

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen,  
Abteilung Kinderheilkunde III mit Poliklinik  
(Schwerpunkt: Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie,  
Sozialpädiatrie)

**Kognitive Fähigkeiten und  
funktionelle Magnetresonanztomographie  
von Kindern mit unilateralen perinatalen Infarkten**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Gschaidmeier, Alisa Madeline

Jahr  
2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Staudt

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Poli

Tag der Disputation: 21.11.2023

# Eidesstattliche Erklärung

Gschaidmeier, Alisa Madeline

---

Nachname, Vorname

---

Adresse

I hereby declare, that the submitted thesis entitled:

**“Kognitive Fähigkeiten und funktionelle Magnetresonanztomographie von Kindern mit unilateralen perinatalen Infarkten“**

is my own work. I have only used the sources indicated and have not made unauthorised use of services of a third party. Where the work of others has been quoted or reproduced, the source is always given.

I further declare that the submitted thesis or parts thereof have not been presented as part of an examination degree to any other university.

---

place, date

---

Signature doctoral candidate

---

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	3
Inhaltsverzeichnis .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Abbildungsverzeichnis .....	7
Liste der eingeschlossenen Publikationen.....	8
<b>1. Einleitung, Zielsetzung und Zweck der Arbeit .....</b>	<b>9</b>
1.1 Kognitive Fähigkeiten nach perinatalen Infarkten .....	9
1.2 Risikofaktoren für eine eingeschränkte kognitive Entwicklung.....	11
1.2.1 Epilepsie.....	11
1.2.2 Läsionsgröße .....	12
1.2.3 Motorische Beeinträchtigung.....	12
1.2.4 Läsionsseite .....	13
1.2.5 Sprachlateralisation.....	14
1.3 Zielsetzung der Arbeit .....	17
<b>2. Teilnehmende und Methodik.....</b>	<b>18</b>
2.1 Teilnehmende .....	18
2.2 Neuropsychologische Testungen.....	20
2.3 Strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT)...	21
2.4 Motorik .....	22
2.5 Statistische Auswertung .....	22
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>25</b>
3.1 Non-verbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke Patients With and Without Epilepsies. (Gschaidmeier A, Heimgärtner M, Schnauer L, Hernáiz Driever P, Wilke M, Lidzba K and Staudt M (2021), Frontiers Pediatrics 9:660096. doi: 10.3389/fped.2021.660096) .....	25
3.2 Cognitive development after perinatal unilateral infarctions: No evidence for preferential sparing of verbal functions (Gschaidmeier A, Heimgärtner M, Schnauer L, Hernáiz Driever P, Wilke M, Lidzba K and Staudt M, accepted 12/21, European Journal auf Paediatric Neurology).....	35
3.3 Gschaidmeier A, Heimgärtner M, Schnauer L, Hernáiz Driever P, Wilke M, Lidzba K and Staudt M (2021) Epilepsy is a key risk for inferior nonverbal functions after perinatal stroke. Neuropediatrics	

---

	2021; 52(S 01): S1-S53, DOI: 10.1055/s-0041-1739683 (congress paper, oral presentation, GNP Salzburg 11/2021).....	40
3.4	Gschaidmeier, A., Schnauffer, L., Heimgärtner, M., Bajer, C., Wilke, M., Lidzba, K., & Staudt, M. (2019). Verbal and Nonverbal Cognitive Parameters of Children with Perinatal Unilateral Infarctions–No Crowding Hypothesis in Children without Cognitive Impairment?. <i>Neuropediatrics</i> , 50(S 02), GNP-FV32.....	42
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>44</b>
4.1	Epilepsie als entscheidender Risikofaktor.....	44
4.2	Kognitive Fähigkeiten von Patient:innen ohne Epilepsien .....	45
4.3	Epilepsie.....	46
4.4	Läsionsgröße .....	48
4.5	Motorische Beeinträchtigung.....	49
4.6	Crowding .....	50
4.7	Läsionsseite .....	51
4.8	Kognitive Entwicklung .....	53
<b>5.</b>	<b>Schlussfolgerung</b> .....	<b>54</b>
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>55</b>
<b>7.</b>	<b>Erklärung zum Eigenanteil</b> .....	<b>57</b>
7.1	Projektbeschreibung DFG-Projekt .....	57
7.2	Eigenanteil: “Non-verbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke Patients With and Without Epilepsies.” .....	58
7.3	Eigenanteil “Cognitive development after perinatal unilateral infarctions: No evidence for preferential sparing of verbal functions”.....	59
<b>8.</b>	<b>Referenzen</b> .....	<b>60</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>67</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

AIS	Arterial Ischaemic Stroke, übersetzt arterieller ischämischer Infarkt
ASM	anfallssuppressives Medikament
JTHFT	Jebson Taylor Handfunktionstest
LI	Lateralisationsindex
MRT	Magnetresonanztomographie
P-IPTA	Potsdam Illinois Test für Psycholinguistische Fähigkeiten
PVI	Periventricular hemorrhagic infarction, übersetzt periventrikulärer venöser Infarkt
TONI	Test of Nonverbal Intelligence

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphische Veranschaulichung der möglichen Risikofaktoren einer eingeschränkten kognitiven Entwicklung

Abbildung 2: Tabelle adaptiert nach dem Original in der Publikation *Non-verbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke Patients With and Without Epilepsies*, (Gschaidmeier, Heimgärtner, Schnauffer, Hernáiz Driever, et al., 2021), sortiert nach Toni-Intelligenz-Scores.

---

## Liste der eingeschlossenen Publikationen

1. **Gschaidmeier A**, Heimgärtner M, Schnauffer L, Hernáiz Driever P, Wilke M, Lidzba K and Staudt M (2021) Cognitive development after perinatal unilateral infarctions: No evidence for preferential sparing of verbal functions. *European Journal of Paediatric Neurology*, 37, 8-11.
2. **Gschaidmeier A**, Heimgärtner M, Schnauffer L, Hernáiz Driever P, Wilke M, Lidzba K and Staudt M (2021) Non-verbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke Patients With and Without Epilepsies. *Front. Pediatr.* 9:660096. doi: 10.3389/fped.2021.660096.
3. **Gschaidmeier, A**, Heimgärtner M, Schnauffer L, Hernáiz Driever P, Wilke M, Lidzba K and Staudt M (2021). "Nonverbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke with and without Epilepsies."  
Vortrag auf der GNP Tagung in Salzburg; Abstract in *Neuropediatrics*, 52(S 01): FV2.20.
4. **Gschaidmeier, A**, Schnauffer, L, Heimgärtner, M, Bajer, C, Wilke, M, Lidzba, K, & Staudt, M (2019). Verbal and Nonverbal Cognitive Parameters of Children with Perinatal Unilateral Infarctions—No Crowding Hypothesis in Children without Cognitive Impairment?.  
Vortrag auf der Jahrestagung DGKJ in München; Abstract in *Neuropediatrics*, 50(S 02), GNP-FV32.



# 1. Einleitung, Zielsetzung und Zweck der Arbeit

## 1.1 Kognitive Fähigkeiten nach perinatalen Infarkten

Kinder nach unilateralen perinatalen Infarkten stehen unter dem Risiko, kognitive Einschränkungen zu entwickeln. Bisherige Forschungsergebnisse zur Varianz des kognitiven Niveaus und den möglicherweise zugrundeliegenden Risikofaktoren kognitiver Beeinträchtigungen nach perinatalen Infarkten sind jedoch uneinheitlich (Dunbar & Kirton, 2019; Fluss, Dinomais, & Chabrier, 2019; Fuentes, Deotto, Desrocher, deVeber, & Westmacott, 2016; Greenham, Anderson, & Mackay, 2017; Lidzba, Staudt, Wilke, & Krägeloh-Mann, 2006; J. S. Reilly, Wasserman, & Appelbaum, 2013; van Buuren et al., 2013; Wagenaar et al., 2018; Robyn Westmacott, Askalan, MacGregor, Anderson, & Deveber, 2010; Wusthoff et al., 2011). Einige Kinder erreichen ein normales Funktionsniveau (A. O. Ballantyne, Spilkin, Hesselink, & Trauner, 2008; van Buuren et al., 2013), andere zeigen Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen (Fluss et al., 2019; Greenham et al., 2017; Hajek et al., 2013; Löö et al., 2018).

