

FACULTEIT GENEESKUNDE  
FACULTY OF MEDICINE  
**LOGOPEDISCHE EN AUDIOLOGISCHE WETENSCHAPPEN**  
HERESTRAAT 49 BUS 721  
BE-3000 LEUVEN



KATHOLIEKE  
UNIVERSITEIT  
LEUVEN

# TAALPROBLEMEN BIJ KINDEREN MET “BENIGNE” ROLANDISCHE EPILEPSIE:

*Op zoek naar een neuro-anatomisch substraat*

**Sam Denys & Kristien Janssens**

Verhandeling aangeboden tot het behalen van de graad van Master in de  
Logopedische en Audiologische Wetenschappen

Promotor: Prof. Dr. Nathalie Rommel

Copromotoren: Prof. Dr. Inge Zink & Drs. Marjolein Verly

- Juni 2013 -

© Copyright by K.U.Leuven

Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) en de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie in verband met het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de K.U.Leuven, Faculteit Geneeskunde, Dept. Neurowetenschappen, ExpORL, B-3000 Leuven (België).

© All rights reserved by K.U.Leuven

No part of this publication may be reproduced in any form by print, photo print, microfilm or any other means without written permission from the promotor(s) and author(s). For making an inquiry about using the presented work, please contact the K.U.Leuven, Faculty of Medicine, Dept. Neurosciences, ExpORL, B-3000 Leuven (Belgium).



Naam: Sam Denys & Kristien Janssens

Promotor: Prof. Dr. Nathalie Rommel

Copromotoren: Prof. Dr. Inge Zink & Drs. Marjolein Verly

Juni 2013 (eerste zittijd)

### **Taalproblemen bij kinderen met “benigne” rolandische epilepsie: op zoek naar een neuro-anatomisch substraat**

---

Bij kinderen met rolandische epilepsie (RE) worden vaak moeilijkheden met taal vastgesteld. Deze masterproef heeft als doel het taalprofiel van deze kinderen en de meest recente ontwikkelingen binnen de neuro-imaging te beschrijven.

Een uitgebreide literatuurstudie leert ons meer over het klinisch profiel van kinderen met RE, het talig profiel dat met deze aandoening wordt geassocieerd, hoe de verschillende talige regio's in de hersenen met elkaar verbonden zijn via een systeem van witte stofbanen, hoe we dit talig systeem kunnen visualiseren middels beeldvorming en welk effect epilepsie op de talige netwerken heeft.

Met ons onderzoek willen we uitzoeken voor welke taaldomeinen kinderen met RE significant slechtere scores behalen dan gezonde gematchte controlekinderen. Daarnaast willen we deze talige scores correleren aan structurele beeldvormingsgerelateerde parameters van de Superior Longitudinale Fasciculus (SLF) - de belangrijkste taalbaan in de hersenen - om te achterhalen of er een neuro-anatomisch substraat aan de basis ligt van het taalprofiel bij kinderen met RE.

Vijf kinderen met RE en vijf gezonde controlekinderen werden gematcht volgens leeftijd en geslacht. Bij elk kind vond een taaltesting plaats met de CELF-4<sup>NL</sup> en de PPVT-3<sup>NL</sup>. Daarnaast werden verschillende hersenscans afgenomen. Via Diffusion Tensor Imaging (DTI)-tractografie werd de SLF gevisualiseerd en gekwantificeerd.

Kinderen met RE zijn minder taalvaardig dan gezonde gematchte controlekinderen. Ze scoren significant lager op de Taalinhoud Index (TII) van de CELF-4<sup>NL</sup> en voor enkele andere semantische subtests. Er wordt geen verschil tussen beide groepen gevonden voor de waarden van de verschillende beeldvormingsgerelateerde parameters van de SLF, doch wel significante correlaties tussen de semantische subtests en deze parameters bij kinderen met RE. Daarnaast blijken deze kinderen een minder uitgesproken linker hemisferische dominantie voor taal te vertonen.

We kunnen besluiten dat kinderen met RE minder taalvaardig zijn. Dit uit zich in een beperktere semantische verwerking. Een neuro-anatomisch substraat ligt mogelijk mede aan de basis. De SLF zou instaan voor semantische verwerking.

## DANKWOORD

Deze masterproef is de kroon op het werk van een hele loopbaan aan de Katholieke Universiteit Leuven. Het schrijven van deze verhandeling zou niet mogelijk geweest zijn zonder de zeer gewaardeerde hulp, steun en deskundige begeleiding van enkele personen. We willen in dit dankwoord dan ook oprecht onze dank aan deze mensen betuigen.

Allereerst zouden wij graag onze promotor Prof. Dr. Nathalie Rommel en copromotor Prof. Dr. Inge Zink willen bedanken voor de opvolging van onze masterproef. Bedankt dat we deel mochten uitmaken van jullie onderzoeksproject.

Een bijzondere dankjewel voor Drs. Marjolein Verly. Bedankt voor de opvolging van ons leerproces, de opbouwende commentaar, kritische feedback, veelvuldige verbeteringen, aanvullende informatie en motiverende woorden. Bedankt voor afgelopen zomer.

Ook bedankt aan alle kinderen en ouders die hebben deelgenomen aan ons onderzoek. Daarnaast willen we ook alle professoren bedanken die de voorbije jaren onze neurologische en logopedische kennis hebben verrijkt. Het zijn hun cursussen en inspirerende colleges die onze interesse voor dit onderzoeksdomein hebben gewekt.

Een speciaal dankwoord gaat uit naar onze ouders die ons de mogelijkheid hebben gegeven om te gaan verder studeren. Bedankt voor jullie onvoorwaardelijke steun.

Vervolgens willen we ook onze dank betuigen aan familie, vriendje, vrienden en klasgenoten. Ze hebben er elk op hun eigen manier voor gezorgd dat we de eindstreep haalden. Bedankt voor jullie tips en motiverende woorden.

Ten slotte willen we elkaar bedanken voor het wederzijds vertrouwen, de vlotte samenwerking en de fijne thesismomenten.

## INHOUDSOPGAVE

DANKWOORD .....	V
INHOUDSOPGAVE .....	VI
LIJST VAN AFKORTINGEN .....	VIII
INLEIDING .....	1
OBJECTIEVEN, DOELEN EN HYPOTHESES .....	3
1. LITERATUURSTUDIE .....	5
1.1. Methodologie literatuurstudie .....	5
1.2. Begripsomschrijving epilepsie – rolandische epilepsie .....	5
1.2.1. Epilepsie: algemene beschouwingen .....	6
1.2.2. Benigne rolandische epilepsie .....	6
1.3. Taalproblemen bij kinderen met rolandische epilepsie .....	11
1.4. Structurele magnetische resonantiebeeldvorming van taal .....	13
1.4.1. Magnetische Resonantie Imaging (MRI) .....	13
1.4.2. Diffusion Tensor Imaging (DTI) .....	20
1.5. Structurele connectiviteit van taal .....	22
1.5.1. Evolutie van de visie op de talige organisatie in de menselijke hersenen .....	23
1.5.2. Overzicht van de taalbanen .....	24
1.5.3. Neuroanatomische voorwaarden voor taal in het zich ontwikkelend brein .....	31
1.6. Effecten van epilepsie op de talige netwerken .....	33
1.7. Hypothesen en onderzoeksvragen .....	35
2. ONDERZOEKSOPZET .....	37
2.1. Participanten: inclusie- en exclusiecriteria & selectieprocedure .....	37
2.2. Onderzoeksinstrumenten .....	38
2.2.1. Talige testing .....	38
2.2.2. Onderzoek sociale vaardigheden .....	44
2.2.3. Beeldvormingsonderzoek .....	46
2.3. Statistische verwerking .....	48
3. RESULTATEN .....	50
3.1. Demografische gegevens onderzoeksgroep .....	50
3.1.1. Groep rolandische epilepsie .....	50

## VII

3.1.2. Gezonde controlekinderen.....	51
3.2. Taalonderzoek .....	51
3.3. Sociale vragenlijsten.....	54
3.4. Beeldvormingsonderzoek .....	55
3.5. Taal en beeldvorming .....	58
4. DISCUSSIE .....	65
4.1. Het talig profiel van kinderen met rolandische epilepsie; een vergelijking met de studie van Overvliet et al. (2013).....	65
4.1.1. Gelijkenissen en verschillen met onze studie .....	65
4.1.2. Een vergelijking van de resultaten.....	66
4.1.3. De centrale positie van de semantiek in de taalverwerking.....	68
4.2. Het talig profiel van kinderen met rolandische epilepsie; een vergelijking met andere studies .....	69
4.3. Sociaal-communicatieve vaardigheden .....	70
4.4. Structurele beeldvormingsmaten en talige uitkomsten: op zoek naar een neuro-anatomisch substraat.....	71
BESLUIT .....	73
LITERATUURLIJST .....	74
LIJST VAN DE TABELLEN.....	89
LIJST VAN DE FIGUREN .....	90

**LIJST VAN AFKORTINGEN**

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AF	Arcuate Fasciculus
AW	Actieve Woordenschat
B <sub>0</sub>	Magnetisch veld
BA	Brodmann Area
BAV	Begrippen en Aanwijzingen Volgen
BECTS	Benign Epilepsy of Childhood with CentroTemporal Spikes
CE	Capsula Extrema
CELF - 4 <sup>NL</sup>	Clinical Evaluations of Language Fundamentals - 4 - Nederlandstalige versie
CSD	Constrained Spherical Deconvolution
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - vijfde editie
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DW	Definities van Woorden
ECFS	Extreme Capsule Fiber System
EEG	Electro-encefalogram
ESES	Elektrische Status Epilepticus in Slaap
ETI	Expressieve Taal Index
FA	Fractionele Anisotropie
FID	Free Induction Decay
fMRI	functionele Magnetische Resonantie Imaging
FU	Fasciculus Uncinate
HARDI	High-Angular Resolution Diffusion Imaging
Hz	Hertz
IFOF	Inferior Fronto-Occipitale Fasciculus
ILF	Inferieure Longitudinale Fasciculus
IQ	Intelligentiequotiënt
KS	Kernscore
M	Somvector
MLF	Middelste Longitudinale Fasciculus
MR	Magnetische Resonantie
MRI	Magnetische Resonantie Imaging
NS	Niet Significant



IX

PPVT - 3 <sup>NL</sup>	Peabody Picture Vocabulary Test - 3 - Nederlandstalige versie
RE	rolandische epilepsie
RF-puls	Radio Frequentie puls
ROI	Region Of Interest
RTI	Receptieve Taal Index
S	Significant
SD	Standaarddeviatie
SF	Subcallosale Fasciculus
SLF	Superior Longitudinale Fasciculus
SR	Semantische Relaties
SRS	Social Responsiveness Scale
SUDEP	Sudden Unexpected Death in EPilepsy
T	Tesla
TB	Tekstbegrip
TE	Time to Echo
TII	Taalinhoud Index
TR	Time to Repeat
TVI	Taalvorm Index
UZ	Universitair Ziekenhuis
WA	Woordassociaties
WCE	Woordcategorieën Expressief
WCR	Woordcategorieën Receptief
WCT	Woordcategorieën Totaal
WGI	Werkgeheugen Index
ZF	Zinnen Formuleren
ZH	Zinnen Herhalen
ZS	Zinnen Samenstellen
$\gamma$	Gyromagnetische constante
$\omega_0$	Precessiefrequentie



## INLEIDING

In onze maatschappij is communicatie onmisbaar, en laat de gesproken taal nu net het communicatiemiddel bij uitstek zijn waarvan wij als mens dankbaar gebruik maken. Een basisvoorwaarde voor een vlotte taalontwikkeling is dat een kind een normale neurologische ontwikkeling doormaakt en het zenuwstelsel een normaal rijpingsproces vertoont. Taalverwerving hangt zeer nauw samen met neurologische ontwikkeling. Het is niet ondenkbaar dat een neurologische aandoening als epilepsie deze basisvoorwaarden hindert. Stoornissen in de talige ontwikkeling hebben een belangrijke impact op het sociaal-communicatief functioneren. Spraak- en taalproblemen worden dan ook vaak geassocieerd met gedrags- en emotionele problemen. Preventie, diagnose, behandeling en follow-up zijn van primordiaal belang.

“Taalproblemen bij kinderen met benigne rolandische epilepsie: op zoek naar een neuro-anatomisch substraat” beschrijft de taalvaardigheid van kinderen met rolandische epilepsie en de meest recente ontwikkelingen binnen de structurele neuro-imaging. In deze verhandeling wordt op basis van Diffusion Tensor Imaging (DTI)-tractografie een poging gewaagd om een neuro-anatomisch substraat te vinden dat aan de basis ligt van de taalproblemen bij deze kinderen. Dit kan bijdragen tot vroege diagnostiek en dus ook vroege behandeling.

De verhandeling start met een literatuuronderzoek dat het klinisch beeld van benigne rolandische epilepsie, de link met cognitie en het talig profiel waarmee deze kinderen zich presenteren, beschrijft. We zoomen in op de magnetische resonantie beeldvorming van de talige netwerken in de hersenen, hoe de verschillende hersenregio's van deze netwerken met elkaar verbonden zijn via een systeem van witte stofbanen en welk effect epilepsie heeft op de maturatie van de taalbanen.

De focus ligt op de Superior Longitudinale Fasciculus (SLF). Taal veronderstelt namelijk communicatie tussen frontale, pariëtale en temporele hersengebieden, en het is deze structuur die in de literatuur verantwoordelijk wordt geacht voor de verbinding tussen deze gebieden. DTI stelt ons in staat de structurele connectiviteit van deze gebieden te visualiseren en uit te drukken in beeldvormingsgerelateerde parameters.

In een klinische studie hebben we een aantal kinderen met rolandische epilepsie en een gematchte controlegroep logopedisch getest. Daarnaast hebben we al deze kinderen gescand. De talige resultaten werden gekoppeld aan de structurele beeldvormingsgerelateerde parameters van de SLF om zo te achterhalen of er

inderdaad een neuro-anatomisch substraat bestaat dat het taalprofiel van kinderen met rolandische epilepsie mede kan verklaren.

Deze thesis maakt deel uit van het SLIM (Speech Language IMaging) project dat momenteel loopt op de afdeling ExpORL (Experimentele Oto-Rino-Laryngologie) in samenwerking met de diensten Radiologie en Kinderneurologie van het UZ Gasthuisberg in Leuven en dat kadert binnen het doctoraatsproject van Drs. Marjolein Verly: "Analysis of neuroanatomic and neurofunctional substrates in epileptic spectrum disorder – Towards a predictive model for language disabilities in children with abnormal EEG patterns".

## **OBJECTIEVEN, DOELEN EN HYPOTHESES**

### **Objectieven**

- Het beschrijven van de talige vaardigheden van kinderen met rolandische epilepsie.
- Het beschrijven van een neuro-anatomisch substraat voor het talig profiel van kinderen met rolandische epilepsie.

### **Doelen**

- Het vaststellen van een verschil in scores op de taaltests tussen kinderen met rolandische epilepsie en gezonde controlekinderen.

Aan de hand van DTI-tractografie wordt een poging gewaagd tot:

- het vaststellen van een verschil tussen de FA-/ADC-waarden en lengtes van de SLF in de taaldominante hemisfeer bij kinderen met rolandische epilepsie en zich normaal ontwikkelende controlekinderen.
- het vaststellen van een verband tussen de FA-/ADC-waarden en lengtes van de SLF en de scores op de CELF-4<sup>NL</sup> en de PPVT-3<sup>NL</sup>.
- het vaststellen van een verschil tussen de FA-/ADC-waarden en lengtes van de SLF van de taaldominantie hemisfeer en de contralaterale hemisfeer bij kinderen met rolandische epilepsie.

### **Hypotheses**

- Kinderen met rolandische epilepsie zijn minder taalvaardig dan gezonde controlekinderen.
- Kinderen met rolandische epilepsie hebben een verminderde graad van myelinisatie van de SLF in de taaldominante hemisfeer in vergelijking met gezonde controlekinderen.

- Kinderen met rolandische epilepsie en gezonde controlekinderen hebben een hogere graad van myelinisatie van de SLF naarmate de scores op talige testen hoger zijn.
- Kinderen met rolandische epilepsie en zich normaal ontwikkelende controlekinderen hebben een hogere graad van myelinisatie van de SLF in de taaldominante hemisfeer in vergelijking met de contralaterale hemisfeer.

## **1. LITERATUURSTUDIE**

### **1.1. Methodologie literatuurstudie**

In deze paragraaf bespreken we kort de methodologie van de uitgevoerde literatuurstudie.

Via onze copromotor Drs. Marjolein Verly werd een gedeelte van de bruikbare literatuur ter beschikking gesteld. Tijdens de maanden oktober, november en december 2012 verzamelden we andere relevante wetenschappelijke publicaties met als doel inzicht te krijgen in het klinisch beeld van benigne rolandische epilepsie, de taalproblemen die met deze aandoening worden geassocieerd en het effect dat epilepsie heeft op de talige netwerken in de hersenen.

In een eerste stap werden de elektronische databanken Web of Science en Pubmed geraadpleegd. In onze zoekstrategie werd prioriteit gegeven aan recent gepubliceerde papers. Er werd gezocht op volgende termen: 'language', 'epilepsy', 'rolandic epilepsy', 'EEG', 'treatment', 'medical imaging', 'DTI', 'MRI', 'brain morphology', 'white matter tracts', 'BECTS'. Een groot aantal publicaties werd geselecteerd op basis van de titel. Hieruit werden een aantal artikels op basis van het abstract geselecteerd.

In een tweede stap werden de referenties van de opgenomen artikels nagekeken en aan de hand hiervan werden relevante artikels opgezocht en geselecteerd. In totaal werden 206 bronnen geraadpleegd voor de eigen verhandeling.

### **1.2. Begripsomschrijving epilepsie – rolandische epilepsie**

In deze paragraaf geven we achtereenvolgens een algemene begripsomschrijving van epilepsie en Benign Epilepsy of Childhood with CentroTemporal Spikes (BECTS) of benigne rolandische epilepsie in het bijzonder. We bespreken de diagnose, medicamenteuze behandeling en controversie daaromtrent. Tot slot staan we even stil bij de vraag of rolandische epilepsie van nature wel goedaardig kan worden genoemd.

### 1.2.1. Epilepsie: algemene beschouwingen

Epilepsie is een erg heterogene neurologische stoornis. Het is een conditie die zich manifesteert door wederkerende epileptische aanvallen welke niet uitgelokt worden door externe omstandigheden (voorbeelden van zulke externe omstandigheden zijn fotostimulatie en hyperventilatie) (Banerjee et al., 2009).

Naast hoofdpijn is het de meest voorkomende chronische neurologische stoornis. Epilepsie heeft een prevalentie van 5 tot 10 gevallen per 1000 personen. De incidentie bedraagt 50 tot 120 per 100 000 personen per jaar (Banerjee et al., 2009).

In de etiologie spelen genetische factoren meestal een rol. Ofwel is de primaire oorzaak genetisch, ofwel treden er genetische veranderingen op als gevolg van de epileptische aanvallen. Wanneer de primaire oorzaak genetisch is, kan dit betekenen dat de aanvallen veroorzaakt worden door neurodegeneratie of een ontwikkelingsstoornis van de hersenen. Het kan ook zijn dat er geen afwijkingen van de hersenen worden gevonden op conventionele magnetische resonantie opnames. Wanneer de primaire oorzaak genetisch is, spreekt men van idiopathische epilepsie. Idiopathische epilepsieën worden veroorzaakt door mutaties in verschillende genen die de neuronale excitatie, synaptische transmissie en netwerkontwikkeling beïnvloeden. De meeste epilepsieën hebben dus een complexe etiologie (Pandolfo, 2011; Pal, 2011); de oorzaak ligt in de interactie van meerdere mutaties in verschillende genen. Studies betreffende epilepsie zijn het meest succesvol voor monogenische epilepsieën; deze vertegenwoordigen slechts een klein deel (1-2%) van alle epilepsietypes.

Een epileptisch syndroom wordt gekarakteriseerd door een cluster van tekens en symptomen; etiologie, precipiterende factoren, leeftijd bij ontstaan, type aanval, aanvalsfrequentie, chroniciteit, dag- en nachtcyclus, ernst en prognose (Panayiotopoulos, 2012). Epilepsiepatiënten variëren sterk op vlak van deze verschillende factoren die de aard van de epilepsie bepalen. Hierdoor is het bijna niet mogelijk een homogene onderzoeksgroep te vinden, wat onderzoek bij epilepsie moeilijk maakt (Hamberger & Cole, 2011).

### 1.2.2. Benigne rolandische epilepsie

Rolandische epilepsie is de meest voorkomende benigne focale idiopathische epilepsie bij kinderen. Dit type vertegenwoordigt 15 tot 25 % van de epilepsiesyndromen bij kinderen jonger dan 15 jaar oud (Fejerman, 2009; Shields & Snead, 2009).

Meestal beginnen de episodes tussen 4- en 10-jarige leeftijd en verdwijnen ze in de puberteit, zowel met als zonder behandeling (Fejerman, 2009; Shields & Snead,



2009). Slechts 10 tot 20 % van de kinderen heeft frequent aanvallen; dagelijks of meerdere keren per dag (Panayiotopoulos et al., 2008). De aanvalsfrequentie is dus meestal laag; sommige kinderen krijgen maar één aanval tijdens hun hele leven, andere eens in de paar maanden (Fejerman et al., 2000).

De epileptische episodes bij rolandische epilepsie zijn zeer karakteristiek. (Panayiotopoulos et al., 2008). Aanvallen zijn van korte duur (30-120 sec.) en 90% van de epileptische episodes treden 's nachts op (Hughes, 2010; Fejerman, 2009; Shields & Snead, 2009). De aanvallen doen zich meestal voor gedurende het eerste uur van de slaap (Massa et al., 2001) of in de vroege ochtenduren (Fejerman, 2009; Shields & Snead, 2009). Ze ontstaan focaal en tasten de regio's rond de sylvische fissuur aan. Er is echter geen sprake van een significant hersenletsel (Monjauze et al., 2005). De meeste aanvallen zijn complex partiaal (Hughes, 2010). Een beperkte zone van de hersenschors wordt getroffen (het rolandische gebied). Als gevolg kan het bewustzijn in meer of mindere mate gestoord zijn en treden er soms tonische en clonische stuip trekkingen op; oraal, faciaal en in de armen, vaak samengaand met het uiten van keelklanken en kwijlen. Als de aanval bovendien optreedt in de dominante hemisfeer, wordt spreken verhinderd terwijl het kind bij bewustzijn blijft. (Shields & Snead, 2009). Ongeveer 50 % van de aanvallen breidt zich uit naar een gegeneraliseerde aanval (Panayiotopoulos et al., 2008). Dat wil zeggen dat de focale onset zich uitbreidt over de gehele hersenen.

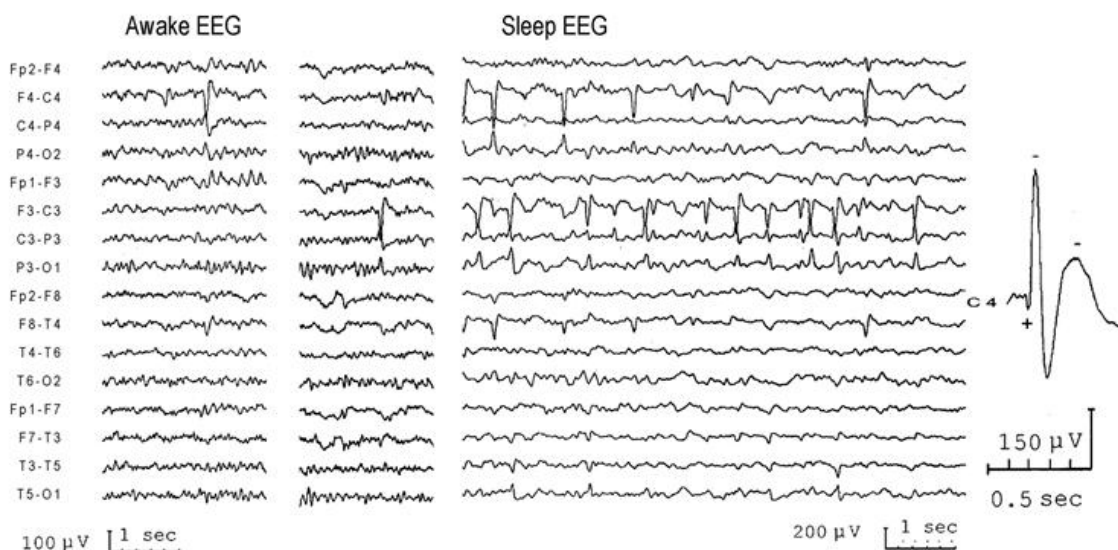
Er zou een oorzaak-gevolg relatie kunnen zijn tussen het voorkomen van interictale spikes en cognitieve dysfuncties bij epilepsie in het algemeen (Lenck-Santini & Holmes, 2006) en bij benigne rolandische epilepsie in het bijzonder (Weglage et al., 1997). Milde cognitieve- en gedragsproblemen worden steeds vaker (h)erkend in het klinisch beeld van dit soort epilepsie (Fejerman, 2009), maar de relatie tussen het voorkomen van interictale spikes en cognitieve dysfuncties blijft controversieel. In sommige studies wordt een relatie gevonden tussen de mate van de cognitieve beperkingen en EEG (elektro-encefalografische)-abnormaliteiten, terwijl in andere studies de resultaten niet overtuigend zijn. Longitudinale neuropsychologische- en EEG-studies tonen een correlatie tussen de verergering van paroxysmale EEG-activiteit en transiënte cognitieve moeilijkheden (Deonna et al., 2000). Nog andere studies tonen dat neuropsychologische beperkingen duidelijk gecorreleerd zijn met EEG-patronen (Massa et al., 2001; de Saint-Martin et al., 2001). Een meer recente studie vond specifieke leermoeilijkheden geassocieerd met een sterke verhoging van epileptiforme activiteit tijdens de slaap bij 9 van de 20 personen met benigne rolandische epilepsie (Piccinelli et al., 2008). Actieve rolandische epilepsie heeft eveneens een weerslag op de taalontwikkeling (Overvliet et al., 2011). Clark et al. (2007) toonden aan dat 55% van de familieleden van kinderen met rolandische

epilepsie ook leesproblemen en/of een verstoorde articulatie en fonologie vertoonden. Er werd verondersteld dat het gaat om een autosomaal dominante genetische karakteristiek die bij ongeveer de helft van de familieleden voorkomt. Slechts 18 tot 25 % van de personen met deze genetische eigenschappen zal epileptische episodes ondergaan (Shields & Snead, 2009).

### 1.2.2.1. Diagnostiek

Omdat de etiologie van rolandische epilepsie niet structureel - maar waarschijnlijk genetisch – is, kan de diagnose veelal gesteld worden aan de hand van de typische symptomatologie zoals hierboven beschreven. Omdat de aanvallen echter 's nachts optreden en veelal geluidloos zijn, merken de ouders ze veelal niet op, met als gevolg dat ze de frequentie van de aanvallen van hun kind niet kennen (Hughes, 2010).

Objectieve diagnostiek is nodig. Het elektroencefalogram of EEG is voor rolandische epilepsie zeer karakteristiek (figuur 1). Typische EEG-bevindingen zijn interictale ontladingen van hoge piekgolven rondom de centrale fissuur (ook wel rolandische fissuur genoemd), gevolgd door een langzame golf met een horizontale dipool die negatief is in het centrotemporale gebied en positief is in het frontale gebied. Gezien de ontladingen meestal optreden als het kind slaapt, kan men best dan een EEG-opname maken (Fejerman, 2009; Shields & Snead, 2009).



Figuur 1. EEG van een 11-jarig meisje met rolandische epilepsie (Panayiotopoulos, 2005).

### 1.2.2.2. *Behandelingscontroverse*

De kinderneuroloog weegt de risico's en baten af wanneer men voor de beslissing staat al dan niet bepaalde medicatie dagelijks voor een aantal jaren voor te schrijven. De vraag is of de medicatie de aanvallen onder controle houdt en of deze een effect heeft op de cognitie (Shields & Snead, 2009).

Hughes (2010) bestudeerde bijna 100 artikels over het al dan niet behandelen van benigne rolandische epilepsie met medicatie. In 2/3 van deze artikels werd voor de behandeling met anti-epileptische medicatie gekozen, in 1/3 van de artikels werd behandeling afgeraden.

Er wordt nooit gesteld dat elk kind met rolandische epilepsie medicatie moet krijgen. In tegendeel; behandeling is enkel aangeraden onder bepaalde omstandigheden. Doorslaggevende factoren zijn: vroege start van aanvallen, het hebben van multiple aanvallen en een hoge aanvalsfrequentie. Hughes (2010) vermeldt hierbij dat medicamenteuze behandeling beperkt zou moeten worden tot 1 jaar. Bij kinderen die het risico lopen om andere types van aanvallen (atonische-, myoclonische- of atypische absence aanvallen) te ontwikkelen, is behandeling met medicatie zeker aangewezen, omdat zij dreigen een atypische benigne partiële epilepsie (pseudo-Lennox syndroom) te ontwikkelen (Fejerman et al., 2000). Ook Elektrische Status Epilepticus in Slaap (ESES) kan voorkomen bij rolandische epilepsie (Saltik et al., 2005). Men spreekt van een status epilepticus als de ene aanval overgaat in de volgende zonder dat de persoon tussendoor is bijgekomen. Deze stoornissen hebben een grote impact op cognitie, taal en leercapaciteiten. Er zijn echter weinig klinische- en EEG-kenmerken die de evolutie van rolandische epilepsie naar status epilepticus, Landau-Kleffner syndroom, continue spike-waves tijdens slaap, maligne rolandisch-sylvische epilepsie of een combinatie van deze kunnen voorspellen (Fejerman et al., 2000).

Ook volgens Shields & Snead (2009) hoeft anti-convulsieve medicatie niet noodzakelijk te zijn. Ten eerste wordt rolandische epilepsie niet geassocieerd met een structureel letsel. Ten tweede zijn de aanvallen over het algemeen niet-frequent en doen ze zich meestal voor tijdens de slaap wat geen belemmering oplevert voor sociale activiteiten. Ten derde stoppen de aanvallen in de tweede decade van het leven en er is geen bewijs dat de ultieme prognose beïnvloed wordt door behandeling met medicatie (Ambrosetto & Tassinari, 1990). Hiernaast zeggen Panayiotopoulos et al. (2008) dat het risico op status epilepticus ongeveer 5 % is, en dus te laag om op te wegen tegen de risico's van medicatie. Plotseling overlijden (SUDEP, Sudden Unexpected Death in Epilepsy) werd nog nooit gerapporteerd en is dus zeker geen reden voor behandeling.

