16 (85-100)
4	8	9,49	7m - 12m	99.5 (90-109)
5	8	18,14	13m - 24 m	99.75 (85-111)
6	12	48,8	29m - 66m	117 (110-124)
7	16	300	276m - 360 m	

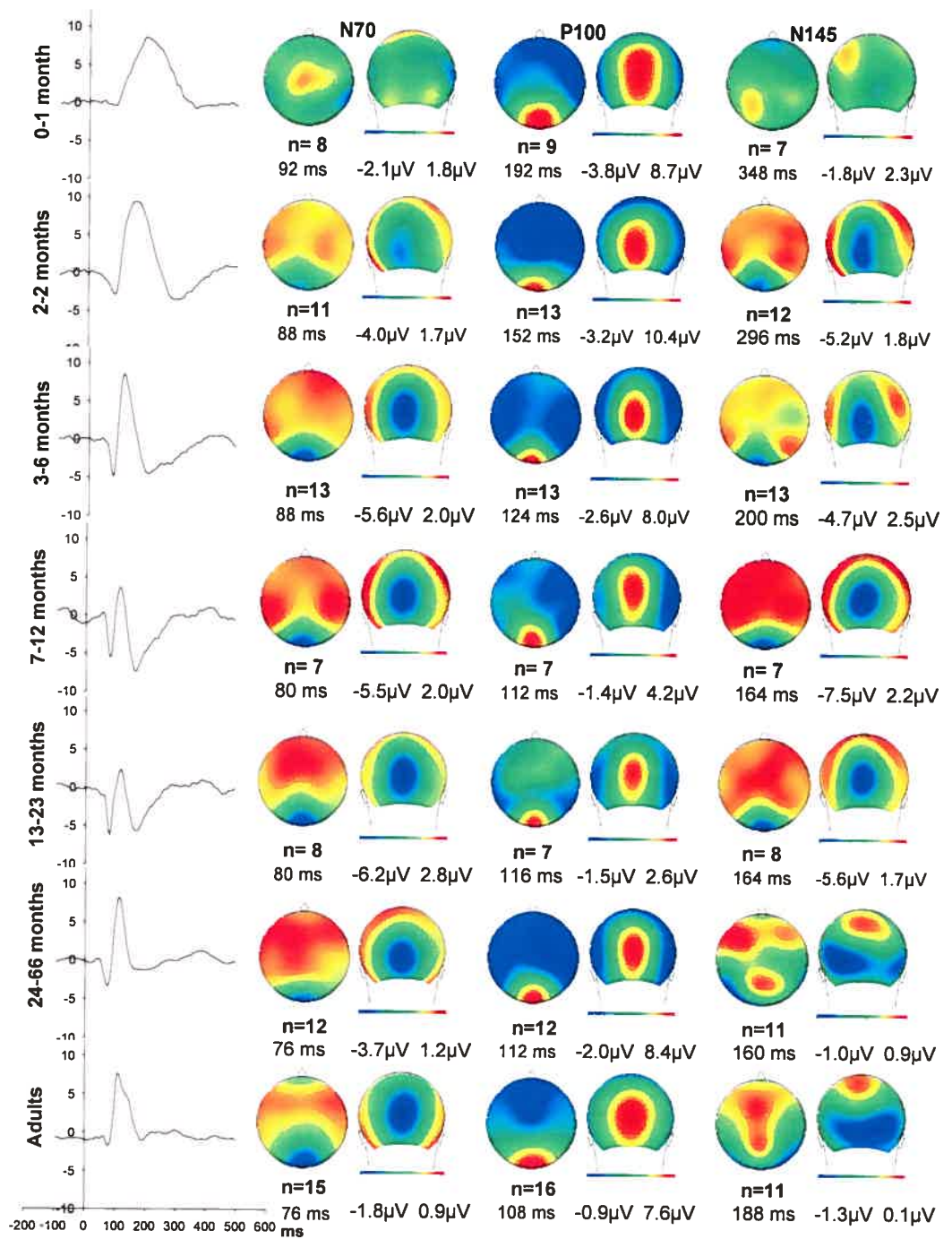


Figure 1. a.

b.

Figure 2

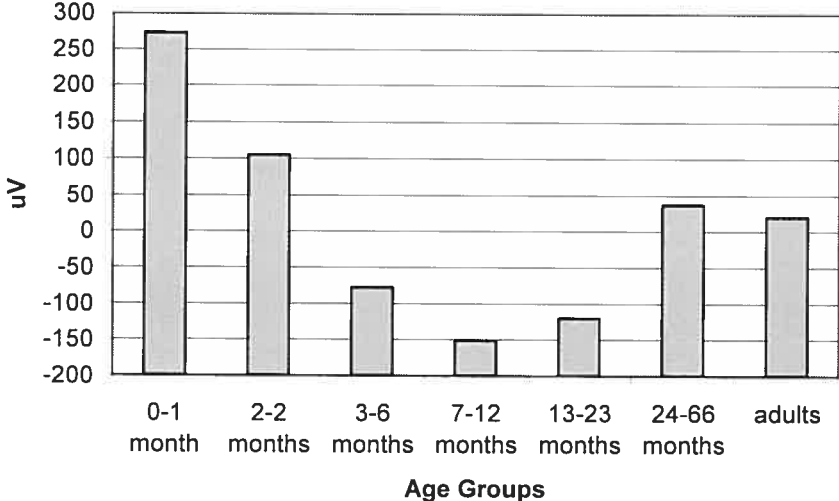


Figure 3 a

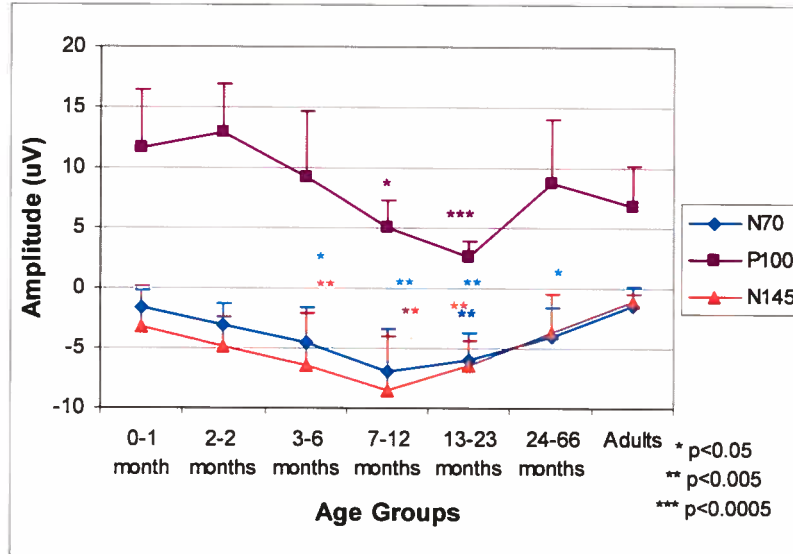


Figure 3 b

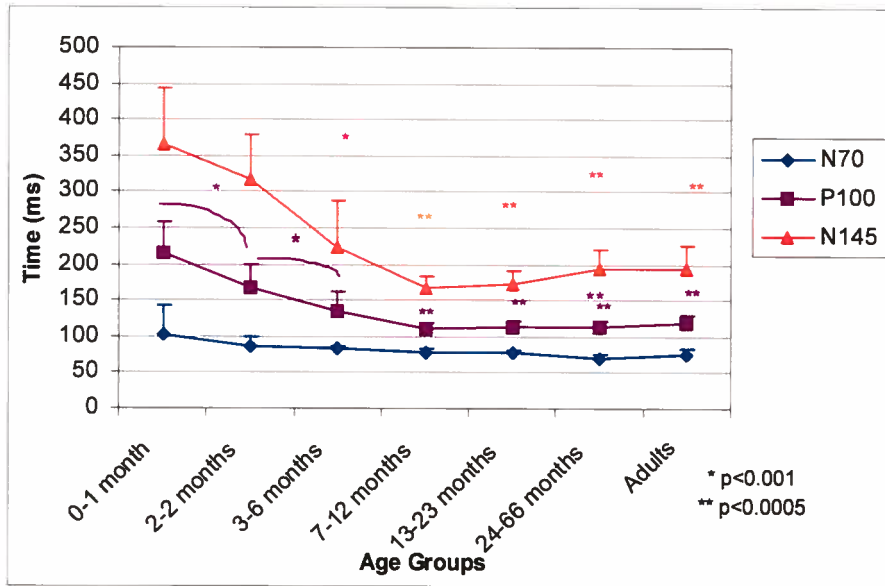


Figure 4

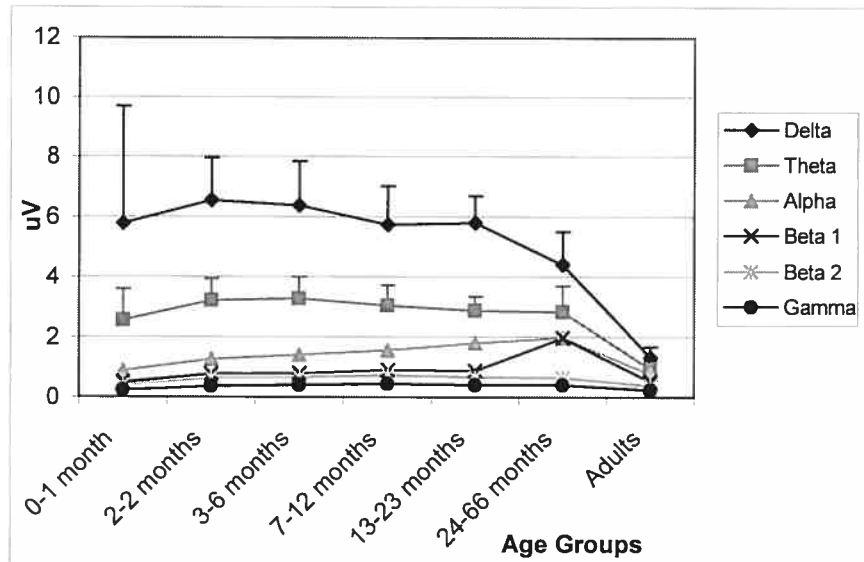




Figure 5 a

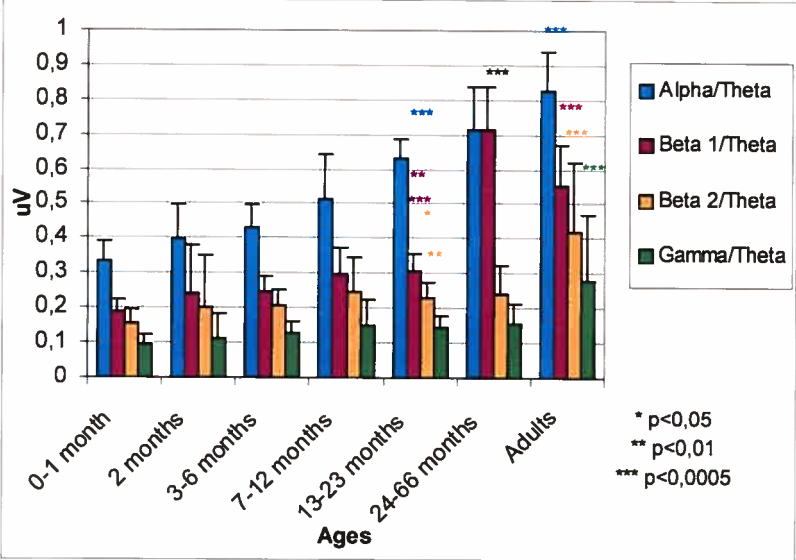


Figure 5 b

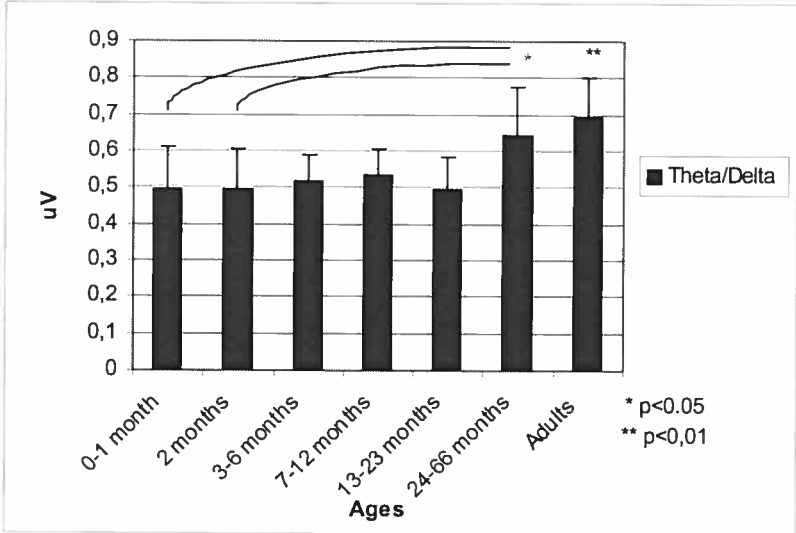


Figure 6 a.

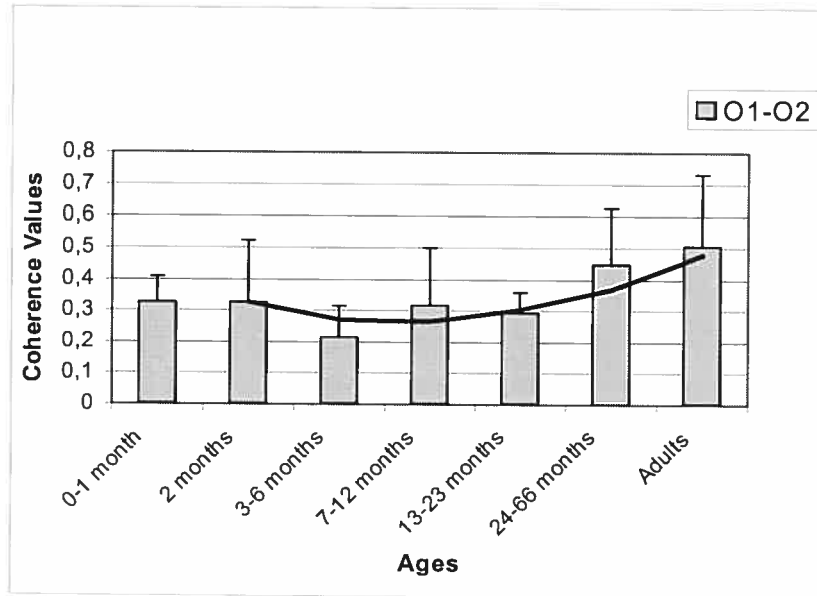


Figure 6 b.

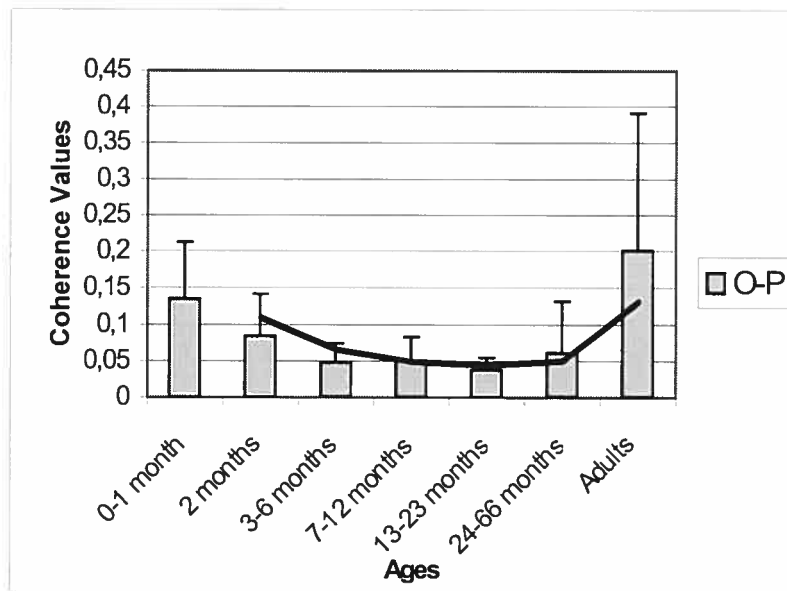
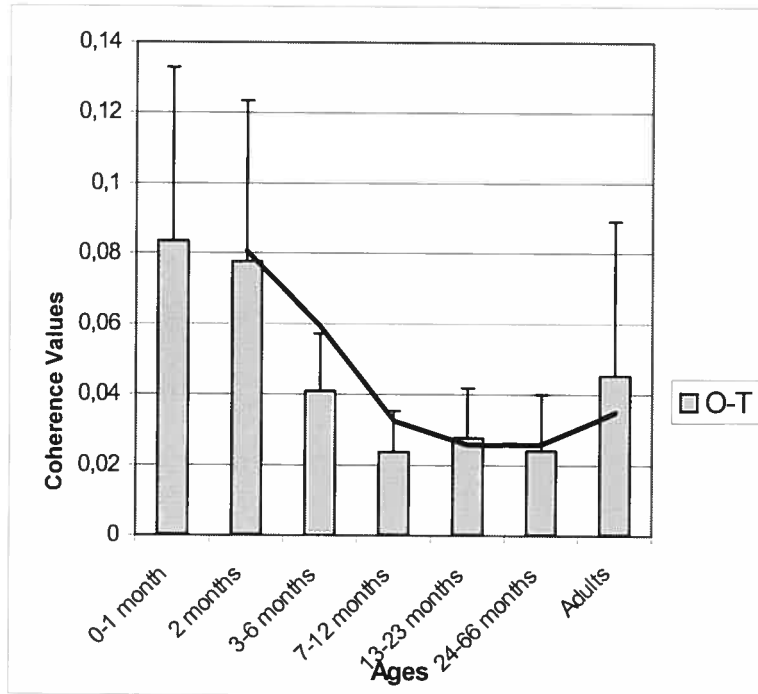


Figure 6 c.



**SECTION EXPÉRIMENTALE**

**ARTICLE 2**

**Soumis à**

**Epilepsia**

## Article 2

Altered EEG spectral activity up to two years following prolonged febrile seizure

Lippé S<sup>1,2</sup>, Roy M-S<sup>2,3</sup>, Arcand C<sup>1,2</sup>, Scantlebury M H<sup>2,4</sup>, Carmant L<sup>2,4</sup>, Lassonde M<sup>1,2</sup>.

