

Université de Montréal

**Caractérisation électro-clinique des convulsions fébriles et risque
d'épilepsie**

par
Ala Podubnaia-Birca

Département de physiologie
Faculté de médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du
grade de
Ph.D. en sciences neurologiques

Juin, 2008

© Podubnaia-Birca, 2008

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

**Caractérisation électro-clinique des convulsions fébriles et risque
d'épilepsie**

présentée par :

Ala Podubnaia-Birca

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

John Francis Kalaska, président-rapporteur

Maryse Lassonde, directeur de recherche

Lionel Carmant, codirecteur

Roger Godbout, membre du jury

John Gotman, examinateur externe

Représentant du doyen de la FES

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

Environ 2-3% d'enfants avec convulsions fébriles (CF) développent une épilepsie, mais les outils cliniques existants ne permettent pas d'identifier les enfants susceptibles de développer une épilepsie post-convulsion fébrile. Des études ont mis en évidence des anomalies d'EEG quantifiée, et plus particulièrement en réponse à la stimulation lumineuse intermittente (SLI), chez des patients épileptiques. Aucune étude n'a analysé ces paramètres chez l'enfant avec CF et il importe de déterminer s'ils sont utiles pour évaluer le pronostic des CF.

Les objectifs de ce programme de recherche étaient d'identifier, d'une part, des facteurs de risque cliniques qui déterminent le développement de l'épilepsie après des CF et, d'autre part, des marqueurs électrophysiologiques quantitatifs qui différencieraient les enfants avec CF des témoins et pourraient aider à évaluer leur pronostic.

Afin de répondre à notre premier objectif, nous avons analysé les dossiers de 482 enfants avec CF, âgés de 3 mois à 6 ans. En utilisant des statistiques de survie, nous avons décrit les facteurs de risque pour développer une épilepsie partielle (antécédents prénataux, retard de développement, CF prolongées et focales) et généralisée (antécédents familiaux d'épilepsie, CF récurrentes et après l'âge de 4 ans). De plus, nous avons identifié trois phénotypes cliniques distincts ayant un pronostic différent : (i) CF simples avec des antécédents familiaux de CF et sans risque d'épilepsie ultérieure; (ii) CF récurrentes avec des antécédents familiaux d'épilepsie et un risque d'épilepsie généralisée; (iii) CF focales avec des antécédents familiaux d'épilepsie et un risque d'épilepsie partielle.

Afin de répondre à notre deuxième objectif, nous avons d'abord analysé les potentiels visuels steady-state (PEVSS) évoqués par la SLI (5, 7,5, 10 et 12,5 Hz) en fonction de l'âge. Le tracé EEG de haute densité (128 canaux) a été enregistré chez 61 enfants âgés entre 6 mois et 16 ans et 8 adultes normaux. Nous rapportons un développement topographique différent de l'alignement de phase des composantes des PEVSS de basses (5-15 Hz) et de hautes (30-50 Hz) fréquences. Ainsi, l'alignement de phase des composantes de basses fréquences augmente en fonction de l'âge seulement au niveau des régions occipitale et frontale. Par contre, les composantes de hautes fréquences augmentent au niveau de toutes les régions cérébrales.

Puis, en utilisant cette même méthodologie, nous avons investigué si les enfants avec CF présentent des anomalies des composantes gamma (50-100 Hz) des PEVSS auprès

de 12 cas de CF, 5 frères et sœurs des enfants avec CF et 15 témoins entre 6 mois et 3 ans. Nous montrons une augmentation de la magnitude et de l'alignement de phase des composantes gamma des PEVSS chez les enfants avec CF comparés au groupe témoin et à la fratrie.

Ces travaux ont permis d'identifier des phénotypes électro-cliniques d'intérêt qui différencient les enfants avec CF des enfants témoins et de leur fratrie. L'étape suivante sera de vérifier s'il y a une association entre les anomalies retrouvées, la présentation clinique et le pronostic des CF. Cela pourrait éventuellement aider à identifier les enfants à haut risque de développer une épilepsie et permettre l'institution d'un traitement neuroprotecteur précoce.

Mots-clés : facteurs de risque, épidémiologie, enfant, électroencéphalogramme, potentiels évoqués visuels steady-state, analyse EEG quantifiée, phase, oscillations, activité gamma, développement.

RÉSUMÉ EN ANGLAIS

Electro-clinical characteristics of febrile seizures and the risk of epilepsy

The incidence of epilepsy in children with febrile seizures (FS) varies from 2 to 3%, but available clinical tools do not allow the identification of those children who will later develop epilepsy. Evidences have shown quantitative EEG abnormalities, more particularly revealed by intermittent photic stimulation (IPS), in patients with epilepsy. No studies have yet examined quantitative EEG parameters in children with FS. It is not known either whether they can be relevant to the evaluation of FSs prognosis.

The objectives of this research program were to identify, first, clinical risk factors for developing epilepsy after FS and, second, to determine quantitative EEG markers that differentiate FS patients from normal controls and may aid to evaluate their prognosis.

In order to meet our first objective, we reviewed the charts of 482 children with FS, aged 3 months to 6 years. Using survival statistics, we described risk factors for developing partial (prenatal antecedents, developmental delay, prolonged and focal FS) and generalized (family history of epilepsy, recurrent FS and FS after the age of 4 years) epilepsy after FS. In addition, we identified several distinct clinical phenotypes related to the prognosis of FS: (i) simple FS with a family history of FS, not related to a subsequent epilepsy, (ii) recurrent FS with a family history of epilepsy and an increased risk of generalised epilepsy and (iii) focal FS with a family history of epilepsy and an increased risk of partial epilepsy.

In order to meet our second objective, we analyzed the steady-state visual potentials (SSVEP) evoked by IPS (5, 7.5, 10 and 12.5 Hz) as a function of age. The high density EEG (128 channels) was recorded in 61 normal children between 6 months and 16 years of age and 8 adults. We showed different topographical development of low (5-15 Hz) and high (30-50 Hz) frequency SSVEP components phase alignment. Thus, low frequency phase alignment increased with age only over the frontal and occipital regions, whereas high frequency phase alignment increased over all cerebral regions.

Then, using the same methodology, we investigated whether children with FS show abnormalities of gamma frequency SSVEP components. We show an increase of both magnitude and phase alignment of the gamma frequency SSVEP components in 12 FS patients compared to 5 siblings of FS patients and 15 control children between 6 and 36 months of age.

This study has identified distinct electro-clinical phenotypes that differentiate FS patients from the group of siblings and controls. Future studies should investigate whether detected abnormalities are associated with the clinical presentation of FS and their prognosis. This could help identify children with FSs who will later develop epilepsy and would eventually allow the institution of an early neuroprotective treatment.

Key-words: risk factors, epidemiology, genetics, child, electroencephalography, steady-state visual evoked potentials, quantitative EEG analysis, phase, oscillations, gamma activity, development.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé en français	iii
Résumé en anglais.....	v
Table des matières.....	vii
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures :	ix
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xii
INTRODUCTION.....	1
1. Manifestations cliniques et pronostic des convulsions fébriles	2
2. Facteurs génétiques et pronostic des convulsions fébriles.....	4
3. Effets délétères des convulsions fébriles.....	7
3.1. <i>Interaction entre les convulsions et le développement</i>	7
3.2. <i>Effet épileptogène des convulsions fébriles – données expérimentales et de neuroimagerie cérébrale</i>	10
4. Études électrophysiologiques chez l’enfant normal et avec CF.....	12
4.1. <i>Électroencéphalogramme - principal outil dans le diagnostic des épilepsies</i>	12
4.2. <i>Développement des rythmes cérébraux chez l’enfant normal</i>	13
4.3. <i>Anomalies EEG chez l’enfant avec CF</i>	15
5. Oscillations rapides – indice potentiel d’épileptogenèse	18
6. Méthodes d’analyse quantifiée du signal EEG	20
7. Objectifs expérimentaux	23
7.1. <i>Première étude</i>	23
7.2. <i>Deuxième étude</i>	24
7.3. <i>Troisième étude</i>	25
ARTICLES	27
Article 1 : Genetic influence on the clinical characteristics and outcome of febrile seizures – a retrospective study.....	28
Article 2 : Maturational changes of SSVEPs elicited by intermittent photic stimulation....	40
Article 3: Gamma frequency SSVEP components differentiate children with febrile seizures from normal controls.....	66

DISCUSSION GÉNÉRALE.....	75
1. Rappel des objectifs expérimentaux, des principaux résultats et des retombées cliniques	76
1.1. <i>Présentation clinique des CF et risque de développer une épilepsie.....</i>	76
1.2. <i>Maturation des composantes des PEVSS évoqués par la SLI.....</i>	80
1.3. <i>Anomalies des composantes gamma des PEVSS chez les enfants avec convulsions fébriles.....</i>	82
2. Critiques et limites des études.....	83
3. Perspectives de recherche	888
4. Conclusion	900
ANNEXE.....	91
Article: Interaction between the flash evoked SSVEPs and the spontaneous EEG activity in children and adults	92
RÉFÉRENCES.....	115

LISTE DES TABLEAUX

Article 1 :

Table 1. Clinical characteristics of the studied population according to the long term outcome.....	39
Table 2. Multivariate models for association between febrile seizures and the subsequent epilepsy syndromes	39

Article 2 :

Table 1. Demographic characteristics of the participants and 5 Hz SSVEP phase delays between the frontal and occipital regions.....	58
---	----

Article 3 :

Table 1. Demographic characteristics of the participants and mean values of the dominant spontaneous EEG and preferred resonant frequency according to age.....	109
Table 2. Summary of significant F values ($p < 0.0001$) for all the participants ($N = 47$)..	109
Table 3. Summary of significant t values ($p < 0.0001$) for all the participants ($N = 47$, 46 df)	109

LISTE DES FIGURES :

Introduction :

Figure 1. A. Oscillations moyennées évoquées par la SLI. B. Spectrogramme du même segment moyenné montrant des pics correspondant à la composante fondamentale des PEVSS (10 Hz) et aux composantes harmoniques (20 et 30 Hz).	22
--	----

Article 2 :

Figure 1. Example of calculation of the mean low frequency (LF) SSVEP components magnitude for one occipital electrode position in an adult subject.	58
---	----

Figure 2. A. Two-second raw EEG segment showing 7.5 Hz and 15 Hz oscillations elicited by the 7.5 Hz IPS over the occipital (Oz) and parietal (Pz) regions in an adult participant. B. Magnitude spectrum of the EEG recorded during the 7.5 Hz IPS in the same participant as in A, showing a predominant 7.5 Hz SSVEP component over the occipital region and a predominant 15 Hz SSVEP component over the parietal region C. Two-second raw EEG segment showing alternating 5 and 10 Hz oscillations elicited by the 5 Hz IPS over the occipital region in a 10-year-old boy. D. Magnitude spectrum of the EEG recorded during the 5 Hz IPS over the occipital region in the same subject as in C, showing 5 and 10 Hz frequency SSVEP components of comparable magnitude.....	59
---	----

Figure 3. Topographical distribution of the mean fundamental frequency SSVEP components magnitude according to age groups and IPS frequency.....	60
--	----

Figure 4. Mean low (A) and high (B) frequency SSVEP components magnitude according to age groups and cerebral regions.....	61
--	----

Figure 5. Topographical distribution of the mean fundamental frequency SSVEP components phase alignment values according to age groups and IPS frequency.	62
Figure 6. Mean low (A) and high (B) frequency SSVEP components phase alignment values according to age groups and cerebral regions.....	63
S1: Mean low frequency SSVEP components magnitude according to age groups and IPS frequency.....	64
S2: Mean low frequency SSVEP components phase alignment values according to age groups and IPS frequency.	65
Article 3 :	
Figure 1. Analysis of the magnitude and phase alignment of the gamma oscillations evoked by 10 Hz IPS.	73
Figure 2. Magnitude (A) and phase alignment (B) means and standard deviations of the gamma frequency SSVEP components according to group and cerebral region.....	74
Annexe :	
Figure 1. EEG amplitude spectra recorded during the resting condition (spontaneous EEG) and under the 7.5 Hz IPS (evoked activity, undriven EEG, noise and the SSVEPs) in a 5-year-old boy.	110
Figure 2. Group median values of the spontaneous EEG averaged relative amplitude spectra in the five studied frequency bands according to age.	110
Figure 3. Group median values of the 1 st fundamental SSVEPs relative amplitudes under 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS according to age.	111
Figure 4. Median values of the averaged relative amplitude undriven EEG spectra corresponding to the dominant, lower and higher neighbouring frequency bands during the rest and under IPS.	111
S1 : Box plots representing spontaneous EEG averaged absolute amplitude spectra in the five studied frequency bands according to age.	112
S2 : Box plots representing the 1 st fundamental SSVEPs absolute amplitudes under 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS according to age.	113
S3 : Characteristics of the photic driving elicited by different frequencies of the intermittent photic stimulation (IPS) as assessed by conventional visual analysis of the EEG record .	114

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

BOLD	Blood-Oxygen-Level-Dependent
DFT	Discrete Fourier Transform
EEG	Électroencéphalogramme
FFT	Fast Fourier Transform
FS	Febrile Seizures
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GAERS	Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg
GEFS+	Generalized Epilepsy with Febrile Seizures +
HCN	Hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide gated
IPS	Intermittent Photic Stimulation
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
KCC2	K ⁺ Cl ⁻ cotransporter
NMDA	N-Methyl-D-Aspartic Acid
OR	Odds Ratio
CI	Confidence Intervals
PEVSS	Potentiels évoqués visuels steady-state
PLT	Potentialisation à long terme
RPP	Réponse photoparoxystique
SCN1B	sous-unité β 1 du canal sodique voltage-dépendant
SCN1A et SCN2A	sous-unité α du canal sodique voltage-dépendant
SLI	Stimulation lumineuse intermittente
SSVEP	Steady-State Visual Evoked Potential
TEP	Tomographie par émission de positrons
WAG/Rij	Wistar Albino Glaxo from Rijswijk

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier mes directeurs de recherche, Maryse Lassonde et Lionel Carmant, de m'avoir accompagnée tout au long de mon doctorat, de m'avoir offert leur temps, leur expertise, leurs conseils judicieux et l'encadrement nécessaire à l'accomplissement de ce projet de recherche. Je leur suis surtout reconnaissante d'avoir eu confiance en moi, d'avoir respecté et appuyé ma façon d'élaborer des stratégies en recherche, une qualité qui témoigne de beaucoup de sagesse et qui me sert de modèle.

J'aimerais aussi souligner l'aide considérable de Phetsamone Vannasing sans qui la réussite de ce projet de recherche n'aurait pu être possible. Seule Phetsamone était capable de résoudre avec facilité mille et un problèmes d'ordre technique, organisationnel, conceptuel et en même temps prouver aux parents des participants que leurs petits enfants débordants d'énergie étaient bel et bien de petits anges durant les enregistrements EEG. Je tiens également à remercier Manon Robert de m'avoir donné des conseils précieux lors de la mise sur pied de mon projet et de m'avoir aidé avec le recrutement des participants. Je remercie aussi Julie Tremblay pour sa gentillesse et l'aide pour l'écriture des petites syntaxes qui m'ont sauvé des heures et des jours de travail.

J'ai eu la chance et le plaisir de travailler avec Hannelore Sauerwein qui a fait les évaluations neuropsychologiques de tous les participants aux études et qui m'a servi d'exemple de conscience professionnelle, de dévouement, d'énergie et de passion continuelle pour son travail.

J'aimerais également remercier toute l'équipe de neurologie qui m'a supporté et m'a aidé avec le recrutement des participants. Je dois surtout beaucoup à dr. Lortie qui m'a offert son temps et son expertise pour la lecture des enregistrements EEG, mais qui m'a aussi encouragé et qui m'a offert son support inconditionnel tout au long de mon doctorat.

Ces années de doctorat n'auraient pas été aussi agréables et productifs sans l'aide de plusieurs étudiants, mes amis et mes camarades de travail avec qui j'ai partagé les joies des découvertes et les quêtes des réponses, qui ont porté sur leurs épaules une bonne partie du poids, de qui j'ai appris des tas de choses, qui m'ont écouté et m'ont encouragé : Dominique Piper, Louise Lemay, Sarah Lippe, Nina Tamm, Xiao Ping, Claudine Arcand, Valentina Donici, Anne Gallagher et plusieurs autres.

J'ai été agréablement surprise qu'un grand nombre de chercheurs et de professionnels dont je ne connaissais que le nom m'ont offert généreusement d'innombrables

conseils d'une très grande valeur sans lesquels ce travail n'aurait pas eu la forme qu'il a maintenant. Leur générosité et leur passion m'ont donné les forces et m'ont incitée à persévérer dans mon travail.

Une source d'inspiration inégalable a également été les participants aux études, que ce soit les tout petits ou les grands. J'ai eu la chance de rencontrer des familles et des enfants qui nous ont inspiré par leur joie de vivre, leur curiosité, leur désir de s'impliquer et de contribuer à l'avancement des connaissances.

Je remercie la Fondation de l'Hôpital Sainte-Justine, les Fonds de la Recherche en Santé du Québec, la Fondation Savoy et les Instituts de Recherche en Santé du Canada, qui ont subventionné mon travail de doctorat. J'apprécie également le soutien financier et académique que j'ai reçu de la part du corps professoral et le personnel du département de physiologie.

Enfin, j'exprime toute ma reconnaissance à ma famille, mes parents, mes sœurs, mon mari et mes filles. Tout au long des dernières années, j'ai senti la présence de mes parents, humbles et silencieux, qui ont toujours cru en moi et m'ont offert tout leur support. C'est grâce aux principes et valeurs qu'ils m'ont inculqués durant mon enfance que j'ai gardé au fil des années la joie de vivre, l'optimisme et la passion pour la recherche. Mon travail de recherche n'aurait pas réussi sans l'encouragement continu, la joie de vivre et l'humour de mon mari qui, sans hésitation, a partagé toutes les difficultés de mon parcours en recherche et a traversé ensemble avec moi ce chemin sinueux parsemé d'obstacles. Mon succès a toujours été une priorité pour lui, au détriment du sien. J'ai aussi la plus tendre des pensées pour mes filles, qui ont manqué des heures irrécupérables d'attention et d'écoute. Malgré leur jeune âge, même durant les moments les plus difficiles de leur vie, elles se sont souciées de moi et m'ont offert des moments inoubliables de détente et de réconfort. Je suis la plus chanceuse des étudiantes-mamans d'être ainsi entourée d'attention!

Je remercie tous ceux qui, au fil des années et des siècles, ont travaillé fort afin qu'on puisse aujourd'hui avoir le plaisir de satisfaire notre curiosité scientifique, tout en nous réjouissant d'une bonne qualité de vie et du confort de nos bureaux. Je pense aussi à ceux qui avaient la joie de vivre ou la soif du savoir, mais qui ont manqué d'eau et pour qui, en effet, cela vaut la peine de continuer ce travail.

INTRODUCTION

L'épilepsie représente un fardeau important pour la société, les patients et leurs familles. En plus des coûts reliés aux soins médicaux, elle entraîne une importante comorbidité d'ordre neuro-psychologique (troubles de mémoire, d'apprentissage), psychiatrique (dépression) et sociale (isolement, absentéisme scolaire, suicide) (Kozyrskyj and Prasad, 2004; Lasonde and Sauerwein, 2007).

Le moyen le plus efficace de lutter contre une maladie est de la prévenir. L'une des méthodes de prévention, la prévention secondaire, suppose l'identification de groupes à risque et l'institution, au sein de ces groupes, de mesures préventives (2003, Canadian Task Force on Preventive Health Care). Les enfants avec convulsions fébriles (CF) représentent un groupe à risque de développer l'épilepsie. Plusieurs études épidémiologiques, génétiques, électrophysiologiques, d'imagerie cérébrale et expérimentales ont tenté de comprendre le lien entre les CF et l'épilepsie. Malgré les percées importantes dans la compréhension de l'étiologie et de la pathophysiologie de ces pathologies, les outils cliniques existants ne sont pas assez sensibles ni spécifiques pour identifier les enfants susceptibles de développer une épilepsie après des CF. Cette thèse se propose de passer en revue différentes études qui renforcent les évidences en faveur de l'existence d'un lien entre les CF et l'épilepsie. La principale contribution innovatrice de cette thèse sera de démontrer l'utilité des marqueurs électrophysiologiques quantifiés afin d'investiguer l'association CF – épilepsie, ce qui permettra éventuellement de les appliquer pour évaluer le pronostic des CF.

1. Manifestations cliniques et pronostic des convulsions fébriles

Les convulsions fébriles (CF) représentent la cause la plus fréquente de convulsions chez le nourrisson et le jeune enfant. Leur incidence dans la population varie entre 2 et 5% (1980, Consensus statement on febrile seizures; Annegers et al., 1979; Nelson and Ellenberg, 1976; Nelson and Ellenberg, 1978).

Les convulsions fébriles (CF) surviennent chez l'enfant entre 6 mois et 6 ans, sont provoquées par la fièvre en l'absence d'infection du système nerveux ou de convulsions afebriles antécédentes (1980, Consensus statement on febrile seizures; Sadleir and Scheffer, 2007). Les CF sont dites complexes si elles ont une durée de plus de 15 minutes (CF prolongées), se répètent plusieurs fois à l'intérieur de 24 heures (CF multiples), sont

unilatérales (focales) et/ou sont suivies d'un déficit neurologique focal. Les CF n'ayant pas ces caractéristiques sont considérées simples (Verity, 1998).

La plupart des enfants présentant des CF ont un pronostic favorable (Hirtz and Nelson, 1983). Les études de populations suggèrent que le risque de développer des convulsions afebriles ultérieures ou une épilepsie chronique serait faible, d'environ 2-3% vers l'âge de 7 ans (versus 1,5% dans la population générale) (Annegers et al., 1987; Nelson and Ellenberg, 1976; Nelson and Ellenberg, 1978; Verity and Golding, 1991). Ce risque augmente toutefois avec l'âge puisqu'il atteint 6-7% si la durée du suivi est plus longue (jusqu'à 25 ans) (Annegers et al., 1987; Vestergaard et al., 2007). Le risque d'épilepsie varie entre 2,4% pour les enfants avec des CF simples et s'élève jusqu'à 49% pour les enfants présentant trois traits complexes de CF (CF focales, multiples et prolongées) (Annegers et al., 1987).

Plusieurs études ont tenté d'identifier les facteurs de risque qui pourraient prédire la survenue des convulsions afebriles et le développement de l'épilepsie chez les enfants présentant des CF. Parmi ceux-ci, on évoque de manière constante : les anomalies neurodéveloppementales, les convulsions fébriles complexes et l'histoire familiale d'épilepsie (Annegers et al., 1987; Berg and Shinnar, 1996; Nelson and Ellenberg, 1976; Nelson and Ellenberg, 1978; Tsai and Hung, 1995; Verity and Golding, 1991; Vestergaard et al., 2007). De plus, certaines études rapportent également que les facteurs de risque prénataux (Greenwood et al., 1998), les convulsions fébriles récurrentes (Berg and Shinnar, 1996; MacDonald et al., 1999), la courte durée de la fièvre précédant la convulsion fébrile initiale (Berg and Shinnar, 1996), l'âge précoce de la CF initiale (Sapir et al., 2000; Vestergaard et al., 2007) ou l'âge au-delà de 3-5 ans de la dernière CF (Verrotti et al., 2000; Vestergaard et al., 2007) constituent également des facteurs de risque élevé pour le développement d'un syndrome épileptique après les CF. Certains facteurs de risque contribuent de manière distincte au développement d'une épilepsie partielle ou généralisée. L'histoire familiale d'épilepsie et le nombre total de CF seraient plutôt associés à l'épilepsie généralisée (Annegers et al., 1987), tandis que les CF complexes favoriseraient la survenue d'une épilepsie partielle (Annegers et al., 1987; Wallace, 1977).

Les études sur des populations d'enfants épileptiques suggèrent également une association entre l'épilepsie et les CF. Une histoire personnelle de CF est rapportée chez 15% des enfants épileptiques (22% parmi les enfants avec des convulsions tonico-cloniques

généralisées, 13% parmi les enfants avec des convulsions partielles ou partielles secondairement généralisées) (Camfield et al., 1994). Il a été rapporté que la fréquence des CF dans une population d'enfants présentant des absences (Rocca et al., 1987a), des crises tonico-cloniques généralisées (Rocca et al., 1987c) et des crises partielles complexes (Rocca et al., 1987b) est plus élevée que dans la population générale. Une association particulièrement forte entre les CF complexes et l'épilepsie temporale réfractaire, associée à la sclérose de l'hippocampe, est suggérée par les études réalisées par les centres de chirurgie de l'épilepsie (Cendes et al., 1993; French et al., 1993; Harvey et al., 1995; Kuks et al., 1993). Chez les patients souffrant d'épilepsie temporale réfractaire, une histoire personnelle de CF est détectée dans 35% (Cendes et al., 1993) et même jusqu'à 73% des cas (Harvey et al., 1995). Cependant, même s'il existe un risque réel de développer une épilepsie temporale réfractaire suite à des CF complexes, ce risque concerne un petit nombre d'enfants et serait difficilement définissable par les études de population (Berkovic and Scheffer, 1998; Verity, 1998). Le défi qui se pose serait donc d'être capable de mettre en évidence les facteurs qui déterminent ce pronostic défavorable des CF.

De façon générale, l'association entre les CF et l'épilepsie pourrait être expliquée par des mécanismes différents. Premièrement, une prédisposition génétique pourrait être à la base des CF et de l'épilepsie, sans qu'il n'y ait de relation causale entre les deux. Deuxièmement, les CF pourraient être à l'origine d'une transformation épileptogène des réseaux neuronaux en développement et, donc, causer l'épilepsie. Finalement, il se peut que ces effets délétères des CF ne puissent se produire qu'en présence d'une anomalie développementale préexistante (Scantlebury et al., 2004; Scantlebury et al., 2005). Dans ce qui suit, nous présenterons les évidences qui appuient l'une ou l'autre de ces hypothèses.

2. Facteurs génétiques et pronostic des convulsions fébriles

Plusieurs études ont rapporté que la fréquence des CF serait plus importante dans la parenté des enfants présentant des CF que dans la population générale (Berg et al., 1995; Huang et al., 1999; Nelson and Ellenberg, 1990). Cette agrégation familiale des CF pourrait être expliquée, d'une part, par l'implication des facteurs génétiques et, d'autre part, des facteurs environnementaux dans l'étiologie des CF. Les études de jumeaux rapportent une concordance plus élevée pour les CF chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes (Tsuboi, 1987; Tsuboi and Endo, 1991). La fréquence des CF serait plus élevée dans la fratrie des patients avec CF (24%) que chez les parents (12%) ou dans la parenté de 2^e-3^e

degré (environ 4%) (Rich et al., 1987; Tsuboi, 1987). Le risque de CF dans la fratrie diminue si l'un des parents change de partenaire (Vestergaard et al., 2002). Toutes ces évidences appuient l'implication des facteurs génétiques dans l'étiologie des CF. Les études de ségrégation suggèrent que la transmission génétique des CF au sein de certaines familles répond aux critères d'héritabilité mendélienne de type autosomique dominant, où un seul gène serait suffisant pour causer la maladie. Dans d'autres cas, il s'agirait d'une transmission polygénique, répondant aux critères d'héritabilité complexe (Johnson et al., 1996; Rich et al., 1987; Tsuboi and Endo, 1991).

Le premier syndrome génétique à transmission autosomique dominante associé à la fois aux CF et à l'épilepsie a été décrit suite à l'analyse du phénotype clinique des CF au sein de quelques familles élargies avec un grand nombre de sujets affectés (Scheffer and Berkovic, 1997; Singh et al., 1999). Ce syndrome, dénommé épilepsie généralisée avec CF plus (GEFS+), se caractérise par l'occurrence d'un grand nombre de CF qui persistent souvent après l'âge de 6 ans et le développement des convulsions tonico-cloniques généralisées afebriles. D'autres types de crises ont également été décrites au sein de ces familles : absences, crises myocloniques, atoniques, myoclonono-astatiques et, rarement, une épilepsie temporale (Abou-Khalil et al., 2001; Ito et al., 2006; Scheffer and Berkovic, 1997; Singh et al., 1999). À l'extrême de l'expression phénotypique du GEFS+ se trouve le syndrome de Dravet ou l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, qui se caractérise par un début vers l'âge de 6 mois de CF souvent prolongées, suivis rapidement d'autres types de crises, une pharmacorésistance au traitement et un retard du développement (Caraballo and Fejerman, 2006). Des études ont révélé une association entre le syndrome GEFS+ et des mutations localisées sur les gènes codant pour la sous-unité $\beta 1$ du canal sodique voltage-dépendant (SCN1B) (Wallace et al., 1998), pour la sous-unité α du canal sodique voltage-dépendant (SCN1A et SCN2A) (Abou-Khalil et al., 2001; Escayg et al., 2000; Escayg et al., 2001; Sugawara et al., 2001b; Sugawara et al., 2001a; Wallace et al., 2001b) et pour la sous-unité $\gamma 2$ du récepteur GABA(A) (Baulac et al., 2001a; Harkin et al., 2002; Wallace et al., 2001a). Le syndrome de Dravet, pour sa part, serait également déterminé dans 33 à 82% des cas par une mutation au niveau du gène SCN1A causant une perte totale de la fonction (Claes et al., 2001; Fukuma et al., 2004; Kearney et al., 2006; Nabbout et al., 2003).

Les études sur des familles, dont les membres présentaient uniquement des CF, ont identifié 6 loci associés aux CF : FEB1 sur le chromosome 8q13-q21 (Wallace et al., 1996), FEB2 sur le chromosome 19p13.3 (Johnson et al., 1998; Kugler et al., 1998), FEB3 sur le chromosome 2q23-q24 (Peiffer et al., 1999), FEB4 sur le chromosome 5q14-q15 (Nakayama et al., 2000), FEB5 sur le chromosome 6q22-q24 (Nabbout et al., 2002) et FEB6 sur le chromosome 18p11,2 (Nakayama et al., 2004). Aucun gène candidat au sein de ces loci n'a cependant été identifié jusqu'à présent.

De cette manière, des gènes différents peuvent favoriser la survenue du même phénotype clinique - les convulsions fébriles, ce qui définit la notion d'hétérogénéité génétique (Aylsworth, 2002). Plusieurs gènes restent encore à identifier. L'analyse de 53 sujets présentant un phénotype compatible avec le syndrome GEFS+ a permis d'estimer que les mutations au niveau de SCN1A et SCN1B dans les cas familiaux se retrouvaient chez seulement environ 17% des cas (Wallace et al., 2001b). Une étude sur 32 familles italiennes avec 91 individus atteints de CF n'a pas réussi de mettre en évidence de mutation au niveau de SCN1A (Malacarne et al., 2002). Une autre étude sur 2 familles canadiennes avec 30 sujets présentant des CF a exclu une association avec les loci FEB1, FEB2 et SCN1B (Racacho et al., 2000). Le tableau se complique par l'hétérogénéité de la présentation clinique au sein des familles dont les individus atteints sont porteurs d'une mutation qui cause la maladie. Ceci suggère l'existence de plusieurs facteurs génétiques ou environnementaux modifiant le phénotype clinique (Lopes-Cendes et al., 2000). L'identification de gènes qui causent ou favorisent les CF est encore plus difficile au sein des familles sans évidence de transmission autosomique dominante de la pathologie. Effectivement, les évidences suggèrent que dans la grande majorité des cas le mode de transmission génétique des CF répondrait aux critères d'hérédité complexe, polygénique et multifactorielle (Berkovic and Scheffer, 1998; Rich et al., 1987).

Selon les conceptions modernes, un trouble à hérédité complexe serait caractérisé par une transmission polygénique, une pénétrance incomplète, ainsi qu'une hétérogénéité génétique et clinique (Aylsworth, 2002). Dans le cas de transmission polygénique, l'expression phénotypique des CF résulterait de l'effet additif de plusieurs gènes de susceptibilité et de l'interaction entre ces gènes et l'environnement (Berkovic and Scheffer, 1998). Un certain seuil, conduisant par exemple à une hyperexcitabilité neuronale, devrait être atteint pour que l'effet des gènes s'exprime au niveau phénotypique. Il existerait donc

des individus portant certains gènes à risque et non atteints, ce qui correspond au concept de pénétrance incomplète (Aylsworth, 2002). Par exemple, des évidences suggèrent une association entre un allèle du gène de l'interleukine 1 beta, une cytokine pro-inflammatoire, et les CF. Cette variante du gène se retrouve plus souvent chez les sujets atteints de CF que chez les témoins, mais il y a un chevauchement important entre ces deux groupes (Kira et al., 2005; Tilgen et al., 2002; Virta et al., 2002). De façon intéressante, les patients atteints d'épilepsie temporale portaient deux fois plus souvent que les contrôles le même allèle que les enfants avec CF (Kanemoto et al., 2000). Ces évidences indiquent une implication possible de la réponse inflammatoire et de la fièvre dans l'étiologie et la pathophysiologie des CF et, possiblement, de l'épilepsie temporale. Cette variante de gène à elle seule n'est cependant pas suffisante pour causer les CF et l'épilepsie.

En conclusion, un grand nombre de gènes identifiés ou encore inconnus favorisent la survenue des CF et/ou en modifient le pronostic. La recherche des phénotypes électro-cliniques homogènes, ou endophénotypes, déterminés par un nombre restreint de gènes pourrait limiter l'hétérogénéité des échantillons et augmenter les chances d'identifier ces gènes (Aylsworth, 2002).

3. Effets délétères des convulsions fébriles

3.1. Interaction entre les convulsions et le développement

Les CF surviennent au moment où des changements structurels et fonctionnels importants ont lieu à plusieurs niveaux de l'organisation du système nerveux central.

Au niveau cellulaire, ces changements sont dominés par le phénomène de synaptogenèse. La synaptogenèse cérébrale peut se décomposer en deux phases. La première phase consiste en la croissance des axones, la reconnaissance de la cible, le contact axo-dendritique initial et le début de la synaptogenèse proprement dite. Cette première étape est génétiquement déterminée et indépendante de l'activité neuronale. La deuxième phase consiste en le remodelage des contacts axo-dendritiques établis, basé sur la sélection de certaines synapses et l'élimination des autres. Cette deuxième phase est dépendante de l'activité neuronale engendrée par l'expérience sensorielle (Changeux and Danchin, 1976; Cowan et al., 1984; Cragg, 1975a; Cragg, 1975b; Goodman and Shatz, 1993; Innocenti, 1981; Koppel and Innocenti, 1983). Chez l'enfant humain, une accumulation accrue et exubérante des synapses lors de la 1^{re} phase de synaptogenèse a été

mise en évidence par des études histologiques *post mortem*. Il a été déterminé que ce processus ne se produit pas au même rythme au niveau des différentes régions cérébrales. Il débute au niveau des régions sensorielles primaires et se propage par la suite vers les régions associatives. Par exemple, la densité synaptique au niveau du cortex visuel primaire atteint un niveau maximal entre 8 et 12 mois et seulement vers 50 mois au niveau du cortex préfrontal. L'élimination des synapses, pour sa part, se termine durant l'enfance au niveau du cortex visuel et s'étend jusqu'à l'adolescence au niveau du cortex préfrontal (Huttenlocher et al., 1982; Huttenlocher, 1990; Huttenlocher and Dabholkar, 1997). Des corrélats *in vivo* de ce processus ont été observés par les études fonctionnelles par TEP ou les études anatomiques d'imagerie par résonance magnétique. Ces études rapportent une dynamique qui ressemble à celle de la synaptogenèse et qui consiste en une augmentation suivie d'une réduction de l'épaisseur de la substance grise corticale (Shaw et al., 2006; Sowell et al., 2003; Sowell et al., 2004) ou de l'utilisation de glucose (étude TEP) par différentes régions cérébrales en fonction de l'âge (Chugani et al., 1987). Donc, le développement de la synaptogenèse se poursuit en suivant une courbe ressemblant à en « U » inversé.

Certaines particularités des synapses immatures expliqueraient, à la fois, la plasticité synaptique plus importante et un plus haut niveau d'excitabilité neuronale en comparaison avec l'adulte. Par exemple, les études chez le jeune animal ont montré que les synapses GABAergiques, ayant une action inhibitrice chez l'adulte, seraient plutôt excitatrices dans le cas d'un cerveau immature (Ben Ari, 2006; Ben Ari et al., 2007). On a rapporté également une augmentation de la densité des synapses excitatrices glutamatergiques, un plus grand nombre des sites de liaison du récepteur glutamatergique NMDA (Tremblay et al., 1988), une plus grande perméabilité au calcium et une moindre inhibition par le magnésium de ce récepteur (Aamodt and Constantine-Paton, 1999; Morrisett et al., 1990). Cet environnement crée des conditions propices au recrutement du récepteur glutamatergique NMDA, qui joue un rôle important dans la stabilisation des synapses via des mécanismes semblables à la potentialisation à long terme (PLT) (Artola and Singer, 1987; Nayak and Browning, 1999; Wigstrom and Gustafsson, 1985).

De cette manière, l'exubérance des connexions et les particularités des synapses permettent de sculpter, sous l'influence de l'environnement, la circuiterie neuronale nécessaire à l'émergence des fonctions cognitives (Harwerth et al., 1986; Huttenlocher,

1990) et seraient à la base de la plasticité qui caractérise le cerveau immature. Par ailleurs, ces mêmes facteurs créent un environnement propice au développement des convulsions et expliquent pourquoi le cerveau immature a un seuil convulsif plus bas comparé à celui de l'adulte (Ben Ari, 2006).

La survenue des convulsions a le potentiel d'interférer avec le développement cérébral. Ainsi, les convulsions miment plusieurs conditions nécessaires à l'induction de la PLT, dont la synchronie des inputs et l'activation concomitante des segments présynaptique et postsynaptique (Aamodt and Constantine-Paton, 1999; Artola and Singer, 1987; McDonald and Johnston, 1990; Nayak and Browning, 1999; Wigstrom and Gustafsson, 1985). Il a été démontré par exemple, qu'au niveau de l'hippocampe une convulsion brève produit une augmentation de l'efficacité synaptique similaire à celle produite par la PLT, ce phénomène étant bloqué par les antagonistes des récepteurs NMDA (Ben Ari and Gho, 1988). Il en résulte l'entrée de calcium intracellulaire qui induit des kinases ayant un rôle important dans la stabilisation des synapses et la régulation de l'excitabilité neuronale à long terme. Ainsi, la PLT induite par l'activité paroxystique stabiliserait les synapses d'un réseau neuronal de manière aléatoire. À l'encontre, la PLT induite par l'expérience sensorielle physiologique stabiliserait des synapses tout au long des voies afférentes spécifiques (Aamodt and Constantine-Paton, 1999). Les décharges épileptiques pourraient donc favoriser la persistance de connexions et synapses exubérantes dans le cerveau immature. Ainsi, une étude a rapporté qu'une activité épileptique au niveau du cortex visuel conduit au maintien des projections calleuses normalement éliminées au cours du développement chez le jeune lapin (Grigonis and Murphy, 1994). Dans le même sens, on observe chez le lapin adulte ayant souffert d'une activité épileptique précoce, une augmentation du nombre de cellules non répondantes et une diminution du nombre de cellules complexes et répondant à une orientation spécifique au niveau du cortex visuel épileptique par rapport au cortex visuel non atteint. Ce patron d'activation est similaire à celui retrouvé chez le lapin immature et suggère la présence de connexions aberrantes, ne répondant pas aux stimulations visuelles (Crabtree et al., 1981).

En conclusion, les convulsions qui surviennent lors de la mise en place des différentes fonctions cérébrales pourraient produire des effets permanents en empruntant des mécanismes similaires et en interférant avec le développement cérébral normal. Ces

phénomènes pourraient favoriser l'épileptogenèse et être à la base des déficits cognitifs de l'enfant épileptique (Lassonde et al., 2000; Lassonde and Sauerwein, 2007).