Kortom: aanvallen overdag, secundaire generalisatie en frequente episodes zijn redenen die een behandeling verantwoorden. Deze hebben immers een negatieve invloed op de levenskwaliteit (Hughes, 2010).

Een andere belangrijke overweging om al dan niet te behandelen, zijn de cognitieve gevolgen. Het is duidelijk dat de meerderheid van de kinderen met rolandische epilepsie significante taalgebaseerde neuropsychologische beperkingen vertoont. Of anti-epileptische medicatie deze cognitieve beperkingen versterken of juist niet, is niet duidelijk, aangezien verschillende studies tegengestelde resultaten opleveren (Shields & Snead, 2009). Monjauze et al. (2005) concluderen dat een minder goede taalvaardigheid geen resultaat is van behandeling. De meeste cross-sectionele- en prospectieve studies suggereren dan weer dat anti-convulsieve medicatie een negatief effect heeft op de cognitie. Volgens deze studies is het mogelijk dat medicamenteuze behandeling nog meer problemen veroorzaakt dan onbehandelde rolandische epilepsie (Shields & Snead, 2009; Pal, 2011).

Een geïndividualiseerde afweging van de voor- en nadelen van de verschillende soorten medicatie is noodzakelijk om een goede beslissing te maken. De meest gebruikte medicaties om rolandische epilepsie te behandelen zijn oxcarbazepine, levetiracetam en carbamazepine (Coppola et al., 2007; Marson et al., 2007). De belangrijkste bijwerkingen zijn systemische complicaties (zeldzaam) en stoornissen in cognitie, gedrag en humeur (Mula & Sander, 2007).

Men mag niet vergeten dat familiale factoren, zoals de betrokkenheid van de ouders, ook een grote invloed hebben op het resultaat en de levenskwaliteit van kinderen met rolandische epilepsie. Daarom is een breed behandelplan aangewezen (Pal, 2011). Beslissingen over het al dan niet behandelen met medicatie moeten goed worden overwogen en worden gestuurd door klinische bevindingen en observaties (Hughes, 2010).

### 1.2.2.3. *Is het wel zo benigne?*

Het begrip benigne impliceert dat er geen ernstige gevolgen zijn. Rolandische epilepsie werd gedurende een lange tijd gezien als een epileptisch syndroom met een zeer goede prognose. Men keek echter uitsluitend naar het verloop van de aanvallen (Northcott et al., 2005). Van cognitieve abnormaliteiten was er tot voor enkele jaren geen sprake (Overvliet et al., 2011).

Verschillende recentere studies tonen echter aan dat de meerderheid van de kinderen met rolandische epilepsie verschillende cognitieve beperkingen vertonen. Deze beperkingen houden vooral verband met taal (Piccinelli et al., 2008; Northcott et al.,

2005). Verschillende studies rapporteren taalproblemen die leiden tot een minder goed leervermogen. Ook geheugenproblemen en auditieve verwerkingsmoeilijkheden komen frequent voor (Shields & Snead, 2009). Deze geheugenproblemen beïnvloeden eveneens de schoolse prestaties. De cognitie zou na het normaliseren van de aanvallen en het EEG wel verbeteren (Overvliet et al. 2011).

Het effect van aanvalsfrequentie en -duur van de aanvallen op de cognitie blijkt gering te zijn. Er is evidentie dat de frequentie en verspreiding van interictale spikes gerelateerd kan worden aan de cognitieve functie (Kossoff et al., 2007). Zo zijn ook de taalproblemen gerelateerd aan interictale dysfunctie van perisylvische taalgebieden (Monjauze et al., 2005). Overvliet et al. (2011) concluderen dat het niet duidelijk is of de taalbeperkingen zich ontwikkelen na het ontstaan van de epilepsie. De taalbeperkingen en rolandische epilepsie zouden ook symptomen kunnen zijn van een onderliggend syndroom of zouden zich allebei kunnen ontwikkelen tijdens de epileptogenese. Rolandische epilepsie kan niet benigne worden genoemd in het licht van de impact op cognitieve vaardigheden.

Rolandische epilepsie is al helemaal niet meer benigne als het evolueert naar een atypische vorm. Het concept van atypische evolutie duidt op de aanwezigheid van ernstige neuropsychologische beperkingen die permanent kunnen worden (Fejerman, 2009). Atypische kenmerken bij rolandische epilepsie kunnen worden opgemerkt aan de hand van de karakteristieken van de epileptische aanvallen (bijvoorbeeld enkel aanvallen overdag, langere aanvallen en status epilepticus) of in het EEG-beeld (bijvoorbeeld een atypische golfvorm of ongewone locaties) (Saltik et al., 2005). Het optreden van aanvallen op zeer jonge leeftijd is één van de meest belangrijke atypische kenmerken (Saltik et al., 2005). Kinderen met atypische rolandische epilepsie vertonen meer leer- en gedragsproblemen (Verrotti et al., 2002) en hebben een lager algemeen- en verbaal IQ (intelligentiequotiënt) (Metz-Lutz & Filippini, 2006). Ook komen taalmoeilijkheden frequenter voor (Overvliet et al. 2011). Deze condities gelijken op syndromen als atypische benigne focale epilepsie in de kindertijd, Landau-Kleffner syndroom en continue spike-waves tijdens slaap.

### **1.3. Taalproblemen bij kinderen met rolandische epilepsie**

In deze paragraaf bespreken we kort de taalproblemen die in de literatuur met rolandische epilepsie worden geassocieerd.

Neurologische taalontwikkelingsproblemen worden meer en meer erkend als onderdeel van het fenotype van kinderepilepsieën (Pal, 2011). In de DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders vijfde editie) staan volgende taalmoeilijkheden opgelijst die geassocieerd worden met epilepsie: vroege taalachterstand (onder de leeftijd van 3 jaar), expressieve en receptieve taalproblemen, spraakproblemen, problemen in de sociale communicatie (bij kinderen zonder autisme) en onvloeiendheden (Pal, 2011).

Verschillende onderzoeken rapporteerden uiteenlopende taalbeperkingen bij kinderen met rolandische epilepsie. Moeilijkheden met fonologische- en literaire vaardigheden werden het meest gerapporteerd (Overvliet et al. 2011; Northcott et al., 2005). Het fonologisch bewustzijn is belangrijk voor het leren lezen, spellen en spraakverstaan bij kinderen. De prevalentie van problemen met lezen, spellen en spraakverstaan is dan ook significant hoger bij patiënten met rolandische epilepsie dan bij gezonde controlepersonen (Clarke et al., 2007). Ook de resultaten van een studie van Monjauze et al. (2005) duiden op beperkte literaire vaardigheden. Ook werden beperkingen in de expressieve grammatica waargenomen. Riva et al. (2007) vonden dat kinderen met rolandische epilepsie milde taalbeperkingen hebben op het vlak van fonemische vaardigheden, begrijpend lezen en semantische kennis. Verrotti et al. (2011) besloten dat er problemen zijn met de receptieve en expressieve woordenschat.

Verschillende studies suggereren dat deze taalproblemen veroorzaakt worden door een functionele beperking in de perisylvische regio's van de hersenen (Overvliet et al. 2010). Waarschijnlijk verspreiden de epileptiforme EEG-ontladingen van de rolandische fissuur zich naar de perisylvische cortex en oefenen ze zo een negatieve impact uit op de taalontwikkeling. Een belangrijke factor voor de ernst van de taalbeperkingen is het moment van ontstaan van de rolandische epilepsie (Overvliet et al. 2010). Vroegtijdig optreden heeft een slechtere prognose voor cognitieve vaardigheden, en dus ook voor taal. Epileptische aanvallen gedurende de kritische ontwikkelingsperiode van de talige netwerken kunnen taalontwikkelingsprocessen verstoren (Overvliet et al. 2010). Taalvaardigheden die verworven worden in latere fases van de ontwikkeling zijn het meest kwetsbaar.

Volgens Riva et al. (2007) heeft ook de focus van de epilepsie een invloed op het type taalbeperkingen. Kinderen met een rolandische focus in de linker hersenhelft zouden significant lager scoren op fonemische vaardigheden. Wanneer de focus in de rechter hersenhelft ligt, is er een lagere score voor woordenschat. Volgens Monjauze et al. (2005) heeft ook de duur van de epileptische activiteit invloed op de taalontwikkeling. De kinderen waarbij de epilepsie van kortere duur is, vertonen betere vaardigheden voor lezen en spelling.

Spraakstoornissen en leesproblemen zijn veel voorkomende comorbide stoornissen van rolandische epilepsie.

Taalmoelijkheden die tijdens de actieve fase van de epileptische episodes voorkomen, kunnen persisteren op oudere leeftijd (Monjauze et al., 2009).

#### **1.4. Structurele magnetische resonantiebeeldvorming van taal**

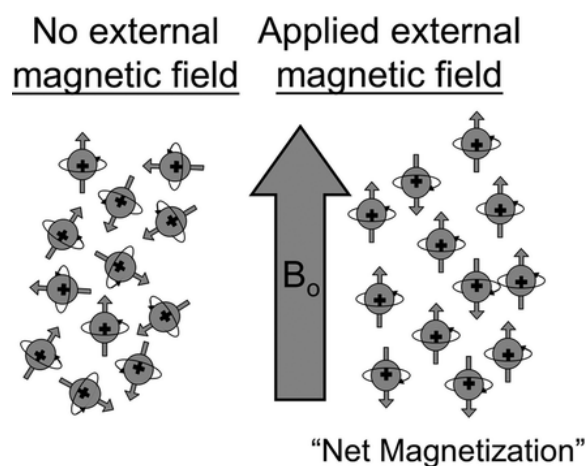
In deze paragraaf bespreken we de beeldvormingsmethoden die gebruikt werden in ons onderzoek. We bespreken de Magnetische Resonantie Imaging (MRI)-techniek, alsook Diffusion Tensor Imaging (DTI).

##### 1.4.1. Magnetische Resonantie Imaging (MRI)

Voor de beschrijving van magnetische resonantie beeldvorming baseerden we ons op het boek 'MRI made easy' van Schild (1990).

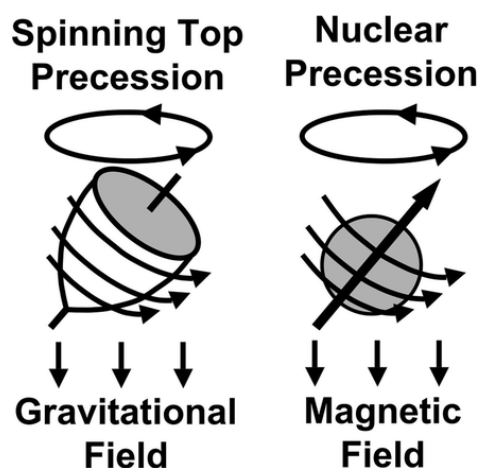
Eenvoudigweg bestaat een MR-onderzoek uit 5 stappen: de patiënt wordt in een grote magneet geplaatst (1), een radiogolf wordt ingestuurd (2), de golf wordt uitgezet (3), het signaal dat van de patiënt uitgaat, wordt ontvangen (4) en gebruikt voor de constructie van een beeld (5).

Het menselijk lichaam bestaat voor het grootste deel uit water. Atomen zoals water bestaan uit een protonenkern en een elektronenschil. Protonen hebben een positieve elektrische lading. Ze hebben tevens een spin; ze draaien voortdurend rond hun as. Een bewegende elektrische lading is een elektrische stroom, en elke elektrische stroom induceert een magnetisch veld. Protonen bezitten als dusdanig een eigen magnetisch veld; men kan ze beschouwen als kleine staafmagneetjes. Als we deze protonen blootstellen aan een extern magnetisch veld ( $B_0$ ), gaan ze zich richten als kompasnaalden. Ze doen dit ofwel parallel aan de externe magnetische veldlijnen, ofwel antiparallel. De toestand die het minste energie vereist, wordt geprefereerd. Er zijn daarom meer protonen die zich parallel oriënteren aan het extern magnetisch veld (figuur 2).



Figuur 2. Alignering van protonen in het magnetisch veld (Pooley, 2005; p. 1089).

Mobiele protonen zijn dus zeer belangrijk voor MRI. Ze liggen wel niet gewoon mooi gealigneerd in het extern magnetisch veld; ze draaien kegelvormig rond de magnetische veldlijnen. Men noemt dit precessie (figuur 3). Het is belangrijk te weten hoe snel de protonen precesseren. Dit wordt uitgedrukt in de precessiefrequentie: het aantal keer dat protonen precesseren per seconde. Dit is geen constante, maar eveneens een functie van de externe magnetische veldsterkte. Hoe sterker het magnetisch veld, hoe hoger de precessiefrequentie. Men kan deze frequentie berekenen met behulp van de Larmorvergelijking:  $\omega_0 = \gamma B_0$ , met  $\omega_0$  de precessiefrequentie (in Hertz [Hz] of Mega Hertz [MHz]),  $B_0$  de sterkte van het extern magnetisch veld (in Tesla [T]) en  $\gamma$  de gyromagnetische constante (42,5 MHz/T voor protonen).

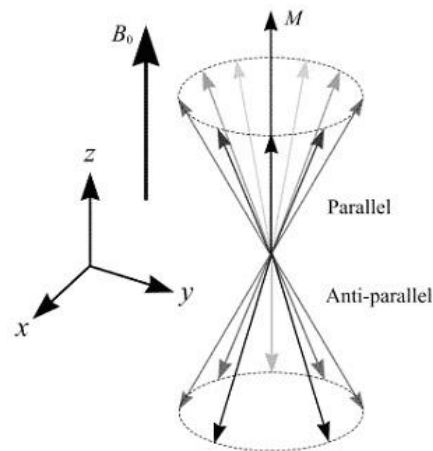


Figuur 3. Precessie (Pooley, 2005; p. 1090).

Tegengestelde magnetische krachten van protonen doen elkaar teniet in alle richtingen. Door een groter aantal opwaarts gerichte protonen is de netto kracht verschillend van nul. Er blijft een magnetische somvector ( $M$ ) over in de richting van

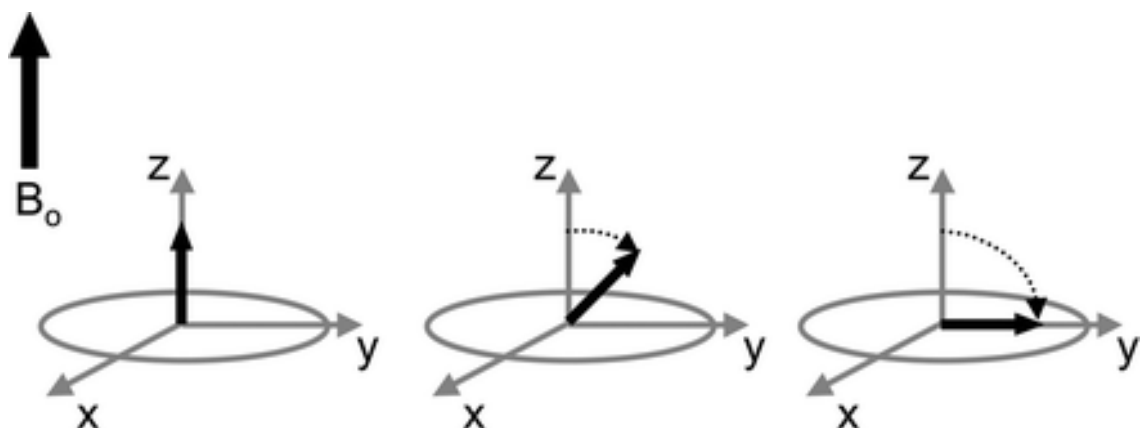


het extern magnetisch veld ( $B_0$ ). Men noemt dit de longitudinale magnetisatie (figuur 4). De patiënt zelf wordt een magneet onder de scanner. Het is deze magnetische vector die gebruikt wordt om een signaal te verkrijgen.



Figuur 4. Longitudinale magnetisatie (URL: <http://www.easymeasure.co.uk/principlesmri.aspx>).

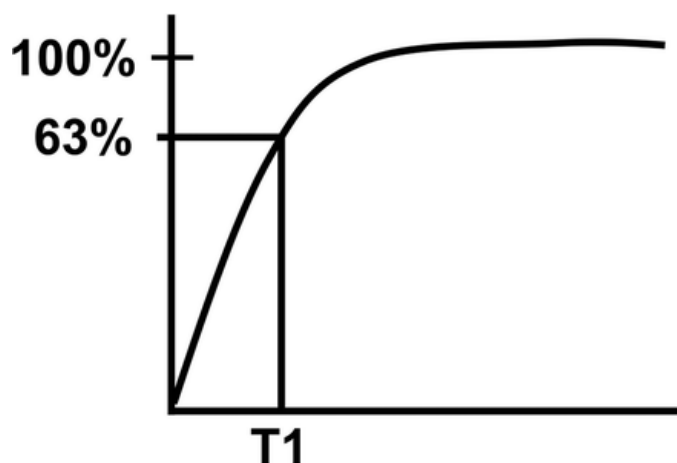
Het probleem is dat deze magnetische kracht niet direct kan gemeten worden, net omdat ze in dezelfde richting loopt als de externe magnetische veldlijnen. Er is nood aan een transversale magnetisatie. Hiervoor zorgt een Radio Frequentie puls of RF-puls. Deze wordt ingestuurd als de patiënt onder de scanner ligt. Doel is de mooi gealigneerde protonen te verstoren. De RF-puls wisselt energie uit met de bewegende deeltjes. Protonen pikken als het ware energie op van de radiogolf en gaan aldus naar een hoger energieniveau. Dit noemt men resonantie. Voorwaarde is wel dat de puls dezelfde frequentie heeft als de precessiefrequentie van de protonen. Resonantie zorgt voor een afname in longitudinale magnetisatie. Tevens synchroniseert het de deeltjes. De RF-puls doet protonen in fase bewegen. Het resultaat is een magnetische vector in transversale richting. Deze beweegt in fase met de protonen mee in het horizontale vlak aan de precessiefrequentie. De RF-puls veroorzaakt dus een afname van longitudinale magnetisatie en zorgt voor een transversale magnetisatie (figuur 5).



Figuur 5. Van longitudinale naar transversale magnetisatie (Pooley, 2005; p. 1091).

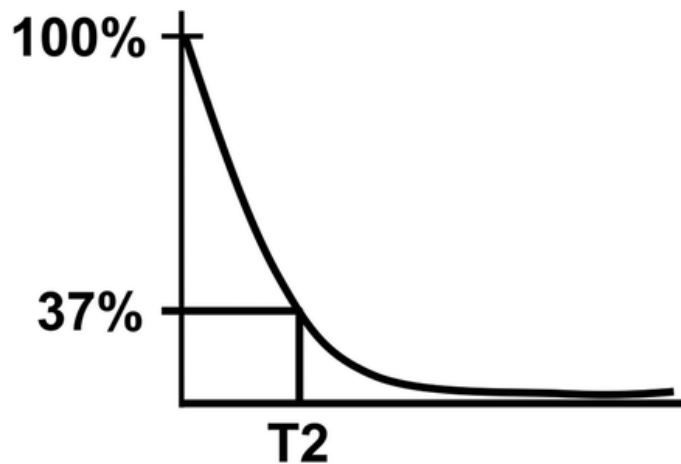
Door de voortdurende beweging van deze magnetische vector wordt een elektrische stroom gegenereerd. Deze wordt opgevangen door een antenne. Dit is het MR-signaal. Om van dit signaal een beeld te kunnen maken, moeten we natuurlijk weten van waar in het lichaam het signaal afkomstig is. We leggen om deze reden een magnetisch veld aan dat verschilt in sterkte over verschillende punten van het lichaam van de patiënt. Protonen op verschillende plaatsen bewegen dan ook aan een verschillende precessiefrequentie. Het resulterend MR-signaal heeft dan ook een verschillende frequentie naargelang de locatie. Met behulp van de frequentie kan een bepaald signaal toegewezen worden aan een bepaalde plaats.

Het uitschakelen van de RF-puls zorgt ervoor dat het verstoorde systeem opnieuw relaxeert en terugkeert naar zijn originele status. De longitudinale magnetisatie krijgt opnieuw zijn oorspronkelijke grootte (longitudinale relaxatie). Protonen gaan terug naar een lager energieniveau, en de energie die ze hadden opgepikt wordt afgegeven aan de omgeving. Dit gebeurt geleidelijk aan; niet alle protonen doen dit tegelijkertijd. Dit resulteert in de T1-curve: de tijd die nodig is om de longitudinale magnetisatie terug te voeren naar zijn 63 % van de oorspronkelijke waarde (figuur 6).



Figuur 6. T1-curve (Pooley, 2005; p. 1091).

Ook de transversale magnetisatie begint te verdwijnen (transversale relaxatie). De protonen bewegen opnieuw uit fase. Dit gaat heel erg snel. Oorzaken zijn inhomogeniteiten van het extern magnetisch veld en inhomogeniteiten van lokale magnetische veldjes binnen het weefsel. Ook dit verloop kan worden geplot als een functie van tijd. Men spreekt van een T2-curve: de tijd waarop de transversale magnetisatie afgenomen is tot 37% van de oorspronkelijke waarde



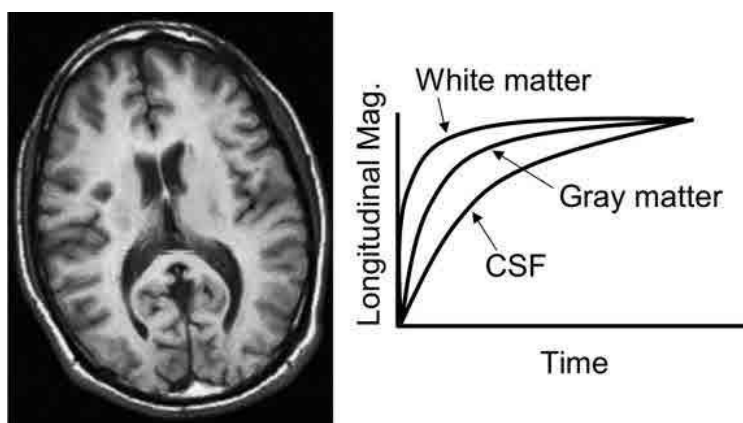
Figuur 7. T2-curve (Pooley, 2005; p. 1093).

Longitudinale en transversale relaxatie zijn onafhankelijke processen. T1 is langer dan T2. T1 is ongeveer 300 à 2000 ms en T2 is ongeveer 30 a 150 ms in biologische weefsels. Water heeft een lange T1 en een lange T2. Vet heeft een korte T1 en een korte T2. T1 is afhankelijk van de weefselsamenstelling en structuur. Thermale energie moet worden overgedragen aan de omgeving. Als de magnetische omgevingsvelden ongeveer fluctueren aan de precessiefrequentie, is die overdracht een makkelijke zaak. Kleine watermoleculen bewegen te snel. Energieoverdracht verloopt moeizaam. Dit resulteert in een lange T1. Als de omgeving middelgrote moleculen bevat die fluctuerende magnetische velden hebben die bewegen aan de precessiefrequentie, kan energie efficiënter worden overgedragen. Vetten hebben carbonbindingen die bewegen aan deze frequentie, vandaar de korte T1. Een verschil in snelheid bemoeilijkt dus energietransfer. T1 is eveneens langer in een sterk extern magnetisch veld. Hoe sterker het veld, hoe hoger de precessiefrequentie. Als de protonen sneller bewegen dan omgevingsmoleculen, is het moeilijker om efficiënt energie door te geven. Watermoleculen bewegen heel erg snel en hebben snel fluctuerende magnetische velden. Dit zorgt voor een uitmiddeling, waardoor er in het interne magnetische veld geen grote verschillen optreden in veldsterkte. Protonen blijven dan lange tijd in fase. T2 is lang. Grotere moleculen als vetten, kennen grotere variaties in interne magnetische veldsterkte. Protonen geraken snel uit fase. T2 is kort. Deze processen beïnvloeden het MR beeld.

Voor de RF-puls is er enkel longitudinale magnetisatie. Meteen na de RF-puls is er geen longitudinale maar nieuwe transversale magnetisatie. Transversale magnetisatie neemt af in functie van de tijd, terwijl de longitudinale magnetisatie toeneemt tot het startpunt met geen transversale maar enkel longitudinale magnetisatie bereikt is. De transversale en longitudinale magnetische vectoren kunnen worden opgeteld tot een somvector. Deze somvector is net als het hele systeem in precessie en maakt een

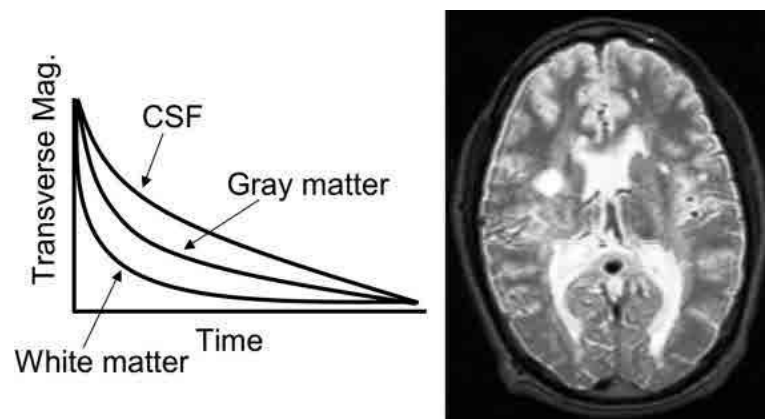
spiraalbeweging wanneer zijn richting verandert van transversaal naar longitudinaal. Zoals hierboven al werd aangehaald, gaat een verandering in magnetische kracht gepaard met een elektrische stroom. Het is dit signaal dat wordt opgevangen door de antenne. Men noemt dit signaal het FID-signaal (Free Induction Decay). Meteen na de puls is het signaal heel sterk. De magnetische vectoren bepalen dus het MRI signaal en de intensiteit door het introduceren van elektrische stromen in een antenne, die de signalen oppikt als een soort microfoon. Van magnetisatie kan men de vertaalslag maken naar signaal en signaalintensiteit.

Als meer RF-pulsen worden gebruikt, introduceren we een pulssequentie of opeenvolging van pulsen. Men kan gebruik maken van verschillende soorten pulsen ( $90^\circ$ ,  $180^\circ$ ) en ook het tijdsinterval tussen opeenvolgende pulsen kan variëren. Men spreekt van een TR, nl. 'time to repeat'. De pulssequentie bepaalt het signaal dat uit een weefsel wordt gehaald. Door het veranderen van de tijd tussen successieve pulsen, kunnen we de magnetisatie en signaalintensiteit van de weefsels beïnvloeden. Door het gebruik van bepaalde pulssequenties, kunnen we namelijk bepaalde weefselkarakteristieken meer of minder prominent maken. In studies moet hierover dan ook zorgvuldig worden nagedacht. Een TR minder dan 500 ms noemen we kort. Een TR groter dan 1500 ms noemen we lang. Stel dat A en B twee verschillende weefsels zijn met een verschillende relaxatietijd. Als we lange tijd wachten vooraleer we een tweede RF-puls insturen, zal de longitudinale magnetisatie volledig hersteld zijn voor beide weefsels. Het signaal na de tweede RF-puls is hetzelfde als dat na de eerste puls. Als we niet zolang wachten, maar al een tweede puls insturen na een kortere TR, zal de longitudinale magnetisatie van bijvoorbeeld weefsel B nog niet zoveel hersteld zijn als die van bijvoorbeeld weefsel A. De transversale magnetisatie van beide weefsels na de tweede RF-puls is verschillend. Als het verschil in signaalintensiteit tussen weefsels het resultaat is van een verschil in T1, spreken we van een T1-gewogen beeld (figuur 8).



Figuur 8. T1-gewogen beeld (Pooley, 2005; p. 1092).

Een T2-gewogen beeld komt als volgt tot stand. Als we een  $90^\circ$ -puls insturen, flipt de longitudinale magnetisatie  $90^\circ$  en ontstaat er een transversale magnetisatie. Deze verdwijnt opnieuw als de RF-puls wordt uitgeschakeld door een verlies aan fasecoherentie omwille van inhomogeniteiten in het intern- en extern magnetisch veld. Dit resulteert in een verlies aan signaal. Als we na een tijdje nu een  $180^\circ$ -puls insturen, zullen de protonen worden gekeerd zodat ze in tegengestelde richting bewegen en als dusdanig weer in fase zijn, zodat het signaal terug sterker wordt omdat de transversale magnetisatie terug sterker is. Inhomogeniteiten van het extern magnetisch veld worden geneutraliseerd. Men noemt dit signaal de spin echo. Er kunnen meerder spin-echo's bekomen worden. Deze verschillen echter wel in intensiteit door zogenaamde T2-effecten. Met een bepaalde spin echo sequentie kunnen zowel T2- als T1-gewogen beelden worden geproduceerd. Van echo tot echo neemt de intensiteit van het signaal af. De intensiteit van deze echo wordt gegeven door de T2-curve op tijdstip TE (Time to Echo), dit is de tijd tussen de  $90^\circ$ -puls en de spin echo. TE beïnvloedt het signaal en dus ook het beeld. Hoe korter TE, hoe sterker het signaal. Probleem is dat bij heel korte TE het verschil in signaalintensiteit tussen weefsel A en weefsel B maar heel klein is. Er is weinig contrast. Verschillen in T2 zullen het contrast dus bijna niet beïnvloeden. Bij langere TE vermindert de intensiteit van het signaal waardoor de signaal-ruisverhouding afneemt, maar verwachten we wel een stevig T2-gewogen beeld (figuur 9). Door verschillende TE's te kiezen, kunnen de signalen in verschillende gradaties T2-gewogen worden. Een korte TE laat T2-effecten geen kans om zich voor te doen. Met langere TE's zal het intensiteitsverschil van twee weefsels in belangrijke mate afhangen van T2. Probleem is echter wel dat de signaalintensiteit zo klein wordt, dat ze amper kan onderscheiden worden van achtergrondruis in het systeem. Een TE van minder dan 30 ms is kort, een TE van meer dan 80 ms is lang.



Figuur 9. T2-gewogen beeld (Pooley, 2005; p. 1094).