1 Département de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada.

2 Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Faculté de Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

3 Département d'Ophtalmologie, Hôpital Ste-Justine, Montréal, Qc, Canada.

4. Département de Pédiatrie, Université de Montréal, Qc, Canada

Key words: febrile seizure, development, spectral density, visual evoked potentials, coherence analysis

Acknowledgments: This work was supported by the Canadian Institutes of Health Research (MSR, ML and LC) and the Canada Research Chair program (ML)

## Abstract

*Purpose* Consequences of febrile seizures on brain development are still a matter of controversy. It is critical to develop non-invasive investigation tools to ascertain markers of brain functioning that could have predictive values in febrile seizure infants. *Methods* Pattern visual evoked potentials (pVEPs) were recorded using a high-density electrodes set-up. Spectral density and coherence analyses were further performed. Infants (n=18) were evaluated transversally at 1 month, 4,5-8 months and 21-39 months post prolonged febrile seizure (FS), and compared to controls. One group of simple febrile seizure (1 month post) was also evaluated to assess different gradients of severity of seizures. *Results* PVEP responses and coherence measures failed to show significant differences between febrile seizure infants and aged matched controls. However, spectral density measures showed reduced high frequency density of the visual responses in prolonged febrile seizure infants across all age groups. *Conclusion* This pattern of responses may constitute a marker of brain vulnerability in prolonged FS infants. Its persistence over 39 months post episode raises the possibility that this finding is due to either a complex mode of inheritance or a direct consequence of the seizure. These results are discussed in reference to GABAergic mechanisms and plastic vulnerability in development.



Febrile seizures are defined as “an event in neurologically healthy infants and children between 6 months and 5 years of age, associated with fever  $>38$  C, but without evidence of intracranial infection or a defined cause and with no history of prior afebrile seizure”(Knudsen, 2000). Febrile seizures (FS) occur in 2-5% of young children living in northwestern countries (Nelson et al., 1976; Verity, Butler, & Golding, 1985). Febrile seizures can be subdivided into “simple” (generalized tonic-clonic, duration less than 15 minutes, and without recurrence within the next 24 hours) or “complex” (focal or prolonged more than 15 minutes, or occurring in a cluster of 2 or more convulsions within 24 hours) seizures. Even if it represents the most common cause of childhood seizures, the consequences of FS are still a matter of controversy. Although most studies confirm that the majority of FS are benign (Shinnar, 1998; Verity, Greenwood, & Golding, 1998) a number of retrospective and prospective studies conclude that there is an association between complex, prolonged febrile seizures or febrile status epilepticus ( $>30$  minutes without clinical signs of arresting) and brain damage (Cendes, 2004; VanLandingham et al., 1998) neurological sequelae, seizure recurrences (Bessisso et al., 2001; Verity, Ross, & Golding, 1993; Maytal, Shinnar, Moshe, & Alvarez, 1989), cognitive deficits and later appearance of temporal lobe epilepsy (Trinka et al., 2002; Sapir, Leitner, Harel, & Kramer, 2000; Birca et al., 2005).

In addition, some studies suggest that prolonged FSs may differ from simple FSs in their predisposing factors and their outcome (al Eissa, al Omair, al Herbish, al Jarallah, & Familusi, 1992). In a 180 children cohort, the rate of pre-existing neurological abnormalities and family history of epilepsy in children with febrile status epilepticus (SE) ( $> 30$  minutes) was higher compared to simple FS children (Shinnar et al., 2001). In a British cohort, the risk of subsequent epilepsy was estimated at 1% after simple FS, while odds raised at 6% after a prolonged FS (Verity & Golding, 1991).

Later development of temporal lobe epilepsy (TLE) has been suggested to be associated with prolonged or focal FS, while generalized epilepsy (GE) is associated with short generalized FS (Trinka et al., 2002; Birca et al., 2005). A prospective study of 39

children with complex febrile seizure suggested a role for a pre-existing brain abnormality in the development of the prolonged FS (VanLandingham et al., 1998). In a recent study by Scantlebury et al, (2004), a neo-cortical freeze lesion induced in neonatal rats was shown to sufficiently alter the parameter of FS making them prolonged and resulting in spontaneous recurrent seizures in the majority of rats.

The present study is driven by the lack of prospective data on patients following prolonged FS as well as the absence of consensus about the consequences of prolonged FS in the immature brain. It is thus critical to develop non-invasive tools to ascertain markers of brain function that could have predictive values in children with FS. Electrophysiology is well suited for the investigation of young babies and young children during the period for FS emergence and may be useful in identifying predisposing factors for this condition as well as characterizing transient or long-term changes in brain physiology that may occur as a result of FS. For this purpose, our experiments were designed to test children at different time points after their first FS. The first study evaluated infants 1 month after their prolonged FS while the second evaluated infants 4.5 to 8 months post prolonged FS. Moreover, a retrospective study evaluated children 21-39 months after a prolonged febrile seizure. An experimental group of simple febrile seizures tested 1 month post event was also included in the study to measure the effect of seizure duration on electrophysiological parameters.

Electrophysiological responses were gathered from (1) patterned visual evoked potentials, (2) spectral density measures time-locked to the stimulus and (3) coherence analysis measures. Pattern visual evoked potentials (pVEPs) are regarded as a robust measure of the functionality of the visual system (Roy et al., 1995). Several characteristics of the PVEP may provide clues to the developmental physiology of the brain. For example shifts in latencies have been linked to myelination and conductive capacity (Brusa, Jones, & Plant, 2001; Eggermont, 1988; Emerson, 1998; Tsuneishi et al., 1997) whereas changes in amplitude are classically related to the amount of neurons firing together (Scherg et al., 1991). In the immature brain, spectral density measures show a developmental pattern characterised by a predominance of slow activity

(Matthis et al., 1980; Gasser et al., 1988; Marshall et al., 2002; Stroganova et al., 1999). Seizures may lead to transient or long-term changes in intra-cortical activity (Schneiderman, 1997; Frantzen, Lennox-Buchthal, & Nygaard, 1968) which may affect the maturational pattern of the spectral density, a result that may also have a bearing on the development of long-term pathology. Finally, according to animal models (Grigonis et al., 1994), seizures may alter the normal elimination of exuberant connections, which occurs in children early in life, thus interfering with the capacity of two brain areas to produce coherent activity. The occipito-temporal coherence is of particular interest considering the presumed relation between FS and temporal lobe epilepsy. Here we used coherence analyses measured between visual areas and non-visual areas to quantify the later hypothesis.

### **Experimental Procedures**

In our sample, prolonged FS refers to a generalized FS of more than 15 minutes. Febrile status epilepticus of more than 30 minutes in duration are included in the prolonged FS group. Simple FS are generalized seizure of less than 15 minutes, not recurring within 24 hrs. A total of 46 infants and children were tested, but 12 participants (8 FS, 4 ctrls) were excluded from the original sample because of substantial amount of artefacts in their electrophysiological recordings. Thus the analyses were conducted on 34 infants. None of the infants, from the experimental and the control groups, were taking any medication at the time of the testing.

Prospectively, three experimental groups were formed. Four infants with generalized simple FS and 4 infants with prolonged FS (> 15 minutes) were identified and tested one month post seizure. These infants were compared to a control group of 6 age-matched infants (mean age of 18 months). Another group of 4 infants presenting a prolonged FS was formed and tested 4,5 to 8 months post seizure (table 1). These infants were also compared to 4 infants matched on the basis of age (mean age of 22 months).

Insert table 1 about here

A retrospective study was also conducted. Participants consisted in 6 children tested between 21 and 39 months after a prolonged febrile seizure of more than 15 minutes. Again, the latter group was compared to 6 age-matched children (mean age of 51 months).

Developmental information was gathered from medical files, interviews and a developmental questionnaire completed by the parents. In addition, subjects of 10-24 months of age underwent a cognitive developmental assessment, the Mental Development Index of the Bayley Scale of Infant Development, II<sup>nd</sup> Ed (Bayley, 1993), while children of more than 24 months were submitted to the Stanford Binet Intelligence Scale, IV<sup>th</sup> Ed (Thorndike et al., 1994)(table 1). These intellectual developmental assessments were performed by one experimenter and one observer. An inter-judge agreement was established. All children were born at term, had no history of neurological or psychiatric illnesses except for the occurrence of FS in the experimental groups and all medical assessments were normal. Parents signed the consent form authorized by the ethics, administrative and scientific committees from both the Ste-Justine's Hospital research centre and the University of Montreal.

#### Apparatus and stimuli

Pattern-reversal visual evoked potentials were generated using a black and white checkerboard stimulus subtending a visual angle of 2 degrees and presented at a reversal rate of 1 Hz. Stimuli had a luminance of 40 cd/m<sup>2</sup> and were generated by a Dell GX 150 PC using E-Prime 2000 software. Pattern-reversals were presented binocularly at a distance of 70 cm from the child's eyes and subtended 38.5 X 38.5 degrees of visual angle. Young infants were seated on their parent's lap. Their attention at the screen was driven by small objects held in the lower middle part of the screen by the experimenter. Following a procedure widely used in developmental EEG experiments (Roy, Barsoum-

Homsy, Orquin, Benoit, 1995), the EEG was recorded only when the children were still and their gaze was focused on the screen centre. Recording was done with the 128 electrodes Electrical Geodesic Inc. System with Cz reference, as suggested by Tucker et al, (1993) and impedances were maintained below 40 K Ohms. The 0.1 Hz to 100 Hz bandpass filtered signal was digitized at 250 Hz.

Off-line analyses were performed with Brain Vision Analyser software from Brain Products. Data were digitally filtered with a 0.5 to 50 Hz bandpass filter, a 60 Hz notch and re-referenced to an averaged reference. The EEG was subjected to algorithmic artefact rejection of voltage exceeding  $\pm 100 \mu\text{V}$ . Eye movement artefacts were corrected using the Gratton and Coles algorithm (Gratton, Coles and Donchin, 1983). Visual examination of the segmented (0-1 000 ms) data was also performed and segments with artefacts were manually rejected.

#### Visual evoked potentials analyses

A mean of 127 (SD 39) artefact-free segments were averaged and baseline corrected. Due to the non-stationary nature of EEG signals in infants, standard peak to baseline analysis was substituted by a new technique of visual evoked potentials (VEPs) peak detection. Rather than defining positive and negative peaks as global minima and maxima of each lobe, we first visually defined a specific time window for each component (N70, P100, N145) at the central occipital electrode. The beginning of the time window was marked according to sudden changes in amplitude from the baseline, while the end of a time window was defined by the return of the signal to baseline values. Then, the position where the sum of all points in the interval reached 50% was established. The time value of this position defined the latency of each component, whilst the magnitude ( $\mu\text{V}$ ) from the baseline (100 ms pre-stimulus) to this corresponding latency value constituted the amplitude value. In rare cases where

amplitudes were not clearly defined because of window intervals ambiguity or very low magnitude, a missing value was attributed.

#### FFT and coherence analyses

Spectral density and coherence analyses were performed on the visual evoked potential artefact-free EEG data. At least 87 artefact-free EEG epochs of 1000 ms, time-locked to the stimulus onset, were chosen for each subject. All epochs were re-sampled at 256 Hz and submitted to Fast Fourier Transformation (FFT) with a 10% Hanning window giving a frequency resolution of 1 Hz. The sum of spectral amplitude values calculated in power were averaged for the following EEG bands: delta: 1 to 3 Hz; theta: 3 to 7 Hz; alpha: 7 to 13 Hz; beta1: 13 to 20 Hz; beta2: 20 to 32 Hz; gamma: 32 to 50 Hz. Data were averaged between 5 electrodes per brain region: occipital, parietals, temporals, central and frontal. In parallel, coherence, representing the cross-spectrum/auto-spectrum ratio, was defined from the same EEG epochs and calculated for the following pairs of electrodes: occipital-interhemispheric leads: O1-O2; left occipito-parietal leads: O1-P3; right occipito-parietal leads: O2-P4; left occipito-temporal leads: O1-T7; right occipito-temporal leads: O2-T8, left occipito-frontal leads: O1-F3, right occipito-frontal leads: O2-F4.

All data were transferred to SPSS software. A logarithmic transformation was applied to spectral and coherence data to obtain normal distributions. Repeated measures of variance were applied separately to the spectral, coherence and pVEPs data. Effects were then decomposed. Tukey post-hoc analysis was used when appropriate.

## Results

### Cognitive scale

Most children obtained a score in the normal range on the Bayley mental scale of infant development and on the Stanford Binet Intelligence scale (table 1). Only two children were attributed scores below two standard deviations of the mean and one child showed a result below the first standard deviation. Two of the three children belong to the

simple FS group, while the third child is one of the 6 children forming the prolonged FS group tested 21-39 months post event. The individual exclusion of those children did not affect the statistical results of any electrophysiological analyses. Furthermore, the low scores may be, at least in part, attributable to lower levels of vocabulary among some children due to bilingualism in the family.

#### PVEPs analyses

The pVEPs results of the prospective studies and the retrospective study are shown in figure 1. The pVEPs responses were analyzed using independent sample t-tests on the three components. Although this figure clearly shows similar latency results between the experimental groups and their controls, differences in amplitudes can be qualitatively observed. However, they were not statistically different. These non-significant results may be due to a lack of statistical power.

Insert figure 1 about here

#### Coherence analyses

Repeated measures of variance of the 6 EEG bands and 7 pairs of leads were performed. No significant differences were found between controls and infants tested one month post-seizure ( $F=0,869$   $p<0,566$ ), 4,5-8 months post-seizure ( $F=1,928$   $p<0,139$ ) and 21-39 months post-seizure ( $F=1,309$   $p<0,261$ ). Further, independent t-tests were performed on regions of interest, namely interhemispheric occipital leads and occipito-temporal leads of all bands. No significant results were found. In fact, the coherence values of both our experimental and our control groups seem to follow a similar developmental course.

#### Spectral Analysis

Spectral density results are represented in real values for the two prospective studies and the retrospective study in figure 2a, b, and c. As stated above, repeated measures of variance of the 6 EEG bands and 7 brain regions were applied separately for each testing time (1 month, 4,5 – 8 months, 21-39 months post seizure). We found significant

group (prolonged FS X controls) by regions by bands interactions. In addition, we found groups by bands interaction. The region interaction is explained by the significant results of most regions with the exception of the central region (see table 2).

Insert table 2 about here

Indeed, the first prospective study of children tested one month post seizure showed a group (simple FS X prolonged FS X controls) X regions X bands interaction ( $F=2,015$   $p=0,004$ ) as well as a group X bands interaction ( $F=5,213$   $p<0,0005$ ).

Insert figure 2 about here

Tukey post-hoc analyses enabled the identification of significant differences between the prolonged FS group and the control group ( $p<0,038$ ) but not between the simple FS group and any other groups. This result may be understood as an effect of severity of seizure tested one month post event. Among all but the central region, further decompositions of the groups x bands effect revealed significantly reduced beta2 and gamma bands spectral density among the prolonged FS infants tested 1 month post event (table 2). No differences were found in lower frequency bands at any brain regions.

Similarly, infants tested 4,5 to 8 months post prolonged FS ( $F= 11,583$   $p<0,000$ ) were significantly different from their control group in all but the central brain region (groups x bands x regions  $F=3,340$   $p=0,006$ ). As shown in figure 2b and table 2, beta2 and gamma bands spectral density were significantly reduced in prolonged FS infants in most brain regions. Again, the lower frequency bands did not show any significant differences.

Our retrospective study demonstrated analogous results to those obtained prospectively. Children tested 21-39 months post prolonged FS demonstrated a groups x bands x



regions interaction ( $F=14,067$   $p=0,000$ ) as well as groups x bands interaction ( $F=25,429$   $p<0,000$ ) which when decomposed shows a beta1 significant reduced spectral density among prolonged FS children. As represented in figure 2c, Beta2 and gamma bands also show a similar tendency (see table 2). No other frequency bands were found significant.

The bands x groups interactions were thus found in our prospective study (one month, 4,5 to 8 months post prolonged seizure) and in our retrospective study (21-39 months post prolonged seizure). When decomposed, the main effects were found to be explained by lower beta 1, beta 2 and gamma activity among prolonged FS infants (figure 2 and table 2).

## Discussion

A distinct electrophysiological pattern of responses characterised by reduced beta 1, beta 2 and gamma bands spectral density was present one month, 4,5-8 months and 21-39 months after a prolonged febrile seizure. This tendency is not confined to the visual areas, but is rather even more consistent in frontal, temporal and parietal regions. Our results suggest that reduced high frequency density activity may be a marker of prolonged FS in infants' electrical brain responses to a visual stimulus. Our results may also advocate the possibility that this pattern may be drawn in other brain processing state as the activity differences are significantly collected from non-visual areas. The presence of the same spectral density pattern from 1 to 39 months post seizure may be secondary to permanent changes induced by the prolonged FS or could represent an underlying pattern present before the appearance of the seizure. However, no pre seizure data are available in our study. It is thus impossible to conclude as to whether our results should be understood as a complex mode of inheritance or as the effect of the prolonged seizure itself.

### *Simple FS vs prolonged FS*

Simple FS infants tested one month post episode did not show a significant discrepancy of high bands spectral density compared to neither the control group nor the prolonged

FS group. Their “in between” pattern of response could parallel the degree of severity of the diagnosis. Many studies have in fact detected a more deleterious effect of prolonged or complex FS compared to simple FS (Annegers, Hauser, Shirts, Kurland, 1987; al Eissa, 1995; al Eissa, 1995; Bessisso et al., 2001; Berg & Shinnar, 1996).

### *Spectral analysis*

Why should prolonged FS infants’ brain activity be characterized by a reduced amount of 13-50 Hz density? Beta and gamma frequency bands are typical of the awake state (Bazhenov et al., 2002) and are associated with cognitive processes, such as perception and attention mechanisms (Bertrand et al., 2000; Tallon-Baudry et al., 1999; Csibra et al., 2000; Tamas et al., 2004). The reduced high frequency density activity in prolonged FS children compared to controls may not necessarily be related to cognitive efficiency, since our developmental scale globally demonstrates normal scores among prolonged FS children and removal of the only prolonged FS child who obtained a below average score did not affect our result. Hence, the discrepancy in spectral activity may have its roots within electrophysiological response mechanisms. Spectral dynamics reflect cortical networks composed of specific connections. Intrinsic inhibitory mechanisms such as subsets of interneurons, control large populations of cells in the brain (Gibson, Beierlein, & Connors, 2005; Aradi, Santhakumar, Chen, & Soltesz, 2002; Berghuis et al., 2004) through the release of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), a major inhibitory neurotransmitter. The perisomatic inhibition of pyramidal cells seems to enable the control of timing and pattern of synchronous action potential discharges. This regulation permits high frequencies discharges (Wu, Javedan, Ellsworth, Smith, & Fisher, 2001; Berghuis et al., 2004). Indeed, GABA-mediated processes appear essential in the rhythmogenesis of high frequency activity (Traub et al., 2003; van Lier, Drinkenburg, van Eeten, & Coenen, 2004; Tamas et al., 2004). The observed reduction of high frequency activity may thus be related to a deficit in GABA-mediated processes.