3.2. Effet épileptogène des convulsions fébriles – données expérimentales et de neuroimagerie cérébrale

Tel que décrit dans les chapitres précédents, les études épidémiologiques ont montré qu'il existe un lien entre les CF et l'épilepsie. Les avancements en génétique moléculaire ont démontré que des mutations des gènes pourraient être à la base de cette relation. Des recherches sont en cours essayant de prouver que, même en l'absence de prédisposition génétique, les CF seraient suffisantes pour induire l'épileptogenèse. Des modèles animaux ont été développés afin de comprendre les mécanismes de cette transformation. Premièrement, il a été montré que le rat adulte peut développer des convulsions spontanées accompagnées de changements pathologiques s'apparentant à l'épilepsie temporale suite à des convulsions prolongées induites par l'administration de la pilocarpine, de l'acide kaïnique ou d'une stimulation électrique. Une perte neuronale au niveau de l'hippocampe et une réorganisation de la circuiterie neuronale ont été mises en évidence chez ces rats et seraient à la base de l'épileptogenèse (Pitkanen and Sutula, 2002). Cependant, il s'est avéré que ces mécanismes seraient différents dans le cas d'un cerveau en développement. Le rat immature à P10 serait sensible à la fièvre comme le nourrisson humain. Si on induit à ce stade développemental des convulsions fébriles prolongées expérimentales, une partie de ces rats développent une épilepsie limbique qui se caractérise, comme chez l'adulte, par une hyperexcitabilité durable des réseaux neuronaux (Chen et al., 1999; Dube et al., 2000; Dube et al., 2006). Malgré cela, on n'observe pas de perte neuronale chez ces rats (Bender et al., 2003). Par contre, ces convulsions hyperthermiques induisent des changements au niveau de l'expression du canal HCN (hyperpolarization-activated cyclic-nucleotide gated). Plus particulièrement, il y a réduction de l'expression de la sous-unité HCN1 et augmentation de l'expression de la sous-unité HCN2. L'activation de ce canal tétramérique modifié détermine l'apparition d'un courant cationique dépolarisant avec une cinétique lente qui peut contribuer à l'augmentation de l'excitabilité de l'hippocampe (Richichi et al., 2008). De plus, on a mis en évidence chez ces rats une augmentation de l'intensité du T2 au niveau de l'hippocampe à la résonance magnétique 24 heures et 8 jours après la convulsion, ce qui démontre l'existence de processus cellulaires pathologiques, bien que sans évidence de mort neuronale (Dube et al., 2004). Ces données expérimentales prouvent que les CF

prolongées expérimentales peuvent conduire à des crises spontanées et induire des changements au niveau de l'hippocampe.

Les études de neuroimagerie chez des enfants avec CF confirment ce lien entre les CF prolongées et l'atteinte de l'hippocampe. Ainsi, un œdème de l'hippocampe probablement d'origine vasogène a été mis en évidence après des CF prolongées par des études de résonance magnétique ou d'imagerie du tenseur de diffusion (Scott et al., 2002; Scott et al., 2003; Scott et al., 2006; VanLandingham et al., 1998). Une corrélation positive a été observée entre les volumes des hippocampes et la durée des CF (Natsume et al., 2007; VanLandingham et al., 1998). De plus, certains de ces enfants ont par la suite développé une sclérose mésiale de l'hippocampe (Hesdorffer et al., 2007; Lewis et al., 2002; Scott et al., 2002; Scott et al., 2003; VanLandingham et al., 1998). Une grande partie de ces études ont également mis en évidence la présence d'anomalies pré existantes corticales chez les enfants avec CF prolongées (Hesdorffer et al., 2007; Scott et al., 2002; Scott et al., 2003; Scott et al., 2006; VanLandingham et al., 1998). Par exemple, dans un échantillon de 159 enfants avec CF dont 54 complexes, des anomalies comme la dysplasie corticale focale ou les hyperintensités sous-corticales focales étaient plus souvent présentes chez les enfants avec CF focales ou prolongées par comparaison aux CF simples (Hesdorffer et al., 2007). Une grande incidence de malformations corticales a également été rapportée chez des enfants avec épilepsie temporale et sclérose de l'hippocampe qui ont subi une intervention chirurgicale (Bocti et al., 2003). Ces évidences ont amené à l'hypothèse du « double impact ». Selon cette hypothèse, la présence de malformations corticales ou de CF ne serait pas suffisante au développement de l'épilepsie temporale avec sclérose de l'hippocampe. Par contre, si les CF surviennent chez un enfant présentant une malformation, par exemple une dysplasie corticale, cet enfant aura plus de chance de présenter des CF prolongées et de développer par la suite une épilepsie temporale (Velisek and Moshe, 2003). Des données expérimentales confirment cette hypothèse. Ainsi, si on expose les rats avec ou sans malformation corticale à une hyperthermie, seuls les premiers vont développer des CF prolongées et, par la suite, des convulsions spontanées (Scantlebury et al., 2004; Scantlebury et al., 2005). Donc, les données expérimentales confirment que les CF prolongées, spécialement en présence de malformations corticales, peuvent déterminer le développement de convulsions spontanées. Ces évidences indiquent plus spécifiquement un

lien entre les CF et l'épilepsie temporale, donc une épilepsie partielle à point de départ focal.

Toutefois, à notre connaissance, il n'y a pas d'évidence de lien causal entre les CF et l'épilepsie généralisée. Bien qu'il y ait des modèles animaux d'épilepsie généralisée qui ont été développés, comme le modèle d'épilepsie généralisée féline ou les modèles d'absences chez les rats GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg) et WAG/Rij (Wistar Albino Glaxo from Rijswijk), l'étiologie de ces épilepsies serait en lien avec l'administration de la pénicilline (un antagoniste GABAergique) ou une prédisposition génétique (Avoli et al., 2001; McCormick and Contreras, 2001; Snead et al., 1999). Aucune étude n'a montré que la survenue des CF puisse causer une épilepsie généralisée ou augmenter le risque d'en développer une en présence d'une prédisposition génétique. Des nouvelles méthodes diagnostiques pourraient, possiblement, permettre de nouveaux avancements dans ce domaine.

4. Études électrophysiologiques chez l'enfant normal et avec CF

4.1. Électroencéphalogramme - principal outil dans le diagnostic des épilepsies

L'électroencéphalogramme (EEG) est le principal outil diagnostique utilisé dans le cadre des épilepsies et d'autres désordres paroxystiques. L'enregistrement de routine se fait d'habitude pendant que le sujet est éveillé et inclut un tracé de repos, les yeux ouverts et les yeux fermés, ainsi que des épreuves de stimulation, telles la stimulation lumineuse intermittente (SLI), l'hyperpnée et la privation du sommeil (Pohlmann-Eden and Newton, 2008).

L'EEG permet d'enregistrer des rythmes cérébraux physiologiques, aussi bien que des graphoéléments de nature épileptique dont les substrats sont très variés. À titre d'exemple, nous décrivons le rôle de la boucle thalamo-corticale dans la genèse des fuseaux de sommeil et des décharges de pointes-ondes généralisées. Les fuseaux de sommeil représentent des oscillations d'une fréquence d'environ 5-16 Hz, enregistrées au niveau du cortex, et qui ont été associées à des décharges spontanées de potentiels d'actions générés par les neurones de relais thalamo-corticaux. L'hyperpolarisation de la membrane de ces neurones suite à l'action inhibitrice exercée par les neurones réticulaires thalamiques serait une condition

nécessaire à l'apparition de ces décharges. Si cette action inhibitrice est soutenue, les bouffées des potentiels d'action seront plus accentuées et les fuseaux de sommeil peuvent se transformer en décharges de pointes-ondes généralisées (Blumenfeld and McCormick, 2000; Kim et al., 1997). Les influx excitateurs des neurones pyramidaux corticaux seraient également indispensables à la genèse de ces phénomènes (Blumenfeld and McCormick, 2000; Sherman, 2001). Ainsi, il a été montré dans le cadre du modèle d'épilepsie féline que les neurones pyramidaux corticaux, via les projections cortico-thalamiques, vont produire une excitation des neurones réticulaires thalamiques, et des décharges des pointes-ondes généralisées sur l'EEG suite à l'application de la pénicilline sur le cortex, un antagoniste des récepteurs GABA_A (Fisher and Prince, 1977).

4.2. Développement des rythmes cérébraux chez l'enfant normal

La maturation du tracé EEG de l'enfant reflète le développement du système nerveux central. Les changements les plus dramatiques ont lieu au cours de la période anténatale et la première année de vie, mais le profil adulte sera observé seulement vers l'âge de 16-18 ans. Au cours du développement, on observe généralement sur le tracé EEG une disparition graduelle des ondes lentes delta-theta et une augmentation de la proportion des rythmes ayant une fréquence plus élevée (Birca et al., 2006; Clarke et al., 2001; Gasser et al., 1988; Hughes and Cayaffa, 1977; Marshall et al., 2002; Matousek and Petersen, 1973; Matthis et al., 1980). Parallèlement, il y a installation progressive du rythme alpha postérieur dominant. Ce rythme, d'une fréquence avoisinant 10 Hz chez l'adulte, a une amplitude maximale sur les régions occipitales. Il est observé principalement pendant que le sujet garde les yeux fermés et réagit à l'ouverture des yeux (i.e. il est alors désynchronisé ou bloqué) (Basar et al., 1997; Eeg-Olofsson, 1970; Marshall et al., 2002; Nunez et al., 2001). Il est accepté que la fréquence du rythme alpha postérieur dominant augmente avec l'âge, passant de 7-8 Hz chez l'enfant entre 3-6 ans jusqu'à environ 10 Hz vers l'adolescence (Birca et al., 2006; Hughes and Cayaffa, 1977; Katada et al., 1981; Marshall et al., 2002; Petersen and Eeg-Olofsson, 1971).

Des études cognitives ont proposé que le rythme alpha et les rythmes plus rapides de fréquence beta (13-30 Hz) et gamma (30-100 Hz) ont une signification fonctionnelle

différente. Selon l'hypothèse d'inhibition alpha (Klimesch et al., 2007), l'activité alpha représente la manifestation des influences « *top-down* » de certaines régions corticales sur d'autres régions hiérarchiquement inférieures qui permet de focaliser les ressources sur l'accomplissement des tâches primordiales et d'inhiber les processus non pertinents (Jokisch and Jensen, 2007; Klimesch et al., 2007; Sauseng et al., 2005). Ainsi, une synchronisation alpha est observée au niveau des régions cérébrales qui ne sont pas impliquées directement dans l'accomplissement d'une tâche. Par exemple, l'activité alpha augmente au niveau de l'hémisphère controlatéral au stimulus visuel qui doit être ignoré (Kelly et al., 2006; Worden et al., 2000). Une augmentation de l'activité alpha est également observée dans des tâches qui demandent d'inhiber une réponse motrice immédiate (Hummel et al., 2002; Hummel et al., 2004) ou de retenir en mémoire de l'information sans répondre à une cible (Jensen et al., 2002; Klimesch et al., 1999a).

D'autre part, une modulation de l'activité de fréquence beta a été principalement rapportée lors des tâches cognitives nécessitant une intégration multi-modale de l'information par un réseau distribué de régions cérébrales (von Stein and Sarnthein, 2000). Par exemple, une étude rapporte une augmentation de la cohérence beta temporo-pariétale lors d'une tâche nécessitant un traitement visuel et sémantique des stimuli (von Stein and Sarnthein, 2000). Une autre étude rapporte une augmentation des cohérences beta, alpha et theta entre les régions fronto-centrales et occipitales lors d'une tâche auditive chez des sujets aveugles en comparaison avec des sujets contrôles, suggérant ainsi le recrutement des régions visuelles et auditives dans le traitement de l'information auditive chez des sujets aveugles (Leclerc et al., 2005).

Enfin, des évidences suggèrent que l'augmentation de l'activité gamma serait reliée principalement à l'analyse « *bottom-up* » des propriétés externes des stimuli pertinents à l'accomplissement d'une tâche, leur « *binding* » perceptuel. Cette activité gamma reflèterait des influences préférentiellement excitatrices et une synchronisation au niveau des circuits neuronaux plutôt locaux (Freunberger et al., 2007; Jokisch and Jensen, 2007; von Stein et al., 2000).

On ne peut faire de relation directe entre ces rythmes révélés lors des tâches cognitives et les rythmes cérébraux observés sur le tracé EEG de repos. Cependant, on peut supposer que la mise en place de ces activités oscillatoires représente un prérequis à l'émergence des différentes fonctions cognitives.

Outre les rythmes spontanés, des oscillations rythmiques peuvent être évoquées par des stimuli ayant une fréquence de présentation de plus de 4 Hz. Un exemple d'une telle stimulation est la stimulation lumineuse intermittente (SLI), une épreuve d'activation pratiquée lors des enregistrements EEG de routine afin de mettre en évidence une photosensibilité éventuelle. La technique de la SLI consiste en l'administration de flashes de lumière, habituellement de 2 à 30 Hz à l'aide d'un stroboscope, le sujet ayant les yeux fermés ou les yeux ouverts. La durée de la SLI varie entre 10 et 40 secondes (Fylan et al., 1999; Kasteleijn-Nolst Trenite, 1989; Topalkara et al., 1998). Chez le sujet normal, la SLI induit un entraînement du rythme cérébral, i.e. des oscillations cérébrales d'une fréquence similaire ou en relation harmonique avec la fréquence de stimulation et une amplitude maximale au niveau des régions occipitales (Fylan et al., 1999; Kasteleijn-Nolst Trenite, 1989; Topalkara et al., 1998). Ces oscillations cérébrales représentent, en effet, des potentiels évoqués steady-state (PEVSS) qui ont l'allure de pics aigus sur le spectrogramme de l'activité évoquée (voir le point 6 de l'introduction, « Méthodes d'analyse quantifiée du signal EEG ») (Bach and Meigen, 1999; Eeg-Olofsson, 1970; Lazarev et al., 2001; Meigen and Bach, 1999; Regan, 1977).

L'entraînement du rythme cérébral à la SLI est traditionnellement considéré un indicateur fidèle de maturation cérébrale. Ainsi, des études qui ont utilisé une analyse conventionnelle visuelle des tracés EEG ont décrit une augmentation de l'entraînement induit par des fréquences de la SLI de plus de 15 Hz chez des enfants de plus de 10-12 ans par comparaison à des enfants plus jeunes (Eeg-Olofsson, 1970; Eeg-Olofsson, 1980). Cependant, il a été montré que la capacité de discriminer la fréquence d'une SLI, telle qu'évaluée à l'aide des PEVSS, immature à la naissance, atteint des valeurs adultes déjà vers l'âge de 6-9 mois. Les enfants de cet âge sont capables d'avoir des réponses décelables à l'EEG quantifié à des fréquences de 60 Hz (Apkarian, 1993). Il n'est cependant pas connu si, ultérieurement, ces réponses oscillatoires évoluent en termes d'amplitude ou de phase.

Le développement des rythmes cérébraux se poursuit donc tout au long de l'enfance et les CF pourraient intervenir dans ce processus. Autrement dit, les anomalies de ces rythmes pourraient constituer le marqueur d'une dysfonction sous-jacente à la survenue des CF ou acquises suite à celles-ci.

4.3. Anomalies EEG chez l'enfant avec CF

Plusieurs anomalies EEG ont été décrites chez les enfants ayant présenté des CF (Frantzen et al., 1968; Tsai and Hung, 1995; Tsuboi and Endo, 1977; Webb et al., 1999). Les enregistrements EEG au cours de la première semaine suivant un épisode de CF, surtout les CF complexes, révèlent chez environ un tiers des enfants un ralentissement du tracé, constitué d'ondes delta occipitales, généralement bilatérales (Frantzen et al., 1968). Des anomalies EEG paroxystiques, telles des bouffées de pointes, pointes lentes, pointes-ondes généralisées ou focalisées, un ralentissement focal ou généralisé, ont aussi été décrites à distance des crises convulsives chez environ un tiers des patients (Frantzen et al., 1968; Kuturec et al., 1997; Okumura et al., 2004). Ces anomalies EEG épileptiques augmentent en incidence avec l'âge ou sont enregistrées pour la première fois seulement un à quatre ans après la dernière CF (Frantzen et al., 1968; Kuturec et al., 1997).

Certaines anomalies paroxystiques de l'enfant avec CF ont été mises en évidence lors des épreuves d'activation. Par exemple, une étude a décrit la présence d'une activité de pointes-ondes paroxystiques (« hypnagogiques ») durant le sommeil chez 23% enfants d'une cohorte de 375 enfants avec CF comparés aux 94 enfants contrôles, dont les EEG n'ont pas révélé de telles anomalies. Ce phénomène se rencontrait également plus souvent chez des patients âgés de plus d'un an que chez des bébés de moins d'un an (Alvarez et al., 1983). Aucune anomalie pathognomonique pour les CF n'a été décrite suite à l'utilisation d'une autre méthode d'activation, l'hyperventilation. Ceci s'expliquerait, entre autre, par le fait qu'il est difficile d'appliquer cette épreuve chez le jeune enfant de moins de trois ans qui ne coopère pas à l'examen.

Quant à la SLI, elle est utilisée pour engendrer une réponse photoparoxystique (RPP) chez le sujet photosensible. Ce terme désigne l'apparition sur le tracé EEG de pointes-ondes ou polypointes-ondes généralisées évoquées par la SLI (Binnie et al., 1986; Kasteleijn-Nolst Trenite et al., 1987; Kasteleijn-Nolst Trenite, 1989). Cependant, la SLI peut également induire l'apparition des pointes occipitales, pointes-ondes pariéto-occipitales ou diffusant vers les régions frontales. Ces phénomènes représenteraient différents degrés d'expression du même phénotype et seraient également inclus par certains auteurs dans le cadre des RPP (Doose and Gerken, 1973; Doose and Waltz, 1993b; Waltz et al., 1992b). Les décharges induites par la SLI peuvent s'accompagner de manifestations cliniques (myoclonies, convulsions tonico-cloniques généralisées) et peuvent durer plus longtemps que la SLI (Doose and Waltz, 1993b; Fylan et al., 1999; Kasteleijn-Nolst

Trenite, 1989; Topalkara et al., 1998). La photosensibilité se retrouve chez la grande majorité des patients avec épilepsie photosensible et chez environ 10% d'enfants épileptiques entre 7 et 19 ans (Quirk et al., 1995). La pénétrance de la RPP est maximale entre 5 et 15 ans et les filles sont plus souvent affectées que les garçons (Doose and Gerken, 1973; Doose and Waltz, 1993b; Eeg-Olofsson et al., 1971). L'âge plus tardif du développement de la RPP chez le sujet photosensible pourrait expliquer pourquoi se phénomène n'est pas décrit comme étant plus fréquent chez les patients avec CF. Cependant, au moins une étude a décrit l'apparition de réactions photoparoxystiques chez 38 des 85 enfants ayant présenté des CF et suivis jusqu'à l'âge d'environ dix ans (Gundel and Doose, 1986).

Il est à remarquer cependant, qu'il est difficile de se prononcer sur l'incidence de différentes anomalies épileptiques chez l'enfant avec CF, telle que rapportée dans la littérature. Les études utilisaient généralement des critères d'inclusion différents, ce qui conduisait à une grande variabilité parmi les populations recrutées. De plus, les auteurs utilisaient des terminologies différentes pour définir des phénomènes épileptiques ou épileptiformes, ce qui rend l'interprétation encore plus difficile.

Certaines études suggèrent que les décharges épileptiques sur l'EEG pourraient être le témoin d'une susceptibilité génétique pour les convulsions. Ainsi, une concordance très élevée a été rapportée pour les anomalies EEG paroxystiques et de rythme de fond chez les jumeaux monozygotes (100%) (Doose, 1989; Tsuboi and Endo, 1991) et dizygotes (75%)(Tsuboi and Endo, 1991), cette concordance électrique étant plus importante que la concordance pour les convulsions fébriles (69% pour les jumeaux monozygotes et 20% pour les jumeaux dizygotes). De plus, des études familiales ont suggéré que certaines anomalies EEG, tels les rythmes « thêta monomorphes », les pointes avec des ondes lentes, la RPP et les pointes lentes, se retrouvent plus souvent dans la parenté des enfants avec CF et évoqueraient une susceptibilité génétique pour l'épilepsie chez l'enfant (Degen et al., 1991; Doose et al., 1983; Doose, 1989; Doose and Baier, 1988; Doose and Waltz, 1993a; Waltz et al., 1992a).

Il est bien connu que les anomalies épileptiques sur l'EEG, sans être spécifiques, se rencontrent plus fréquemment dans une population épileptique que dans la population générale (Berg, 2008; Pohlmann-Eden and Newton, 2008; Shinnar et al., 1994). Cependant, plusieurs auteurs suggèrent que ces anomalies chez l'enfant présentant des CF ne sont pas

associées à des CF récurrentes ou à un risque accru d'épilepsie (Frantzen et al., 1968; Kuturec et al., 1997; Maytal et al., 2000; Stores, 1991; Verity, 1995; Webb et al., 1999). En raison de cela, il est présentement accepté que l'examen EEG chez l'enfant avec CF, même complexes, n'a aucune valeur diagnostique ni prédictive (1996, Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures.; Sadleir and Scheffer, 2007). Selon les recommandations courantes, cet examen pourrait être considéré seulement dans le cas de convulsions afebriles après des CF complexes ou dans le cas de CF récurrentes en présence d'un examen neurologique anormal ou d'un retard du développement (Cuestas, 2004).

Par contre, chez l'enfant qui se présente avec une première convulsion afebrile, les anomalies EEG paroxystiques ont été associées à un risque significatif de récurrence. Ceci suggère que l'EEG peut aider à évaluer le pronostic des convulsions (Berg, 2008; Pohlmann-Eden and Newton, 2008; Shinnar et al., 1994). Cependant, l'examen conventionnel suivi d'une analyse visuelle ne serait pas assez sensible ni spécifique pour permettre une évaluation du pronostic dans le cas des CF de l'enfant. Il en résulte la nécessité de développer des outils plus sensibles et plus précoces qui permettraient de mettre en évidence une transformation épileptogène des réseaux neuronaux.

5. Oscillations rapides – indice potentiel d'épileptogenèse

Certaines évidences suggèrent que des oscillations rapides (gamma – 30-100 Hz, ripples – 100-200 Hz et fast ripples – 200-500 Hz) pourraient constituer un indice potentiel d'épileptogenèse.

Premièrement, Bragin et al., 1999, en utilisant des microélectrodes implantées dans le lobe temporal mésial chez le rat après injection d'acide kaïnique et chez des sujets souffrant d'épilepsie temporale, ont mis en évidence des oscillations de hautes (*ripples*, 100-200 Hz) et de très hautes fréquences (*fast ripples*, 200-500 Hz) au niveau des hippocampes et du cortex enthorinal (Bragin et al., 1999c; Bragin et al., 1999a; Bragin et al., 1999b). L'étude des oscillations de haute fréquence a montré qu'elles sont enregistrées préférentiellement durant le sommeil lent et auraient de l'importance pour la consolidation des mémoires épisodiques à long terme (Chrobak and Buzsaki, 1996; Draguhn et al., 2000). Ces oscillations seraient probablement le résultat d'une synchronisation du réseau des interneurons qui exercent des influences inhibitrices et imposent des décharges synchrones

des cellules pyramidales (Whittington et al., 1995). Par contre, les oscillations de très hautes fréquences seraient enregistrées préférentiellement au niveau des aires épileptogènes et représenteraient des décharges hypersynchrones des populations de neurones pyramidaux interconnectés (Dzhala and Staley, 2004; Staba et al., 2002; Traub et al., 2001). La détection de *ripples* et, surtout, de *fast ripples* chez le rat après administration intra-hippocampale d'acide kaïnique, serait prédictive du développement de convulsions spontanées (Bragin et al., 2004). Des oscillations de hautes fréquences (80-200 Hz) ont également été enregistrées pendant les convulsions chez les chats anesthésiés avec de la kétamine et de la xylazine (Grenier et al., 2003). Plus encore, des oscillations entre 100 et 500 Hz ont été enregistrées chez des patients épileptiques au niveau des zones de genèse des crises néocorticales ou du lobe temporal mésial (Jirsch et al., 2006; Urrestarazu et al., 2007).

Les oscillations rapides sont également impliquées dans l'épileptogénèse du cerveau immature. Ce phénomène a été mis en évidence à l'aide de la préparation de « chambre triple », constituée de deux hippocampes interconnectés (Khazipov et al., 1999). Il a été montré qu'en administrant de l'acide kaïnique ou d'autres drogues épileptogènes à l'un des hippocampes, un foyer épileptique miroir était créé au niveau de l'hippocampe controlatéral (Khalilov et al., 2003). Effet intéressant, seules les décharges accompagnées d'oscillations rapides (environ 80 Hz) étaient capables d'induire une transformation épileptique de l'hippocampe naïf controlatéral (Khalilov et al., 2005). Ces oscillations rapides survenaient seulement en présence de récepteurs NMDA fonctionnels, mais aussi de récepteurs GABA ayant une action dépolarisante. Ainsi, si on appliquait de l'acide kaïnique et un antagoniste GABA au niveau de l'hippocampe en même temps, les oscillations rapides étaient bloqués du côté ipsilatéral et le foyer épileptique ne se formait pas. Par contre, le côté controlatéral devenait épileptique car les oscillations rapides y étaient présentes (Khalilov et al., 2005). Les oscillations rapides seraient de plus capables d'induire une plasticité synaptique à long terme et faciliter l'instauration de l'action GABA excitatrice permanente (Khalilov et al., 2003).

Ainsi, des oscillations cérébrales de hautes fréquences (*ripples* et *fast ripples*), mais aussi de moindres fréquences (gamma, >40 Hz) pourraient jouer un rôle dans la transformation des réseaux neuronaux naïfs en réseaux épileptiques. Les oscillations gamma épileptogènes seraient plus spécifiques pour le cerveau immature mais, en raison de

la plasticité synaptique, pourraient également jouer un rôle chez l'adulte. Par exemple, les enregistrements intracrâniens chez des patients avec épilepsie partielle ont mis en évidence des oscillations de fréquence gamma (40-120 Hz), localisées préférentiellement au niveau du foyer épileptique et détectées plus souvent avant le début des crises épileptiques. De telles oscillations ont été détectées en cas d'épilepsies néocorticales et à proximité des lésions malformatives corticales (Alarcon et al., 1995; Fisher et al., 1992; Traub et al., 2001; Worrell et al., 2004). Chez le jeune enfant, des oscillations rapides ont également été enregistrées sur le scalp dans le cas du syndrome de West (Inoue et al., 2007; Kobayashi et al., 2004). La mise en évidence de ces phénomènes oscillatoires requiert des méthodes quantifiées d'analyse du signal EEG.

6. Méthodes d'analyse quantifiée du signal EEG

Les différentes techniques de traitement quantifié du signal EEG ont connu une véritable explosion durant les dernières années (Thakor and Tong, 2004). Nous aborderons dans cette thèse seulement certains types d'analyses, plus particulièrement l'analyse spectrale telle qu'appliquée pour l'étude de l'entraînement du rythme ou des potentiels visuels steady-state évoqués par la SLI (PEVSS).

L'analyse spectrale est une méthode mathématique permettant d'analyser les puissances (en μV^2) ou les magnitudes (en μV) et les phases des différentes composantes fréquentielles constituant une oscillation complexe. L'une des méthodes les plus courantes d'estimation spectrale est la transformation de Fourier (DFT, *discrete Fourier transform*) et son algorithme rapide, la FFT (*fast Fourier transform*). Cette estimation présume que le signal analysé est stationnaire et varie lentement (Thakor and Tong, 2004). La transformation de Fourier a été le plus fréquemment utilisée afin d'analyser l'association entre différentes conditions physiologiques et pathologiques et la magnitude ou la puissance des différents rythmes cérébraux présents sur le tracé EEG. Ces rythmes cérébraux ont traditionnellement été divisés en bandes de fréquences : delta (0.5-4 Hz), thêta (4-8 Hz), alpha (8-12 Hz), beta1 (12-20 Hz), beta2 (20-30 Hz) et gamma (>30 Hz). Par exemple, une étude a rapporté, chez des enfants avec CF comparés aux enfants normaux, un excès d'activité thêta et une diminution de la puissance et de la fréquence moyenne de l'activité alpha sur le tracé EEG (Koyama et al., 1991). Un excès d'ondes lentes delta, thêta et alpha1 a également été rapporté chez des patients avec épilepsie idiopathique (Clemens et al., 2000; Miyauchi et al., 1991). Ces trouvailles ne seraient

cependant pas pathognomoniques pour les patients épileptiques, car une puissance plus élevée des activités lentes (delta, thêta) a également été rapportée chez des enfants avec des troubles d'apprentissage, de développement, TDAH, des anomalies neurologiques ou un retard mental (Byring et al., 1991; Harmony et al., 1990; Schmid et al., 1997; Schmid et al., 2002; Snyder and Hall, 2006). Une seule étude, à notre connaissance, a étudié la puissance spectrale de la bande gamma (30-100 Hz) chez des patients avec épilepsie idiopathique généralisée et a rapporté un excès de cette activité par comparaison à des sujets contrôles (Willoughby et al., 2003b). Il est toutefois intéressant de noter que cette activité gamma excessive des patients épileptiques ne réponde pas, i.e. ne soit pas amplifiée davantage par des tâches cognitives, comme chez les sujets normaux (Willoughby et al., 2003a). Aucune étude, à notre connaissance, n'a analysé la puissance spectrale de l'activité gamma chez des patients avec CF.

Outre son implication à l'analyse des rythmes cérébraux spontanés présents sur le tracé EEG, la FFT peut être utilisée afin d'analyser la magnitude des oscillations évoquées par des stimuli ayant une fréquence de plus de 4 Hz, i.e. steady-state, comme la SLI. La SLI induit l'apparition sur le tracé EEG de l'entraînement du rythme, i.e. des oscillations cérébrales d'une fréquence similaire ou en relation harmonique avec la fréquence de stimulation (Fylan et al., 1999; Kasteleijn-Nolst Trenite, 1989; Topalkara et al., 1998). Le moyennage du tracé EEG permet de réduire les oscillations spontanées et de mettre en évidence les oscillations évoquées, « *time-locked* » aux stimuli (Figure 1). Suite à l'application de la FFT, les potentiels évoqués visuels steady-state (PEVSS) ayant l'allure de pics aigus sont révélés sur le spectrogramme (Bach and Meigen, 1999; Lazarev et al., 2001; Meigen and Bach, 1999; Regan, 1977). Ces pics se situent exactement à la fréquence de stimulation (composante fondamentale) et les multiples de cette fréquence (composantes harmoniques). La FFT permet d'obtenir deux types d'informations caractérisant les oscillations évoquées par des stimuli steady-state : la magnitude et la phase. La grande majorité des études ont analysé les magnitudes des PEVSS. Par exemple, il a été montré que, comparés à des sujets normaux, les patients avec dépression majeure et migraine ont des magnitudes de la composante fondamentale des PEVSS plus élevées (de Tommaso et al., 2003; Genco et al., 1994; Jin et al., 1997), tandis que les patients avec schizophrénie ont des réponses réduites (Jin et al., 1990; Jin et al., 1997; Jin et al., 1998; Wada et al., 1995). De plus, il a été montré que les PEVSS sont modulés et ont des distributions

topographiques spécifiques lors de certaines tâches cognitives (Perlstein et al., 2003; Silberstein et al., 2001; Silberstein et al., 2003).

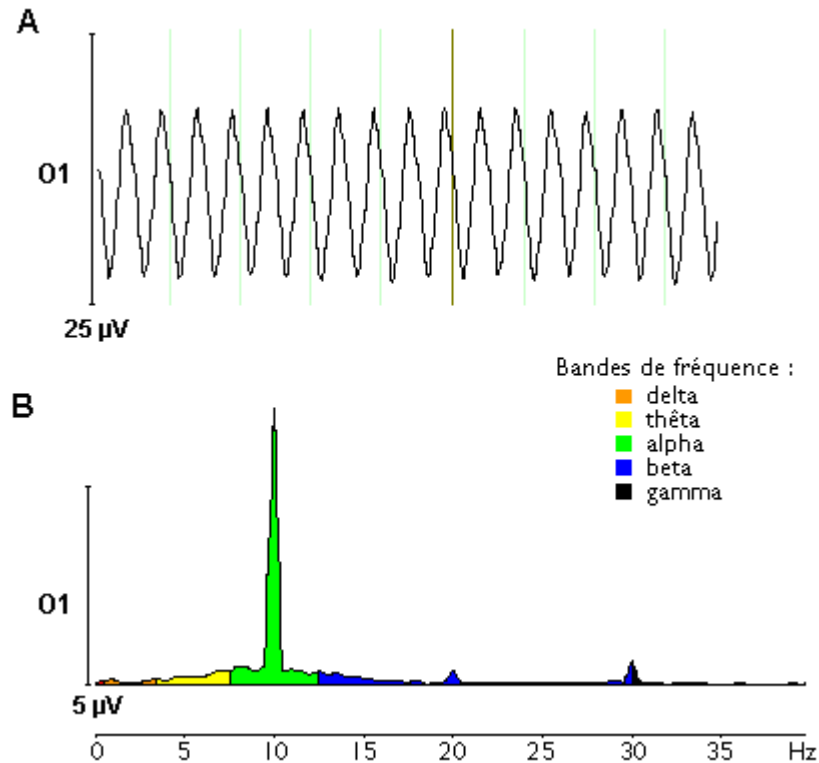


Figure 1. A. Oscillations moyennées évoquées par la SLI. B. Spectrogramme du même segment moyenné montrant des pics correspondant à la composante fondamentale des PEVSS (10 Hz) et aux composantes harmoniques (20 et 30 Hz).

Deux études qui ont analysé la magnitude des PEVSS chez des enfants de plus de trois ans, n'ont pas trouvé de relation entre celle-ci et l'âge des enfants (Tomoda et al., 1999; Birca et al., 2006, voir l'annexe). Ces résultats vont dans le même sens que les études des potentiels évoqués visuels transitoires (i.e. évoqués par des stimuli ayant une fréquence de moins de 4 Hz), qui montrent une maturation des réponses visuelles vers l'âge de 3 ans (Brecelj, 2003; Lippe et al., 2007). La magnitude des PEVSS évoqués par la SLI n'a pas été analysée chez des patients avec CF ou épilepsie.

Plusieurs études récentes suggèrent que les potentiels évoqués seraient le résultat de l’alignement de phase des oscillations spontanées présentes sur le tracé EEG plutôt que d’une modulation de l’amplitude d’une activité additionnelle superposée sur le tracé. L’alignement de phase représente le degré de consistance des phases des oscillations à travers les essais ou les segments EEG pour une fréquence donnée. Ces valeurs varient entre 0 et 1 et reflètent une répartition des phases au hasard ou une synchronie des phases à travers les essais respectivement. Ces études stipulent que l’alignement de phase (ou la cohérence de phase) reflèterait mieux la dynamique de l’activité évoquée que la modulation de l’amplitude des oscillations (Hanslmayr et al., 2007b; Klimesch et al., 2004; Makeig et al., 2002; Makeig et al., 2004; Moratti et al., 2007). D’autres études suggèrent que ces mesures ne représentent pas une preuve indéniable d’alignement de phase et pourraient également refléter la superposition d’une activité oscillatoire additionnelle (Martínez-Montes et al., 2007; Yeung et al., 2004). Néanmoins, les études développementales n’ont pas analysé la maturation de ces paramètres chez l’enfant. Dans le cadre de l’épilepsie, une seule étude, à notre connaissance, a rapporté un « *phase clustering* » des oscillations gamma (30-120 Hz) précédant les réponses photoparoxystiques lors de la SLI chez des patients avec épilepsie photosensible (Parra et al., 2003). Ainsi, l’alignement de phase pourrait représenter un indice reflétant l’hypersynchronie des oscillations gamma précédant les décharges épileptiques qu’il serait intéressant d’étudier en cas de CF.

7. Objectifs expérimentaux

L’objectif principal de cette étude est d’identifier, premièrement, les facteurs de risque cliniques qui déterminent le développement de l’épilepsie après des CF. Nous avons supposé que les facteurs de risque seraient différents dans le cas d’épilepsie généralisée et partielle et que le risque d’épilepsie en présence de ces facteurs serait modifié par des facteurs génétiques. Deuxièmement, ce projet doctoral se propose de cibler des marqueurs électrophysiologiques quantitatifs qui différencient les enfants avec CF des témoins et pourraient aider à évaluer leur pronostic. Plus spécifiquement, nous supposons mettre en évidence des oscillations gamma évoquées par la SLI excessives chez les enfants avec CF.

7.1. Première étude

L’objectif de la première étude était de caractériser la présentation clinique des CF et d’identifier les facteurs de risque de développer une épilepsie ultérieure, partielle ou

généralisée. L'originalité de l'étude par rapport à d'autres études épidémiologiques consiste dans le fait d'analyser comment les antécédents familiaux de CF ou d'épilepsie influencent la présentation clinique des CF et comment ils modifient le pronostic des CF en présence de certains traits cliniques.

Afin de répondre à l'objectif de l'étude, nous avons analysé de manière rétrospective les dossiers de 482 enfants entre 3 mois et 6 ans admis à l'urgence du CHU Sainte-Justine entre 1977 et 1987 et suivis par la suite pour une période d'au moins cinq ans. Pour ces enfants, nous avons recueilli des données sur la présentation clinique des CF (CF simples ou traits complexes), l'histoire familiale de CF et d'épilepsie parmi la parenté de 1^{er} et/ou de 2^{ième} degré, les facteurs de risque prénataux et périnataux, l'âge de survenue des CF et le nombre de récurrences, ainsi que le pronostic à long terme. Nous avons utilisé des statistiques de survie pour montrer l'association entre les variables d'intérêt.

Nous avons supposé que, dans notre population, les facteurs de risque pour développer une épilepsie partielle ou généralisée seraient semblables à ceux rapportés dans la littérature par des études épidémiologiques antérieures : l'histoire familiale d'épilepsie et les CF récurrentes seraient plutôt associées à l'épilepsie généralisée, tandis que les traits complexes des CF favoriseraient la survenue d'une épilepsie partielle.

Nous avons également avancé l'hypothèse que la présentation clinique des CF serait différente chez les patients avec antécédents familiaux de CF et/ou d'épilepsie : ils pourraient avoir plus de CF complexes et récurrentes. De plus, nous avons postulé que les antécédents familiaux modifieraient le risque de développer une épilepsie généralisée versus partielle en présence de certains traits cliniques.

L'importance de cette étude réside dans le fait d'identifier des phénotypes cliniques homogènes qui pourraient être ciblés par des études génétiques, électrophysiologiques ou d'imagerie cérébrale ultérieures.

7.2. Deuxième étude

L'objectif de la 2^{ième} étude était de caractériser, auprès de 61 enfants entre 6 mois et 16 ans et de 8 adultes normaux, le développement des réponses physiologiques à la SLI en fonction de l'âge, telles qu'évaluées à l'aide des PEVSS en terme de magnitude et d'alignement de phase. Plus spécifiquement, nous avons examiné les composantes fondamentales des PEVSS (i.e. identiques à la fréquence de stimulation de 5, 7,5, 10 et 12,5

Hz), les composantes de basses fréquences (5-15 Hz) et de hautes fréquences (30-50 Hz). Nous avons ciblé l'analyse des réponses à la SLI compte tenu du fait que cette procédure d'activation est connue pour faciliter l'apparition des décharges paroxystiques chez des sujets épileptiques.

En élaborant nos hypothèses, nous avons tenu compte, premièrement, des concepts théoriques attribuant des rôles fonctionnels différents aux oscillations évoquées de basses et de hautes fréquences lors des tâches cognitives chez l'adulte. Nous avons donc supposé que les composantes des PEVSS de basses et de hautes fréquences montreraient un développement différentiel en fonction de l'âge.

Deuxièmement, nous avons tenu compte des données qui stipulent que les potentiels évoqués seraient le résultat de l'alignement de phase des oscillations spontanées présentes sur le tracé EEG plutôt que d'une modulation de l'amplitude d'une activité additionnelle superposée sur le tracé. Nous avons donc décidé d'analyser la maturation des PEVSS en termes de magnitude et, pour la première fois chez l'enfant, en terme d'alignement de phase.

Cette étude nous a permis d'élaborer et de valider notre méthodologie d'analyse des PEVSS auprès d'une population d'enfants et adultes normaux, d'obtenir des données normatives et de caractériser pour la première fois, en utilisant des méthodes d'EEG quantifié, le développement des réponses à la SLI en fonction de l'âge.

7.3. Troisième étude

L'objectif de la troisième étude était d'investiguer si les enfants avec CF présentent des anomalies des composantes gamma des PEVSS (50-100 Hz) évoquées par la SLI, analysées en terme de magnitude et d'alignement de phase. Les composantes fréquentielles gamma des PEVSS ont été choisies en raison des évidences suggérant que les oscillations gamma sont impliquées dans l'épileptogenèse, plus particulièrement dans le cas de réseaux neuronaux immatures. Nous avons supposé que les enfants avec CF ont des oscillations gamma évoquées excessives en comparaison avec les enfants normaux et que ces anomalies sont accentuées par la SLI. Les paramètres choisis ont été comparés entre 12 enfants avec CF, 5 frères et sœurs des enfants avec CF et 15 enfants témoins entre 6 et 36 mois.