Die nonverbalen Fähigkeiten scheinen besonders vulnerabel zu sein, insbesondere bei Kindern mit linksseitigen perinatalen Infarkten. Bei solchen Kindern kann die Sprache in homotope Areale der rechten Seite reorganisiert werden (Staudt et al., 2002). Nach der Crowding Hypothese (Rasmussen & Milner, 1977; Strauss, Satz, & Wada, 1990; Teuber, 1974) können jedoch in Folge ursprünglich rechtshemisphärisch verortete kognitive Prozesse (wie z. B. die nonverbale Intelligenz) Defizite aufweisen.

Bei den verbalen Fähigkeiten kann es im Spracherwerb zunächst zu einer Verzögerung kommen (J. S. Reilly et al., 2013), insbesondere bei Kindern mit einer rechtsseitigen Sprache (Chilosi et al., 2005). Im Schulalter scheinen sich die sprachlichen Fähigkeiten in den meisten Komponenten jedoch vergleichbar zu

Gleichaltrigen entwickelt zu haben (Ilves et al., 2014; Staudt et al., 2002). In komplexeren sprachlichen Komponenten wie zum Beispiel anspruchsvollen grammatikalischen Aufgaben oder beim Diskurs kann es jedoch zu Defiziten kommen, besonders nach linksseitigen Schädigungen (Angela O. Ballantyne, Spilkin, & Trauner, 2007; Knecht & Lidzba, 2016; Murias, Brooks, Kirton, & Iaria, 2014; Judy Snitzer Reilly, Bates, & Marchman, 1998; J. S. Reilly et al., 2013).

Im Folgenden soll eine prospektive Studie berichtet werden, in der die kognitiven Fähigkeiten von Kindern mit perinatalen Infarkten untersucht wurden. In einem nächsten Schritt sollen die Auswirkungen von bisher diskutierten mögliche Risikofaktoren für eine eingeschränkte kognitive Entwicklung diskutiert werden.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden vorab publiziert als „Nonverbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke Patients With and Without Epilepsies“ (Gschaidmeier, Heimgärtner, Schnauffer, Hernáiz Driever, et al., 2021) und als „Cognitive development after perinatal unilateral infarctions: No evidence for preferential sparing of verbal functions“ (Gschaidmeier et al., 2022). Teilergebnisse wurden auf dem Kongress für Kinder- und Jugendmedizin in München (Gschaidmeier et al., 2019) und auf der Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP-Kongress) in Salzburg (Gschaidmeier, Heimgärtner, Schnauffer, Driever, et al., 2021) jeweils als Vortrag vorgestellt; das jeweils zugehörige Abstract wurde in *Neuropediatrics* (2019; 2021) veröffentlicht.

### 1.2 Risikofaktoren für eine eingeschränkte kognitive Entwicklung

#### 1.2.1 Epilepsie

Patient:innen nach perinatalen Infarkten stehen unter dem erheblichen Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln, es wird zwischen 15 % (Chabrier et al., 2016) und 54 % (Wanigasinghe et al., 2010) beziffert. Nach der in einem Konsensus-Paper vorgeschlagenen Definition (Raju, Nelson, Ferriero, & Lynch, 2007) wird Epilepsie definiert als das Auftreten von mindestens zwei afebrilen, unprovzierten, post-neonatalen Anfällen.

Die Lokalisation der Läsion spielt eine wichtige Rolle für die mögliche Entwicklung einer Epilepsie. Kinder mit kortikalen Läsionen (meist erworben durch arterielle ischämische Schlaganfälle, AIS) entwickeln häufiger Epilepsien als Kinder mit Läsionen der weißen Substanz (in der Regel erworben durch periventriculäre venöse Infarkte, PVI) (Laugesaar et al., 2018; Löö et al., 2018).

Es ist bekannt, dass bei Kindern mit pharmako-refraktären Epilepsien aufgrund perinataler Schlaganfälle die kognitive Entwicklung stark beeinträchtigt sein kann (Bajer et al., 2020; A. O. Ballantyne et al., 2008; van Buuren et al., 2013; Wagenaar et al., 2018).

Bajer et al. zeigten beispielsweise in einer Gruppe von Kindern mit pharmako-refraktären Epilepsien vor Hemisphärotomien, dass eine längere präoperative Dauer der Epilepsien mit einer schlechteren kognitiven Entwicklung korrelierte. Eine gute postoperative Anfallskontrolle war ein guter Prädiktor für eine bessere Entwicklung. Nach der Hemisphärotomie zeigten die Kinder insgesamt mindestens das selbe kognitive Niveau wie präoperativ, teilweise sogar eine Steigerung; eine Verschlechterung der kognitiven Leistung war selten (Bajer et al., 2020).

Nach den Studien von Ballantyne et al. war das Auftreten von Anfällen mit schlechteren verbalen Leistungen bei Kindern mit perinatalen Infarkten assoziiert (Angela O. Ballantyne et al., 2007). In einer Längsschnittstudie führte das

Auftreten von Anfällen insgesamt zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistung (A. O. Ballantyne et al., 2008).

Weit weniger bekannt ist jedoch, ob auch weniger schwere, gut kontrollierte Epilepsien in dieser Hinsicht eine Rolle spielen.

### 1.2.2 Läsionsgröße

Zum Einfluss der Läsionsgröße auf kognitive Variablen zeigt sich ein heterogenes Bild. Einzelne Studien an heterogenen Populationen beschreiben, dass eine größere Läsion zu einem insgesamt schlechteren kognitiven Niveau führt (Montour-Proulx et al., 2004). Levine et al. diskutieren, dass eine größere Läsion zunächst zu stärkeren kognitiven Einbußen führt; in ihrer Längsstudie beobachten sie jedoch auch, dass sich die kognitiven Leistungen bei kleineren Läsionen verschlechtern. Zusammenfassend gehen sie in ihrer Studie also von verschiedenen kognitiven Entwicklungen basierend auf der Läsionsgröße aus (Levine, Kraus, Alexander, Suriyakham, & Huttenlocher, 2005). Die meisten Studien bisher fanden jedoch keinen Einfluss der Läsionsgröße auf das kognitive Abschneiden (A. O. Ballantyne et al., 2008; Murias et al., 2014).

### 1.2.3 Motorische Beeinträchtigung

Viele Patient:innen entwickeln nach perinatalen Infarkten motorische Beeinträchtigungen, meist Hemiparesen (Dunbar & Kirton, 2019; Lee et al., 2005; Lehman & Rivkin, 2014; Nelson & Lynch, 2004).

Diese können die Entwicklung kognitiver Fähigkeiten über verschiedene Mechanismen beeinträchtigen.

Erstens kann eine motorische Beeinträchtigung die Fähigkeit eines Kindes einschränken, seine Umwelt zu erkunden, und dadurch auch die Entwicklung kognitiver Funktionen beeinflussen (Pavlova & Krägeloh-Mann, 2013).