In addition, seizures result from exceeding excitation or too little inhibition in an abnormally discharging brain area. GABA serves to counterbalance neuronal excitation. When this balance is perturbed, seizures may ensue (Treiman, 2001; Powell et al.,

2003). Indeed, a number of evidences from experimental and clinical work support GABA implication in mechanisms and treatments of epilepsy (Treiman, 2001; Ramakrishnan, Hess, 2000). Evidences from status epilepticus in mostly hippocampal experimental animal models suggest remodelled networks properties such as changes in GABA<sub>A</sub> receptor subunit properties (Buhl, Otis, & Mody, 1996; MacDonald & Kapur, 1999) and loss of excitatory synaptic input onto GABAergic interneurons (Sloviter, 1991; Bekenstein & Lothman, 1993), which might undergo short-term and long term plasticity (Doherty & Dingledine, 2001) and as a result, trigger acute seizure-like activity (Powell et al., 2003; Miles & Wong, 1987).

Thus, the reduced high frequency spectral density in prolonged FS infants one month to more than two years post episode could give further support to the inefficient GABA-mediated mechanisms in prolonged FS infant population, and seems to indicate a short and long term effect on plasticity.

Altered inhibitory GABA mediated mechanisms may be genetic in nature (Powell et al., 2003), or the result of seizure itself (Sloviter, 1999; da Silva, Regondi, Cavalheiro, & Spreafico, 2005; Friedman, Sperber, Moshe, Bennett, & Zukin, 1997). Since excitatory GABA and other excitatory neurotransmitters (glutamate) are found necessary in the development of activity-dependent connectivity, altered GABA-mediated mechanisms may interfere with normal refinement of projections and connections. In fact, an animal model of epilepsy (Grigonis et al., 1994) blocked the activity of GABA, which resulted in the maintenance of immature diffuse callosal projections into adulthood. The occurrence of these changes in neuronal wiring may possibly themselves interfere with the propensity for high frequency activity.

#### *Visual Evoked Potentials*

Although a widely used method in paediatric research, pattern visual evoked potentials were found to show no significant differences between neither of the experimental groups and their age matched controls at any post-seizure periods. Visual evoked potentials are the result of the averaged responses time-locked to the stimulus.

Electrophysiological activity divergence may not be revealed by pVEPs because of hidden information resulting from the averaging process. Furthermore, high variability of amplitude values is routinely found in normal and abnormal developmental cohorts and variability may have indeed hindered statistical significance.

### *Coherence analysis*

Coherence analysis is thought to indicate the degree of correlated changes between different brain regions signals. It has been related to the functional connectivity between neuronal networks (Thatcher, 1992; Andrew & Pfurtscheller, 1995). Based on animal work (Grigonis et al., 1994), we had hypothesised that an abnormal brain activity could alter normal connection wiring and refinement and might induce the maintenance of exuberant connections. The latter could provoke an altered capacity to produce coherent activity between brain areas, which could have been reflected in coherence values. No differences were found in coherence values between the various groups at any paired regions. This result either suggests that coherence analysis is inefficient at gathering subtle information in prolonged FS children electrophysiological signal, or that coherence changes between brain regions are not revealed in prolonged FS children when submitted to patterned visual stimuli. However, coherence values undergo important developmental changes, which could have masked the demonstration of altered connectivity in our clinical samples. This is all the more marked when considering interhemispheric connections, which are presumed to reach their functional maturity only at puberty (Lassonde, Sauerwein, Chicoine, & Geoffroy, 1991). In this context, changes in coherence values could best be exposed in older patients with a history of prolonged FS, a population whose control samples would show normal developmental patterns over time, thus allowing the divergence of the clinical population to be revealed.

### **Conclusion**

Taken together, prolonged FS children display a reduced density in high frequencies activity compared to their control groups. This pattern of activity may constitute a

neuroelectrophysiological marker in prolonged FS children. Resulting from genetic and/or additive environmental factors, this pattern could be related to altered inhibitory mediated mechanisms known to perturb excitatory/inhibitory counterbalance from which seizure can ensue. The fact that the same pattern of spectral activity is observed from one month to 39 months post seizure, may indicate a predisposition to the condition, or a consequence of it. However, to disentangle these alternative explanations, infants have to be tested before the first seizure appears. Further studies are needed to support either hypothesis. On another note, our study also promotes the value of quantitative EEG analysis in clinical research and ultimately in patients' investigation.

## Reference List

Andrew C, Pfurtscheller G. Event-related coherence during finger movement: a pilot study. *Biomed Tech (Berl)* 1995;40:326-32.

Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsion. *N Eng J Med* 1987; 316:493-498.

al Eissa YA. Febrile seizures: rate and risk factors of recurrence. *J Child Neurol* 1995;10:315-9.

al Eissa YA, al Omair AO, al Herbish AS, al Jarallah AA, Familusi JB. Antecedents and outcome of simple and complex febrile convulsions among Saudi children. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:1085-90.

Aradi I, Santhakumar V, Chen K, Soltesz I. Postsynaptic effects of GABAergic synaptic diversity: regulation of neuronal excitability by changes in IPSC variance. *Neuropharmacology* 2002;43:511-22.

Bayley, N. Bayley Scale of Infant Development. Second Edition. 1993. San Antonio, The psychological corporation. Harcourt Brace and Company.

Bazhenov M, Timofeev I, Steriade M, Sejnowski TJ. Model of thalamocortical slow-wave sleep oscillations and transitions to activated States. *J Neurosci* 2002;22:8691-704.

Berghuis P, Dobszay MB, Sousa KM et al. Brain-derived neurotrophic factor controls functional differentiation and microcircuit formation of selectively isolated fast-spiking GABAergic interneurons. *Eur J Neurosci* 2004;20:1290-306.

- Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996;37:126-33.
- Bekenstein JW, Lothman EW. Dormancy of inhibitory interneurons in a model of temporal lobe epilepsy. *Science* 1993;259:97-100.
- Bertrand O, Tallon-Baudry C. Oscillatory gamma activity in humans: a possible role for object representation. *Int J Psychophysiol* 2000;38:211-23.
- Bessisso MS, Elsaid MF, Almula NA et al. Recurrence risk after a first febrile convulsion. *Saudi Med J* 2001;22:254-8.
- Birca A, Guy N, Fortier I, Cossette P, Lortie A, Carmant L. Genetic influence on the clinical characteristics and outcome of febrile seizures-a retrospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 2005.
- Buhl EH, Otis TS, Mody I. Zinc-induced collapse of augmented inhibition by GABA in a temporal lobe epilepsy model. *Science* 1996;271:369-73.
- Brusa A, Jones SJ, Plant GT. Long-term remyelination after optic neuritis: A 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study. *Brain* 2001;124:468-79.
- Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2004;17:161-4.
- Csibra G, Davis G, Spratling MW, Johnson MH. Gamma oscillations and object processing in the infant brain. *Science* 2000;290:1582-5.

- da Silva AV, Regondi MC, Cavalheiro EA, Spreafico R. Disruption of Cortical Development as a Consequence of Repetitive Pilocarpine-induced Status Epilepticus in Rats. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 5:22-30.
- Doherty J, Dingledine R. Reduced excitatory drive onto interneurons in the dentate gyrus after status epilepticus. *J Neurosci* 2001;21:2048-57.
- Eggermont JJ. On the rate of maturation of sensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;70:293-305.
- Emerson RG. Evoked potentials in clinical trials for multiple sclerosis. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:109-16.
- Frantzen E, Lennox-Buchthal M, Nygaard A. Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968;24:197-212.
- Friedman LK, Sperber EF, Moshe SL, Bennett MV, Zukin RS. Developmental regulation of glutamate and GABA(A) receptor gene expression in rat hippocampus following kainate-induced status epilepticus. *Dev Neurosci* 1997;19:529-42.
- Gasser T, Verleger R, Bacher P, Sroka L. Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;69:91-9.
- Gibson JR, Beierlein M, Connors BW. Functional properties of electrical synapses between inhibitory interneurons of neocortical layer 4. *J Neurophysiol* 2005;93:467-80.



- Grigonis AM, Murphy EH. The effects of epileptic cortical activity on the development of callosal projections. *Brain Res Dev Brain Res* 1994;77:251-5.
- Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000;41:2-9.
- Lassonde M, Sauerwein H, Chicoine AJ, Geoffroy G. Absence of disconnection syndrome in callosal agenesis and early callosotomy: brain reorganization or lack of structural specificity during ontogeny? *Neuropsychologia* 1991;29:481-95.
- MacDonald RL, Kapur J. Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 1:S9-20.
- Marshall PJ, Bar-Haim Y, Fox NA. Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1199-208.
- Matthis P, Scheffner D, Benninger C, Lipinski C, Stolzis L. Changes in the background activity of the electroencephalogram according to age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;49:626-35.
- Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics* 1989;83:323-31.
- Miles R, Wong RK. Inhibitory control of local excitatory circuits in the guinea-pig hippocampus. *J Physiol* 1987;388:611-29
- Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029-33.

Powell EM, Campbell DB, Stanwood GD, Davis C, Noebels JL, Levitt P. Genetic disruption of cortical interneuron development causes region- and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction. *J Neurosci* 2003;23:622-31.

Roy MS, Barsoum-Homsy M, Orquin J, Benoit J. Maturation of binocular pattern visual evoked potentials in normal full-term and preterm infants from 1 to 6 months of age. *Pediatr Res* 1995;37:140-4.

Sapir D, Leitner Y, Harel S, Kramer U. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain Dev* 2000;22:484-6.

Scantlebury MH, Ouellet PL, Psarropoulou C, Carmant L. Freeze lesion-induced focal cortical dysplasia predisposes to atypical hyperthermic seizures in the immature rat. *Epilepsia* 2004;45:592-600.

Scherg M, Picton TW. Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991;42:24-37.

Schneiderman JH. The role of long-term potentiation in persistent epileptiform burst-induced hyperexcitability following GABAA receptor blockade. *Neuroscience* 1997;81:1111-22.

Shinnar S. Prolonged febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Ann Neurol* 1998;43:411-2.

Shinnar S, Pellock JM, Berg AT et al. Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia* 2001;42:47-53.

Sloviter RS. Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 1:S34-S39.

Sloviter RS. Permanently altered hippocampal structure, excitability, and inhibition after experimental status epilepticus in the rat: the "dormant basket cell" hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 1991;1:41-66.

Stroganova TA, Orekhova EV, Posikera IN. EEG alpha rhythm in infants. *Clin Neurophysiol* 1999;110:997-1012.

Tallon-Baudry C, Kreiter A, Bertrand O. Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Vis Neurosci* 1999;16:449-59.

Tamas G, Szabadics J, Lorincz A, Somogyi P. Input and frequency-specific entrainment of postsynaptic firing by IPSPs of perisomatic or dendritic origin. *Eur J Neurosci* 2004;20:2681-90.

Thatcher RW. Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain Cogn* 1992;20:24-50.

Thorndike, R, Hagen, E, and Sattler, J. Stanford-Binet Intelligence Scale, Fourth Edition. 1994.

Traub RD, Cunningham MO, Gloveli T et al. GABA-enhanced collective behavior in neuronal axons underlies persistent gamma-frequency oscillations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:11047-52.

Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia* 2001;42 Suppl 3:8-12.

Trinka E, Unterrainer J, Haberlandt E et al. Childhood febrile convulsions--which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res* 2002;50:283-92.

Tsuneishi S, Casaer P. Stepwise decrease in VEP latencies and the process of myelination in the human visual pathway. *Brain Dev* 1997;19:547-51.

van Lier H, Drinkenburg WH, van Eeten YJ, Coenen AM. Effects of diazepam and zolpidem on EEG beta frequencies are behavior-specific in rats. *Neuropharmacology* 2004;47:163-74.

Verity CM, Butler NR, Golding J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1307-10.

VanLandingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol* 1998;43:413-26.

Verity CM, Golding J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ* 1991;303:1373-6.

Verity CM, Greenwood R, Golding J. Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med* 1998;338:1723-8.

Verity CM, Ross EM, Golding J. Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of national cohort study. *BMJ* 1993;307:225-8.

Wu J, Javedan SP, Ellsworth K, Smith K, Fisher RS. Gamma oscillation underlies hyperthermia-induced epileptiform-like spikes in immature rat hippocampal slices. *BMC Neurosci* 2001;2:18.

## Figure Captions

Figure 1. Group averages of pattern visual evoked potentials (pVEPs) for a. children tested on average at 18 months. b. children tested on average at 22 months. c. children tested on average at 51 months.

Figure 2a : Spectral density in  $\mu V^2$ . For purposes of clarity, only mean of real values of the occipital and left temporal regions (average of 5 electrodes) are shown here. Normal infants (coloured bands) are compared to the simple febrile seizure group (black line) and prolonged febrile seizure group (red line) ( $p < 0,038$ ) tested 1 month post-seizure. 2b. Normal infants (coloured bands) are compared to the prolonged febrile seizure group (black line) tested 4,5-8 months post-seizure ( $p < 0,000$ ). 2c. Normal infants (coloured bands) are compared to the prolonged febrile seizure group (black line) tested 21-39 months post-seizure ( $p < 0,000$ ).

Table 1. Subjects Descriptions

Table 2. Spectral power density P values for all regions.

Table 1

**Experimental Subjects Description****Prospective study**

<u>Diagnoses</u>	<u>Age at onset</u>	<u>Age at testing</u>	<u>Duration</u>	<u>Mental Scale</u>	<u>Mother's scolarity</u>	<u>Family history</u>
<i>1 month post</i>						
Febrile Status Epilepticus	18 months	19 months	60 minutes	92		11
Febrile Status Epilepticus	8,5 months	10 months	90 minutes	90		10 FS mother
Febrile Status Epilepticus	21months	22 months	50 minutes	104		11
Prolonged Febrile seizure	14 months	15 months	15 minutes	92		11
<i>1 month post</i>						
Simple febrile seizure	16 months	17 months	2 minutes	100		14
Simple febrile seizure	16 months	17 months	< 1 min	77		< 11
Simple febrile seizure	13 months	14 months	1 minute			
Simple febrile seizure	26 months	27 months	< 1 min	64		21 Epilepsy mother
<i>4,5-8 months post</i>						
Febrile Status Epilepticus	21 months	26 months	50 minutes	104		11
Prolonged Febrile seizures	10,12, 14, 22 months	26,5 months	20 minutes 3 seizures in 2			19 Epilepsy aunt
Complexe febrile seizures	10 months	18 months	hours	94		11
Prolonged Febrile seizures	14 months	20 months	15 minutes	92		11
<b>Retrospective study</b>						
<i>21-39 months post</i>						
Febrile Status Epilepticus	14, 24 months	44 months	60 min, 10 min	110		116
Febrile Status Epilepticus	18, 24 months	63 months	45, 15 minutes	60		11
Febrile Status Epilepticus	11 months 17 days	41 months	60 minutes	97		8
Febrile Status Epilepticus	18 months 11 days	52 months	45 minutes	96		11
Febrile Status Epilepticus	18 months	56 months	40 minutes	91		16
Prolonged Febrile Seizure	21 months	42 months	15 minutes			16

Table 2

**p Values**

<u>Regions</u>	<u>Beta 1</u>	<u>Beta 2</u>	<u>Gamma</u>
<i>1 month post</i>			
Occipital	0,121	0,015	0,014
Left Parietal	0,011	0,001	0,0004
Right Parietal	0,016	0,003	0,0001
Central	0,378	0,4	0,381
Left Temporal	0,043	0,031	0,002
Right Temporal	0,074	0,128	0,017
Frontal	0,037	0,0008	0,0005
<i>4,5 to 8 months post</i>			
Occipital	>0,05	0,464	0,234
Left Parietal	>0,05	0,022	0,001
Right Parietal	>0,05	0,029	0,001
Central	>0,05	0,491	0,206
Left Temporal	>0,05	0,043	0,005
Right Temporal	>0,05	0,139	0,008
Frontal	>0,05	0,006	0,0005
<i>21-39 months post</i>			
Occipital	0,001	0,146	0,297
Left Parietal	0,001	0,006	0,001
Right Parietal	0,0005	0,001	0,0005
Central	0,0005	0,232	0,517
Left Temporal	0,0001	0,024	0,005
Right Temporal	0,0005	0,005	0,001
Frontal	0,002	0,006	0,0005