Nous avons envisagé trois scénarios possibles :

1. Les enfants avec CF sont différents des témoins et la fratrie des enfants avec CF présente les mêmes anomalies que les patients avec CF. Ceci nous permettrait de supposer que les gènes de prédisposition pour les CF, qui sont partagés entre la fratrie et les patients avec CF, sont à la base de ces anomalies.
2. Le groupe des patients présente des anomalies, tandis que le groupe fratrie est plutôt similaire aux témoins. Deux hypothèses seraient également plausibles dans ce cas. Premièrement, les anomalies EEG pourraient représenter une conséquence délétère des CF. Deuxièmement, ces anomalies pourraient être toujours le résultat d'un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition neuronale causé par des gènes portés par les enfants avec CF et non partagés avec la fratrie.
3. Les trois groupes sont similaires et aucune anomalie des composantes gamma des PEVSS n'est détectée chez les enfants avec CF.

Si nous réussissons à prouver que le groupe CF se différencie des groupes témoins et fratrie, cette étude ouvrira la voie à d'autres études prospectives afin d'investiguer si les anomalies détectées ont un impact sur le pronostic des enfants avec CF.

ARTICLES

Article 1 : Genetic influence on the clinical characteristics and outcome of febrile seizures – a retrospective study

Publié dans: *European Journal of Pediatric Neurology*, 2005, 9, 339-345.

Ala Birca^a, Nathalie Guy^a, Isabel Fortier^b, Patrick Cossette^c, Anne Lortie^a and Lionel Carmant^a

^aCentre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

^bDépartement de Médecine Sociale et Préventive, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

^cService de neurologie, CHUM - Hôpital Notre-Dame, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Address reprint requests to:

Lionel Carmant M.D.

Ste-Justine Hospital Research Center

University of Montreal

3175 Côte Ste-Catherine

Montreal, QC, H3T 1C5, Canada

Phone: (514) 345-4931 ext. 5394

Fax: (514) 345-4787

E-mail: lionel.carmant@umontreal.ca

Abstract

Purpose. To assess the influence of the family history (FH) of epilepsy or febrile seizures (FSs) on the clinical presentation of FSs and on their outcome.

Methods. We reviewed the charts of 482 children admitted to the Ste-Justine Hospital with FSs between 3 months and 6 years of age and followed for at least 5 years.

Results. Children with a positive FH of epilepsy (n=67) showed significantly more focal and recurrent FSs than those without such a FH. The risk of developing partial epilepsy (n=17) or generalized epilepsy (n=19) was significantly greater in children with focal or recurrent FSs respectively. In children with focal FSs, only two out of 30 (6.7%) children with a negative FH of epilepsy developed partial epilepsy compared with four out of nine (44.4%) children with a positive FH. In children with recurrent FSs, as much as seven out of 34 (20.6%) children with a positive FH of epilepsy developed generalized epilepsy compared to only eight out of 161 (0.5%) of those with a negative FH . Nevertheless, when not taking into account the clinical presentation of FSs, the positive FH of epilepsy constituted a risk factor for developing generalized but not partial epilepsy. Finally, children with a positive FH of FSs (n=120) exhibited significantly more recurrent FSs than those without such a FH, but this did not modify the risk of epilepsy.

Conclusion. The FH of FSs and/or epilepsy should be taken into account when evaluating the risk of FSs recurrence and of epilepsy.

Keywords:

Febrile seizures; epilepsy; epidemiology; genetics; risk factors; child.

INTRODUCTION

Febrile seizures (FSs) are the most common type of seizures in children. Their incidence in North America and Western Europe varies from 2 to 5% of children under the age of six years (Nelson and Ellenberg, 1976; Nelson and Ellenberg, 1978; Verity et al., 1985). Prospective cohort studies report that most children who experience FSs have a favourable prognosis. Two to three percent of the affected children will develop afebrile seizures by the age of 7 years (Nelson and Ellenberg, 1976; Nelson and Ellenberg, 1978). The risk of unprovoked seizures increases up to 7% by the age of 25 years and ranges from 2.4% among those with simple FSs to 49% for children with all three features of complex FSs: evidence of focality, prolonged seizures lasting more than 15 minutes and multiple FSs episodes within a 24-hour period (Annegers et al., 1987). These children, if prospectively followed, go on to develop both partial and generalized epilepsies (Annegers et al., 1987; Camfield et al., 1994). Due to the relatively low incidence of epilepsy in this population, the early identification of children with FSs who will later develop epilepsy continues to represent a challenge for physicians. This is true despite the identification of clinical risk factors, some of which predispose to partial while others predispose to generalized epilepsies. (Annegers et al., 1987; Saltik et al., 2003; Trinka et al., 2002)

The clinical description of “generalized epilepsy with febrile seizures plus” (GEFS+) and its autosomal dominant transmission supported a genetic propensity not only to FSs but also to an underlying epileptic syndrome (Scheffer and Berkovic, 1997). Several genes underlying GEFS+ have been identified (Abou-Khalil et al., 2001; Baulac et al., 2001a; Escayg et al., 2000; Escayg et al., 2001; Harkin et al., 2002; Wallace et al., 1998; Wallace et al., 2001a; Wallace et al., 2001b). More recently, familial partial epilepsies with a history of FSs have also been described in the presence and absence of hippocampal abnormalities (Baulac et al., 2001b; Depondt et al., 2002; Fernandez et al., 1998). Yet, in clinical studies most evidence favours a complex mode of inheritance of FSs (Rich et al., 1987; Tsuboi, 1976). FSs would result from the additive effect of several genetic and environmental factors (i.e. fever, neurodevelopmental abnormalities...).

We hypothesised that in the presence of complex heredity, genetic factors could have an impact on both the clinical expression of FSs and the development of subsequent epileptic syndromes. The main objective of this retrospective hospital-based study was to determine whether or not the clinical features of FSs are different in children with a

positive versus those with a negative family history (FH) of epilepsy or FSs. We also sought whether these features contribute differently to the development of a subsequent epileptic syndrome depending on the presence or absence of a positive FH.

METHODS

We reviewed the charts of all children admitted between 1977 and 1987 with the diagnosis of FS at Ste-Justine Hospital, a 400-bed mother/child university hospital with primary, secondary and tertiary care pediatric facilities. Over this 10-year period patients with either simple or complex FSs were routinely admitted at least for a 24-hour observation period.

To be included in the study, children had to present FSs and had to be followed for a minimum of 5 years after their first FS. FSs were defined as convulsions between the ages of 3 months and 6 years provoked by an acute fever of 38°C or more rectally with no evidence of intracranial infection or other defined cause (Consensus statement on febrile seizures, 1980; Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989). We considered as complex, FSs with at least one of the following features: prolonged duration (>15 minutes), focal onset, multiple episodes of seizure activity per 24 hours of fever (multiple FSs) as well as FSs with an evidence of Todd's postictal paresis. We excluded children with no available family history, those with previous afebrile seizures, a known underlying lesion, a known progressive illness, a doubtful diagnosis, missing data or an incomplete follow-up.

The medical records of each patient were reviewed to obtain information about the FSs as well as follow-up by the pediatrician or neurologist. A positive FH for either FSs or epilepsy was defined as at least one first-degree relative (i.e. parents and sibs of the proband) or second-degree relative (i.e. grandparents, uncles and aunts, nephews, nieces and half-sibs) being affected. We also looked at the presence of prenatal or perinatal risk factors. Prenatal risk factors were defined as medical or surgical complications occurring during pregnancy, including: high blood pressure, eclampsia, trauma, drug addiction, diabetes, severe anemia (Hb less than 80 g/l), seizures/epilepsy, administration of antiepileptic medication, rhesus immunization, oligohydramnios, polyhydramnios and intrauterine growth retardation. We defined perinatal risk factors as neonatal hypoxia (evaluated by an APGAR score under 6 at five minutes), premature delivery or birth weight

under 2500 g. Only data obtained during the initial presentation were used as risk factors. We kept for analysis the age of the child at the first and last FS. We also considered if the child had complex FSs features. Children, who had at least one FS occurring more than 24 hours after the initial FS, were considered as having had recurrent FSs. This never occurred during the same febrile illness. Finally, we reviewed the neurological examination and the developmental milestones as assessed by the neurologist after the initial FS.

We assessed the long-term outcome by the incidence of patients who developed epilepsy (either generalized or partial). This was verified with the patients' charts for those followed at our institution up to 1997. When this information was not available, we contacted the patients' family and physician to update the clinical outcome. Subjects were subdivided into three groups: (i) those who did not develop epilepsy, (ii) those who developed generalized epilepsy and (iii) partial epilepsy. The diagnosis was established according to the ILAE classification of epilepsy syndromes (1989, Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy) based on available clinical, EEG and imaging features. Furthermore, we divided our patients in those with a positive and a negative FH of (i) epilepsy and (ii) FSs.

We used the Cox proportional hazards model to evaluate the extent to which FSs characteristics were associated with the development of epilepsy. This allowed us to account for the variable length of follow-up. After performing univariate analyses for each of the study factors, we fit a multivariate backward regression model that included only variables with a p value under 0.05. The odds ratio (OR) and 95% CI (confidence intervals) were used to characterize the association. Then, we used logistic regression for estimating the FSs characteristics associated with (i) the FH of epilepsy and (ii) the FH of FSs. We justify this by the fact that the minimum of five years of follow-up was largely sufficient to fully characterize the FSs features. Categories were constructed for all continuous variables with a skewed distribution. There were no significant interactions involving gender and this variable was not further considered.

RESULTS

1. *Epileptic syndromes and factors associated with an increased risk of subsequent epilepsy*

Between 1977 and 1987, 1104 children were admitted to Ste-Justine with a diagnosis of FSs. Among this group, 482 children (270 boys and 212 girls) met the criteria for inclusion in the study. They were followed at Ste-Justine Hospital for a mean duration of 9.2 years (range 5 to 25). Data on personal antecedents, family history of FSs and epilepsy, as well as the FSs characteristics in each of the three studied groups are presented in table 1.

Insert table 1 around here

Thirty-seven patients (7.7%) developed epilepsy (table 1). The mean age at the first unprovoked seizure was 73.3 ± 42.6 months. Nineteen children (3.9%) developed generalized epilepsy with a mean age of onset of 85.4 ± 40.4 months. Among these, in fifteen children clinical manifestations corresponded to the criteria of idiopathic epilepsies (eleven with generalized tonico-clonic seizures (GTCS), one with absences, one with both GTCS and absences, and two with juvenile myoclonic epilepsies). Four developed cryptogenic epilepsies (one myoclonic-astatic epilepsy and three undefined cryptogenic epilepsies). Two of these children were developmentally delayed at the time of the initial FS. Seventeen children (3.5%) developed partial epilepsy at a mean age of 63.1 ± 42.0 months. Among this group, 11 had temporal lobe epilepsy and six extratemporal epilepsies (one rolandic, one frontal, one occipital and three with no clear localization-multifocal or normal EEG). The proportion of prolonged FSs did not differ between temporal and extratemporal epilepsies (six out of eleven and three out of five respectively). We could not undoubtedly classify these epilepsies as idiopathic or cryptogenic, as magnetic resonance examination was not performed in all children. Finally, one child developed the Landau-Kleffner syndrome.

Table 1 shows the results of the univariate Cox regression analysis estimating the association between the FSs characteristics and the subsequent epileptic syndrome. As assessed by multivariate analysis (table 2), the FH of epilepsy, prenatal risk factors, developmental delay, recurrent FSs, prolonged FSs and focal FSs were all significantly associated with the risk of developing a subsequent epileptic syndrome, generalized or partial. The risk factors differed for generalized versus partial epilepsies. Children who developed a generalized epilepsy had significantly more often a positive FH of epilepsy, recurrent FSs and late occurrence of FSs (defined as more than 48 months) compared to those children who did not have further unprovoked seizures. On the other hand, the

development of partial epilepsy was associated with the presence of prenatal risk factors, developmental delay, prolonged FSs and focal FSs.

Inset table 2 around here

2. Factors associated with a positive family history of epilepsy and FSs

A greater proportion of children with a positive compared to those with a negative FH of epilepsy had focal and recurrent FSs. Thus, focal FSs were observed in 10 out of 67 (14.9%) children with a positive FH compared to 31 out of 415 (7.5%) of those with a negative FH (OR: 2.2; 95%CI: 1.0-4.7, $p=0.047$). Recurrent FSs were observed in 36 out of 67 (53.7%) children with a positive FH of epilepsy versus 168 out of 415 (40.5%) of those with negative FH (OR: 1.7; 95%CI: 1.0-2.9, $p=0.043$). The later finding was also significant for children with only a first degree relative with epilepsy (OR: 1.2; 95%CI: 1.1-1.5, $p=0.009$). Since both focal and recurrent FSs have been found to be a risk factor for developing subsequent partial or generalized epilepsy respectively, we evaluated, using the Cox regression, if the presence of a positive FH of epilepsy would modify these risks. The interactions did not reach statistical significance. However, in children with focal FSs, only two out of 30 (6.7%) children with a negative FH of epilepsy developed partial epilepsy compared with four out of nine (44.4%) children with a positive FH of epilepsy. In children with recurrent FSs, as much as seven out of 34 (20.6%) children with a positive FH of epilepsy developed a generalized epileptic syndrome compared with only eight out of 161 (0.5%) of those with a negative FH.

The presence of a positive FH of FSs also influenced the presentation of FSs but had no impact on the long-term outcome. Children with a positive FH of FSs had significantly more often recurrent FSs than children with a negative FH: 75 out of 120 (62.5%) versus 129 out of 362 (35.6%) respectively (OR: 2.8; 95%CI: 1.8-4.4, $p\leq 0.001$). The association remained significant for children with a first degree relative with FSs only ($p<0.01$). These children also showed more multiple FSs than those not having a first degree relative with FSs (48.2% vs 34.3% respectively, OR: 1.8; 95%CI: 1.1-2.9, $p=0.016$).

DISCUSSION

1. Risk factors for developing epilepsy after FSs

In our sample, 7.7% of children developed an epileptic syndrome following FSs. This proportion is greater than that reported in population-based studies with short-term

follow-up with 2-3% of children developing epilepsy by the age of 7 years (Nelson and Ellenberg, 1976; Nelson and Ellenberg, 1978) but in the lower range of other hospital-based studies (6-12%) (Berg and Shinnar, 1996; Tsai and Hung, 1995). Since our retrospective study is hospital-based, we selected for patients with more severe forms of FSs. This potential bias may explain why, compared to population-based cohorts, we observed a larger proportion of children with complex FSs (53.9% vs 18-25%) (Nelson and Ellenberg, 1976; Nelson and Ellenberg, 1978; Verity et al., 1985; Verity and Golding, 1991), prolonged FSs (19% vs 8%) (Nelson and Ellenberg, 1976; Verity and Golding, 1991), focal FSs (8.5% vs 4-6%) (Annegers et al., 1987; Nelson and Ellenberg, 1976; Verity and Golding, 1991), multiple FSs (36.7% vs 16-19%) (Annegers et al., 1987; Nelson and Ellenberg, 1976; Verity and Golding, 1991), and recurrent FSs (42.3% vs 30-36%) (Annegers et al., 1987; Nelson and Ellenberg, 1978; Verity et al., 1985; Verity and Golding, 1991). These data support the observations of Verity and Golding (Verity and Golding, 1991), who reported from a cohort born in 1970 that more children with complex FSs (78%) were admitted to hospitals compared to those who only had simple FSs (58%). Despite the selection bias, the results from this study are relevant to evaluate the impact of the FH of epilepsy or FSs on the FSs features.

In our population, most of the factors associated with the development of a subsequent epileptic syndrome are similar to those observed in other population-based studies. The presence of a positive FH of epilepsy, of developmental abnormalities, of recurrent and complex FSs are predictors of the later development of epilepsy (Annegers et al., 1979; Nelson and Ellenberg, 1976; Verity and Golding, 1991). Furthermore, our results and other data suggest that prenatal and not perinatal morbidity could also play a role in the development of epilepsy following FSs (Greenwood et al., 1998).

Both partial and generalized epilepsies occur after FSs (Annegers et al., 1987; Camfield et al., 1994). In our population, both types of epilepsies were observed with nineteen (3.9%) children developing a generalized and seventeen (3.5%) a partial epilepsy syndrome. In these individuals, the risk of subsequent epilepsy differed according to FSs features. Recurrent FSs, a positive FH of epilepsy and late occurrence of the last FS were observed more frequently in children who developed generalized epilepsy. In contrast, prenatal risk factors, prolonged FSs, focal FSs and developmental delay were only associated with the development of partial epilepsy. Our results support others

series(Annegers et al., 1987; Wallace, 1977) who reported the number of FSs and the FH of “unprovoked” seizures to be associated with generalized epilepsy, whereas complex FSs features with an increased risk of partial epilepsy.

2. Influence of a FH of epilepsy and FSs on the clinical characteristics and outcome of FSs

The main goal of this study was to evaluate the influence of the FH on both the clinical presentation of FSs and the long-term epilepsy outcome.

Our results confirm that, as reported by others (Annegers et al., 1990; Berg et al., 1997; Berg et al., 1999; Verity et al., 1985), a greater proportion of children with a positive FH of FSs compared to those without such a FH have recurrent FSs. Additionally, we show that children with only a 1st degree relative with FSs also have more multiple FSs than those without. Our data also confirm previously reported association between the positive FH of epilepsy and the increased risk of having recurrent FSs and of developing generalized epilepsy in children with FSs (Berg et al., 1997; Verity et al., 1985). Although it has already been reported that children with a positive FH of epilepsy have more complex FSs(Verity et al., 1985; Verity and Golding, 1991), we are the first to report an association between the positive FH of epilepsy and the focal FSs. However, a larger sample size and population-based studies are needed to investigate whether the FH of epilepsy influences differently the outcome of patients with FSs depending on clinical presentation (i.e., focal FSs, recurrent FSs etc.).

In our opinion, genetic factors could influence the link between FSs and epilepsy in two ways. First, genetic factors could predispose to both a specific epileptic syndrome and FSs. In this case, FSs would not be causally related to unprovoked seizures but would rather indicate a pre-existing susceptibility underlying both (Annegers et al., 1987). For example, some genetic factors could favour both recurrent FSs and generalized epilepsy. We believe, these children have FSs in a setting of a genetically inherited syndrome, probably corresponding to the recently described GEFS⁺ (Scheffer and Berkovic, 1997). Genetic studies of GEFS⁺ indicate that mutated genes, probably in conjunction with other modifier genes, predispose to a wide range of clinical manifestations, from FSs alone to more severe forms of epilepsy associated with mental retardation. Affected members in GEFS⁺ families have FSs, FSs after six years of age (FSs⁺), generalized seizures

(myoclonic, atonic, absences) and, rarely, myoclonic-astatic epilepsy (Lerche et al., 2001; Scheffer and Berkovic, 1997). Partial seizures suggesting the involvement of the frontal lobe (Baulac et al., 1999) and the temporal lobe epilepsy (TLE) may also be part of the GEFS⁺ spectrum (Gerard et al., 2002; Singh et al., 1999). However, none of these studies assessed the incidence of GEFS⁺. In our population, three of nineteen children with GE (15.8%) met the criteria for GEFS⁺. In these children, we observed a positive FH of both FSs and epilepsy, many FS recurrences (seven, nine and 18 respectively), followed by unprovoked GTCS (three individuals) as well as absences (one individual).

The other proposed mechanism would imply that genetic factors, yet unknown, could determine some brain, often hippocampal, abnormalities, which lead to the development of epilepsy if FSs occur early in life. We speculate that in a small group of children with a positive FH of epilepsy, the atypical FSs could be a marker of such an underlying brain abnormality. Prolonged FSs in these children could be particularly deleterious. Fernandez et al. (1998) suggested that in some families a pre-existing structural alteration of the hippocampus could contribute to the development of hippocampal sclerosis and TLE following FSs (Fernandez et al., 1998). The authors investigated 23 members of two families, 13 of whom had FSs. Only two of these individuals, with the most frequent FSs (50 and 25 episodes), developed TLE and hippocampal sclerosis. However, left hippocampal structural abnormalities were detected in all subjects with FSs, as well as in six unaffected relatives, suggesting that this hippocampal lesion could be genetically determined. Neuropathological findings suggest dual pathology (cortical dysplasia and hippocampal sclerosis) is not rare in children with refractory TLE (Bocti et al., 2003). Experimental data from our laboratory also suggest that a pre-existing focal cortical lesion increases the risk of having complex FSs and developing epilepsy (Scantlebury et al., 2003; Scantlebury et al., 2004). Thus, the risk of TLE following FSs could be increased in some children with a genetic or acquired anatomical or functional predisposition, although this risk appears to be very small in the general population of children with FSs (Nelson and Ellenberg, 1976; Nelson and Ellenberg, 1978).

In conclusion, our study suggests that the FH of FSs and/or epilepsy have a significant impact on the clinical expression of FSs. Moreover, clinical and experimental data from our group and others suggest that some genetic factors with or without anatomical predisposition influence the outcome of FSs (Bocti et al., 2003; Fernandez et

al., 1998; Scantlebury et al., 2003; Scantlebury et al., 2004). Further large prospective population-based and genetic studies should help to better define the relationship between genetic susceptibility factors, clinical characteristics of FSs and their outcome.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by an FRSQ (Fonds de la Recherche en Santé du Québec) and CIHR (Canadian Institutes of Health Research) Institute of Genetics Scholarship (to A.B.).

Table 1. Clinical characteristics of the studied population according to the long term outcome

Clinical characteristics	outcome		
	No epilepsy ^a (n = 445), n (%)	Generalized epilepsy ^b (n = 19), n (%)	Partial epilepsy ^c (n = 17), n (%)
FH of epilepsy:	53 (11.9) ^{***}	9 (47.4) ^{***}	5 (29.4) [*]
1 st degree relative	21 (4.7) ^{**}	6 (31.6) ^{***}	1 (5.9)
2 nd degree relative	34 (7.6) ^{***}	5 (26.3) ^{**}	4 (23.5) [*]
1 st and 2 nd degree relative	2 (0.4) [*]	2 (10.5) ^{***}	0 (0)
FH of FS	111 (24.9)	7 (36.8)	2 (11.8)
1 st degree relative	77 (17.3)	6 (31.6)	2 (11.8)
2 nd degree relative	41 (9.2)	1 (5.3)	1 (5.9)
1 st and 2 nd degree relative	7 (1.6)	0 (0)	1 (5.9)
Prenatal antecedents	21 (4.7) ^{**}	2 (10.5)	4 (23.5) ^{**}
Perinatal antecedents	44 (9.9)	3 (15.8)	3 (17.6)
Developmental delay	29 (6.5) ^{***}	3 (15.8)	5 (29.4) ^{***}
Recurrent FSs	180 (40.4) ^{**}	15 (78.9) ^{**}	9 (52.9)
Multiple FSs	158 (35.5) [*]	11 (57.9) [*]	7 (41.2)
Prolonged FSs	77 (17.3) ^{***}	6 (31.6)	9 (52.9) ^{***}
Focal FSs	33 (7.4) ^{**}	1 (5.3)	6 (35.3) ^{***}
Postictal paresis	17 (3.82)	0 (0)	2 (11.8)
Age at 1st FS ≤ 12 months	111 (24.9)	6 (31.6)	7 (41.2)
Age at last FS ≥ 48 months	57 (12.8)	7 (36.8) ^{**}	0 (0)

p Values: * - $p \leq 0.05$; ** - $p \leq 0.01$; *** - $p \leq 0.001$ as assessed by univariate analysis.

^astatistical differences are between all children who developed epilepsy (generalized or partial) and those who did not develop it.

^bstatistical differences are between generalized epilepsy and no epilepsy groups.

^cstatistical differences are between partial epilepsy and no epilepsy groups.

Table 2. Multivariate models for association between febrile seizures and the subsequent epilepsy syndromes

	Epilepsy, OR (95%CI)	Generalized epilepsy, OR (95%CI)	Partial epilepsy, OR (95%CI)
FH of epilepsy	3.6 (1.8-7.1) ^{***}	5.4 (2.2-13.5) ^{***}	-
Prenatal antecedents	3.0 (1.2-7.9) [*]	-	3.3 (1.0-11.1) [*]
Developmental delay	2.9 (1.2-6.8) [*]	-	5.7 (1.8-17.9) ^{**}
Recurrent FSs	2.0 (1.0-4.0) [*]	4.0 (1.3-12.2) [*]	-
Prolonged FSs	2.5 (1.2-4.9) ^{**}	-	3.7 (1.4-9.9) ^{**}
Focal FSs	2.5 (1.1-5.8) [*]	-	6.6 (2.3-19.1) ^{***}
Age at last FS ≥ 48 months	-	3.1 (1.2-7.9) [*]	-

p Values: * - $p \leq 0.05$; ** - $p \leq 0.01$; *** - $p \leq 0.001$.

Article 2 : Maturationnal changes of SSVEPs elicited by intermittent photic stimulation

Soumis à *Clinical Neurophysiology*

Birca A. ^a, Carmant L. ^{a,b}, Lortie A. ^b, Vannasing P. ^a, Sauerwein H. ^{a,c}, Robert M. ^c, Lemay L. ^a, Piper D. ^a, Donici V. ^a, Lassonde M. ^{a,c}

^aResearch Center, Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant (Sainte-Justine),
Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

^bDepartment of Neurology, Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant (Sainte-Justine),
Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

^cCentre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Département de
Psychologie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Reprint requests to:

Maryse Lassonde, Ph.D.

Ste-Justine Hospital Research Center

3175 Côte Ste-Catherine

Montreal, QC, H3T 1C5, Canada

Phone: (514) 345-4931 ext. 4556

Fax: (514) 345-2372

E-mail: maryse.lassonde@umontreal.ca

Acknowledgements:

This research was funded by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (ML), the Canada Research Chairs program (ML), the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (ML), the Canadian Institutes of Health Research (CIHR, LC and ML) as well as a CIHR Institute of Genetics and Sainte-Justine Hospital Foundation scholarship to AB. We would also like to express our gratitude to all the participants and their families.

ABSTRACT

Objective. To characterize the development of steady-state visual evoked potentials (SSVEPs) induced by intermittent photic stimulation (IPS) in terms of magnitude and phase alignment as a function of age.

Methods. EEG was recorded at rest and under the 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS in 61 children (6 months-16 years) and 8 adults (23-41 years). Magnitude and phase alignment values were computed for the fundamental frequencies (5, 7.5, 10 and 12.5 Hz), as well as the mean low (5-15 Hz) and high (30-50 Hz) frequency SSVEP components.

Results. We show that low frequency SSVEP components phase alignment increased with age only over the frontal and occipital regions, whereas high frequency phase alignment increased over all cerebral regions. No concomitant change in magnitude was observed.

Conclusions. Our data suggest different topographical development of low and high frequency SSVEP components phase alignment.

Significance. Age groups-related increase of low frequency SSVEP components could be related to the development of interactions between the frontal and occipital brain regions probably sustaining inhibitory top-down influences, whereas high frequency components dynamics would better reflect the increasing differentiation of local neuronal networks.

Word counts: 185

Keywords: Quantitative EEG analysis, Evoked potentials, Phase, Oscillations, Development, Child

INTRODUCTION

Steady-state visual evoked potentials (SSVEPs) are elicited by visual stimuli presented at a rate of around 4 Hz or higher. They represent oscillations with a frequency identical or harmonically related to that of the stimulus and appear as sharp amplitude peaks on the EEG spectrogram (Bach and Meigen, 1999; Eeg-Olofsson, 1970; Lazarev et al., 2001; Meigen and Bach, 1999; Regan, 1977). An example of a steady-state stimulus is intermittent photic stimulation (IPS), one of the most important functional tests used in the routine EEG examination.

It has been shown that the capacity to discriminate the frequency of a flickering light, as evaluated from SSVEPs, is immature at birth and undergoes rapid development between the second and fifth month postnatally, increasing from about 20 to 50 Hz. Adult levels (60 Hz) are already reached by 6-9 months postnatally (Apkarian, 1993). Although children are able to detect the frequency of the homogeneous flickering light quite early during the development, it is not known how these responses further evolve with age in terms of the amplitude and the phase of evoked oscillations. Early EEG research studies that used conventional visual analysis of the EEG, have suggested that increasing responses to IPS or increasing photic driving responses are a sensitive indicator of brain maturation. For example, an increase in the occurrence of high frequency (>15Hz) photic driving has been reported in children around 10-12 years of age when compared to younger ones (Eeg-Olofsson, 1970; Eeg-Olofsson, 1980). Yet, studies that quantified the magnitudes of the fundamental SSVEP components (i.e. oscillations identical to the frequency of the IPS) did not find age-related changes in children older than three years of age (Birca et al., 2006; Tomoda et al., 1999). Some evidence suggests that evoked potentials would result from the phase resetting of ongoing background oscillations of the electroencephalogram rather than from additive amplitude modulation (Klimesch et al., 2004; Makeig et al.,

2002;Makeig et al., 2004;Moratti et al., 2007), but developmental studies have not addressed this issue. It is not known either whether the frequency components (i.e. harmonics) of the SSVEPs show maturational changes in terms of magnitude or phase alignment and whether they differ over the left and right hemispheres. This aspect is interesting to study taking into account the evidence of different maturational rates of the two hemispheres (Sowell et al., 2004;Thatcher et al., 1986).

Recent research studies proposed that low (alpha, theta) and high (gamma) frequency oscillations elicited by perceptual and cognitive tasks have different functional significance (von Stein and Sarnthein, 2000). According to this view, alpha and theta oscillations would be related to the long range integration between distant cortical areas required for the top-down processing of stimuli (Jokisch and Jensen, 2007;Klimesch et al., 2007;Sauseng et al., 2005), whereas gamma oscillations would represent a functional correlate of more local activity, reflecting preferentially the bottom-up processing of external stimulus properties (Freunberger et al., 2007;Jokisch and Jensen, 2007;von Stein et al., 2000).

In this study, we intended to investigate whether the low and high frequency components of the SSVEPs (5-15 Hz and 30-50 Hz respectively) elicited by IPS show differential development with age. Hence, we characterized low and high, as well as fundamental frequency SSVEP components in terms of magnitude and phase alignment as a function of age over different cerebral regions of each hemisphere. We have also investigated whether a phase delay could be observed between the SSVEPs evoked over the frontal and occipital regions.

METHODS

Subjects

Sixty-nine adults and children aged between 6 months and 16 years, approximately equally distributed across the ages, were included in this cross-sectional study. All of them were right handed except the children under three years of age in whom handedness could not be determined with certainty. Table 1 shows the male/female ratios and the distribution of participants in the various age groups.

Include Table 1 around here

Inclusion in this study was based on the following criteria: an uneventful prenatal, perinatal and neonatal period, no obvious somatic disease, no history of head injury or other central nervous system disease (meningitis, etc.), no neurological, psychiatric disorder or disorder of consciousness, no personal or familial antecedent of convulsions or epilepsy, no deviation with regard to mental and physical development. No participant was taking any form of medication at the time of testing.

This study was approved by the Sainte-Justine Hospital Ethics Committee for Human Experimentation. Informed consent was obtained from all the participants (adult subjects, children and their parents). These were mostly the children and friends of the Hospital staff who lived in the Montreal area.

Procedure

Each participant (and both or one of their parents for children) came to the laboratory during the morning hours for a visit lasting between one and two hours. The EEG data were collected while the subjects were alert and quietly sitting in an easy chair next to an EEG technologist and, for children, one of their parents, in a sound-proof, electrically shielded dimly-lit room. EEG was recorded during rest and photic stimulation. During the photic stimulation, children older than 3 years of age and adults always kept their eyes closed while children less than 3 years of age were more comfortable with the eyes opened. The photic stimulation used was a white flicker at 5, 7.5, 10 and 12.5

flashes/second with 18 cd-sec/m^2 flash intensity, which was given in a random order for 30 seconds, three-four times for each frequency, with an interval of at least 10 seconds between the flash periods. Stimulation was delivered by a photostimulator and a stroboscopic lamp (Astro-Med, Inc.) placed 30 centimetres from the subject's eyelids, triggered by a TTL pulse controlled by a PC computer. Flash frequencies were chosen such as to cover the range of potential posterior dominant EEG frequencies in children and adults.

EEG recording and data processing

EEG was acquired from 128 electrodes with an Electrical Geodesic, Inc. (EGI) system (sampling rate 500 Hz, bandpass 0.1-200 Hz, Cz reference). Further analyses were done using Brain Vision software (Brain Products, GmbH). All EEG records were rated by a pediatric neurologist and judged as being normal.

Quantitative EEG analyses

The recording was re-sampled at 512 Hz, digitally filtered (0.1-100 Hz bandpass, 60 Hz Notch) and re-referenced (average reference). EEG sections containing artifacts associated with eye movements, blinking, muscle activity etc. were rejected subsequent to a combined visual and automatic inspection of the record. Three children (not included in table 1) who had a substantial amount of artifacts or could not complete the task were excluded from further analysis.

SSVEP magnitudes recorded during the IPS were estimated using procedures similar to those described in our previous article (Birca et al., 2006). Briefly, we selected between 30 and 60 two-second artifact-free epochs time locked to the stimulus, separately for each frequency of the IPS, averaged them and applied the FFT which yielded evoked activity magnitude spectra (square root of power) containing both signal and noise. To estimate the noise level, we inverted the sign of each even segment of the same time-domain data and

performed again the averaging of all segments. This allowed us to cancel the signal and, after applying the FFT, to obtain the “noise” spectrum. The “pure” SSVEP magnitudes were calculated using the following formula:

“Pure” SSVEP magnitude = $\sqrt{[(\text{total evoked activity magnitude value})^2 - (\text{noise magnitude value})^2]}$
 that approximates the relationship between the “pure” SSVEP magnitudes, total evoked activity and noise magnitude values (Norcia et al., 1989).

Phase alignment values were derived separately for each IPS frequency and each participant from the same time-domain EEG epochs as those used for the calculation of SSVEP magnitude. SSVEP phase alignment represents the degree of phase consistency of oscillations across the epochs at a given frequency. These values are bounded between zero and one, reflecting a complete randomness of phase angles or a complete phase synchrony over the epochs respectively. To estimate these values, first, we normalized the phase vectors by their length (i.e. divided both the real and imaginary parts of the FFT components by the magnitude of the complex numbers), averaged them and, finally, calculated the phase alignment as $\sqrt{\text{realpart}^2 + \text{imagpart}^2}$.

In this way, SSVEP magnitude and phase alignment values were obtained for each electrode, IPS frequency and each subject (see also Figure 1). They were measured at exactly the frequency of stimulation and its multiples (i.e. first fundamental and further frequency components). A thorough inspection of data revealed that the main frequency components evoked by the 5 and 7.5 Hz IPS showed an important individual variation. For example, the 5 Hz IPS elicited predominantly 5 Hz oscillations in some subjects, but predominantly 10 or 15 Hz oscillations in others. Moreover, predominantly 5 or 10 Hz frequency evoked oscillations could be observed intermittently or over different brain regions in the same subject (see examples in Figure 2). We decided to take into account

these individual variations and to calculate an index representing the “total amount of evoked activity” contained between 5 and 15 Hz, irrespective of the IPS frequency. First, we linearly averaged, separately for the 5 and 7.5 Hz IPS, the values of all frequency components contained between 5 and 15 Hz (i.e. 5, 10 and 15 Hz for the 5 Hz IPS; 7.5 and 15 Hz for the 7.5 Hz IPS) and obtained the 5 and 7.5 Hz low frequency (LF) SSVEP components (see Figure 1A).

Include Figures 1 and 2 about here

Studies have also shown a great variability of preferred resonant frequencies in adults and across different age groups (Eeg-Olofsson, 1980; Herrmann, 2001). To further reduce this intra and inter-groups variability, we combined low frequency components across different IPS frequencies. Thus, we linearly averaged the 5 and 7.5 Hz LF SSVEP components, together with the 10 and 12.5 Hz SSVEP components elicited by the 10 and 12.5 Hz IPS respectively and obtained in this way the *mean low frequency SSVEP components magnitude and phase alignment values* (see Figure 1C). Similarly, we calculated the mean of all high frequency SSVEP components contained between 30 and 50 Hz for each IPS frequency (e.g. 30, 40 and 50 Hz for the 10 Hz IPS), linearly averaged these values and obtained the *mean high frequency SSVEP components magnitude and phase alignment values* for each of the participants. We expected to highlight in this way the dynamical development of the low and high frequency SSVEP components over different cerebral regions irrespective to the individual preferred resonant frequency.

Low and high frequency SSVEP components values were linearly averaged across 4-6 adjacent electrodes over cerebral regions whose location approximately corresponded to the standard 10-20 electrode positions: medial, left and right occipital; medial, left and right parietal; medial, left and right central; medial, left and right frontal; left and right temporo-occipital; and left and right temporal. This allowed us to minimize the differences in the

topographical distribution of activities that were due to the individual variation of head configurations as well as to the contamination of data by even minimal artefacts arising from one electrode.

The signal to noise ratios (SNR) for low and high frequency SSVEP component magnitudes were calculated for each electrode and, then, averaged across frequency components, IPS frequencies and neighboring electrodes exactly in the same way as the mean low and high frequency SSVEP components magnitudes (Figure 1D). Both low and high frequency SSVEP component mean SNR exceeded the threshold of 3:1 (a mean of 50.4 ± 29.2 , range 9.5-142.9 and 24.4 ± 12.9 , range 4.5-79.5 over the occipital region respectively), that is considered to indicate reliable SSVEP responses distinct from the background activity, as has been shown by other studies registering steady-state responses (Meigen and Bach, 1999;Norcia et al., 1989).

Finally, we calculated the *phase delays between the frontal and occipital regions* for the 5 Hz SSVEPs. First, we performed cross correlations between pairs of averaged evoked potentials (equivalents of Fz-Oz). Then, we determined in ms the value of the signal shift between the pairs of channels at the point where the cross-correlation function attained its maximum. This value was retained only if the amplitude of the cross-correlation peak attained at least 0.5 in size. We limited our analyses to the 5Hz SSVEPs, assumed a fronto-occipital spreading direction of waves and a phase delay between the two regions of less than one cycle length (<200 ms). Actually, due to the steady-state nature and the regularity of the IPS evoked oscillations, the spreading direction could not be clearly ascertained and high cross correlation function values could be obtained at multiple consecutive intervals equal to one period.

Logarithmic transformation was applied on individual SSVEP magnitude and phase alignment values in order to correct for a skewed distribution. Statistics were carried out on

log transformed values, but we found it convenient to return to the original scale for display purposes.

Statistical analyses

Two separate three-way mixed analyses of variance followed by post-hoc Anovas were carried out to examine the effects of two repeated-measures factors: Region and Hemisphere; and a between-subjects factor Age Groups upon the magnitude of low and high frequency SSVEP components. The same analyses were run with the phase alignment values of low and high frequency SSVEP components. Separate mixed analyses of variance were also carried out for low and high frequency SSVEP components phase alignment and magnitude elicited by the 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS.

Children under three years of age were not included in these analyses as they always kept their eyes open. However, we carried out additional mixed analyses of variance to study the effect of Age Groups on low and high frequency SSVEP magnitude and phase alignment values while including the group of children less than three years of age. Separate mixed analyses of variance were also carried out for each fundamental frequency SSVEP component elicited by the 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS.

Finally, one-way Anovas followed by Tukey post-hoc tests were carried out to examine the effect of age on the 5Hz SSVEP phase delays between the frontal and occipital regions.

Greenhouse-Geisser procedure was applied and the significance level was set to $p < 0.05$. We point out that this study was mainly exploratory. The great number of analyses carried out over a substantial number of variables may be considered each to constitute a separate experiment.