Zweitens kann eine (hand)motorische Beeinträchtigung die Ergebnisse standardisierter Testverfahren verzerren. In fast allen bisherigen Studien zu nonverbalen kognitiven Fähigkeiten nach perinatalen Infarkten wurden Tests eingesetzt, die bimanuelle Aktivitäten oder ein zeitkritischer Erfüllen der Anforderungen erfordern, wie die Wechsler Intelligence Scales (A. O. Ballantyne et al., 2008; Levine et al., 2005; Ricci et al., 2008; van Buuren et al., 2013; R. Westmacott et al., 2018), die Kaufman Assessment Battery for Children (Lõo et al., 2018), oder der Beery Developmental Test of Visual-Motor Integration (van Buuren et al., 2013). Die Durchführung solcher Tests bei hemiparetischen Patient:innen kann daher zu künstlich niedrigeren Werten für nonverbale Funktionen führen (für eine Übersicht (Foo, Guppy, & Johnston, 2013). Um dieses Problem zu umgehen, schlossen einige Autor:innen (z. B. (Hajek et al., 2013) Patient:innen mit erheblichen motorischen Beeinträchtigungen aus, die eine valide Durchführung der Messungen verhinderten.

Da dies möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte, wurde in dieser Arbeit ein anderer Ansatz verfolgt: die Bewertung der nonverbalen kognitiven Fähigkeiten mit motorik-unabhängigen Tests. Wir verwendeten den Test Of Nonverbal Intelligence (TONI-4), der die Fähigkeit zum abstrakten Denken und das Problemlösungsvermögen misst - ohne jegliche motorische Komponente (Brown, Sherbenou, & Johnsen, 2010; Ritter, Kilinc, Navruz, & Bae, 2011).

### 1.2.4 Läsionsseite

Einige Autor:innen berichten, dass die Seite der Läsionen einen Einfluss auf das Abschneiden bei diffizilen nonverbalen Zeichenaufgaben hat (Akshoomoff, Feroletto, Doyle, & Stiles, 2002; Stiles et al., 2008; Stiles, Trauner, Engel, & Nass, 1997).

Überwiegend wird jedoch berichtet, dass die Seite der Läsion bei perinatalen Infarkten keinen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung kognitiver Fähigkeiten hat, beispielsweise wird in einer größeren Studie von Ballantyne et al. kein

Unterschied für verbale Fähigkeiten zwischen den Läsionsseiten detektiert (Angela O. Ballantyne et al., 2007).

Bei erwachsenen Patient:innen spielt die Seite des Infarktes hingegen eine große Rolle für die möglicherweise darauffolgende kognitive Dysfunktion, eine Aphasie folgt typischerweise auf einen linksseitigen Infarkt, ein rechtsseitiger Infarkt führt eher zu einem Neglect (Gottesman & Hillis, 2010; Inatomi et al., 2008; Tsouli, Kyritsis, Tsagalis, Virvidaki, & Vemmos, 2009). Bei Kindern mit perinatalen Infarkten zeigt sich die beeindruckende Neuroplastizität des sich entwickelnden Gehirns über die Sprachlateralisation als Beispiel dafür, dass auch die rechte Hemisphäre eine suffiziente Sprachentwicklung leisten kann (Bates & Roe, 2001).

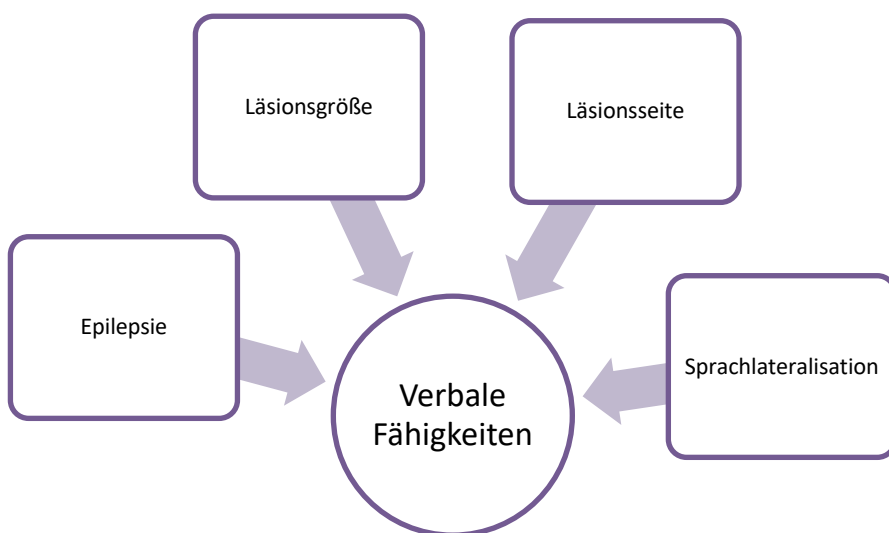
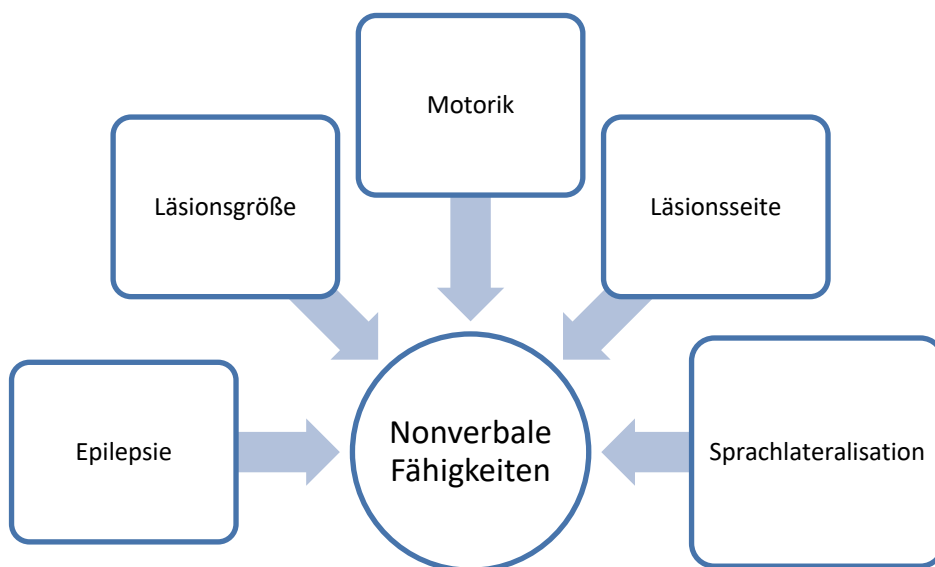
### 1.2.5 Sprachlateralisation

Je nach Alter der Patient:innen zum Zeitpunkt des Infarktes führen unterschiedliche Prozesse zu einer Regeneration der Sprache, diese unterscheiden sich zwischen Kindern mit perinatalen Infarkten, Kindern mit postnatalen Infarkten und Erwachsenen. Während bei erwachsenen Patient:innen nach linksseitigen (insbesondere fronto/temporalen) Schädigungen die Sprache mit einer guten Erholung der Sprachfunktion eher peri-läsionell verarbeitet wird, kann die Sprache bei Kindern mit frühen linksseitigen Hirnschädigungen (bis zu einem Alter von zwei Jahren gut, vermutlich bis zu einem Alter von fünf Jahren (Lidzba, Küpper, Kluger, & Staudt, 2017)) auf die rechte Seite reorganisiert werden (Szaflarski et al., 2014). Die Sprache wird hierbei von homotopen Areale der kontra-läsionellen Seite übernommen (Staudt et al., 2002; Tillema et al., 2008).