Figure 1

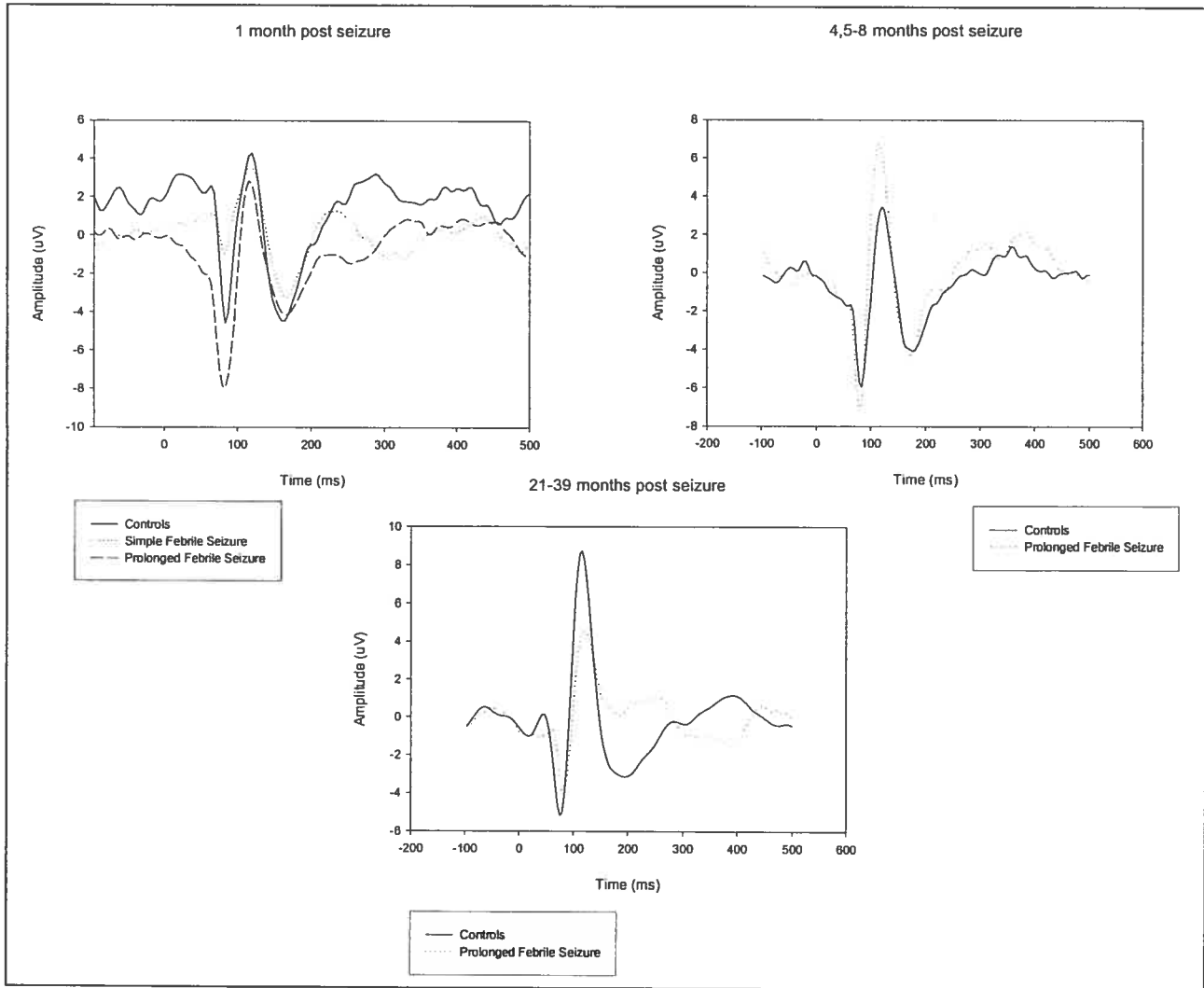


Figure 2 a

1 month post seizure

Bands

- Delta
- Theta
- Alpha
- Beta 1
- Beta 2
- Gamma

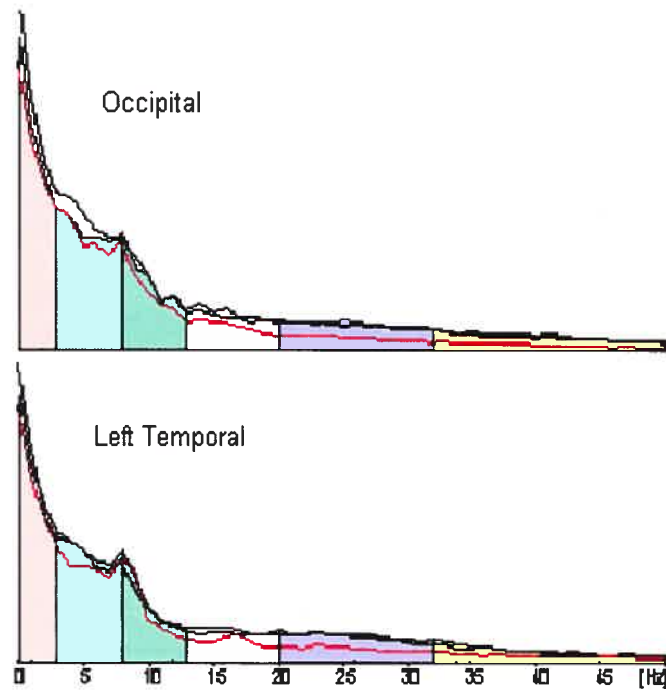


Figure 2 b

4,5-8 months post seizure

Bands

- Delta
- Theta
- Alpha
- Beta 1
- Beta 2
- Gamma

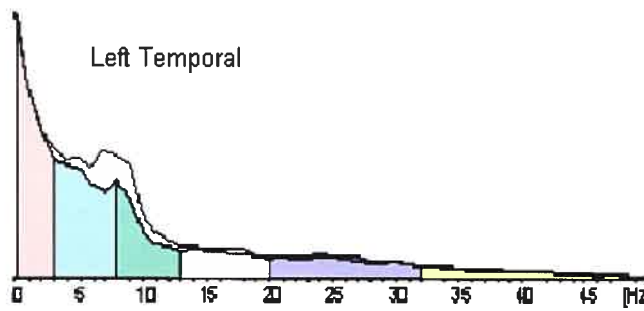
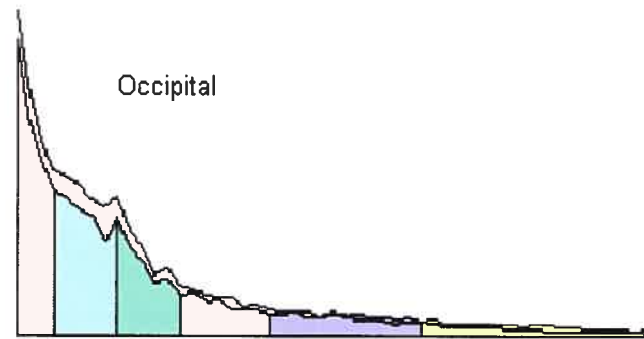
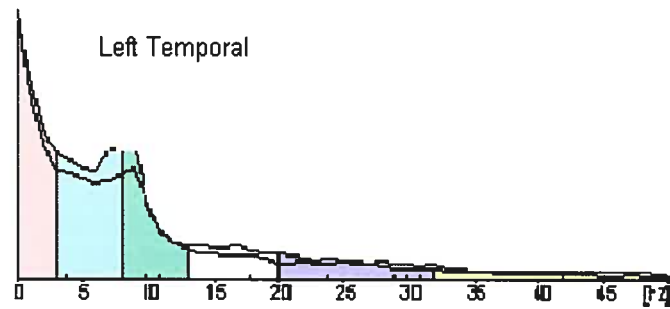
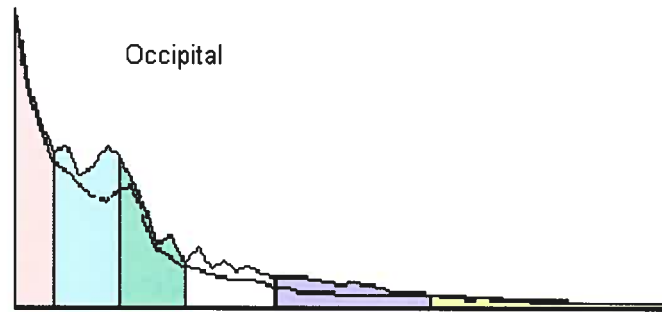


Figure 2 c

21-39 months post seizure

Bands

- Delta
- Theta
- Alpha
- Beta 1
- Beta 2
- Gamma



## DISCUSSION

L'objectif principal de ce travail de recherche consistait à explorer l'effet d'une condition et d'une activité cérébrale anormale pendant le développement. À cette fin, la première étude a permis d'élaborer des données électrophysiologiques normatives du développement à l'aide de l'enregistrement de la réponse cérébrale à une stimulation visuelle (damiers réversibles). Les données électrophysiologiques ont été recueillies au moyen d'un système d'enregistrement à haute densité d'électrodes (128 électrodes). Les potentiels évoqués visuels (PEVs) ont été analysés à partir de leurs morphologies, de leurs latences, de leurs amplitudes et de la topographie de chacune des composantes (N70, P100, N145). De plus, la transformation du signal en données spectrales permet l'analyse de la densité spectrale des bandes de fréquences classiques (delta, thêta, alpha, beta1, beta2, gamma). Finalement, nous avons appliqué une analyse de cohérence entre les paires d'électrodes des régions visuelles et extra visuelles. Cette dernière analyse visait l'exploration du niveau de similarité entre les signaux des régions cérébrales en développement. La première étude consistait en une exploration de ces mesures pendant le développement visuel normal de 15 jours à 5 ans 6 mois et à une comparaison avec un groupe adulte. La deuxième étude visait l'exploration de l'impact d'une condition et d'une activité cérébrale anormale, soit les convulsions fébriles, sur le développement de ces divers paramètres.

### **1. Étude électrophysiologique du développement du système visuel**

En réponse à des damiers réversibles achromatiques, le système visuel adulte produit un complexe typique aux PÉVs constitué de trois composantes, la N70, la P100 et la N145. Les données développementales ont mis en évidence des changements d'amplitude, de latence et de la morphologie des composantes. Alors que les premiers mois sont caractérisés par la prédominance d'une onde positive (P100), l'apparition marquée des ondes négatives (N70 et N145) débutant à environ 3 mois, est en fait transitoire. C'est entre 7 et 24 mois que leurs amplitudes seront à leurs maximums et supérieures à la P100. En effet, sans disparaître, les déflexions négatives sont réduites en amplitude à partir de 24 mois. La morphologie de la réponse à la stimulation entre 24 et 66 mois est similaire à l'adulte.

La densité spectrale des sujets soumis à la même stimulation visuelle fut analysée par les rapports des hautes fréquences sur les basses fréquences (hautes fréquences/bande thêta). Ces rapports ont révélé une augmentation graduelle de la densité spectrale des hautes fréquences et une diminution des basses fréquences pendant le développement.

Les analyses de cohérence de la réponse visuelle dévoilent un développement suivant une fonction quadratique (en « U »). En effet, une réduction, ici encore, transitoire des valeurs de cohérence de 3 à 23 mois, est observée entre les régions occipito-occipitales, occipito-pariétales et occipito-temporales.

### 1.2 Spécialisation des réseaux neuronaux

La réponse du cerveau en développement à une stimulation visuelle démontre la capacité grandissante des réseaux neuronaux à répondre efficacement. Les réductions du temps de culmination, les variations d'amplitudes, les valeurs de cohérence grandissantes et l'augmentation des rapports hautes fréquences/basses fréquences, reflètent sans doute le développement des neurotransmetteurs, la myélinisation, le raffinement des connexions neuronales et la formation de réseaux neuronaux plus spécifiques. Largement décrits dans l'introduction de cette thèse, l'effervescence des mécanismes neurochimiques (i.e. neurotransmetteurs, facteurs trophiques, activité spontanée) génétiquement dirigée permet l'exubérance synaptique. Ainsi, l'ample réponse positive (durée de plus de 200 ms) des PÉVs pendant les premiers mois pourrait refléter une réponse corticale plus dispersée, plus lente et plus variable entre les essais, dans ce système encore inexpérimenté. La progression de la myélinogenèse et le raffinement des réseaux neuronaux par l'expérience visuelle engendreront une réponse cérébrale plus efficace, similaire à celle de l'adulte, à partir de 24 mois.

L'apparition transitoire des fortes amplitudes des déflexions négatives des PÉVs entre 3 et 24 mois constitue néanmoins une particularité de la première étude de cette thèse. Les composantes des PÉVs ont été largement étudiées isolément en variant les paramètres expérimentaux (p. ex. contraste, fréquence spatiale, fréquence temporelle). Ces études

démontrent des périodes de maturation différentes des composantes N1 (N70) et P100 (Hammarrenger et al., 2003). Sous toutes les conditions expérimentales, la P100 est présente dès la naissance, alors que la N1 apparaît plus tardivement, dans la deuxième moitié de la première année. L'apparition de la N1 a été associée à la maturation de la voie thalamo-corticale parvocellulaire, tandis que la P100 serait une réponse préférentielle du système magnocellulaire (Elleberg, Hammarrenger, Lepore, Roy, & Guillemot, 2001). Les auteurs suggèrent donc une vélocité de maturation distincte des deux voies. La N145 a quant à elle été associée à la perception du mouvement (Skrandies, Jedynek, & Kleiser, 1998; McKerral, Lepore, & Lachapelle, 2001). Dans notre étude, l'inversion du damier induirait une perception de mouvements et générerait ainsi une N145. Notre étude ne peut statuer sur le développement distinct d'aucune de ces voies de traitement puisque la stimulation utilisée était non spécifique, pouvant générer une réponse magnocellulaire et parvocellulaire. Par ailleurs, elle corrobore l'apparition plus tardive des déflexions négatives observée dans cette étude développementale. Or, si l'on accepte la thèse selon laquelle les potentiels enregistrés sont l'expression de deux voies de traitement distinctes, la prédominance transitoire des ondes négatives pourrait indiquer une période de sur-expression, nécessaire, de ces réseaux neuronaux. D'ailleurs, les périodes culminantes de densité synaptique diffèrent à travers les couches et les régions cérébrales (Huttenlocher et al., 1997). Les potentiels de champs locaux peuvent être inversés en polarité à travers les couches granulaires et supragranulaires (Givre, Arezzo, & Schroeder, 1995). Le raffinement et la spécificité des réseaux neuronaux adultes en réponse à un damier réversible s'expriment, par ailleurs, par la prédominance de la P100.

Les mécanismes de la formation de la réponse cérébrale des PÉs se sont maintenant complexifiés par la confrontation de deux théories a priori opposées. La théorie classique stipule que le stimulus évoque une réponse des populations neuronales à chaque essai, qui sera additionnée et moyennée (Jervis, Nichols, Johnson, Allen, & Hudson, 1983; Hillyard & Munte, 1984; Givre, Arezzo, & Schroeder, 1995). La théorie la plus récente suggère que le stimulus sensoriel induit un réalignement partiel de phases (« phase resetting ») de l'EEG continu ((Makeig et al., 2002). Ainsi, ce



réalignement de phases permettrait aux réseaux neuronaux impliqués de produire une réponse synchrone, il réduirait l'annulation de phases et ainsi augmenterait l'amplitude. Un courant important dans la littérature démontre des interactions entre la réponse neuronale évoquée et les oscillations cérébrales continues (Brandt et al., 1991; Mast & Victor, 1991; Liang, Bressler, Ding, Truccolo, & Nakamura, 2002). Ces dernières soutendraient la communication entre les régions cérébrales et amplifieraient le traitement sensoriel. Selon (Shah et al., 2004), ces théories ne seraient pas mutuellement exclusives. Les auteurs suggèrent un rôle prédominant de l'activité évoquée par le stimulus dans la génération du complexe des PÉs et une contribution du réalignement de la phase pendant la période pré-stimulus. En fait, les auteurs proposent que l'augmentation en puissance des oscillations entre les régions cérébrales pertinentes suggère la possibilité d'une prédominance des mécanismes évoqués aux niveaux du traitement perceptif primaire, alors qu'une influence plus importante du réalignement de phases caractériserait le traitement des niveaux supérieurs (Shah et al., 2004).

L'augmentation des valeurs de cohérence avec l'âge, observée dans notre étude, supporte une progression de la capacité des réseaux neuronaux à produire une phase analogue et constante en réponse à une stimulation visuelle. De fait, l'augmentation des valeurs de cohérence est observée jusqu'à l'âge adulte et spécifiquement dans les régions visuelles (occipitales et pariétales), ce qui semble traduire le développement de la spécialisation cérébrale fonctionnelle. De plus, certaines études (Brandt et al., 1991; Makeig et al., 2002; Tzelepi, Bezerianos, & Bodis-Wollner, 2000; Sannita, Lopez, Piras, & Di Bon, 1995) ont démontré une modulation des PÉVs en fonction de la puissance relative des bandes de fréquences élevées ( $>$  ou  $=$  à alpha). Notre étude démontre une augmentation relative des fréquences élevées avec l'âge, ce qui pourrait contribuer à l'apparition de la réponse évoquée adulte. La possibilité proposée par (Shah et al., 2004) d'une plus grande implication dans le PÉ des mécanismes oscillatoires et du réalignement de phase, aux niveaux supérieurs du traitement du stimulus, concorde avec l'hypothèse d'une contribution croissante avec l'âge des processus attentionnels (« top-down »), intriqués aux fréquences supérieures. Le développement des PÉVs doit donc être mis en relation avec le développement de la réponse spectrale caractérisée par

l'augmentation du rapport hautes fréquences/basses fréquences ainsi que par l'augmentation des valeurs de cohérence entre les régions visuelles. En fait, l'ensemble des mesures suggère une capacité grandissante des réseaux neuronaux à répondre efficacement et spécifiquement au stimulus.

### 1.3 Période critique?

Les réponses cérébrales matures sont précédées d'une période de changements intenses qui s'étend d'environ 3 mois à 24 mois. Largement décrite dans l'introduction de cette thèse, cette période est caractérisée par une densité synaptique accrue, qui serait « experience expectant » et « experience-dependent ». Cette période correspond à la coexistence d'un phénomène de croissance rapide des connexions synaptiques et un phénomène graduel de régression. L'effervescence des neurotransmetteurs et des récepteurs est nécessaire à la surproduction des connexions. L'équilibre dans le fonctionnement inhibiteur/excitateur apparaîtra également graduellement. Selon l'ensemble de nos résultats, la réponse cérébrale à une stimulation visuelle est très différente de celle de l'adulte pendant cette période et suggère une inefficacité des réseaux neuronaux malgré une grande excitabilité et une surabondance de connexions. Le résultat le plus caractéristique de cette évolution est probablement la diminution transitoire, de 3 à 23 mois, des valeurs de cohérence dans les régions visuelles. En effet, la réduction des valeurs de cohérence suggère une diminution de liens fonctionnels entre les régions investiguées. Le raffinement des connexions semble donc nécessaire à un traitement perceptif mature et efficace par les régions cérébrales impliquées. Il n'y a aucun doute que les nourrissons peuvent percevoir cette stimulation puisqu'ils démontrent une capacité d'agir sur des objets visuels plus complexes. Cependant, notre étude suggère peut-être que cette période de changements intenses est relativement longue considérant la présumée simplicité de notre stimulation perceptive, ce qui soulève la possibilité que même le développement perceptif simple doit être considéré à l'intérieur du développement cérébral global, notamment attentionnel.

## 2. Effets des convulsions fébriles sur le développement du système visuel

La même méthodologie fut appliquée aux groupes d'enfants de 18, 22 et 51 mois en moyenne ayant subi une convulsion fébrile. Les analyses des paramètres des PÉVs et de cohérence n'ont pas révélé de différences significatives entre les groupes de sujets normaux et les sujets expérimentaux. Cependant, les résultats des analyses de densité spectrale ont mis en évidence une réduction des bandes de fréquences élevées (beta1, beta2, gamma) 1 mois, 4,5 à 8 mois et 21 à 39 mois après un épisode de convulsion fébrile prolongée. Le groupe d'enfants testés 1 mois après une convulsion fébrile simple ne démontre aucune différence significative aux trois mesures appliquées.