RESULTS

SSVEP magnitude

Figure 3 shows the topographical distribution of the mean fundamental frequency SSVEP components magnitude as a function of age groups separately for each IPS frequency. The data show a significant increase of the 10 and 12.5 Hz fundamental frequency SSVEP components magnitude across the age groups ($F_{5;64} = 2.4$, $p = 0.048$; $F_{5;64} = 3.7$, $p = 0.005$ respectively). However, significant differences were present only between the youngest and the older age groups ($p < 0.05$), with the exception of differences between the youngest and the group of 12-16-years-old children for the 10 Hz IPS. No significant fundamental frequency SSVEP components increases were noted after 3 years of age. Interestingly, with respect to the 5 Hz fundamental frequency SSVEP component, our data show a decrease of the magnitude in older age groups compared to children less than three years of age ($F_{5;64} = 5.6$, $p = 0.0002$). However, the differences were no longer significant if we analysed the association between the age groups and the mean magnitude of all low frequency SSVEP components elicited by the 5 Hz IPS (i.e. 5, 10 and 15 Hz). Thus, the 5 Hz IPS tended to evoke lower frequency oscillations in young children (i.e. 5 Hz) and higher frequency oscillations in older subjects (i.e. 10 and 15 Hz), with the total amount of evoked activity tending to increase in older age groups compared to children less than three years of age ($F_{5;64} = 2.1$, $p = 0.078$). The 7.5 Hz fundamental frequency SSVEP component magnitude did not show significant age-group related changes ($F_{5;64} = 2.3$, $p = 0.058$).

Include Fig. 3 about here

Figure 4 shows the mean magnitude values of low and high frequency SSVEP components as a function of age group and cerebral region (see also S1 for low frequency components magnitude according to the IPS frequency). The data shown represent the average of the left and right hemisphere values.

Include Fig. 4 about here

Mean low frequency (5-15 Hz, Fig. 4A) SSVEP components magnitudes did not show age group-related changes after three years of age, while high frequency (30-50 Hz, Fig. 4B) SSVEP components magnitudes only tended to increase ($F_{4,50} = 2.3$, $p = 0.068$).

When taking into account the group of children under three years of age, significant increases in magnitude with age groups were observed for both low and high frequency SSVEP components ($F_{5,64} = 3.7$, $p = 0.005$; $F_{5,64} = 6.0$, $p < 0.001$ respectively), the differences being significant between the youngest and all the older age groups.

SSVEP phase alignment

Figure 5 shows the topographical distribution of the mean fundamental frequency SSVEP components phase alignment as a function of age groups, separately for each IPS frequency. Phase alignment for the 5, 7.5 and 12.5 Hz fundamental frequency SSVEP components was almost imperceptible in young children under three years of age and significantly increased across the age groups ($F_{5,64} = 6.8$, $p < 0.001$; $F_{5,64} = 5.1$, $p = 0.001$; $F_{5,64} = 5.5$, $p = < 0.001$) to reach maximal levels in adults over the occipital and frontal regions. However, the fundamental frequency SSVEP component evoked by the 10 Hz IPS showed a different pattern of age development. The age groups-related differences were still significant ($F_{5,64} = 3.8$, $p = 0.004$), but the values significantly increased only till 5-7 years of age ($p < 0.002$). Beginning from around 8 years, phase alignment values evoked by 10 Hz IPS (i.e. approximately corresponding to the frequency of the dominant alpha rhythm of these participants) were smaller than those evoked by 5, 7.5 or 12.5 Hz IPS. Therefore, we decided to take into account only the 5, 7.5 and 12.5 Hz IPS values when calculating the low frequency SSVEP components phase alignment.

Include Fig. 5 about here

The mean low and high frequency SSVEP components phase alignment values are shown in figure 6 as a function of age group and cerebral region (see also S2 for low

frequency components phase alignment values according to each IPS frequency). The data shown represent the average of left and right hemisphere values.

Include Fig. 6 about here

After three years of age, both low and high frequency SSVEP components phase alignment values increased with age and this effect nearly reached significance ($F_{4;50} = 2.5$, $p = 0.056$ and $F_{4;50} = 2.5$, $p = 0.053$ respectively). In the case of low frequency components, the Age Groups effect varied across the regions (Age*Region: $F_{20;34} = 2.4$, $p = 0.003$) and was significant only over the occipital and frontal regions ($F_{4;50} = 3.6$, $p = 0.012$ and $F_{4;50} = 3.5$, $p = 0.013$ respectively). Significant Age*Region interactions were also observed when considering the low frequency phase alignment elicited by the 5 and 7, but not the 12.5 Hz IPS separately, the increase with the age groups being significant again over the frontal and occipital regions ($p < 0.05$). In the case of high frequency components, the Age Groups effect was homogenous over different cerebral regions. However, phase alignment values were higher over the left hemisphere ($F_{1;53} = 5.9$, $p = 0.019$).

The Age Groups effect on the low and high frequency SSVEP components phase alignment values was highly significant when considering the group of children under three years of age ($F_{5;64} = 13.0$, $p = 0.001 \times 10^{-5}$; $F_{5;64} = 10.5$, $p = 0.002 \times 10^{-4}$ respectively), significant differences being observed between the youngest and all the older age groups.

Five Hz SSVEP phase delays between the frontal and occipital regions

Table 1 shows the 5 Hz SSVEP phase delays between the frontal and occipital regions depending on the age group. We observed higher phase delays in young children compared to adults ($F_{5;50} = 2.8$, $p = 0.027$), the differences being significant between the children less than 3 years of age compared to adults and 5-7-year-old children ($p < 0.05$).

DISCUSSION

The present study characterized the changes of SSVEP frequency components elicited by flickering stimuli in terms of magnitude and phase alignment across the age groups. We described fundamental frequency SSVEP components evoked by the 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS, as well as the mean low (5-15 Hz) and high (30-50 Hz) frequency SSVEP components. All these indices were smaller in children less than three years of age compared to older participants, except the 5 and 7 Hz fundamental frequency SSVEP components, the former showing greater magnitude in this age group. Actually, the 5 Hz IPS evoked preferentially 5 Hz oscillations in children less than three years of age, while preferentially 10 or 15 Hz oscillations in older participants. These findings should nevertheless be interpreted cautiously as young children kept their eyes open during the IPS and not closed as older children and adults. Subsequently, we observed a different topographical pattern of low and high frequency SSVEP components phase alignment development. Thus, high frequency components continued to increase across all cerebral regions, whereas low frequency components increased only over the frontal and occipital regions. SSVEP components magnitudes did not change after three years of age.

An increasing body of research studies report that low (theta-alpha) and high (gamma) frequency oscillations could reflect different aspects of stimulus processing. Gamma oscillations have been proposed to reflect the bottom-up processing of the external properties of behaviourally relevant stimuli (Freunberger et al., 2007; Fries et al., 2001; Jokisch and Jensen, 2007; von Stein et al., 2000). Conversely, alpha activity has been suggested to reflect the top-down inhibition of task-irrelevant brain areas (Fries et al., 2001; Jokisch and Jensen, 2007; von Stein et al., 2000). Alpha power increases contralaterally to the hemifield where a visual stimulus has to be ignored (Kelly et al.,

2006;Worden et al., 2000) and high prestimulus alpha synchronization diminishes the capacity to perceive it (Hanslmayr et al., 2007a).

Our study used basic flickering stimuli and the measured evoked responses could not be equivalent to those elicited within the framework of perceptual or cognitive paradigms. Nevertheless, the presence of these oscillatory activities would probably be essential and could precede the emergence of various cognitive abilities. We propose that the age group-related increase of high frequency SSVEP components magnitude and phase alignment values reflect the increasing capacity to analyse and discriminate the stimuli. By contrast, low frequency components would be related to the development of top-down inhibitory influences of the higher hierarchical areas over the visual cortices. The low frequency phase alignment increase over the frontal lobe would parallel the relatively late structural, functional and metabolic maturation of this cerebral region (Chugani et al., 1987;Huttenlocher, 1990;Huttenlocher and Dabholkar, 1997;Shaw et al., 2006;Sowell et al., 2004;Thompson et al., 2000;Toga et al., 2006). Two characteristics of the observed low frequency SSVEP components phase alignment dynamics could provide additional arguments favouring the latter hypothesis. First, age group-related increase of the phase alignment was observed only over the frontal and occipital areas. This could reflect the increasing ability to synchronise the oscillations between these two areas and to open windows of communication between them. The second interesting finding is that the SSVEP phase alignment values were significantly higher for IPS frequencies outside those corresponding to the dominant alpha-frequency (i.e. 5, 7.5 and 12.5 Hz) than for the 10 Hz IPS in adolescents and adults. The question that arises is whether both spontaneous and stimulus evoked steady-state oscillations could carry out the same functionalities. We do not know whether the increase in phase alignment was exclusively due to the phase reset of ongoing oscillations (Hanslmayr et al., 2007b;Martinez-Montes et al., 2007). However, we

could speculate that both spontaneous alpha-range oscillations, driven by an internal rather than an external (IPS) clock, as well as evoked oscillations, would be able to control, in a top-down manner, the information flux associated with the frequency-tagged stimulus.

Some interpretations could also be derived from the studies of mechanisms of attention and expectation, that reported an attentional enhancement of alpha-range SSVEP responses to target stimuli or cues that were displayed on a flickering background (Morgan et al., 1996). It has been suggested that the enhancement of SSVEP responses to stimuli that fall within the spotlight of attention could be interpreted in terms of a top-down shift of attention to task-relevant stimuli (Klimesch et al., 2007). Indeed, inhibitory influences, by silencing the majority of cells, represent a filter that enhances the signal to noise ratio and allows the minority of cells to process the information in a highly selective manner (Hillyard and Anllo-Vento, 1998; Klimesch et al., 2007; Moratti et al., 2007). With respect to our data, this filtering or gating of sensory information would be necessary as pure IPS represents a repetitive flickering stimulus that is completely task-irrelevant and could eventually impede the processing of other context-relevant information.

Another interesting characteristic of the photic driving or theta-alpha range SSVEP responses is the fact that they start and persist several seconds after the stimulation onset or offset respectively (Clementz et al., 2004; Heinrich and Bach, 2001; Moratti et al., 2007). This suggests that they do not only represent stimulus-driven enhancements of the neuronal firing, but are also probably shaped by some internal top-down processes.

Nevertheless, the concomitant increase in phase alignment values over the frontal and occipital areas could simply reflect the dipole distribution or be dependent on the choice of reference. This could not, however, account for the phase delays consistently observed between the frontal and occipital regions. Moreover, these phase delays were higher in children less than three years of age compared to older children and adults, a finding that

could parallel the decreased conduction speed along the incompletely myelinated fronto-occipital connections (Thompson et al., 2000). These findings should nonetheless be interpreted cautiously, as we could neither ascertain the spreading direction of IPS evoked oscillations or the actual delay between the frontal and occipital regions (see methods section).

Finally, laterality effects were very sparse in our study. However, greater high frequency SSVEP components phase alignment over the left hemisphere goes with the increased specialization and differentiation of the left hemisphere (Thatcher et al., 1986).

In conclusion, our study shows that low frequency SSVEP components maturation in children older than 2 years of age occurs only in terms of phase alignment of oscillations, and only over the frontal and occipital regions. This age-related dynamics probably reflects the interaction between the frontal and occipital regions associated with the development of top-down inhibitory influences. Concurrently, we show phase alignment increases for high frequency SSVEP components that would be related to the increasing synchronizing capacity of local neuronal networks. Thus, we believe that SSVEPs can be viewed as an integration of both excitatory bottom-up and inhibitory top-down processes that are embedded into and result from both local and global neuronal interactions.

Table 1. Demographic characteristics of the participants and 5 Hz SSVEP phase delays between the frontal and occipital regions

Age groups (N)	Male/Female ratio	Fronto-occipital phase delays (ms, N)
6 mths - 2 yrs 11 mths (15)	8/7	106 ± 32 (10)
3 yrs - 4 yrs 11 mths (10)	5/5	81 ± 23 (7)
5 yrs -7 yrs 11 mths (14)	7/7	67 ± 20 (12)
8 yrs -11 yrs 11 mths (11)	6/5	72 ± 38 (10)
12 yrs -16 yrs 11 mths (11)	6/5	77 ± 39 (11)
23yrs - 41 yrs (8)	3/5	56 ± 5 (6)

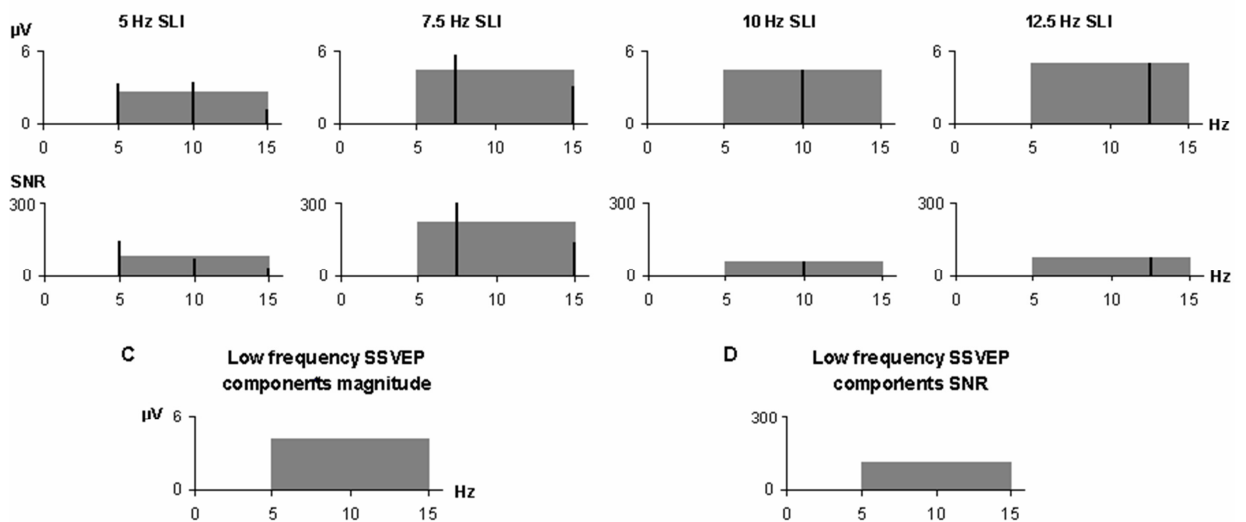


Figure 1. Example of calculation of the mean low frequency (LF) SSVEP components magnitude for one occipital electrode position in an adult subject.

A. “Pure” SSVEP magnitudes for each frequency component evoked by the 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS, calculated as $\sqrt{[(\text{total evoked activity magnitude value})^2 - (\text{noise magnitude value})^2]}$ (e.g. 5 Hz SSVEP frequency component magnitude evoked by the 5 Hz IPS = $\sqrt{3.3\mu V^2 - 0.02\mu V^2} = 3.3 \mu V$). Grey shadings show mean LF SSVEP components magnitudes evoked by the 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS (e.g. mean 5 Hz LF SSVEP components magnitude = $(3.3\mu V + 3.4\mu V + 1.3\mu V)/3 = 2.7\mu V$). **B.** Signal to noise ratios (SNR) for each frequency component evoked by the 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS. Grey shadings show mean LF SSVEP components SNR evoked by the 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS. **C.** Mean LF SSVEP components magnitude calculated as the average of the 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz LF SSVEP components magnitude [i.e. $(2.7\mu V + 4.4\mu V + 4.5\mu V + 5.0\mu V)/4 = 4.2\mu V$]. **D.** Mean LF SSVEP components SNR calculated as the average of the 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz LF SSVEP components SNR.

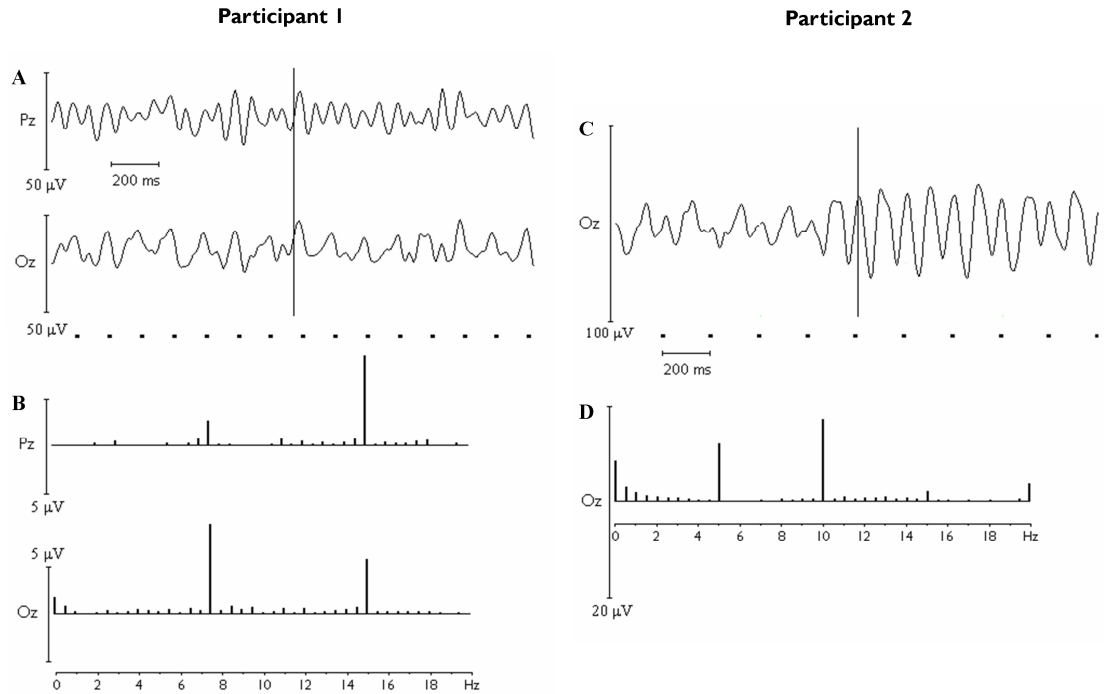


Figure 2. A. Two-second raw EEG segment showing 7.5 Hz and 15 Hz oscillations elicited by the 7.5 Hz IPS over the occipital (Oz) and parietal (Pz) regions in an adult participant. **B.** Magnitude spectrum of the EEG recorded during the 7.5 Hz IPS in the same participant as in A, showing a predominant 7.5 Hz SSVEP component over the occipital region and a predominant 15 Hz SSVEP component over the parietal region **C.** Two-second raw EEG segment showing alternating 5 and 10 Hz oscillations elicited by the 5 Hz IPS over the occipital region in a 10-year-old boy. **D.** Magnitude spectrum of the EEG recorded during the 5 Hz IPS over the occipital region in the same subject as in C, showing 5 and 10 Hz frequency SSVEP components of comparable magnitude.

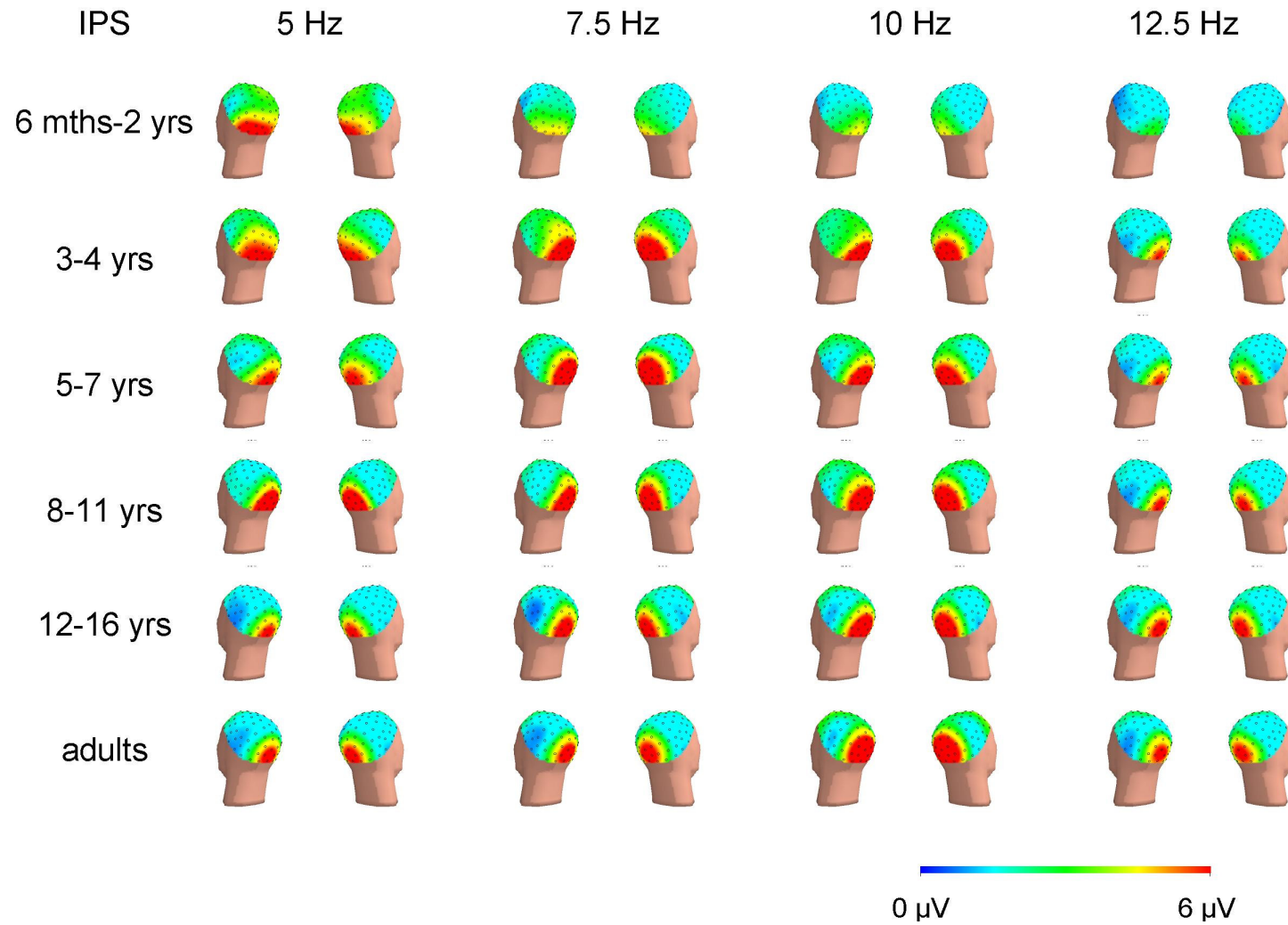


Figure 3. Topographical distribution of the mean fundamental frequency SSVEP components magnitude according to age groups and IPS frequency.

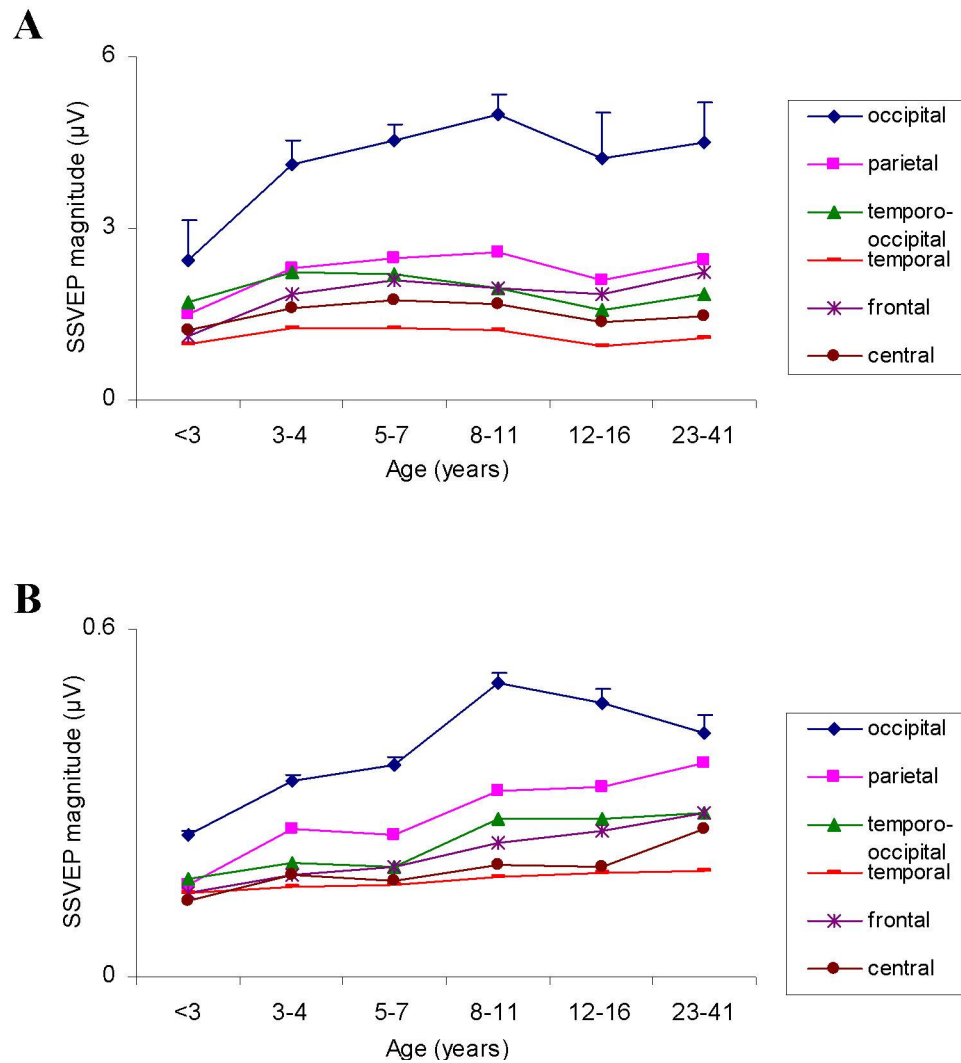


Figure 4. Mean low (A) and high (B) frequency SSVEP components magnitude according to age groups and cerebral regions.

Each point represents the values averaged over the left and right hemispheres. Y bars correspond to the standard errors of the mean (SEM). They are attached to the occipital region curve, but represent mean SEM of all cerebral regions.

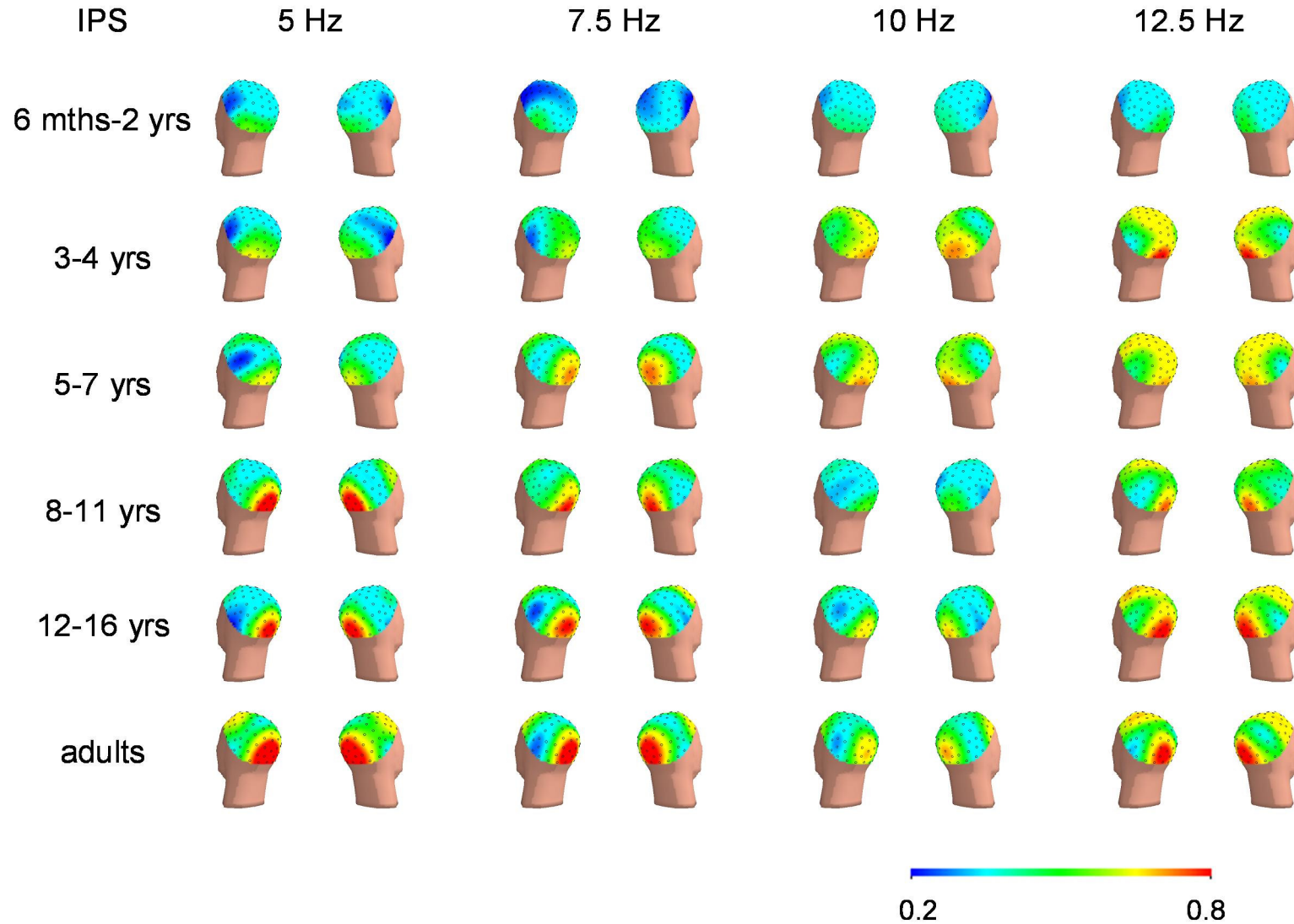


Figure 5. Topographical distribution of the mean fundamental frequency SSVEP components phase alignment values according to age groups and IPS frequency.

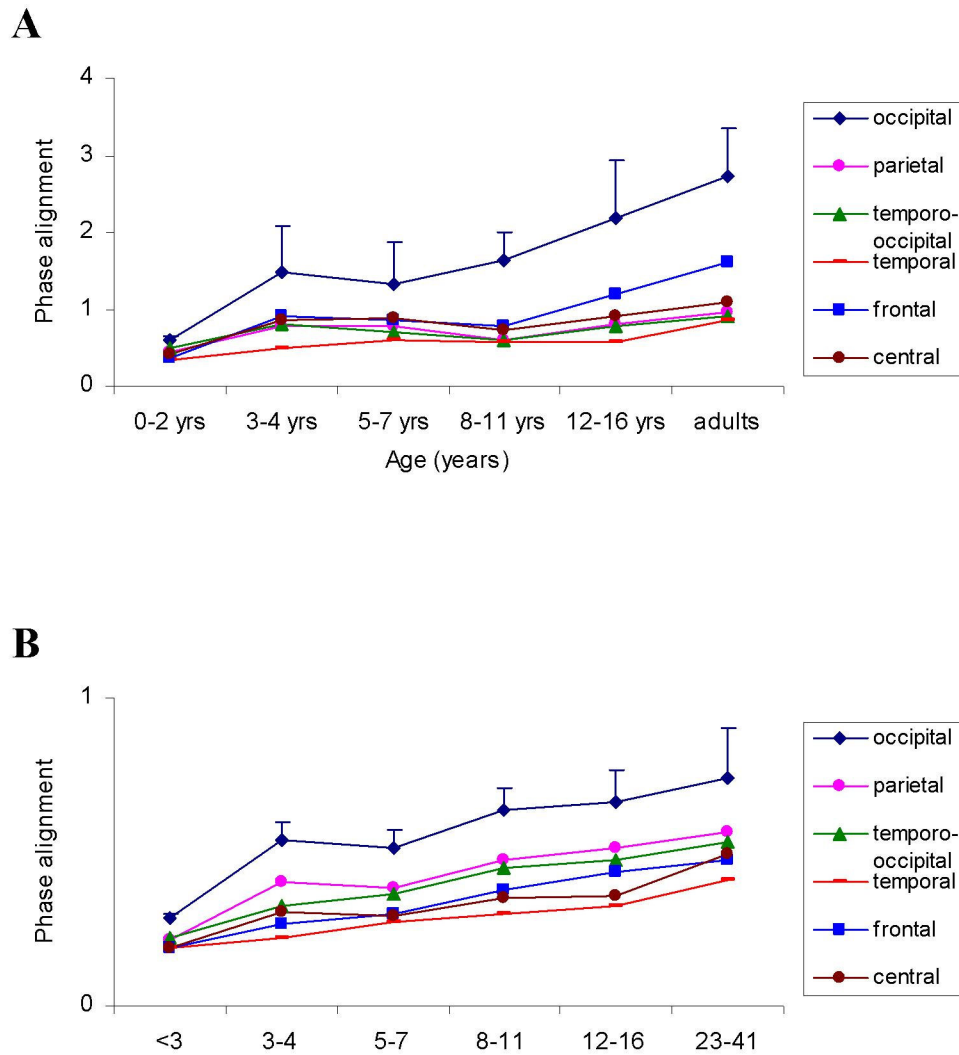
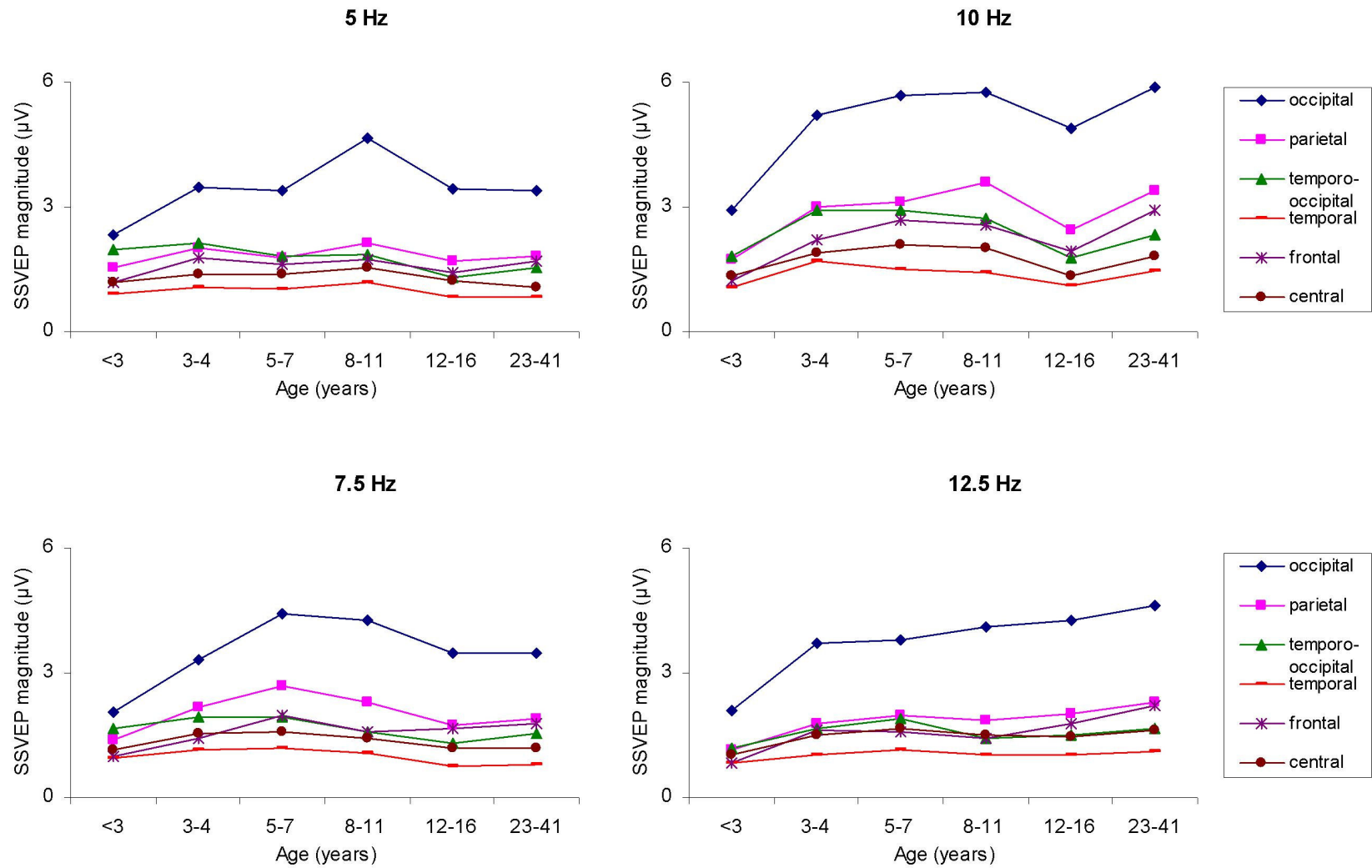
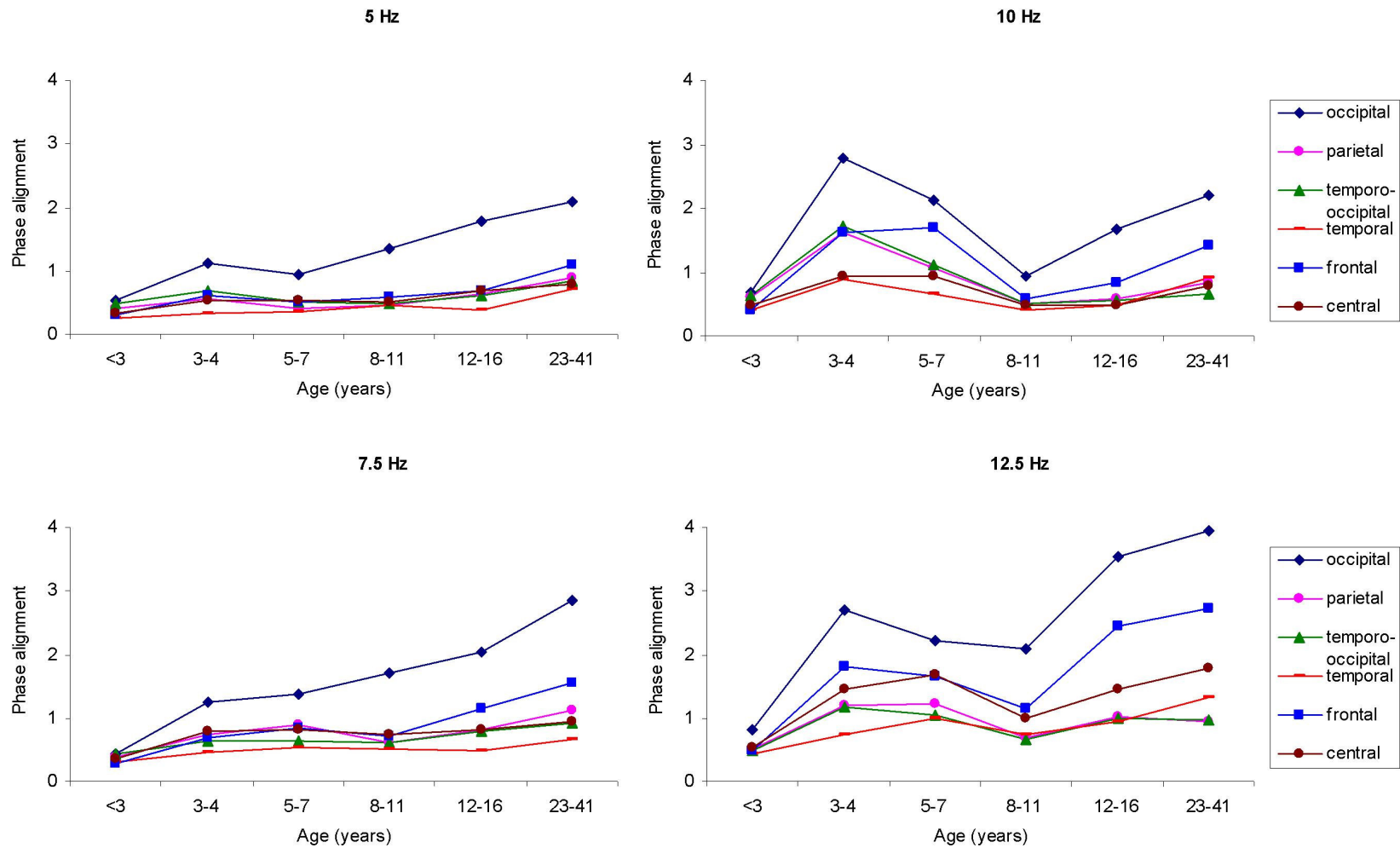


Figure 6. Mean low (A) and high (B) frequency SSVEP components phase alignment values according to age groups and cerebral regions.