Een korte TR levert ons een T1-gewogen beeld op. Een lange TE levert ons een T2-gewogen beeld op. Op een beeld kunnen we gemakkelijk zien of het gaat om een T1 of een T2-gewogen beeld. De vuistregel hier zegt dat als vloeistoffen een witte kleur hebben, het gaat om T2-gewogen beeld. Als de vloeistoffen donkerder zijn dan de vaste structuren, gaat het om een T1-gewogen beeld.

#### 1.4.2. Diffusion Tensor Imaging (DTI)

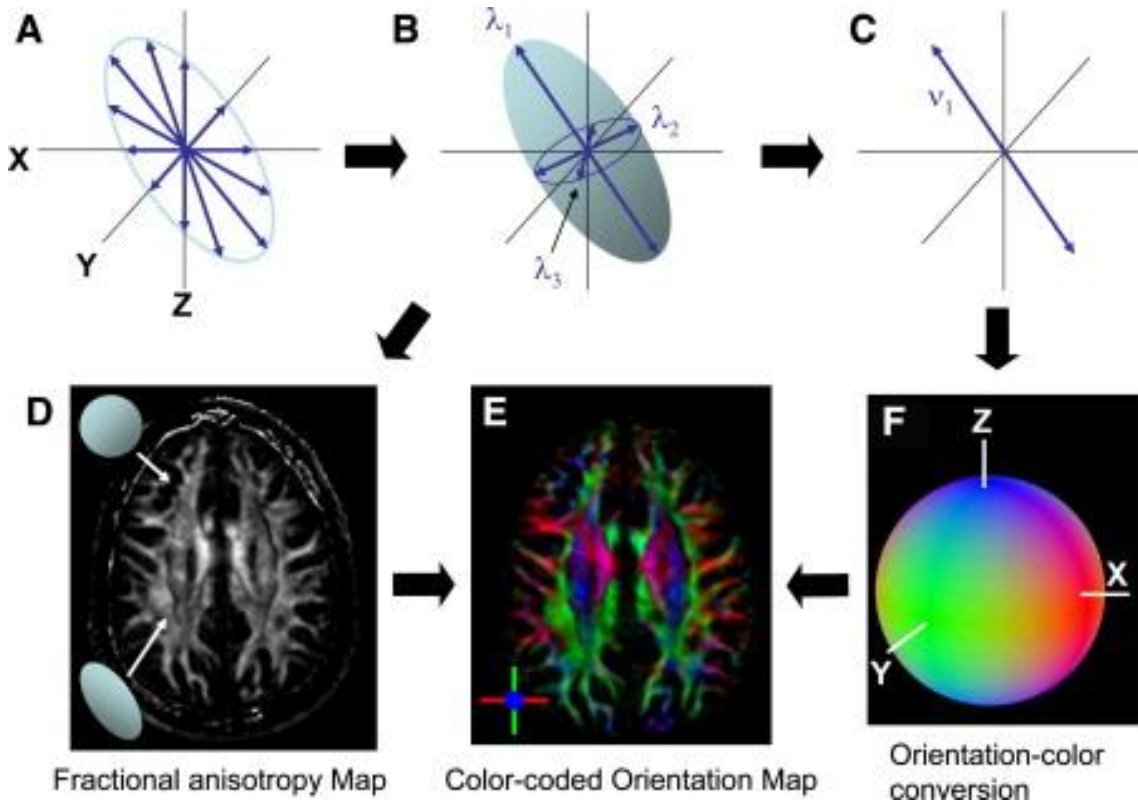
Diffusie is de niet-willekeurige thermodynamische beweging van watermoleculen (Brown, 1827), ook wel browniaanse beweging genoemd. In een homogene vloeistof is deze in alle richtingen hetzelfde; men spreekt van isotrope diffusie. In biologische weefsels, echter, is dat niet het geval. Men spreekt dan van anisotrope diffusie (Miller et al., 2011). Diffusie kent met name een sterke richtingsafhankelijkheid. Deze wordt uitgedrukt in een graad van anisotropie (Thomas & Sunaert, 2005). Hoe meer cohesie vezels vertonen, hoe groter deze anisotropie (Pierpaoli et al., 1996). Anisotropie varieert ook met de leeftijd. Maturatie van witte stof, bijvoorbeeld, brengt structurele veranderingen teweeg. Er is een toename van anisotropie (Virta et al., 1999).

De graad van anisotropie wordt uitgedrukt in een Fractionele Anisotropie (FA)-waarde. Deze waarde situeert zich tussen nul en één, waarbij nul duidt op isotrope diffusie en één duidt op maximale anisotropie. Grijs stof heeft een lage FA-waarde vermits er geen vezelige organisatie is. In witte stof zijn FA-waarden logischerwijs groter (Thomas & Sunaert, 2005). FA-waarden verschaffen ons informatie over de integriteit van witte stof, myelinisatie, axondensiteit en vezeloriëntatie.

Diffusion Tensor Imaging (DTI) is een niet-invasieve beeldvormingstechniek die ons in staat stelt de thermodynamische beweging van watermoleculen langsheen de axonen te visualiseren. Men stelt deze beweging voor aan de hand van een ellipsoïde (Miller et al., 2010). Hiervoor doet men beroep op informatie van minimaal zes verschillende diffusierichtingen. Het is deze beweging die ons informatie verschaft over de omgeving van deze watermoleculen (Basser & Pierpaoli, 1996). Men kan aldus witte stofbanen visualiseren en kwantitatief bestuderen in drie richtingen (figuur 10).

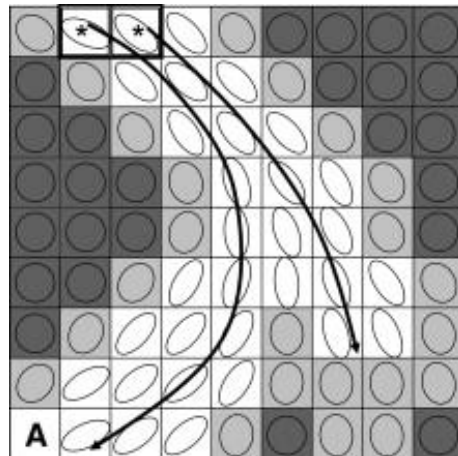
Op FA-maps wordt de FA-waarde vertaald in een intensiteitschaal. Hoe intenser de kleur, hoe groter de FA-waarde. Men werkt ook met een driekleurensysteem om de oriëntatie van vezels te weerspiegelen. Groen is de kleur voor antero-posterieure tracts, rood staat voor links-rechts verbindingen en blauw weerspiegelt ventraal-dorsale connecties (Thomas & Sunaert, 2005) (figuur 10). Er zijn drie soorten vezels:

commissurale-, projectie- en associatievezels. Commissurale vezels verbinden de linker- en de rechter hemisfeer, projectieve vezels projecteren vanuit de cortex naar het ruggenmerg en associatievezels verbinden corticale gebieden binnen eenzelfde hemisfeer.



Figuur 10. Vorm-/oriëntatiebepaling ellipsoïde, kleurcodering en FA-map (Mori & Zhang, 2006; p. 532).

De analyse en interpretatie van DTI-data is een complexe aangelegenheid. We beperken onze bespreking tot de tractografische methode (figuur 11). Elke voxel bevat informatie over de grootte van de diffusie anisotropie en de oriëntatie van maximale diffusie. Algoritmes kunnen van deze informatie gebruik maken om de volledige witte stofbanen virtueel te reconstrueren. Ze gaan de continuïteit van de vezels na en ook de richting van diffusie per voxel. Voxels van gelijke maximale diffusie worden verbonden met elkaar. Als de hoek tussen twee richtingen kleiner is dan een vooraf bepaalde hoek, zijn de voxels gecorreleerd. Als deze hoek te groot is, eindigt de lijn. Er wordt ook rekening gehouden met een zogenaamde anisotropiedrempel. Die drempel zorgt ervoor dat enkel gebieden van dezelfde maximale diffusie in aanmerking komen. Als de anisotropie in een bepaalde voxel groter is dan een vooropgestelde waarde, behoudt men de lijn. De omvang van bepaalde tracts kan bepaald worden met behulp van tractografie (Frey et al., 2008). De kans dat twee punten in het brein geconnecteerd zijn, wordt berekend (Behrens et al., 2003; Tournier et al., 2011). Drempelwaardes en regions of interest (ROI's) worden bepaald door de onderzoeker.



Figuur 11. *Tractografische methode* (Mori & Zhang, 2006; p. 533).

DTI heeft ook beperkingen. Waar vezels elkaar kruisen, bijvoorbeeld, kan de diffusie niet adequaat worden weergegeven door een eenvoudige ellipsoïde en is het moeilijker om correcte analyses uit te voeren. Mogelijks worden banen geïdentificeerd die niet bestaan of worden bestaande banen foutief weergegeven (Ciccarelli et al., 2008). Daarnaast is het niet mogelijk om anterograde van retrograde connecties te onderscheiden. DTI is een structurele beeldvormingstechniek waardoor niet kan worden bepaald of een witte stofbaan functioneel is of niet (Dauguet et al., 2007). Een aantal oplossingen worden gesuggereerd om aan deze beperkingen tegemoet te komen. Een eerste oplossing is Q-ball imaging. Hierbij maakt men gebruik van een sferische tomografische inversie die meerdere vezelrichtingen in één voxel kan bepalen (Tuch, 2004). Een tweede oplossing is Constrained Spherical Deconvolution of CSD; een techniek die een schatting maakt van meerdere vezels binnen één voxel met complexere witte stofstructuren (Jeurissen et al., 2011). Beide technieken zijn gebaseerd op High-Angular Resolution Diffusion Imaging (HARDI).

### 1.5. Structurele connectiviteit van taal

Men is het erover eens dat taal zich in de hersenen manifesteert in grootschalige corticale- en subcorticale netwerken (Dick & Tremblay, 2012). De corticale organisatie van de talige netwerken wordt reeds beter begrepen dan de organisatie van de onderliggende circuits. Sinds steeds meer studies gebruik maken van DTI-tractografie, is er een groeiende belangstelling voor deze subcorticale netwerken.

Als men taal beschouwt als het eindproduct van een gesynchroniseerd functioneren van parallel gedistribueerde gebieden, dringt een focus op de connectieve anatomie van taal zich op. Structurele connectiviteit verwijst naar een netwerk van verbindingen



dat neuronensets met elkaar verbindt. Hoe worden die verschillende gebieden binnen het taalnetwerk met elkaar verbonden en welke neuronenvindels spelen hierbij een rol? De nadruk ligt in ons onderzoek op de link tussen structurele connectiviteit en neuropsychologie, met name de verschillende subcomponenten van taal.

Deze paragraaf beginnen we met een bespreking van de verschillende visies op de talige organisatie in het menselijk brein doorheen de geschiedenis om zo te komen tot een integratieve kijk op de connectiviteit. Vervolgens bespreken we de consensus en controverse in de literatuur rond de verschillende witte stofbanen waarvan gesuggereerd wordt dat ze betrokken zijn bij de verwerking van taal, in het bijzonder de Superior Longitudinale Fasciculus (SLF). We bespreken tevens kort hoe de SLF matureert bij kinderen.

Het moet vermeld worden dat we voor de bespreking van de perisylvische neuroconnectiviteit van taal sterk schatplichtig zijn aan de reviews van Duffau (2008) en Dick & Tremblay (2012).

#### 1.5.1. Evolutie van de visie op de talige organisatie in de menselijke hersenen

De evolutie in de visie op de organisatie van taal in de menselijke hersenen gaat hand in hand met een vooruitgang in de medische beeldvorming en andere methodes van hersenonderzoek.

Letselstudies zorgden voor een localisationistische kijk op de organisatie van taal, met het gebied van Broca en het gebied van Wernicke als de belangrijkste gebieden voor respectievelijk taalproductie en taalbegrip (Geschwind, 1970; Naeser et al., 1989). Men geloofde dat verschillende hersenfuncties op verschillende plaatsen in de hersenen zaten.

Van deze localisationistische kijk op de talige organisatie ging men over naar een associatieve visie. Van Lichtheim tot Geschwind (Geschwind, 1970) werd de organisatie van taal opgevat in termen van centra en banen. Visuele- en auditieve informatie werd verwerkt in gespecificeerde corticale regio's. Er was een seriële informatiestroom van centrum tot centrum door witte stofbanen. Informatie moest verwerkt worden in het ene centrum alvorens verder te gaan naar het volgende centrum voor verwerking (Levelt, 1999).

De voorbije twintig jaar deed zich - dankzij een enorme vooruitgang in de medische beeldvorming - een heuse shift voor in deze zienswijze. Men construeerde gedistribueerde taalmodellen (Vigneau et al., 2006). Verspreide neuronengroepen die met elkaar verbonden zijn, eerder dan individuele centra, zouden in staat zijn talige

informatie parallel te verwerken (McClelland & Rumelhart, 1985; McClelland & Rogers, 2003; Seidenberg & McClelland, 1989). Het ging hierbij dus om onafhankelijke netwerken die simultaan een veelheid aan informatie van allerlei aard konden verwerken aan de hand van interactieve feedback. Men begreep steeds beter hoe taal in de hersenen was opgeslagen in grootschalige corticale netwerken (Price, 2000; Pulvermuller, 2002; Wise, 2003; Démonet et al., 2005). De onderliggende subcorticale connectiviteit kreeg veel minder aandacht. Zodoende werd witte stofconnectiviteit niet geïncorporeerd in de gangbare taalmodellen. Functionele imaging technieken waren niet in staat deze banen zichtbaar te maken. Sinds de opkomst van DTI werd niet-invasieve beeldvorming van de witte stof wel mogelijk (Dubois et al., 2006). Let wel, DTI geeft enkel informatie over anatomische connectiviteit en zegt dus niets over de functionele aspecten ervan.

Het is in het licht van deze methodologische vooruitgang dat we de structurele neuroconnectiviteit van taal bespreken. Men beschouwt taal nu meer en meer hodologisch. Hodologie is het patroon van witte stofverbindingen tussen corticale gebieden (Ffytche & Catani, 2005). Taal wordt gezien als het eindresultaat van parallele verwerking van verspreide neuronengroepen die met elkaar in verbinding staan.

### 1.5.2. Overzicht van de taalbanen

De twee voornaamste corticale taalrelevante regio's, het gebied van Broca (inferieure frontale cortex) en het gebied van Wernicke (superieure temporele cortex), zijn met elkaar verbonden door zenuwbundels die informatietransmissie mogelijk maken.

Het taalmodel dat vandaag de dag door de meeste onderzoekers naar voren wordt gebracht, is een model dat taal verwerkt in twee stromen. Er is een *dorsale taalbaan* die spraakgeluiden linkt aan motorische representaties voor articulatie, en een *ventrale taalbaan* die spraakgeluiden linkt aan betekenis (Rauschecker, 2011; Rogalsky & Hickok, 2011).

Over de essentie van dit model is men het grotendeels eens, doch meningsverschillen bestaan over het exacte verloop en de omvang van de zenuwbundels. Ook over de exacte functies van de verschillende banen heerst discussie. In wat volgt gaan we niet in op functionele aspecten, met uitzondering van de SLF.

### 1.5.2.1. Dorsaal: de Superior Longitudinale Fasciculus (SLF)

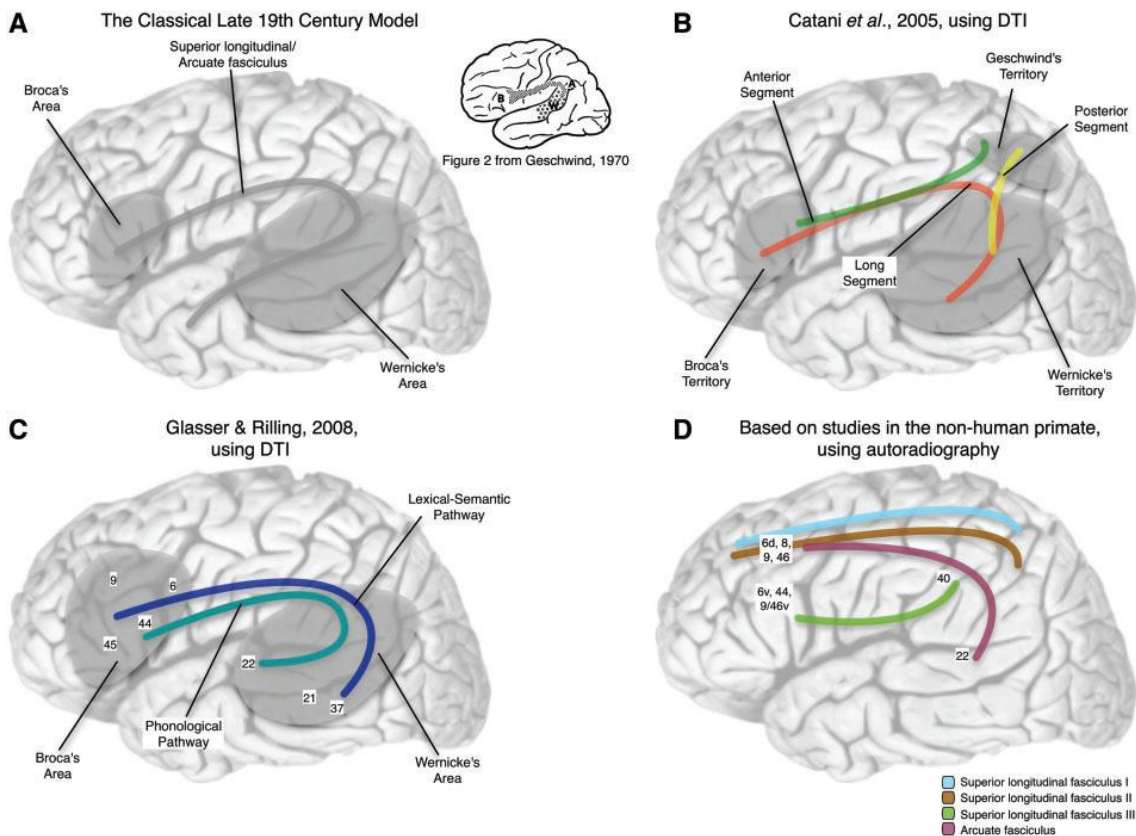
Vroeger werden de Superior Longitudinale Fasciculus (SLF) en de Arcuate Fasciculus (AF) gezien als niet-afzonderlijke zenuwbanen (Meynert, 1885; Déjerine, 1895; Wernicke, 1897; Geschwind, 1970, figuur 12A). Een tamelijk recente herdefiniëring dissocieert deze banen: de AF representeert een deel van de bredere SLF.

Sinds Geschwind werden uiteenlopende en soms conflicterende beschrijvingen van de SLF/AF geïntroduceerd in de literatuur. Catani et al. (2005) onderscheiden drie segmenten binnen de SLF/AF (figuur 12B). Een directe temporo-frontale bundel (d.i. de klassieke Arcuate Fasciculus beschreven door Geschwind; een directe verbinding tussen het gebied van Broca en het gebied van Wernicke) en hieraan parallel een indirecte baan die via de inferieure pariëtale cortex loopt. Deze taalbaan bestaat uit een anterior segment dat het gebied van Broca verbindt met de lobulus pariëtalis inferior (Geschwind area) en een posterieur segment dat deze lobulus verbindt met de zone van Wernicke.

Glasser & Rilling (2008) presenteren een twee-segmentenmodel (figuur 12C). Zij segmenteren de SLF/AF in een mediale lexicaal-semanticke stroom en een superieure fonologische stroom die het temporale gebied connecteren met het inferieure frontale gebied. De corticale taalgebieden worden ook iets groter voorgesteld dan in het drie-segmentenmodel van Catani et al. (2005).

Recente studies bij niet-menselijke primaten (Petrides & Pandya, 1984, 1988, 2006, 2009; Schmahmann et al., 2007; Yeterian et al., 2012) die gebruik maken van autoradiografie suggereren zelfs vier subcomponenten (figuur 12D). Autoradiografie is een vorm van radiografie waarmee wordt vastgesteld waar en in welke mate radioactieve stoffen (of stoffen die radioactief zijn gemaakt zodat ze opgespoord kunnen worden) zich in een bepaald weefsel bevinden. Deze studies vinden enerzijds een superieur deel dat bestaat uit horizontale vezels die de lobulus pariëtalis superior (SLF I), gyrus angularis (SLF II) en gyrus supramarginalis (SLF III) verbinden met ipsilaterale fronto-operculaire gebieden, en anderzijds een inferieur deel dat de gyrus temporalis superior en medius verbindt met ipsilaterale frontale gebieden (SLF IV). De laatste is de AF (Bernal & Altman, 2009). De SLF III en AF worden het meest in verband gebracht met taal. De SLF III maakt een verbinding tussen het anteriore deel van de lobulus pariëtalis inferior, de ventrale premotorische gyrus en de posterieure gyrus frontalis inferior. Vezels die vertrekken vanuit de pariëtale lobulus eindigen in gebieden die cyto-architecturaal matchen met de klassieke Brocagebieden in het menselijk brein.

We kunnen uit de literatuur besluiten dat er geen duidelijk model bestaat betreffende de exacte anatomische connectiviteit van de SLF/AF.



Figuur 12. Modellen van de anatomische connectiviteit van de SLF/FA (Dick & Tremblay, 2012).

Een duidelijk model is nodig om de juiste functies te kunnen toeschrijven aan de dorsale taalstroom. We beschrijven de functies die de literatuur vermeldt even kort.

In het model van Broca, Wernicke en Geschwind is de gyrus frontalis inferior het motorisch spraakcentrum en de posterieure temporele cortex het sensorisch centrum voor taalbegrip. De SLF/AF vormt de connectie tussen receptieve en expressieve taalgebieden.

Wernicke schreef reeds in 1874 dat een letsel in de SLF/AF aanleiding gaf tot een conductieafasie. Iemand met zulk disconnectiesyndroom heeft een vloeiende, betekenisvolle spontane spraak met een normale prosodie en intact taalbegrip, maar uit frequent fonematische parafasieën en heeft problemen om spraak te herhalen (Bernal & Ardila, 2009; Ardila, 2010).

Recentere modellen suggereren dat de SLF/AF een verbinding maakt tussen hersengebieden die betrokken zijn in sensorimotorische processen voor spraakproductie en spraakperceptie, met name fonologische verwerking (Warren et al., 2005; Hickok & Poeppel, 2007; Rauschecker & Scott, 2009; Rauschecker, 2011). Over de rol van de SLF/AF in de etiologie van de conductieafasie is men het niet eens. Het is moeilijk om zich ervan te vergewissen dat de geobserveerde symptomen resulteren uit een witte stofdefect of uit corticale deficits. Axer en anderen (2001) vonden dat een laesie van de SLF/AF het meest in verband kon worden gebracht met een

herhalingsstoornis. Dit is slechts één symptoom van de bredere symptomatologie die men observeert bij conductieafasie. Anderen zeggen dat schade in deze witte stofbaan helemaal geen aanleiding geeft tot herhalingsstoornissen (Mendez & Benson, 1985; Shuren et al., 1995; Selnes et al., 2002). Er is dus enige evidentie voor een dubbele dissociatie: herhalingsstoornissen die niet geassocieerd zijn met letsels in de SLF/AF en letsels in de SLF/AF die niet geassocieerd zijn met herhalingsstoornissen. In elk geval kan de klinische presentatie van een conductieafasie niet verklaard worden vanuit het klassieke connectiviteitsmodel. Meer complexe anatomische verbindingen zijn hierbij betrokken.

Andere functies die in de literatuur worden toegeschreven aan de SLF/AF zijn semantische (Glasser & Rilling, 2008) en syntactische verwerking (Friederici, 2009; Brauer et al., 2011; Papoutsis et al., 2011).

Auteurs die de SLF/AF niet beschouwen als taalbaan beschrijven functies als geluidslokalisatie (Petrides en Pandya, 2002; Makris et al., 2005; Schmahmann & Pandya, 2007).

Ook in de review van Duffau (2008) wordt de AF verantwoordelijk geacht voor fonologische verwerking. Hij spreekt van een dorsale fonologische stroom. Het posterieure segment, de spraakperceptiebaan van de SLF, staat in voor taalperceptie; met name het verwerken van segmentele informatie (Parker et al., 2005). Het anterieure segment speelt een belangrijke rol in de taalproductie; d.i. de articulatorische loop. Er wordt hier een relatie met het verbaal werkgeheugen gesuggereerd (Baddeley, 2003).

#### 1.5.2.2. *Ventraal*

- De Fasciculus Uncinate (FU)

De Fasciculus Uncinate (FU) is een eerder korte baan die anterieure temporele gebieden connecteert met inferieure frontale gebieden. Reil (1809) en Burdach (1819) waren de eerste die deze baan beschreven. Deze vroege beschrijvingen werden in latere studies bevestigd. Voorbeelden van zulke studies die gebruik maakten van de DTI-techniek zijn talrijk (Bürgel et al., 2006; Wakana et al., 2007; Catani & Thiebaut de Schotten, 2008; Hua et al., 2009; Oishi et al., 2011; Thiebaut de Schotten et al., 2011; Turken & Dronkers, 2011). Meer in detail loopt deze baan van de anterieure gyrus temporalis superior, sulcus temporalis superior en temporele pool naar de orbitale en laterale frontale cortex. Bij de mens is er ook enige evidentie voor temporo-frontale connectiviteit via de amygdala.

Bevindingen over het verloop van deze baan zijn weinig controversieel. Wat echter wel nog verduidelijking behoeft, is zijn specifieke functie.

- De Capsula Extrema (CE)

Anatomisch werk dat zich richt op de vezels van de Capsula Extrema (CE) in het menselijk brein zijn schaars (Rae, 1954). Studies betreffende de CE in niet-humane primaten zijn wel iets talrijker. Mettler (1935), Lockard (1948) en Berke (1960) identificeerden associatievezels die delen van de frontale, insulaire en temporele cortex verbinden via de CE. Meer recente autoradiografische studies suggereren dat de CE een lange associatiebaan is die de anterieure, mediale en mogelijks ook de posterieure superieure en mediale temporele cortex verbindt met de caudale en ventrolaterale prefrontale cortex (Petrides & Pandya, 1988; Schmahmann & Pandya, 2006; Schmahmann et al., 2007). Deze connectie is bidirectioneel (Petrides & Pandya, 2007). DTI-resultaten ondersteunen deze beschrijving grotendeels (Frey et al., 2008; Saur et al., 2008; Makris & Pandya, 2009; Brauer et al., 2011; Wong et al., 2011). Er zijn studies waarin de CE gedissocieerd wordt van de FU en de inferieure longitudinale fasciculus (ILF) (bv. Makris & Pandya, 2009). Makris & Pandya (2009) spreken over een samenwerking tussen de AF en het ECFS (Extreme Capsule Fiber System). Er zijn eveneens verschillende andere studies waarin de CE niet kon gedissocieerd worden (bv. Oishi et al., 2011).

- De Middelste Longitudinale Fasciculus (MLF)

De Middelste Longitudinale Fasciculus (MLF) verbindt de lobulus pariëtalis inferior doorheen de gyrus temporalis superior met de sulcus temporalis superior (superieure temporele cortex). Het waren Seltzer en Pandya (1984) die deze bundel dissocieerden van de ILF, SLF en AF. Het bestaan van deze baan in de niet-menselijke primate werd aangetoond in verschillende studies (Ban, 1986; Neal et al., 1988; Cavada & Goldman-Rakic, 1989; Seltzer & Pandya, 1989; Barnes & Pandya, 1992; Schmahmann & Pandya, 2006). In de meeste recente DTI-studies van het menselijke brein wordt de MLF echter niet geïdentificeerd (Bürgel et al., 2006; Wakana et al., 2007; Catani & Thiebaut de Schotten, 2008; Hua et al., 2009; Thiebaut de Schotten et al., 2011), zelfs niet wanneer verschillende technieken gecombineerd worden (Holl et al., 2011). Een aantal studies konden de baan wel dissociëren van de SLF/AF of ILF (Frey et al., 2008; Saur et al., 2008; Makris et al., 2009; Turken & Dronkers, 2011; Wong et al., 2011).

- De Inferior Longitudinale Fasciculus (ILF) en Inferior Fronto-Occipitale Fasciculus (IFOF)

De Inferieure Longitudinale Fasciculus (ILF) en de Inferieure Fronto-Occipitale Fasciculus (IFOF) vormen de verbinding tussen de occipitale cortex en de anterior temporele en inferieur frontale cortices. In de literatuur heersen twee belangrijke controverses. De eerste betreft de aard van deze vezels: zijn het lange associatievezels (Burdach, 1819; Edinger, 1897; Sachs, 1897; Déjerine, 1895; von Monakow, 1905) of projectievezels naar de occipitale kwab (Flechsig, 1895; Probst, 1901; Niessl-Mayendorf, 1903; Redlich, 1905)? Er is substantiële evidentie vanuit post-mortem dissecties, DTI- en autoradiografische studies dat het gaat om een associatiesysteem.

De tweede controverser betreft de status van deze vezels: gaat het om één baan (Davis, 1921; Schmahmann & Pandya, 2006) of om twee verschillende (Curran, 1909)? Recente dissectiestudies (Kier et al., 2004; Peuskens et al., 2004; Martino et al., 2010; Holl et al., 2011) slaagden er niet in hierover duidelijkheid te scheppen. DTI-studies veronderstellen heel consistent het bestaan van twee banen (Catani et al., 2002, 2003; Wakana et al., 2007; Hua et al., 2009, Holl et al., 2011; Oishi et al., 2011; Thiebaut de Schotten et al., 2011; Turken & Dronkers, 2011). Autoradiografische studies in niet-menselijke primaten zeggen dan weer consistent dat er naast de ILF geen andere pathway is die ononderbroken loopt van de occipitale- naar de frontale kwab (Mettler, 1935; Schmahmann & Pandya, 2006; Yeterian et al., 2012).

Duffau (2008) werpt ook de hypothese dat elke subcomponent van taal (fonologie, semantiek, etc.) mogelijk wordt gemaakt door een directe connectie van verschillende neuronengroepen die samenwerken via die connectiebanen. Verschillende banen zijn toegewijd aan specifieke taalcomponenten, eerder dan dat een discreet hersengebied zulk een specifieke functie vervult. Het functioneren van dit taalnetwerk wordt gemoduleerd door een cortico-striatale loop, d.i. de mediale divisie van de subcallosale fasciculus (SF), een verbinding tussen de nucleus caudatus en de prefrontale cortex (Lehéricy et al., 2004). Deze staat in voor - wat Duffau (2008) noemt - taalcontrole; met name responsselectie, inhibitie en programmatie. Intraoperatieve subcorticale stimulatie van deze baan resulteert in een transcorticale motorische afasie met een gestoorde spontane spraak, maar intact herhalen (Duffau et al., 2002).