In Bezug auf diese Erkenntnis wurde untersucht, ob sich Patient:innen mit einer auf die rechte Seite gewanderten Sprache in den kognitiven Fähigkeiten von Patient:innen mit einer linksseitigen Sprache unterscheiden. Für nonverbale Funktionen bei Patient:innen mit linksseitigen Läsionen wurde dies im Rahmen der "Crowding-Hypothese" beschrieben (Rasmussen & Milner, 1977; Strauss et al., 1990; Teuber, 1974). Diese besagt, dass ursprünglich rechtshemisphärisch

verortete kognitive Prozesse (wie z. B. die nonverbale Intelligenz) Defizite aufweisen, wenn die Sprache auf die rechte Seite reorganisiert wird. Die sprachlichen Fähigkeiten bleiben dabei weitestgehend intakt (Hajek et al., 2013; Lidzba et al., 2006; Lõo et al., 2018).

**Abbildung 1: Graphische Veranschaulichung der möglichen Risikofaktoren einer eingeschränkten kognitiven Entwicklung**





### 1.3 Zielsetzung der Arbeit

In unserer Studie sollten die kognitiven Fähigkeiten von Kindern mit unilateralen Infarkten genauer untersucht werden.

Eine pharmako - refraktäre Epilepsie, die eine häufige Komplikation der perinatalen Infarkte darstellt, kann zu dramatisch beeinträchtigten kognitiven Fähigkeiten führen. Weniger gut verstanden ist jedoch die Rolle von gut eingestellten Epilepsien.

Wir untersuchten hier, ob eine gut eingestellte Epilepsie (definiert als Anfallsfreiheit über sechs Monate, mit oder ohne Medikation), motorische Beeinträchtigung, Läsionsgröße, Läsionsseite und Sprachlateralisation einen Einfluss auf nonverbale und verbale Fähigkeiten von Kindern mit unilateralen perinatalen Infarkten haben.

Dabei kommt ein Testverfahren zum Einsatz, das eine motorik-unabhängige Bewertung der nonverbalen Fähigkeiten erlaubt.

## 2. Teilnehmende und Methodik

### 2.1 Teilnehmende

Die Teilnehmenden wurden an zwei neuropädiatrischen Zentren rekrutiert, zum einen an der Kinderklinik des Universitätsklinikums Tübingen, zum anderen im Fachzentrum für pädiatrische Neurologie, Neurorehabilitation und Epileptologie der Schön Klinik Vogtareuth.

In Tübingen wurde die klinische Datenbank nach relevanten Diagnosen in den elektronischen Akten durchsucht oder ein persönlicher Kontakt zu Teilnehmenden aus früheren klinischen Studien hergestellt. Die gesunden Kontrollen wurden durch Werbeanzeigen in der lokalen Presse und über das Klinik-Informationssystem rekrutiert.

Patient:innen aus Vogtareuth wurden über ein persönliches Anschreiben eingeladen, nachdem die Klinik-Datenbank nach passenden Diagnosen durchsucht wurde; zudem wurden Kinder während stationärer Aufenthalte in der Neurorehabilitation rekrutiert.

An beiden Standorten wurde über Telefon-Interviews mit einem Fragebogen gescreent und daraufhin passende Teilnehmende zu der Studie eingeladen.

Ausschlusskriterien waren ein Alter unter acht Jahre sowie eine vorangegangene Diagnose einer kognitiven Einschränkung (IQ unter 70), um eine Teilnahme an der umfangreichen Testung gewährleisten zu können. Außerdem wurden Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit Kontraindikationen für eine MRT-Bildgebung ausgeschlossen (z.B. Metall-Implantate wie Zahnsplangen oder Retainer, Platzangst, Schwangerschaft). Therapieresistente Epilepsien waren ein weiteres Ausschlusskriterium.

Kontrollen wurden im Fragebogen nach neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen gescreent, es wurde jedoch kein ausführlicheres formales Assessment durchgeführt, um eine normale Entwicklung zu diagnostizieren.

Insgesamt konnten 23 Patient:innen mit perinatalen Infarkten eingeschlossen werden, davon 11 weibliche Probandinnen. Das Alter lag zwischen 8 und 26 Jahren, das mediane Alter bei 12.56 Jahren. Fünf Patient:innen hatten einen arteriell ischämischen Infarkt erlitten, 18 Patient:innen einen venösen hämorrhagischen Infarkt, ein Patient konnte aufgrund eines Shunt-Systems nicht sicher klassifiziert werden. 21 von 23 Patient:innen hatten eine Hemiparese entwickelt (keine Hemiparese bei #V13, #T12; vgl. Tabelle 1).

Acht Patient:innen litten an einer Epilepsie (Alter 9 - 26 Jahre; Durchschnittsalter 16,40; 2 weiblich). Bis auf einen dieser so als epileptisch klassifizierten Probanden (#T28) nahmen alle Proband:innen der Epilepsie-Gruppe zum Zeitpunkt der Studie anfallssuppressive Medikamente ein. Von den Patient:innen ohne diagnostizierte Epilepsie (n = 15; Altersspanne, 8 - 23 Jahre; medianes Alter: 11,80; 9 weiblich) hatte ein Patient (#V03) einen einzigen Anfall erlitten, wurde aber nie mit einer anfallssupprimierenden Medikation behandelt. Die anderen 14 Patient:innen hatten anamnestisch noch keine epileptischen Anfälle erlitten. 23 typisch entwickelte Gleichaltrige (Altersspanne 8 - 27 Jahre; mittleres Alter 12,42 Jahre; 8 weiblich) dienten als Kontrollen. Für jede:n einzelne:n Patient:in matchten wir eine Person aus unserer Kohorte von 38 Kontrollpersonen nach dem Alter.

Die Studie wurde von der Tübinger Ethikkommission genehmigt (Nr. 693/2014B01). Alle erwachsenen Teilnehmenden und die Eltern der minderjährigen Proband:innen gaben ihr schriftliches, informiertes Einverständnis, alle minderjährigen Teilnehmenden gaben zudem ihr mündliches Einverständnis. Die Studie stand im Einklang mit dem Ethikkodex des Weltärztebundes (Deklaration von Helsinki, 1964, in der Fassung von Oktober 2013, Fortaleza).

## 2.2 Neuropsychologische Testungen

### 2.2.1 Nonverbale Fähigkeiten

Alle Teilnehmenden absolvierten den Test of Nonverbal Intelligence, Fourth Edition (TONI-4), der die Fähigkeit zum abstrakten Denken und die Problemlösungsfähigkeit misst (Brown et al., 2010). Darin sind 60 Matrizen-Aufgaben enthalten, die in einer Reihenfolge von leicht bis schwer angeordnet sind. Die Proband:innen analysieren Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen den Items, die durch die Merkmale Form, Position, Richtung, Rotation, Kontiguität, Schattierung, Größe und Bewegung definiert sind. Die altersangepassten Testergebnisse werden nicht durch motorische Defizite beeinträchtigt und sind daher auch für Patient:innen mit motorischen Beeinträchtigungen (wie zum Beispiel einer Hemiparese) geeignet (Ritter et al., 2011).

### 2.2.2 Verbale Fähigkeiten

Die verbalen Fähigkeiten wurden untersucht mit der deutschen Version des Potsdam Illinois Test für Psycholinguistische Fähigkeiten (P-ITPA) (Esser & Wyszkon, 2010). Der P-ITPA ist ein standardisierter Sprachentwicklungstest und enthält neun Unteraufgaben zu sprachrelevanten Domänen (verbale Intelligenz, Wortschatz, expressive Sprache, Phonologische Bewusstheit und verbales Kurzzeitgedächtnis). Da die Altersnormen des P-ITPA bis zum Alter von 11,5 Jahren reichen, somit jedoch die meisten Teilnehmenden unserer Stichprobe ein älteres Alter zeigten als die Altersnorm (13/23 Patient:innen sowie 13/23 Kontrollen), führten wir eine Standardisierung an unserer Stichprobe durch. Dazu standardisierten wir die Rohwerte aus der Summe des Gesamtwerts Sprache, indem wir sie in Prozentränge umwandelten und anschließend in z-Werte konvertierten.