Each point represents the values averaged over the left and right hemispheres. Y bars correspond to the standard errors of the mean (SEM). They are attached to the occipital region curve, but represent mean SEM of all cerebral regions. NB: Values larger than one could be explained by the fact that phase alignment values were logarithmically transformed using the following formula: $\log(x/(1-x))$ and, then, the means of these log transformed values returned to the original scale (see point 10 of S1).



S1: Mean low frequency SSVEP components magnitude according to age groups and IPS frequency.



S2: Mean low frequency SSVEP components phase alignment values according to age groups and IPS frequency.

NB: Values larger than one could be explained by the fact that phase alignment values were logarithmically transformed using the following formula: $\log(x/(1-x))$ and, then, the means of these log transformed values returned to the original scale (see point 10 of S1).

Article 3: Gamma frequency SSVEP components differentiate children with febrile seizures from normal controls

Accepté dans *Epilepsia*

Ala Birca, Lionel Carmant, Anne Lortie , Phetsamone Vannasing, Maryse Lassonde

Research Center, Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant (Sainte-Justine),
Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Reprint requests to:

Maryse Lassonde, Ph.D.

Ste-Justine Hospital Research Center

3175 Côte Ste-Catherine

Montreal, QC, H3T 1C5, Canada

Phone: (514) 345-4931 ext. 4556

Fax: (514) 345-2372

E-mail: maryse.lassonde@umontreal.ca

Running title: Gamma abnormalities in febrile seizures

Key words: Quantitative EEG analysis, Evoked potentials, Phase, Gamma activity,
Epilepsy, Risk factors

Four text pages and two figures

ABSTRACT

Gamma band EEG abnormalities have been reported in patients with epilepsy. We aimed to investigate whether patients with febrile seizures (FSs) show abnormalities of the gamma frequency steady-state visual evoked potential (SSVEP) components evoked by intermittent photic stimulation (IPS). We analysed the magnitude and phase alignment of the 50-100 Hz SSVEP components elicited by IPS from 12 FS patients, 5 siblings of FS patients and 15 control children aged between 6 and 36 months of age. FS patients showed significantly higher SSVEP magnitude and phase alignment values when compared to both the siblings and control groups. Detected abnormalities could either represent the direct consequence of seizures or indicate a pre-existing tendency to hypersynchrony in FS patients. Future prospective studies could assess whether SSVEP abnormalities are associated with complex rather than simple FSs or have a prognostic value for the development of epilepsy following FSs.

Key words: Quantitative EEG analysis, Evoked potentials, Phase, Gamma activity, Epilepsy, Risk factors

INTRODUCTION

Febrile seizures (FSs) are the most common type of seizures in children. The mechanisms that link FSs and epilepsy are still a matter of debate. Experimental data have shown that, in the developing hippocampus, high gamma range oscillations (60-120 Hz) are crucial for the transformation of a naïve neuronal network into an epileptic one (Le Van et al., 2006). Rhythmic oscillations of roughly the same frequency (40-120 Hz) have been observed in intracranial recordings of patients with partial epilepsy (Alarcon et al., 1995; Fisher et al., 1992; Traub et al., 2001; Wendling et al., 2003; Worrell et al., 2004). They were preferentially noted at the onset of seizures and localized within the seizure focus. In patients with primary generalized epilepsy, the scalp non-ictal EEG recordings have also shown higher power of gamma oscillations compared to controls (Willoughby et al., 2003b). Moreover, enhancement of gamma band phase synchrony has preceded photoparoxysmal responses induced by intermittent photic stimulation (IPS) in patients with photosensitive epilepsy (Parra et al., 2003).

IPS is one of the most important functional tests used to detect photoparoxysmal responses in the epileptic population. In normal individuals, IPS elicits a photic driving response or evoked oscillations with a frequency identical or harmonically related to that of the stimulus. This evoked response is also referred to as steady-state visual evoked potentials (SSVEPs), which appear as sharp amplitude peaks on the EEG spectrogram (Bach and Meigen, 1999).

In this study, we hypothesize that evoked gamma abnormalities can be elicited by IPS in children with FSs. We test this hypothesis by measuring the magnitude and phase alignment of gamma frequency SSVEP components evoked by IPS, and compare these parameters between children with FSs, siblings of FS patients (in order to distinguish FS effects from family traits) and control children.

METHODS

Subjects

Twelve consecutive patients with FSs followed at the Sainte-Justine Hospital, five siblings of FSs patients and 15 control children between 6 and 36 months of age were included in this study (male/female ratios: 6/6, 3/2 and 7/8 respectively; mean age 20.3 ± 9.3 , 17.6 ± 4.8 and 21.1 ± 9.8 months respectively). In order to match the age of the FS

children, the subjects termed “siblings” were drawn from the brothers and sisters of older FS patients who were not included in this study. Inclusion was based on the following criteria: an uneventful perinatal period, no previously known neurological disorders except FS episodes in the patient group and no deviation with regard to mental and physical development. Additionally, in control children, there was no evidence of any family history (FH) of convulsions or epilepsy. No participants were taking any form of medication at the time of testing. All participants were evaluated by a neuropsychologist and performance scores did not show group differences.

The majority of FS patients (10 out of 12) had complex FSs. Among them, five were prolonged (> 15 minutes), four multiple (> 1 seizure/24 hours) and one both prolonged and multiple. No focal seizures were observed in our patients. Four out of twelve patients had experienced their first FS, while other patients had recurrent FSs. Nine patients reported a positive FH of FSs in at least one 1st or 2nd degree relative. Among these, three had additionally a positive FH of epilepsy. All five siblings had a positive FH of FSs and no FH of epilepsy. The EEG recordings in the patient group were performed at least one month after the last FS (mean 6.5 mths, range 1-26 mths).

This study was approved by the Sainte-Justine Hospital Ethics Committee for Human Experimentation. Informed consent was obtained from the parents of all participants.

Procedure

The EEG data were collected while the subjects were alert, with the eyes opened, and quietly sitting in an easy chair next to an EEG technologist and one of their parents, in a sound-proof, electrically shielded dimly-lit room. The photic stimulation used was a white flicker at 5, 7.5, 10 and 12.5 flashes/second, which was given in a random order for 30 seconds, three to four times for each frequency, with an interval of at least 10 seconds between the flash periods. Stimulation was delivered by a photostimulator and a stroboscopic lamp (Astro-Med, Inc.) placed 30 centimeters from the child’s eyelids.

EEG recording and data processing

EEG was acquired from 128 electrodes with an Electrical Geodesic, Inc. (EGI) system (sampling rate 500 Hz, bandpass 0.1-200 Hz, Cz reference). All EEG records were rated by a pediatric neurologist. Three FS patients showed paroxysmal generalized slow waves

(PSW) elicited by IPS. The EEG records of siblings and controls were judged as being normal.

Quantitative EEG analyses were done using Brain Vision (Brain Products, GmbH) software. The recording was re-sampled at 512 Hz, digitally filtered (0.5-200 Hz bandpass, 60 Hz Notch) and re-referenced to the average reference. EEG sections containing PSW or artifacts were rejected subsequent to a combined visual and automatic inspection of the record.

To estimate the *SSVEP magnitude*, we selected between 30 and 60 two-second artifact-free epochs, time-locked to the stimulus, separately for each IPS frequency, averaged them and applied the FFT, which yielded evoked activity magnitude spectra (see Figure 1).

Phase alignment values were calculated for the same EEG epochs by normalizing the phase vectors by their length and then averaging them (see also Moratti et al., 2007 for methods). These values represent the degree of phase consistency of oscillations across the epochs at a given frequency. They are bounded between zero and one, respectively corresponding to complete randomness of phase angles or complete phase synchrony over the epochs.

SSVEP magnitude and phase alignment values for each IPS frequency were measured at exactly the multiples of each stimulation frequency. We calculated the mean of components contained between 50 and 100 Hz and then averaged them across all IPS frequencies. Mean values for occipital, parietal, central, frontal, left and right anterior temporal and posterior temporal regions are reported.

In order to correct for distribution skewness, statistics were carried out on log transformed values, but original scales are used for display purposes.

Statistical analysis

Two separate two-way mixed analyses of variance were carried out to examine the effects of a within-subjects factor Region (occipital, parietal, anterior and posterior temporal, central and frontal) and a between-subjects factor Group (controls, FS patients and siblings) upon the SSVEP magnitude and phase alignment values. Using the same design, we then verified two by two the differences between FS patients, controls and siblings. We also separately looked at the differences between the FS patients with and without PSW.

RESULTS

Figures 2A and 2B show the mean SSVEP magnitude and phase alignment values respectively according to group and cerebral region. We observed a significant effect of Group on both SSVEP magnitude ($F_{2; 30} = 4.0$, $p = 0.029$) and phase alignment ($F_{2; 30} = 5.8$, $p = 0.008$). With respect to SSVEP magnitudes, FS patients showed significantly higher values when compared to control children ($F_{1; 26} = 6.1$, $p = 0.021$), but not to the group of siblings ($F_{1; 16} = 3.1$, $p = 0.096$). Furthermore, FS patients showed significantly greater phase alignment than both control children ($F_{1; 26} = 6.8$, $p = 0.015$) and siblings ($F_{1; 16} = 6.6$, $p = 0.022$). Only FS patients obtained SSVEP magnitude and phase alignment values two standard deviations above the mean values for all participants. However, FS patients with PSW were not different from other FS patients. The Group*Region interaction was not significant, the differences between the groups being quite similar across all cerebral regions.

DISCUSSION

Our study shows that children with FSs have greater magnitude and phase alignment of gamma frequency SSVEP components evoked by IPS when compared to control children and siblings of FS patients. These EEG abnormalities could either represent the direct consequence of seizures or indicate a pre-existing tendency to hypersynchrony. The first possibility is favoured by the fact that the siblings of FS patients, that presumably carry some genetic predisposition to the development of seizures with fever, are rather similar to controls. Nevertheless, the group of siblings, not related to FS patients, was small, and we cannot exclude that FS patients carry other specific genes or factors underlying seizure susceptibility.

Another question to be clarified is whether this increased gamma response to IPS indicates evolving epileptogenesis. Experimental studies have reported a relationship between the development of spontaneous seizures after status epilepticus in rats and the detection of hippocampal high frequency oscillations (100-500 Hz, i.e. ripples and fast ripples) (Bragin et al., 2004). Such oscillations have also been recorded intracranially within the seizure onset zone in patients with partial epilepsy (Jirsch et al., 2006; Urrestarazu et al., 2007). Obviously, the frequency range of these oscillations is much

higher than that observed in our study. Still, contrary to the adult hippocampus, in the developing hippocampus, lower frequency oscillations (60-120 Hz) have been shown to be epileptogenic and essential for the generation of a secondary mirror focus (Le Van et al., 2006).

Yet, it would be difficult to make an analogy between *in vivo* intracranial or *in vitro* recordings and scalp SSVEPs. We speculate that increased evoked gamma activity in FSs patients results from an imbalance between excitatory and inhibitory influences that either reflect underlying ionic disturbances or the down-up-regulation of receptors after seizures. IPS could reveal this imbalance by entraining large networks of neurons (cortico-cortical as well as thalamo-cortical) into a sustained reverberating activity.

These findings may have an important clinical potential. If the increased evoked gamma activity in FS patients reflects epileptogenesis, this could help identify children susceptible of developing epilepsy after FSs. Due to the small sample size, we could not evaluate whether gamma EEG abnormalities are associated with complex rather than simple FSs. Future prospective studies with larger sample size could assess whether gamma EEG abnormalities represent a transient event or have a prognostic value for children with FSs.

Acknowledgements:

This research was funded by grants from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (ML), the Canada Research Chairs program (ML), as well as a CIHR (Canadian Institutes of Health Research) Institute of Genetics and Sainte-Justine Hospital Foundation scholarship to AB. We would also like to express our gratitude to all participants and their families.

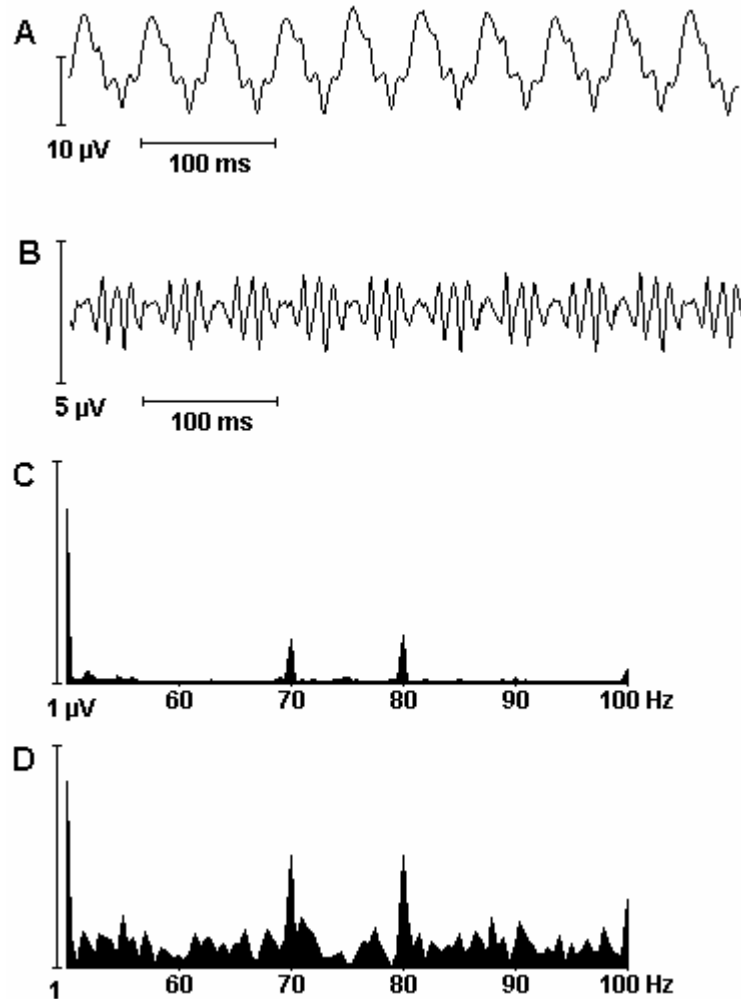


Figure 1. Analysis of the magnitude and phase alignment of the gamma oscillations evoked by 10 Hz IPS.

A. Unfiltered averaged EEG epoch showing oscillatory activity evoked by IPS. **B.** Same EEG epoch as in A with a 50 Hz high-pass filter revealing evoked gamma oscillatory activity. **C and D.** Magnitude (C) and phase alignment (D) spectra of gamma oscillations with peaks corresponding to the SSVEP components evoked by the 10 Hz IPS. The 60 Hz component is not visible because of the applied 60 Hz Notch filter. This component was not considered when calculating the mean magnitude and phase alignment values of the gamma frequency SSVEP components.

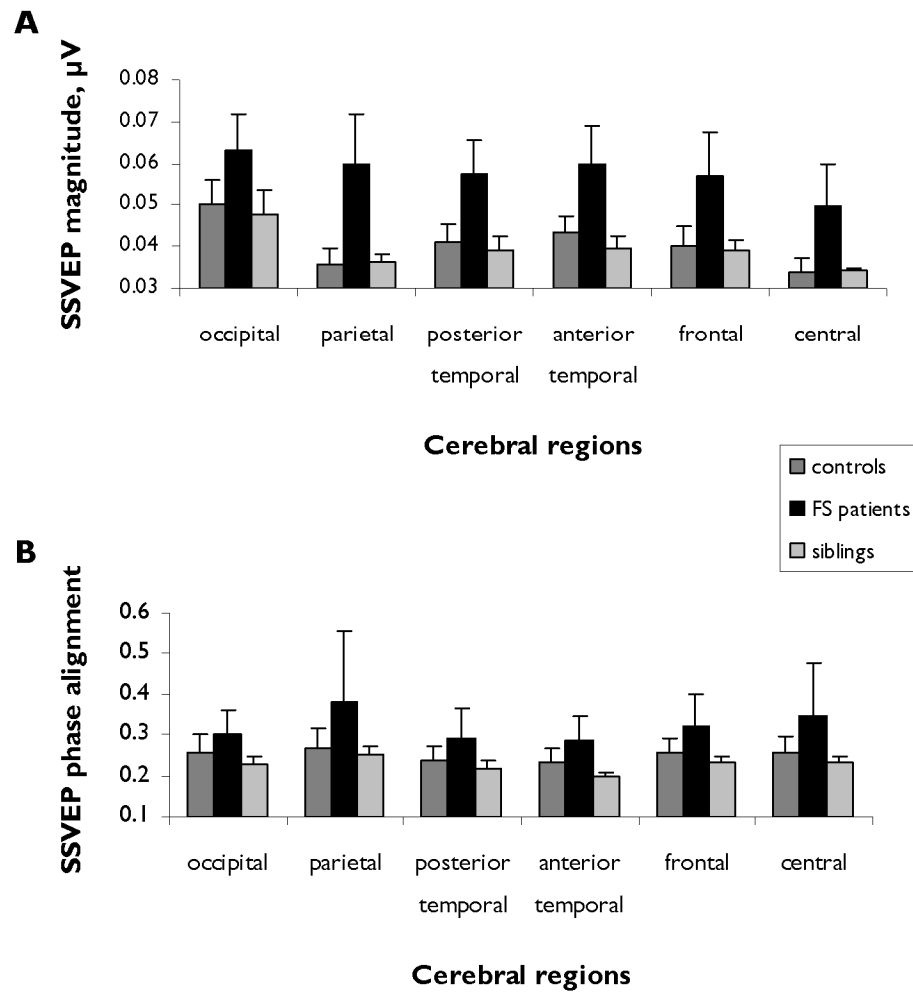


Figure 2. Magnitude (**A**) and phase alignment (**B**) means and standard deviations of the gamma frequency SSVEP components according to group and cerebral region.

DISCUSSION GÉNÉRALE

1. Rappel des objectifs expérimentaux, des principaux résultats et des retombées cliniques

L'objectif principal de ce programme de recherche est d'identifier, d'une part, les facteurs de risque cliniques qui déterminent le développement de l'épilepsie après des CF et, d'autre part, de cibler des marqueurs électrophysiologiques quantitatifs qui différencient les enfants avec CF des témoins et pourraient aider à évaluer leur pronostic.

Afin de répondre à notre premier objectif, nous avons analysé les dossiers des enfants avec CF hospitalisés au CHU Sainte-Justine et identifié les facteurs de risque cliniques qui déterminent le développement d'une épilepsie ultérieure.

Afin de répondre à notre deuxième objectif, premièrement, nous avons élaboré une méthodologie nous permettant d'évaluer quantitativement les réponses cérébrales à la SLI avec la méthode des potentiels évoqués visuels steady-state (PEVSS). Le tracé EEG (128 canaux) a été enregistré durant la SLI et analysé à l'aide d'algorithmes implémentés dans le logiciel Brain Vision. Nous avons décrit la maturation des différentes composantes des PEVSS en terme de magnitude et d'alignement de phase auprès de 61 enfants âgés entre 6 mois et 16 ans et auprès de 8 adultes normaux. Deuxièmement, nous avons recruté 12 cas de CF, 5 frères et sœurs des enfants avec CF et 15 enfants témoins entre 6 mois et 3 ans. Les différences de magnitude et d'alignement de phase des composantes gamma des PEVSS entre ces groupes d'enfants ont été investiguées afin de mettre en évidence une éventuelle anomalie des réponses à la SLI chez les enfants avec CF.

En somme, l'importance de cette étude réside dans l'identification de phénotypes électro-cliniques d'intérêt qui différencient les enfants avec CF des enfants témoins et de leur fratrie. L'étape suivante sera de vérifier si certains traits cliniques combinés à des anomalies EEG sont associés à certains types spécifiques d'épilepsie. Cela pourrait éventuellement aider à identifier les enfants à haut risque de développer une épilepsie et permettre l'institution d'un traitement neuroprotecteur précoce.

1.1. Présentation clinique des CF et risque de développer une épilepsie

Plusieurs études de populations ont démontré que les enfants avec CF ont un faible risque de développer une épilepsie, le risque étant d'environ 2-3% vers l'âge de 7 ans (comparé à 1,5% dans la population générale) (Annegers et al., 1987; Nelson and Ellenberg, 1976; Nelson and Ellenberg, 1978; Verity and Golding, 1991) et allant jusqu'à

6-7% si la durée du suivi est plus longue (jusqu'à 25 ans) (Annegers et al., 1987; Vestergaard et al., 2007). Le risque de développer une épilepsie dans notre étude a été plus grand, soit de 7,7%, comparable à celui rapporté par d'autres études hospitalières (6-12%) (Berg and Shinnar, 1996; Tsai and Hung, 1995). Nous rapportons une plus grande proportion d'enfants ayant présenté des convulsions fébriles complexes (53.9% vs 18-25% dans les études de populations) (Nelson and Ellenberg, 1976; Nelson and Ellenberg, 1978; Verity et al., 1985; Verity and Golding, 1991), ce qui constitue un biais de sélection commun aux études hospitalières (Verity and Golding, 1991) et explique la plus forte proportion d'enfants ayant développé une épilepsie. Ainsi, notre étude et d'autres travaux confirment que les enfants avec CF complexes ont un plus grand risque de développer une épilepsie comparés aux enfants n'ayant présenté que des CF simples (Annegers et al., 1987).

Malgré ce biais de sélection, les facteurs de risque de développer une épilepsie identifiés par notre étude étaient semblables à ceux rapportés par d'autres études de populations. Ainsi, la présence d'antécédents familiaux d'épilepsie, d'anomalies de développement, de CF récurrentes, complexes et de facteurs de risque prénataux seraient prédictifs du développement d'une épilepsie ultérieure (Annegers et al., 1979; Greenwood et al., 1998; Nelson and Ellenberg, 1976; Verity and Golding, 1991).

Ces facteurs étaient différents en fonction du type de syndrome épileptique. Plus spécifiquement, les patients ayant développé une épilepsie généralisée présentaient plus souvent des CF récurrentes, des antécédents familiaux d'épilepsie et des CF après l'âge de quatre ans, tandis que les patients ayant développé une épilepsie partielle présentaient plus souvent des CF prolongées, focales, un retard de développement et des facteurs de risque prénataux, ce qui corrobore généralement les résultats des études antérieures (Annegers et al., 1987; Wallace, 1977).

Notre contribution originale par rapport aux autres études épidémiologiques est le fait de révéler l'influence de l'histoire familiale sur la présentation clinique des CF et leur pronostic. D'une part, les enfants avec des antécédents familiaux de CF présentaient plus souvent des CF récurrentes et multiples, fait déjà rapporté par d'autres études (Annegers et al., 1990; Berg et al., 1997; Berg et al., 1999; Verity et al., 1985). Cette association n'influait cependant pas le pronostic à long terme. D'autre part, nous rapportons une association entre les antécédents familiaux d'épilepsie et, premièrement, les CF récurrentes,

et deuxièmement et étonnamment, les CF focales. La taille de notre échantillon ne nous a pas permis de prouver statistiquement que les antécédents familiaux d'épilepsie modifient le risque de développer une épilepsie partielle ou généralisée en présence de CF focales ou récurrentes respectivement. Cependant, nos données indiquent que seulement 2 des 30 enfants (6.7%) avec CF focales et sans antécédents familiaux d'épilepsie ont développé une épilepsie partielle, par comparaison aux 4 sur 9 enfants (44,4%) avec CF focales et des antécédents positifs. L'interaction entre la présence des CF focales et les antécédents d'épilepsie n'a pas atteint la signification (OR: 10.0; 95%CI: 0.7-144.0, $p=0.092$), mais les données indiquent une tendance pour une potentialisation du risque d'épilepsie partielle en présence de ces deux facteurs. Le risque de développer une épilepsie généralisée était également plus grand chez les enfants avec des CF récurrentes et des antécédents familiaux d'épilepsie (7 sur 34, 20.6%) comparés à ceux sans antécédents (8 sur 161, 0.5%). Cependant, la présence de ces deux facteurs ne semblaient pas augmenter davantage le risque de développer une épilepsie généralisée (OR: 0.6; 95%CI: 0.1-4.7, $p=0.519$), lorsque comparés aux antécédents familiaux d'épilepsie (OR: 9.2; 95%CI: 1.3-65.0, $p=0.027$) ou CF récurrentes (OR: 6.0; 95%CI: 1.3-28.2, $p=0.024$) de manière indépendante.

Notre étude a permis de mieux définir les différents phénotypes cliniques de CF et leur lien avec l'épilepsie. Nous pensons que les facteurs génétiques pourraient influencer de manière différente la relation entre les CF et l'épilepsie. Premièrement, une prédisposition génétique pourrait favoriser la survenue des CF comme phénomène transitoire sans aucun lien avec l'épilepsie. Notre étude a montré qu'un sous-groupe d'enfants présentait des CF récurrentes en présence d'antécédents familiaux de CF sans présenter des convulsions afebriles ultérieures. En accord avec ces données, plusieurs études génétiques ont identifié des loci associés aux CF sans évidence d'épilepsie (Johnson et al., 1998; Kugler et al., 1998; Nabbout et al., 2002; Nakayama et al., 2000; Nakayama et al., 2004; Peiffer et al., 1999; Wallace et al., 1996).

Deuxièmement, des gènes pourraient être à la base des CF et de l'épilepsie, sans qu'il y ait de relation causale entre les deux. Ainsi, nous avons montré un lien entre la présence des CF récurrentes, des antécédents familiaux d'épilepsie et de l'épilepsie généralisée. Il est peu probable que les convulsions récurrentes aient aggravé le risque d'épilepsie en présence d'antécédents positifs d'épilepsie. À l'appui de cette interprétation, des études de population ont montré que le risque de développer une épilepsie était

semblable, d'une part, chez les enfants avec CF et des antécédents familiaux d'épilepsie (3,8%) et, d'autre part, chez les enfants qui présentaient seulement des antécédents familiaux d'épilepsie (4%) (Annegers et al., 1987). Ces enfants pourraient présenter une épilepsie répondant aux critères de GEFS+ dont le spectre de présentation clinique et les mutations génétiques associées ont été décrits de manière détaillée dans l'introduction.

Nous ne pouvons pas exclure que, dans notre population, des facteurs génétiques aient également favorisé la survenue des CF et de l'épilepsie partielle. L'étude d'une cohorte de près de 2000 patients épileptiques a montré une implication considérable des facteurs génétiques dans l'étiologie de l'épilepsie partielle. Plus de 35% des patients avec épilepsie partielle avaient des antécédents familiaux d'épilepsie (Abou-Khalil et al., 2007), ce qui était significativement plus fréquent que dans la population générale de la région respective (Kobau et al., 2004). Comme dans le cas d'épilepsie généralisée, les facteurs génétiques pourraient être à la base des CF et de l'épilepsie partielle, sans qu'il y ait de relation causale entre les deux. Cette possibilité serait appuyée par les évidences de co-ségrégation des CF et de l'épilepsie du lobe temporal chez les mêmes individus en absence de toute anomalie structurale de l'hippocampe, décrites chez les membres de deux larges familles française et belge (Baulac et al., 2001b; Depondt et al., 2002). Cependant, il a été rapporté que, chez les patients avec épilepsie temporale, on rencontrait plus souvent des antécédents personnels de CF complexes, tandis que les CF simples précédaient plus souvent l'épilepsie généralisée (Abou-Khalil et al., 2007). Des études ont également rapporté une grande fréquence d'antécédents personnels de CF (35-73%) chez les patients souffrant d'épilepsie temporale réfractaire (Cendes et al., 1993; Harvey et al., 1995). Ces évidences amènent à la troisième hypothèse selon laquelle les CF, en particulier celles qui sont complexes, pourraient jouer un rôle dans l'étiologie de l'épilepsie, surtout partielle, ou favoriser l'épilepsie en présence de certains facteurs préexistants. Notre étude montre que, chez les patients avec des CF focales, l'épilepsie partielle survient plus souvent en présence d'antécédents familiaux d'épilepsie. Par contre, ces antécédents familiaux seuls ne constituent pas un facteur de risque d'épilepsie partielle. Les facteurs génétiques pourraient déterminer l'apparition de certaines anomalies cérébrales qui mèneraient au développement de l'épilepsie si des CF survenaient à un jeune âge. La description de deux familles, dont les membres présentaient des anomalies de l'hippocampe et développaient une épilepsie temporale et une sclérose de l'hippocampe après des CF, appuie cette possibilité

(Fernandez et al., 1998). Au sein de ces deux familles (23 membres, dont 13 avec des CF), des anomalies de l'hippocampe ont été décrites chez tous les sujets avec CF et chez six sujets non atteints. Cependant, l'épilepsie temporale avec une sclérose de l'hippocampe a été diagnostiquée seulement chez ceux qui ont eu le plus grand nombre de CF (50 et 25 épisodes) (Fernandez et al., 1998). Les données expérimentales (Scantlebury et al., 2004; Scantlebury et al., 2005) et cliniques (Bocti et al., 2003; Diehl et al., 2003; Diehl et al., 2004) suggèrent également que la pathologie « double » (dysplasie corticale et sclérose de l'hippocampe) se rencontre souvent chez les enfants avec épilepsie temporale réfractaire. Les CF pourraient donc induire une transformation épileptogène des réseaux neuronaux en développement, ces effets délétères ne se produisant possiblement qu'en présence d'une anomalie développementale préexistante.

À la lumière des évidences présentées, quelques phénotypes cliniques distincts caractérisés par une étiologie et un pronostic différents semblent se définir dans le cadre de la population d'enfants avec CF : (i) CF simples avec des antécédents familiaux de CF et sans risque d'épilepsie ultérieure; (ii) CF récurrentes avec des antécédents familiaux d'épilepsie et un risque d'épilepsie généralisée; (iii) CF complexes avec des antécédents familiaux d'épilepsie et un risque d'épilepsie partielle. Les trouvailles EEG pourraient raffiner davantage la description du phénotype des CF.

1.2. Maturation des composantes des PEVSS évoqués par la SLI

La deuxième étude nous a permis d'élaborer et de valider notre méthodologie d'analyse des PEVSS, d'obtenir des données normatives et de caractériser, pour la première fois, le développement des PEVSS évoqués par la SLI en fonction de l'âge dans une population d'enfants et adultes normaux. Cette étude a confirmé l'hypothèse de maturation différentielle des composantes PEVSS de basses (5-15 Hz) et de hautes fréquences (30-50 Hz). En somme, nous avons observé, après l'âge de trois ans, une augmentation en fonction de l'âge de l'alignement de phase et non pas de la magnitude des composantes PEVSS de basses fréquences sur les régions frontales et occipitales. En revanche, une augmentation homogène au niveau de toutes les régions cérébrales, en termes d'alignement de phase, a été observée dans le cas des composantes PEVSS de hautes fréquences. Il est difficile de se prononcer quant au développement des PEVSS chez les enfants de moins de trois ans, car les conditions d'enregistrement pour ces enfants étaient différentes : les enfants de moins

de trois ans gardaient les yeux ouverts tandis que les enfants plus grands fermaient les yeux pendant la SLI.

Plusieurs évidences suggèrent que les oscillations de basses (thêta-alpha) et de hautes (gamma) fréquences évoquées dans le cadre de certains paradigmes cognitifs, reflètent différents aspects du traitement des stimuli et auraient une signification fonctionnelle différente (von Stein and Sarnthein, 2000). Ainsi, les oscillations de basses fréquences seraient reliées à l'intégration entre des régions cérébrales distantes, de niveau hiérarchique différent, et aurait de l'importance dans l'institution des influences inhibitrices « top-down » (Jokisch and Jensen, 2007; Klimesch et al., 2007; Sauseng et al., 2005). Les oscillations gamma représenteraient le résultat d'une synchronisation des circuits neuronaux locaux, reflétant préférentiellement le traitement « bottom-up » des propriétés externes des stimuli (Freunberger et al., 2007; Jokisch and Jensen, 2007; von Stein et al., 2000).

Nous avons utilisé un paradigme expérimental simple ne sollicitant pas des efforts cognitifs pour le traitement de l'information. Cependant, nous pensons que notre étude a quand même pu évaluer la mise en place des différentes activités oscillatoires, indispensables à l'émergence des habiletés cognitives, lors du développement. D'une part, l'augmentation de l'alignement de phase des composantes PEVSS de hautes fréquences serait parallèle à la différenciation des réseaux neuronaux locaux avec l'âge. D'autre part, l'augmentation de l'alignement de phase des PEVSS de basses fréquences au niveau des régions frontale et occipitale jusqu'à l'âge adulte serait parallèle à la maturation relativement tardive du lobe frontal (Chugani et al., 1987; Huttenlocher, 1990; Huttenlocher and Dabholkar, 1997; Shaw et al., 2006; Sowell et al., 2004; Thompson et al., 2000; Toga et al., 2006). La synchronisation des phases favoriserait la communication entre ces deux régions cérébrales et faciliterait les influences inhibitrices du lobe frontal. Ces influences serviraient de filtre à l'information sensorielle afférente excessive (i.e. SLI), augmenteraient le ratio signal/bruit et permettraient un traitement plus sélectif de l'information « déviante », éventuellement non-reliée à la SLI.

Les différences de phases observées entre les lobes frontal et occipital pour les PEVSS de 5 Hz apportent un argument supplémentaire en faveur de cette dernière hypothèse. De façon intéressante, les différences de phase étaient plus élevées chez les enfants de moins

de trois ans en comparaison avec les enfants plus grands et les adultes, ce qui pourrait s'expliquer par une myélinisation incomplète des fibres longitudinales fronto-occipitales chez le jeune enfant (Thompson et al., 2000).

Les études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) apportent des évidences indirectes supplémentaires en faveur des mécanismes différentiels des oscillations de basses et de hautes fréquences. Ainsi, il est généralement accepté que les modulations du rythme alpha sont inversement corrélées avec le signal BOLD de l'IRMf, tandis que les modulations du rythme gamma seraient positivement corrélées avec ce dernier (Brookes et al., 2005; Jokisch and Jensen, 2007; Kilner et al., 2005). De plus, il a été montré que le signal BOLD diffère selon qu'on présente aux sujets des stimuli périodiques ou apériodiques (i.e. ayant des intervalles entre les stimuli constants ou variants) de mêmes fréquences. Une diminution du signal BOLD est observée lors de la présentation de stimuli périodiques (i.e. steady-state) entre 10 et 15 Hz, effet non observé toutefois lorsque ces stimuli sont apériodiques (Parkes et al., 2004).

Dans l'ensemble, nous pensons que l'entraînement du rythme (i.e. les PEVSS) évoqué par la SLI représenterait le processus d'intégration des influences top-down inhibitrices et bottom-up excitatrices qui résulte d'une dynamique oscillatoire constituée de circuits neuronaux locaux ainsi que ceux reliant des régions cérébrales distantes. La maturation de ces processus se fait graduellement jusqu'à l'âge adulte.

1.3. Anomalies des composantes gamma des PEVSS chez les enfants avec convulsions fébriles

L'objectif de la troisième étude était d'identifier des marqueurs EEG d'hyperexcitabilité neuronale qui différencieraient les enfants présentant des CF des témoins et de la fratrie des enfants avec CF. À cette fin, nous avons comparé les magnitudes et l'alignement de phase des composantes gamma des PEVSS évoqués par la SLI entre un groupe de 12 enfants avec CF, 5 frères et sœurs des enfants avec CF et 15 enfants témoins âgés entre 6 et 36 mois. Nous avons ciblé les composantes gamma des PEVSS car des évidences suggèrent que ces oscillations seraient impliquées dans l'épileptogenèse dans le cas de réseaux neuronaux immatures.

De façon générale, nos résultats démontrent des valeurs plus élevées de magnitude et d'alignement de phase des composantes gamma des PEVSS chez le groupe d'enfants avec CF comparé au groupe fratrie et témoins. Tel que présumé selon l'un de nos scénarios (voir l'Introduction), le groupe fratrie est plutôt semblable aux témoins, tandis que les patients avec CF se différencient des deux autres groupes. Deux hypothèses peuvent alors être avancées. Premièrement, les anomalies EEG pourraient représenter une conséquence des CF. Par exemple, tel qu'il a déjà été démontré par des études expérimentales sur des CF prolongées (Richichi et al., 2008), les convulsions pourraient induire l'expression de certains gènes codant pour des récepteurs ioniques ou métabotropiques et modifier leur fonction. Ceci se traduirait par un changement des propriétés intrinsèques de certains neurones et/ou des capacités de synchronisation des réseaux neuronaux. La SLI serait probablement capable de révéler le déséquilibre entre les influences excitatrices et inhibitrices qui autrement ne serait pas visible sur le tracé EEG de repos.

Deuxièmement, nous ne pouvons pas exclure que les anomalies des composantes gamma des PEVSS chez nos patients étaient présentes avant la survenue des CF. L'hypersynchronie gamma détectée aurait pu être causée par le fait de porter certains gènes de prédisposition. Dans ce cas, on s'attendrait à ce que les mêmes anomalies soient présentes chez la fratrie des enfants avec CF. Effectivement, les CF sont considérées un trouble à hérédité complexe où des gènes de prédisposition sont partagés entre la parenté et les sujets atteints. Cependant, la fratrie était plutôt similaire aux témoins. L'absence d'anomalies chez la fratrie pourrait s'expliquer par le fait que les enfants des fratries ne provenaient pas des mêmes familles que les enfants CF et, de plus, leur nombre était très petit.

Finalement, comme la taille de notre échantillon était petite, nous n'avons pas pu investiguer si les anomalies des composantes gamma des PEVSS sont associées à des CF complexes ou simples, si les anomalies persistent dans le temps ou sont transitoires et si elles ont une incidence sur le pronostic des CF. Cette étude a toutefois ouvert la voie à des études prospectives qui pourront répondre à ces questions de recherche.

2. Critiques et limites des études

De façon générale, les résultats des études présentées dans cette thèse ont permis de mieux définir la présentation clinique et électrophysiologique des CF en fonction de leur

pronostic à long terme. Nous avons décrit pour la première fois le développement de la magnitude et de l'alignement de phase des différentes composantes des PEVSS évoquées par la SLI en fonction de l'âge. Notre étude a également été la première à révéler des anomalies des composantes gamma des PEVSS chez les enfants avec CF. Toutefois, les approches utilisées présentent certaines limites que nous allons exposer, de même que les améliorations qui pourraient être apportées.

Concernant la première étude épidémiologique, son principal défaut est le fait d'être rétrospective et basée sur un échantillon hospitalier de CF. Or, les études hospitalières sont biaisées pour des formes complexes des CF et surapprécient le risque d'épilepsie (Berg and Shinnar, 1996; Tsai and Hung, 1995; Verity and Golding, 1991). Malgré cela, les facteurs de risque de développer une épilepsie identifiés par notre étude ont été similaires aux autres études basées sur des populations. De plus, nous pensons que les principaux résultats de l'étude, portant sur les associations entre les traits cliniques des CF et les antécédents familiaux, n'ont pas été affectés par ce biais de sélection. Une autre limite inhérente aux études rétrospectives est l'inexactitude de l'information recueillie. Cependant, durant les années 1977-1987, couvrant la période de recrutement pour l'étude, tous les enfants qui se présentaient à l'urgence du CHU Sainte-Justine avec des CF étaient hospitalisés pour une période d'observation d'au moins 24 heures, ce qui permettait de noter les manifestations cliniques et de recueillir une anamnèse complète. De plus, les enfants recrutés ont été suivis pour une période d'au moins cinq ans, ce qui a permis de recueillir des informations complètes. Finalement, une limite importante de l'étude est la taille de l'échantillon. Un échantillon plus grand pourrait, possiblement, augmenter la puissance des trouvailles rapportées. Cependant, il est clair que la seule augmentation de la taille de l'échantillon ne suffirait pas à révéler les associations entre les CF et l'épilepsie. Par exemple, même si chez certains patients les CF causent l'épilepsie, ce nombre est obscurci par la grande proportion d'enfants chez qui les CF sont seulement un marqueur de susceptibilité pour l'épilepsie. De plus, certains effets délétères des CF surviendraient seulement chez un petit nombre de patients. Ainsi, la sclérose de l'hippocampe est retrouvée chez seulement 1% des enfants avec un nouveau diagnostic d'épilepsie, tous types confondus (Berg et al., 2000; King et al., 1998). Si cette sclérose de l'hippocampe représente la conséquence des CF, le nombre de patients avec CF à recruter pour mettre en évidence une relation causale devrait être extrêmement grand compte tenu du petit nombre d'enfants avec CF qui développent une

épilepsie. Ainsi, un facteur qui diminue significativement la puissance des études épidémiologiques est l'hétérogénéité de la présentation clinique des CF. Caractériser mieux le phénotype et identifier des phénotypes plus homogènes de CF, d'une part et d'autre part, faire des études multicentriques et des métaanalyses, pourraient contribuer à augmenter cette puissance.