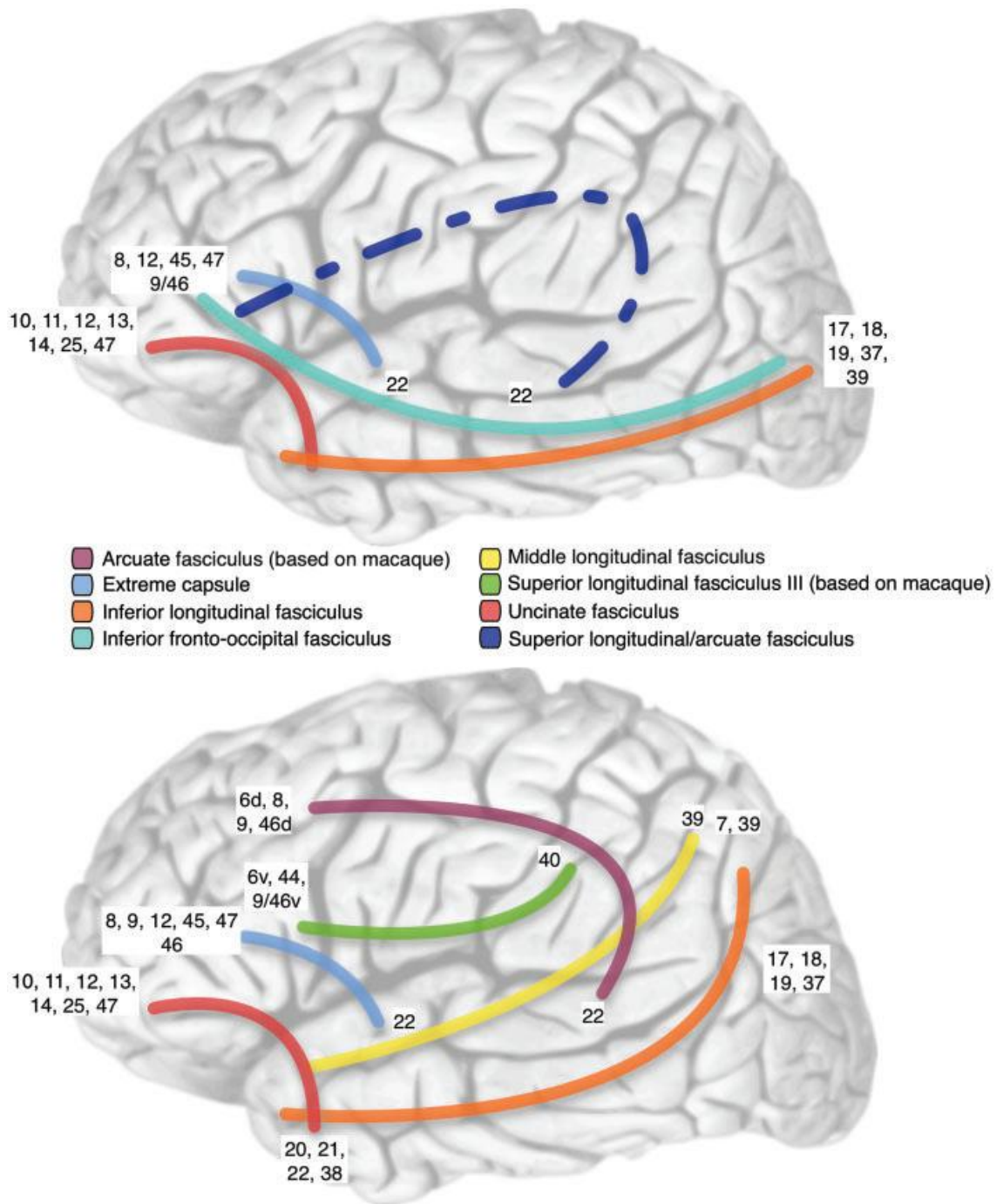
Tenslotte vermeldt hij ook nog een baan die instaat voor de uiteindelijke spraakproductie. Deze loopt doorheen het middelste derde van de periventriculaire witte stof (Naeser et al., 1989). Meer in detail bestaat deze baan uit een convergentie van vezels vertrekkend vanuit de sensorimotorische- (het gebied waar de mond

gerepresenteerd wordt) en premotorische cortex. Deze bundel loopt doorheen de anterieure insula en de nucleus lentiformis om zich te vervoegen met de zenuwvezels van de piramidale baan (Wise et al., 1999; Duffae et al., 2003; Ackermann & Riecker, 2004; Henry et al., 2004).

#### 1.5.2.3. *Conclusie*

De enige universele consensus is dat een complexe entiteit als taal zich in de hersenen manifesteert als een interactie tussen een aantal breed verspreide anatomisch- en functioneel gespecificeerde corticale en subcorticale gebieden die met elkaar in verbinding staan via een complex systeem van een aanzienlijk aantal witte stofbanen. Figuur 13 vat de verschillende modellen van perisylvische connectiviteit samen. De meeste modellen suggereren een dorsale- en een ventrale taalstroom. Echter, over de connectiviteit en functies van beide stromen is nog heel wat discussie. We besluiten met op te merken dat nog een aantal complementaire taalcomponenten moeten worden onderzocht om het connectiviteitsmodel zoals hier voorgesteld te vervolledigen. In het bijzonder dienen de cortico-subcorticale netwerken verantwoordelijk voor morfosyntax (constructie en analyse van zinsstructuren) en pragmatische aspecten van taal (taalgebruik) nog verder onderzocht te worden, alsook het potentieel belang van cerebellaire connectiviteit.





Figuur 13. Modellen van perisylvische connectiviteit (Dick & Tremblay, 2012).

### 1.5.3. Neuroanatomische voorwaarden voor taal in het zich ontwikkelend brein

Taalontwikkeling gaat vanzelfsprekend gepaard met hersenontwikkeling. Structurele maturatie van zenuwvezels in het brein wordt gedeeltelijk gekarakteriseerd door een toenemende myelinisatie van deze vezels. DTI vertaalt dit in een toename van de FA-waarde (Mukherjee et al., 2001; Barnea-Goraly et al., 2005; Dubois et al., 2008; Lebel et al., 2008). DTI verschaft ons met andere woorden niet alleen bruikbare informatie

betreffende de anatomie van zenuwvezels in de menselijke hersenen, maar laat ook toe om de maturatie van witte stof te evalueren gedurende de ontwikkeling. Dit proces van myelinisatie is in de ontwikkeling het meest uitgesproken voor het tweede levensjaar (Lenroot & Giedd, 2006).

Kennis over de functionele neuroanatomie van de zich ontwikkelende taal is schaars. Uit de literatuur blijkt een complex patroon van toenames en afnames in functionele activatie gedurende de ontwikkeling (Rivera et al., 2005; Schlaggar & Church, 2009) en een finetuning en/of focaliseren van activatie in relevante hersengebieden bij een bepaalde taak (Casey et al., 2005; Cohen et al., 2007).

Het verwerken van syntactisch complexe zinnen, bijvoorbeeld, is een vaardigheid die pas laat in de taalontwikkeling wordt verworven. Studies hebben aangetoond dat zinnen waarin het voorwerp op de eerste plaats komt (Dittmar et al., 2008), maar ook passiefzinnen (Hahne et al., 2004), niet volledig begrepen worden voor de leeftijd van 7 jaar. fMRI-data laten zien dat de verwerking van complexe zinnen beroep doet op enerzijds het gebied van Broca - en meer precies: Brodmann Area (BA) 44 (Stromswold, 1996; Rogalsky et al., 2008) – en anderzijds de posterieure gyrus en sulcus temporalis superior (Bornkessel et al., 2005; Friederici et al., 2006). Beide hersenregio's zijn geconnecteerd via de dorsale taalstroom.

Brauer et al. (2011) veronderstellen dat het vaardig verwerken van zinnen, inclusief grammaticale/syntactische informatie inherent aan een zin, een sterke en volledig ontwikkelde dorsale connectie vereist via de AF/SLF. Vergelijking van de FA-waarde tussen kinderen en volwassenen onthult significante verschillen in onder meer de perisylvische witte stofbundels, vooral langs de dorsale connectie. Deze taalbanen waren minder gemyeliniseerd bij kinderen in vergelijking met volwassenen. Deze structurele verschillen werden vergeleken met functionele activatiepatronen tijdens een taaltaakje. Een directe vergelijking tussen beide groepen demonstreert bij kinderen een significant sterkere activatie in BA 45, terwijl in BA 44 geen significant verschil kon worden aangetoond. Kinderen gebruiken zowel BA 44 als BA 45, terwijl volwassenen enkel gebruik maken van BA 44.

Hiermee is aangetoond dat volwassenen en kinderen gebruik maken van andere banen. De dorsale taalbaan wordt door beiden gebruikt. Kinderen benutten ook nog eens bijkomstig de ventrale stroom. Het taalnetwerk in het kindbrein lijkt nog niet zo begrensd als dat in de volwassen hersenen. Een 7-jarige zal voor de verwerking van zinnen beroep doen op alternatieve banen. Het pars opercularis alleen volstaat niet om de taaltaak te vervullen. Er is wel nood aan supplementaire corticale betrokkenheid van het pars triangularis. Kinderen maken gebruik van de dorsale taalstroom, maar omdat deze niet volstaat omwille van immaturiteit, breiden ze hun fronto-temporaal taalnetwerk uit door bijkomstig gebruik te maken van een reeds meer mature ventrale

connectie via de CE. Kinderen vertonen een functionele insufficiëntie van de dorsale taalbaan, wat wordt gestaafd door lagere FA-waarden (Brauer et al., 2010).

Het is aangetoond dat de FA-waarde in hersenregios die relevant zijn voor taal de score op taaltaken in belangrijke mate voorspelt (Floël et al., 2009).

Men kan zich nu de vraag stellen of er causale relaties zijn tussen structuur en functie. Deze causaliteit kan in twee richtingen werken. Men kan argumenten aanvoeren voor 'structure-to-function'-relaties, waarbij de functionele verwerking van taal afhankelijk wordt gezien van bestaande structuren. De functie volgt uit de structuur. Bijvoorbeeld, zolang de SLF/AF-connectie tussen het gebied van Broca en het gebied van Wernicke niet voltooid is, zullen supplementaire corticale verwerkingscentra (BA 45) en communicatiebanen (CE, ventrale taalbaan) nodig zijn. Men kan ook argumenten aanvoeren voor 'function-to-structure'-relaties, waarbij veranderingen en aanpassingen van hersenstructuren worden beïnvloed door functioneel gebruik. De structuur volgt uit de functie. Bijvoorbeeld, gedurende de ontwikkeling zorgen een verhoogd gebruik van taalcircuits en voortdurende taalervaring voor een vorming van het finale taalnetwerk, met de SLF/AF als meest belangrijke taalstroom in het rijpe taalverwerkingsstelsel. De combinatie van beide causale verbanden is wellicht de basis voor leren gedurende ons hele leven. Tijdens onze ontwikkeling en volwassenwording concentreert het brein alle verwerkingscapaciteit op functionele corticale- en subcorticale subsystemen. Door deze concentratie worden de systemen sterker, krachtiger en gespecialiseerd. Er worden netwerken gevormd die steeds sneller en efficiënter informatie kunnen uitwisselen.

Tenslotte dient te worden benadrukt dat het brein een ontzettend functionele flexibiliteit vertoont. Het maakt gebruik van die netwerken waarvoor het de structurele bedradingen ter beschikking heeft. Het brein lijkt zo plastisch dat het zijn functie kan aanpassen aan de beschikbare structurele bevoorrading.

## **1.6. Effecten van epilepsie op de talige netwerken**

Voor de bespreking van de talige organisatie en reorganisatie bij epilepsie in de hersenen zijn we sterk schatplichtig aan de review van Hamberger en Cole (2011). In deze paragraaf bespreken we ook de talige lateralisatie in de hersenen omdat die van invloed is op de talige organisatie bij epilepsie.

De activatie die gepaard gaat met het verwerken van taal kent reeds een linker hemisferische dominantie bij kinderen van 3 jaar oud (Dehaene-Lambertz et al., 2002).

Vroegere studies (Loring et al., 1990; Yuan et al., 2006; Springer et al., 1999) demonstrenen bij patiënten met epilepsie in de linker hemisfeer heel vaak een atypische lateralisatie voor taal; meestal rechter hemisferisch (maar ook bilaterale lateralisatie wordt gerapporteerd). Ook routewijziging van taalbanen naar minder traditionele gebieden binnen de dominante linker hemisfeer worden vermeld in de literatuur (Duchowny et al., 1996; Liegeois et al., 2004). Het brein kan taalnetwerken dus reorganiseren. Voortdurende functionele- of traag progressieve structurele verstoringen als gevolg van de chronische aard van epileptische activiteit kan namelijk resulteren in een verschuiving naar rechter hemisferische taaldominantie (Janszky et al., 2006) of een routewijziging van taalbanen naar minder traditionele taalgebieden binnen de dominante linker hemisfeer (Duchowny et al., 1996; Liegeois et al., 2004). Er zijn een aantal klinische variabelen die bijdragen tot deze reorganisatie. Locatie van en leeftijd bij ontstaan van aanvallen en omvang van interictale epileptiforme activiteit zijn hier voorbeelden van. Let wel: dit zijn geen uiterst betrouwbare predictoren voor een individuele patiënt. We moeten besluiten dat talige (re)organisatie in epilepsie een zeer complex en individueel proces is.

Omdat de review van Hamberger en Cole (2011) voornamelijk studies beschouwt over kinderen met temporaalkwabepilepsie, rapporteren we hier een studie van Lillywhite et al. (2009) bij kinderen met rolandische epilepsie.

Het blijkt dat taalgerelateerde activiteit zich vaak uitbreidt naar homologe gebieden in de rechter hemisfeer. De graad van lateralisatie in de posterieure taalgebieden was in beide groepen gelijkaardig. Localisatie van spikes of het gebruik van medicatie waren niet significant gecorreleerd met dit resultaat.

Gemiddelde scores op een talige testing vielen ruim binnen de normale grenzen voor beide groepen. Toch waren er significante groepsverschillen, zij het zeer selectief. Met name het resultaat op zinsproductie was significant zwakker in de klinische groep. Er deden zich relatief veel grammaticale fouten voor.

De organisatie van taal is subtiel, maar significant, anders bij kinderen met rolandische epilepsie in hersengebieden die net verantwoordelijk zijn voor die taalvaardigheden waarmee de kinderen het moeilijk hebben, zoals blijkt uit zwakke resultaten op de talige testing voor specifieke subtests. Taalmoeilijkheden bij kinderen met rolandische epilepsie zijn dus eerder regionaal dan globaal. Dit profiel is consistent met vroegere rapporten (Staden et al., 1998; Monjauze et al., 2005). Kinderen met rolandische epilepsie doen het significant minder goed op taken die het meeste beroep doen op de integriteit van anterieure witte en grijze stof, met name zinsproductie. De score op zinsproductie was significant gecorreleerd met de lateralisatie-index in de inferieur

frontale regio. Hoe minder linkszijdige activatie inferieur frontaal, hoe meer problemen met syntax.

Psycholinguïsten achten het mogelijk dat rolandische epilepsie geassocieerd is met hogere orde taalproblemen, gezien zinsherhaling niet echt een probleem geeft. De basisprocessen voor fonologische encodering en articulatie zijn intact bij patiënten met rolandische epilepsie. De discrepantie tussen de score voor het produceren van zinnen en de score voor het herhalen van zinnen wijst op een probleem met de syntaxis. Het produceren van een zin vereist dat het kind zelf een zinsconstructie maakt volgens bepaalde grammaticale regels, terwijl deze syntactische structuur reeds op voorhand gedefinieerd is bij het louter herhalen van een zin. De kinderen met rolandische epilepsie maakten kwalitatief gezien vaak grammaticale fouten, ook in de spontane taal (Deonna et al., 1993; Staden et al., 1998). De voornaamste component die syntaxis medieert in het neurale taalnetwerk is inderdaad de linker inferio-laterale frontale cortex (linker frontale operculum, caudaal grenzend aan het gebied van Broca; Indefrey et al., 2001). Ook BA 45 speelt een rol (Indefrey et al., 2001; Haller et al., 2005). Er blijken interacties tussen het gebied van Broca en omliggende hersengebieden in de linker gyrus frontalis medius voor een efficiënte grammaticale verwerking. Minder gelateraliseerde activatie in deze regio's wijst mogelijks op minder sterke connecties binnen het anterieure taalsysteem.

### **1.7. Hypothesen en onderzoeksvragen**

In deze paragraaf bespreken we de onderzoeksvragen, hypothesen en doelstellingen van ons onderzoek. Voor een duidelijk overzicht verwijzen we naar de pagina's 3 en 4 van deze verhandeling.

Gezien de epileptiforme ontladingen in het brein van jonge kinderen met rolandische epilepsie ontspringen vanuit de peri-rolandische regio - zeer dicht gelegen bij de klassieke taalgebieden -, met de eerste aanvallen op 4- tot 10-jarige leeftijd – als kinderen zich volop in hun taalontwikkeling bevinden -, veronderstellen we dat de taalvaardigheid van kinderen met rolandische epilepsie verschilt van die van gezonde kinderen zonder epilepsie; met name, kinderen met rolandische epilepsie zijn minder taalvaardig dan controlekinderen zonder epilepsie. Eerder dan een globaal verminderde taalvaardigheid, verwachten we een selectief profiel. Aan de hand van gestandaardiseerde taaltests proberen we dit profiel te achterhalen; we onderzoeken voor welke taalaspecten kinderen met rolandische epilepsie het significant minder goed

doen dan gematchte controlekinderen zonder epilepsie. We verwachten deze verschillen in taalvaardigheid terug te zien in de scores op gestandaardiseerde taaltests; de CELF-4<sup>NL</sup> en de PPVT-3<sup>NL</sup>. We vergelijken onze resultaten met recente literatuur die het talig profiel van deze kinderen beschrijft.

Tevens wordt onderzocht of er een neuro-anatomisch substraat aan de basis ligt van de taalproblematiek bij kinderen met rolandische epilepsie. Middels beeldvormend onderzoek kijken we naar de voornaamste taalbaan in de hersenen; de SLF, die de klassieke taalgebieden met elkaar verbindt. We verwachten dat kinderen met epilepsie een verminderde graad van myelinisatie vertonen in deze structuur in de taaldominante hemisfeer in vergelijking met controlesubjecten. We trachten verschillen vast te stellen tussen de fractionele anisotropiewaarde (FA-waarde) van de SLF in de taaldominante hemisfeer bij kinderen met rolandische epilepsie en zich normaal ontwikkelende controlekinderen. We onderzoeken eveneens of beide groepen verschillen met betrekking tot de graad van vrije diffusie (ADC-waarde) en lengte van de SLF in de taaldominante hemisfeer. We maken per onderzoeksgroep ook een vergelijking tussen de linker- en rechter hemisfeer voor al deze beeldvormingsgerelateerde parameters en trachten uitspraken te doen over taaldominantie. Uit de literatuur blijkt namelijk dat kinderen met epilepsie vaak een atypische lateralisatie voor taal vertonen.

Gezien de fractionele anisotropiewaarde de scores op taaltests in belangrijke mate voorspelt, veronderstellen we een hogere graad van myelinisatie naarmate de scores op de taaltests hoger zijn. We proberen een verband te achterhalen tussen de fractionele anisotropiewaarde van de SLF in de taaldominante hemisfeer en de scores op de talige testing. Ook voor de andere beeldvormingsgerelateerde parameters (ADC-waarde en lengte van de SLF) onderzoeken we of er correlaties bestaan met de uitkomsten op de talige testing.

De epileptische activiteit die we aantreffen in de hersenen van kinderen met rolandische epilepsie kan de taalontwikkeling verstoren. We willen deze kinderen en hun taalontwikkeling beter kunnen begeleiden. Beeldvormend onderzoek kan een bijdrage leveren met betrekking tot vroegdiagnostiek en op basis van het talig profiel waarmee deze kinderen zich presenteren kunnen adequate behandelingsplannen worden opgesteld.

## **2. ONDERZOEKSOPZET**

### **2.1. Participanten: inclusie- en exclusiecriteria & selectieprocedure**

In ons onderzoek beogen we twee groepen met elkaar te vergelijken naar uitkomsten op een uitgebreide talige testing en naar uitkomsten op medisch beeldvormend onderzoek: een groep kinderen met rolandische epilepsie versus een gezonde controlegroep zonder taalproblemen.

De epilepsiepatiënten werden gerekruteerd via de afdeling Kinderneurologie van het UZ Leuven. Epilepsiepatiënten tussen 4;00 en 14;00 jaar werden geïncludeerd. De kinderen moesten zich presenteren met uitsluitend een diagnose rolandische epilepsie; er mochten geen andere neurologische diagnoses bij hen vastgesteld zijn, alsook geen chronische medische aandoeningen en/of metabole stoornissen. Ook mochten de kinderen in het verleden niet geopereerd zijn ter behandeling van hun epilepsie (epilepsiechirurgie). Voor inclusie mochten er eveneens geen contra-indicaties zijn voor magnetische resonantie beeldvorming (contra-indicaties zijn bijvoorbeeld de aanwezigheid van vaste orthodontische apparatuur of een cochleair implantaat). Kinderen werden eveneens geëxcludeerd bij het aantreffen van structurele afwijkingen op een conventionele hersenscan.

Een controlegroep werd vrij gerekruteerd en moest voldoen aan volgende inclusiecriteria: tussen 8;00 en 14;00 jaar oud, normaal begaafd, afwezigheid van neurologische- en/of medische aandoeningen, normaalhorend, eentalig Nederlandstalig opgevoed, geen spraak-/taal-, lees- en/of schrijfproblemen en geen contra-indicaties voor MRI.

Alle geïnteresseerde deelnemers en ouders kregen per brief informatie over het onderzoek en gaven hun schriftelijke toestemming voor deelname voor de eigenlijke testing. Met het ondertekenen van deze toestemming verklaarde de participant op de hoogte te zijn van het onderzoek (doelstellingen, verloop en mogelijke risico's), geïnformeerd te zijn over de voorwaarden voor deelname en deze te aanvaarden, uit vrije wil deel te nemen, instemming te geven om de informatie uit het onderzoek te gebruiken met garantie van anonimiteit en in de wetenschap gesteld te zijn dat deelname aan het onderzoek op elk moment kon worden gestaakt zonder opgave van redenen.

Elke deelnemer kwam op zijn of haar voorkeursdatum naar het UZ Leuven. Het volledige onderzoek bestond uit twee delen: een talige testing en een beeldvormingsonderzoek. De volledige onderzoekstijd bedroeg ongeveer drie uur per deelnemer. Omwille van de uitgebreide testing werd voor elke deelnemer een pauze voorzien van één uur.

Voor deelname aan het onderzoek ontvingen de deelnemers een vergoeding van 50 euro.

## 2.2. Onderzoeksinstrumenten

### 2.2.1. Talige testing

Achtereenvolgens werden twee taaltests afgenomen; de Clinical Evaluation of Language Fundamentals 4 – Nederlandse versie (CELF-4<sup>NL</sup>) en de Peabody Picture Vocabulary Test 3 – Nederlandse versie (PPVT-3<sup>NL</sup>). Er werd bij elke deelnemer gestart met de CELF-4<sup>NL</sup>. Tussen de verschillende subtests kon worden gepauzeerd als het kind aangaf een pauze te kunnen gebruiken of wanneer het onrustig werd en even afleiding nodig had. De talige onderzoeken duurden in totaal ongeveer twee uur.

#### 2.2.1.1. *Clinical Evaluation of Language Fundamentals 4 – Nederlandse vertaling (CELF-4<sup>NL</sup>)*

De CELF-4<sup>NL</sup> (Semel et al., 2010) is een individueel af te nemen instrument om taal- en communicatieproblemen bij kinderen en jongeren van 5;00 tot 18;00 jaar te diagnosticeren. Het is een bewerking van de Amerikaanse CELF-4 (2003) en kan worden gebruikt om de taalvaardigheid van een kind na te gaan. De CELF-4<sup>NL</sup> is een zeer flexibel en betrouwbaar beoordelingsinstrument en schetst een goed beeld van de algemene taalvaardigheid van een kind. Doordat verschillende invalshoeken worden gebruikt, kan gedifferentieerde informatie worden verkregen over de verschillende aspecten van deze taalvaardigheid. Sterke en zwakke kanten van het kind kunnen worden vastgesteld en zodoende kunnen aanbevelingen voor interventie worden gedaan. De CELF-4<sup>NL</sup> omvat 16 subtests en twee vragenlijsten: een pragmatieklijst en een observatieschaal.



Tabel 1 beschrijft de verschillende subtests en schalen die wij gebruiken in onze analyses.

Tabel 1. *Overzicht van de verschillende subtests van de CELF-4<sup>NL</sup> (gebaseerd op Semel et al., 2010; p. 18).*

<i>SUBTEST</i>	<i>OMSCHRIJVING</i>
Begrippen en Aanwijzingen Volgen (BAV)	Voorwerpen in het opgavenboek aanwijzen na mondelinge instructie.
Zinnen Herhalen (ZH)	Het nazeggen van een door de testleider uitgesproken zin.
Zinnen Formuleren (ZF)	Zinnen met aangegeven woorden vormen over aangeboden stimuli.
Woord Categorieën 2 (WC2-R/E/T*)	Aangeven welke woorden verwant zijn en het verband aangeven.
Actieve Woordenschat (AW)	Een ding, persoon of activiteit uit het opgavenboek benoemen.
Definities van Woorden (DW)	Een aangegeven woord omschrijven dat in een zin wordt gebruikt.
Tekstbegrip (TB)	Beantwoorden van vragen over een mondeling aangeboden tekst.
Semantische Relaties (SR)	Vragen over een zin beantwoorden door uit vier antwoordmogelijkheden de twee juiste te kiezen.
Zinnen Samenstellen (ZS)	Het vormen van twee semantisch en grammaticaal juiste zinnen met visueel en mondeling aangeboden woorden en groepen van woorden uit het opgavenboek.
Woord Associaties (WA)	Het noemen van woorden uit een aangeboden categorie binnen één minuut.
Pragmatieklijst	Het aangeven van de sociale vaardigheden van het kind op grond van informatie van ouders of leerkrachten.

Noot: R = Receptief; E = Expressief; T = Totaal

Zoals hierboven reeds vermeld, is de CELF-4<sup>NL</sup> ontwikkeld om een beeld te schetsen van zowel de algemene taalvaardigheid als van specifieke vaardigheden op het gebied van taal. Men kan de taalvaardigheid van een kind vergelijken met die van leeftijdsgenootjes door het gebruik van normscores. De CELF-4<sup>NL</sup> heeft twee sets normtabellen: gecombineerde normen voor Nederland en Vlaanderen en Nederlandse

normen. Wij maken vanzelfsprekend gebruik van de gecombineerde normen. Met deze tabellen kunnen we de ruwe scores van elke subtest omzetten in normscores en percentielscores. De normscores zijn gebaseerd op de leeftijd van het kind en lopen van 5;00 tot en met 15;00 jaar. Voor kinderen van 7;00 jaar en ouder zijn er normtabellen per jaar. Een percentielscore geeft aan hoe iemands score zich verhoudt tot de rest van zijn of haar leeftijdsgenoten. Er wordt aangegeven hoe groot het percentage leeftijdsgenoten is met een score gelijk aan of lager dan de aangegeven score. Ook leeftijdsequivalenten kunnen worden berekend. Hoewel ze nuttig lijken om de prestaties van een kind te kunnen vergelijken met die van kinderen met een andere leeftijd, moet toch rekening worden gehouden met een aantal beperkingen in het gebruik. Voor een uiteenzetting van een aantal belangrijke bezwaren tegen het gebruik van leeftijdsequivalenten verwijzen we naar Evers & Resing (2007). Voor nu volstaat het te vermelden dat leeftijdsequivalenten veel minder nauwkeurig zijn dan normscores of percentielscores en dat alleen deze laatste kunnen worden gehanteerd om de scores van een kind met die van andere kinderen te vergelijken. Normscores en percentielen zijn voorzien per subtest (gemiddelde = 10, standaardafwijking = 3) en per Index (normscore = 100, standaardafwijking = 15).

Het afnemen van slechts vier subtests resulteert in een Kernscore (KS). Dit is een maat voor de algemene taalvaardigheid. Naast de Kernscore kent de CELF-4<sup>NL</sup> een vijftal Indexscores; dit zijn samengestelde scores, gebaseerd op combinaties van met elkaar samenhangende subtests. Deze scores geven door hun samenstelling een beeld van de taalproblemen die bij een bepaald kind het meest op de voorgrond treden. De Receptieve Taal Index (RTI) is een maat voor het kunnen luisteren en auditief begrip. De Expressieve Taal Index (ETI) is een algemene maat voor de vaardigheid om zich door middel van taal uit te drukken. De Taalinhoud Index (TII) geeft een aanduiding van verschillende aspecten van de semantische ontwikkeling zoals kennis van woorden, het kunnen leggen van verbanden tussen woorden en het begrijpen van mondeling aangeboden informatie. De Taalvorm Index (TVI) is een algemene maat voor het begrijpen van zinnen, het kunnen vormen van zinnen met gegeven woorden, het zich kunnen herinneren van mondelinge aanwijzingen en het begrijpen van semantische relaties. Naast de hierboven beschreven Indexen, kan ook nog een Werkgeheugen Index (WGI) worden berekend; een maat voor aandacht, concentratie en het zich kunnen herinneren van de volgorde van figuren. Deze Index gebruiken we niet als uitkomstmaat in ons onderzoek.

In tabel 2 geven we een overzicht van de subtests op basis waarvan de Indexen berekend kunnen worden voor de verschillende leeftijdscategorieën. De kinderen in

onze onderzoeksgroep zijn tussen 10;02 en 12;10 jaar oud. De subtests die voor deze leeftijdscategorie belangrijk zijn om de Kernscore en Indexscores te berekenen, staan in vetjes.