### 2.1 Confirmation ou infirmation de l'hypothèse?

Basée sur les notions de formation de circuits neuronaux et sur l'étude animale de (Grigonis et al., 1994), nous avons fait l'hypothèse qu'une convulsion fébrile prolongée engendrerait un maintien des connexions normalement éliminées par le développement. Ce maintien de connexions se serait traduit fonctionnellement par une plus grande amplitude aux potentiels évoqués visuels (p. ex. valeurs amplitudes élevées et/ou morphologie immature) et par une augmentation des valeurs de cohérence. En fait, nos résultats démontrent plutôt une réduction significative de l'énergie spectrale des hautes fréquences chez les enfants ayant subi une CF prolongée. D'autres études ont rapporté des changements dans l'activité EEG qui sont par ailleurs marqués par une augmentation, transitoire ou prolongée, des basses fréquences (Miyachi et al., 1991); (Frantzen et al., 1968; Kuturec, Emoto, & Sofijanov, 1992; Yamamoto, 1996; Zaveri, Duckrow, de Lanerolle, & Spencer, 2001). Ces études suggèrent des changements neurophysiologiques mesurables, mais ne permettent pas de statuer sur des mécanismes physiologiques explicatifs.

Les analyses des PÉVs et des valeurs de cohérence n'ont démontré aucun résultat significatif. Ces résultats laissent supposer que les convulsions fébriles n'affectent pas de façon significative le traitement sensoriel de base. Il semble en fait que le système possède une capacité à évoquer une réponse et à produire une phase de façon analogue aux enfants normaux dans les régions visuelles. D'ailleurs, des différences moins

significatives de la densité spectrale des hautes fréquences ont été observées dans les régions occipitales, ce qui supporte une capacité de traitement sensoriel de base comparable entre les groupes.

Cependant, il est possible que l'absence de résultats significatifs aux analyses des PÉVs et des valeurs de cohérence soit dû au fait que les enfants composant nos échantillons n'avaient présenté, dans la majorité des cas, une seule convulsion. Les modèles animaux ont démontré des dommages cérébraux et/ou une réorganisation des circuits neuronaux suite à l'induction de convulsions fébriles et/ou de status épilepticus répétés (Grigonis et al., 1994; Chen, Baram, & Soltesz, 1999). De plus, la mesure de la réponse cérébrale à une stimulation visuelle n'est peut-être pas l'évaluation la plus appropriée afin de détecter des marqueurs du devenir des enfants qui ont subi une convulsion fébrile. En effet, une étude de 39 enfants soulève la possibilité qu'une anomalie hippocampique préexiste chez les enfants ayant présenté une convulsion fébrile complexe (VanLandingham et al., 1998), une structure qui n'est pas impliquée dans le traitement visuel de base.

Notre étude démontre donc principalement une réduction de la densité spectrale des hautes fréquences qui se maintient de 1 mois à 2 ans post-épisode, et ce, sans récurrence de crise pour la majorité des cas. N'ayant pas évalué ces enfants avant le premier épisode convulsif, il nous est malheureusement impossible de statuer sur les relations de causalité entre l'épisode et les résultats à l'EEG quantifié. Ainsi, on ne peut exclure que ce résultat pourrait traduire une caractéristique inhérente à ces enfants, plutôt qu'une conséquence de la convulsion. D'ailleurs, nombre d'études suggèrent une prédisposition génétique à l'épilepsie et aux convulsions fébriles ((Scheffer & Berkovic, 1997; Wallace et al., 1998; Wallace et al., 2001). Des dysfonctions causées par des mutations de sous-unités géniques ont été proposées (Nakayama et al., 2004; revu par Hirose, Mohny, Okada, Kaneko, & Mitsudome, 2003; revu par Tan, Mulley, & Berkovic, 2004). Ces dysfonctions pourraient engendrer des anomalies des canaux cellulaires et des pathologies moléculaires qui affecteraient la transmission neuronale ((Ramakrishnan & Hess, 2004; Lossin, Wang, Rhodes, Vanoye, & George, Jr., 2002;

Hirose, Mohny, Okada, Kaneko, & Mitsudome, 2003) et provoqueraient ainsi une excitabilité par des mécanismes biophysiques tels qu'une dépolarisation membranaire prolongée et une propension à la répétition du potentiel d'action (Spampanato, Aradi, Soltesz, & Goldin, 2004; Lossin et al., 2002).

Qu'en est-il du degré de sévérité de la crise? Les convulsions fébriles simples ont démontré un patron de valeurs de la densité spectrale intermédiaire entre les enfants normaux et les enfants CF prolongées. Les CFs simples isolées sont généralement jugées bénignes puisque la durée, la récurrence et l'atypie des crises seraient des facteurs qui influencent particulièrement le devenir des enfants (revu par Lippé S, Sauerwein C, & Lassonde M, 2004; Theodore, Kelley, Toczek, & Gaillard, 2004; VanLandingham et al., 1998). Cependant, dans notre étude, la récurrence ne peut être rapportée comme un facteur aggravant puisque tant les CF simples que les CF prolongées ne sont survenues, en général, qu'une fois chez nos enfants.

La théorie selon laquelle la répétition de crises puisse induire une plasticité excessive et ainsi développer des tissus épileptogènes n'est ni confirmée ni infirmée par la présente étude. En effet, les divers facteurs qui caractérisent le cerveau immature, largement évoqués dans l'introduction de cette thèse, pourraient provoquer un cycle d'activités pathologiques menant à l'apparition de l'épilepsie. L'hyperexcitabilité du cerveau immature causée par le déséquilibre neurochimique (neurotransmetteurs excitateurs/neurotransmetteurs inhibiteurs), l'exubérance synaptique, les réseaux neuronaux encore mal définis et la propension du cerveau immature à former des nouvelles connexions (abondance de l'activité NMDA), pourraient favoriser l'installation de réseaux neuronaux pathologiques et épileptogènes qui se renforceraient par la répétition de leurs activations (Prince, 1999). Par ailleurs, la phase « expérience-expectant » et « expérience-dépendant » décrite par (Bourgeois, 1997) semble correspondre à la période d'apparition des convulsions fébriles des enfants de notre étude (8 mois à 29 mois), ce qui en soi pourrait refléter une période de vulnérabilité.

Bien que la présente thèse n'ait pu confirmer ou infirmer l'hypothèse de l'induction d'une plasticité excessive par les convulsions fébriles prolongées, elle supporte indirectement la présence d'un déséquilibre neurochimique chez ces enfants. En effet, les mécanismes GABAergiques ont été associés à la régulation et à la synchronisation des décharges neuronales qui favorisent la rythmicité des hautes fréquences (revu dans (Berghuis et al., 2004); (Lytton, Destexhe, & Sejnowski, 1996); Tamas, 2004; (van Lier et al., 2004)). Un déficit des mécanismes GABAergiques pourrait ainsi être lié à la réduction de la densité spectrale des hautes fréquences observée chez nos enfants qui ont subi une CF prolongée. Par ailleurs, nos observations pourraient être le reflet du maintien d'une immaturité des mécanismes neurochimiques. Chez l'animal immature, les cellules GABAergiques exhibent un rôle excitateur plutôt qu'inhibiteur (Cherubini, Gaiarsa and Ben-Ari, 1991, revu dans Scott, Surtees, Neville, 1998, Swann, Pierson, Smith, Lee, 1999). Nous connaissons peu du développement des mécanismes GABAergiques matures. Il est estimé que le changement fonctionnel des cellules GABAergiques surviendrait autour de la naissance chez l'humain (P15 chez l'animal). Ainsi, un fonctionnement pré-morbide immature des cellules GABAergiques chez les enfants qui ont subi une CF prolongée, pourrait hypothétiquement engendrer une propension aux convulsions et sous-tendre un patron d'énergie spectral également immature.

## 2.2 Cette vulnérabilité serait-elle exclusive aux convulsions?

La réduction de la densité spectrale spécifique aux hautes fréquences pourrait-elle signer d'autres conséquences chez les enfants CF prolongée? Les bandes de fréquences d'oscillations bêta et gamma (14-70 Hz) ont été étudiées dans le cadre théorique des mécanismes d'intégration du traitement de l'information par des signaux spatialement distribués dans le cerveau (Singer, 1999; Csibra et al., 2000). Les oscillations synchrones des bandes de fréquences bêta et, plus largement étudiée, gamma ont été détectées pendant des tâches cognitives de mémoire de travail, d'attention, de lecture, d'arithmétique et d'apprentissage (Fries, Reynolds, Rorie, & Desimone, 2001; Fell, Klaver, Elger, & Fernandez, 2002; Fitzgibbon, Pope, Mackenzie, Clark, & Willoughby, 2004; Tallon-Baudry, 2003). Les mesures plus récentes et peut-être plus réalistes de

synchronie de phase de fréquences croisées (c-à-d interdépendance de phase de deux cycles d'oscillations), démontrent la prédominance d'une synchronie de phase entre les bandes alpha et gamma dans une tâche cognitive (Palva, Palva, & Kaila, 2005).

Alors que les conséquences sur le développement cognitif des convulsions fébriles ne sont pas encore clairement élucidées et que la tendance des 20 dernières années était de leur attribuer un pronostic favorable (e.g., Knudsen, 2000), l'impact délétère de l'épilepsie généralisée idiopathique chez l'enfant a été démontré (e.g., Henkin et al., 2005; Aldenkamp, Weber, Overweg-Plandsoen, Reijs, & van Mil, 2005; Lippé S & Lassonde M, 2002). Un suivi de l'évolution de nos groupes d'enfants CF est requis afin de vérifier la présence éventuelle de difficultés cognitives et scolaires. Déjà, un suivi téléphonique auprès des familles de nos enfants CF permet de soulever que dans les deux dernières années, 35% des parents ont consulté en orthophonie, en ergothérapie ou en psychologie pour cet enfant, et ce en dépit du rendement intellectuel normal que nous avons observé. Cependant, ce suivi ne fut pas effectué auprès des enfants sains, ce qui ne permet que de soulever une interrogation concernant la possibilité que les patrons d'énergie spectrale chez les enfants CF prolongée puissent coexister ou être reliés à d'éventuelles difficultés cognitives. En effet, il importe de mentionner que certaines études, encore controversées, confèrent un patron d'énergie spectral spécifique, caractérisé par un ratio supérieur d'ondes lentes/ondes rapides, à l'EEG quantifié des patients qui présentent un trouble déficitaire d'attention/hyperactivité-impulsivité (TDAH) (Barkley, R.A, 1998; Monastra, V.J, Lubar, J.F, Linden, M, VanDeusen, P., Green, G., Wing, W, et al., 1999). Au-delà des réponses électrophysiologiques, on constate également un risque 2.5 fois plus élevé pour un enfant TDAH de présenter des crises épileptiques (Hesdorffer, Ludvigsson, Olafsson, Gudmundsson, Kjartansson et Jauser, 2004) et les troubles de l'attention sont fréquemment observés chez les enfants d'intelligence normale souffrant d'épilepsies idiopathiques (revu Hommet, Sauerwein, Toffol, Lassonde, 2006). Un suivi de nos enfants permettrait aussi d'exclure la possibilité que nos résultats soient attribuables à une variable confondante tel qu'un trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité-impulsivité.

### 2.3 Plasticité et pertinence du traitement

À la lecture de la présente thèse peuvent ressurgir les vieilles préoccupations à l'égard de la place de l'acquis versus l'inné dans le développement et le devenir de l'individu. La présumée vulnérabilité cérébrale suggérée par un patron d'énergie spectrale déviant chez les enfants ayant présenté des CF prolongées, découlerait-elle d'une prédisposition génétique, précocement pathologique ou de l'effet de la convulsion? Dans tous les cas, le développement en apparence normal, pourrait ultérieurement devenir anormal par la juxtaposition de compétences physiologiques et cognitives dysfonctionnelles. Un dysfonctionnement de base pourrait être un dérèglement des mécanismes GABAergiques qui provoqueraient des effets sur le développement de la connectivité neuronale et des réseaux neuronaux normaux. Le suivi à long terme de ces enfants semble donc d'autant plus pertinent puisque les effets délétères ne pourraient être dévoilés que plus tardivement dans l'enfance.

De ces questionnements découle la pertinence d'un traitement préventif ou compensatoire. Si ce patron d'énergie spectrale reflète l'élément pathologique prédisposant aux CFs et peut-être à l'épilepsie, pourrait-on le normaliser par un traitement pharmacologique? La normalisation de l'EEG permettrait-elle un meilleur devenir cognitif? L'utilisation des anticonvulsivants est surtout orientée vers le contrôle des crises, ce facteur étant d'ailleurs le premier indice d'une évolution cognitive favorable des patients (revu dans Lippé S et al., 2004; Lippé S et al., 2004). Par ailleurs, plusieurs médications anticonvulsivantes agissent sur le dérèglement neurochimique que nous avons prétendu être l'agent modulateur du patron de l'activité spectrale. Les anticonvulsivants ont d'ailleurs un effet sur l'amplitude et les fréquences du signal cérébral enregistré à l'électroencéphalogramme. Ces effets sont variables selon la dose et les agents actifs de la médication, allant de l'augmentation des ondes lentes à l'augmentation des fréquences supérieures à 30 Hz (Salinsky et al., 2002; Blacks, Mahia, Cucchiara, 1994). Ainsi, devrions-nous nous préoccuper de l'activité cérébrale inter-ictale induite par la médication? Aurait-elle un effet sur la cognition? En fait, les études récentes dévoilent des effets délétères de plusieurs anticonvulsivants sur la



cognition (revu dans Lippe & Lassonde, 2004). D'ailleurs, la prescription de médication est restreinte en bas âge lorsque l'évolution des crises le permet.

### 3. Limites de l'étude

Les techniques des PÉs, des topographies, des analyses de cohérence et de la densité spectrale comportent plusieurs limites. D'abord le traitement du signal est confronté au « problème inverse ». En effet, le signal EEG enregistré au niveau du scalp provient de sources multiples et difficilement localisables. Les programmes de localisation de sources tentent d'outrepasser cette limite en identifiant une ou plusieurs sources cérébrales qui expliqueraient un pourcentage choisi de la variance du signal. Les limites de cette dernière méthode résident notamment dans la liberté du chercheur à moduler la réponse du logiciel en choisissant le nombre de sources et le pourcentage qui expliquera la variance. De plus, l'étude du développement est encore freinée par l'absence de modèles de cerveaux de bébés.

La diffusion du potentiel de champs à travers les différents tissus cérébraux, sanguins, osseux et épidermiques constitue une autre limite des PÉs dont témoignent particulièrement les topographies. En effet, une forte amplitude sera davantage diffusée par le crâne et propagée à travers la sphère modélisée représentant le cerveau. Dans notre étude, ce modèle est d'ailleurs calqué sur des dimensions adultes. De plus, les modèles ne tiennent pas compte de l'épaississement graduel du crâne, de la fermeture des fontanelles et de la taille du cerveau. Les analyses de cohérence sont également affectées par la distance grandissante entre les paires d'électrodes avec le développement et par la contamination de la diffusion du signal. L'absence d'augmentation significative dans notre étude de la cohérence occipito-temporale chez l'adulte pourrait être expliquée, du moins en partie, par ces limites.

Cependant, dans l'ensemble, nos résultats ne semblent pas avoir été significativement affectés par ces limites. Même avec une modélisation adulte, les topographies permettent d'identifier une réponse plausible, à tout âge, au niveau des régions

visuelles. De plus, la maturation plus précoce des régions postérieures du crâne par la fermeture de la fontanelle occipitale à 2 mois, atténue les variations de la conductivité des tissus entre les sujets.

L'étude des potentiels évoqués démontre aussi une limite inhérente à la nécessité de moyenner les réponses de l'ensemble des essais, ce qui engendre inévitablement l'annulation de phases des signaux moins synchronisés dans le temps par rapport au stimulus. Le calcul de la moyenne des essais soustrait donc une quantité considérable d'informations présentes dans l'EEG continu en réponse à un stimulus. De même, la transformation du signal en énergie spectrale par la FFT permet de connaître la densité de chacune des fréquences dissimulée dans le temps. De fait, il est impossible, avec cette mesure, d'identifier la survenue et les fluctuations de l'énergie spectrale chronologiquement dans le temps. Des méthodes de traitement d'analyse du signal EEG ont récemment été développées et considèrent l'instabilité des signaux de l'activité cérébrale (i.e., EEGlab, Makeig, Debener, Onton, & Delorme, 2004). L'analyse par ondelettes, largement utilisée et décrite par (Tallon-Baudry et al., 1999), permet la décomposition du signal essai par essai et à travers le temps, de l'activité spontanée, évoquée et induite dans l'EEG. Cette décomposition du signal peut être analysée selon différentes bandes de fréquences. Le niveau de cohérence de phase et d'amplitude des bandes de fréquences entre les essais permet de décortiquer davantage le signal et d'expliquer la réponse évoquée moyennée. Malheureusement, ces logiciels ne permettent pas actuellement une réjection d'électrodes bruitées essai par essai, une méthode manuelle ou semi-automatique de filtrage indispensable lors de l'utilisation de systèmes à haute densité et d'études développementales.

De plus, l'étude du développement est confrontée à une variabilité intra et inter-sujets accrue qui est intrinsèque à l'enfant. En effet, la vitesse de la maturation de chacun des phénomènes développementaux varie d'un individu à l'autre et à l'intérieur d'un même sujet à une même tâche expérimentale. Dans ce contexte, nous considérons que le recours au calcul de la moyenne des essais des données électrophysiologiques fut

bénéfique et nécessaire dans cette étude développementale, sans quoi un consensus définissant des périodes critiques et transitoires serait impossible. De plus, cette étude est, à notre connaissance, la seule qui ait analysé la densité spectrale spécifique à une stimulation visuelle au cours du développement.

Les échantillons d'études développementales devraient, par ailleurs, regrouper des enfants d'âges très similaires. Nos échantillons regroupaient parfois des enfants d'une disparité d'âge de plus de neuf mois, ce qui ajoute à la variabilité intra-groupe. Le petit nombre de sujets dans chaque groupe clinique constitue bien sûr une limite de la présente thèse. Les variations dans la vitesse du développement propres à un enfant normal peuvent être amplifiées dans le développement anormal. Ces limites démontrent l'importance des études longitudinales où chaque enfant peut être comparé à lui-même. Rappelons toutefois qu'une étude de l'envergure de cette thèse a nécessité l'évaluation de 168 bébés, soit près du double des sujets conservés pour les analyses. Ceci est sans compter les difficultés encourues lors des étapes préliminaires du présent travail de thèse. En effet, l'essai de trois systèmes d'enregistrement (Instep, Neuroscan et EGI inc.) fut nécessaire avant d'arriver à une technique permettant l'installation du bonnet d'enregistrement dans un temps et un confort adéquats.