### 2.3 Strukturelle und funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Bildgebung wurde je nach Standort auf einem Siemens 1.5 T Avanto (Tübingen) oder 1.5 T Symphony (Vogtareuth) MRT Gerät durchgeführt (Siemens Medizintechnik, Erlangen). Dabei wurden jeweils die gleichen Sequenzen und Skripte verwendet und mit SPM12 (Statistical Parametric Mapping; Wellcome Department of Imaging Neurosciences, UCL, UK), CAT12 (CAT12, by Christian Gaser and Robert Dahnke, Departments of Psychiatry and Neurology, Jena University Hospital) sowie Matlab (Mathworks, Natick MA, USA) analysiert. Für die Läsionsgrößen erfolgte eine halbautomatisierte Auswertung via MRICron (Rorden, Karnath, & Bonilha, 2007).

Zur Bestimmung der Sprachlateralisation wurden alle Patient:innen mit linksseitigen Läsionen einer funktionellen Magnetresonanztomographie unterzogen und führten die Vokalidentifikationsaufgabe (VIT) (Wilke et al., 2006) als Wortgenerierungsaufgabe durch. Kurz zusammengefasst wurden den Teilnehmenden dabei Bilder von Alltagsgegenständen visuell präsentiert. Dabei sollten sie durch eine lautlose Bildung des Wortes entscheiden, ob der Name des Gegenstands das Phonem <i> enthielt. In der Kontrollbedingung wurde den Teilnehmern ein abstraktes Puzzle vorgelegt; dort war die Aufgabe zu entscheiden, ob ein kleines Puzzlestück Teil eines größeren Bildes darstellt. Die Lateralität der Sprachaktivierung wurde nach der Vorlage von Lidzba et al. (Lidzba, de Haan, Wilke, Krägeloh-Mann, & Staudt, 2017) berechnet. Anhand des resultierenden Lateralitätsindex (LI) wurden die Patient:innen als "linksdominant" ( $LI > + 0,2$ ), als "rechtsdominant" ( $LI < - 0,2$ ) oder als "bilateral" ( $-0,2 \leq LI \leq + 0,2$ ) eingestuft. (Máté, Lidzba, Hauser, Staudt, & Wilke, 2016; Meinhold, Hofer, Pieper, Kudernatsch, & Staudt, 2020; Wilke et al., 2006).

### 2.4 Motorik

Die Handmotorik wurde mit dem Jebson-Taylor-Handfunktionstest (JTHFT) gemessen. Der genannte Test besteht aus standardisierten unimanuellen Handfunktionsaufgaben, die alltägliche Situationen des Handgebrauchs darstellen und deren Zeitbedarf bestimmt wird (Jebsen, Taylor, Trieschmann, Trotter, & Howard, 1969). Wir berechneten den Median von sechs Untertests (Karten drehen, kleine Gegenstände aufheben, Steine stapeln, Essen, leichte bzw. schwere Gegenstände heben) (Tipton-Burton, 2011). Wie bereits in anderen Untersuchungen vorgeschlagen, verzichteten wir auf den Untertest "Schreiben" aufgrund einer möglichen Verzerrung durch das unterschiedliche Alter und Leistungsniveau der Teilnehmenden (Adler, Berweck, Lidzba, Becher, & Staudt, 2015; Islam et al., 2014; Sakzewski, Ziviani, & Boyd, 2010). Der Test wurde ursprünglich für Erwachsene entwickelt, zeigte aber eine gute Test-Retest-Zuverlässigkeit bei Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren (Reedman, Beagley, Sakzewski, & Boyd, 2016). Für unsere Analyse berechneten wir das Verhältnis der Mediane "nicht-dominante" / "dominante" Handmotorik.

### 2.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 25 und SPSS 28 durchgeführt. Die Annahme über eine zugrunde liegende Normalverteilung wurde über den Shapiro-Wilk-Test überprüft. Für non-parametrische Korrelationsanalysen wurden Spearman-Rang-Korrelationen verwendet; für Korrelationen mit dichotomen Variablen eine Punkt-Biserial-Korrelation. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt. Für Gruppenvergleiche zwischen mehr als zwei Gruppen wurde der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test verwendet, gegebenenfalls korrigiert für Mehrfachvergleiche (Bonferroni-Korrektur). Ein Chi-Quadrat-Test wurde für eine Verteilungsmessung der Kontrollgruppe verwendet. Multiple Regressionsanalysen wurden für die Bewertung mehrerer Prädiktorvariablen für die Ergebnisvariable nonverbale Intelligenz eingesetzt.

## 2 Teilnehmende und Methodik

Tabelle 1: Charakteristiken der Teilnehmenden

<i>ID</i>	<i>Alter zum Studienzeitpunkt (Jahre)</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>Läsionstyp</i>	<i>TONI</i>	<i>TONI (z Rohwerte)</i>	<i>P-IPTA (z- Rohwerte)</i>	<i>Differenz-PITPA-TONI)</i>	<i>Epilepsie</i>	<i>Läsionsgröße (cm<sup>3</sup>)</i>	<i>JTHFT (Quotient nicht-dominant/dominant))</i>	<i>Läsionsseite</i>	<i>LI</i>
<i>T14</i>	16	m	AIS	77	-1.53	-1.13	.40	ja	133.93	1.37	links	-0.5
<i>T39</i>	26	m	AIS	87	-.93	-.51	.42	ja	167.79	25.34	links	-0.87
<i>T44</i>	16	m	AIS	87	-.56	-.89	-.33	ja	84.97	9.48	rechts	
<i>T41</i>	22	m	PVI	89	-.56	-.51	.05	ja	200.57	6.49	rechts	
<i>T28</i>	16	m	N/A	90	-.037	.08	.12	ja	N/A	1.52	links	+0.69
<i>V11</i>	10	m	PVI	90	-1.46	-.80	.66	ja	50.29	4.69	links	+0.63
<i>V04</i>	15	w	PVI	91	-.30	-.50	-.20	nein	N/A	5.75	rechts	
<i>T21</i>	23	w	PVI	92	-.04	-.06	-.03	nein	29.57	6.64	links	-0.25
<i>T57</i>	19	w	PVI	93	.26	.15	-.12	nein	1.16	1.97	links	+0.64
<i>V06</i>	8	m	PVI	93	-1.61	-.93	.67	nein	28,83	2.40	links	+0.78
<i>V14</i>	10	m	PVI	93	-1.34	-.32	1.02	nein	79.38	18.65	rechts	

## 2 Teilnehmende und Methodik

<i>T33</i>	23	m	PVI	97	.52	-.03	-.55	nein	161.77	4.08	links	-0.66
<i>V03</i>	11	w	PVI	97	-.56	.41	.97	nein	55.82	2.94	links	+0.67
<i>T13</i>	9	m	PVI	99	-1.23	-1.26	-.03	ja	22.82	1.58	links	+0.85
<i>T19</i>	23	w	PVI	99	.90	.08	-.82	nein	36.05	2.42	links	-0.83
<i>V01</i>	8	m	PVI	100	-1.3	-1.4	-.07	nein	24.80	15.25	links	+0.61
<i>V12</i>	10	w	PVI	101	-.56	-.25	.31	ja	220.71	5.05	rechts	
<i>V13</i>	10	w	PVI	102	-.30	-.04	.26	nein	85.36	.95	links	-0.31
<i>V02</i>	8	w	PVI	104	-1.12	-1.32	-.20	ja	45.11	2.04	rechts	
<i>V09</i>	10	w	PVI	108	.52	.42	-.11	nein	1.24	2.17	links	N/A
<i>T12</i>	12	w	PVI	109	.90	.26	-.63	nein	97.30	1.12	links	-0.32
<i>T56</i>	12	m	PVI	109	.90	.44	-.46	nein	9.08	2.39	rechts	
<i>V08</i>	11	w	AIS	121	1.38	-.04	-1.42	nein	41.65	3.85	links	-0.53

Abbildung 2: Tabelle adaptiert nach dem Original in der Publikation in *Frontiers* (Gschaidmeier, Heimgärtner, Schnauffer, Hernáiz Driever, et al., 2021), sortiert nach Toni-Intelligenz-Scores.