Tabel 2. *Overzicht van de verschillende subtests voor de berekening van de Kernscore en Indexen (gebaseerd op Semel et al., 2010; p. 20).*

<i>INDEX</i>	<i>LEEFTIJD 5-8 JAAR</i>	<i>LEEFTIJD 9-12 JAAR</i>	<i>LEEFTIJD 13+</i>
KS	BAV WS ZH ZF	<b>BAV</b> <b>ZH</b> <b>ZF</b> <b>WC2-T</b>	ZH ZF WC2-T DW
RTI	BAV WC1/2-R ZB	<b>BAV</b> <b>WC2-R</b> <b>SR</b>	WC2-R SR
ETI	WS ZH ZF WC1/2-E AW	<b>ZH</b> <b>ZF</b> <b>WC2-E</b> AW (9 jaar) <b>DW (10-12 jaar)</b>	ZH ZF WC2-E DW
TII	BAV WC1/2-T AW TB	<b>BAV</b> <b>WC2-T</b> AW (9 jaar) <b>DW (10-12 jaar)</b> <b>TB</b>	WC2-T DW TB SR
TVI	WS ZH ZF ZB	<b>ZH</b> <b>ZF</b> <b>ZS</b>	ZH ZF ZS

Kort samengevat kan in het geval van een taalprobleem met de CELF-4<sup>NL</sup> worden uitgemaakt wat de aard van het probleem is (sterkte-zwakte analyse), wat de mogelijke onderliggende problemen zijn (bijvoorbeeld fonologisch bewustzijn) en op welke manier het taalprobleem de schoolprestaties van het kind beïnvloedt (met behulp van de beschikbare observatieschaal en pragmatieklijst).

Bij de constructie van de CELF-4<sup>NL</sup> is uitgegaan van vijf verschillende taaldomeinen; met name morfologie (woordvorming en gebruik van vervoegings- en verbuigingsregels), syntaxis (het samenvoegen van woorden tot zinnen), semantiek (betekenissen van woorden en zinnen), fonologie (de woordonderscheidende functie van klanken) en pragmatiek (gebruik en begrip van taal in sociale context). Deze

verschillende taaldomeinen kunnen ondergebracht worden onder drie noemers (Bloom & Lahey, 1978); taalvorm (fonologie, morfologie en syntaxis), taalinhoud (semantiek) en taalgebruik (pragmatiek). Daarnaast zijn er twee modaliteiten (Miller, 1981; Chapman, 1992) te onderscheiden die van belang zijn in het taalgedrag; het gaat met name om receptieve taal (taalbegrip en passieve woordenschat) en expressieve taal (taalproductie en actieve woordenschat).

Tot slot zijn er nog de algemene vaardigheden; met in het bijzonder de executieve functies. Executieve functies betreffen het vermogen om een doel te stellen, effectieve reacties te plannen, een gedrag uit te voeren en het eigen gedrag waar te nemen voor wat betreft doelmatigheid, effectiviteit en accuratesse (Barkley, 1997). Executieve functies zijn van belang om iets met taal te kunnen doen. De CELF-4<sup>NL</sup> meet echter niet direct het effect van executieve functies op taalprestaties.

Het werkgeheugen valt volgens sommige onderzoekers eveneens onder de executieve functies (Barkley, 1997). Het werkgeheugen stuurt de tijdelijke opslag van binnenkomende informatie. Volgens Baddeley (1995, 2000) bestaat het werkgeheugen uit vier componenten: een fonologische lus die auditieve informatie opslaat (klanken en gesproken woorden), een visuospatieel kladblok voor de opslag van visuele informatie (beelden bijvoorbeeld), een centraal uitvoeringsorgaan dat bovengeschild is aan de fonologische lus en het visuospatieel kladblok en een episodische buffer om multimodale codes op te slaan. Prestaties op taaltests hangen samen met de fonologische lus en het centrale uitvoeringsorgaan. Aspecten van het visuospatieel kladblok worden gemeten aan de hand van de subtest Serieel Benoemen. Deze subtest werd echter niet afgenomen in onze testbatterij. Het werkgeheugen wordt eveneens aangesproken bij de subtest Cijfers Herhalen.

In tabel 3 wordt aangegeven hoe de verschillende subtests van de CELF-4<sup>NL</sup> aansluiten bij de verschillende taalmodaliteiten en -aspecten.

Tabel 3. *Overzicht van de verschillende subtests en hun relatie met de taalmodaliteiten en -aspecten (gebaseerd op Semel et al., 2010; p. 24).*

	<i>RECEPTIEF</i>	<i>EXPRESSIEF</i>
<i>INHOUD</i>	BAV WC-R SR	ZF DW TB WC-E WA
<i>VORM</i>	ZB SR	ZH ZF ZS

	<i>RECEPTIEF</i>	<i>EXPRESSIEF</i>
<i>GEBRUIK</i>	Pragmatieklijst Observatieschaal	

De betrouwbaarheid van de CELF-4<sup>NL</sup> werd onderzocht aan de hand van de interne consistentie, de test-hertestbetrouwbaarheid en de interbeoordelaarsbetrouwbaarheid. Uit de resultaten blijkt een voldoende betrouwbaarheid van de subtests. De betrouwbaarheid van de Indexscores kan zelfs zeer bevredigend genoemd worden, en vooral de Kernscore heeft goede betrouwbaarheidswaarden. Geconcludeerd mag worden dat de CELF-4<sup>NL</sup> voor de beoordeling van de taalvaardigheid een betrouwbaar instrument is.

De begripsvaliditeit van de CELF-4<sup>NL</sup> werd onderzocht door de onderlinge samenhang van de subtests te analyseren, door de samenhang met leeftijd na te gaan en door de samenhang te bepalen met andere instrumenten voor het meten van taalvaardigheid. De resultaten wijzen op een bevredigende begripsvaliditeit.

De criteriumvaliditeit is onderzocht door de verschillen te bepalen tussen kinderen uit etnisch-culturele minderheidsgroepen en kinderen van wie de thuistaal Nederlands is, en die tussen kinderen met en zonder taalproblemen. De resultaten leveren een positieve bijdrage aan de criteriumvaliditeit.

Men kan spreken van een valide instrument. Er is een duidelijke samenhang tussen scores op de CELF-4<sup>NL</sup> en taalvaardigheid.

#### 2.2.1.2. *Peabody Picture Vocabulary Test 3 – Nederlandse vertaling (PPVT-3<sup>NL</sup>)*

Omdat de CELF-4<sup>NL</sup> geen subtest receptieve woordenschat bevat, werd de PPVT-3<sup>NL</sup> (Dunn et al., 2005) als aanvullende test opgenomen in onze testbatterij. De PPVT-3<sup>NL</sup> is een individueel af te nemen genormeerde meerkeuzetoets voor kinderen vanaf 2;03 jaar. De normering loopt door tot en met 90 jaar. De test omvat 204 testplaten met telkens vier afbeeldingen verdeeld in 17 sets van 12 items. Bedoeling is dat de proefpersoon de juiste afbeelding kiest bij mondeling aangeboden woorden; één van de vier afbeeldingen past namelijk het best bij de aangeboden stimuluswoorden. Dit kan door het nummer van de afbeelding te noemen of de juiste afbeelding aan te wijzen. Hiervoor krijgt de proefpersoon alle tijd; de test verloopt zonder tijdslimieten. De afnametijd varieert met de leeftijd en persoonlijkheid van de proefpersoon, maar is zelden langer dan 12 minuten (meestal korter). Elke set wordt in zijn geheel

afgenomen, en dit altijd in de aangegeven volgorde. Op basis van de leeftijd van de proefpersoon wordt de instapset bepaald; de startset is daarbij de set waarbij de proefpersoon maximaal vier fouten maakt. Op basis van het aantal fouten wordt eveneens bepaald wanneer moet worden afgebroken, d.i. als de proefpersoon negen fouten of meer heeft gemaakt. De test wordt dus zelden helemaal afgenomen. Het aantal items dat een proefpersoon goed heeft gedaan resulteert in een ruwe score. Deze score moet worden omgezet in een standaardscore om een vergelijking te kunnen maken met de score van leeftijdsgenoten. Men noemt deze score het woordbegripsquotiënt. De standaardscores zijn normaal verdeeld met een gemiddelde van 100. Voor kinderen van 6;00 tot en met 14;11 jaar worden deze scores gegeven per drie maanden. Woordbegripsquotiënten kunnen op hun beurt worden vertaald in percentielen. De PPVT-3<sup>NL</sup> meet – zoals hierboven reeds aangegeven - het begrip van gesproken woorden, een belangrijk domein van de taalontwikkeling. De kennis van een woord kan gezien worden als een glijdende schaal, lopend van een vage herkenning van het woord tot een vrij volledig begrip van het woord. De PPVT-3<sup>NL</sup> meet de doelwoorden op diverse begripsniveaus. Het verschil zit hem in de context van de afleiders, en hoever die in betekenis van het doelwoord verwijderd zijn. De modaliteit speelt ook een rol bij het begrijpen van een woord. In deze test is deze zowel auditief als beeldend-visueel. De proefpersoon hoort het woord en er worden afbeeldingen getoond om de betekenis van het woord duidelijk te maken. Men kan dus nooit zeggen dat een proefpersoon een woord wel of niet begrijpt. Men kan louter aangeven dat een proefpersoon een woord wel of niet begrijpt binnen een bepaalde context en modaliteit. De PPVT-3<sup>NL</sup> is een zeer betrouwbaar en valide instrument. Door zijn groot leeftijdsbereik en door het feit dat de proefpersoon niet zelf hoeft te spreken, is de test geschikt voor een grote diversiteit aan groepen.

### 2.2.2. Onderzoek sociale vaardigheden

In ons onderzoek werden tevens twee oudervragenlijsten afgenomen. We beschrijven deze in wat volgt even kort.

#### 2.2.2.1. *Pragmatieklijst*

De pragmatieklijst werd hierboven reeds kort aangehaald. Het doel van deze lijst is het in kaart brengen van pragmatische problemen die een negatieve invloed kunnen hebben op de communicatie, en een beeld te verkrijgen van de pragmatische

vaardigheden van een kind in verschillende sociale contexten. Het is van groot belang taal goed te gebruiken, non-verbale communicatie goed te interpreteren en in sociale situaties adequaat te handelen en te reageren. Vragen zijn gegroepeerd naar omgangsvormen en gespreksvaardigheden, vragen om, geven van en reageren op informatie en non-verbale communicatie. Ouders scoren kenmerken met altijd, vaak, soms of nooit.

#### 2.2.2.2. *Social Responsiveness Scale (SRS)*

Aanhoudende tekortkomingen in wederkerig sociaal gedrag zijn te beschouwen als een *conditio sine qua non* voor alle autismespectrumafwijkingen. In welke mate kan een kind emotioneel passende sociale interacties met anderen aangaan op basis van beurt nemen? Kan het kind de emotionele en interpersoonlijke signalen van anderen herkennen, deze adequaat interpreteren en beantwoorden? Is het zich bewust van andermans perceptie van of reactie op het eigen gedrag? Is het überhaupt in staat emotioneel contact aan te gaan?

De SRS (Constantino et al., 2011) is een uit 65 items bestaande vragenlijst die gericht is op de verschillende dimensies van interpersoonlijk gedrag, communicatie en repetitief/stereotiep gedrag; kenmerkend voor autismespectrumstoornissen. Deze responschaal heeft een hoge sensitiviteit en betrouwbaarheid voor een breed spectrum van gradaties van ernst van autismespectrumsymptomen. Het instrument kan gebruikt worden om de diagnose van autismespectrumstoornis kracht bij te zetten, maar ook voor het bepalen van subthreshold autistische symptomatologie. De sociale beperkingen die optreden in het kader van autismespectrumstoornissen vormen van nature immers een continuüm. Met de SRS kan worden bepaald welke positie individuen innemen binnen het gehele spectrum. De vragen zijn gericht op het gedrag van kinderen en adolescenten zonder verstandelijke beperking van 4;00 tot en met 17;00 jaar. Alle items kunnen in 15 tot 20 minuten worden afgenomen. De lijst kan worden ingevuld door een verzorger die op de hoogte is van het actuele gedragspatroon van het kind en zijn/haar ontwikkelingsgeschiedenis. In ons onderzoek werd de lijst ingevuld door een ouder van het kind. Omdat de nauwkeurigheid van de testresultaten afneemt naarmate meer items onbeantwoord blijven (er kan geen zinvolle score worden berekend als 16 of meer antwoorden ontbreken), werden ouders aangespoord tot volledig invullen. Waar scores ontbraken, werden mediane waarden voor de items ingevuld bij scoring; dit naar de richtlijnen zoals beschreven in de handleiding. Bij de interpretatie van de scores staat de totaalscore centraal. Deze geeft een indicatie van de ernst van sociale tekortkomingen in het autismespectrum. Omwille

van de klinische interpreteerbaarheid - wij hebben namelijk niet de bedoeling een diagnose van autismespectrumstoornis te stellen, maar louter de mate van sociale responsiviteit van onze subjecten in kaart te brengen -, zullen wij standaardscores gebruiken in onze analyses.

### 2.2.3. Beeldvormingsonderzoek

Omdat het buiten het bestek van onze opleiding tot logopedist/audioloog valt, bespreken we de methodologie van het beeldvormingsonderzoek minder uitgebreid. We beschrijven achtereenvolgens welke scans er werden afgenomen en hoe we onze participanten hebben voorbereid op het beeldvormingsonderzoek. Omdat we zelf geen DTI-tractografieën hebben uitgevoerd en deze data rechtstreeks verkregen via onze copromotor, zullen we niet verder ingaan op de verwerking van de beeldvorming.

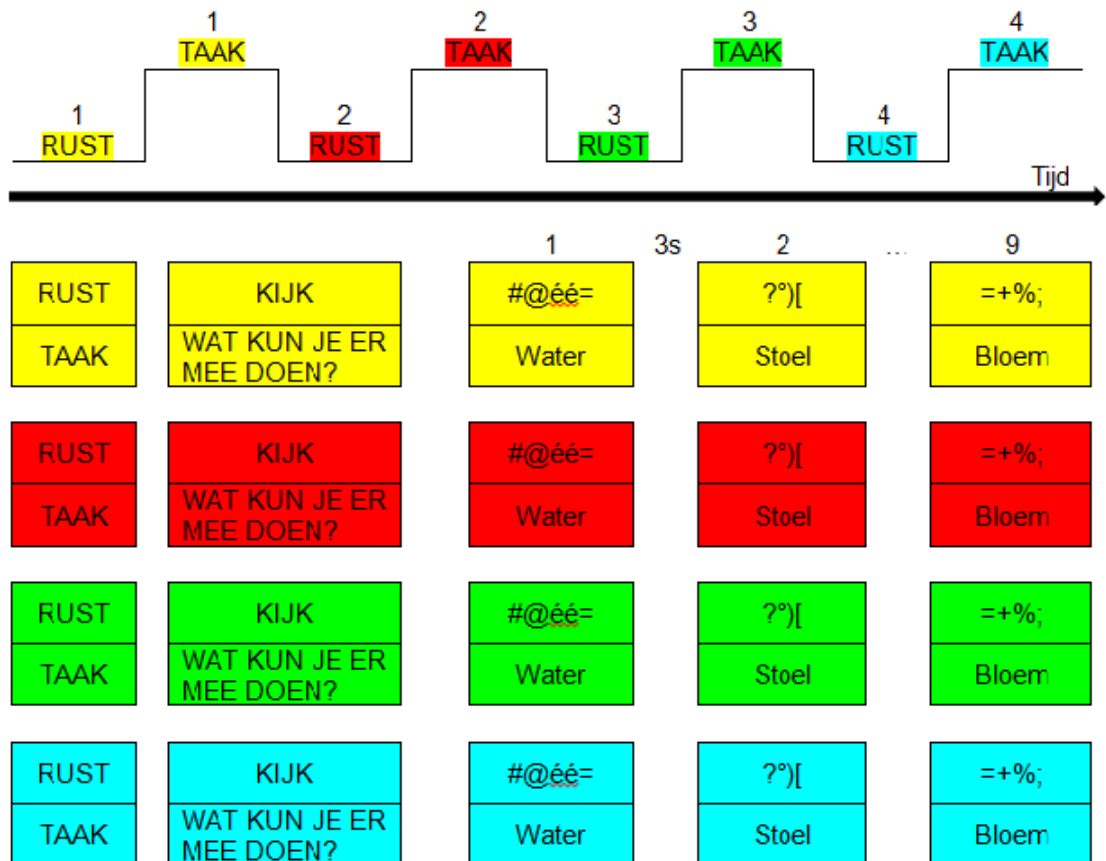
#### 2.2.3.1. *Overzicht afgenomen scans*

Er werd gescand met een 3T-systeem van Philips. Het onderzoek duurde ongeveer 50 minuten per participant. Achtereenvolgens werden volgende scans uitgevoerd (volgens protocol):

- Een Smartbrain en Revscan om de patiënt te lokaliseren in het uitwendig magnetisch veld.
- Een T2-gewogen beeld om eventuele aanwezigheid van morfologische afwijkingen na te gaan.
- Een DTI-scan om de witte stofbanen te visualiseren. De graad van anisotrope diffusie (ellipsoïde) werd hierbij bepaald in 60 richtingen.
- Een Resting State fMRI scan om de fysiologische activiteit van de hersenen “in rust” in kaart te brengen.
- Een Actieve fMRI scan met taaltaak om die hersenen gebieden in kaart te brengen die actief zijn bij de verwerking van talige informatie. Er werd gebruik gemaakt van een blokparadigma met afwisselend activatieblokken en rustblokken (figuur 14). Elk blok bestond uit negen woorden (activatieblokken met om de drie seconden een talige stimulus – een zelfstandig naamwoord waarvan de proefpersonen moesten bedenken wat ze ermee zouden kunnen doen) of nonsenstekens (rustblokken met niet-talige stimuli waarnaar louter gekeken moest worden). Elk blok kwam vier keer aan bod. Als proefpersonen een talige taak uitvoeren, worden andere



hersengebieden geactiveerd dan wanneer proefpersonen een niet-talige taak uitvoeren. Er wordt een vergelijking gemaakt tussen beide condities. In ons onderzoek werd een werkwoordgeneratietaakje/woordvindingstaakje gebruikt om de activiteit in zowel het gebied van Broca als het gebied van Wernicke in de taaldominante hemisfeer te visualiseren. Bewegingsartefacten werden geminimaliseerd door een bepaalde drempelwaarde in te stellen. Activatie beneden deze drempelwaarde werd niet weergegeven.



Figuur 14. Actieve fMRI met werkwoordgeneratietaakje (blokparadigma).

- Een T1-gewogen MPRAGE-scan die onderliggende anatomische structuren zichtbaar maakt en de oriëntatie bij DTI-tractografie bevordert.

#### 2.2.3.2. Voorbereiding op het beeldvormend onderzoek

Onze deelnemers en ook hun ouders werden grondig voorbereid op het beeldvormingsonderzoek. Deze voorbereiding bestond uit vier delen.

Ten eerste kreeg het kind in eenvoudige taal uitleg over het onderzoek, waaraan het zich moest verwachten, wat wij van het kind verwachtten en wat de verschillende

stappen waren (scanprocedure): zo werden ze gewezen op het harde geluid dat de scanner produceert en dat ze daarvoor oordopjes zouden krijgen, dat ze in een smalle tunnel zouden worden geschoven op een bedje en dat ze daar heel stil zouden moeten blijven liggen om foto's te kunnen maken van hun hersenen, dat ze voor het grootste aandeel van de tijd naar een zelfgekozen film mochten kijken, met uitzondering van twee scans: één scan waarbij ze helemaal niets moesten doen (Resting state fMRI), de ogen sluiten en aan niets denken zonder te slapen (hun film zou dan even worden gepauzeerd); en een andere scan waarbij ze een taalkaakje moesten uitvoeren (actieve fMRI). Kinderen werden ook gerustgesteld: mama of papa mocht in de scannerruimte aanwezig blijven (indien er ook bij hen geen contra-indicaties konden worden vastgesteld), kinderen kregen een alarmbelletje waarop ze konden drukken wanneer nodig en de onderzoekers communiceerden via intercom met het kind tijdens korte pauzes tussen de verschillende scans om te vragen hoe het ging, om positief te bekrachtigen en informatie te verstrekken betreffende de duur van de afzonderlijke scans. Er werd ook een instructiefilmpje getoond.

Ten tweede werd de MR-screeningslijst van het UZ Leuven ingevuld. Deze lijst garandeert de veiligheid van de deelnemers door het overlopen van contra-indicaties voor MR.

Ten derde werd aan de hand van de Oldfield handedness questionnaire de handvoorkeur van het kind bepaald (Oldfield, 1971).

Ten slotte werd het taalkaakje inge oefend. Het was hierbij belangrijk dat de proefpersoon de woorden niet uitsprak, maar louter een mentale voorstelling maakte. Dit om artefacten door hoofdbewegingen tegen te gaan.

### **2.3. Statistische verwerking**

Omdat we onze onderzoeksgroepen hebben gematcht voor een aantal variabelen, zullen we voor onze gegevensverwerking gebruik maken van gepaarde toetsen.

Onze onderzoeksgroep is niet van die grootte dat we kunnen garanderen dat aan assumpties van normaal verdeelde scores en homoscedasticiteit (gelijke varianties in beide groepen) is voldaan. We zullen dan ook middels statistische tests nagaan of deze assumpties al dan niet geschonden zijn vooraleer willekeurig een bepaalde statistische test te kiezen voor een bepaalde analyse. We gebruiken de Kolmogorov-Smirnov test om de assumptie van normaliteit te checken en de test van Levene om na te gaan of de assumptie van homoscedasticiteit opgaat. Waar niet aan de assumpties voldaan is, zullen we beroep doen op niet-parametrische statistische tests om

verschillen in groepsgemiddeldes in kaart te brengen. Deze tests maken minder restrictieve assumpties over de verdeling van de data waarop ze kunnen worden gebruikt. Ze werken volgens het principe van data-ordering. We zullen gebruik maken van de niet-parametrische Mann-Whitney toets (Mann en Whitney, 1947). Waar de assumpties wel kunnen worden aangenomen, gebruiken we de gepaarde t-toets.

Ook om correlaties te berekenen baseren we ons op de rangnummers van de data in plaats van op de data zelf. We gebruiken een verdelingsvrije maat voor correlatie: de Spearman rangcorrelatiecoëfficiënt of kortweg Spearman  $\rho$  (rho). Dit is het equivalent van de Pearson correlatiecoëfficiënt.

Statistische analyses werden uitgevoerd in SPSS, versie 17.0. P-waarden onder 0,05 beschouwen we als significant. We streven zodoende een betrouwbaarheidsinterval van 95% na.

We trachten een antwoord te formuleren op onderstaande vragen:

- Verschilt de taalvaardigheid van kinderen met rolandische epilepsie significant van die van gezonde controlekinderen; d.i. zijn kinderen met rolandische epilepsie minder taalvaardig?
- Zijn er bijkomend significante verschillen op sociaal-communicatief vlak?
- Verschillen beide groepen significant betreffende fractionele anisotropiewaarde, vrije diffusie en lengte van de SLF; d.i. treffen we een lagere maat van fractionele anisotropie (en dus hogere maat van vrije diffusie) en een kortere tractlengte van de SLF aan bij kinderen met rolandische epilepsie?
- Verschilt de FA-/ADC-waarde en tractlengte significant tussen linker- en rechterhemisfeer, en dit zowel bij kinderen met rolandische epilepsie als bij gezonde controlekinderen; d.i. is er sprake van taaldominantie?
- Is er een verband tussen de verschillende beeldvorminggerelateerde parameters van de SLF en taalvaardigheid; d.i. resulteren een hogere FA-waarde (en dus lagere ADC-waarde) en een langere tractlengte in betere scores op talige testen?

We berekenen hiertoe het gemiddelde verschil in percentielscore tussen kinderen met rolandische epilepsie en gezonde controlekinderen voor alle taaltests alsook voor de oudervragenlijsten omtrent sociale vaardigheden. Ook het verschil in gemiddelde FA-waarde, ADC-waarde en tractlengte wordt berekend. Tot slot gaan we per deelnemersgroep het verband na tussen de verschillende beeldvorminggerelateerde parameters en scores op de talige testen, alsook het verschil in deze parameters naargelang de hemisfeer.

### 3. RESULTATEN

In dit hoofdstuk bespreken we de resultaten van ons onderzoek en trachten we een antwoord te formuleren op onze verschillende onderzoeksvragen.

We beginnen met een bespreking van de demografische karakteristieken van onze onderzoeksgroep. Vervolgens bespreken we de resultaten van de talige testing, de sociale vragenlijsten en het beeldvormingsonderzoek. Besluiten doen we met een bespreking van de gevonden correlaties tussen taalscores en beeldvormingswaarden.

#### 3.1. Demografische gegevens onderzoeksgroep

##### 3.1.1. Groep rolandische epilepsie

Vijf kinderen met rolandische epilepsie werden geïnccludeerd in onze studie: vier jongens (80%) en één meisje (20%). De gemiddelde leeftijd van deze kinderen was 140,2 (SD 11,61) maanden (11,68 jaar) op het moment van de testing. Twee kinderen (40%) waren linkshandig, twee (40%) kinderen waren rechtshandig en één kind (20%) was ambidexter. De meerderheid van de kinderen (80%) maakte een eerste aanval door op achtjarige leeftijd. Één kind (20%) was vijf jaar oud bij de eerste aanval. Gemiddeld waren de kinderen 88,8 (SD 16,10) maanden (7,4 jaar) oud wanneer ze hun eerste aanval doormaakten. Alle kinderen (100%) werden op het moment van de testing behandeld met anti-epileptische medicatie. Op één kind (20%) na, zijn alle kinderen (80%) aanvalsvrij onder medicatie. De meerderheid (80%) van de kinderen met rolandische epilepsie heeft nooit eerder logopedische therapie gehad. Het enige meisje (20%) uit de groep gaat wel naar een logopedist. Concentratieproblemen worden vermeld als belangrijke comorbiditeit bij alle mannelijke deelnemers. Bij onze enige vrouwelijke participant wordt een werkhypothese van autismespectrumstoornis gesteld.

Tabel 4 geeft een overzichtelijke samenvatting van de groep kinderen met rolandische epilepsie.

Tabel 4. *Overzicht van de participanten met rolandische epilepsie.*

<i>SUBJECT</i>	<i>EERSTE AANVAL</i>	<i>MEDICATIE</i>	<i>LOGO</i>	<i>COMORBIDITEIT</i>
BECTS 1	8 jaar	niet aanvalsvrij	Neen	Concentratieproblemen
BECTS 2	8 jaar	Depakine	Neen	Concentratieproblemen
BECTS 3	8 jaar	Tegretol	Neen	Concentratieproblemen
BECTS 4	8 jaar	Tegretol	Neen	Concentratieproblemen
BECTS 5	5 jaar	Ospolot	Ja	Autisme?

### 3.1.2. Gezonde controlekinderen

Een gematchte gezonde controlegroep bestond eveneens uit vijf kinderen: vier jongens (80%) en één meisje (20%). Deze kinderen waren gemiddeld 140 (SD 12,79) maanden (11,67 jaar) oud op het moment van de testing. Alle kinderen (100%) waren rechtshandig. Er kon niet gematcht worden voor handvoorkeur.

Tabel 5 geeft een overzicht van de volledige onderzoeksgroep.

Tabel 5. *Overzicht van alle participanten.*

<i>SUBJECT</i>	<i>LEEFTIJD (JAAR)</i>	<i>GESLACHT</i>	<i>HANDVOORKEUR</i>
BECTS 1	11;01	M	L
BECTS 2	12;05	M	A
BECTS 3	10;04	M	R
BECTS 4	12;08	M	R
BECTS 5	11,11	V	L
Controle 1	11;01	M	R
Controle 2	12;05	M	R
Controle 3	10;02	M	R
Controle 4	12;10	M	R
Controle 5	11;10	V	R

### 3.2. Taalonderzoek

Vergeleken met de controlegroep, liggen de gemiddelde percentielscores op de Kern- en Indexscores van de CELF-4<sup>NL</sup> lager in de groep van kinderen met rolandische epilepsie. Dit resultaat is enkel significant voor de Taalinhoud Index ( $p = 0,008$ ). Kinderen met rolandische epilepsie scoren gemiddeld 45,5 percentielscores lager dan de controlegroep. Dit zijn ongeveer drie standaardafwijkingen (de Indexen hebben een gemiddelde van 100 en een standaarddeviatie van 15). Niet alle subtests dragen bij tot

deze significant lagere Indexscore. Enkel de subtest Begrippen en Aanwijzingen Volgen levert een significante contributie ( $p = 0,003$ ). Het gemiddelde verschil in percentielscore tussen kinderen met rolandische epilepsie en gezonde controlekinderen bedraagt hier 62,2. Woordcategorieën Totaal ( $p = 0,177$ ), Definities van Woorden ( $p = 0,204$ ) en Tekstbegrip ( $p = 0,875$ ) leveren geen significante bijdrage, hoewel ook op deze subtests lager wordt gescoord door kinderen met rolandische epilepsie vergeleken met gezonde controlekinderen.

Wat betreft de andere Indexscores, is er slechts een trend tot significantie. P-waarden variëren van 0,063 tot 0,098.

Op de Receptieve Taal Index scoren kinderen met rolandische epilepsie gemiddeld 46,22 percentielscores lager. Dit zijn eveneens ongeveer drie standaardafwijkingen. Dit resultaat is niet significant ( $p = 0,063$ ), hoewel - zoals hierboven reeds aangegeven - de gemiddelde percentielscore voor de subtest Begrippen en Aanwijzingen Volgen significant lager ligt bij kinderen met rolandische epilepsie en de subtest Semantische Relaties een trend tot significant lagere scores laat zien ( $p = 0,063$ ). Ook voor Woordcategorieën (2) Receptief scoren epilepsiesubjecten lager dan gezonde matches, echter niet significant ( $p = 0,685$ ).

Voor de Expressieve Taal Index en Taalvorm Index scoren de kinderen met rolandische epilepsie gemiddeld 36,38 respectievelijk 37,5 percentielscores lager. Dit zijn in beide gevallen iets meer dan twee standaardafwijkingen. Deze scores zijn echter niet significant lager ( $p = 0,084$  voor de ETI en  $p = 0,098$  voor de TVI). Hoewel kinderen met rolandische epilepsie voor alle subtests, op basis waarvan deze Indexscores worden samengesteld, lager scoren dan de gezonde controlekinderen, worden bijna geen significante resultaten gevonden. Voor de subtest Zinnen Herhalen is het verschil in gemiddelde score tussen beide groepen heel klein. Op de subtest Woordcategorieën (2) Expressief scoren kinderen met rolandische epilepsie wel significant lager dan de gezonde controlegroep ( $p = 0,045$ ); het gemiddeld verschil in percentielscore bedraagt 41,8. Voor de subtest Zinnen Formuleren is een trend tot significantie zichtbaar ( $p = 0,063$ ).