L'étude clinique prospective et rétrospective n'a pas permis d'évaluer ces enfants avant leur épisode convulsif. En effet, afin d'infirmer ou de confirmer l'hypothèse selon laquelle nous observons à travers une réduction de la densité des hautes fréquences une conséquence de l'épisode convulsif ou, à l'inverse, une caractéristique prédisposant les enfants aux convulsions, l'évaluation pré-épisode est nécessaire. Pour ce faire, l'identification et l'évaluation de la jeune fratrie des enfants qui présentent des convulsions permettraient peut-être la définition d'un patron de réponses spécifique.

Les enfants de la présente étude devraient être suivis afin de confirmer nos observations, ce qui permettrait peut-être d'identifier un patron de réponses qui discriminerait les enfants qui développeront une épilepsie. Un tel suivi raffinerait nos observations dans l'identification des enfants à risque d'un devenir négatif sur le plan neurologique et

peut-être cognitif, en plus de dissocier l'effet additif des convulsions d'une vulnérabilité endogène.

Selon les résultats de notre étude, ce suivi devrait dépasser les deux ans post épisode. Nos échantillons sont beaucoup trop petits pour établir un profil cognitif et comportemental chez ces enfants. Cependant, nous avons noté des faiblesses relatives aux échelles de raisonnement verbal et de mémoire à court terme chez 3 enfants évalués 2 ans post épisode sur 6, à l'échelle intellectuelle Stanford Binet. Notre étude permet de soupçonner que certaines particularités de ces enfants pourraient être observées sur le plan comportemental et cognitif, dans des contextes sociaux et scolaires.

#### **4. Avenues futures**

L'épilepsie demeure une maladie préoccupante pour un enfant en développement, dont les conséquences néfastes sur le développement pourraient être considérables. La plasticité, généralement considérée comme un atout de l'enfant, pourrait également le rendre vulnérable. Un des défis des neurosciences est de comprendre les mécanismes de l'installation normale et pathologique des réseaux neuronaux. L'utilisation de la tractographie (« diffused tensor MRI »), une méthode greffée à l'imagerie par résonance magnétique qui permet d'identifier les circuits cérébraux, serait toute indiquée pour étudier l'épilepsie dans un cerveau en développement. En effet, nous soupçonnons chez l'adulte que l'activité anormale des zones épileptiques puisse contaminer à distance le fonctionnement des réseaux sains, en affectant les connexions entre les régions. Ce phénomène serait d'autant plus délétère dans un cerveau en développement où l'installation des réseaux est modulable, fragile et où le développement des fonctions cognitives est en ébullition.

Un prolongement de la présente étude serait de confronter nos résultats chez les enfants ayant présenté des CFs prolongées à l'aide d'une étude rétrospective d'enfants ayant développé une épilepsie avec et sans CFs à l'histoire, ainsi que des enfants sains n'ayant que des CFs prolongées à l'histoire. L'analyse temps/fréquence serait pertinente dans un paradigme qui inclurait la mesure de l'EEG spontané, la réponse à une stimulation

perceptive et la réponse à une tâche plus cognitive. En effet, l'évaluation cognitive en électrophysiologie permettrait peut-être de stresser les réseaux neuronaux et de dévoiler les déviations des enfants ayant présenté une CF comparativement aux enfants sains dans le traitement de l'information.

Enfin, afin de confronter le rationnel que nous avons exposé pour expliquer la réduction des hautes fréquences chez nos enfants ayant présenté une CF prolongée, un marqueur de l'activité des neurotransmetteurs est nécessaire. Dans ce contexte, l'utilisation de la spectroscopie à haute résolution constituerait la méthode toute indiquée pour vérifier notre hypothèse d'un dérèglement du système GABAergique chez les enfants ayant présenté des CF prolongées.

## **5. Conclusion**

En conclusion, la présente thèse a permis d'ouvrir une fenêtre sur le développement cérébral fonctionnel depuis les premières semaines jusqu'à l'âge adulte. Elle a permis d'identifier, par une technique non invasive, des marqueurs du développement visuel normal qui permettent maintenant l'étude de l'anormalité. Cette étude est, à notre connaissance, l'unique étude de cette ampleur sur le développement visuel, ayant couvert une telle étendue d'âge et une telle diversité d'analyses. De plus, la présente thèse a permis d'identifier un patron d'activité spectrale altéré et présent jusqu'à deux ans post CF prolongées. Nos résultats soulèvent la pertinence de suivre ces enfants sur les plans médicaux, cognitifs et comportementaux, particulièrement pour les années suivantes l'épisode, et ce, même en l'absence de récurrence.

Par dessus tout, cette thèse permet de soulever des questions et de suggérer des études subséquentes. Les premières années de vie constituent sans doute la période la plus complexe et la plus effervescente pour le développement du cerveau. Le développement devrait être considéré comme un processus global dans lequel une insulte endogène ou exogène peut déclencher une réaction en chaîne et provoquer des conséquences à distance. Les éléments fournis par ces travaux, liés à l'analyse de processus sensoriels primaires, laissent présager que l'application de techniques similaires dans le domaine

cognitif permettra à très court terme de diagnostiquer des perturbations cérébrales potentielles et à plus long terme d'intervenir précocement auprès des enfants présentant de telles anomalies afin de leur assurer un « devenir normalisé ».

## Reference List

Aamodt, S. M. & Constantine-Paton, M. (1999). The role of neural activity in synaptic development and its implications for adult brain function. *Adv.Neurol.*, 79, 133-144.

Adams DR & Victor M (1993). *Principles of Neurology*. (Fifth edition ed.) New York: McGraw-Hill, inc. Health Professions Division.

Aicardi, J. (1994). Syndromic classification in the management of childhood epilepsy. *J.Child Neurol.*, 9 Suppl 2, 14-18.

Aicardi, J. & Chevrie, J. J. (1983). Consequences of status epilepticus in infants and children. *Adv.Neurol.*, 34, 115-125.

al Eissa, Y. A. (1995). Febrile seizures: rate and risk factors of recurrence. *J.Child Neurol.*, 10, 315-319.

al Eissa, Y. A., al Omair, A. O., al Herbish, A. S., al Jarallah, A. A., & Familusi, J. B. (1992). Antecedents and outcome of simple and complex febrile convulsions among Saudi children. *Dev.Med.Child Neurol.*, 34, 1085-1090.

Aldenkamp, A. P., Weber, B., Overweg-Plandsoen, W. C., Reijs, R., & van Mil, S. (2005). Educational underachievement in children with epilepsy: a model to predict the effects of epilepsy on educational achievement. *J.Child Neurol.*, 20, 175-180.

Allison, T., Hume, A. L., Wood, C. C., & Goff, W. R. (1984). Developmental and aging changes in somatosensory, auditory and visual evoked potentials.

*Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 58, 14-24.

Aminoff, M. J. & Simon, R. P. (1980). Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am.J.Med.*, 69, 657-666.

Andrew, C. & Pfurtscheller, G. (1995). Event-related coherence during finger movement: a pilot study. *Biomed.Tech.(Berl)*, 40, 326-332.

Aradi, I., Santhakumar, V., Chen, K., & Soltesz, I. (2002). Postsynaptic effects of GABAergic synaptic diversity: regulation of neuronal excitability by changes in IPSC variance. *Neuropharmacology*, 43, 511-522.

Arenander AT & de Vellis J (1989). Development. In Seigel G, Albers RW, Agranoff BW, & Molinoff P (Eds.), *Neurochemistry: Molecular, Cellular and Med. Aspects*. (4th ed., pp. 479-506). Raven Press.

Artola, A. & Singer, W. (1987). Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex. *Nature*, 330, 649-652.

Arzimanoglou A, Renzo G, & Aicardi J (2004). *Aicardi's Epilepsy in Children*. (Third Edition ed.) Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

Bara-Jimenez, W., Catalan, M. J., Hallett, M., & Gerloff, C. (1998). Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann.Neurol.*, 44, 828-831.

Barkovich, A. J., Lyon, G., & Evrard, P. (1992). Formation, maturation, and disorders of white matter. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, 13, 447-461.

Barkley, R.A (1998). Attention-Deficit Hyperactivity disorder. New York/London: Guilford Press;



Barone, P., Dehay, C., Berland, M., Bullier, J., & Kennedy, H. (1995). Developmental remodeling of primate visual cortical pathways. *Cereb. Cortex*, 5, 22-38.

Bayley, N. (1993). *Bayley Scale of Infant Development. Second Edition*. San Antonio: The psychological corporation. Harcourt Brace and Company.

Bazhenov, M., Timofeev, I., Steriade, M., & Sejnowski, T. J. (2002). Model of thalamocortical slow-wave sleep oscillations and transitions to activated States. *J.Neurosci.*, 22, 8691-8704.

Bekenstein, J. W. & Lothman, E. W. (1993). Dormancy of inhibitory interneurons in a model of temporal lobe epilepsy. *Science*, 259, 97-100.

Berg, A. T. & Shinnar, S. (1996). Complex febrile seizures. *Epilepsia*, 37, 126-133.

Berghuis, P., Dobszay, M. B., Sousa, K. M., Schulte, G., Mager, P. P., Hartig, W. et al. (2004). Brain-derived neurotrophic factor controls functional differentiation and microcircuit formation of selectively isolated fast-spiking GABAergic interneurons. *Eur.J.Neurosci.*, 20, 1290-1306.

Bertrand, O. & Tallon-Baudry, C. (2000). Oscillatory gamma activity in humans: possible role for object representation. *Int.J.Psychophysiol.*, 38, 211-223.

Bessiso, M. S., Elsaid, M. F., Almula, N. A., Kadomi, N. K., Zeidan, S. H., Azzam, S. B. et al. (2001). Recurrence risk after a first febrile convulsion. *Saudi Med.J.*, 22, 254-258.

Birca, A., Guy, N., Fortier, I., Cossette, P., Lortie, A., & Carmant, L. (2005). Genetic influence on the clinical characteristics and outcome of febrile seizures-a retrospective study. *Eur.J.Paediatr.Neurol.*

Bourgeois J-P (2001). Synaptogenesis in the Neocortex of the Newborn: The Ultimate Frontier for Individuation? In Charles A. Nelson & Monica Luciana (Eds.), *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience* (pp. 23-34). MIT Press.

Bourgeois, J. P. (1997). Synaptogenesis, heterochrony and epigenesis in the mammalian neocortex. *Acta Paediatr. Suppl*, 422, 27-33.

Bourgeois, J. P., Goldman-Rakic, P. S., & Rakic, P. (1994a). Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cereb. Cortex*, 4, 78-96.

Bourgeois, J. P., Goldman-Rakic, P. S., & Rakic, P. (1994b). Synaptogenesis in the prefrontal cortex of rhesus monkeys. *Cereb. Cortex*, 4, 78-96.

Bourgeois, J. P. & Rakic, P. (1996). Synaptogenesis in the occipital cortex of macaque monkey devoid of retinal input from early embryonic stages. *Eur. J. Neurosci.*, 8, 942-950.

Brandt, M. E., Jansen, B. H., & Carbonari, J. P. (1991). Pre-stimulus spectral EEG patterns and the visual evoked response. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 80, 16-20.

Brizzolara D, Brovedani P, Casalini C, & Guerrini R (2001). Neuropsychological outcome following prolonged febrile seizures associated with hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy in children. In Jambaque I, Lassonde M, & Dulac O (Eds.), *Neuropsychology of Childhood Epilepsy* (pp. 121-131). New York: Plenum Press.

Brusa, A., Jones, S. J., & Plant, G. T. (2001). Long-term remyelination after optic neuritis: A 2-year visual evoked potential and psychophysical serial study. *Brain*, 124, 468-479.

- Buhl, E. H., Otis, T. S., & Mody, I. (1996). Zinc-induced collapse of augmented inhibition by GABA in a temporal lobe epilepsy model. *Science*, *271*, 369-373.
- Carmignoto, G. & Vicini, S. (1992). Activity-dependent decrease in NMDA receptor responses during development of the visual cortex. *Science*, *258*, 1007-1011.
- Cendes, F. (2004). Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr.Opin.Neurol.*, *17*, 161-164.
- Chang, Y. C., Guo, N. W., Huang, C. C., Wang, S. T., & Tsai, J. J. (2000). Neurocognitive attention and behavior outcome of school-age children with a history of febrile convulsions: a population study. *Epilepsia*, *41*, 412-420.
- Changeux, J. P. & Danchin, A. (1976). Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature*, *264*, 705-712.
- Chen, K., Baram, T. Z., & Soltesz, I. (1999). Febrile seizures in the developing brain result in persistent modification of neuronal excitability in limbic circuits. *Nat.Med.*, *5*, 888-894.
- Cherubini, E., Gaiarsa, J. L., & Ben Ari, Y. (1991). GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. *Trends Neurosci.*, *14*, 515-519.
- Chiron, C. (1994). *Maturation cérébrale et Epilepsie. Apports de la mesure d débit sanguin apr SPECT (tomographie monophotonique) à la connaissance du développement cérébral chez le nourrisson normal et chez le nourrisson épileptique.* Université de Paris 6.

- Chiron, C., Jambaque, I., Nabbout, R., Lounes, R., Syrota, A., & Dulac, O. (1997). The right brain hemisphere is dominant in human infants. *Brain*, *120* (Pt 6), 1057-1065.
- Chugani, D. C., Muzik, O., Juhasz, C., Janisse, J. J., Ager, J., & Chugani, H. T. (2001). Postnatal maturation of human GABAA receptors measured with positron emission tomography. *Ann.Neurol.*, *49*, 618-626.
- Chugani, H. T. (1998). A critical period of brain development: studies of cerebral glucose utilization with PET. *Prev.Med.*, *27*, 184-188.
- Chugani, H. T. & Phelps, M. E. (1986). Maturation changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science*, *231*, 840-843.
- Chugani, H. T., Phelps, M. E., & Mazziotta, J. C. (1987). Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann.Neurol.*, *22*, 487-497.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001). Age and sex effects in the EEG: development of the normal child. *Clin.Neuropsychiol.*, *112*, 806-814.
- Collingridge, G. L., Kehl, S. J., Loo, R., & McLennan, H. (1983). Effects of kainic and other amino acids on synaptic excitation in rat hippocampal slices: 1. Extracellular analysis. *Exp.Brain Res.*, *52*, 170-178.
- Colonnese, M. T. & Constantine-Paton, M. (2001). Chronic NMDA receptor blockade from birth increases the sprouting capacity of ipsilateral retinocollicular axons without disrupting their early segregation. *J.Neurosci.*, *21*, 1557-1568.
- Coulter, D. A. & DeLorenzo, R. J. (1999). Basic mechanisms of status epilepticus. *Adv.Neurol.*, *79*, 725-733.

Courchesne, E. (1977). Event-related brain potentials: comparison between children and adults. *Science*, *197*, 589-592.

Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B. et al. (2000). Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, *216*, 672-682.

Cowan WM (1979). The development of the brain. *Sci Am*, *241*.

Cowan, W. M., Fawcett, J. W., O'Leary, D. D., & Stanfield, B. B. (1984). Regressive events in neurogenesis. *Science*, *225*, 1258-1265.

Crabtree, J. W., Chow, K. L., Ostrach, L. H., & Baumbach, H. D. (1981). Development of receptive field properties in the visual cortex of rabbits subjected to early epileptiform cortical discharges. *Brain Res.*, *227*, 269-281.

Crognale, M. A. (2002). Development, maturation, and aging of chromatic visual pathways: VEP results. *J. Vis.*, *2*, 438-450.

Crognale, M. A., Kelly, J. P., Chang, S., Weiss, A. H., & Teller, D. Y. (1997). Development of pattern visual evoked potentials: longitudinal measurements in human infants. *Optom. Vis. Sci.*, *74*, 808-815.

Crognale, M. A., Page, J. W., & Fuhrel, A. (2001). Aging of the chromatic onset visual evoked potential. *Optom. Vis. Sci.*, *78*, 442-446.

Csibra, G., Davis, G., Spratling, M. W., & Johnson, M. H. (2000). Gamma oscillations and object processing in the infant brain. *Science*, *290*, 1582-1585.

da Silva, A. V., Regondi, M. C., Cavalheiro, E. A., & Spreafico, R. (2005). Disruption of Cortical Development as a Consequence of Repetitive Pilocarpine-induced Status Epilepticus in Rats. *Epilepsia*, *46 Suppl 5*, 22-30.

Dammerman, R. S., Flint, A. C., Noctor, S., & Kriegstein, A. R. (2000). An excitatory GABAergic plexus in developing neocortical layer 1. *J.Neurophysiol.*, *84*, 428-434.

De Carli, F., Narici, L., Canovaro, P., Carozzo, S., Agazzi, E., & Sannita, W. G. (2001). Stimulus- and frequency-specific oscillatory mass responses to visual stimulation in man. *Clin.Electroencephalogr.*, *32*, 145-151.

Dobkins, K. R., Anderson, C. M., & Lia, B. (1999). Infant temporal contrast sensitivity functions (tCSFs) mature earlier for luminance than for chromatic stimuli: evidence for precocious magnocellular development? *Vision Res.*, *39*, 3223-3239.

Doherty, J. & Dingledine, R. (2001). Reduced excitatory drive onto interneurons in the dentate gyrus after status epilepticus. *J.Neurosci.*, *21*, 2048-2057.

Dulac O (2001). Mechanisms, Classification and Management of Seizures and Epilepsies. In Jambaque I, Lassonde M, & Dulac O (Eds.), *Neuropsychology of Childhood Epilepsy* (pp. 1-13). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Dunwiddie, T. V. (1981). Age-related differences in the in vitro rat hippocampus. Development of inhibition and the effects of hypoxia. *Dev.Neurosci.*, *4*, 165-175.

Dyck, R. H. & Cynader, M. S. (1993). Autoradiographic localization of serotonin receptor subtypes in cat visual cortex: transient regional, laminar, and columnar distributions during postnatal development. *J.Neurosci.*, *13*, 4316-4338.