### **3. Ergebnisse**

- 3.1 Non-verbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke Patients With and Without Epilepsies. (Gschaidmeier A, Heimgärtner M, Schnauffer L, Hernáiz Driever P, Wilke M, Lidzba K and Staudt M (2021), Frontiers Pediatrics 9:660096. doi: 10.3389/fped.2021.660096)**



# Non-verbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke Patients With and Without Epilepsies

Alisa Gschaidmeier<sup>1,2\*</sup>, Magdalena Heimgärtner<sup>1</sup>, Lukas Schnauer<sup>1,3</sup>, Pablo Hernáiz Driever<sup>4</sup>, Marko Wilke<sup>1,3</sup>, Karen Lidzba<sup>1,5</sup> and Martin Staudt<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, University Children's Hospital, Tübingen, Germany, <sup>2</sup> Center for Pediatric Neurology, Neurorehabilitation and Epileptology, Schön Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Germany, <sup>3</sup> Experimental Pediatric Neuroimaging, Children's Hospital and Department of Neuroradiology, University Hospital, Tübingen, Germany, <sup>4</sup> Department of Pediatric Oncology and Hematology, Berlin Institute of Health, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany, <sup>5</sup> Division of Neuropediatrics, Development, and Rehabilitation, University Children's Hospital Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Volker Mall,  
Technical University of  
Munich, Germany

### Reviewed by:

Patricia Rzezak,  
University of São Paulo, Brazil  
Lino Nobili,  
University of Genoa, Italy  
Chao-Ying Chen,  
Hong Kong Polytechnic  
University, China

### \*Correspondence:

Alisa Gschaidmeier  
agschaidmeier@schoen-klinik.de

### Specialty section:

This article was submitted to  
Pediatric Neurology,  
a section of the journal  
Frontiers in Pediatrics

**Received:** 28 January 2021

**Accepted:** 06 May 2021

**Published:** 31 May 2021

### Citation:

Gschaidmeier A, Heimgärtner M,  
Schnauer L, Hernáiz Driever P,  
Wilke M, Lidzba K and Staudt M  
(2021) Non-verbal Intelligence in  
Unilateral Perinatal Stroke Patients  
With and Without Epilepsies.  
Front. Pediatr. 9:660096.  
doi: 10.3389/fped.2021.660096

**Background:** The risk factors for impaired cognitive development after unilateral perinatal stroke are poorly understood. Non-verbal intelligence seems to be at particular risk, since language can shift to the right hemisphere and may thereby reduce the capacity of the right hemisphere for its ordinary functions. Pharmacorefractory epilepsies, a frequent complication of perinatal strokes, often lead to impaired intelligence. Yet, the role of well-controlled epilepsies is less well-understood. Here, we investigated whether well-controlled epilepsies, motor impairment, lesion size, lesion side, and lateralization of language functions influence non-verbal functions.

**Methods:** We recruited 8 patients with well-controlled epilepsies (9–26 years), 15 patients without epilepsies (8–23 years), and 23 healthy controls (8–27 years). All underwent the Test of Non-verbal Intelligence, a motor-independent test, which excludes biased results due to motor impairment. Language lateralization was determined with functional MRI, lesion size with MRI-based volumetry, and hand motor impairment with the Jebsen-Taylor Hand Function-Test.

**Results:** Patients with epilepsies showed significantly impaired non-verbal intelligence [Md = 89.5, interquartile range (IQR) = 13.5] compared with controls (Md = 103, IQR = 17). In contrast, patients without epilepsies (Md = 97, IQR = 15.0) performed within the range of typically developing children. A multiple regression analysis revealed only epilepsy as a significant risk factor for impaired non-verbal functions.

**Conclusion:** In patients with unilateral perinatal strokes without epilepsies, the neuroplastic potential of one healthy hemisphere is able to support the development of normal non-verbal cognitive abilities, regardless of lesion size, lesion side, or language lateralization. In contrast, epilepsy substantially reduces this neuroplastic potential; even seizure-free patients exhibit below-average non-verbal cognitive functions.

**Keywords:** early brain lesion, functional magnet resonance imaging, lesion size, motor impairment, cognitive function

## INTRODUCTION

Perinatal stroke has an estimated birth-prevalence of 37–64/100,000 (1, 2). It affects mostly term-born newborns, and presents with diverse signs and symptoms (2). Outcome is quite variable, with many children achieving normal levels of function (3, 4), while others experience difficulties, such as impairment in different domains of cognitive functions (5–7) as well as in motor skills (8–10). Potentially modifying factors explaining the variability in cognitive outcome are lesion size, the severity of hand motor impairment (6), and the side of the lesion (11–13).

In addition, for non-verbal functions in patients with left-sided lesions, language reorganization has been proposed as a modifying factor (6, 7, 14). This has been explained in the context of the “crowding hypothesis” (15–17), suggesting that cognitive processes originally located in the right hemisphere such as non-verbal intelligence show deficits when language functions shift to the right hemisphere. Following this hypothesis, non-verbal functions seem to be at a particular risk for lower performance; hence, in this study, we chose to focus on the development of non-verbal functions after perinatal stroke.

The threat most feared by families of children with perinatal stroke, however, is the development of epilepsy. Indeed, patients with perinatal stroke have a significant risk to develop epilepsy, which was estimated between 15% (18) and 54% (19). Not surprisingly, the type of the lesion also plays an important role, since children with cortico-subcortical lesions (commonly due to arterial ischemic strokes, AIS), are much more prone to develop epilepsies than children with white matter lesions (usually due to periventricular venous infarctions, PVI) (7, 20). In addition to the burden of seizures and side effects of anti-epileptic medication, epilepsy may also hamper cognitive development. For children with pharmaco-refractory epilepsies due to perinatal strokes, it is well-known that cognitive development can be severely compromised (3, 4, 21, 22). Much less is known, whether less severe, well-controlled epilepsies also play a role in this regard.

A frequent methodological problem in almost all previous studies on non-verbal cognitive abilities after perinatal stroke was the application of tests requiring bimanual activities, like the Wechsler Intelligence Scales (3, 4, 23–25), the Kaufman Assessment Battery for Children (7), or the Beery Developmental Test of Visual-Motor Integration (4). Administering such tests in hemiparetic patients—a frequent consequence of perinatal stroke (9, 10)—can lead to artificially lower scores for non-verbal functions [see (26) for review]. To overcome this problem, some authors [e.g., (6)] simply excluded patients with substantial motor impairments that prevented valid administration of the measures. As this potentially biases the outcomes, we here opted to use a different approach: the assessment of non-verbal cognitive abilities with completely motor-free tests. In a previous study (14), we had used the Block Tapping test and the Tube Figures Test; in the current study, we used the Test Of Non-verbal Intelligence (TONI-4) which measures the ability for abstract reasoning and the problem-solving capability—without involving any motor component (27, 28).

Motor impairment may therefore influence the result of cognitive tests by different mechanism. First, as described above,

motor impairment can artificially influence the test procedure itself. Second, impaired motor abilities might limit a child’s abilities to explore its environment, and thereby impair also the development of cognitive functions (29).

The aim of our study therefore was to assess the influence of well-controlled epilepsy (which we arbitrarily defined as seizure-freedom for at least 6 months) on non-verbal cognitive development of children with perinatal strokes, as assessed using appropriate test procedures. Furthermore, we wanted to clarify the influence of lesion size, hand motor impairment, side of the lesion, and language lateralization on non-verbal cognitive performances.