Vergeleken met gezonde controlekinderen, presenteren onze kinderen met rolandische epilepsie zich dus met significant lagere scores op subtests die het taaldomein van de semantiek ofwel taalinhoud meten: In de receptieve taalmodaliteit voor de subtest Begrippen en Aanwijzingen Volgen en in de expressieve taalmodaliteit voor de subtest Woordcategorieën (2) Expressief. Een trend tot significantie is er voor de subtest Semantische Relaties voor receptieve taalinhoud en voor Zinnen Formuleren voor expressieve taalinhoud.

Vergeleken met de controlegroep, ligt de percentielscore voor de PPVT-3<sup>NL</sup> gemiddeld 20,4 punten lager in de groep kinderen met rolandische epilepsie. Dit resultaat is niet significant ( $p = 0,188$ ).

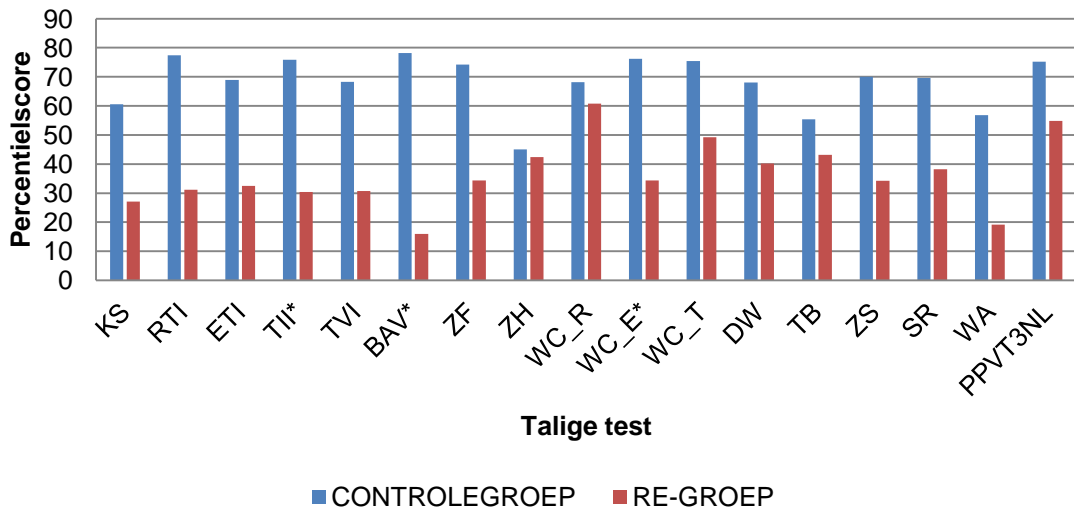
Tabel 6 geeft een overzicht van de gemiddelde percentielscores voor de verschillende talige tests. Overschrijdingskansen worden eveneens weergegeven. Figuur 15 geeft een grafische voorstelling van deze scores. De subtests die significant verschillen voor beide groepen, worden aangeduid met een asterisk (\*).

Tabel 6. Gemiddelde percentielscores op de talige tests voor beide groepen en overschrijdingswaarden.

TALIGE TESTS	RE-GROEP Gemiddelde (SD)	CONTROLEGROEP Gemiddelde (SD)	P-WAARDE*
KS	27,08 (11,08)	60,52 (35,68)	0,157
RTI°	31,14 (3,96)	77,36 (15,24)	0,063
ETI	32,52 (17,51)	68,90 (23,18)	0,084
<b>TII</b>	<b>30,42 (14,48)</b>	<b>75,92 (18,31)</b>	<b>0,008</b>
TVI	30,74 (21,76)	68,24 (19,79)	0,098
<b>BAV</b>	<b>16,00 (9,11)</b>	<b>78,20 (17,08)</b>	<b>0,003</b>
ZF	34,40 (21,70)	74,20 (16,12)	0,067
ZH°	42,40 (11,24)	45,00 (14,47)	0,750
WC_R	60,80 (17,80)	68,20 (24,08)	0,685
<b>WC_E</b>	<b>34,40 (21,70)</b>	<b>76,20 (20,56)</b>	<b>0,045</b>
WC_T	49,20 (23,90)	75,40 (19,71)	0,177
DW	40,20 (25,96)	68,00 (25,70)	0,204
TB°	43,20 (17,77)	55,40 (37,74)	0,875
ZS	34,20 (32,58)	70,00 (25,03)	0,121
SR°	38,20 (18,86)	69,60 (9,58)	0,063
WA°	19,20 (17,85)	56,80 (36,44)	0,125
PPVT-3 <sup>NL</sup> °	54,80 (25,15)	75,20 (9,47)	0,188

\*overschrijdingsgrens  $\alpha = 0,05$  (95% betrouwbaarheidsinterval)

°niet-parametrisch



Figuur 15. Grafische weergave van de gemiddelde talige scores in beide onderzoeksgroepen.

### 3.3. Sociale vragenlijsten

Hoewel kinderen met rolandische epilepsie gemiddeld een lagere ruwe score behalen op de Pragmatieklijst, verschilt deze niet significant van de score van de controlekinderen ( $p = 0,320$ ). De pragmatische vaardigheden van kinderen met rolandische epilepsie lijken niet verschillend te zijn van die van gezonde controlekinderen.

Er zijn eveneens geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen voor wat betreft de gemiddelde standaardscore op de Social Responsiveness Scale. Kinderen met rolandische epilepsie scoren gemiddeld hoger op deze schaal, in vergelijking met gematchte controlekinderen. Hoe hoger de standaardscore, hoe meer tekortkomingen in sociale responsiviteit. Controlekinderen presenteren zich aldus met een hogere mate van sociale responsiviteit, zij het niet significant verschillend van kinderen met rolandische epilepsie. Het dient te worden opgemerkt dat de gemiddelde score van de kinderen met rolandische epilepsie ook nog binnen het normale bereik valt; een normale mate van sociale responsiviteit.

Tabel 7 geeft de resultaten weer voor de sociale vragenlijsten. Voor de pragmatieklijst worden gemiddelde ruwe scores gerapporteerd. Wat betreft de Social Responsiveness Scale worden gemiddelde standaardscores gerapporteerd. Bijbehorende p-waarden staan eveneens in de tabel. In figuur 16 worden deze resultaten grafisch voorgesteld.

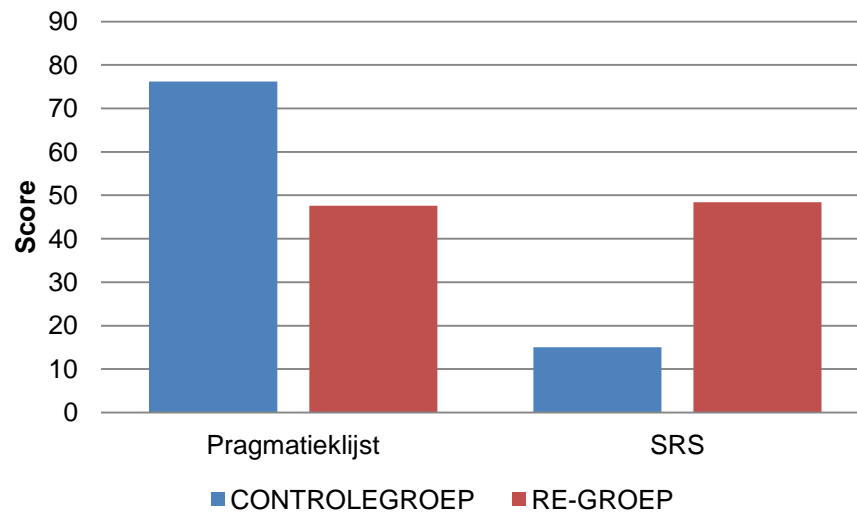
Tabel 7. Gemiddelde scores op de sociale vragenlijsten voor beide groepen en overschrijdingswaarden.

VRAGENLIJST	RE-GROEP Gemiddelde (SD)	CONTROLEGROEP Gemiddelde (SD)	P-WAARDE*
Pragmatieklijst°	47,60 (46,95)	76,20 (20,09)	0,320
SRS	48,40 (32,29)	15,00 (11,11)	0,134

\*overschrijdingsgrens  $\alpha = 0,05$  (95% betrouwbaarheidsinterval)

°ruwe score





Figuur 16. Grafische voorstelling van de gemiddelde scores op de sociale vragenlijsten.

### 3.4. Beeldvormingsonderzoek

Onze gegevens tonen geen significante verschillen tussen de gemiddelde FA-/ADC-waarden van de SLF in de taaldominante hemisfeer bij kinderen met rolandische epilepsie ( $p = 0,813$ ) en gezonde controlekinderen ( $p = 0,932$ ).

De SLF in de taaldominante hemisfeer van gezonde controlekinderen lijkt gemiddeld wel iets langer te zijn dan die van kinderen uit de controlegroep. Er is een gemiddeld verschil van 5,3291 mm. Met een kleinere overschrijdingskans van 0,374 moeten we vaststellen dat dit verschil niet significant is.

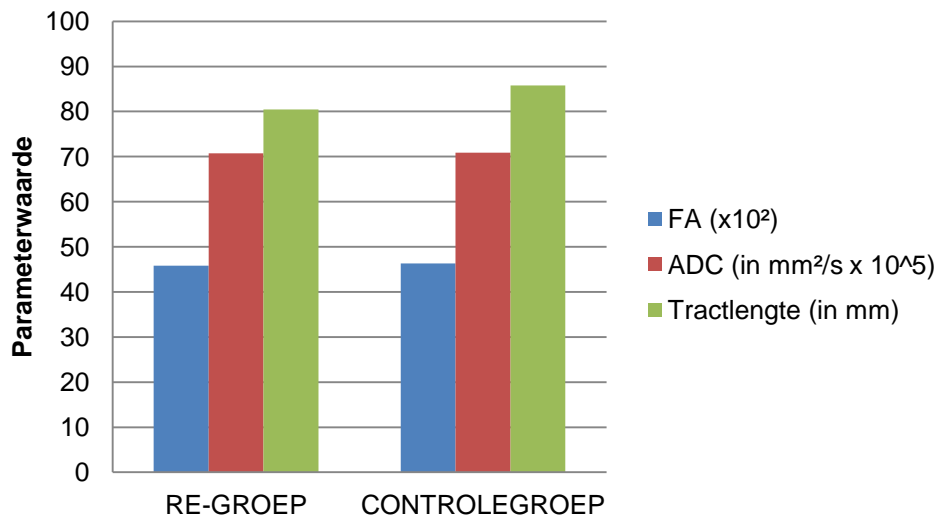
Tabel 8 toont de resultaten voor de drie beeldvormingsgerelateerde parameters van de SLF. Overschrijdingskansen worden eveneens getoond. Figuur 17 toont de resultaten.

Tabel 8. Gemiddelde waarden voor de beeldvormingsgerelateerde parameters en overschrijdingswaarden.

PARAMETER SLF	RE-GROEP Gemiddelde (SD)	CONTROLEGROEP Gemiddelde (SD)	P-WAARDE*
FA°	0,4580 (0,0183)	0,4630 (0,0128)	0,813
ADC	0,0007 (0,0000)	0,0007 (0,0000)	0,932
Tractlengte	80,4437 (9,2192)	85,7728 (3,6252)	0,374

\*overschrijdingsgrens  $\alpha = 0,05$  (95% betrouwbaarheidsinterval)

°niet-parametrisch



Figuur 17. Grafische voorstelling van de gemiddelde waarden voor de beeldvormingsgerelateerde parameters.

In de controlegroep liggen de gemiddelde waarden voor FA en lengte van de SLF in de linker hemisfeer significant hoger dan in de rechter hemisfeer. We kunnen besluiten dat gezonde controlekinderen een linker hemisferische dominantie vertonen voor talige verwerking.

Kinderen met rolandische epilepsie presenteren zich in vergelijking met de rechter hemisfeer ook met een gemiddeld hogere FA-waarde en langere SLF in de linker hemisfeer. De verschillen zijn echter niet significant. Kinderen met rolandische epilepsie lijken een minder uitgesproken linker hemisferische dominantie voor taal te hebben.

Tabel 9 toont de gemiddelde waarden van de drie verschillende onderzochte beeldvormingsgerelateerde parameters voor de SLF in de linker- versus rechter hemisfeer, en dit zowel voor de groep kinderen met rolandische epilepsie als voor de groep gezonde controlekinderen. Figuur 18 geeft een grafisch overzicht. Significante groepsverschillen werden gemarkeerd met een asterisk (\*).

Tabel 9. Interhemisferische verschillen voor de verschillende beeldvormingsgerelateerde parameters.

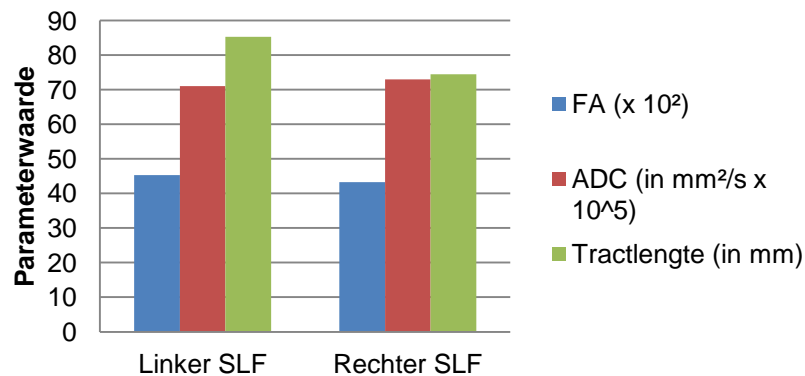
RE-GROEP			
	LINKER SLF Gemiddelde (SD)	RECHTER SLF Gemiddelde (SD)	P-waarde*
FA-waarde <sup>o</sup>	0,4535 (0,0095)	0,4331 (0,0171)	0,625
ADC-waarde	0,0007 (0,0000)	0,0007 (0,0000)	0,051
Tractlengte	85,2651 (4,2048)	74,4990 (2,8732)	0,146

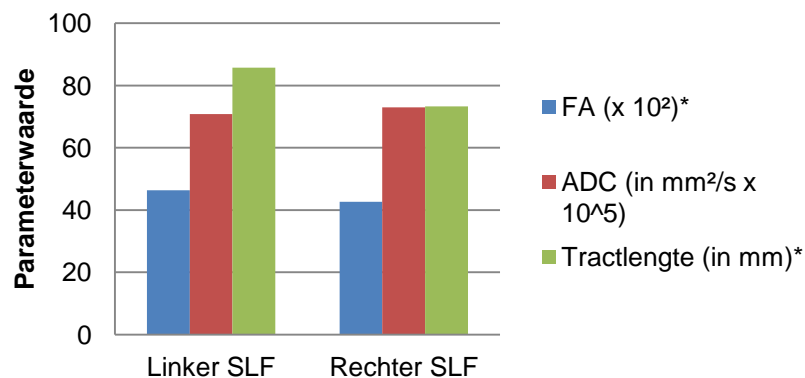
CONTROLEGROEP			
	LINKER SLF Gemiddelde (SD)	RECHTER SLF Gemiddelde (SD)	P-waarde*
FA-waarde	0,4630 (0,0057)	0,4266 (0,0080)	0,006
ADC-waarde	0,0007 (0,0000)	0,0007 (0,0000)	0,054
Tractlengte	85,7728 (1,6212)	73,2477 (3,5444)	0,030

\*overschrijdingsgrens  $\alpha = 0,05$  (95% betrouwbaarheidsinterval)<sup>o</sup>niet-parametrisch

## Groep Rolandische Epilepsie



## Controlegroep



Figuur 18. Grafische voorstelling van de gemiddelde interhemisferische verschillen voor de beeldvormingsgerelateerde parameters van de SLF.

### 3.5. Taal en beeldvorming

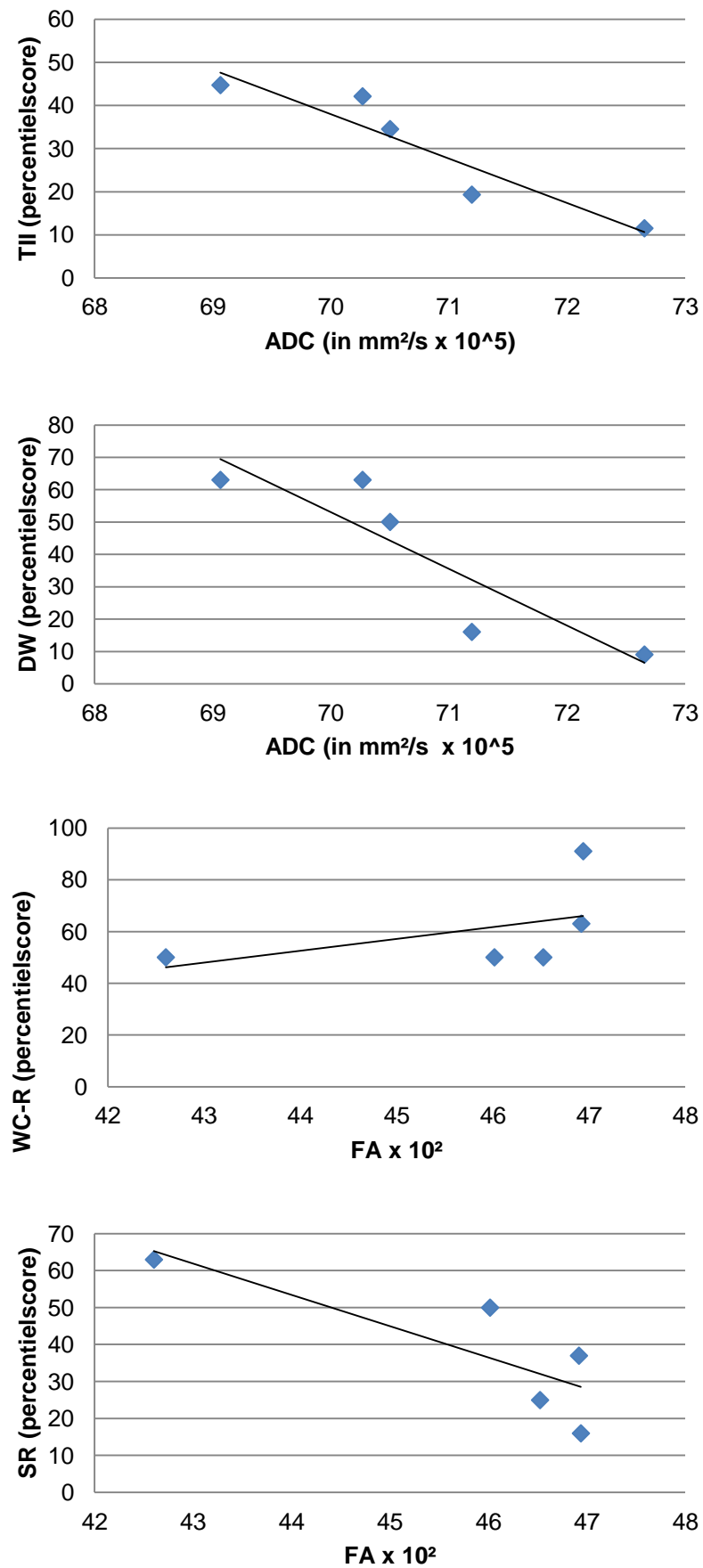
Er blijken geen correlaties tussen de verschillende beeldvormingsmaten en de resultaten op de talige testing als we de hele onderzoeksgroep in rekening brengen. Er is enkel een trend tot significantie voor de correlatie tussen de FA-waarde van de SLF in de taaldominante hemisfeer en de score op de subtest Tekst Begrip van de CELF-4<sup>NL</sup> ( $p = 0,066$ ). Er is hier sprake van een negatieve correlatie van  $-0.601$ ; dit betekent dat de score op deze subtest lager ligt naarmate de FA-waarde hoger is, of omgekeerd, hoe hoger de score op de subtest, hoe lager de FA-waarde. Dit resultaat is klinisch weinig relevant.

Als we enkel de groep van kinderen met rolandische epilepsie beschouwen, worden meer significante correlaties zichtbaar.

Er is een uiterst significante negatieve correlatie tussen de Taalinhoud Index en de ADC-waarde ( $p = 0,00$ ). Hoe hoger de ADC-waarde (lees: hoe meer vrije diffusie), hoe lager de Taalinhoud Index. De score op de subtest Definities van Woorden, op basis waarvan deze Index onder andere wordt berekend, is ook significant negatief gecorreleerd met de ADC-waarde met een correlatiecoëfficiënt van  $-0.975$  ( $p = 0,005$ ). Er zijn geen andere subtests significant gecorreleerd met de ADC-waarde. Ook bestaan er geen correlaties tussen de taalscores en de lengte van de SLF in de taaldominante hemisfeer.

Subtests die significant gecorreleerd zijn met de FA-waarde van de SLF in de taaldominante hemisfeer zijn: Woordcategorieën (2) Receptief ( $p = 0,041$ ) en Semantische Relaties ( $p = 0,037$ ). Voor Woordcategorieën (2) Receptief gaat het om een grote positieve correlatie ( $\rho = 0.894$ ): kinderen met rolandische epilepsie scoren hoger op deze subtest, naarmate ze een hogere FA-waarde vertonen in hun taaldominante hemisfeer. Voor Semantische Relaties is de correlatie dan weer sterk negatief ( $\rho = -0.90$ ). De score op deze subtest ligt lager met toenemende FA.

Figuur 19 visualiseert de significante correlaties tussen de verschillende beeldvormingsgerelateerde parameters van de SLF en de scores op de talige tests binnen de groep kinderen met rolandische epilepsie. Op de Y-as wordt steeds de talige uitkomstmaat weergegeven; op de X-as staat de beeldvormingsgerelateerde parameter.



Figuur 19. Significante correlaties tussen talige scores en beeldvormingsgerelateerde parameters in de groep kinderen met rolandische epilepsie.

Wat betreft de subtests, zijn er ook een aantal correlaties die een trend tot significantie vertonen: Woordcategorieën (2) Expressief en Woordcategorieën (2) Totaal zijn negatief gecorreleerd met ADC ( $p = 0,054$ ): hoe meer vrije diffusie, hoe lager de talige scores voor deze subtests. Verder worden positieve correlaties aangetroffen tussen de scores voor Tekst Begrip en tractlengte ( $p = 0,089$ ) en PPVT-score en FA ( $p = 0,089$ ). Hoe hoger deze beeldvormingswaarden, hoe beter de prestatie van de kinderen met rolandische epilepsie voor deze subtests.

Binnen de controlegroep worden ook significante correlaties aangetroffen; zij het dat deze verschillen van de correlaties die we aantreffen in de groep kinderen met rolandische epilepsie.

Er bestaat een significante negatieve correlatie ( $p = -0,90$ ) tussen de Taalvorm Index en de ADC-waarde ( $p = 0,037$ ). Hoe hoger de ADC-waarde, hoe lager de score op de Taalvorm Index. De subtest Zinnen Samenstellen vertoont hierbij een trend tot significantie ( $p = 0,089$ ). De andere subtests, op basis waarvan deze Index wordt berekend, zijn niet significant gecorreleerd met een beeldvormingsmaat.

Wat betreft de subtestscores, worden nog enkele significante negatieve correlaties aangetroffen met ADC; het gaat om de subtests Begrippen en Aanwijzingen Volgen ( $p = 0,005$ ) en Semantische Relaties ( $p = 0,041$ ).

We zien één significante positieve correlatie tussen de subtest Semantische Relaties en FA; hoe hoger de FA-waarde, hoe hoger de score voor deze subtest.

Als we enkel de significante correlaties beschouwen, zijn in beide onderzoeksgroepen taalscores het vaakst gecorreleerd met de ADC-waarde.

Bij kinderen met rolandische epilepsie worden significante correlaties aangetroffen voor de Taalinhoud Index en Definities van Woorden. Het gaat in beide gevallen om een negatief verband.

Bij gezonde controlekinderen worden significante correlaties aangetroffen voor de Taalvorm Index, Begrippen en Aanwijzingen Volgen en Semantische Relaties.

Correlaties met FA vinden we bij kinderen met rolandische epilepsie voor de subtests Woordcategorieën (2) Receptief en Semantische Relaties; en bij gezonde controlekinderen voor Semantische Relaties. De subtest Semantische Relaties is dus zowel bij kinderen met rolandische epilepsie als bij gezonde controlekinderen gecorreleerd met FA. Bij kinderen met rolandische epilepsie gaat het om een negatieve correlatie, terwijl bij gezonde controlekinderen een positieve correlatie wordt vastgesteld.

In de tabellen op de volgende 3 bladzijden wordt een overzicht gegeven van de gevonden Spearman rho correlatiecoëfficiënten en overschrijdingskansen die hieraan gekoppeld zijn. Tabel 10 beschouwt de hele onderzoeksgroep. Tabel 11 beschouwt correlaties binnen de groep kinderen met rolandische epilepsie. Tabel 12 beschouwt correlaties binnen de groep gezonde controlekinderen.

Tabel 10. *Correlaties talige scores en beeldvormingsgerelateerde parameters (alle subjecten).*

		FA	ADC	TRACTLENGTE
PPVT	Correlation Coefficient	0.359	-0.249	0.188
	Sig. (2-tailed)	0,309	0,487	0,602
KERN	Correlation Coefficient	-0.298	0.426	0.170
	Sig. (2-tailed)	0,403	0,220	0,638
RTI	Correlation Coefficient	0.055	-0.135	0.508
	Sig. (2-tailed)	0,880	0,711	0,134
ETI	Correlation Coefficient	0.395	-0.201	0.225
	Sig. (2-tailed)	0,258	0,578	0,532
TII	Correlation Coefficient	0.188	-0.127	0.515
	Sig. (2-tailed)	0,603	0,726	0,128
TVI	Correlation Coefficient	0.280	-0.261	0.158
	Sig. (2-tailed)	0,434	0,466	0,663
BAV	Correlation Coefficient	0.104	-0.006	0.366
	Sig. (2-tailed)	0,776	0,987	0,298
ZH	Correlation Coefficient	0.234	-0.182	-0.449
	Sig. (2-tailed)	0,515	0,614	0,193
ZF	Correlation Coefficient	0.013	0.107	0.232
	Sig. (2-tailed)	0,973	0,769	0,519
WCR	Correlation Coefficient	0.431	-0.244	0.088
	Sig. (2-tailed)	0,213	0,497	0,810
WCE	Correlation Coefficient	0.349	-0.232	0.410
	Sig. (2-tailed)	0,323	0,518	0,240
WCT	Correlation Coefficient	0.402	-0.323	0.360
	Sig. (2-tailed)	0,249	0,362	0,307
DW	Correlation Coefficient	0.404	-0.255	0.404
	Sig. (2-tailed)	0,247	0,478	0,247
TB	Correlation Coefficient	-0.601	0.434	0.136
	Sig. (2-tailed)	0,066	0,211	0,707
ZS	Correlation Coefficient	0.333	-0.352	0.012
	Sig. (2-tailed)	0,347	0,319	0,973
SR	Correlation Coefficient	-0.031	-0.156	0.506
	Sig. (2-tailed)	0,932	0,666	0,135
WA	Correlation Coefficient	-0.274	0.152	0.293
	Sig. (2-tailed)	0,443	0,674	0,412



Tabel 11. *Correlaties talige scores en beeldvormingsgerelateerde parameters (RE-groep)*

		FA	ADC	TRACTLENGTE
PPVT	Correlation Coefficient	0.821	-0.564	0.051
	Sig. (2-tailed)	0,089	0,322	0,935
KERN	Correlation Coefficient	0.205	0.051	-0.564
	Sig. (2-tailed)	0,741	0,935	0,322
RTI	Correlation Coefficient	-0.580	-0.211	0.632
	Sig. (2-tailed)	0,306	0,734	0,252
ETI	Correlation Coefficient	0.700	-0.600	-0.200
	Sig. (2-tailed)	0,188	0,285	0,747
TII	Correlation Coefficient	0.600	-1.000	0.600
	Sig. (2-tailed)	0,285	0,00	0,285
TVI	Correlation Coefficient	0.462	-0.154	-0.564
	Sig. (2-tailed)	0,434	0,805	0,322
BAV	Correlation Coefficient	-0.359	0.410	-0.205
	Sig. (2-tailed)	0,553	0,493	0,741
ZH	Correlation Coefficient	0.051	0.154	-0.462
	Sig. (2-tailed)	0,935	0,805	0,434
ZF	Correlation Coefficient	0.447	0.112	-0.783
	Sig. (2-tailed)	0,450	0,858	0,118
WCR	Correlation Coefficient	0.894	-0.783	0.112
	Sig. (2-tailed)	0,041	0,118	0,858
WCE	Correlation Coefficient	0.667	-0.872	0.359
	Sig. (2-tailed)	0,219	0,054	0,553
WCT	Correlation Coefficient	0.667	-0.872	0.359
	Sig. (2-tailed)	0,219	0,054	0,553
DW	Correlation Coefficient	0.667	-0.975	0.462
	Sig. (2-tailed)	0,219	0,005	0,434
TB	Correlation Coefficient	-0.616	-0.205	0.821
	Sig. (2-tailed)	0,269	0,741	0,089
ZS	Correlation Coefficient	0.205	0.051	-0.564
	Sig. (2-tailed)	0,741	0,935	0,322
SR	Correlation Coefficient	-0.900	0.200	0.600
	Sig. (2-tailed)	0,037	0,747	0,285
WA	Correlation Coefficient	0.154	-0.359	0.051
	Sig. (2-tailed)	0,805	0,553	0,935

Tabel 12. *Correlaties talige scores en beeldvormingsgerelateerde parameters (controlegroep).*

		FA	ADC	TRACTLENGTE
PPVT	Correlation Coefficient	-0.100	-0.400	0.300
	Sig. (2-tailed)	0,873	0,505	0,624
KERN	Correlation Coefficient	-0.300	0.000	0.400
	Sig. (2-tailed)	0,624	1,000	0,505
RTI	Correlation Coefficient	0.667	-0.718	0.051
	Sig. (2-tailed)	0,219	0,172	0,935
ETI	Correlation Coefficient	0.300	-0.200	0.100
	Sig. (2-tailed)	0,624	0,747	0,873
TII	Correlation Coefficient	0.100	-0.100	-0.300
	Sig. (2-tailed)	0,873	0,873	0,624
TVI	Correlation Coefficient	0.600	-0.900	0.200
	Sig. (2-tailed)	0,285	0,037	0,747
BAV	Correlation Coefficient	0.667	-0.975	0.051
	Sig. (2-tailed)	0,219	0,005	0,935
ZH	Correlation Coefficient	0.154	-0.667	-0.462
	Sig. (2-tailed)	0,805	0,219	0,434
ZF	Correlation Coefficient	0.112	-0.335	0.224
	Sig. (2-tailed)	0,858	0,581	0,718
WCR	Correlation Coefficient	0.300	-0.200	0.100
	Sig. (2-tailed)	0,624	0,747	0,873
WCE	Correlation Coefficient	0.300	-0.200	0.100
	Sig. (2-tailed)	0,624	0,747	0,873
WCT	Correlation Coefficient	0.300	-0.200	0.100
	Sig. (2-tailed)	0,624	0,747	0,873
DW	Correlation Coefficient	0.224	0.112	-0.112
	Sig. (2-tailed)	0,718	0,858	0,858
TB	Correlation Coefficient	-0.632	0.791	-0.474
	Sig. (2-tailed)	0,252	0,111	0,420
ZS	Correlation Coefficient	0.462	-0.821	0.154
	Sig. (2-tailed)	0,434	0,089	0,805
SR	Correlation Coefficient	0.894	-0.894	0.112
	Sig. (2-tailed)	0,041	0,041	0,858
WA	Correlation Coefficient	-0.400	0.100	0.700
	Sig. (2-tailed)	0,505	0,873	0,188

## 4. DISCUSSIE

Uit klinische ervaring en uit de literatuur blijkt dat kinderen met rolandische epilepsie vaak problemen vertonen op vlak van taal. Met onze studie willen we de taalvaardigheid van deze kinderen vergelijken met die van een gezonde controlegroep. In dit hoofdstuk vergelijken we onze uitkomsten met de resultaten van een recent gepubliceerde studie van Overvliet et al. (2013), en met andere recente publicaties. We gaan ook na of beide groepen verschillen op sociaal-communicatief vlak; we gebruiken taal namelijk altijd in een sociaal-communicatieve context. Verder onderzoeken we of beide groepen significant van elkaar verschillen voor verschillende structurele beeldvormingsmaten van de SLF in de taaldominante hemisfeer en gaan we na of de SLF in de taaldominante hemisfeer verschilt voor de verschillende beeldvormingsmaten ten opzichte van de contralaterale hemisfeer. Ten slotte kijken we of er een verband bestaat tussen het talig profiel waarmee kinderen met rolandische epilepsie zich presenteren en deze beeldvormingsgerelateerde parameters.