- Eggermont, J. J. (1988). On the rate of maturation of sensory evoked potentials. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 70, 293-305.
- Ellemberg, D., Hammarrenger, B., Lepore, F., Roy, M. S., & Guillemot, J. P. (2001). Contrast dependency of VEPs as a function of spatial frequency: the parvocellular and magnocellular contributions to human VEPs. *Spat. Vis.*, 15, 99-111.
- Emerson, R. G. (1998). Evoked potentials in clinical trials for multiple sclerosis. *J.Clin.Neurophysiol.*, 15, 109-116.
- Fell, J., Klaver, P., Elger, C. E., & Fernandez, G. (2002). The interaction of rhinal cortex and hippocampus in human declarative memory formation. *Rev.Neurosci.*, 13, 299-312.
- Fisch, B. J. (2000). *Fisch and Spehlmann's Third revised and enlarged edition EEG Primer, Basic Principles of Digital and Analog EEG*. Elsevier.
- Fitzgibbon, S. P., Pope, K. J., Mackenzie, L., Clark, C. R., & Willoughby, J. O. (2004). Cognitive tasks augment gamma EEG power. *Clin.Neurophysiol.*, 115, 1802-1809.
- Ford, M. R., Goethe, J. W., & Dekker, D. K. (1986). EEG coherence and power in the discrimination of psychiatric disorders and medication effects. *Biol.Psychiatry*, 21, 1175-1188.
- Frantzen, E., Lennox-Buchthal, M., & Nygaard, A. (1968). Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 24, 197-212.
- Friedman, L. K., Sperber, E. F., Moshe, S. L., Bennett, M. V., & Zukin, R. S. (1997). Developmental regulation of glutamate and GABA(A) receptor gene expression in rat hippocampus following kainate-induced status epilepticus. *Dev.Neurosci.*, 19, 529-542.

Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E., & Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*, *291*, 1560-1563.

Gail, A., Brinksmeyer, H. J., & Eckhorn, R. (2004). Perception-related modulations of local field potential power and coherence in primary visual cortex of awake monkey during binocular rivalry. *Cereb.Cortex*, *14*, 300-313.

Gasser, T., Jennen-Steinmetz, C., Sroka, L., Verleger, R., & Mocks, J. (1988). Development of the EEG of school-age children and adolescents. II. Topography. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *69*, 100-109.

Gasser, T., Lucadou-Muller, I., Verleger, R., & Bacher, P. (1983). Correlating EEG and IQ: a new look at an old problem using computerized EEG parameters. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *55*, 493-504.

Gasser, T., Mocks, J., & Bacher, P. (1983). Topographic factor analysis of the EEG with applications to development and to mental retardation. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *55*, 445-463.

Gasser, T., Verleger, R., Bacher, P., & Sroka, L. (1988b). Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *69*, 91-99.

Gasser, T., Verleger, R., Bacher, P., & Sroka, L. (1988a). Development of the EEG of school-age children and adolescents. I. Analysis of band power. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *69*, 91-99.



Gibson, J. R., Beierlein, M., & Connors, B. W. (2005). Functional properties of electrical synapses between inhibitory interneurons of neocortical layer 4. *J.Neurophysiol.*, *93*, 467-480.

Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, *1021*, 77-85.

Giedd, J. N., Snell, J. W., Lange, N., Rajapakse, J. C., Casey, B. J., Kozuch, P. L. et al. (1996). Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4-18. *Cereb.Cortex*, *6*, 551-560.

Givre, S. J., Arezzo, J. C., & Schroeder, C. E. (1995). Effects of wavelength on the timing and laminar distribution of illuminance-evoked activity in macaque V1. *Vis.Neurosci.*, *12*, 229-239.

Gloor P (1991). Mesial temporal sclerosis: histological background and an overview from a modern perspective. In Luders HO (Ed.), (pp. 689-703). New York: Raven Press.

Goda, Y. & Davis, G. W. (2003). Mechanisms of synapse assembly and disassembly. *Neuron*, *40*, 243-264.

Goodman, C. S. & Shatz, C. J. (1993). Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. *Cell*, *72 Suppl*, 77-98.

Gorski, J. A., Zeiler, S. R., Tamowski, S., & Jones, K. R. (2003). Brain-derived neurotrophic factor is required for the maintenance of cortical dendrites. *J.Neurosci.*, *23*, 6856-6865.

- Goto, Y., Taniwaki, T., Kinukawa, N., & Tobimatsu, S. (2004). Interhemispheric functional synchronization at the first step of visual information processing in humans. *Clin. Neurophysiol.*, *115*, 1409-1416.
- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, *55*, 468-484.
- Gressens, P. & Evrard, P. (1993). The glial fascicle: an ontogenic and phylogenic unit guiding, supplying and distributing mammalian cortical neurons. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, *76*, 272-277.
- Greuel, J. M., Luhmann, H. J., & Singer, W. (1988). Pharmacological induction of use-dependent receptive field modifications in the visual cortex. *Science*, *242*, 74-77.
- Grigonis, A. M. & Murphy, E. H. (1994). The effects of epileptic cortical activity on the development of callosal projections. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, *77*, 251-255.
- Grillon, C. & Buchsbaum, M. S. (1986). Computed EEG topography of response to visual and auditory stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, *63*, 42-53.
- Gu, Q. (2002). Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*, *111*, 815-835.
- Hamer, H. M., Wyllie, E., Luders, H. O., Kotagal, P., & Acharya, J. (1999). Symptomatology of epileptic seizures in the first three years of life. *Epilepsia*, *40*, 837-844.

Hammarrenger, B., Lepore, F., Lippe, S., Labrosse, M., Guillemot, J. P., & Roy, M. S. (2003). Magnocellular and parvocellular developmental course in infants during the first year of life. *Doc.Ophthalmol.*, *107*, 225-233.

Hata, Y. & Stryker, M. P. (1994). Control of thalamocortical afferent rearrangement by postsynaptic activity in developing visual cortex. *Science*, *265*, 1732-1735.

Hebb, D. O. (1949). *The organisation of behavior*. New-York: Wiley.

Hesdorffer, DC, Ludvigsson, PL, Olafsson, E, Gudmundsson, G, Kjartansson, O, Jauser, WA. (2004) ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry*, *61*, 731-736.

Henkin, Y., Sadeh, M., Kivity, S., Shabtai, E., Kishon-Rabin, L., & Gadot, N. (2005). Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev.Med.Child Neurol.*, *47*, 126-132.

Herlenius, E. & Lagercrantz, H. (2001). Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Hum.Dev.*, *65*, 21-37.

Hertz-Pannier, L., Chiron, C., Jambaque, I., Renaux-Kieffer, V., Van de Moortele, P. F., Delalande, O. et al. (2002). Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain*, *125*, 361-372.

Hillyard, S. A. & Munte, T. F. (1984). Selective attention to color and location: an analysis with event-related brain potentials. *Percept.Psychophys.*, *36*, 185-198.

Hirose, S., Mohny, R. P., Okada, M., Kaneko, S., & Mitsudome, A. (2003a). The genetics of febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Brain Dev.*, *25*, 304-312.

- Hirose, S., Mohny, R. P., Okada, M., Kaneko, S., & Mitsudome, A. (2003b). The genetics of febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Brain Dev.*, *25*, 304-312.
- Hommet, C, Sauerwein HC, De Toffol B, Lassonde, M (2006). Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosc and Biobehav Rev*, *30*, 85-96.
- Hubel, D. H. & Livingstone, M. S. (1990). Color and contrast sensitivity in the lateral geniculate body and primary visual cortex of the macaque monkey. *J.Neurosci.*, *10*, 2223-2237.
- Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J.Physiol*, *206*, 419-436.
- Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. (1972). Laminar and columnar distribution of geniculocortical fibers in the macaque monkey. *J.Comp Neurol.*, *146*, 421-450.
- Hubel, D. H., Wiesel, T. N., & LeVay, S. (1977). Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, *278*, 377-409.
- Hupe, J. M., James, A. C., Girard, P., & Bullier, J. (2001). Response modulations by static texture surround in area V1 of the macaque monkey do not depend on feedback connections from V2. *J.Neurophysiol.*, *85*, 146-163.
- Huppi, P. S., Warfield, S., Kikinis, R., Barnes, P. D., Zientara, G. P., Jolesz, F. A. et al. (1998). Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann.Neurol.*, *43*, 224-235.

- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res.*, 163, 195-205.
- Huttenlocher, P. R. (1990). Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 28, 517-527.
- Huttenlocher, P. R. & Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J.Comp Neurol.*, 387, 167-178.
- Huttenlocher, P. R. & de Court (1987). The development of synapses in striate cortex of man. *Hum.Neurobiol.*, 6, 1-9.
- Huttenlocher, P. R., de Court, Garey, L. J., & Van der, L. H. (1982). Synaptogenesis in human visual cortex--evidence for synapse elimination during normal development. *Neurosci.Lett.*, 33, 247-252.
- Jensen, F. E. (1999). Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: experimental models. *Epilepsia*, 40 Suppl 1, S51-S58.
- Jervis, B. W., Nichols, M. J., Johnson, T. E., Allen, E., & Hudson, N. R. (1983). A fundamental investigation of the composition of auditory evoked potentials. *IEEE Trans.Biomed.Eng.* 30, 43-50.
- Johnson HM, Mareschal D, & Csibra G (2001). The Functional Development and Integration of the Dorsal and Ventral Visual Pathways: A Neurocomputational Approach. In Charles A.Nelson & Monica Luciana (Eds.), *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience* MIT Press.

Johnston, M. V. (1996). Developmental aspects of epileptogenesis. *Epilepsia*, 37 Suppl 1, S2-S9.

Johnston, M. V. (2003). Injury and plasticity in the developing brain. *Exp.Neurol.*, 184 Suppl 1, S37-S41.

Johnston, M. V. (2004). Clinical disorders of brain plasticity. *Brain Dev.*, 26, 73-80.

Katada, A., Ozaki, H., Suzuki, H., & Suhara, K. (1981). Developmental characteristics of normal and mentally retarded children's EEGs. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 52, 192-201.

Keller-Peck, C. R., Walsh, M. K., Gan, W. B., Feng, G., Sanes, J. R., & Lichtman, J. W. (2001). Asynchronous synapse elimination in neonatal motor units: studies using GFP transgenic mice. *Neuron*, 31, 381-394.

Kennedy, H., Bullier, J., & Dehay, C. (1985). Cytochrome oxidase activity in the striate cortex and lateral geniculate nucleus of the newborn and adult macaque monkey. *Exp.Brain Res.*, 61, 204-209.

Kinney, H. C., Karthigasan, J., Borenshteyn, N. I., Flax, J. D., & Kirschner, D. A. (1994). Myelination in the developing human brain: biochemical correlates. *Neurochem.Res.*, 19, 983-996.

Kleinschmidt, A., Bear, M. F., & Singer, W. (1987). Blockade of "NMDA" receptors disrupts experience-dependent plasticity of kitten striate cortex. *Science*, 238, 355-358.

- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Russegger, H., Pachinger, T., & Schwaiger, J. (1998). Induced alpha band power changes in the human EEG and attention. *Neurosci.Lett.*, *244*, 73-76.
- Knudsen, F. U. (2000). Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia*, *41*, 2-9.
- Knyazeva, M. G., Kiper, D. C., Vildavski, V. Y., Despland, P. A., Maeder-Ingvar, M., & Innocenti, G. M. (1999). Visual stimulus-dependent changes in interhemispheric EEG coherence in humans. *J.Neurophysiol.*, *82*, 3095-3107.
- Kolev, V., Basar-Eroglu, C., Aksu, F., & Basar, E. (1994). EEG rhythmicities evoked by visual stimuli in three-year-old children. *Int.J.Neurosci.*, *75*, 257-270.
- Kos-Pietro, S., Towle, V. L., Cakmur, R., & Spire, J. P. (1997). Maturation of human visual evoked potentials: 27 weeks conceptional age to 2 years. *Neuropediatrics*, *28*, 318-323.
- Kriegstein, A. R., Owens, D. F., & Avoli, M. (1999). Ontogeny of channels, transmitters and epileptogenesis. *Adv.Neurol.*, *79*, 145-159.
- Kuturec M, Emoto SE, & Sofijanov N (1992). *Clin Pediatr Phila*, *36*, 31-36.
- Lagercrantz, H. & Ringstedt, T. (2001). Organization of the neuronal circuits in the central nervous system during development. *Acta Paediatr.*, *90*, 707-715.
- LaMantia, A. S. & Rakic, P. (1990). Axon overproduction and elimination in the corpus callosum of the developing rhesus monkey. *J.Neurosci.*, *10*, 2156-2175.

- Lassonde, M., Sauerwein, H., Chicoine, A. J., & Geoffroy, G. (1991). Absence of disconnexion syndrome in callosal agenesis and early callosotomy: brain reorganization or lack of structural specificity during ontogeny? *Neuropsychologia*, *29*, 481-495.
- Le Roc'h, K., Rancurel, G., Poitrenaud, J., Bourgin, P., & Sebban, C. (1993). [Verbal fluency and EEG coherence in Alzheimer's disease]. *Neurophysiol.Clin.*, *23*, 422-433.
- Lepore F & Guillemot J-P (2001). Development of Sensory systems in Animals. In Jambaque I, Lassonde M, & Dulac O (Eds.), *Neuropsychology of Childhood Epilepsy* (pp. 61-75). New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Levav, M., Mirsky, A. F., Herault, J., Xiong, L., Amir, N., & Andermann, E. (2002). Familial association of neuropsychological traits in patients with generalized and partial seizure disorders. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, *24*, 311-326.
- Liang, H., Bressler, S. L., Ding, M., Truccolo, W. A., & Nakamura, R. (2002). Synchronized activity in prefrontal cortex during anticipation of visuomotor processing. *Neuroreport*, *13*, 2011-2015.
- Lippé S & Lassonde M (2002). Épilepsie chez l'enfant. *Revue Québécoise de Psychologie*, *23*, 131-139.
- Lippé S, Sauerwein C, & Lassonde M (2004). Neuropsychologie de l'enfant épileptique. In Nolin P & Laurent J-P (Eds.), *Neuropsychologie Cognition et développement de l'enfant* (pp. 135-161). Québec: Presse de l'Université du Québec.
- Lippe, S. & Lassonde, M. (2004). [Neuropsychological profile of intractable partial epilepsies]. *Rev.Neurol.(Paris)*, *160 Spec No 1*, 5S144-5S153.



- Liu, Z., Nagao, T., Desjardins, G. C., Gloor, P., & Avoli, M. (1994). Quantitative evaluation of neuronal loss in the dorsal hippocampus in rats with long-term pilocarpine seizures. *Epilepsy Res.*, *17*, 237-247.
- Livingstone, M. & Hubel, D. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*, *240*, 740-749.
- Locatelli, T., Cursi, M., Liberati, D., Franceschi, M., & Comi, G. (1998). EEG coherence in Alzheimer's disease. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *106*, 229-237.
- Lossin, C., Wang, D. W., Rhodes, T. H., Vanoye, C. G., & George, A. L., Jr. (2002). Molecular basis of an inherited epilepsy. *Neuron*, *34*, 877-884.
- Lowenstein, D. H. (1999). Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia*, *40 Suppl 1*, S3-S8.
- Lytton, W. W., Destexhe, A., & Sejnowski, T. J. (1996). Control of slow oscillations in the thalamocortical neuron: a computer model. *Neuroscience*, *70*, 673-684.
- MacDonald, R. L. & Kapur, J. (1999). Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia*, *40 Suppl 1*, S9-20.
- Maex, R. & De Schutter, E. (2003). Resonant synchronization in heterogeneous networks of inhibitory neurons. *J.Neurosci.*, *23*, 10503-10514.
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J., & Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends Cogn Sci.*, *8*, 204-210.
- Makeig, S., Westerfield, M., Jung, T. P., Enghoff, S., Townsend, J., Courchesne, E. et al. (2002). Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science*, *295*, 690-694.

Marin-Padilla, M. (1970). Prenatal and early postnatal ontogenesis of the human motor cortex: a golgi study. I. The sequential development of the cortical layers. *Brain Res.*, *23*, 167-183.

Marshall, P. J., Bar-Haim, Y., & Fox, N. A. (2002). Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clin.Neurophysiol.*, *113*, 1199-1208.

Martinovic, Z., Jovanovic, V., & Ristanovic, D. (1998). EEG power spectra of normal preadolescent twins. Gender differences of quantitative EEG maturation. *Neurophysiol.Clin.*, *28*, 231-248.

Mast, J. & Victor, J. D. (1991). Fluctuations of steady-state VEPs: interaction of driven evoked potentials and the EEG. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *78*, 389-401.

Mathern, G. W., Pretorius, J. K., Leite, J. P., Kornblum, H. I., Mendoza, D., Lozada, A. et al. (1998). Hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels and subunit immunoreactivity in human temporal lobe epilepsy patients and a rodent model of chronic mesial limbic epilepsy. *Epilepsy Res.*, *32*, 154-171.

Matousek, M. & Petersen, I. (1973). Automatic evaluation of EEG background activity by means of age-dependent EEG quotients. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *35*, 603-612.

Matthis, P., Scheffner, D., Benninger, C., Lipinski, C., & Stolzis, L. (1980). Changes in the background activity of the electroencephalogram according to age. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *49*, 626-635.

- Maytal, J., Shinnar, S., Moshe, S. L., & Alvarez, L. A. (1989). Low morbidity and mortality of status epilepticus in children. *Pediatrics*, *83*, 323-331.
- McCaughran, J. A., Manetto, C., & Schechter, N. (1982). Long-term deficits in passive avoidance responding following experimental febrile convulsions during infancy. *Behav. Brain Res.*, *5*, 73-79.
- McDonald, J. W., Garofalo, E. A., Hood, T., Sackellares, J. C., Gilman, S., McKeever, P. E. et al. (1991). Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.*, *29*, 529-541.
- McDonald, J. W. & Johnston, M. V. (1990). Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, *15*, 41-70.
- McKerral, M., Lepore, F., & Lachapelle, P. (2001). Response characteristics of the normal retino-cortical pathways as determined with simultaneous recordings of pattern visual evoked potentials and simple motor reaction times. *Vision Res.*, *41*, 1085-1090.
- Meyer, G. (1982). Short-axon neurons with two axon-like processes in the visual cortex of the cat. A Golgi study. *Brain Res.*, *232*, 455-459.
- Miles, R. & Wong, R. K. (1987). Inhibitory control of local excitatory circuits in the guinea-pig hippocampus. *J. Physiol.*, *388*, 611-629.
- Miyauchi, T., Endo, K., Yamaguchi, T., & Hagimoto, H. (1991). Computerized analysis of EEG background activity in epileptic patients. *Epilepsia*, *32*, 870-881.

Mizrahi, E. M. (1999). Acute and chronic effects of seizures in the developing brain: lessons from clinical experience. *Epilepsia*, 40 Suppl 1, S42-S50.

Mody I (1999). Synaptic plasticity in kindling. *Advances in neurology*, 79, 631-642.

Monastra, V.J, Lubar, J.F, Linden, M, VanDeusen, P., Green, G., Wing, W, et al., (1999). Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: An initial validation study. *Neuropsychology*, 13, 424-433.