## METHOD

### Subjects

Participants were recruited in the University Children’s Hospital Tübingen and in the Center for Pediatric Neurology, Neurorehabilitation and Epileptology, Schön Klinik Vogtareuth.

In Tübingen, participants were recruited by searching the clinical database for relevant diagnoses in electronic patient charts and by personal contacts to patients who had participated in previous studies. Healthy controls were recruited *via* advertisements in the local press and in the clinic internal information system. Patients in Vogtareuth were recruited *via* personal invitations after searching the clinical database and during hospitalization for a motor skills rehabilitation training. These differences in recruitment strategies may explain why the two cohorts of patients differed in terms of age (median age Tübingen = 18.13 years, median age Vogtareuth = 10.15 years). Inclusion criteria, however, were the same, and all participants were included following telephone interviews with identical questionnaires.

We included 23 patients (11 females; age range 8–26 years; median age 12.56 years) with a diagnosis of a pre-, peri-, or neonatally acquired unilateral arterial ischemic stroke (AIS) or unilateral periventricular hemorrhagic infarction (PVI). In order to be able to participate in all tests, patients had to be native German-speaking and aged 8 years or older. Patients with a previous diagnosis of intellectual disability (defined as IQ below 70) were excluded. Controls were screened using a questionnaire asking for any neurological or psychiatric diagnosis and for problems in cognitive or language development. We did not, however, use any formal assessment confirming normal development.

Additionally, patients with seizures during the last 6 months were excluded. Hemiparesis was present in 21/23 patients (no hemiparesis in #V13, #T12).

Patients were diagnosed with epilepsy ( $n = 8$ ; age range, 9–26 years; median age, 16.40; 2 females) when at least two afebrile, unprovoked seizures had occurred in the post-neonatal period [definition as suggested in (19, 30)]. All but one of these patients (#T28) were on anti-convulsive medication at the time of the study. Of the patients without epilepsies ( $n = 15$ ; age range, 8–23 years; median age, 11.80; 9 females), one patient (#V03) had suffered one single seizure, but was never treated with anti-convulsive medication. The other 14 patients never

had experienced epileptic seizures. Twenty-three age-matched healthy volunteers (age range 8–27 years; median age, 12.42 years; 8 females) served as controls. For every single patient, we age-matched a person from our cohort of 38 controls—irrespective of epilepsy.

The study was approved by the local ethics committee (Nr. 693/2014B01). All adult participants and the parents of underage participants gave their written, informed consent, and all underage participants gave verbal assent. The study was in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki, 1964 in its latest version).

### Neuropsychological Assessment

All participants completed the Test of Non-verbal Intelligence, Fourth Edition (TONI-4), which measures the ability for abstract reasoning and the problem-solving capability (28). It contains of 60 graphical items, arranged in order from easy to difficult. The participants analyze similarities and differences between the items, which are defined by the characteristics shape, position, direction, rotation, contiguity, shading, size and movement. The age-adjusted test results are not confounded by motor deficits and are therefore suitable for patients with motor impairments such as hemiparesis (27).

### Structural and Functional Magnetic Resonance Imaging

Subjects were either scanned on a Siemens 1.5T Avanto (Tübingen) or Symphony (Vogtareuth) MRI scanner (Siemens Medizintechnik, Erlangen, Germany), using the same sequences and a standard quadrature head coil. An echo-planar imaging (EPI) sequence was used to acquire functional series (repetition time = 3,000 ms, echo time = 40 ms, 40 axial slices, in plane matrix =  $64 \times 64$ , covering the whole brain with a voxel size =  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ ). Anatomical images were acquired as T1-weighted 3D-datasets (repetition time = 1,300 ms, echo time = 2.92 ms, 167 contiguous sagittal slices, in plane matrix  $265 \times 265$ , resulting in a voxel size of  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ).

Functional and anatomical images were pre-processed and analyzed using SPM12 (Statistical Parametric Mapping; Wellcome Department of Imaging Neurosciences, UCL, UK), the Computational Anatomy Toolbox extension to SPM12 (CAT12, by Christian Gaser and Robert Dahnke, Departments of Psychiatry and Neurology, Jena University Hospital), as well as custom scripts and functions running within Matlab (Mathworks, Natick MA, USA).

For the determination of lesion size, individual lesion masks were manually drawn in native space on the anatomical T1-weighted image using MRlcron (31). To compensate for asymmetric ventricular enlargement, the mirrored ventricles of the contra-lesional hemisphere were excluded from the lesion masks for all subjects. Lesion volumes were calculated from the lesion masks using a custom script.

For the determination of language lateralization, all patients with left-sided lesions underwent fMRI and performed the *Vowel Identification Task* (32) as a word generation task. Methodological details have been described elsewhere (32–34). In brief, pictures of everyday objects were presented visually to

the participants, who were asked to decide if the name of the object contained the phoneme <i> by silently generating the name of the object. In the control condition, participants were presented an abstract puzzle and were asked to decide if a small piece fitted into a larger one. Laterality of language activation was calculated as described in Lidzba et al. (35). Based on the resulting laterality index (LI), patients were classified as “left-dominant” ( $LI > +0.2$ ), as “right-dominant” ( $LI < -0.2$ ) or as “bilateral” ( $-0.2 \leq LI \leq +0.2$ ).

### Motor Assessment

Hand motor function was assessed with the Jebsen Taylor Hand function test (JTHFT). The test provides quantitative measurements of standardized unimanual hand function tasks that are frequently used in everyday activities (36). We calculated the median of six subtests (card turning, picking up small objects, stacking checkers, simulated feeding, lifting light objects and lifting heavy objects) (37). As suggested previously, we did not perform the subtest “writing” due to possible distortion by the different ages and performance levels of the participants (38–40). The test was initially developed for adults, but recently showed a good test-retest reliability in children aged 6–10 years (41). For our analysis, we calculated the ratio of the medians “non-dominant”/“dominant” hand motor function to control for inter-individual differences not related to the hemiparesis.

### Statistics

The statistical analyzes were performed using SPSS 25. For correlation analyses, we used Spearman rank correlations; for correlations including dichotomous variables, we used the point-biserial correlations. Significance was assumed at  $p \leq 0.05$ . For group comparisons between the three groups, we used the non-parametric Kruskal-Wallis-test, corrected for multiple comparisons where appropriate by Bonferroni correction. A Chi-Square-test was used for a distribution measurement of the control group. Multiple regression analyses were used for the assessment of several predictor variables for the outcome variable non-verbal intelligence.