### 4.1. Het talig profiel van kinderen met rolandische epilepsie; een vergelijking met de studie van Overvliet et al. (2013)

#### 4.1.1. Gelijkenissen en verschillen met onze studie

Ook Overvliet et al. (2013) gebruikten zeer recent de CELF-4<sup>NL</sup> om de algemene taalvaardigheid van kinderen met rolandische epilepsie te vergelijken met die van gezonde controlekinderen. In hun studie participeerden 25 kinderen met rolandische epilepsie en 25 gezonde controlekinderen. Deelnemers werden – net als in onze studie – gematcht voor leeftijd: de groep kinderen met rolandische epilepsie was gemiddeld 11,4 jaar; de controlegroep had een gemiddelde leeftijd van 10,6 jaar. Participanten uit de studie van Overvliet et al. (2013) zijn dus gemiddeld ongeveer even oud als onze onderzochte kinderen. Er zijn een aantal belangrijke verschillen met onze studie.

Een eerste verschil betreft de grootte van de onderzoeksgroep. Daar onze studie een pilootstudie omvat, is onze onderzoeksgroep beduidend kleiner ( $n = 10$ ); we onderzochten vijf kinderen met rolandische epilepsie en vijf gezonde controlekinderen. Ondanks het gebruik van aangepaste statistiek in de gegevensverwerking, is

voorzichtigheid geboden bij het generaliseren van onze resultaten. De onderzoeksgroep van Overvliet et al. (2013) is vijf keer zo groot ( $n = 50$ ).

Een tweede verschil betreft de matchingvariabelen. Wij matchen beide groepen voor leeftijd en geslacht, terwijl Overvliet et al. (2013) enkel matchen voor leeftijd. We hadden oorspronkelijk de intentie om ook te matchen voor handvoorkeur. Handvoorkeur wordt gerelateerd aan linker- of rechter hemisferische dominantie voor talige verwerking in de hersenen. Deze match kon voorlopig niet gerealiseerd worden.

Een derde verschil is dat Overvliet et al. (2013) in hun analyses een onderscheid maken tussen kinderen met rolandische epilepsie met comorbide stoornissen en kinderen met rolandische epilepsie zonder comorbide stoornissen. Beide groepen verschillen echter niet van elkaar. Wij maken dit onderscheid niet, hoewel comorbide stoornissen geopperd worden in onze groep kinderen met rolandische epilepsie; vier kinderen vertonen concentratieproblemen en bij één kind wordt autisme vermoed. Comorbide stoornissen bij epilepsie zijn waarschijnlijk. Bij geen enkel kind is er voor deze vermoedelijke comorbiditeiten een zwart-op-wit diagnose. Homogeniteit in onderzoeken bij epilepsie is dan ook zeer moeilijk en zeldzaam.

Een laatste verschil is dat Overvliet et al. (2013) de talige uitkomsten voor de Indexscores en subtests van de CELF-4<sup>NL</sup> van kinderen met rolandische epilepsie vergelijken met de normscores van de test. Enkel de Kernscore wordt vergeleken met de gezonde controlegroep. Omdat hun onderzoek echter zeer gelijkaardig, maar vooral grootschaliger (representatiever) is dan het onze, zullen we de talige resultaten, uit de publicatie van hun studie, in onze discussie vergelijken met de talige uitkomsten die wij zijn bekomen in ons onderzoek.

#### 4.1.2. Een vergelijking van de resultaten

Om een goede vergelijking te kunnen maken, hebben we de bevindingen van beide studies tegenover elkaar uitgezet in tabel 13.

Tabel 13. *Vergelijking met de taalresultaten van Overvliet et al. (2013)*

Index en subtests	Denys & Janssens (2013)	Overvliet et al. (2013)	Hetzelfde resultaat of verschillend?
KS	NS	S	≠
• BAV	S	S	=
• ZH	NS	NS	=
• ZF	NS	NS	=
• WC-T	NS	S	≠
RTI	NS	S	≠
• BAV	NS	S	≠
• WC-R	NS	S	≠
• SR	NS	S	≠
ETI	NS	NS	=
• ZH			
• ZF			
• WC-E	S	S	=
• DW	NS	S	≠
TII	S	S	=
• BAV			
• WC-T			
• DW			
• TB	NS	S	≠
TVI	NS	NS	=
• ZH			
• ZF			
• ZS	NS	S	≠

De Kernscore van de CELF-4<sup>NL</sup> geeft een globaal beeld van de algemene taalvaardigheid en is daarom een goede screening voor mogelijke taalproblemen. Onze resultaten duiden op een mindere taalvaardigheid van kinderen met rolandische epilepsie vergeleken met gezonde controlekinderen, zij het niet significant. In het onderzoek van Overvliet et al. (2013) wordt wel een significant verschil gevonden in Kernscore tussen de twee groepen.

De gemiddelde score op de subtest Begrippen en Aanwijzingen Volgen, dewelke bijdraagt aan de Kernscore, is zowel in onze studie als in het onderzoek van Overvliet et al. (2013) significant verschillend tussen beide groepen. Kinderen met rolandische epilepsie hebben duidelijk meer moeite met het opvolgen van mondelinge instructies. Deze subtest steunt op semantische verwerking. De gemiddelde scores op de andere subtests, op basis waarvan de Kernscore wordt berekend, verschillen in ons onderzoek niet significant tussen beide groepen. Dit komt overéén met de resultaten van Overvliet et al. (2013) voor de subtests Zinnen Herhalen en Zinnen Formuleren, maar niet voor de subtest Woord Categorieën Totaal. Voor de gemiddelde scores op deze laatste subtest wordt in het onderzoek van Overvliet et al. (2013) wel een significant verschil gevonden tussen beide groepen. In de subtest Woord Categorieën Totaal moeten

kinderen aangeven welke woorden qua betekenis bij elkaar horen en verklaren waarom.

Wat betreft de Indexscores, wordt in onze studie enkel een significant lagere score gezien bij kinderen met rolandische epilepsie voor de Taalinhoud Index. Enkel voor de subtest Begrippen en Aanwijzingen Volgen scores beide groepen significant verschillend. In het onderzoek van Overvliet et al. (2013) daarentegen wordt op alle subtests van de Taalinhoud Index significant lager gescoord door kinderen met rolandische epilepsie. De Taalinhoud Index zelf verschilt vanzelfsprekend ook significant voor beide groepen. Hun onderzoek, en dat van ons, tonen dus aan dat de beperktere taalvaardigheid van kinderen met rolandische epilepsie te situeren is op het taaldomein van de semantiek, ofwel taalinhoud.

Ook voor de Receptieve Taal Index vinden zij voor alle subtests significant verschillende resultaten. De receptieve vaardigheden steunen ook op het proces van semantische verwerking. Taalbegrip blijkt voor kinderen met rolandische epilepsie een zwakke schakel. Uit onze resultaten blijkt die zwakkere receptieve vaardigheid niet.

De Expressieve Taal Index is zowel in ons onderzoek als in dat van Overvliet et al. (2013) niet significant verschillend tussen beide groepen. Toch wordt er in beide groepen een significant verschil in score weerhouden voor de subtest Woord Categorieën Expressief.

De Taalvorm Index verschilt in beide onderzoeken ook niet significant van elkaar.

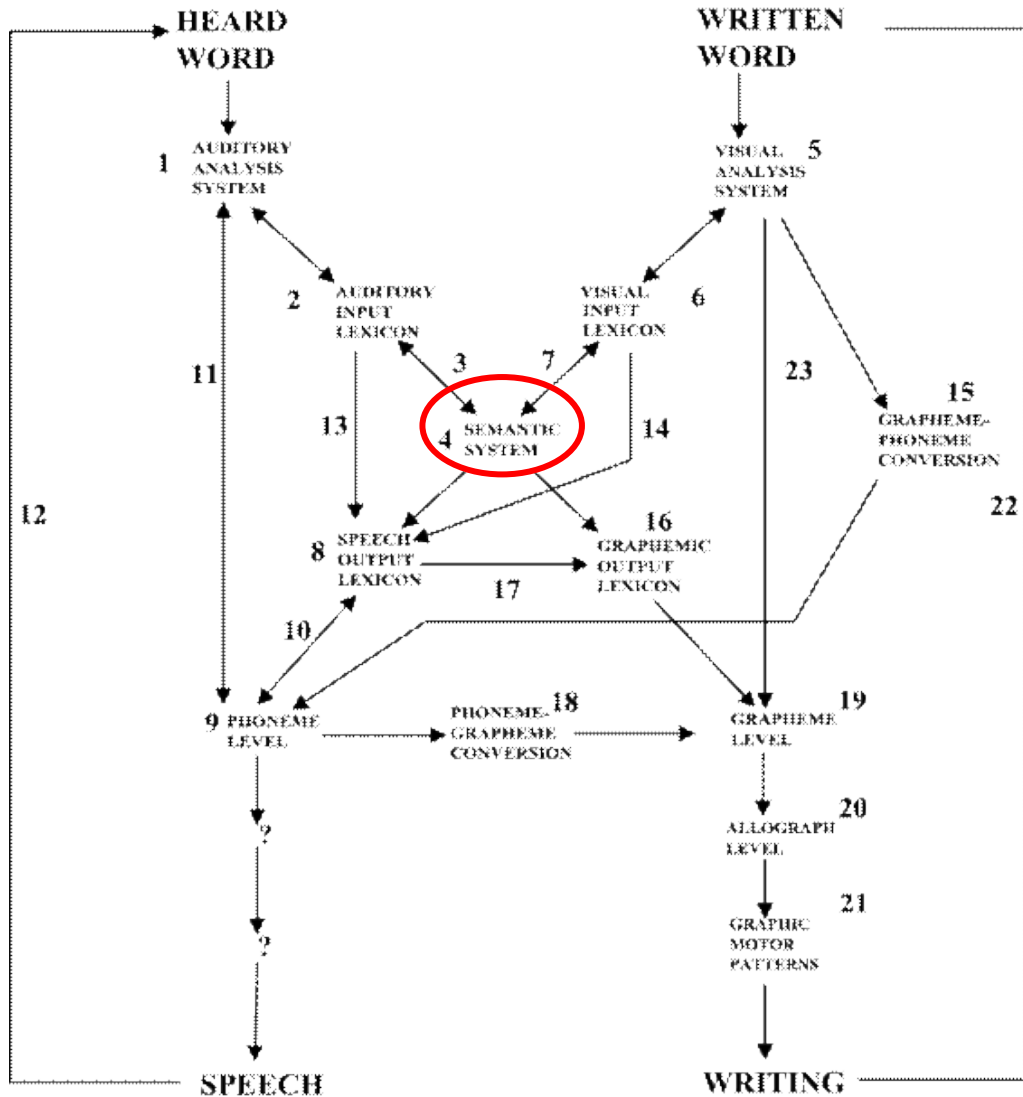
We kunnen besluiten dat kinderen met rolandische epilepsie zich presenteren met volgend taalprofiel: gespaarde taalproductie en taalvorm, maar problemen met taalinhoud en taalbegrip. Kinderen met rolandische epilepsie hebben moeilijkheden met de semantische verwerking.

Subtests die een beroep doen op semantische verwerking werden vetgedrukt in tabel 13.

#### 4.1.3. De centrale positie van de semantiek in de taalverwerking

Semantiek wordt gedefinieerd als de betekenis van taal en betekenisrelaties binnen taal. Dit omvat de betekenis van onder andere woorden, zinnen, verhalen en spreekwoorden (Zink & Breuls, 2012). Het semantisch systeem wordt door Ellis en Young (1988) gezien als het centrale systeem voor alle taalverwerking. Het is de plaats waar input eindigt (taalbegrip), en output (taalproductie) begint. De plaats van de semantiek in het taalsysteem wordt weergegeven in figuur 20. In dit schema is het duidelijk dat semantiek centraal staat bij elk taalproces. Het semantisch systeem achterhaalt betekenissen.

We moeten hierbij opmerken dat het bij de semantiek-gerelateerde subtests van de CELF-4<sup>NL</sup> gaat om mondelinge taal en niet om geschreven taal. De Taalinhoud Index test volgende aspecten van semantiek: woordkennis, begripsvorming, het leggen van relaties tussen woorden en zinsvorming.



Figuur 20. De centrale positie van de semantiek binnen de taalverwerking (Ellis & Young, 1988).

#### 4.2. Het talig profiel van kinderen met rolandische epilepsie; een vergelijking met andere studies

Onze resultaten zijn vergelijkbaar met die van Overvliet et al. (2013), maar ook andere recente onderzoeken vertonen gelijkaardige resultaten. Lillywhite et al. (2009) vonden voor de subtests Zinnen Formuleren en Zinnen Herhalen geen significante verschillen in gemiddelde resultaten tussen kinderen met rolandische epilepsie en een

controlegroep. Riva et al. (2007) vonden dat kinderen met rolandische epilepsie taalbeperkingen hebben op het domein van fonemische vaardigheden, begrijpend lezen en semantische kennis. Gelateraliseerde aanvallen zouden de werking van fonologische processen verstoren. Deze processen zijn noodzakelijk voor een goede ontwikkeling van de receptieve taal. Ook Overvliet et al. (2011) en Northcott et al. (2005) rapporteren moeilijkheden met fonologische vaardigheden. Bedoin et al. (2011) vonden de verklaring voor de beperktere receptieve vaardigheden bij kinderen met rolandische epilepsie ook in problemen met semantische verwerking.

In sommige studies werden, in tegenstelling tot de onze en die van Overvliet et al. (2013), wel significant lagere scores gevonden voor de expressieve taal bij kinderen met rolandische epilepsie (Lundberg et al, 2005; Goldberg-Stern, 2010).

We kunnen stellen dat kinderen met rolandische epilepsie problemen vertonen op het gebied van taalbegrip en semantiek (taalinhoud). Deze problemen zijn waarschijnlijk te wijten aan een zwakkere fonologische- en semantische verwerking. Voor wat betreft taalvorm en taalproductie zijn de uitkomsten in de meest recente studies niet significant minder.

#### **4.3. Sociaal-communicatieve vaardigheden**

Er worden geen beperkingen gevonden voor pragmatiek en sociale responsiviteit bij kinderen met rolandische epilepsie. Deze kinderen kunnen hun taalgebruik aanpassen aan de gesprekspartner, de context en de situatie (pragmatische vaardigheden), en effectief contacten leggen en onderhouden (sociale responsiviteit). Wanneer we echter kinderen met rolandische epilepsie en comorbide stoornissen zouden opnemen in ons onderzoek, is er een reële kans dat we andere resultaten bekomen. Epilepsie wordt namelijk vaak in verband gebracht met comorbide stoornissen als ADHD (Shivanand & Mahadevan, 2011) en autisme (Tuchman & Rapin, 2002), dewelke een invloed hebben op het sociaal-communicatief functioneren. We vermelden hier nogmaals dat vier van onze kinderen met rolandische epilepsie concentratieproblemen vertonen en bij één kind autisme wordt vermoed.



#### **4.4. Structurele beeldvormingsmaten en talige uitkomsten: op zoek naar een neuro-anatomisch substraat**

Verschillen kinderen met rolandische epilepsie en gezonde controlekinderen significant van elkaar betreffende fractionele anisotropie, apparente diffusie en lengte van de Superior Longitudinale Fasciculus (tractlengte) in de taaldominante hemisfeer? We stelden de hypothese dat deze structurele beeldvormingswaarden in de eerste groep lager zouden liggen. Dit resultaat is echter niet significant.

We onderzochten eveneens of er een relatie bestaat tussen de talige scores en deze beeldvormingswaarden, en in tweede instantie of er een neuro-anatomisch substraat is voor het talig profiel dat we aantreffen bij kinderen met rolandische epilepsie. Kinderen met rolandische epilepsie scoren significant lager op de Taalinhoud Index dan hun gezonde tegenhangers. Ook voor verschillende subtests op basis waarvan deze Index wordt berekend zijn de scores van kinderen met rolandische epilepsie significant lager. Uit onze resultaten blijkt dat de score van kinderen met rolandische epilepsie lager ligt wanneer de mate van vrije diffusie hoger is. De Taalinhoud Index geeft een aanduiding van verschillende aspecten van de semantische ontwikkeling zoals kennis van woorden, het kunnen leggen van verbanden tussen woorden en het begrijpen van mondeling aangeboden informatie. Deze aspecten komen tot uiting in de subtests Definities van Woorden, Woord Categorieën Receptief en Semantische Relaties. Al deze subtests zijn significant gecorreleerd met een beeldvormingsmaat. Kinderen met rolandische epilepsie scoren lager voor de subtest Definities van Woorden wanneer de mate van apparente diffusie toeneemt. De score voor Woord Categorieën Receptief ligt hoger als de mate van Fractionele Anisotropie groter is. Fractionele Anisotropie en de score voor de subtest Semantische Relaties zijn echter negatief gecorreleerd. Dit verband druist in tegen onze verwachtingen: we verwachten dat een hogere FA-waarde gepaard gaat met een hogere score voor deze subtest. Dit maakt klinische interpreteerbaarheid uitdagend. Bij gezonde controlekinderen is deze correlatie wel positief: een hogere FA-waarde gaat gepaard met een hogere score voor deze subtest. Bij kinderen zonder rolandische epilepsie is er geen verband tussen de Taalinhoud Index en een beeldvormingsmaat.

Uit de resultaten blijkt eveneens dat kinderen met rolandische epilepsie een minder uitgesproken linker hemisferische dominantie voor talige verwerking hebben dan gezonde controlekinderen.

We kunnen besluiten dat kinderen met rolandische epilepsie in vergelijking met gezonde controlekinderen meer moeilijkheden hebben met semantische verwerking. Taalinhoud is gestoord in zowel de expressieve als receptieve modaliteit. We zien significante correlaties met structurele beeldvormingsmaten van de SLF in de taaldominante hemisfeer. Diezelfde correlaties vinden we niet terug bij gezonde controlekinderen. Het lijkt er op dat er een neuro-anatomisch substraat is dat uniek is voor het talig profiel dat we aantreffen bij kinderen met rolandische epilepsie. De literatuur kent inderdaad semantische functies toe aan de Superior Longitudinale Fasciculus (Glasser en Rilling, 2008). We moeten opmerken dat ook andere functies worden toegeschreven aan deze witte stofbaan (zie 1.4.2.1).

## BESLUIT

De epileptiforme activiteit die we aantreffen bij kinderen met rolandische epilepsie kan de structurele organisatie van de talige netwerken verstoren. Taalproblemen worden inderdaad steeds vaker (h)erkend in het klinisch beeld van rolandische epilepsie.

Ons onderzoek probeert het taalprofiel van deze kinderen te achterhalen en gaat na of er een neuro-anatomisch substraat aan de basis ligt.

Gezien de lagere scores op de talige tests van de CELF-4<sup>NL</sup>, kunnen we concluderen dat kinderen met rolandische epilepsie minder taalvaardig zijn dan gezonde controlekinderen; deze verminderde taalvaardigheid uit zich vooral in een zwakkere semantische verwerking van taal; taalinhoud. Dit zowel in de receptieve als in de expressieve modaliteit.

In tegenstelling tot de gezonde controlegroep vinden we bij kinderen met rolandische epilepsie geen uitgesproken taaldominante hemisfeer. De afwezigheid van deze taaldominantie kan een invloed hebben op de ontwikkeling van taal.

Hoewel er geen verschil wordt gevonden voor de waarden van verschillende beeldvormingsgerelateerde parameters van de Superior Longitudinale Fasciculus, de belangrijkste taalbaan, in de taaldominante hemisfeer tussen beide groepen, zien we significante correlaties tussen semantische subtests en deze structurele parameters. Het lijkt er dus op dat er effectief een neuro-anatomisch substraat is dat de problemen met semantische taalverwerking mogelijks kan verklaren. Een neuro-anatomisch substraat kan bijdragen tot vroegdiagnostiek en behandeling van deze populatie.

Niet enkel bij kinderen met rolandische epilepsie worden problemen met taal vastgesteld. Gelijkaardig onderzoek bij andere epilepsietypes is sterk aangewezen. Het is wenselijk dat deze onderzoeken worden uitgevoerd op grotere schaal en dat er rekening wordt gehouden met handvoorkeur wanneer men paarsgewijs vergelijkt. Bovendien kan het zinvol zijn om structurele beeldvorming te koppelen aan functionele beeldvorming, en de verschillende segmenten van de SLF afzonderlijk te bestuderen, daar de FA-waarde langsheen een witte stofbaan geen constante is. Overlap van verschillende witte stofbanen kan een vertekend beeld geven van de graad van diffusie. In de literatuur worden aan deze verschillende segmenten bovendien verschillende talige functies toegekend.

## LITERATUURLIJST

- Ackermann, H., & Riecker, A. (2004). The contribution of the insula to motor aspects of speech production: a review and a hypothesis. *Brain Lang*, *89*(2), 320-328.
- Addis, L., Lin, J. J., Pal, D. K., Hermann, B., & Caplan, R. (2013). Imaging and genetics of language and cognition in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav*, *26*(3), 303-312.
- Ambrosetto, G., & Tassinari, C. A. (1990). Antiepileptic drug-treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes – Is it necessary. *Epilepsia*, *31*(6).
- Ardila, A. (2010). A review of conduction aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*, *10*(6), 499-503.
- Axer, H., von Keyserlingk, A. G., Berks, G., & von Keyserlingk, D. G. (2001). Supra- and infrasyllabic conduction aphasia. *Brain Lang*, *76*(3), 317-331.
- Baddeley, A. D. (1995). Working memory. Oxford Psychology Series no 11, Oxford: Clarendon Press.
- Baddeley, A. D. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Science*, *4*, 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, *4*(10), 829-839.
- Ban, T. (1986). Cortical neurons projecting to the posterior part of the superior temporal sulcus with particular reference to the posterior association area. An HRP study in the monkey. *Arch Ital Biol*, *124*(2), 95-109.
- Banerjee, P. N., Filippi, D., & Hauser, W. A. (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Research*, *85*(1), 31-45.
- Barkley, R. A. (1997). ADHD and the nature of self-control. New York: Guilford Press.
- Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., et al. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cereb Cortex*, *15*(12), 1848-1854.
- Barnes, C. L., & Pandya, D. N. (1992). Efferent cortical connections of multimodal cortex of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, *318*(2), 222-244.
- Basser, P., & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. [Article]. *Journal of Magnetic Resonance Series B*, *111*(3), 209-219.
- Bedoin, N., Ferragne, E., Lopez, C., Herbillon, V., De Bellecize, J., & des Portes, V.

- (2011). Atypical hemispheric asymmetries for the processing of phonological features in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 21(1), 42-51.
- Behrens, T. E., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., et al. (2003). Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med*, 50(5), 1077-1088.
- Berke JJ. The claustrum, the external capsule and the extreme capsule of macaca mulatto. *J Comp Neurol* 1960; 115: 297–331.
- Bernal, B., & Altman, N. (2010). The connectivity of the superior longitudinal fasciculus: a tractography DTI study. *Magn Reson Imaging*, 28(2), 217-225.
- Bernal, B., & Ardila, A. (2009). The role of the arcuate fasciculus in conduction aphasia. *Brain*, 132(Pt 9), 2309-2316.
- Bloom, L. & Lahey, M. (1978). *Multilingual aphasia examination*, 2nd ed. Iowa City: AJA Associates.
- Bornkessel, I., Zysset, S., Friederici, A. D., von Cramon, D. Y., & Schlesewsky, M. (2005). Who did what to whom? The neural basis of argument hierarchies during language comprehension. *Neuroimage*, 26(1), 221-233.
- Brauer, J., Anwender, A., & Friederici, A. D. (2011). Neuroanatomical prerequisites for language functions in the maturing brain. *Cereb Cortex*, 21(2), 459-466.
- Bulgheroni, S., Franceschetti, S., Vago, C., Usilla, A., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S., et al. (2008). Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Research*, 79(1).
- Burdach KF. Vom bau und leben des gehirns und ru" ckenmarks. Vol. 3. Leipzig: In der dyk'schen buchhandlung; 1819.
- Bürgel, U., Amunts, K., Hoemke, L., Mohlberg, H., Gilsbach, J. M., & Zilles, K. (2006). White matter fiber tracts of the human brain: three-dimensional mapping at microscopic resolution, topography and intersubject variability. *Neuroimage*, 29(4), 1092-1105.
- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C., & Durston, S. (2005). Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends Cogn Sci*, 9(3), 104-110.
- Catani, M., Howard, R. J., Pajevic, S., & Jones, D. K. (2002). Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*, 17(1), 77-94.
- Catani, M., Jones, D. K., Donato, R., & Ffytche, D. H. (2003). Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*, 126(Pt 9), 2093-2107.
- Catani, M., Jones, D. K., & fftyche, D. H. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol*, 57(1), 8-16.

- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, *44*(8), 1105-1132.
- Cavada, C., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J Comp Neurol*, *287*(4), 393-421.
- Chan, S. C., & Lee, W. T. (2011). Benign epilepsy in children. *J Formos Med Assoc*, *110*(3), 134-144.
- Chapman, R. (1992). *Childtalk: Processes in child language acquisition*. St. Louis: Mosby.
- Ciccarelli, O., Catani, M., Johansen-Berg, H., Clark, C., & Thompson, A. (2008a). Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol*, *7*(8), 715-727.
- Ciccarelli, O., Catani, M., Johansen-Berg, H., Clark, C., & Thompson, A. (2008b). Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Lancet Neurol*, *7*(8), 715-727.
- Clarke, T., Strug, L. J., Murphy, P. L., Bali, B., Carvalho, J., Foster, S., et al. (2007). High risk of reading disability and speech sound disorder in rolandic epilepsy families: Case-control study. *Epilepsia*, *48*(12).
- Cohen Kadosh, K., & Johnson, M. H. (2007). Developing a cortex specialized for face perception. *Trends Cogn Sci*, *11*(9), 367-369.
- Constantino, J. N., Gruber, C. P., Roeyers, H., Thys, M., Druart, C., De Schryver, M., et al. (2011). *Screeningslijst voor autismespectrumstoornissen : SRS*. Amsterdam: Hogrefe.
- Coppola, G., Franzoni, E., Verrotti, A., Garone, C., Sarajlija, J., Operto, F. F., et al. (2007). Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): An open-label, parallel group trial. *Brain & Development*, *29*(5).
- Corde, D., Gelisse, P., Genton, P., Dravet, C., & Baldy-Moulinier, M. (2001). Incidence of drug-induced aggravation in benign epilepsy with centrotemporal spikes. [Article]. *Epilepsia*, *42*(6), 754-759.
- Curran EJ. A new association fiber tract in the cerebrum with remarks on the fiber tract dissection method of studying the brain. *J Compar Neurol Psychol* 1909; *19*: 645-56.
- Datta, A., & Sinclair, D. B. (2007). Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes: Typical and atypical variants. *Pediatric Neurology*, *36*(3).
- Datta, A. N., Oser, N., Bauder, F., Maier, O., Martin, F., Ramelli, G. P., et al. (2013). Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, *54*(3), 487-494.

- Dauguet, J., Peled, S., Berezovskii, V., Delzescaux, T., Warfield, S. K., Born, R., et al. (2007). Comparison of fiber tracts derived from in-vivo DTI tractography with 3D histological neural tract tracer reconstruction on a macaque brain. *Neuroimage*, 37(2), 530-538.
- Davis LE. An anatomic study of the inferior longitudinal fasciculus. *Arch Neurol Psychiatry* 1921; 5: 370–81.
- de Saint-Martin, A., Carcangiu, R., Arzimanoglou, A., Massa, R., Thomas, P., Motte, J., et al. (2001). Semiology of typical and atypical Rolandic Epilepsy: a video-EEG analysis. [Article]. *Epileptic Disorders*, 3(4), 173-181.
- Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S., & Hertz-Pannier, L. (2002). Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science*, 298(5600), 2013-2015.
- Deonna, T., Zesiger, P., Davidoff, V., Maeder, M., Mayor, C., & Roulet, E. (2000). Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. [Article]. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42(9), 595-603.
- Deonna, T. W., Roulet, E., Fontan, D., & Marcoz, J. P. (1993). Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes (BPERS) - relationship to the acquired aphasia-epilepsy syndrome. *Neuropediatrics*, 24(2), 83-87.
- Dick, A. S., & Tremblay, P. (2012). Beyond the arcuate fasciculus: consensus and controversy in the connective anatomy of language. *Brain*.
- Dittmar, M., Abbot-Smith, K., Lieven, E., & Tomasello, M. (2008). German children's comprehension of word order and case marking in causative sentences. *Child Dev*, 79(4), 1152-1167.
- Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Perrin, M., Mangin, J. F., Cointepas, Y., Duchesnay, E., et al. (2008). Asynchrony of the early maturation of white matter bundles in healthy infants: quantitative landmarks revealed noninvasively by diffusion tensor imaging. *Hum Brain Mapp*, 29(1), 14-27.
- Dubois, J., Hertz-Pannier, L., Dehaene-Lambertz, G., Cointepas, Y., & Le Bihan, D. (2006). Assessment of the early organization and maturation of infants' cerebral white matter fiber bundles: a feasibility study using quantitative diffusion tensor imaging and tractography. *Neuroimage*, 30(4), 1121-1132.
- Duchowny, M., Jayakar, P., Harvey, A. S., Resnick, T., Alvarez, L., Dean, P., et al. (1996). Language cortex representation: Effect of developmental versus acquired pathology. *Annals of Neurology*, 40(1), 31-38.
- Duffau, H. (2008). The anatomo-functional connectivity of language revisited. New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia*, 46(4), 927-934.