Dans cette optique, les études électrophysiologiques permettent de raffiner davantage la caractérisation du phénotype des CF. La technique d'enregistrement EEG permet d'obtenir une excellente résolution temporelle qui traduit avec beaucoup de fidélité la dynamique des interactions neuronales fonctionnelles lors de divers états ou lors de l'accomplissement des différentes tâches (Lassonde et al., 2006). Cependant, cette technique présente également des limites. En fait, le potentiel enregistré sur le scalp résulte d'une superposition de signaux provenant d'une multitude de sources intracérébrales (Scherg and Berg, 1996). Ce fait explique la faible résolution spatiale de l'EEG. Ainsi, les valeurs des PEVSS calculées dans le cadre de nos études au niveau des différentes régions cérébrales ne représentent qu'une approximation de l'activation cérébrale en réponse à la SLI au niveau de ces régions. Les analyses de source tentent de surpasser ce problème en essayant de calculer, à l'aide d'algorithmes mathématiques, les magnitudes d'activation au niveau des différentes sources intracérébrales. Cependant, ces algorithmes sont confrontés aux problèmes liés à la solution inverse. En fait, il n'existe pas de solution unique et la variabilité du signal sur le scalp pourrait s'expliquer par une multitude de solutions également plausibles (Scherg and Berg, 1996). De plus, les analyses de source doivent aussi tenir compte des propriétés physiques (conductibilité) et de l'épaisseur des tissus cérébraux se trouvant entre la source et le détecteur d'activité. Or, même si ces paramètres influencent la magnitude des signaux estimés, ils n'ont pas encore été définis chez l'enfant (Johnson et al., 2001; Roche-Labarbe et al., 2008). Ces paramètres ne peuvent cependant pas influencer les analyses basées sur l'estimation des phases des signaux EEG, comme l'alignement de phase. Afin de vérifier comment nos résultats ont été influencés par la diffusion des signaux sur le scalp, nous avons construit un modèle de source des PEVSS et nous avons estimé les valeurs d'alignement de phase des composantes de basses fréquences des PEVSS au niveau des différentes régions cérébrales (article en préparation). Nous avons de nouveau détecté une association significative entre le groupe d'âge et les valeurs de ces composantes sélectivement au niveau des régions frontales, ce qui démontre que nos résultats n'ont pas

outrageusement été influencés par la diffusion des potentiels ou la distribution des dipôles sur le scalp.

Un autre problème relié à l'interprétation de nos données est le fait d'assumer une morphologie parfaitement sinusoidale des oscillations évoquées par la SLI. Ainsi, si les oscillations ont une forme non-sinusoidale (e.g. une pente ascendante plus raide), cela pourrait déterminer l'apparition sur le spectre de magnitude des composantes ayant une fréquence plus élevée que la fréquence de stimulation. De cette manière, les composantes de haute fréquence des PEVSS pourraient provenir d'une oscillation évoquée de basse fréquence, mais ayant une forme non sinusoidale. Cette hypothèse pourrait être vérifiée en appliquant une analyse bi-spectrale (Yana K., 1991). Cependant, nous pensons que, dans notre étude, les réponses de basse et de haute fréquence évoquées par la SLI étaient indépendantes l'une de l'autre et provenaient d'oscillations approximativement sinusoidales. Premièrement, ces réponses démontraient des amplitudes très différentes, les composantes de haute fréquence étant environ dix fois moins amples que celles de basse fréquence. Deuxièmement, ces réponses démontraient une dynamique différente en fonction de l'âge. Finalement et, essentiellement, nous avons visuellement analysé le tracé EEG de chaque sujet et nous avons remarqué que, tel que décrit dans la littérature (Eeg-Olofsson, 1970), l'entraînement du rythme à la SLI représente une réponse oscillatoire de forme sinusoidale contenant des harmoniques de différentes fréquences.

Une limite inhérente aux études développementales est la variabilité inter-sujets, les enfants n'ayant pas le même rythme de croissance ou de maturation, ce qui exige des échantillons assez importants pour obtenir des résultats significatifs. Des données plus fiables pourraient en fait être obtenues par des études longitudinales qui comparent chaque enfant à lui-même dans le temps. Ces études s'étendraient cependant sur de longues années, ce qui dépasserait le cadre d'une thèse de doctorat.

Une autre limite de notre étude développementale est le fait d'avoir enregistré le tracé EEG alors que les enfants de plus de trois ans et les adultes gardaient les yeux fermés, tandis que les petits restaient les yeux ouverts. En fait, cette décision a été prise afin de maximiser le confort des enfants. Les enfants plus grands coopéraient bien à des jeux impliquant la fermeture des yeux et cela les rendait plus confortables pendant la SLI. Les enfants de moins de trois ans sont moins photosensibles et semblent tolérer mieux la SLI les yeux ouverts (Doose and Waltz, 1993b; Eeg-Olofsson et al., 1971). De plus, il n'est

presque pas possible de leur imposer de fermer les yeux pendant qu'ils restent éveillés sans susciter de la colère.

Une question importante pour l'interprétation des résultats des études électrophysiologiques est aussi la justification de mesurer les composantes des PEVSS au niveau des différentes régions cérébrales. Il est connu que, en général, la réponse aux stimuli visuels simples est limitée à la région occipitale (Lippe et al., 2007). Or, les potentiels steady-state auraient un mécanisme de genèse différent. Les PEVSS sont enregistrés sur une région beaucoup plus étendue du scalp, ont des latences plus longues comparées aux potentiels transitoires, apparaissent et s'achèvent environ une ou deux secondes avant le début ou la fin de la stimulation respectivement (Clementz et al., 2004; Heinrich and Bach, 2001; Moratti et al., 2007; Silberstein, 1995; Silberstein et al., 2001). Selon l'une des hypothèses, des circuiteries cortico-corticales et thalamo-corticales réverbérantes joueraient un rôle important dans leur genèse (Silberstein, 1995; Silberstein et al., 2001). Des études ont montré que les magnitudes et les phases des PEVSS étaient modulées de manière indépendante sur différentes régions cérébrales en fonction du paradigme cognitif utilisé (Perlstein et al., 2003; Silberstein et al., 2001; Silberstein et al., 2003). Ces évidences expliquent pourquoi il est justifié de mesurer les PEVSS évoqués par des stimuli lumineux au niveau des différentes régions cérébrales.

Notre troisième étude a mis en évidence des anomalies généralisées des composantes gamma des PEVSS chez les enfants avec CF. Nous ne savons pas s'il est possible de révéler, sur le scalp, des anomalies focales des composantes gamma des PEVSS. Tel que mentionné dans l'introduction, des enregistrements intracrâniens chez des patients avec épilepsie partielle ont mis en évidence des oscillations de fréquence gamma (40-120 Hz), localisées préférentiellement au niveau du foyer épileptique (Alarcon et al., 1995; Fisher et al., 1992; Traub et al., 2001; Worrell et al., 2004). Une limite des enregistrements sur le scalp est le fait que, de manière générale, une activité, pour être détectée sur le scalp, doit recruter de manière synchrone au moins 6 cm² de surface corticale. De plus, certaines structures cérébrales, comme l'hippocampe, ont une localisation profonde, loin de la voûte crânienne, ce qui rend presque impossible la détection du signal lors de l'EEG de surface (Cooper et al., 1965; DeLucchi et al., 1962). Nous n'avons pas pu tester s'il est possible de détecter des anomalies focales des réponses à

la SLI, car les patients avec CF de notre étude ont tous présenté des convulsions généralisées, ne laissant pas présager un point de départ focal néocortical.

Enfin, une limite importante de notre dernière étude est la petite taille de l'échantillon. Suite à cela, nous n'avons pas pu tester si les anomalies des composantes gamma des PEVSS se rencontraient plus souvent en cas de CF simples ou complexes. Nous voulions également vérifier si de telles anomalies étaient présentes dans la fratrie des enfants avec CF. Dans notre étude, la fratrie était similaire aux témoins. Cependant, comme la fratrie et les patients avec CF ne venaient pas des mêmes familles, nous n'avons pas pu faire de comparaisons intra-familiales. Finalement, nous n'avons pas fait de suivi longitudinal de nos patients. Nous ne savons donc pas si les anomalies détectées étaient permanentes ou transitoires et si elles avaient une incidence sur le pronostic des CF. De plus, il est possible que les CF aient un impact sur d'autres paramètres électrophysiologiques, par exemple les cohérences cérébrales, qui reflètent la connectivité cérébrale en plein développement chez l'enfant. Les CF pourraient perturber ce processus et ceci pourrait se manifester, à long terme, par des anomalies au niveau des cohérences de basses fréquences. Des plus larges études longitudinales pourraient répondre à ces questions.

3. Perspectives de recherche

Dans l'ensemble, les CF représentent une pathologie bénigne de l'enfance, ne laissant présumément pas de séquelles sur le plan cognitif ou neurologique. Seulement une petite proportion de ces enfants développe plus tard une épilepsie, parfois réfractaire au traitement, ayant un impact significatif sur la qualité de vie de la personne, de sa famille et de la société. L'identification précoce des enfants susceptibles de développer une épilepsie permettrait d'instituer des mesures préventives pour désamorcer le processus d'épileptogenèse. Plusieurs études épidémiologiques, génétiques, d'imagerie cérébrale et électrophysiologiques ont abordé cette question et chaque type d'étude a ses forces et ses limites. Combiner plusieurs types d'études aiderait à mieux discerner les différents chemins reliant les CF et l'épilepsie. Par exemple, les approches épidémiologiques classiques pourraient être combinées à des études de neuroimagerie et électrophysiologiques. Ces études permettraient de mieux caractériser la présentation clinique des CF et d'identifier des phénotypes plus homogènes. Par exemple, les enfants avec certains traits cliniques de

CF pourraient avoir un pronostic différent en présence d'anomalies des composantes gamma des PEVSS ou d'un œdème de l'hippocampe.

Il serait également pertinent d'évaluer si les anomalies électrophysiologiques ou à l'imagerie étaient présentes avant la survenue des CF. Une solution à ce problème serait de tester d'emblée la fratrie des enfants avec CF et de les suivre de manière longitudinale, car environ un quart de ces enfants vont avoir eux-mêmes des CF.

Une limite des études prospectives est le long délai entre les CF et l'épilepsie. Pour pallier ce défaut, certaines analyses pourraient être effectuées auprès de la population d'enfants et adultes épileptiques, mais en tenant compte des limites d'études rétrospectives et du fait que certaines anomalies présentes chez l'enfant avec CF pourraient être dépendantes de l'âge.

Sujet non abordé dans cette thèse, les études immunologiques et microbiologiques seraient également indispensables compte tenu du fait que certains agents infectieux ont été impliqués dans la pathophysiologie des CF et, possiblement, de l'épilepsie (Suga et al., 2000).

Pour leur part, les études neuropsychologiques pourraient révéler si les convulsions fébriles, plus spécifiquement les complexes, ont des répercussions sur le développement cognitif de l'enfant. Cela permettrait de caractériser le type d'atteinte cognitive en fonction de l'âge de survenue des CF et de mettre en place des programmes de rééducation précoce.

De cette manière, une caractérisation complète de certains endophénotypes (i.e. sous-phénotypes) cliniques de CF pourrait aider à évaluer avec plus de certitude le pronostic des CF sur le plan cognitif et neurologique. Le fait de diminuer l'hétérogénéité des échantillons faciliterait également la découverte des mutations ou polymorphismes génétiques causant ou modifiant l'expression clinique des CF et/ou de l'épilepsie. D'ailleurs, ces gènes pourraient aussi être impliqués dans les mécanismes de réponse ou de lésion du système nerveux induites par les convulsions. Toutes ces approches devraient être combinées dans le cadre d'études épidémiologiques prospectives.

Finalement, les approches applicables chez l'humain pourraient être complétées par les études expérimentales qui sont essentielles à la compréhension et à la modélisation des mécanismes d'épileptogénèse. Elles pourraient permettre, entre autres, de découvrir et tester des molécules qui préviennent l'épileptogénèse. Des essais cliniques multicentriques

impliquant les enfants avec CF les plus susceptibles de développer des formes graves d'épilepsie pourraient alors être mis en place.

En somme, les progrès au sein de chacune des disciplines et approches applicables à l'étude des CF permettraient de mieux comprendre les mécanismes d'épilepsie. Cependant, des avancements importants seraient possibles seulement suite à des efforts concertés entre les différentes approches cliniques et expérimentales.

4. Conclusion

En conclusion, cette étude a permis d'identifier des phénotypes électro-cliniques d'intérêt qui différencient les enfants avec CF des enfants témoins et leur fratrie.

Premièrement, nous avons caractérisé la présentation clinique des CF et les facteurs de risque qui déterminent le développement d'une épilepsie, partielle ou généralisée. Plus spécifiquement, nous avons identifié quelques phénotypes cliniques distincts ayant un pronostic différent : (i) CF simples avec des antécédents familiaux de CF et sans risque d'épilepsie ultérieure; (ii) CF récurrentes avec des antécédents familiaux d'épilepsie et un risque d'épilepsie généralisée; (iii) CF focales avec des antécédents familiaux d'épilepsie et un risque d'épilepsie partielle.

Deuxièmement, nous avons élaboré une méthodologie d'analyse quantitative de la réponse cérébrale à la SLI qui permet d'estimer la magnitude et l'alignement de phase des composantes des potentiels évoqués visuels steady-state (PEVSS). Cela nous a permis, pour la première fois, de caractériser la maturation des différentes composantes des PEVSS tout au long de l'enfance et jusqu'à l'adolescence et de faire un lien entre nos trouvailles et les concepts théoriques émergents qui expliquent les interactions dynamiques entre des réseaux des neurones et leur signification fonctionnelle.

Enfin, nous avons appliqué cette méthodologie afin de révéler, chez les enfants avec CF comparés à la fratrie et aux enfants témoins, des réponses hypersynchrones à la SLI se manifestant par des valeurs de magnitude et d'alignement de phase plus élevées. Ce trait électrophysiologique propre aux enfants avec CF mérite d'être investigué davantage. Des études futures pourraient vérifier, à court terme, si ces anomalies EEG s'associent plus souvent aux CF et si elles ont une valeur pronostique. À long terme, cela pourrait éventuellement aider à identifier des enfants susceptibles de développer une épilepsie et intervenir auprès d'eux en instituant un traitement neuroprotecteur précoce.

ANNEXE

Article: Interaction between the flash evoked SSVEPs and the spontaneous EEG activity in children and adults

Publié dans: *Clinical Neurophysiology*, 2006, 117, 279-88.

A.Birca^a, L.Carmant^a, A. Lortie^a, M.Lassonde^a

^aCentre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Reprint requests to:

Maryse Lasonde, Ph.D.

Ste-Justine Hospital Research Center

3175 Côte Ste-Catherine

Montreal, QC, H3T 1C5, Canada

Phone: (514) 345-4931 ext. 4556

Fax: (514) 345-2372

E-mail: maryse.lassonde@umontreal.ca

Acknowledgements:

This work was supported by the Canada Research Chair program and a CFI (Canadian Foundation for Innovation) award to ML, as well as a CIHR (Canadian Institutes of Health Research) Institute of Genetics and Savoy Foundation scholarship to AB. Special thanks to Phetsamone Vannasing and Manon Robert for their highly competent technical assistance during recordings. Finally, we would like to express our gratitude to all the participants and their families.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the interaction between the steady-state visual evoked potentials (SSVEPs) recorded during the intermittent photic stimulation (IPS) and the spontaneous EEG activities both in children and adults.

Methods. EEG was recorded during the rest and under 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS in 41 children between 3 and 16 years and 10 adults. We distinguished between the spontaneous resting EEG spectra, SSVEPs (1st harmonic) and undriven (ongoing) EEG spectra recorded during the IPS.

Results. We show that IPS influences spontaneous EEG activity by specifically suppressing or desynchronizing individual posterior dominant resting EEG frequencies (DF) in both children and adults. Further, this highly significant and consistent suppressing effect positively correlates with the SSVEPs amplitude.

Conclusions. Our data suggest that the desynchronization of the spontaneous EEG activity under IPS and the SSVEPs are related to each other.

Significance. These relationships could be interesting to study in pathological conditions where the neural synchronization and the responses to IPS have been shown to be affected, such as epilepsy and schizophrenia.

Word counts: 169

Keywords: Electroencephalography, Evoked potentials, Alpha Rhythm, Cortical synchronization.

INTRODUCTION

Intermittent photic stimulation (IPS) is one of the most important functional tests used in the routine EEG examination. It is most frequently used for detecting photoparoxysmal responses (PPR) in the epileptic population (Wolf and Goosses, 1986). In normal subjects, intermittent photic stimulation (IPS) may elicit a photic driving response. This is considered a physiologic response consisting of rhythmic EEG activity limited to the duration of the stimulus at a frequency identical or harmonically related to that of the stimulus. This visual evoked response, maximal over the posterior regions of the head, is also referred to as steady-state visual evoked potentials (SSVEPs), which appear as sharp amplitude peaks in the EEG spectrogram (Bach and Meigen, 1999; Eeg-Olofsson, 1970; Lazarev et al., 2001; Meigen and Bach, 1999).

Even in the absence of PPR, studying cerebral responses to IPS can have interesting clinical and neuropsychological implications. Thus, it has been shown that, compared to normal subjects, patients with major depression and migraine have greater photic driving response than normal controls (de Tommaso et al., 2003; Genco et al., 1994; Jin et al., 1997) whereas schizophrenic individuals are less responsive (Jin et al., 1990; Jin et al., 1997; Jin et al., 1998; Wada et al., 1995). Moreover, it has been reported that the SSVEPs elicited by a flicker demonstrate specific topographic changes in amplitude and phase during the execution of different cognitive tasks (Perlstein et al., 2003; Silberstein et al., 2001; Silberstein et al., 2003).

Several studies have also suggested that the IPS influences the ongoing EEG. Investigations have reported during the IPS a sharp decrease in amplitude at the frequency of the background alpha peak (Lazarev et al., 2001; Mast and Victor, 1991; Rau et al., 2002).

The precise mechanisms which underlie photic driving and its interaction with the ongoing EEG are not known. Many studies have shown that the degree of alpha-range photic driving depends on the proximity of the IPS frequency to the spontaneous alpha peak frequency (Fedotchev et al., 1990; Herrmann, 2001; Isaichev et al., 2001; Lazarev et al., 2001; Pigeau and Frame, 1992; Regan, 1966). It has also been shown that the EEG photic driving is positively correlated with the resting alpha power spectra (Jin et al., 1990; Jin et al., 2000; Lazarev et al., 2001). These data support the speculation that these two

rhythms share similar mechanisms in synchronizing neural activity (Jin et al., 2000). However, the latter findings could be confusing as they were based on the analysis of non-averaged EEG spectra containing both the ongoing EEG and the evoked activity. More accurate information has been provided by the studies that evaluated how the amplitude of the SSVEPs contained in the averaged evoked potential is influenced by small changes in the frequency of flickering lights (e.g. steps of 0.3-1.0 Hz). These studies clearly show a potentiation of the SSVEP amplitude at some preferred frequencies rather than pointing toward a linear relationship with the background EEG (Herrmann, 2001; Pigeau and Frame, 1992). Such resonance phenomena were observed in the 10, 20, 40 and 80 Hz frequency range, the human cortex responding to flickering stimuli at these frequencies more strongly than to stimuli flickering at adjacent frequencies (Herrmann, 2001; Regan, 1977). In the same way, it has been shown that the frequency of the dominant alpha rhythm is unaffected by the flickering light stimulus (Regan, 1966). In addition, the amplitude and the phase of the synchronous component (i.e., the SSVEP) are not dependent on the occurrence of bursts of alpha activity (Regan, 1966). These data suggest that the SSVEPs and spontaneous EEG activities have distinct resonant properties.

The main objective of this study was to elucidate the relationship between the SSVEPs evoked by IPS and the spontaneous EEG activities recorded during rest and IPS in children and adults. When analysing EEG activity recorded during the IPS, we differentiated between the evoked activity time-locked to the stimulus and contained in the averaged evoked potential (SSVEPs) and, in opposition, the ongoing EEG uncorrelated with the stimulus. We suppose that this ongoing EEG contains spontaneous oscillations as well as, probably, some oscillations induced by the IPS (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999). To identify all these EEG activities non time-locked to the IPS, we used the term “undriven” EEG, previously used by Mast and Victor (1991). Conversely, we called “spontaneous”, EEG oscillations recorded during the rest.

To address our main objective, first, we investigated whether the dominant resting spontaneous EEG oscillations and the evoked oscillations (i.e. SSVEPs) have similar or different resonant properties by analysing the correlation between the resting spontaneous EEG dominant frequency (DF) and the frequency with the best driving response to IPS (i.e. the preferred resonant frequency, PRF). Then, we investigated whether the IPS influences the EEG activity non time-locked to the stimuli, i.e. the undriven EEG. We expected that

the stimulation would suppress or desynchronize individual dominant frequencies and that the degree of this desynchronization would be positively correlated with the magnitude of the evoked activity (SSVEPs).

A secondary objective of this study was to characterize, on the one hand, spontaneous EEG DFs and spectra and, on the other hand, PRFs and SSVEPs amplitudes according to age. We were particularly interested in comparing the developmental changes of the spontaneous EEG dominant and preferred resonant frequencies.

METHODS

Subjects

Ten adults (mean age = 32.6 ± 7.2 years) and 41 children aged between 3 and 16 years, approximately equally distributed across the ages, were included in this cross-sectional study. Table 1 shows the distribution of participants in the various age groups and the male/female ratios in each of these groups.

Include Table 1 around here

Inclusion in this study was based on the following criteria: an uneventful prenatal, perinatal and neonatal period, no obvious somatic diseases, history of head injury with cerebral symptoms or other central nervous system diseases (meningitis etc.), no neurological or psychiatric disorders, disorders of consciousness, personal or familial antecedents of convulsions or epilepsy, no deviation with regard to mental and physical development. No participants were taking any form of medication at the time of testing. All of them were right handed except four children (two boys 4 and 8 years old and two girls 5 and 11 years old) and one adult (23-year-old man) who were left-handed or ambidextrous.

This study was approved by the Sainte-Justine Hospital Ethics Committee for Human Experimentation. Informed consent was obtained from all the participants (adult subjects, children and their parents). These were mostly the children and friends of the Hospital staff who lived in the Montreal area.

Procedure

Each participant (and both or one of their parents for children) came to the laboratory during the morning hours for a visit lasting between one and two hours. The EEG data were collected while the subjects were alert and quietly sitting in an easy chair

next to an EEG technologist and, for children, one of their parents, in a sound-proof, electrically shielded dim room. EEG was recorded during rest and photic stimulation. The resting protocol consisted of both the eyes closed and eyes open conditions, each repeated 4-5 times to obtain a series of approximately 1-min alternating periods. The photic stimulation used was a white flicker at 5, 7.5, 10 and 12.5 flashes/s with a flash energy of 0.7 joules, which was given in a random order for 30 s, three-four times for each frequency, while the subject was keeping his eyes closed, with an interval of at least 10 seconds between the flash periods. Participants were encouraged to report their impressions during this interval (for example, to describe the colour of stars they had seen). Stimulation was delivered by a photostimulator and a stroboscopic lamp (Astro-Med, Inc.) placed 30 cm from the subject's eyelids, triggered by a TTL pulse controlled by a PC computer. Flash frequencies were chosen in such a way as to cover potential posterior dominant EEG frequencies in children and adults.

EEG recording and data processing

EEG was acquired from 128 electrodes with an Electrical Geodesic, Inc. (EGI) system (sampling rate 500 Hz, bandpass 0.1-200 Hz, Cz reference). Further analyses were done using Brain Vision software (Brain Products, GmbH). All EEG records were rated by a neuropediatrician and judged as being normal. EEG sections containing artifacts associated with eye movements, blinking, muscle activity etc. were rejected subsequent to a combined visual and automatic inspection (rejection of transients exceeding $\pm 150 \mu\text{V}$) of the record. One child (9-year-old girl, not included in table 1) having a substantial amount of artifacts was excluded from further analysis. The recording was re-referenced (average reference), re-sampled at 512 Hz and digitally filtered (0.1-100 Hz bandpass, 60 Hz Notch).

Spontaneous EEG activity was estimated during the resting eyes closed condition. A minimum of 30 two-sec artifact-free epochs (range 30-60) were selected and submitted to FFT using a 10% Hanning window, thus yielding a frequency resolution of 0.5 Hz. Amplitude spectra for each EEG epoch were calculated as the square root of power and then averaged. We limited further analyses to the frequency range between 4 and 16 Hz (see Fig. 1). In this way, for each EEG channel, 25 spectral amplitude values corresponding to this frequency range were retained. The averaging of the values at every five consecutive points allowed us to obtain averaged spectral amplitudes corresponding to the following conventional frequency bands: 4-6 Hz, 6.5-8.5 Hz, 9-11 Hz, 11.5-13.5 Hz and 14-16 Hz.

The bands were chosen such as to match frequencies of the IPS. Relative spectra were calculated by dividing the averaged spectral amplitude of each frequency band by the total sum of values at all 25 points, and multiplying this number by 100.

Include Fig. 1 around here

To estimate the “*total EEG activity*” recorded under IPS (evoked and undriven), we selected between 30 and 56 two-second artifact-free epochs time locked to the stimulus, separately for each frequency of the IPS. The first epoch began at least 300 ms after the onset of the IPS (2.4 seconds on average). We further repeated the same steps as those described above for the spontaneous activity and obtained, for each channel and each frequency of the IPS, 25 absolute spectral amplitude values in the frequency band from 4 to 16 Hz.

Evoked activity was derived separately for each frequency of the IPS from the same time-domain EEG epochs, averaged and submitted to FFT using a 10% Hanning window. This yielded the evoked activity amplitude spectra (see Fig. 1), which contained both “signal and noise” (Bach and Meigen, 1999; Meigen and Bach, 1999). Then, we returned again to the time-domain segments, inversed the sign of each even segment and averaged them (keeping an even number of segments for averaging). This allowed us to cancel the “signal” and, after performing the FFT, to obtain the “noise” spectrum (see Fig. 1). The later was subtracted from the “signal and noise” to obtain the pure signal or SSVEPs amplitude values (signal/noise ≥ 3), which were measured at exactly the frequency of stimulation and its multiples (i.e. first fundamental and further harmonic responses). These values were subtracted from the “total EEG activity” spectra and allowed us to obtain the “*undriven EEG*” spectra. In this way, both “spontaneous” and “undriven” EEG contained some amount of noise of cerebral or other origin inherent to each and every EEG record. We then calculated averaged spectral amplitudes corresponding to the “undriven EEG” for the same five frequency bands as for spontaneous activity. Relative spectra were calculated by dividing the absolute amplitude of the first fundamental or the averaged spectral amplitude for each frequency band (for SSVEPs and “undriven EEG” respectively) by the total sum of the absolute spectral amplitude values at all 25 points of the “total EEG” activity, and multiplying this by 100. Thus, all the absolute values were expressed in microvolts, and relative values, in percentage. Only relative spectral values were kept for further statistical analyses.

Further computations were restricted to 10 occipital region channels (66, 67, 71, 72, 73, 76, 77, 78, 84, 85) which included the equivalents of Oz, O1 and O2 and captured the amplitude peaks of the spontaneous posterior dominant alpha rhythm and of the SSVEPs in all the participants. The relative spectra values from these occipital electrodes were averaged and corresponding data sets were established.

We also determined for each subject the value of the *dominant spontaneous EEG frequency (DF)* and of the *preferred resonant frequency (PRF)*. The DF was defined as the frequency of the spontaneous EEG spectral peak with maximum magnitude in the frequency range 4-16 Hz. For this, approximately 15 five-second artifact-free segments corresponding to the resting EEG record of each subject were submitted to FFT giving a frequency resolution of 0.2 Hz. The dominant peak had to exceed by at least 5% the values at each of the neighboring frequencies. If two or three adjacent dominant values did not differ from one another by more than 5%, we considered as dominant the mean frequency between these values. Cases with four or more dominant values, no peak or multiple peaks were not subject to further analyses related to this measure (two children: a boy and a girl, three and five years old respectively; and two adults: a woman and a man, 23 and 27 years old respectively). The PRF or the frequency of the IPS with the best driving response corresponded to the frequency of the SSVEP with the greatest amplitude, provided that it exceeded all the other frequencies by at least 5%. This could not be determined in a 26-year-old woman and six children (4 girls: 4, 4, 5 and 6 years old; and two boys: 4 and 9 years old).

Finally, for each of the subjects, separately for the “spontaneous” and the four “undriven” EEG spectra at each of the frequency of the IPS, we calculated the values of the averaged relative spectral amplitudes of the 2 Hz frequency band corresponding to the individual $DF \pm 1$ Hz and two 2 Hz neighboring frequency bands. For example, if the subject had a DF of 8.4 Hz, we calculated the averaged relative spectral amplitudes in the following frequency bands: 7.5-9.5 Hz (dominant frequency band, DFB), 5-7 Hz and 10-12 Hz (lower and higher neighboring frequency bands, LNFB and HNFB respectively). We also calculated for each IPS frequency the difference between the average relative amplitude spectra of the DFB of the spontaneous EEG and the same frequency band undriven EEG. This difference was simply called desynchronizing index.

Relative spectral amplitudes were logarithmically transformed ($\log(x/(100-x))$ where x is the relative amplitude) in order to correct for a skewed distribution (Gasser et al., 1982). Statistics were carried out on log transformed values, but we found it convenient to return to the original scale for display purposes.

Statistical analyses

One-way ANOVAs followed by Tukey post-hoc tests were carried out to examine the effect of age on the DF, PRF, SSVEPs relative amplitude, relative spontaneous and undriven EEG spectra, all of these mostly for descriptive purposes.

Pearson correlation coefficients were used to evaluate the correlation between (i) the individual DF and PRF and, (ii) the SSVEPs with the desynchronizing index. The significance levels were adjusted using the Bonferroni correction.

To study the effect of the IPS on the spontaneous EEG activity, a repeated measures analysis of variance was carried out. Within subject factors were condition (rest and 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS) and frequency band (dominant, lower and higher neighbouring frequency bands). We also tested the effect of age on the study variables, but it turned out to be non significant and was hence discarded. The degrees of freedom (df) were corrected by using the Greenhouse-Geisser procedure for violations of the sphericity assumption. The original dfs are reported, but all probability values result from the application of the correction procedure. *Post hoc* paired t tests with a conservative Bonferroni correction ($\alpha = 0.05/45 = 0.0011$) were used to isolate significant differences.

There were no significant interactions involving gender and these analyses were not further considered.

We point out that this study was mainly exploratory. The great number of analyses carried out over a substantial number of variables may be considered each to constitute a separate experiment.

RESULTS

1. Developmental characteristics of the spontaneous and evoked EEG activity

The DF peak in the frequency range 4-16 Hz was easily defined in almost all participants with the exception of two children and two adults (see methods). The mean

value of this dominant frequency increased from 8 Hz in 3-6 years children to 10-11 Hz in 10-12-year youngsters when it reached a plateau until adulthood (Table 1).

Figure 2 shows the development of the spontaneous EEG averaged relative amplitude spectra in the five studied frequency bands across contiguous age points (see S1 for absolute amplitude spectra). These spectra show a general developmental decrease in low-frequency amplitude (below 9 Hz) and a concurrent increase in higher frequency amplitude (range 9-16 Hz), more prominent between 9 and 11 Hz, the frequency range of the adult background alpha peak. A very similar developmental dynamic was observed for undriven EEG spectra (data not shown).

Include Figure 2 around here

Conversely, we did not find PRF (Table 1) and SSVEPs relative amplitude differences between the age groups with the exception of the 12.5 Hz SSVEPs, which showed greater amplitude in adults than in 6-9 years old children (Fig. 3, see also S2 for SSVEPs absolute amplitudes and S3 for descriptive data on photic driving).

Include Fig. 3 around here

2. Correlation between the spontaneous EEG DF and PRF

The correlation between the individual resting spontaneous EEG DF and the individual PRF (i.e. the frequency of the IPS with the best driving response) turned out to be non significant when including all the 41 subjects in whom both DF and PRF could be determined ($r = 0.2$, 40 *df*, $P = 0.157$). However, due to the limited frequencies used for the IPS, it is possible that individual PRFs were not captured in some of our subjects. Therefore, we further restricted our analysis to 12 subjects whose DF clearly surrounded 7.5, 10 and 12.5 ± 0.3 Hz (i.e. the frequencies used for the IPS), but the correlation still remained non significant ($r = 0.4$, 11 *df*, $P = 0.187$). Actually, six out of nine subjects with a DF surrounding 10 Hz had a PRF of 10 Hz. The remaining three subjects with 9.8, 10 and again 10 Hz DFs showed respectively 7.5, 12.5 and 7.5 PRFs. The PRFs of three other subjects (10, 5 and 10 Hz) did not correspond to their DF either (7.4, 7.7 and 12.2 Hz respectively).

3. Influence of the IPS on the spontaneous EEG activity

The median relative undriven EEG spectra values for the dominant, lower and higher neighbouring frequency bands, as well as the significant results are shown in figure 4 and table 2 respectively. The significant main effect of the frequency band refers only to the greater averaged relative amplitude spectra values of the DFB compared to the neighbouring frequency bands. However, we point to the significant main effect of condition and the significant condition by frequency band interaction, which were due to a decrease in averaged relative undriven EEG spectral amplitudes under any IPS frequency compared to the resting condition, an effect most prominent for the DFB. This decrease in amplitude reflects the desynchronization of dominant spontaneous EEG frequencies under IPS. Surprisingly, post hoc paired *t*-tests revealed that this desynchronization was more important for lower than for higher IPS frequencies (Table 3), an effect significant not only for the DFB but even for the neighbouring frequency bands. For example, for the DFB, we observed significantly lower undriven EEG averaged relative spectral amplitudes under the 5 Hz IPS compared to the 10 and 12.5 Hz IPS, similarly as under the 7.5 Hz IPS compared to the 12.5 Hz IPS. Even though the undriven EEG spectra differences between the lower and higher IPS frequencies were not very important (Fig. 4), the significance was ensured by the high consistency of this effect across all the subjects.

Include Fig. 4 and Tables 2 and 3 around here

We further explored whether this strong and consistent desynchronizing effect of the IPS on the spontaneous EEG could be due to some interference with the evoked activity or the SSVEPs. Indeed, the relative amplitudes of the 1st fundamental 7.5, 10 and 12.5 Hz SSVEPs were strongly positively correlated with the corresponding desynchronizing indices ($r = 0.581, 0.531$ and 0.562 respectively, 46 *df*, $P_s < 0.001$), an effect not observed for the 5 Hz SSVEP ($r = 0.193, 46$ *df*, $P > 0.05$). However, this later correlation became significant ($r = 0.432, 46$ *df*, $P = 0.002$) when adding all SSVEPs harmonic components elicited by the 5 Hz IPS in the range 4-16 Hz (i.e. 5, 10 and 15 Hz).

DISCUSSION

1. Developmental characteristics of the spontaneous and evoked EEG activity

The most prominent spontaneous rhythm observed in awake adults is the alpha rhythm occurring in the 8-13 Hz frequency range. This rhythmic activity is most

pronounced over the occipital and parietal regions and decrease gradually in amplitude towards the anterior cortical areas (so-called alpha-gradient). Alpha rhythm is stronger when the eyes are closed and is desynchronized (blocked) when the eyes are opened (Basar et al., 1997; Eeg-Olofsson, 1970; Marshall et al., 2002; Nunez et al., 2001).

It is generally accepted that the classical occipital alpha rhythm increases in frequency from approximately 8 to 10 Hz between one and 16 years of age (Katada et al., 1981; Marshall et al., 2002; Petersen and Eeg-Olofsson, 1971). In line with these studies, we observed a developmental increase of the mean alpha dominant frequency from 8 Hz in 3-6-year children to 10-11 Hz in 10-12-year youngsters, the later frequency boundaries remaining stable through adolescence and into adulthood (Table 1).

Our data and a large amount of studies on normally developing infants and children using spectral analysis techniques have shown a developmental increase in the prevalence of higher frequency oscillations (i.e. alpha, beta) and a decrease of slow wave activity (i.e. delta, theta) throughout childhood and, albeit less pronounced, during adolescence (Clarke et al., 2001; Gasser et al., 1988; Marshall et al., 2002; Matousek and Petersen, 1973; Matthis et al., 1980).

On the contrary, we did not find a comparable age effect on the PRF and SSVEPs amplitude. The only marginally significant finding was a higher 12.5 Hz SSVEP relative amplitude in adults compared to 6-9 years old children. This was due either to the absence of developmental changes of SSVEPs elicited by the 5, 7.5 and 10 Hz IPS after 3 years of age, to the limited number of subjects included in this study or to a high interindividual variability of these potentials. In agreement with our data, other studies also report no age effect on the 8 Hz SSVEPs amplitude in children older than 6 years of age (Tomoda et al., 1999) and a high inter-subject variability of driving reactions or SSVEPs (Fedotchev et al., 1990; Rau et al., 2002; Tomoda et al., 1999; Tyler et al., 1978). Our data partially contradict the generally accepted view that the increasing frequency of photic driving is a sensitive indicator of brain maturation (Eeg-Olofsson, 1970, 1980). Due to the limited IPS frequencies used, we could not document the earlier reported increase in the occurrence of high frequency (>15Hz) photic driving with age, observed while using conventional visual EEG analysis particularly in children around 10-12 years of age (Eeg-Olofsson, 1970, 1980). On the other hand, we cannot exclude that alpha-range PRF and 5-10 Hz SSVEPs may show a maturational change in children younger than three years. Such a development

would parallel that of the transient evoked potentials which show adult-like patterns before the age of three years (Brecelj, 2003). Yet, it should be noted that a similar developmental course of two cerebral rhythms or phenomena would not necessarily point to a common generating mechanism, although they can be inter-related. For example, both occipital alpha and rolandic sensorimotor rhythms show a parallel increase of their frequencies with age. However, the first responds to visual processing while the second is desynchronized by real or imagined movements (Marshall et al., 2002; Stroganova et al., 1999). Even so, our study suggests that the developmental dynamics of the alpha-range SSVEPs and spontaneous EEG activity are rather dissimilar. A prospective study could, however, clarify this issue.

2. Interaction between spontaneous and IPS evoked EEG activity

The principal focus of this paper concerns the interaction between the spontaneous EEG activity and the activity evoked by the IPS. When analysing EEG activity recorded during the IPS, we differentiated between the activity evoked by the IPS, or SSVEPs, and the undriven EEG, or the activity non phase-locked to the stimulus. We first investigated whether the resting EEG occipital dominant rhythm and the oscillations evoked by the IPS have similar or different resonant properties. We found that the correlation between the individual DF and the PRF (i.e. the frequency of the IPS which elicited the best driving response) was not significant. Although six out of nine subjects with a DF surrounding 10 Hz showed 10 Hz PRF, this could have been due to a coincidence since 10 Hz constitutes the most frequently encountered DFs and PRFs (Fedotchev et al., 1990; Herrmann, 2001; Isaichev et al., 2001; Lazarev et al., 2001; Pigeau and Frame, 1992; Regan, 1966). In contrast, none of the subjects having DFs surrounding 7.5 or 12.5 Hz showed PRF corresponding to their individual DF. These results should, however, be interpreted cautiously considering the limited frequencies used for the IPS and/or the small number of participants with DFs surrounding the IPS frequencies. A strong correlation between these two phenomena would point to the existence of similar synchronizing mechanisms. Otherwise, the existence of different or partly overlapping neural networks generating the dominant resting EEG occipital rhythm and IPS evoked EEG activities should be considered.

In this context, the generating mechanisms of the spontaneous and evoked alpha range activities have still not been established. The current predominant position links the

origin of alpha waves to generators distributed diffusely in the cortex and subcortical structures of the brain. They can have different properties (in terms of frequency, topography, reactivity) and be related to diverse brain states, sensory and/or cognitive functions (Basar et al., 1997). Nunez (2000) in his preliminary theory of large-scale neocortical dynamics recently suggested that human alpha rhythm may be a mixture of local oscillations and global standing waves, with global behaviour more dominant during resting states. According to this theory, the dominant resting EEG frequency would be determined by boundary conditions (i.e. head size) and the axon propagation speed across cortico-cortical fibers. The author proposes that the developmental increase in the peak EEG frequency, observed in ours and many other studies (Katada et al., 1981; Marshall et al., 2002; Petersen and Eeg-Olofsson, 1971), is related to the substantial corticocortical myelination that takes place during maturation (Nunez, 2000). Indeed, the EEG coherence, thought to be a measure of cortical connectivity, has been shown to increase with maturation (Marosi et al., 1992; Nunez et al., 1999). However, to our knowledge, no study has investigated whether there is a linear relationship between the increase of the individual alpha peak frequency with age and long-distance coherence.