Montplaisir, J., Nielsen, T., Cote, J., Boivin, D., Rouleau, I., & Lapierre, G. (1990). Interhemispheric EEG coherence before and after partial callosotomy. *Clin.Electroencephalogr.*, 21, 42-47.

Moshe, S. L. (1987). Epileptogenesis and the immature brain. *Epilepsia*, 28 Suppl 1, S3-15.

Munk, M. H., Nowak, L. G., Nelson, J. I., & Bullier, J. (1995). Structural basis of cortical synchronization. II. Effects of cortical lesions. *J.Neurophysiol.*, 74, 2401-2414.

Nakayama, J., Yamamoto, N., Hamano, K., Iwasaki, N., Ohta, M., Nakahara, S. et al. (2004). Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology*, 63, 1803-1807.

Nelson, K. B. & Ellenberg, J. H. (1976). Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N.Engl.J.Med.*, 295, 1029-1033.

Nunez, P. L. (1981). A study of origins of the time dependencies of scalp EEG: i--theoretical basis. *IEEE Trans.Biomed.Eng*, 28, 271-280.

Nunez, P. L., Silberstein, R. B., Shi, Z., Carpenter, M. R., Srinivasan, R., Tucker, D. M. et al. (1999). EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures.

*Clin. Neurophysiol.*, 110, 469-486.

Oppenheim, R. W., Prevette, D., Yin, Q. W., Collins, F., & MacDonald, J. (1991).

Control of embryonic motoneuron survival in vivo by ciliary neurotrophic factor. *Science*, 251, 1616-1618.

Owens, D. F., Boyce, L. H., Davis, M. B., & Kriegstein, A. R. (1996). Excitatory GABA responses in embryonic and neonatal cortical slices demonstrated by gramicidin

perforated-patch recordings and calcium imaging. *J. Neurosci.*, 16, 6414-6423.

Palva, J. M., Palva, S., & Kaila, K. (2005). Phase synchrony among neuronal oscillations in the human cortex. *J. Neurosci.*, 25, 3962-3972.

Paus, T., Collins, D. L., Evans, A. C., Leonard, G., Pike, B., & Zijdenbos, A. (2001).

Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies.

*Brain Res. Bull.*, 54, 255-266.

Pendleton, R. G., Rasheed, A., Roychowdhury, R., & Hillman, R. (1998). A new role for catecholamines: ontogenesis. *Trends Pharmacol. Sci.*, 19, 248-251.

Pfefferbaum, A., Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Rawles, J. M., Zipursky, R. B., & Lim, K. O. (1994). A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain

morphology from infancy to late adulthood. *Arch. Neurol.*, 51, 874-887.

- Pfurtscheller, G. & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin. Neurophysiol.*, *110*, 1842-1857.
- Pierson, M. & Snyder-Keller, A. (1994). Development of frequency-selective domains in inferior colliculus of normal and neonatally noise-exposed rats. *Brain Res.*, *636*, 55-67.
- Powell, E. M., Campbell, D. B., Stanwood, G. D., Davis, C., Noebels, J. L., & Levitt, P. (2003). Genetic disruption of cortical interneuron development causes region- and GABA cell type-specific deficits, epilepsy, and behavioral dysfunction. *J. Neurosci.*, *23*, 622-631.
- Prince, D. A. (1999). Epileptogenic neurons and circuits. *Adv. Neurol.*, *79*, 665-684.
- Pujol, J., Vendrell, P., Junque, C., Marti-Vilalta, J. L., & Capdevila, A. (1993). When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Ann. Neurol.*, *34*, 71-75.
- Rakic, P. (1971). Guidance of neurons migrating to the fetal monkey neocortex. *Brain Res.*, *33*, 471-476.
- Rakic, P. (1974). Neurons in rhesus monkey visual cortex: systematic relation between time of origin and eventual disposition. *Science*, *183*, 425-427.
- Rakic, P., Bourgeois, J. P., Eckenhoff, M. F., Zecevic, N., & Goldman-Rakic, P. S. (1986). Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science*, *232*, 232-235.

Rakic, S. & Zecevic, N. (2000). Programmed cell death in the developing human telencephalon. *Eur.J.Neurosci.*, 12, 2721-2734.

Ramakrishnan, L. & Hess, G. P. (2004). On the mechanism of a mutated and abnormally functioning gamma-aminobutyric acid (A) receptor linked to epilepsy. *Biochemistry*, 43, 7534-7540.

Regis, J. (1994). *Anatomie sulcale profonde et cartographie fonctionnelle du cortex cerebral*. Faculte de Medecine de Marseille.

Reid, S. N. & Daw, N. W. (1997). Activation of metabotropic glutamate receptors has different effects in different layers of cat visual cortex. *Vis.Neurosci.*, 14, 83-88.

Roy, M. S., Barsoum-Homsy, M., Orquin, J., & Benoit, J. (1995). Maturation of binocular pattern visual evoked potentials in normal full-term and preterm infants from 1 to 6 months of age. *Pediatr.Res.*, 37, 140-144.

Sagar, H. J. & Oxbury, J. M. (1987). Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann.Neurol.*, 22, 334-340.

Salinsky, M. C., Binder, L. M., Oken, B. S., Storzbach, D., Aron, C. R., & Dodrill, C. B. (2002). Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia*, 43, 482-490.

Sampaio RC & Truwit CL (2001). Myelination in the Developing Human Brain. In Charles A.Nelson & Monica Luciana (Eds.), *Handbook of Developmental Cognitive Neuroscience* (pp. 35). MIT Press.

Sanchez, R. M. & Jensen, F. E. (2001). Maturation aspects of epilepsy mechanisms and consequences for the immature brain. *Epilepsia*, 42, 577-585.

Sanes, J. R. & Lichtman, J. W. (1999). Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu.Rev.Neurosci.*, 22, 389-442.

Sannita, W. G., Bandini, F., Beelke, M., De Carli, F., Carozzo, S., Gesino, D. et al. (2001). Time dynamics of stimulus- and event-related gamma band activity: contrast-VEPs and the visual P300 in man. *Clin.Neurophysiol.*, 112, 2241-2249.

Sannita, W. G., Lopez, L., Piras, C., & Di Bon, G. (1995). Scalp-recorded oscillatory potentials evoked by transient pattern-reversal visual stimulation in man. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 96, 206-218.

Sapir, D., Leitner, Y., Harel, S., & Kramer, U. (2000). Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain Dev.*, 22, 484-486.

Scheffer, I. E. & Berkovic, S. F. (1997). Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*, 120 (Pt 3), 479-490.

Scherg, M. & Picton, T. W. (1991). Separation and identification of event-related potential components by brain electric source analysis. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.Suppl.*, 42, 24-37.

Schiller, P. H. & Malpeli, J. G. (1978). Functional specificity of lateral geniculate nucleus laminae of the rhesus monkey. *J.Neurophysiol.*, 41, 788-797.



Schneiderman, J. H. (1997). The role of long-term potentiation in persistent epileptiform burst-induced hyperexcitability following GABAA receptor blockade. *Neuroscience*, *81*, 1111-1122.

Schwob, J. E. & Price, J. L. (1984). The development of lamination of afferent fibers to the olfactory cortex in rats, with additional observations in the adult. *J.Comp Neurol.*, *223*, 203-222.

Sclar, G., Maunsell, J. H., & Lennie, P. (1990). Coding of image contrast in central visual pathways of the macaque monkey. *Vision Res.*, *30*, 1-10.

Scott, R. C., Surtees, R. A., & Neville, B. G. (1998). Status epilepticus: pathophysiology, epidemiology, and outcomes. *Arch.Dis.Child*, *79*, 73-77.

Seki, K., Nakasato, N., Fujita, S., Hatanaka, K., Kawamura, T., Kanno, A. et al. (1996). Neuromagnetic evidence that the P100 component of the pattern reversal visual evoked response originates in the bottom of the calcarine fissure. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *100*, 436-442.

Shah, A. S., Bressler, S. L., Knuth, K. H., Ding, M., Mehta, A. D., Ulbert, I. et al. (2004). Neural dynamics and the fundamental mechanisms of event-related brain potentials. *Cereb.Cortex*, *14*, 476-483

Shaw, J. C., Colter, N., & Resek, G. (1983). EEG coherence, lateral preference and schizophrenia. *Psychol.Med.*, *13*, 299-306.

- Shigeto, H., Tobimatsu, S., Yamamoto, T., Kobayashi, T., & Kato, M. (1998). Visual evoked cortical magnetic responses to checkerboard pattern reversal stimulation: a study on the neural generators of N75, P100 and N145. *J.Neurol.Sci.*, 156, 186-194.
- Shinnar, S. (1998). Prolonged febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Ann.Neurol.*, 43, 411-412.
- Shinnar, S., Pellock, J. M., Berg, A. T., O'Dell, C., Driscoll, S. M., Maytal, J. et al. (2001). Short-term outcomes of children with febrile status epilepticus. *Epilepsia*, 42, 47-53.
- Simon, D. K. & O'Leary, D. D. (1992). Development of topographic order in the mammalian retinocollicular projection. *J.Neurosci.*, 12, 1212-1232.
- Singer, W. (1999). Neurobiology. Striving for coherence. *Nature*, 397, 391, 393.
- Skrandies, W., Jedynak, A., & Kleiser, R. (1998). Scalp distribution components of brain activity evoked by visual motion stimuli. *Exp.Brain Res.*, 122, 62-70.
- Sloviter, R. S. (1991). Permanently altered hippocampal structure, excitability, and inhibition after experimental status epilepticus in the rat: the "dormant basket cell" hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, 1, 41-66.
- Sloviter, R. S. (1999). Status epilepticus-induced neuronal injury and network reorganization. *Epilepsia*, 40 Suppl 1, S34-S39.
- Spampanato, J., Aradi, I., Soltesz, I., & Goldin, A. L. (2004). Increased neuronal firing in computer simulations of sodium channel mutations that cause generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J.Neurophysiol.*, 91, 2040-2050.

Stroganova, T. A., Orekhova, E. V., & Posikera, I. N. (1999). EEG alpha rhythm in infants. *Clin.Neurophysiol.*, *110*, 997-1012.

Swann, J. W., Pierson, M. G., Smith, K. L., & Lee, C. L. (1999). Developmental neuroplasticity: roles in early life seizures and chronic epilepsy. *Adv.Neurol.*, *79*, 203-216.

Tabuchi, A. (1985). Dynamic topography of visual evoked potential in children: a study of the development of the visual system. *Jpn.J.Ophthalmol.*, *29*, 153-160.

Tallon-Baudry, C. (2003). Oscillatory synchrony and human visual cognition. *J.Physiol Paris*, *97*, 355-363.

Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., & Pernier, J. (1996). Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J.Neurosci.*, *16*, 4240-4249.

Tallon-Baudry, C., Kreiter, A., & Bertrand, O. (1999). Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Vis.Neurosci.*, *16*, 449-459.

Tamas, G., Szabadics, J., Lorincz, A., & Somogyi, P. (2004). Input and frequency-specific entrainment of postsynaptic firing by IPSPs of perisomatic or dendritic origin. *Eur.J.Neurosci.*, *20*, 2681-2690.

Tan, N. C., Mulley, J. C., & Berkovic, S. F. (2004). Genetic association studies in epilepsy: "the truth is out there". *Epilepsia*, *45*, 1429-1442.

Taylor, M. J. & McCulloch, D. L. (1992). Visual evoked potentials in infants and children. *J.Clin.Neurophysiol.*, *9*, 357-372.

- Thatcher, R. W. (1992). Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain Cogn*, 20, 24-50.
- Thatcher, R. W., Krause, P. J., & Hrybyk, M. (1986b). Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 64, 123-143.
- Thatcher, R. W., Krause, P. J., & Hrybyk, M. (1986a). Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 64, 123-143.
- Theodore, W. H., Bhatia, S., Hatta, J., Fazilat, S., DeCarli, C., Bookheimer, S. Y. et al. (1999). Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology*, 52, 132-136.
- Theodore, W. H., Kelley, K., Toczek, M. T., & Gaillard, W. D. (2004). Epilepsy duration, febrile seizures, and cerebral glucose metabolism. *Epilepsia*, 45, 276-279.
- Thorndike, R., Hagen, E., & Sattler, J. (1994). *Stanford-Binet Intelligence Scale, Fourth Edition*.
- Traub, R. D., Cunningham, M. O., Gloveli, T., LeBeau, F. E., Bibbig, A., Buhl, E. H. et al. (2003). GABA-enhanced collective behavior in neuronal axons underlies persistent gamma-frequency oscillations. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S A*, 100, 11047-11052.
- Treiman, D. M. (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, 42 Suppl 3, 8-12.
- Trinka, E., Unterrainer, J., Haberlandt, E., Luef, G., Unterberger, I., Niedermuller, U. et al. (2002). Childhood febrile convulsions--which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res.*, 50, 283-292.

Tsuneishi, S. & Casaer, P. (1997). Stepwise decrease in VEP latencies and the process of myelination in the human visual pathway. *Brain Dev.*, *19*, 547-551.

Tucker, D. M. (1993). Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, *87*, 154-163.

Tzelepi, A., Bezerianos, T., & Bodis-Wollner, I. (2000a). Functional properties of sub-bands of oscillatory brain waves to pattern visual stimulation in man. *Clin.Neurophysiol.*, *111*, 259-269.

Tzelepi, A., Bezerianos, T., & Bodis-Wollner, I. (2000b). Functional properties of sub-bands of oscillatory brain waves to pattern visual stimulation in man. *Clin.Neurophysiol.*, *111*, 259-269.

van Lier, H., Drinkenburg, W. H., van Eeten, Y. J., & Coenen, A. M. (2004). Effects of diazepam and zolpidem on EEG beta frequencies are behavior-specific in rats. *Neuropharmacology*, *47*, 163-174.

VanLandingham, K. E., Heinz, E. R., Cavazos, J. E., & Lewis, D. V. (1998). Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann.Neurol.*, *43*, 413-426.

Vanni, S., Raninen, A., Nasanen, R., Tanskanen, T., & Hyvarinen, L. (2001). Dynamics of cortical activation in a hemianopic patient. *Neuroreport*, *12*, 861-865.

Vanni, S., Warnking, J., Dojat, M., Delon-Martin, C., Bullier, J., & Segebarth, C. (2004). Sequence of pattern onset responses in the human visual areas: an fMRI constrained VEP source analysis. *Neuroimage.*, *21*, 801-817.

- Verity, C. M., Butler, N. R., & Golding, J. (1985). Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I--Prevalence and recurrence in the first five years of life. *Br.Med.J.(Clin.Res.Ed)*, 290, 1307-1310.
- Verity, C. M. & Golding, J. (1991). Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. *BMJ*, 303, 1373-1376.
- Verity, C. M., Greenwood, R., & Golding, J. (1998). Long-term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N.Engl.J.Med.*, 338, 1723-1728.
- Verity, C. M., Ross, E. M., & Golding, J. (1993). Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsions: findings of national cohort study. *BMJ*, 307, 225-228.
- Vick, R. S., Rafiq, A., Coulter, D. A., Jakoi, E. R., & DeLorenzo, R. J. (1996). GABAA alpha 2 mRNA levels are decreased following induction of spontaneous epileptiform discharges in hippocampal-entorhinal cortical slices. *Brain Res.*, 721, 111-119.
- von Stein, A., Rappelsberger, P., Sarnthein, J., & Petsche, H. (1999). Synchronization between temporal and parietal cortex during multimodal object processing in man. *Cereb.Cortex*, 9, 137-150.
- Wallace, R. H., Scheffer, I. E., Barnett, S., Richards, M., Dibbens, L., Desai, R. R. et al. (2001). Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J.Hum.Genet.*, 68, 859-865.
- Wallace, R. H., Wang, D. W., Singh, R., Scheffer, I. E., George, A. L., Jr., Phillips, H. A. et al. (1998). Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat.Genet.*, 19, 366-370.

Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, J. J., Bourien, J., & Chauvel, P. (2003). Epileptic fast intracerebral EEG activity: evidence for spatial decorrelation at seizure onset. *Brain*, *126*, 1449-1459.

Whittington, M. A. & Traub, R. D. (2003). Interneuron diversity series: inhibitory interneurons and network oscillations in vitro. *Trends Neurosci.*, *26*, 676-682.

Wiesel, T. N. (1982). Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature*, *299*, 583-591.

Willekens, H., Dumermuth, G., Duc, G., & Mieth, D. (1984). EEG spectral power and coherence analysis in healthy full-term neonates  
*6. Neuropediatrics*, *15*, 180-190.

Wong, R. K., Traub, R. D., & Miles, R. (1986). Cellular basis of neuronal synchrony in epilepsy. *Adv. Neurol.*, *44*, 583-592.

Woolsey, T. A. & Van der, L. H. (1970). The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Res.*, *17*, 205-242.

Wu, J., Javedan, S. P., Ellsworth, K., Smith, K., & Fisher, R. S. (2001). Gamma oscillation underlies hyperthermia-induced epileptiform-like spikes in immature rat hippocampal slices. *BMC. Neurosci.*, *2*, 18.

Yakovlev, P. I. & Lecours, A.-R. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In A. Minkowski (Ed.), *Regional Development of the Brain in Early Life* (pp. 3-70). Oxford: Blackwell Scientific Publications.

Yamada, H., Sadato, N., Konishi, Y., Kimura, K., Tanaka, M., Yonekura, Y. et al. (1997). A rapid brain metabolic change in infants detected by fMRI. *Neuroreport*, 8, 3775-3778.

Yamagishi, N., Callan, D. E., Goda, N., Anderson, S. J., Yoshida, Y., & Kawato, M. (2003). Attentional modulation of oscillatory activity in human visual cortex. *Neuroimage*, 20, 98-113.

Yamamoto, N. (1996). Prolonged nonepileptic twilight state with convulsive manifestations after febrile convulsions: a clinical and electroencephalographic study. *Epilepsia*, 37, 31-35.

Zaveri, H. P., Duckrow, R. B., de Lanerolle, N. C., & Spencer, S. S. (2001). Distinguishing subtypes of temporal lobe epilepsy with background hippocampal activity. *Epilepsia*, 42, 725-730.

Zhang, X. & Hood, D. C. (2004). A principal component analysis of multifocal pattern reversal VEP. *J. Vis.*, 4, 32-43.

Zufferey, P. D., Jin, F., Nakamura, H., Tettoni, L., & Innocenti, G. M. (1999). The role of pattern vision in the development of cortico-cortical connections. *Eur.J.Neurosci.*, 11, 2669-2688.