- Duffau, H., Capelle, L., Sichez, N., Denvil, D., Lopes, M., Sichez, J. P., et al. (2002). Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomo-functional study. *Brain*, 125(Pt 1), 199-214.
- Duffau, H., Gatignol, P., Denvil, D., Lopes, M., & Capelle, L. (2003). The articulatory loop: study of the subcortical connectivity by electrostimulation. *Neuroreport*, 14(15), 2005-2008.
- Dunn, L. M., Dunn, L. M., & Schlichting, L. (2005). *Peabody picture Vocabulary Test-III-NL. Object*. Amsterdam: Harcourt.
- Démonet, J. F., Thierry, G., & Cardebat, D. (2005). Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev*, 85(1), 49-95.
- Edinger L. Vorlesungen über den bau der nervösen zentralorgane des menschen und der tiere. Hall WS, Holland PL, Carlton EP, translator. Philadelphia, New York, Chicago: The F.A. Davis company; 1896.
- Ellis, A.W. & Young, A.W. (1988). *Human Cognitive Neuropsychology*. Hove, UK: Erlbaum.
- Evers, A. & Resing, W.C.M. (2007). Het drijfzand van didactische leeftijdsequivalenten. *De Psycholoog*, 42, 466-472.
- Federico, P. (2011). Language reorganization in early onset temporal lobe epilepsy. [Article]. *Epilepsia*, 52, 47-48.
- Fejerman, N. (2007). Benign epileptic syndromes of childhood. [Meeting Abstract]. *Epilepsia*, 48, 34-34.
- Fejerman, N. (2009). Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia*, 50 Suppl 7, 9-12.
- Fejerman, N., Caraballo, R., & Tenenbaum, S. N. (2000). Atypical evolutions of benign partial epilepsy of infancy with centro-temporal spikes. *Revista De Neurologia*, 31(4).
- ffytche, D. H., & Catani, M. (2005). Beyond localization: from hodology to function. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360(1456), 767-779.
- Flechsig PE. Weitere mittheilungen über die sinnes- und associationscentren des menschlichen gehirns. *Neurologisches Centralblatt*. Vol. 14.1895. p. 1118-24.
- Flöel, A., de Vries, M. H., Scholz, J., Breitenstein, C., & Johansen-Berg, H. (2009). White matter integrity in the vicinity of Broca's area predicts grammar learning success. *Neuroimage*, 47(4), 1974-1981.
- Frey, S., Campbell, J. S., Pike, G. B., & Petrides, M. (2008). Dissociating the human language pathways with high angular resolution diffusion fiber tractography. *J Neurosci*, 28(45), 11435-11444.
- Friederici, A. D. (2009). Pathways to language: fiber tracts in the human brain. *Trends Cogn Sci*, 13(4), 175-181.
- Friederici, A. D., Brauer, J., & Lohmann, G. (2011). Maturation of the language



- network: from inter- to intrahemispheric connectivities. *PLoS One*, 6(6), e20726.
- Friederici, A. D., Fiebach, C. J., Schlesewsky, M., Bornkessel, I. D., & von Cramon, D. Y. (2006). Processing linguistic complexity and grammaticality in the left frontal cortex. *Cereb Cortex*, 16(12), 1709-1717.
- Geschwind, N. (1970). The organization of language and the brain. *Science*, 170(3961), 940-944.
- Glasser, M. F., & Rilling, J. K. (2008). DTI tractography of the human brain's language pathways. *Cereb Cortex*, 18(11), 2471-2482.
- Goldberg-Stern, H., Gonen, O. M., Sadeh, M., Kivity, S., Shuper, A., & Inbar, D. (2010). Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure-European Journal of Epilepsy*, 19(1), 12-16.
- Hahne, A., Eckstein, K., & Friederici, A. D. (2004). Brain signatures of syntactic and semantic processes during children's language development. *J Cogn Neurosci*, 16(7), 1302-1318.
- Haller, S., Radue, E. W., Erb, M., Grodd, W., & Kircher, T. (2005). Overt sentence production in event-related fMRI. *Neuropsychologia*, 43(5), 807-814.
- Hamberger, M. J., & Cole, J. (2011). Language organization and reorganization in epilepsy. *Neuropsychol Rev*, 21(3), 240-251.
- Henry, R. G., Berman, J. I., Nagarajan, S. S., Mukherjee, P., & Berger, M. S. (2004). Subcortical pathways serving cortical language sites: initial experience with diffusion tensor imaging fiber tracking combined with intraoperative language mapping. *Neuroimage*, 21(2), 616-622.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci*, 8(5), 393-402.
- Holl, N., Noblet, V., Rodrigo, S., Dietemann, J. L., Mekhbi, M. B., Kehrl, P., et al. (2011). Temporal lobe association fiber tractography as compared to histology and dissection. *Surg Radiol Anat*, 33(8), 713-722.
- Hua, K., Oishi, K., Zhang, J., Wakana, S., Yoshioka, T., Zhang, W., et al. (2009). Mapping of functional areas in the human cortex based on connectivity through association fibers. *Cereb Cortex*, 19(8), 1889-1895.
- Huettel, S. A., McKeown, M. J., Song, A. W., Hart, S., Spencer, D. D., Allison, T., et al. (2004). Linking hemodynamic and electrophysiological measures of brain activity: evidence from functional MRI and intracranial field potentials. *Cereb Cortex*, 14(2), 165-173.
- Hughes, J. R. (2010). Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): to treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav*, 19(3), 197-203.
- Huisman, T. A. (2010). Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain,

made easy. *Cancer Imaging*, 10 Spec no A, S163-171.

- Indefrey, P. (2001). The neural architecture of syntactic parsing and encoding. *Brain and Language*, 79(1), 106-107.
- Janszky, J., Mertens, M., Janszky, I., Ebner, A., & Woermann, F. G. (2006). Left-sided interictal epileptic activity induces shift of language lateralization in temporal lobe epilepsy: An fMRI study. *Epilepsia*, 47(5), 921-927.
- Jeurissen, B., Leemans, A., Jones, D. K., Tournier, J. D., & Sijbers, J. (2011). Probabilistic fiber tracking using the residual bootstrap with constrained spherical deconvolution. *Hum Brain Mapp*, 32(3), 461-479.
- Kattimani, S., & Mahadevan, S. (2011). Treating children with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 14(1), 9-11.
- Kier, E. L., Staib, L. H., Davis, L. M., & Bronen, R. A. (2004). MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 25(5), 677-691.
- Kossoff, E. H., Los, J. G., & Boatman, D. F. (2007). A pilot study transitioning children onto levetiracetam monotherapy to improve language dysfunction associated with benign rolandic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 11(4).
- Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L., & Beaulieu, C. (2008). Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage*, 40(3), 1044-1055.
- Lehéricy, S., Ducros, M., Van de Moortele, P. F., Francois, C., Thivard, L., Poupon, C., et al. (2004). Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Ann Neurol*, 55(4), 522-529.
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(6), 718-729.
- Levelt, W. J., Roelofs, A., & Meyer, A. S. (1999). A theory of lexical access in speech production. *Behav Brain Sci*, 22(1), 1-38; discussion 38-75.
- Liegeois, F., Connelly, A., Cross, J. H., Boyd, S. G., Gadian, D. G., Vargha-Khadem, F., et al. (2004). Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain*, 127, 1229-1236.
- Lillywhite, L. M., Saling, M. M., Harvey, A. S., Abbott, D. F., Archer, J. S., Vears, D. F., et al. (2009). Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia*, 50(10), 2276-2284.
- Lockhard, I. (1948). Certain developmental relations and fiber connections of the

- triangular gyrus in primates. *J Comp Neurol*, 89(3), 349-386.
- Loring, D. W., Meador, K. J., Lee, G. P., Murro, A. M., Smith, J. R., Flanigin, H. F., et al. (1990). Cerebral language lateralization - evidence from intracarotid amobarbital testing. *Neuropsychologia*, 28(8), 831-838.
- Lundberg, S., Frylmark, A., & Eeg-Olofsson, O. (2005). Children with rolandic epilepsy have abnormalities of oromotor and dichotic listening performance. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47(9), 603-608.
- Makris, N., Kennedy, D. N., McInerney, S., Sorensen, A. G., Wang, R., Caviness, V. S., et al. (2005). Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex*, 15(6), 854-869.
- Makris, N., & Pandya, D. N. (2009). The extreme capsule in humans and rethinking of the language circuitry. *Brain Struct Funct*, 213(3), 343-358.
- Marson, A. G., Tudur-Smith, C., Williamson, P. R., & Chadwick, D. W. (2007). Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study - Reply. *Lancet*, 370(9584).
- Martino, J., Brogna, C., Robles, S. G., Vergani, F., & Duffau, H. (2010). Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex*, 46(5), 691-699.
- Massa, R., de Saint-Martin, A., Carcangiu, R., Rudolf, G., Seegmuller, C., Kleitz, C., et al. (2001). EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. [Article]. *Neurology*, 57(6), 1071-1079.
- McClelland, J. L., & Rogers, T. T. (2003). The parallel distributed processing approach to semantic cognition. *Nat Rev Neurosci*, 4(4), 310-322.
- McClelland, J. L., & Rumelhart, D. E. (1985). Distributed memory and the representation of general and specific information. *J Exp Psychol Gen*, 114(2), 159-197.
- Mendez, M. F., & Benson, D. F. (1985). Atypical conduction aphasia. A disconnection syndrome. *Arch Neurol*, 42(9), 886-891.
- Mettler FA. Corticifugal fiber connections of the cortex of macaca mulatta. The temporal region. *J Comp Neurol* 1935b; 63: 25-47.
- Mettler FA. Corticifugal fiber connections of the cortex of macaca mullatta. The frontal region. *J Comp Neurol* 1935c; 61: 509-42.
- Metz-Lutz, M.-N., & Filippini, M. (2006). Neuropsychological findings in rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia*, 47.
- Meynert T. Psychiatry. A clinical nutrition. Part I. The anatomy, physiology, and chemistry of the brain. Sachs B, translator. New York and London: G. P. Putnam's Sons; 1885treatise on diseases of the forebrain based upon a study of its structure, functions and. De' je` rine JJ. Anatomie des centres nerveux.

Vol. 1. Paris: Rueff et Cie; 1895.

- Miller, J. (1981). Assessing language production in children: Experimental procedures. Needham Heights, MA: Allyn & Bacon.
- Miller, K. L., Stagg, C. J., Douaud, G., Jbabdi, S., Smith, S. M., Behrens, T. E., et al. (2011). Diffusion imaging of whole, post-mortem human brains on a clinical MRI scanner. *Neuroimage*, *57*(1), 167-181.
- Monjauze, C., Broadbent, H., Boyd, S. G., Neville, B. G., & Baldeweg, T. (2011). Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS. *Epilepsia*, *52*(8), e79-83.
- Monjauze, C., Hommet, C., Barthez, M., Motte, J., & Tuller, L. (2009). Language outcome in benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsia*, *50*.
- Monjauze, C., Tuller, L., Hommet, C., Barthez, M. A., & Khomsi, A. (2005). Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: rolandic epilepsy and language. *Brain Lang*, *92*(3), 300-308.
- Mori, S., & Zhang, J. (2006). Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, *51*(5), 527-539.
- Mukherjee, P., Miller, J. H., Shimony, J. S., Conturo, T. E., Lee, B. C., Almlí, C. R., et al. (2001). Normal brain maturation during childhood: developmental trends characterized with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*, *221*(2), 349-358.
- Mula, M., & Sander, J. W. (2007). Negative effects of Antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Safety*, *30*(7).
- Naeser, M. A., Palumbo, C. L., Helm-Estabrooks, N., Stiasny-Eder, D., & Albert, M. L. (1989). Severe nonfluency in aphasia. Role of the medial subcallosal fasciculus and other white matter pathways in recovery of spontaneous speech. *Brain*, *112* ( Pt 1), 1-38.
- Neal, J. W., Pearson, R. C., & Powell, T. P. (1988). The cortico-cortical connections within the parieto-temporal lobe of area PG,7a, in the monkey. *Brain Res*, *438*(1-2), 343-350.
- Niessl-Mayendorf V. Vom fasciculus longitudinalis inferior. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1903; *37*: 537–63.
- Northcott, E., Connolly, A. M., Berroya, A., Sabaz, M., McIntyre, J., Christie, J., et al. (2005). The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*, *46*(6), 924-930.
- Oishi, K., Huang, H., Yoshioka, T., Ying, S. H., Zee, D. S., Zilles, K., et al. (2011). Superficially located white matter structures commonly seen in the human and the macaque brain with diffusion tensor imaging. *Brain Connect*, *1*(1), 37-47.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*, 97-113.

- Overvliet, G. M., Aldenkamp, A. P., Klinkenberg, S., Vles, J. S., & Hendriksen, J. (2011). Impaired language performance as a precursor or consequence of Rolandic epilepsy? *J Neurol Sci*, *304*(1-2), 71-74.
- Overvliet, G. M., Besseling, R. M., van der Kruijs, S. J., Vles, J. S., Backes, W. H., Hendriksen, J. G., et al. (2013). Clinical evaluation of language fundamentals in Rolandic epilepsy, an assessment with CELF-4. *Eur J Paediatr Neurol*.
- Overvliet, G. M., Besseling, R. M., Vles, J. S., Hofman, P. A., Backes, W. H., van Hall, M. H., et al. (2010). Nocturnal epileptiform EEG discharges, nocturnal epileptic seizures, and language impairments in children: review of the literature. *Epilepsy Behav*, *19*(4), 550-558.
- Overvliet, G. M., Besseling, R. M., Vles, J. S., Hofman, P. A., van Hall, M. H., Backes, W. H., et al. (2011). Association between frequency of nocturnal epilepsy and language disturbance in children. *Pediatr Neurol*, *44*(5), 333-339.
- Pal, D. K. (2011). Epilepsy and neurodevelopmental disorders of language. *Current Opinion in Neurology*, *24*(2).
- Panayiotopoulos C. P. (2005) *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing.
- Panayiotopoulos, C. P., Michael, M., Sanders, S., Valeta, T., & Koutroumanidis, M. (2008). Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. [Review]. *Brain*, *131*, 2264-2286.
- Panayiotopoulos, C. P. (2012). The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: Critical review and contribution. [Review]. *Epilepsia*, *53*(3), 399-404.
- Pandolfo, M. (2011). Genetics of Epilepsy. [Article]. *Seminars in Neurology*, *31*(5), 506-518.
- Papoutsis, M., Stamatakis, E. A., Griffiths, J., Marslen-Wilson, W. D., & Tyler, L. K. (2011). Is left fronto-temporal connectivity essential for syntax? Effective connectivity, tractography and performance in left-hemisphere damaged patients. *Neuroimage*, *58*(2), 656-664.
- Parker, G. J., Luzzi, S., Alexander, D. C., Wheeler-Kingshott, C. A., Ciccarelli, O., & Lambon Ralph, M. A. (2005). Lateralization of ventral and dorsal auditory-language pathways in the human brain. *Neuroimage*, *24*(3), 656-666.
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (1984). Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, *228*(1), 105-116.
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (1988). Association fiber pathways to the frontal cortex from the superior temporal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, *273*(1), 52-66.

- Petrides, M., & Pandya, D. N. (2002). Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci*, *16*(2), 291-310.
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (2006). Efferent association pathways originating in the caudal prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, *498*(2), 227-251.
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (2007). Efferent association pathways from the rostral prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Neurosci*, *27*(43), 11573-11586.
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (2009). Distinct parietal and temporal pathways to the homologues of Broca's area in the monkey. *PLoS Biol*, *7*(8), e1000170.
- Peuskens, D., van Loon, J., Van Calenbergh, F., van den Bergh, R., Goffin, J., & Plets, C. (2004). Anatomy of the anterior temporal lobe and the frontotemporal region demonstrated by fiber dissection. *Neurosurgery*, *55*(5), 1174-1184.
- Piccinelli, P., Borgatti, R., Aldini, A., Bindelli, D., Ferri, M., Perna, S., et al. (2008). Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *50*(5).
- Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P. J., Barnett, A., & Di Chiro, G. (1996). Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, *201*(3), 637-648.
- Poduri, A., & Lowenstein, D. (2011). Epilepsy genetics - past, present, and future. *Current Opinion in Genetics & Development*, *21*(3).
- Pooley, R. A. (2005). AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics*, *25*(4), 1087-1099.
- Price, C. J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat*, *197 Pt 3*, 335-359.
- Probst M. Ueber den verlauf der centralen sehfasern (rinden-sehhügelfasern) und deren endigung im zwischen-und mittelhirne und über die associations-und commissurenfasern der sehshäre. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1901; *35*: 22–43.
- Pulvermüller, F. (2002). A brain perspective on language mechanisms: from discrete neuronal ensembles to serial order. *Prog Neurobiol*, *67*(2), 85-111.
- Rae, A. S. (1954). The connections of the claustrum. *Confin Neurol*, *14*(4), 211-219.
- Rauschecker, J. P. (2011). An expanded role for the dorsal auditory pathway in sensorimotor control and integration. *Hear Res*, *271*(1-2), 16-25.
- Rauschecker, J. P., & Scott, S. K. (2009). Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nat Neurosci*, *12*(6), 718-724.
- Redlich K. Zur vergleichenden anatomie der assoziationsysteme des gehirns der säugetiere. II. Der fasciculus longitudinalis inferior (stratum sagittale oecipitale

laterales. Externum). Von. Arbeiten aus dem Neurologischen Institute (Institut für Anatomic und Physiologie des Centralnervensystems) an der Wiener Universität 1905; 12: 109.

- Reil JC. Die sylvische grube oder das thal, das gestreifte große hirnganglium, dessen kapsel und die seitentheile des großen gehirns. *Archiv für die Physiologie* 1809c; 9: 195–208.
- Riva, D., Vago, C., Franceschetti, S., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S., Granata, T., et al. (2007). Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*, 10(2), 278-285.
- Rivera, S. M., Reiss, A. L., Eckert, M. A., & Menon, V. (2005). Developmental changes in mental arithmetic: evidence for increased functional specialization in the left inferior parietal cortex. *Cereb Cortex*, 15(11), 1779-1790.
- Rogalsky, C., Matchin, W., & Hickok, G. (2008). Broca's area, sentence comprehension, and working memory: an fMRI Study. *Front Hum Neurosci*, 2, 14.
- Rogalsky, C., Rong, F., Saberi, K., & Hickok, G. (2011). Functional anatomy of language and music perception: temporal and structural factors investigated using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 31(10), 3843-3852.
- Sachs H. *Eur Neurol. Ueber flechsig's verstandescentren*. Vol. 1. 1897. p.199–210.
- Saltik, S., Uluduz, D., Cokar, O., Demirbilek, V., & Dervent, A. (2005). A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. *Epilepsia*, 46(4).
- Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kümmerer, D., Kellmeyer, P., Vry, M. S., et al. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(46), 18035-18040.
- Schild, H. H. (1990). *MRI made easy*. Berlin: Schering.
- Schlaggar, B. L., & Church, J. A. (2009). Functional Neuroimaging Insights Into the Development of Skilled Reading. *Curr Dir Psychol Sci*, 18(1), 21-26.
- Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (2007). Cerebral white matter--historical evolution of facts and notions concerning the organization of the fiber pathways of the brain. *J Hist Neurosci*, 16(3), 237-267.
- Schmahmann, J. D., Pandya, D. N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H. E., de Crespigny, A. J., et al. (2007). Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, 130(Pt 3), 630-653.
- Seidenberg, M. S., & McClelland, J. L. (1989). A distributed, developmental model of word recognition and naming. *Psychol Rev*, 96(4), 523-568.

- Selnes OA, van Zijl PCM, Barker PB, Hillis AE, Mori S. MR diffusion tensor imaging documented arcuate fasciculus lesion in a patient with normal repetition performance. *Aphasiology* 2002; 16: 897–902.
- Seltzer, B., & Pandya, D. N. (1984). Further observations on parieto-temporal connections in the rhesus monkey. *Exp Brain Res*, 55(2), 301-312.
- Seltzer, B., & Pandya, D. N. (1989). Intrinsic connections and architectonics of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 290(4), 451-471.
- Semel, E., Wiig, E. H., Secord, W. A., Kort, W., Compaan, E., Schittekatte, M., et al. (2010). *CELF-4-NL : Clinical Evaluation of Language Fundamentals: handleiding Object* (3de, herz. druk ed.). Amsterdam: Pearson.
- Shelton, J. R., & Caramazza, A. (1999). Deficits in lexical and semantic processing: implications for models of normal language. *Psychon Bull Rev*, 6(1), 5-27.
- Shields, W. D., & Snead, O. C. (2009). Benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 50 Suppl 8, 10-15.
- Shields, W. D., & Snead, O. C., III. (2009). Benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 50.
- Shuren, J. E., Schefft, B. K., Yeh, H. S., Privitera, M. D., Cahill, W. T., & Houston, W. (1995). Repetition and the arcuate fasciculus. *J Neurol*, 242(9), 596-598.
- Springer, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Frost, J. A., Bellgowan, P. S. F., et al. (1999). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects - A functional MRI study. *Brain*, 122, 2033-2045.
- Staden, U., Isaacs, E., Boyd, S. G., Brandl, U., & Neville, B. G. R. (1998). Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics*, 29(5), 242-248.
- Stromswold, K., Caplan, D., Alpert, N., & Rauch, S. (1996). Localization of syntactic comprehension by positron emission tomography. *Brain Lang*, 52(3), 452-473.
- Thiebaut de Schotten, M., Ffytche, D. H., Bizzi, A., Dell'Acqua, F., Allin, M., Walshe, M., et al. (2011). Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage*, 54(1), 49-59.
- Thomas, B. (2010). Diffusion tensor imaging: a colorful collage or a clinical tool? *Neurol India*, 58(6), 877-878.
- Thomas, B., & Sunaert, S. (2005). Diffusion Tensor Imaging: Technique, clinical and research applications. [Article]. *Rivista Di Neuroradiologia*, 18(4), 419-435.
- Tournier, J. D., Mori, S., & Leemans, A. (2011). Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med*, 65(6), 1532-1556.
- Tuch, D. S. (2004). Q-ball imaging. *Magn Reson Med*, 52(6), 1358-1372.
- Tuchman, R., & Rapin, I. (2002). Epilepsy in autism. *Lancet Neurology*, 1(6), 352-358.



- Turken, A. U., & Dronkers, N. F. (2011). The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses. *Front Syst Neurosci*, 5, 1.
- Tzitziridou, M., Panou, T., Ramantani, G., Kambas, A., Spyroglou, K., & Panteliadis, C. (2005). Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: A clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy & Behavior*, 7(3).
- Verrotti, A., D'Egidio, C., Agostinelli, S., Parisi, P., Chiarelli, F., & Coppola, G. (2011). Cognitive and linguistic abnormalities in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Acta Paediatr*, 100(5), 768-772.
- Verrotti, A., Latini, G., Trotta, D., Giannuzzi, R., Cutarella, R., Morgese, G., et al. (2002). Typical and atypical rolandic epilepsy in childhood: A follow-up study. *Pediatric Neurology*, 26(1).
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., et al. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30(4), 1414-1432.
- Vinayan, K. P., Biji, V., & Thomas, S. V. (2005). Educational problems with underlying neuropsychological impairment are common in children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrotemporal Spikes (BECTS). *Seizure*, 14(3), 207-212.
- Virta, A., Barnett, A., & Pierpaoli, C. (1999). Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor MRI. *Magn Reson Imaging*, 17(8), 1121-1133.
- von Monakow C. Gehirnpathologie. Allgemeine einleitung. I. Localisation. II. Gehirnblutungen. III. In: Nothnagel H, editor. Spezielle pathologie und therapie. Wien: Alfred Hölder; 1905.
- Wakana, S., Caprihan, A., Panzenboeck, M. M., Fallon, J. H., Perry, M., Gollub, R. L., et al. (2007). Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*, 36(3), 630-644.
- Warren, J. E., Wise, R. J., & Warren, J. D. (2005). Sounds do-able: auditory-motor transformations and the posterior temporal plane. *Trends Neurosci*, 28(12), 636-643.
- Weglage, J., Demsky, A., Pietsch, M., & Kurlemann, G. (1997). Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 39(10).
- Wernicke C. Der aphasische symptomten complex. Breslau: Taschen; 1874.
- Wernicke C. Photographischer atlas de gehirns. Schniktte durch das menschliche gehirn in photographischen originalen. Abteilung I — 32 frontalschnitte durch eine grosshirn- hemisphaüre. Breslau: Schletter'schen Buchhandlung (Franck &

Weigert); 1897.

- Wise, R. J. (2003). Language systems in normal and aphasic human subjects: functional imaging studies and inferences from animal studies. *Br Med Bull*, *65*, 95-119.
- Wise, R. J., Greene, J., Büchel, C., & Scott, S. K. (1999). Brain regions involved in articulation. *Lancet*, *353*(9158), 1057-1061.
- Wong, F. C., Chandrasekaran, B., Garibaldi, K., & Wong, P. C. (2011). White matter anisotropy in the ventral language pathway predicts sound-to-word learning success. *J Neurosci*, *31*(24), 8780-8785.
- Yeterian, E. H., Pandya, D. N., Tomaiuolo, F., & Petrides, M. (2012). The cortical connectivity of the prefrontal cortex in the monkey brain. *Cortex*, *48*(1), 58-81.
- Yuan, W. H., Szaflarski, J. P., Schmithorst, V. J., Schapiro, M., Byars, A. W., Strawsburg, R. H., et al. (2006). fMRI shows atypical language lateralization in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*, *47*(3), 593-600.
- Zink, I. & Breuls, M. (2012). *Ontwikkelingsdysfasie*. Garant, Antwerpen/Apeldoorn.
- Zink, I., & Smessaert, H. (2010). *Taalontwikkeling stap voor stap*. Herentals: Vlaamse Vereniging voor Logopedisten.

## LIJST VAN DE TABELLEN

Tabel 1	Overzicht van de verschillende subtests van de CELF-4 <sup>NL</sup> (gebaseerd op Semel et al., 2010; p. 18)
Tabel 2	Overzicht van de verschillende subtests voor de berekening van de Kernscore en Indexscores (gebaseerd op Semel et al., 2010; p. 20)
Tabel 3	Overzicht van de verschillende subtests en hun relatie met de taalmodaliteiten en –aspecten (gebaseerd op Semel et al., 2010; p. 24)
Tabel 4	Overzicht van de participanten met rolandische epilepsie
Tabel 5	Overzicht van alle participanten
Tabel 6	Gemiddelde percentielscores op de talige tests voor beide groepen en overschrijdingswaarden
Tabel 7	Gemiddelde scores op de sociale vragenlijsten voor beide groepen en overschrijdingswaarden
Tabel 8	Gemiddelde waarden voor de beeldvormingsgerelateerde parameters en overschrijdingswaarden
Tabel 9	Interhemisferische verschillen voor de verschillende beeldvormingsgerelateerde parameters
Tabel 10	Correlaties talige scores en beeldvormingsgerelateerde parameters (alle subjecten)
Tabel 11	Correlaties talige scores en beeldvormingsgerelateerde parameters (RE-groep)
Tabel 12	Correlaties talige scores en beeldvormingsgerelateerde parameters (controlegroep)
Tabel 13	Vergelijking met de taalresultaten van Overvliet et al. (2013)

## LIJST VAN DE FIGUREN

Figuur 1	EEG van een 11-jarig meisje met rolandische epilepsie (Panayiotopoulos, 2005)
Figuur 2	Alignering van protonen in het magnetisch veld (Pooley, 2005)
Figuur 3	Precessie (Pooley, 2005)
Figuur 4	Longitudinale magnetisatie (URL: <a href="http://www.easymeasure.co.uk/principlesmri.aspx">http://www.easymeasure.co.uk/principlesmri.aspx</a> ).
Figuur 5	Van longitudinale naar transversale magnetisatie (Pooley, 2005)
Figuur 6	T1-curve (Pooley, 2005)
Figuur 7	T2-curve (Pooley, 2005)
Figuur 8	T1-gewogen beeld (Pooley, 2005)
Figuur 9	T2-gewogen beeld (Pooley, 2005)
Figuur 10	Vorm-/oriëntatiebepaling ellipsoïde, kleurcodering en FA-map (Mori & Zhang, 2006)
Figuur 11	Tractografische methode (Mori & Zhang, 2006)
Figuur 12	Modellen van de anatomische connectiviteit van de SLF/FA (Dick & Tremblay, 2012)
Figuur 13	Modellen van perisylvische connectiviteit (Dick & Tremblay, 2012)
Figuur 14	Actieve fMRI met werkwoordgeneratietaakje (blokparadigma)
Figuur 15	Grafische weergave van de gemiddelde talige scores in beide onderzoeksgroepen
Figuur 16	Grafische voorstelling van de gemiddelde scores op de sociale vragenlijsten
Figuur 17	Grafische voorstelling van de gemiddelde waarden voor de beeldvormingsgerelateerde parameters
Figuur 18	Grafische voorstelling van de gemiddelde interhemisferische verschillen voor de beeldvormingsgerelateerde parameters van de SLF
Figuur 19	Significante correlaties tussen talige scores en beeldvormingsgerelateerde parameters in de groep kinderen met rolandische epilepsie
Figuur 20	De centrale positie van de semantiek binnen de taalverwerking (Ellis & Young, 1988)