On the contrary, evidence for alpha rhythm dynamics with substantial “local” character comes from studies of spatially selective reactivity of the varying frequency alpha waves to specific tasks (Klimesch et al., 1999b; Pfurtscheller et al., 1997; Pfurtscheller and Neuper, 1992). These responses are thought to be elicited by transient (< 1 Hz) stimuli or events and are proposed to arise from specific direct projections from thalamic relay nuclei and/or recruit mostly local, task specific neuronal networks (Nunez, 2000; Nunez et al., 2001).

Still, the characteristics of SSVEPs make them unlikely to be exclusively composed of transient visual evoked responses. The steady-state compared to transient potentials have longer latencies and are recordable over a wider region of the scalp (Silberstein, 1995; Silberstein et al., 2001). Moreover, contrary to transient evoked potentials, the driving laterality of the flash-evoked steady-state potentials is independent of the side of the stimulated visual hemifield (Freedman, 1963). Silberstein (Silberstein, 1995) proposed a model in which both cortico-cortical and thalamo-cortical loops would play an important role in the genesis of driven EEG rhythms in the 8-18 Hz range. These re-entrant loops or “regional” networks would be imbedded within the global dynamics (Silberstein et al.,

2001). Our data can neither support nor disprove these theoretical proposals, but they reflect both the independence and the interrelatedness of the spontaneous and evoked steady-state rhythms.

Thus, many studies have shown that the IPS induce a phenomenon of alpha suppression (Lazarev et al., 2001; Mast and Victor, 1991; Rau et al., 2002). Our study both replicated and extended these data by revealing that the suppression of the background rhythms concerns specifically the individual dominant spontaneous EEG frequency rather than a certain frequency band invariable across all subjects. Depending on the DF, this suppression may actually be more prominent at the boundaries between the theta and alpha or alpha and beta rhythms and absent at around 10 Hz. An unexpected finding was the greater suppression of the dominant rhythm under lower compared to higher IPS frequencies. To our knowledge, the only study which distinguished between the driven and undriven EEG and examined the interactions between the EEG activity recorded with and without periodic visual stimulation (checkerboard pattern-reversal at 5, 7.5 and 10 Hz) was that of Mast and Victor (1991). The analysis procedure was based on calculation of the variances of Fourier estimates. They report that the phenomenon of background rhythm suppression (5-17 Hz) was more prominent in response to 10 Hz (20 Hz SSVEP) compared to 5 and 7.5 Hz stimulation (10 and 15 Hz SSVEPs). It should be noted however that in opposition to the previous study, we used flash stimuli with subjects keeping their eyes closed, evaluated slightly lower frequency SSVEPs, relative amplitudes and the reactivity of the frequency bands corresponding to, or neighbouring the individual DF.

Silberstein (1995a) advanced the hypothesis that the phenomenon of background rhythm suppression could be the consequence of the neuromodulatory action produced by the afferent activating systems, which determines the decoupling of the corticocortical fibers that sustain spontaneous rhythm resonances. It remains, however, unclear why this desynchronizing effect is stronger with lower stimulation frequencies. Actually, lower IPS frequencies elicit more evoked activity in the frequency range 4-16 Hz if we consider all the SSVEPs harmonics (i.e. 5, 10 and 15 Hz for the 5 Hz IPS), which contain probably early transient evoked components superimposed on the “true” evoked oscillations. We speculate that lower compared to higher frequency IPS (in the range 5-12.5 Hz) contains more transient evoked potential components and hence interfere more strongly with the spontaneous alpha EEG activity.

To our knowledge, this is the first study to show that the degree of desynchronization of the individual dominant spontaneous EEG frequency is positively correlated with the amplitude of the SSVEPs. The phenomenon of simultaneous desynchronization/synchronization of the event-related (non phase-locked) and evoked alpha activity respectively is not new and has also been reported in response to transient visual stimuli (Klimesch et al., 2000). Moreover, a relationship has been found between the task-related alpha desynchronization and the cognitive performance, which points to a certain functional meaning of this phenomenon (Klimesch et al., 2003). Our study is not able to reveal the exact cellular mechanisms of the interaction between the spontaneous and evoked activity under IPS. It is not known whether the same neural elements would be parts of both neural networks responsible for the generation of spontaneous and steady-state evoked oscillations. Otherwise, they could interact via feedback inhibitory loops or indirectly passing through neuromodulatory influences. However, our results indicate that even non invasive measurements may yield innovative perspectives for the physiological investigation of brain functioning.

In conclusion, we show that intermittent photic stimulation influences spontaneous activity by specifically suppressing or desynchronizing dominant resting EEG frequencies. Further, this desynchronization correlates with the amplitude of SSVEPs. Considering the high significance and consistency of these effects across all the participants, it is justified to state that this methodology can help improve our knowledge on the mechanisms of pathological conditions affecting primarily the neural synchronization and the equilibrium between the neuromodulatory influences, such as epilepsy, schizophrenia or depression.

Table 1. Demographic characteristics of the participants and mean values of the dominant spontaneous EEG and preferred resonant frequency according to age

Age groups (N)	Male/Female ratio	Dominant resting EEG frequency (SD)	Preferred resonant frequency (SD)
3-5 yrs (11)	6/5	8.2 (0.88)	8.2 (1.89)
6-9 yrs (10)	4/6	9.2 (0.64)	6.3 (1.89)
10-12 yrs (10)	5/5	10.5 (0.95)***	9.3 (2.65)
13-16 yrs (10)	5/5	10.2 (0.78)***	9.3 (2.06)
21-41 yrs (10)	5/5	10.1 (0.60)***	9.4 (2.43)

Significance marks: * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$; *** $P \leq 0.001$; denote the levels of significance for differences between the youngest and each of the older age groups.

Table 2. Summary of significant F values ($p < 0.0001$) for all the participants ($N = 47$)

Comparison	F value	df	η^2 value
Main effects:			
Condition	100.05	4	0.828
Frequency band (FB)	167.94	2	0.886
Interaction:			
Condition*FB	57.15	8	0.744

Table 3. Summary of significant t values ($p < 0.0001$) for all the participants ($N = 47$, 46 df)

Comparison	t value
DFB:	
Rest vs 5 Hz IPS	18.69
Rest vs 7.5 Hz IPS	14.53
Rest vs 10 Hz IPS	14.52
Rest vs 12.5 Hz IPS	12.35
5 Hz vs 10 Hz IPS	-7.27
5 Hz vs 12.5 Hz IPS	-7.54
7.5 Hz vs 12.5 Hz IPS	-4.38
HNFB:	
Rest vs 12.5 Hz IPS	-4.603
5 Hz vs 7.5 Hz IPS	-4.803
5 Hz vs 10 Hz IPS	-4.363
5 Hz vs 12.5 Hz IPS	-9.854
7.5 Hz vs 12.5 Hz IPS	-5.829
10 Hz vs 12.5 Hz IPS	-5.731
LNFB:	
Rest vs 5 Hz IPS	8.981
Rest vs 7.5 Hz IPS	7.776
Rest vs 12.5 Hz IPS	8.577
5 Hz vs 10 Hz IPS	-10.743
7.5 Hz vs 10 Hz IPS	-7.592
7.5 Hz vs 12.5 Hz IPS	3.822
10 Hz vs 12.5 Hz IPS	7.663

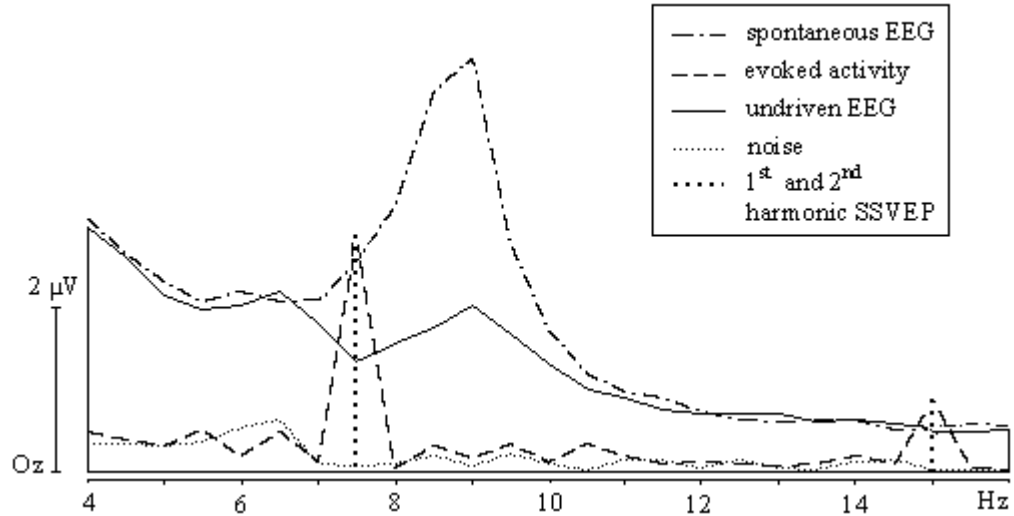


Figure 1. EEG amplitude spectra recorded during the resting condition (spontaneous EEG) and under the 7.5 Hz IPS (evoked activity, undriven EEG, noise and the SSVEPs) in a 5-year-old boy.

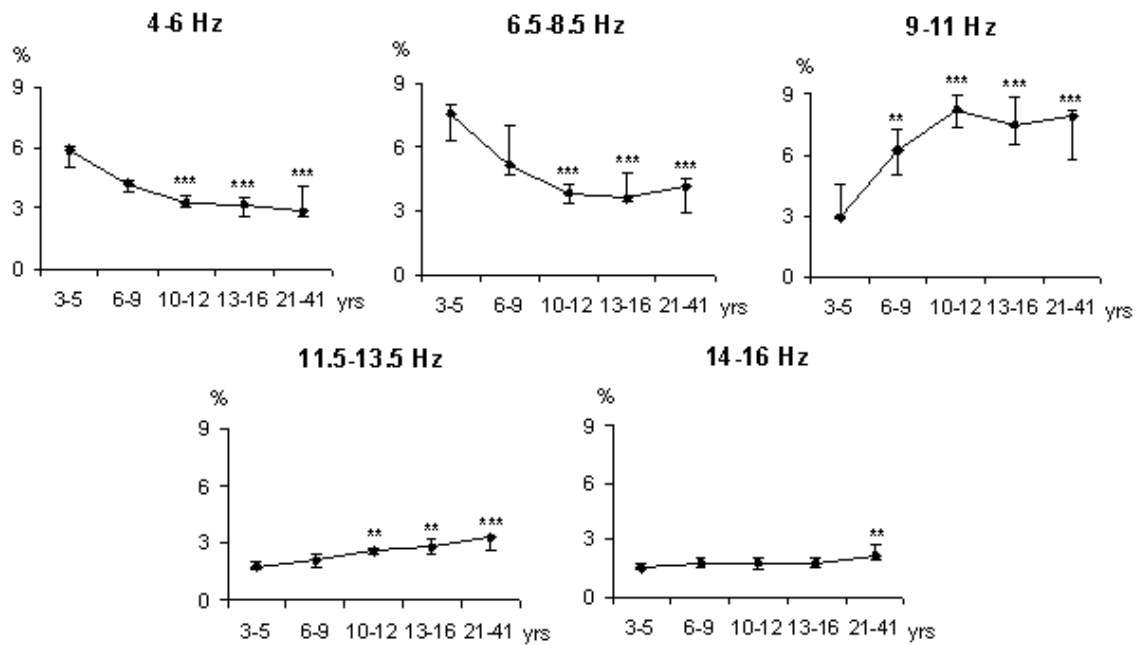


Figure 2. Group median values of the spontaneous EEG averaged relative amplitude spectra in the five studied frequency bands according to age.

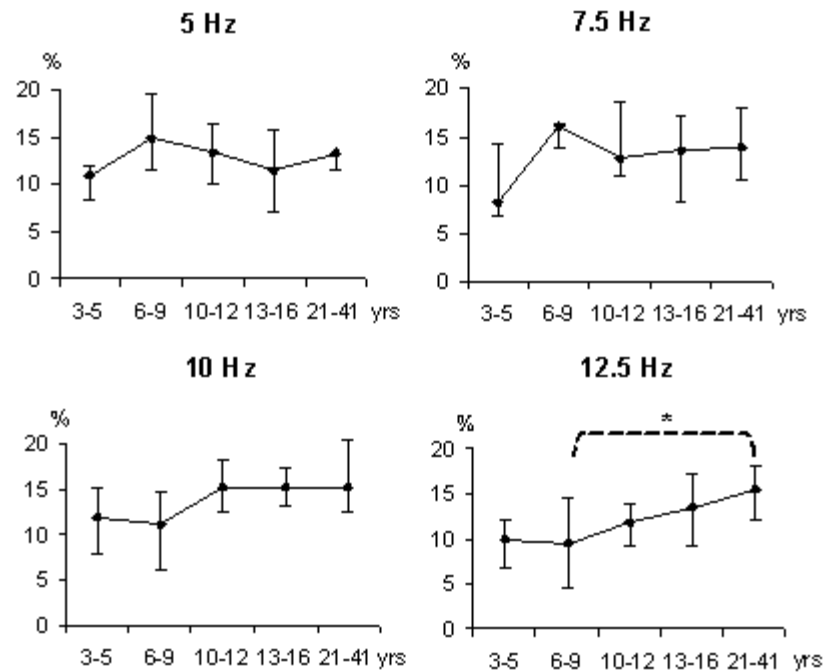


Figure 3. Group median values of the 1st fundamental SSVEPs relative amplitudes under 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS according to age.

Each point represents median SSVEPs relative amplitudes, Y bars - the 25th and 75th percentiles. Significance marks: * $P \leq 0.05$; ** $P \leq 0.01$; *** $P \leq 0.001$.

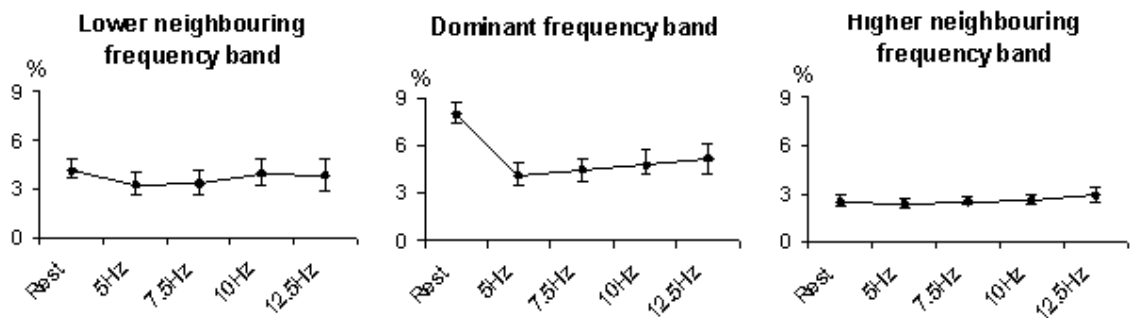
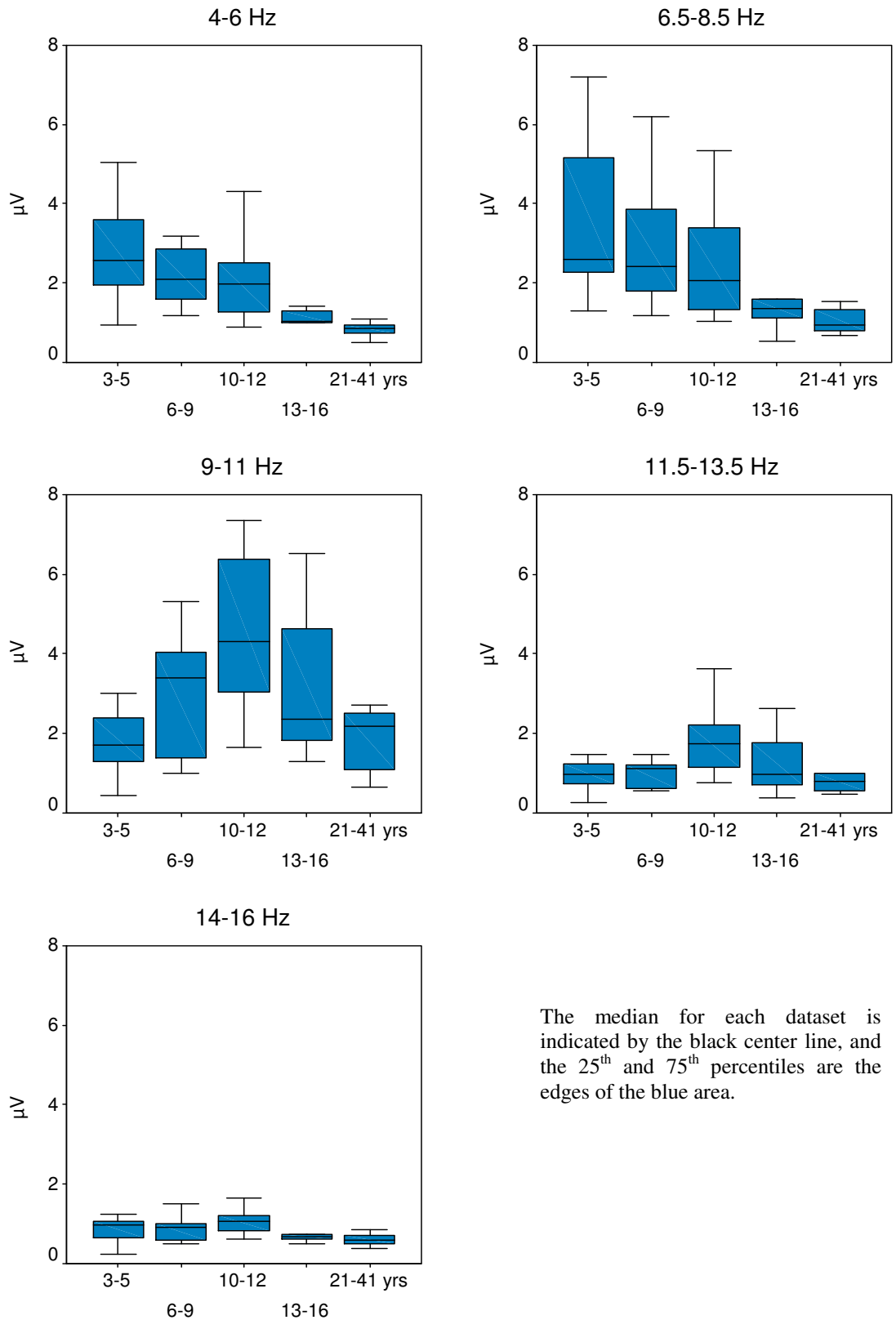


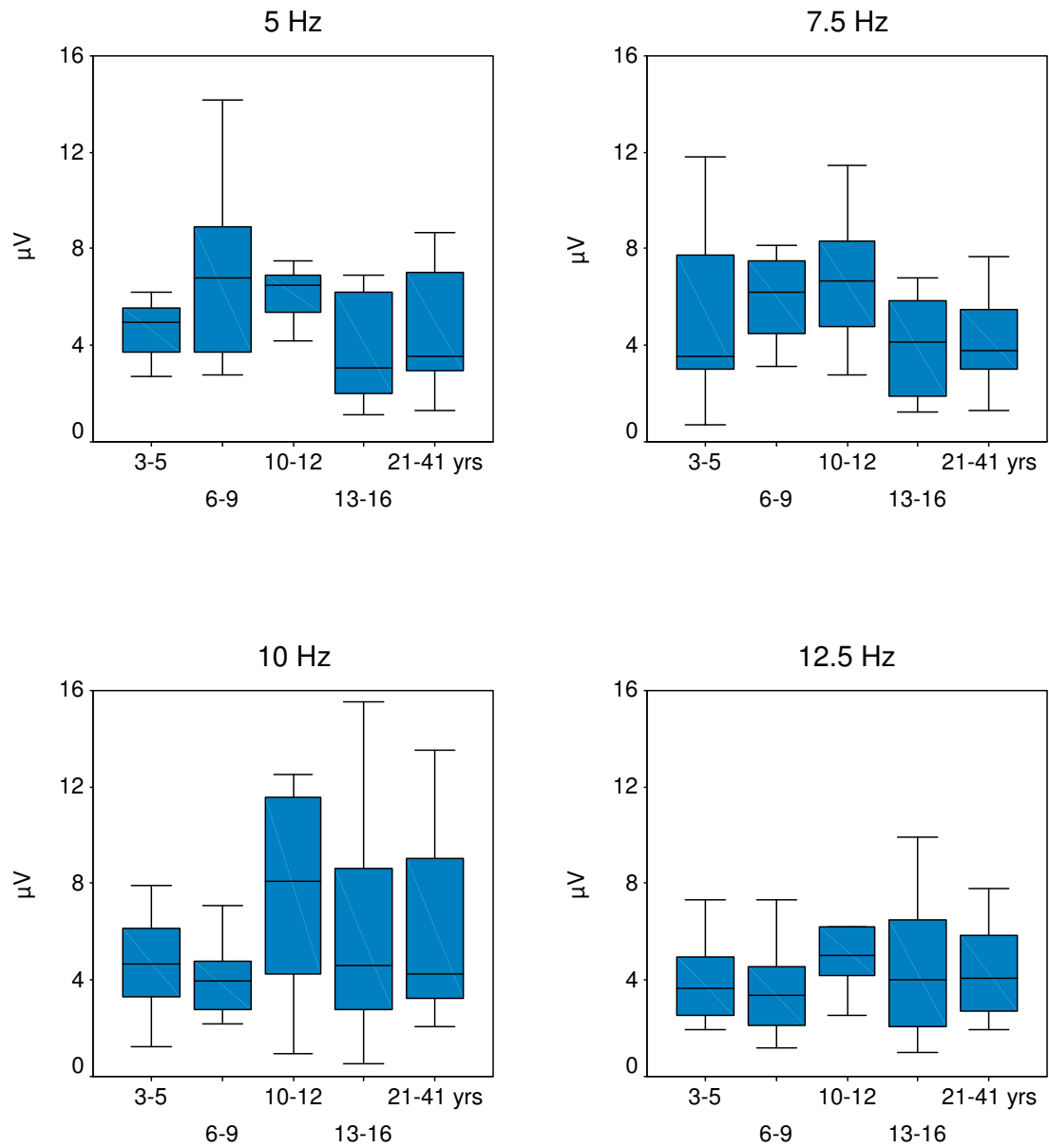
Figure 4. Median values of the averaged relative amplitude undriven EEG spectra corresponding to the dominant, lower and higher neighbouring frequency bands during the rest and under IPS.

Each point represents median averaged relative amplitude spectra, Y bars - the 25th and 75th percentiles.

S1 : Box plots representing spontaneous EEG averaged absolute amplitude spectra in the five studied frequency bands according to age.



S2 : Box plots representing the 1st fundamental SSVEPs absolute amplitudes under 5, 7.5, 10 and 12.5 Hz IPS according to age.



The median for each dataset is indicated by the black center line, and the 25th and 75th percentiles are the edges of the blue area.

S3 : Characteristics of the photic driving elicited by different frequencies of the intermittent photic stimulation (IPS) as assessed by conventional visual analysis of the EEG record

A. 5 Hz IPS

Age groups (N)	Photic driving, N				Distribution, N	
	absent ^a	mild	moderate	marked	only occipital	Anterior diffusion
3-5 yrs (11)	1	3	6	1	3	7
6-9 yrs (10)	0	1	9	0	2	8
10-12 yrs (10)	0	1	9	0	3	7
13-16 yrs (10)	0	3	6	1	4	6
21-41 yrs (10)	0	1	7	2	4	6

B. 7.5 Hz IPS

Age groups (N)	Photic driving, N				Distribution, N	
	absent ^a	mild	moderate	marked	only occipital	Anterior diffusion
3-5 yrs (11)	0	2	8	1	4	7
6-9 yrs (10)	0	2	8	0	4	6
10-12 yrs (10)	0	0	10	0	6	4
13-16 yrs (10)	0	3	7	0	5	5
21-41 yrs (10)	0	0	9	1	4	6

C. 10 Hz IPS

Age groups (N)	Photic driving, N				Distribution, N	
	absent ^a	mild	moderate	marked	only occipital	Anterior diffusion
3-5 yrs (11)	1	2	7	1	6	4
6-9 yrs (10)	2	2	6	0	3	5
10-12 yrs (10)	0	0	10	0	3	7
13-16 yrs (10)	0	1	7	2	4	6
21-41 yrs (10)	0	0	7	3	3	7

D. 12.5 Hz IPS

Age groups (N)	Photic driving, N				Distribution, N	
	absent ^a	mild	moderate	marked	only occipital	Anterior diffusion
3-5 yrs (11)	1	3	6	1	6	4
6-9 yrs (10)	1	3	6	0	6	3
10-12 yrs (10)	0	0	10	0	3	7
13-16 yrs (10)	0	2	8	0	6	4
21-41 yrs (10)	1	0	8	1	3	6

^aIn subjects with hardly visually detectable photic driving, the spectral analysis of the averaged IPS records revealed clearly defined steady-state visual evoked potentials with a signal to noise ratio of at list 3.

RÉFÉRENCES:

1980. Consensus statement. Febrile seizures: long-term management of children with fever-associated seizures. *Pediatrics* 66, 1009-1012.
1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 30, 389-399.
1996. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. *Pediatrics* 97, 769-772.
2003. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 169, 207-208.
- 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.
- Abou-Khalil, B., Ge, Q., Desai, R., Ryther, R., Bazyk, A., Bailey, R., Haines, J.L., Sutcliffe, J.S., George, A.L., Jr., 2001. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology* 57, 2265-2272.
- Abou-Khalil, B., Krei, L., Lazenby, B., Harris, P.A., Haines, J.L., Hedera, P., 2007. Familial genetic predisposition, epilepsy localization and antecedent febrile seizures. *Epilepsy Res* 73, 104-110.
- Alarcon, G., Binnie, C.D., Elwes, R.D., Polkey, C.E., 1995. Power spectrum and intracranial EEG patterns at seizure onset in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94, 326-337.
- Alvarez, N., Lombroso, C.T., Medina, C., Cantlon, B., 1983. Paroxysmal spike and wave activity in drowsiness in young children: its relationship to febrile convulsions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 56, 406-413.
- Annegers, J.F., Blakley, S.A., Hauser, W.A., Kurland, L.T., 1990. Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. *Epilepsy Res* 5, 209-216.
- Annegers, J.F., Hauser, W.A., Elveback, L.R., Kurland, L.T., 1979. The risk of epilepsy following febrile convulsions. *Neurology* 29, 297-303.
- Annegers, J.F., Hauser, W.A., Shirts, S.B., Kurland, L.T., 1987. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 316, 493-498.
- Apkarian, P., 1993. Temporal frequency responsivity shows multiple maturational phases: state-dependent visual evoked potential luminance flicker fusion from birth to 9 months. *Vis Neurosci* 10, 1007-1018.
- Artola, A., Singer, W., 1987. Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex. *Nature* 330, 649-652.
- Avoli, M., Rogawski, M.A., Avanzini, G., 2001. Generalized epileptic disorders: an update. *Epilepsia* 42, 445-457.

- Aylsworth,A.S., 2002. Defining Disease Phenotypes. Haines,J.L., Pericak-Vance,M.A. (Eds.) Approaches to Gene Mapping in Complex Human Diseases. Wiley-Liss, Inc., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, pp. 53-76.
- Bach,M., Meigen,T., 1999. Do's and don'ts in Fourier analysis of steady-state potentials. *Doc Ophthalmol* 99, 69-82.
- Basar,E., Schurmann,M., Basar-Eroglu,C., Karakas,S., 1997. Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. *Int J Psychophysiol* 26, 5-29.
- Baulac,S., Gourfinkel-An,I., Picard,F., Rosenberg-Bourgin,M., Prud'homme,J.F., Baulac,M., Brice,A., LeGuern,E., 1999. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 65, 1078-1085.
- Baulac,S., Huberfeld,G., Gourfinkel-An,I., Mitropoulou,G., Beranger,A., Prud'homme,J.F., Baulac,M., Brice,A., Bruzzone,R., LeGuern,E., 2001a. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 28, 46-48.
- Baulac,S., Picard,F., Herman,A., Feingold,J., Genin,E., Hirsch,E., Prud'homme,J.F., Baulac,M., Brice,A., LeGuern,E., 2001b. Evidence for digenic inheritance in a family with both febrile convulsions and temporal lobe epilepsy implicating chromosomes 18qter and 1q25-q31. *Ann Neurol* 49, 786-792.
- Ben Ari,Y., 2006. Basic developmental rules and their implications for epilepsy in the immature brain. *Epileptic Disord* 8, 91-102.
- Ben Ari,Y., Gaiarsa,J.L., Tyzio,R., Khazipov,R., 2007. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev* 87, 1215-1284.
- Ben Ari,Y., Gho,M., 1988. Long-lasting modification of the synaptic properties of rat CA3 hippocampal neurones induced by kainic acid. *J Physiol* 404, 365-384.
- Bender,R.A., Dube,C., Gonzalez-Vega,R., Mina,E.W., Baram,T.Z., 2003. Mossy fiber plasticity and enhanced hippocampal excitability, without hippocampal cell loss or altered neurogenesis, in an animal model of prolonged febrile seizures. *Hippocampus* 13, 399-412.
- Berg,A.T., 2008. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 49 Suppl 1, 13-18.
- Berg,A.T., Shinnar,S., 1996. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology* 47, 562-568.
- Berg,A.T., Shinnar,S., Darefsky,A.S., Holford,T.R., Shapiro,E.D., Salomon,M.E., Crain,E.F., Hauser,A.W., 1997. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151, 371-378.
- Berg,A.T., Shinnar,S., Levy,S.R., Testa,F.M., 1999. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. *Neurology* 53, 1742-1748.
- Berg,A.T., Shinnar,S., Shapiro,E.D., Salomon,M.E., Crain,E.F., Hauser,W.A., 1995. Risk factors for a first febrile seizure: a matched case-control study. *Epilepsia* 36, 334-341.
- Berg,A.T., Testa,F.M., Levy,S.R., Shinnar,S., 2000. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: A community-based study. *Pediatrics* 106, 527-532.
- Berkovic,S.F., Scheffer,I.E., 1998. Febrile seizures: genetics and relationship to other epilepsy syndromes. *Curr Opin Neurol* 11, 129-134.

- Binnie,C.D., Kasteleijn-Nolst Trenite,D.G., De Korte,R., 1986. Photosensitivity as a model for acute antiepileptic drug studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 63, 35-41.
- Birca,A., Carmant,L., Lortie,A., Lassonde,M., 2006. Interaction between the flash evoked SSVEPs and the spontaneous EEG activity in children and adults. *Clin Neurophysiol* 117, 279-288.
- Blumenfeld,H., McCormick,D.A., 2000. Corticothalamic inputs control the pattern of activity generated in thalamocortical networks. *J Neurosci* 20, 5153-5162.
- Bocti,C., Robitaille,Y., Diadori,P., Lortie,A., Mercier,C., Bouthillier,A., Carmant,L., 2003. The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology* 60, 191-195.
- Bragin,A., Engel,J., Jr., Wilson,C.L., Fried,I., Buzsaki,G., 1999a. High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus* 9, 137-142.
- Bragin,A., Engel,J., Jr., Wilson,C.L., Fried,I., Mathern,G.W., 1999b. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100--500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid--treated rats with chronic seizures. *Epilepsia* 40, 127-137.
- Bragin,A., Engel,J., Jr., Wilson,C.L., Vizenin,E., Mathern,G.W., 1999c. Electrophysiologic analysis of a chronic seizure model after unilateral hippocampal KA injection. *Epilepsia* 40, 1210-1221.
- Bragin,A., Wilson,C.L., Almajano,J., Mody,I., Engel,J., Jr., 2004. High-frequency oscillations after status epilepticus: epileptogenesis and seizure genesis. *Epilepsia* 45, 1017-1023.
- Brecelj,J., 2003. From immature to mature pattern ERG and VEP. *Doc Ophthalmol* 107, 215-224.
- Brookes,M.J., Gibson,A.M., Hall,S.D., Furlong,P.L., Barnes,G.R., Hillebrand,A., Singh,K.D., Holliday,I.E., Francis,S.T., Morris,P.G., 2005. GLM-beamformer method demonstrates stationary field, alpha ERD and gamma ERS co-localisation with fMRI BOLD response in visual cortex. *Neuroimage* 26, 302-308.
- Byring,R.F., Salmi,T.K., Sainio,K.O., Orn,H.P., 1991. EEG in children with spelling disabilities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 79, 247-255.
- Camfield,P., Camfield,C., Gordon,K., Dooley,J., 1994. What types of epilepsy are preceded by febrile seizures? A population-based study of children. *Dev Med Child Neurol* 36, 887-892.
- Caraballo,R.H., Fejerman,N., 2006. Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy Res* 70 Suppl 1, S231-S238.
- Cendes,F., Andermann,F., Dubeau,F., Gloor,P., Evans,A., Jones-Gotman,M., Olivier,A., Andermann,E., Robitaille,Y., Lopes-Cendes,I., ., 1993. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology* 43, 1083-1087.
- 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.
- Chrobak,J.J., Buzsaki,G., 1996. High-frequency oscillations in the output networks of the hippocampal-entorhinal axis of the freely behaving rat. *J Neurosci* 16, 3056-3066.

- Chugani,H.T., Phelps,M.E., Mazziotta,J.C., 1987. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22, 487-497.
- Claes,L., Del Favero,J., Ceulemans,B., Lagae,L., Van Broeckhoven,C., De Jonghe,P., 2001. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 68, 1327-1332.
- 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.
- Clemens,B., Szigeti,G., Barta,Z., 2000. EEG frequency profiles of idiopathic generalised epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 42, 105-115.
- Clementz,B.A., Keil,A., Kissler,J., 2004. Aberrant brain dynamics in schizophrenia: delayed buildup and prolonged decay of the visual steady-state response. *Brain Res Cogn Brain Res* 18, 121-129.
- Cooper,R., Winter,A.L., Crow,H.J., Walter,W.G., 1965. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 18, 217-228.
- 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.
- Cragg,B.G., 1975a. The development of synapses in kitten visual cortex during visual deprivation. *Exp Neurol* 46, 445-451.
- Cragg,B.G., 1975b. The development of synapses in the visual system of the cat. *J Comp Neurol* 160, 147-166.
- Cuestas,E., 2004. Is routine EEG helpful in the management of complex febrile seizures? *Arch Dis Child* 89, 290.
- de Tommaso,M., Stramaglia,S., Schoffelen,J.M., Guido,M., Libro,G., Losito,L., Scirucchio,V., Sardaro,M., Pellicoro,M., Puca,F.M., 2003. Steady-state visual evoked potentials in the low frequency range in migraine: a study of habituation and variability phenomena. *Int J Psychophysiol* 49, 165-174.
- Degen,R., Degen,H.E., Hans,K., 1991. A contribution to the genetics of febrile seizures: waking and sleep EEG in siblings. *Epilepsia* 32, 515-522.
- DeLucchi,M.R., GAROUTTE,B., AIRD,R.B., 1962. The scalp as an electroencephalographic averager. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 14, 191-196.
- Depondt,C., Van Paesschen,W., Matthijs,G., Legius,E., Martens,K., Demaerel,P., Wilms,G., 2002. Familial temporal lobe epilepsy with febrile seizures. *Neurology* 58, 1429-1433.
- Diehl,B., LaPresto,E., Najm,I., Raja,S., Rona,S., Babb,T., Ying,Z., Bingaman,W., Luders,H.O., Ruggieri,P., 2003. Neocortical temporal FDG-PET hypometabolism correlates with temporal lobe atrophy in hippocampal sclerosis associated with microscopic cortical dysplasia. *Epilepsia* 44, 559-564.

- Diehl,B., Najm,I., LaPresto,E., Prayson,R., Ruggieri,P., Mohamed,A., Ying,Z., Lieber,M., Babb,T., Bingaman,W., Luders,H.O., 2004. Temporal lobe volumes in patients with hippocampal sclerosis with or without cortical dysplasia. *Neurology* 62, 1729-1735.
- Doose,H., 1989. Symptomatology in children with focal sharp waves of genetic origin. *Eur J Pediatr* 149, 210-215.
- Doose,H., Baier,W.K., 1988. Theta rhythms in the EEG: a genetic trait in childhood epilepsy. *Brain Dev* 10, 347-354.
- Doose,H., Gerken,H., 1973. On the genetics of EEG-anomalies in childhood. IV. Photoconvulsive reaction. *Neuropadiatrie* 4, 162-171.
- Doose,H., Ritter,K., Volzke,E., 1983. EEG longitudinal studies in febrile convulsions. Genetic aspects. *Neuropediatrics* 14, 81-87.
- Doose,H., Waltz,S., 1993b. Photosensitivity--genetics and clinical significance. *Neuropediatrics* 24, 249-255.
- Doose,H., Waltz,S., 1993a. Photosensitivity--genetics and clinical significance. *Neuropediatrics* 24, 249-255.
- Draguhn,A., Traub,R.D., Bibbig,A., Schmitz,D., 2000. Ripple (approximately 200-Hz) oscillations in temporal structures. *J Clin Neurophysiol* 17, 361-376.
- Dube,C., Chen,K., Eghbal-Ahmadi,M., Brunson,K., Soltesz,I., Baram,T.Z., 2000. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. *Ann Neurol* 47, 336-344.
- Dube,C., Richichi,C., Bender,R.A., Chung,G., Litt,B., Baram,T.Z., 2006. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain* 129, 911-922.
- Dube,C., Yu,H., Nalcioglu,O., Baram,T.Z., 2004. Serial MRI after experimental febrile seizures: altered T2 signal without neuronal death. *Ann Neurol* 56, 709-714.
- Dzhala,V.I., Staley,K.J., 2004. Mechanisms of fast ripples in the hippocampus. *J Neurosci* 24, 8896-8906.
- Eeg-Olofsson,O., 1970. The development of the electroencephalogram in normal children and adolescents from the age of 1 through 21 years. *Acta Paediatr Scand Suppl* 208, Suppl208.
- Eeg-Olofsson,O., 1980. Longitudinal developmental course of electrical activity of brain. *Brain Dev* 2, 33-44.
- Eeg-Olofsson,O., Petersen,I., Sellden,U., 1971. The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Paroxysmal activity. *Neuropadiatrie* 2, 375-404.
- Escayg,A., Heils,A., MacDonald,B.T., Haug,K., Sander,T., Meisler,M.H., 2001. A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus--and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet* 68, 866-873.
- Escayg,A., MacDonald,B.T., Meisler,M.H., Baulac,S., Huberfeld,G., An-Gourfinkel,I., Brice,A., LeGuern,E., Moulard,B., Chaigne,D., Buresi,C., Malafosse,A., 2000. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 24, 343-345.

- Fedotchev,A.I., Bondar,A.T., Konovalov,V.F., 1990. Stability of resonance EEG reactions to flickering light in humans. *Int J Psychophysiol* 9, 189-193.
- Fernandez,G., Effenberger,O., Vinz,B., Steinlein,O., Elger,C.E., Dohring,W., Heinze,H.J., 1998. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 50, 909-917.
- Fisher,R.S., Prince,D.A., 1977. Spike-wave rhythms in cat cortex induced by parenteral penicillin. II. Cellular features. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42, 625-639.
- Fisher,R.S., Webber,W.R., Lesser,R.P., Arroyo,S., Uematsu,S., 1992. High-frequency EEG activity at the start of seizures. *J Clin Neurophysiol* 9, 441-448.
- Frantzen,E., Lennox-Buchthal,M., Nygaard,A., 1968. Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 24, 197-212.
- Freedman,N.L., 1963. Bilateral differences in the human occipital electroencephalogram with unilateral photic driving. *Science* 142, 598-599.
- French,J.A., Williamson,P.D., Thadani,V.M., Darcey,T.M., Mattson,R.H., Spencer,S.S., Spencer,D.D., 1993. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 34, 774-780.
- Freunberger,R., Klimesch,W., Sauseng,P., Griesmayr,B., Holler,Y., Pecherstorfer,T., Hanslmayr,S., 2007. Gamma oscillatory activity in a visual discrimination task. *Brain Res Bull* 71, 593-600.
- Fries,P., Reynolds,J.H., Rorie,A.E., Desimone,R., 2001. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291, 1560-1563.
- Fukuma,G., Oguni,H., Shirasaka,Y., Watanabe,K., Miyajima,T., Yasumoto,S., Ohfu,M., Inoue,T., Watanachai,A., Kira,R., Matsuo,M., Muranaka,H., Sofue,F., Zhang,B., Kaneko,S., Mitsudome,A., Hirose,S., 2004. Mutations of neuronal voltage-gated Na⁺ channel alpha 1 subunit gene SCN1A in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB). *Epilepsia* 45, 140-148.
- Fylan,F., Edson,A.S., Harding,G.F., 1999. Clinical significance of EEG abnormalities during photic stimulation in patients with photosensitive epilepsy. *Epilepsia* 40, 370-372.
- Gasser,T., Bacher,P., Mocks,J., 1982. Transformations towards the normal distribution of broad band spectral parameters of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 53, 119-124.
- 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.
- Genco,S., de Tommaso,M., Prudenzano,A.M., Savarese,M., Puca,F.M., 1994. EEG features in juvenile migraine: topographic analysis of spontaneous and visual evoked brain electrical activity: a comparison with adult migraine. *Cephalalgia* 14, 41-46.
- Gerard,F., Pereira,S., Robaglia-Schlupp,A., Genton,P., Szepetowski,P., 2002. Clinical and genetic analysis of a new multigenerational pedigree with GEFS+ (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus). *Epilepsia* 43, 581-586.
- Goodman,C.S., Shatz,C.J., 1993. Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. *Cell* 72 Suppl, 77-98.

- Greenwood,R., Golding,J., Ross,E., Verity,C., 1998. Prenatal and perinatal antecedents of febrile convulsions and afebrile seizures: data from a national cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 12 Suppl 1, 76-95.
- Grenier,F., Timofeev,I., Steriade,M., 2003. Neocortical very fast oscillations (ripples, 80-200 Hz) during seizures: intracellular correlates. *J Neurophysiol* 89, 841-852.
- 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.
- Gundel,A., Doose,H., 1986. Genetic EEG patterns in febrile convulsions--a multivariate analysis. *Neuropediatrics* 17, 3-6.
- Hanslmayr,S., Aslan,A., Staudigl,T., Klimesch,W., Herrmann,C.S., Bauml,K.H., 2007a. Prestimulus oscillations predict visual perception performance between and within subjects. *Neuroimage*.
- Hanslmayr,S., Klimesch,W., Sauseng,P., Gruber,W., Doppelmayr,M., Freunberger,R., Pecherstorfer,T., Birbaumer,N., 2007b. Alpha phase reset contributes to the generation of ERPs. *Cereb Cortex* 17, 1-8.
- Harkin,L.A., Bowser,D.N., Dibbens,L.M., Singh,R., Phillips,F., Wallace,R.H., Richards,M.C., Williams,D.A., Mulley,J.C., Berkovic,S.F., Scheffer,I.E., Petrou,S., 2002. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 70, 530-536.
- Harmony,T., Hinojosa,G., Marosi,E., Becker,J., Rodriguez,M., Reyes,A., Rocha,C., 1990. Correlation between EEG spectral parameters and an educational evaluation. *Int J Neurosci* 54, 147-155.
- Harvey,A.S., Grattan-Smith,J.D., Desmond,P.M., Chow,C.W., Berkovic,S.F., 1995. Febrile seizures and hippocampal sclerosis: frequent and related findings in intractable temporal lobe epilepsy of childhood. *Pediatr Neurol* 12, 201-206.
- Harwerth,R.S., Smith,E.L., III, Duncan,G.C., Crawford,M.L., von Noorden,G.K., 1986. Multiple sensitive periods in the development of the primate visual system. *Science* 232, 235-238.
- Heinrich,S.P., Bach,M., 2001. Adaptation dynamics in pattern-reversal visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol* 102, 141-156.
- Herrmann,C.S., 2001. Human EEG responses to 1-100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. *Exp Brain Res* 137, 346-353.
- Hesdorffer,D.C., Chan,S., Tian,H., Hauser,W.A., Dayan,P., Leary,L.D., Hinton,V.J., 2007. Are MRI-detected brain abnormalities associated with febrile seizure type? *Epilepsia*.
- Hillyard,S.A., Anllo-Vento,L., 1998. Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 781-787.
- Hirtz,D.G., Nelson,K.B., 1983. The natural history of febrile seizures. *Annu Rev Med* 34, 453-471.
- Huang,C.C., Wang,S.T., Chang,Y.C., Huang,M.C., Chi,Y.C., Tsai,J.J., 1999. Risk factors for a first febrile convulsion in children: a population study in southern Taiwan. *Epilepsia* 40, 719-725.

- Hughes,J.R., Cayaffa,J.J., 1977. The EEG in patients at different ages without organic cerebral disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42, 776-784.
- Hummel,F., Andres,F., Altenmuller,E., Dichgans,J., Gerloff,C., 2002. Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. *Brain* 125, 404-420.
- Hummel,F., Saur,R., Lasogga,S., Plewnia,C., Erb,M., Wildgruber,D., Grodd,W., Gerloff,C., 2004. To act or not to act. Neural correlates of executive control of learned motor behavior. *Neuroimage* 23, 1391-1401.
- 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, Garey,L.J., Van der,L.H., 1982. Synaptic development in human cerebral cortex. *Int J Neurol* 16-17, 144-154.
- Innocenti,G.M., 1981. Growth and reshaping of axons in the establishment of visual callosal connections. *Science* 212, 824-827.
- Inoue,T., Kobayashi,K., Oka,M., Yoshinaga,H., Ohtsuka,Y., 2007. Spectral characteristics of EEG gamma rhythms associated with epileptic spasms. *Brain Dev.*
- Isaichev,S.A., Derevyankin,V.T., Koptelov,Y., Sokolov,E.N., 2001. Rhythmic alpha-activity generators in the human EEG. *Neurosci Behav Physiol* 31, 49-53.
- Ito,M., Yamakawa,K., Sugawara,T., Hirose,S., Fukuma,G., Kaneko,S., 2006. Phenotypes and genotypes in epilepsy with febrile seizures plus. *Epilepsy Res* 70 Suppl 1, S199-S205.
- Jensen,O., Gelfand,J., Kounios,J., Lisman,J.E., 2002. Oscillations in the alpha band (9-12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cereb Cortex* 12, 877-882.
- Jin,Y., Castellanos,A., Solis,E.R., Potkin,S.G., 2000. EEG resonant responses in schizophrenia: a photic driving study with improved harmonic resolution. *Schizophr Res* 44, 213-220.
- Jin,Y., Potkin,S.G., Rice,D., Sramek,J., Costa,J., Isenhardt,R., Heh,C., Sandman,C.A., 1990. Abnormal EEG responses to photic stimulation in schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 16, 627-634.
- Jin,Y., Potkin,S.G., Sandman,C.A., Bunney,W.E., Jr., 1997. Electroencephalographic photic driving in patients with schizophrenia and depression. *Biol Psychiatry* 41, 496-499.
- Jin,Y., Potkin,S.G., Sandman,C.A., Bunney,W.E., Jr., 1998. Topographic analysis of EEG photic driving in patients with schizophrenia following clozapine treatment. *Clin Electroencephalogr* 29, 73-78.
- Jirsch,J.D., Urrestarazu,E., LeVan,P., Olivier,A., Dubeau,F., Gotman,J., 2006. High-frequency oscillations during human focal seizures. *Brain* 129, 1593-1608.
- Johnson,E.W., Dubovsky,J., Rich,S.S., O'Donovan,C.A., Orr,H.T., Anderson,V.E., Gil-Nagel,A., Ahmann,P., Dokken,C.G., Schneider,D.T., Weber,J.L., 1998. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet* 7, 63-67.

- Johnson,M.H., de Haan,M., Oliver,A., Smith,W., Hatzakis,H., Tucker,L.A., Csibra,G., 2001. Recording and analyzing high-density event-related potentials with infants. Using the Geodesic sensor net. *Dev Neuropsychol* 19, 295-323.
- Johnson,W.G., Kugler,S.L., Stenroos,E.S., Meulener,M.C., Rangwalla,I., Johnson,T.W., Mandelbaum,D.E., 1996. Pedigree analysis in families with febrile seizures. *Am J Med Genet* 61, 345-352.
- Jokisch,D., Jensen,O., 2007. Modulation of gamma and alpha activity during a working memory task engaging the dorsal or ventral stream. *J Neurosci* 27, 3244-3251.
- Kanemoto,K., Kawasaki,J., Miyamoto,T., Obayashi,H., Nishimura,M., 2000. Interleukin (IL)1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 47, 571-574.
- Kasteleijn-Nolst Trenite,D.G., 1989. Photosensitivity in epilepsy. Electrophysiological and clinical correlates. *Acta Neurol Scand Suppl* 125, 3-149.
- Kasteleijn-Nolst Trenite,D.G., Binnie,C.D., Meinardi,H., 1987. Photosensitive patients: symptoms and signs during intermittent photic stimulation and their relation to seizures in daily life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50, 1546-1549.
- 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.
- Kearney,J.A., Wiste,A.K., Stephani,U., Trudeau,M.M., Siegel,A., RamachandranNair,R., Elterman,R.D., Muhle,H., Reinsdorf,J., Shields,W.D., Meisler,M.H., Escayg,A., 2006. Recurrent de novo mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Pediatr Neurol* 34, 116-120.
- Kelly,S.P., Lalor,E.C., Reilly,R.B., Foxe,J.J., 2006. Increases in alpha oscillatory power reflect an active retinotopic mechanism for distracter suppression during sustained visuospatial attention. *J Neurophysiol* 95, 3844-3851.
- Khalilov,I., Holmes,G.L., Ben Ari,Y., 2003. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nat Neurosci* 6, 1079-1085.
- Khalilov,I., Le Van,Q.M., Gozlan,H., Ben Ari,Y., 2005. Epileptogenic actions of GABA and fast oscillations in the developing hippocampus. *Neuron* 48, 787-796.
- Khazipov,R., Desfreres,L., Khalilov,I., Ben Ari,Y., 1999. Three-independent-compartment chamber to study in vitro commissural synapses. *J Neurophysiol* 81, 921-924.
- Kilner,J.M., Mattout,J., Henson,R., Friston,K.J., 2005. Hemodynamic correlates of EEG: a heuristic. *Neuroimage* 28, 280-286.
- Kim,U., Sanchez-Vives,M.V., McCormick,D.A., 1997. Functional dynamics of GABAergic inhibition in the thalamus. *Science* 278, 130-134.
- King,M.A., Newton,M.R., Jackson,G.D., Fitt,G.J., Mitchell,L.A., Silvapulle,M.J., Berkovic,S.F., 1998. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 352, 1007-1011.
- Kira,R., Torisu,H., Takemoto,M., Nomura,A., Sakai,Y., Sanefuji,M., Sakamoto,K., Matsumoto,S., Gondo,K., Hara,T., 2005. Genetic susceptibility to simple febrile seizures:

- interleukin-1beta promoter polymorphisms are associated with sporadic cases. *Neurosci Lett* 384, 239-244.
- Klimesch,W., Doppelmayr,M., Rohm,D., Pollhuber,D., Stadler,W., 2000. Simultaneous desynchronization and synchronization of different alpha responses in the human electroencephalograph: a neglected paradox? *Neurosci Lett* 284, 97-100.
- Klimesch,W., Doppelmayr,M., Schwaiger,J., Auinger,P., Winkler,T., 1999b. 'Paradoxical' alpha synchronization in a memory task. *Brain Res Cogn Brain Res* 7, 493-501.
- Klimesch,W., Doppelmayr,M., Schwaiger,J., Auinger,P., Winkler,T., 1999a. 'Paradoxical' alpha synchronization in a memory task. *Brain Res Cogn Brain Res* 7, 493-501.
- Klimesch,W., Sauseng,P., Gerloff,C., 2003. Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency. *Eur J Neurosci* 17, 1129-1133.
- Klimesch,W., Sauseng,P., Hanslmayr,S., 2007. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 53, 63-88.
- Klimesch,W., Schack,B., Schabus,M., Doppelmayr,M., Gruber,W., Sauseng,P., 2004. Phase-locked alpha and theta oscillations generate the P1-N1 complex and are related to memory performance. *Brain Res Cogn Brain Res* 19, 302-316.
- Kobau,R., Diiorio,C.A., Price,P.H., Thurman,D.J., Martin,L.M., Ridings,D.L., Henry,T.R., 2004. Prevalence of epilepsy and health status of adults with epilepsy in Georgia and Tennessee: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2002. *Epilepsy Behav* 5, 358-366.
- Kobayashi,K., Oka,M., Akiyama,T., Inoue,T., Abiru,K., Ogino,T., Yoshinaga,H., Ohtsuka,Y., Oka,E., 2004. Very fast rhythmic activity on scalp EEG associated with epileptic spasms. *Epilepsia* 45, 488-496.
- Koppel,H., Innocenti,G.M., 1983. Is there a genuine exuberancy of callosal projections in development? A quantitative electron microscopic study in the cat. *Neurosci Lett* 41, 33-40.
- Koyama,A., Matsui,T., Sugisawa,T., 1991. Febrile convulsions in northern Japan: a quantitative and qualitative analysis of EEG and clinical findings. *Acta Neurol Scand* 83, 411-417.
- Kozyrskyj,A.L., Prasad,A.N., 2004. The burden of seizures in Manitoba children: a population-based study. *Can J Neurol Sci* 31, 48-52.
- Kugler,S.L., Stenroos,E.S., Mandelbaum,D.E., Lehner,T., McKoy,V.V., Prossick,T., Sasvari,J., Swannick,K., Katz,J., Johnson,W.G., 1998. Hereditary febrile seizures: phenotype and evidence for a chromosome 19p locus. *Am J Med Genet* 79, 354-361.
- Kuks,J.B., Cook,M.J., Fish,D.R., Stevens,J.M., Shorvon,S.D., 1993. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet* 342, 1391-1394.
- Kuturec,M., Emoto,S.E., Sofijanov,N., Dukovski,M., Duma,F., Ellenberg,J.H., Hirtz,D.G., Nelson,K.B., 1997. Febrile seizures: is the EEG a useful predictor of recurrences? *Clin Pediatr (Phila)* 36, 31-36.
- Lassonde,M., Sauerwein,H.C., 2007. [Neuropsychology, plasticity and childhood epilepsy]. *Med Sci (Paris)* 23, 923-928.
- Lassonde,M., Sauerwein,H.C., Gallagher,A., Theriault,M., Lepore,F., 2006. Neuropsychology: traditional and new methods of investigation. *Epilepsia* 47 Suppl 2, 9-13.

- Lassonde,M., Sauerwein,H.C., Jambaque,I., Smith,M.L., Helmstaedter,C., 2000. Neuropsychology of childhood epilepsy: pre- and postsurgical assessment. *Epileptic Disord* 2, 3-13.
- Lazarev,V.V., Simpson,D.M., Schubsky,B.M., deAzevedo,L.C., 2001. Photic driving in the electroencephalogram of children and adolescents: harmonic structure and relation to the resting state. *Braz J Med Biol Res* 34, 1573-1584.
- Le Van,Q.M., Khalilov,I., Ben Ari,Y., 2006. The dark side of high-frequency oscillations in the developing brain. *Trends Neurosci* 29, 419-427.
- Leclerc,C., Segalowitz,S.J., Desjardins,J., Lassonde,M., Lepore,F., 2005. EEG coherence in early-blind humans during sound localization. *Neurosci Lett* 376, 154-159.
- Lerche,H., Weber,Y.G., Baier,H., Jurkat-Rott,K., Kraus,d.C., Ludolph,A.C., Bode,H., Lehmann-Horn,F., 2001. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: further heterogeneity in a large family. *Neurology* 57, 1191-1198.
- Lewis,D.V., Barboriak,D.P., MacFall,J.R., Provenzale,J.M., Mitchell,T.V., VanLandingham,K.E., 2002. Do prolonged febrile seizures produce medial temporal sclerosis? Hypotheses, MRI evidence and unanswered questions. *Prog Brain Res* 135, 263-278.
- Lippe,S., Roy,M.S., Perchet,C., Lassonde,M., 2007. Electrophysiological markers of visuocortical development. *Cereb Cortex* 17, 100-107.
- Lopes-Cendes,I., Scheffer,I.E., Berkovic,S.F., Rousseau,M., Andermann,E., Rouleau,G.A., 2000. A new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2. *Am J Hum Genet* 66, 698-701.
- MacDonald,B.K., Johnson,A.L., Sander,J.W., Shorvon,S.D., 1999. Febrile convulsions in 220 children--neurological sequelae at 12 years follow-up. *Eur Neurol* 41, 179-186.
- 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., Sejnowski,T.J., 2002. Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science* 295, 690-694.
- Malacarne,M., Madia,F., Gennaro,E., Vacca,D., Guney,A.I., Buono,S., Bernardina,B.D., Gaggero,R., Gobbi,G., Lispi,M.L., Malamaci,D., Melideo,G., Roccella,M., Sferro,C., Tiberti,A., Vanadia,F., Vigevano,F., Viri,F., Vitali,M.R., Bricarelli,F.D., Bianchi,A., Zara,F., 2002. Lack of SCN1A mutations in familial febrile seizures. *Epilepsia* 43, 559-562.
- Marosi,E., Harmony,T., Sanchez,L., Becker,J., Bernal,J., Reyes,A., Diaz de Leon,A.E., Rodriguez,M., Fernandez,T., 1992. Maturation of the coherence of EEG activity in normal and learning-disabled children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83, 350-357.
- 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.
- Martínez-Montes,E., Cuspineda-Bravo,E., El-derey,W., Sánchez-Bornot,J., Lage-Castellanos,A., Valdés-Sosa,P., 2007. Exploring event-related brain dynamics with tests on complex valued time-frequency representations. *Statistics in Medicine*.

- Martinez-Montes,E., Cuspineda-Bravo,E.R., El Deredy,W., Sanchez-Bornot,J.M., Lage-Castellanos,A., Valdes-Sosa,P.A., 2007. Exploring event-related brain dynamics with tests on complex valued time-frequency representations. *Stat Med*.
- 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.
- 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., Steele,R., Eviatar,L., Novak,G., 2000. The value of early postictal EEG in children with complex febrile seizures. *Epilepsia* 41, 219-221.
- McCormick,D.A., Contreras,D., 2001. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol* 63, 815-846.
- 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.
- Meigen,T., Bach,M., 1999. On the statistical significance of electrophysiological steady-state responses. *Doc Ophthalmol* 98, 207-232.
- Miyauchi,T., Endo,K., Yamaguchi,T., Hagimoto,H., 1991. Computerized analysis of EEG background activity in epileptic patients. *Epilepsia* 32, 870-881.
- Moratti,S., Clementz,B.A., Gao,Y., Ortiz,T., Keil,A., 2007. Neural mechanisms of evoked oscillations: stability and interaction with transient events. *Hum Brain Mapp* 28, 1318-1333.
- Morgan,S.T., Hansen,J.C., Hillyard,S.A., 1996. Selective attention to stimulus location modulates the steady-state visual evoked potential. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 4770-4774.
- Morrisett,R.A., Mott,D.D., Lewis,D.V., Wilson,W.A., Swartzwelder,H.S., 1990. Reduced sensitivity of the N-methyl-D-aspartate component of synaptic transmission to magnesium in hippocampal slices from immature rats. *Brain Res Dev Brain Res* 56, 257-262.
- Nabbout,R., Gennaro,E., Dalla,B.B., Dulac,O., Madia,F., Bertini,E., Capovilla,G., Chiron,C., Cristofori,G., Elia,M., Fontana,E., Gaggero,R., Granata,T., Guerrini,R., Loi,M., La Selva,L., Lispi,M.L., Matricardi,A., Romeo,A., Tzolas,V., Valseriati,D., Veggiotti,P., Vigevano,F., Vallee,L., Dagna,B.F., Bianchi,A., Zara,F., 2003. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 60, 1961-1967.
- Nabbout,R., Prud'homme,J.F., Herman,A., Feingold,J., Brice,A., Dulac,O., LeGuern,E., 2002. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain* 125, 2668-2680.
- Nakayama,J., Hamano,K., Iwasaki,N., Nakahara,S., Horigome,Y., Saitoh,H., Aoki,T., Maki,T., Kikuchi,M., Migita,T., Ohto,T., Yokouchi,Y., Tanaka,R., Hasegawa,M., Matsui,A., Hamaguchi,H., Arinami,T., 2000. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14- q15. *Hum Mol Genet* 9, 87-91.

- Nakayama,J., Yamamoto,N., Hamano,K., Iwasaki,N., Ohta,M., Nakahara,S., Matsui,A., Noguchi,E., Arinami,T., 2004. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. *Neurology* 63, 1803-1807.
- Natsume,J., Bernasconi,N., Miyauchi,M., Naiki,M., Yokotsuka,T., Sofue,A., Bernasconi,A., 2007. Hippocampal volumes and diffusion-weighted image findings in children with prolonged febrile seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 186, 25-28.
- Nayak,A., Browning,M.D., 1999. Presynaptic and postsynaptic mechanisms of long-term potentiation. *Adv Neurol* 79, 645-658.
- Nelson,K.B., Ellenberg,J.H., 1976. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 295, 1029-1033.
- Nelson,K.B., Ellenberg,J.H., 1978. Prognosis in children with febrile seizures. *Pediatrics* 61, 720-727.
- Nelson,K.B., Ellenberg,J.H., 1990. Prenatal and perinatal antecedents of febrile seizures. *Ann Neurol* 27, 127-131.
- Norcia,A.M., Tyler,C.W., Hamer,R.D., Wesemann,W., 1989. Measurement of spatial contrast sensitivity with the swept contrast VEP. *Vision Res* 29, 627-637.
- Nunez,P.L., 2000. Toward a quantitative description of large-scale neocortical dynamic function and EEG. *Behav Brain Sci* 23, 371-398.
- Nunez,P.L., Silberstein,R.B., Shi,Z., Carpenter,M.R., Srinivasan,R., Tucker,D.M., Doran,S.M., Cadusch,P.J., Wijesinghe,R.S., 1999. EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures. *Clin Neurophysiol* 110, 469-486.
- Nunez,P.L., Wingeier,B.M., Silberstein,R.B., 2001. Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Hum Brain Mapp* 13, 125-164.
- Okumura,A., Ishiguro,Y., Sofue,A., Suzuki,Y., Maruyama,K., Kubota,T., Negoro,T., Watanabe,K., 2004. Treatment and outcome in patients with febrile convulsion associated with epileptiform discharges on electroencephalography. *Brain Dev* 26, 241-244.
- Parkes,L.M., Fries,P., Kerskens,C.M., Norris,D.G., 2004. Reduced BOLD response to periodic visual stimulation. *Neuroimage* 21, 236-243.
- Parra,J., Kalitzin,S.N., Iriarte,J., Blanes,W., Velis,D.N., Lopes da Silva,F.H., 2003. Gamma-band phase clustering and photosensitivity: is there an underlying mechanism common to photosensitive epilepsy and visual perception? *Brain* 126, 1164-1172.
- Peiffer,A., Thompson,J., Charlier,C., Otterud,B., Varvil,T., Pappas,C., Barnitz,C., Gruenthal,K., Kuhn,R., Leppert,M., 1999. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol* 46, 671-678.
- Perlstein,W.M., Cole,M.A., Larson,M., Kelly,K., Seignourel,P., Keil,A., 2003. Steady-state visual evoked potentials reveal frontally-mediated working memory activity in humans. *Neurosci Lett* 342, 191-195.
- Petersen,I., Eeg-Olofsson,O., 1971. The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years. Non-paroxysmal activity. *Neuropadiatrie* 2, 247-304.

- Pfurtscheller,G., Neuper,C., 1992. Simultaneous EEG 10 Hz desynchronization and 40 Hz synchronization during finger movements. *Neuroreport* 3, 1057-1060.
- Pfurtscheller,G., Neuper,C., Andrew,C., Edlinger,G., 1997. Foot and hand area mu rhythms. *Int J Psychophysiol* 26, 121-135.
- Pigeau,R.A., Frame,A.M., 1992. Steady-state visual evoked responses in high and low alpha subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84, 101-109.
- Pitkanen,A., Sutula,T.P., 2002. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol* 1, 173-181.
- Pohlmann-Eden,B., Newton,M., 2008. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. *Epilepsia* 49 Suppl 1, 19-25.
- Quirk,J.A., Fish,D.R., Smith,S.J., Sander,J.W., Shorvon,S.D., Allen,P.J., 1995. Incidence of photosensitive epilepsy: a prospective national study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 95, 260-267.
- Racacho,L.J., McLachlan,R.S., Ebers,G.C., Maher,J., Bulman,D.E., 2000. Evidence favoring genetic heterogeneity for febrile convulsions. *Epilepsia* 41, 132-139.
- Rau,R., Raschka,C., Koch,H.J., 2002. Uniform decrease of alpha-global field power induced by intermittent photic stimulation of healthy subjects. *Braz J Med Biol Res* 35, 605-611.
- Regan,D., 1966. Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 20, 238-248.
- Regan,D., 1977. Steady-state evoked potentials. *J Opt Soc Am* 67, 1475-1489.
- Rich,S.S., Annegers,J.F., Hauser,W.A., Anderson,V.E., 1987. Complex segregation analysis of febrile convulsions. *Am J Hum Genet* 41, 249-257.
- Richichi,C., Brewster,A.L., Bender,R.A., Simeone,T.A., Zha,Q., Yin,H.Z., Weiss,J.H., Baram,T.Z., 2008. Mechanisms of seizure-induced 'transcriptional channelopathy' of hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated (HCN) channels. *Neurobiol Dis* 29, 297-305.
- Rocca,W.A., Sharbrough,F.W., Hauser,W.A., Annegers,J.F., Schoenberg,B.S., 1987a. Risk factors for absence seizures: a population-based case-control study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 37, 1309-1314.
- Rocca,W.A., Sharbrough,F.W., Hauser,W.A., Annegers,J.F., Schoenberg,B.S., 1987b. Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Ann Neurol* 21, 22-31.
- Rocca,W.A., Sharbrough,F.W., Hauser,W.A., Annegers,J.F., Schoenberg,B.S., 1987c. Risk factors for generalized tonic-clonic seizures: a population-based case-control study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 37, 1315-1322.
- Roche-Labarbe,N., Aarabi,A., Kongolo,G., Gondry-Jouet,C., Dumpelmann,M., Grebe,R., Wallois,F., 2008. High-resolution electroencephalography and source localization in neonates. *Hum Brain Mapp* 29, 167-176.
- Sadleir,L.G., Scheffer,I.E., 2007. Febrile seizures. *BMJ* 334, 307-311.
- Saltik,S., Angay,A., Ozkara,C., Demirbilek,V., Dervant,A., 2003. A retrospective analysis of patients with febrile seizures followed by epilepsy. *Seizure* 12, 211-216.

- Sapir,D., Leitner,Y., Harel,S., Kramer,U., 2000. Unprovoked seizures after complex febrile convulsions. *Brain Dev* 22, 484-486.
- Sauseng,P., Klimesch,W., Doppelmayr,M., Pecherstorfer,T., Freunberger,R., Hanslmayr,S., 2005. EEG alpha synchronization and functional coupling during top-down processing in a working memory task. *Hum Brain Mapp* 26, 148-155.
- Scantlebury,M.H., Gibbs,S.A., Foadjo,B., Lema,P., Psarropoulou,C., Carmant,L., 2005. Febrile seizures in the predisposed brain: a new model of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 58, 41-49.
- 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.
- Scantlebury, M. H., Psarropoulou, C., and Carmant, L. Hyperthermic seizures in rat pups with a focal microgyrus: a possible model of dual pathology. *Epilepsia* 44[Suppl 9], 208. 2003.
- Ref Type: Abstract
- 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., Berg,P., 1996. New concepts of brain source imaging and localization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 46, 127-137.
- Scherg,M., Ille,N., Bornfleth,H., Berg,P., 2002. Advanced tools for digital EEG review: virtual source montages, whole-head mapping, correlation, and phase analysis. *J Clin Neurophysiol* 19, 91-112.
- Sherman,S.M., 2001. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *Trends Neurosci* 24, 122-126.
- Schmid,R.G., Tirsch,W.S., Reitmeir,P., 1997. Correlation of developmental neurological findings with spectral analytical EEG evaluations in pre-school age children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 103, 516-527.
- Schmid,R.G., Tirsch,W.S., Scherb,H., 2002. Correlation between spectral EEG parameters and intelligence test variables in school-age children. *Clin Neurophysiol* 113, 1647-1656.
- Scott,R.C., Gadian,D.G., King,M.D., Chong,W.K., Cox,T.C., Neville,B.G., Connelly,A., 2002. Magnetic resonance imaging findings within 5 days of status epilepticus in childhood. *Brain* 125, 1951-1959.
- Scott,R.C., King,M.D., Gadian,D.G., Neville,B.G., Connelly,A., 2003. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain* 126, 2551-2557.
- Scott,R.C., King,M.D., Gadian,D.G., Neville,B.G., Connelly,A., 2006. Prolonged febrile seizures are associated with hippocampal vasogenic edema and developmental changes. *Epilepsia* 47, 1493-1498.
- Shaw,P., Greenstein,D., Lerch,J., Clasen,L., Lenroot,R., Gogtay,N., Evans,A., Rapoport,J., Giedd,J., 2006. Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature* 440, 676-679.
- Shinnar,S., Kang,H., Berg,A.T., Goldensohn,E.S., Hauser,W.A., Moshe,S.L., 1994. EEG abnormalities in children with a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 35, 471-476.

- Silberstein,R.B., 1995. Steady-state visually evoked potentials, brain resonances and cognitive processes. Nunez,P.L. (Ed.) *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*. Oxford University Press, New York, pp. 272-303.
- Silberstein,R.B., Danieli,F., Nunez,P.L., 2003. Fronto-parietal evoked potential synchronization is increased during mental rotation. *Neuroreport* 14, 67-71.
- Silberstein,R.B., Nunez,P.L., Pipingas,A., Harris,P., Danieli,F., 2001. Steady state visually evoked potential (SSVEP) topography in a graded working memory task. *Int J Psychophysiol* 42, 219-232.
- Singh,R., Scheffer,I.E., Crossland,K., Berkovic,S.F., 1999. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood- onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 45, 75-81.
- Snead,O.C., III, Depaulis,A., Vergnes,M., Marescaux,C., 1999. Absence epilepsy: advances in experimental animal models. *Adv Neurol* 79, 253-278.
- Snyder,S.M., Hall,J.R., 2006. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Neurophysiol* 23, 440-455.
- Sowell,E.R., Peterson,B.S., Thompson,P.M., Welcome,S.E., Henkenius,A.L., Toga,A.W., 2003. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci* 6, 309-315.
- Sowell,E.R., Thompson,P.M., Leonard,C.M., Welcome,S.E., Kan,E., Toga,A.W., 2004. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci* 24, 8223-8231.
- Staba,R.J., Wilson,C.L., Bragin,A., Fried,I., Engel,J., Jr., 2002. Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J Neurophysiol* 88, 1743-1752.
- Stores,G., 1991. When does an EEG contribute to the management of febrile seizures? *Arch Dis Child* 66, 554-557.
- Suga,S., Suzuki,K., Ihira,M., Yoshikawa,T., Kajita,Y., Ozaki,T., Iida,K., Saito,Y., Asano,Y., 2000. Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child* 82, 62-66.
- Sugawara,T., Mazaki-Miyazaki,E., Ito,M., Nagafuji,H., Fukuma,G., Mitsudome,A., Wada,K., Kaneko,S., Hirose,S., Yamakawa,K., 2001a. Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology* 57, 703-705.
- Sugawara,T., Tsurubuchi,Y., Agarwala,K.L., Ito,M., Fukuma,G., Mazaki-Miyazaki,E., Nagafuji,H., Noda,M., Imoto,K., Wada,K., Mitsudome,A., Kaneko,S., Montal,M., Nagata,K., Hirose,S., Yamakawa,K., 2001b. A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 6384-6389.
- Tallon-Baudry,C., Bertrand,O., 1999. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci* 3, 151-162.
- Thakor,N.V., Tong,S., 2004. Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. *Annu Rev Biomed Eng* 6, 453-495.

- Thatcher,R.W., Krause,P.J., Hrybyk,M., 1986. Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 64, 123-143.
- Thompson,P.M., Giedd,J.N., Woods,R.P., MacDonald,D., Evans,A.C., Toga,A.W., 2000. Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* 404, 190-193.
- Tilgen,N., Pfeiffer,H., Cobilanschi,J., Rau,B., Horvath,S., Elger,C.E., Propping,P., Heils,A., 2002. Association analysis between the human interleukin 1beta (-511) gene polymorphism and susceptibility to febrile convulsions. *Neurosci Lett* 334, 68-70.
- Toga,A.W., Thompson,P.M., Sowell,E.R., 2006. Mapping brain maturation. *Trends Neurosci* 29, 148-159.
- Tomoda,Y., Tobimatsu,S., Mitsudome,A., 1999. Visual evoked potentials in school children: a comparative study of transient and steady-state methods with pattern reversal and flash stimulation. *Clin Neurophysiol* 110, 97-102.
- Topalkara,K., Alarcon,G., Binnie,C.D., 1998. Effects of flash frequency and repetition of intermittent photic stimulation on photoparoxysmal responses. *Seizure* 7, 249-255.
- Traub,R.D., Whittington,M.A., Buhl,E.H., LeBeau,F.E., Bibbig,A., Boyd,S., Cross,H., Baldeweg,T., 2001. A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. *Epilepsia* 42, 153-170.
- Tremblay,E., Roisin,M.P., Represa,A., Charriaut-Marlangue,C., Ben Ari,Y., 1988. Transient increased density of NMDA binding sites in the developing rat hippocampus. *Brain Res* 461, 393-396.
- Trinka,E., Unterrainer,J., Haberlandt,E., Luef,G., Unterberger,I., Niedermuller,U., Haffner,B., Bauer,G., 2002. Childhood febrile convulsions--which factors determine the subsequent epilepsy syndrome? A retrospective study. *Epilepsy Res* 50, 283-292.
- Tsai,M.L., Hung,K.L., 1995. Risk factors for subsequent epilepsy after febrile convulsions. *J Formos Med Assoc* 94, 327-331.
- Tsuboi,T., 1976. Polygenic inheritance of epilepsy and febrile convulsions: analysis based on a computational model. *Br J Psychiatry* 129, 239-242.
- Tsuboi,T., 1987. Genetic analysis of febrile convulsions: twin and family studies. *Hum Genet* 75, 7-14.
- Tsuboi,T., Endo,S., 1977. Febrile convulsions followed by nonfebrile convulsions. A clinical, electroencephalographic and follow-up study. *Neuropadiatrie* 8, 209-223.
- Tsuboi,T., Endo,S., 1991. Genetic studies of febrile convulsions: analysis of twin and family data. *Epilepsy Res Suppl* 4, 119-128.
- Tyler,C.W., Apkarian,P., Nakayama,K., 1978. Multiple spatial-frequency tuning of electrical responses from human visual cortex. *Exp Brain Res* 33, 535-550.
- Urrestarazu,E., Chander,R., Dubeau,F., Gotman,J., 2007. Interictal high-frequency oscillations (100-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain* 130, 2354-2366.
- 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.

- Velisek,L., Moshe,S.L., 2003. Temporal lobe epileptogenesis and epilepsy in the developing brain: bridging the gap between the laboratory and the clinic. Progression, but in what direction? *Epilepsia* 44 Suppl 12, 51-59.
- Verity,C.M., 1995. The place of the EEG and imaging in the management of seizures. *Arch Dis Child* 73, 557-562.
- Verity,C.M., 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.
- Verrotti,A., Giuva,T., Cutarella,R., Morgese,G., Chiarelli,F., 2000. Febrile convulsions after 5 years of age: long-term follow-up. *J Child Neurol* 15, 811-813.
- Vestergaard,M., Basso,O., Henriksen,T.B., Ostergaard,J.R., Olsen,J., 2002. Risk factors for febrile convulsions. *Epidemiology* 13, 282-287.
- Vestergaard,M., Pedersen,C.B., Sidenius,P., Olsen,J., Christensen,J., 2007. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *Am J Epidemiol* 165, 911-918.
- Virta,M., Hurme,M., Helminen,M., 2002. Increased frequency of interleukin-1beta (-511) allele 2 in febrile seizures. *Pediatr Neurol* 26, 192-195.
- von Stein,A., Chiang,C., Konig,P., 2000. Top-down processing mediated by interareal synchronization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 14748-14753.
- von Stein,A., Sarnthein,J., 2000. Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol* 38, 301-313.
- Wada,Y., Takizawa,Y., Yamaguchi,N., 1995. Abnormal photic driving responses in never-medicated schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 21, 111-115.
- Wallace,R.H., Berkovic,S.F., Howell,R.A., Sutherland,G.R., Mulley,J.C., 1996. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet* 33, 308-312.
- Wallace,R.H., Marini,C., Petrou,S., Harkin,L.A., Bowser,D.N., Panchal,R.G., Williams,D.A., Sutherland,G.R., Mulley,J.C., Scheffer,I.E., Berkovic,S.F., 2001a. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 28, 49-52.
- Wallace,R.H., Scheffer,I.E., Barnett,S., Richards,M., Dibbens,L., Desai,R.R., Lerman-Sagie,T., Lev,D., Mazarib,A., Brand,N., Ben Zeev,B., Goikhman,I., Singh,R., Kremmidiotis,G., Gardner,A., Sutherland,G.R., George,A.L., Jr., Mulley,J.C., Berkovic,S.F., 2001b. 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., Saar,K., Reis,A., Johnson,E.W., Sutherland,G.R., Berkovic,S.F., Mulley,J.C., 1998. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 19, 366-370.

- Wallace,S.J., 1977. Spontaneous fits after convulsions with fever. *Arch Dis Child* 52, 192-196.
- Waltz,S., Christen,H.J., Doose,H., 1992b. The different patterns of the photoparoxysmal response--a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83, 138-145.
- Waltz,S., Christen,H.J., Doose,H., 1992a. The different patterns of the photoparoxysmal response--a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 83, 138-145.
- Webb,D.W., Jones,R.R., Manzur,A.Y., Farrell,K., 1999. Retrospective study of late febrile seizures. *Pediatr Neurol* 20, 270-273.
- 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., Jefferys,J.G., 1995. Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 373, 612-615.
- Wigstrom,H., Gustafsson,B., 1985. On long-lasting potentiation in the hippocampus: a proposed mechanism for its dependence on coincident pre- and postsynaptic activity. *Acta Physiol Scand* 123, 519-522.
- Willoughby,J.O., Fitzgibbon,S.P., Pope,K.J., Mackenzie,L., Davey,M., Wilcox,R.A., Clark,C.R., 2003a. Mental tasks induce gamma EEG with reduced responsiveness in primary generalized epilepsies. *Epilepsia* 44, 1406-1412.
- Willoughby,J.O., Fitzgibbon,S.P., Pope,K.J., Mackenzie,L., Medvedev,A.V., Clark,C.R., Davey,M.P., Wilcox,R.A., 2003b. Persistent abnormality detected in the non-ictal electroencephalogram in primary generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 51-55.
- Wolf,P., Goosses,R., 1986. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49, 1386-1391.
- Worden,M.S., Foxe,J.J., Wang,N., Simpson,G.V., 2000. Anticipatory biasing of visuospatial attention indexed by retinotopically specific alpha-band electroencephalography increases over occipital cortex. *J Neurosci* 20, RC63.
- Worrell,G.A., Parish,L., Cranstoun,S.D., Jonas,R., Baltuch,G., Litt,B., 2004. High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy. *Brain* 127, 1496-1506.
- Yana,K., 1991. Bi-spectral analysis of bioelectric phenomena: a survey. *Front Med Biol Eng* 3, 83-95.
- Yeung,N., Bogacz,R., Holroyd,C.B., Cohen,J.D., 2004. Detection of synchronized oscillations in the electroencephalogram: an evaluation of methods. *Psychophysiology* 41, 822-832.