## RESULTS

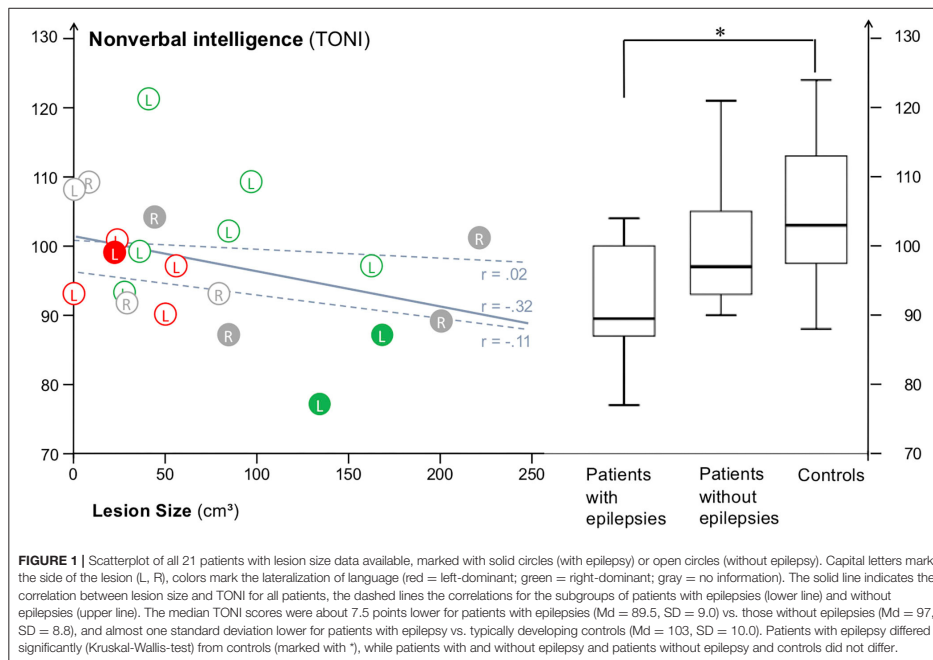
**Table 1** summarizes demographic and clinical data of all 23 patients. Lesion size could be calculated in 21/23 patients, ranging from 1.16 to 220.71  $\text{cm}^3$ . In the other two, dental braces (#V04) or an implanted shunt system (#T28) prevented the reliable determination of lesion size (**Table 1**). The presence of epilepsy correlated significantly with lesion size (point-biserial correlation,  $r = -0.47$ ,  $p < 0.01$ ) and with the type of the lesion (AIS vs. PVI, Phi  $p < 0.05$ ).

The Kruskal Wallis-test for the three groups—patients with epilepsy, patients without epilepsy, and controls—yielded a significant main effect for non-verbal intelligence [ $H(2) = 9.06$ ,  $n = 46$ ,  $p < 0.05$ ]. Pairwise comparisons with Bonferroni-adjusted  $p$ -values demonstrated that patients with epilepsy scored significantly lower than controls ( $p = 0.010$ ), while no significant differences were observed between patients without epilepsy and

TABLE 1 | Patient characteristics.

ID	Age at study (years)	Sex	Lesion type	TONI	Epilepsy	Lesion size (ml)	JTHFT (ratio)	Lesion side	LI	Age of onset (years)	Time since seizure-freedom (years)	History of status epilepticus	History of AEDs	Time between first and last seizure (years)
T14	16	M	AIS	77	Yes	133.93	1.37	Left	-0.5	11	1.25	No	LEV, BRV, OXC	4
T39	26	M	AIS	87	Yes	167.79	25.34	Left	-0.87	11.5	8	No	STM	1.5
T44	16	M	AIS	87	Yes	84.97	9.48	Right		N/A	N/A	N/A	OXC	
T41	22	M	PVI	89	Yes	200.57	6.49	Right		15.5	6	No	OXC	1
V11	10	M	PVI	90	No	50.29	4.69	Left	+0.63					
T28	16	M	Not classified*	90	Yes	N/A	1.52	Left	+0.69	4	1	Yes	STM, LEV, CLB, PHT	12
V04	15	F	PVI	91	No	N/A	5.75	Right						
T21	23	F	PVI	92	No	29.57	6.64	Left	-0.25					
V14	10	M	PVI	93	No	79.38	18.65	Right						
V06	8	M	PVI	93	No	28.83	2.40	Left	+0.78					
T57	19	F	PVI	93	No	1.16	1.97	Left	+0.64					
T33	23	M	PVI	97	No	161.77	4.08	Left	-0.66					
V03	11	F	PVI	97	No	55.82	2.94	Left	+0.67					
T19	23	F	PVI	99	No	36.05	2.42	Left	-0.83					
T13	9	M	PVI	99	Yes	22.82	1.58	Left	+0.85	0.25	0.5	Yes	LEV, ACTH, PB, STM, CLB, Steroids, ESM	8
V01	8	M	PVI	100	No	24.80	15.25	Left	+0.61			No	OXC, TPM, LEV	6
V12	10	F	PVI	101	Yes	220.71	5.05	Right		1	3	No		
V13	10	F	PVI	102	No	85.36	0.95	Left	-0.31			No		
V02	8	F	PVI	104	Yes	45.11	2.04	Right		4.5	3	No		1.5
V09	10	F	PVI	108	No	1.24	2.17	Left	N/A					
T12	12	F	PVI	109	No	97.30	1.12	Left	-0.32					
T56	12	M	PVI	109	No	9.08	2.39	Right						
V08	11	F	AIS	121	No	41.65	3.85	Left	-0.53					

Patients are sorted by TONI. Hand motor function is calculated by the ratio (non-dominant/dominant) hand function of the median scores of JTHFT. AIS, arterial ischemic stroke; LI, laterality index (positive: left; negative: right); N/A, no data available due to compliance or technical failure; PVI, periventricular venous infarction; JTHFT, Jebsen-Taylor Hand function test; TONI, Test of non-verbal intelligence; LEV, Levetiracetam; BRV, Brivaracetam; OXC, Oxcarbazepine; STM, Sulthiame; CLB, Clobazam; PHT, Phenytoin; PB, Phenobarbital; ESM, Ethosuximide; TPM, Topiramate. \*The lesion in T28 could not unequivocally be classified as AIS or PVI because only MRI after implantation of a ventriculoperitoneal shunt were available.



**TABLE 2** | Correlation coefficients.

	Epilepsy	JTHFT (ratio)	Lesion size	Lesion side	LI (left-sided lesions only)
TONI-4	<b>-0.405*</b>	<b>-0.359*</b>	-0.324	-0.042	-0.075

Correlation coefficients between non-verbal intelligence (TONI), hand motor impairment (JTHFT-ratio), lesion size, lesion side, and language lateralization (Spearman rank, one-tailed; for lesion side as a dichotomous variable: point-biserial correlation, one-tailed). Note that lesion size was available for only 21/23 patients, and only 15/16 patients with left-sided lesions contributed data for language lateralization. The bold values with \* indicate a statistically significant correlation.

controls ( $p = 0.364$ ) and between patients with and without epilepsy ( $p = 0.341$ ; **Figure 1**).

Results of the assessment of potential modifiers of non-verbal intelligence are displayed in **Table 2**. TONI scores were negatively correlated with the presence of epilepsy (point-biserial correlation,  $r = -0.41, p < 0.05$ ) and with motor impairment of the paretic hand (Spearman Rank,  $r = -0.36, p < 0.05$ ). Lesion size showed a trend ( $r = -0.32; p = 0.078$ ) toward inferior non-verbal intelligence scores in patients with larger lesions. No significant correlations were observed for lesion side ( $r = 0.04; p = 0.42$ ) nor, in patients with left-sided lesions, for language lateralization ( $r = 0.08; p = 0.40$ ).

To investigate the differential effects of the potential modifiers epilepsy, hand motor impairment, lesion size, and lesion type,

we conducted a stepwise linear multiple regression analysis in the order of the strength of the correlation coefficients. Only the factor epilepsy ( $R^2 = 0.17, \beta = -0.410, t = -2.0, p < 0.05$ , one-tailed) was retained in the model as a statistically significant predictor, with epilepsy explaining 17 % of the variance in non-verbal intelligence. Neither hand motor impairment ( $p = -0.13$ , one-tailed) nor lesion size ( $p = 0.34$ , one-tailed) provided additional information.

Non-verbal intelligence did not correlate with epilepsy onset ( $r = -0.61, p = 0.15$ ), time since seizure freedom ( $r = 0.20, p = 0.67$ ), number of different antiepileptic drugs ever used ( $r = 0.19; p = 0.65$ ), time between first and last seizure ( $r = 0.20, p = 0.67$ ) or history of status epilepticus ( $r = -0.10, p = 0.85$ ).

Seven patients had right-sided lesions, 16 patients had left-sided lesions (Figure 2). In the 16 patients with left-sided lesions, functional MRI revealed left-lateralized language in 7/16 patients and right-lateralized language in 8/16 patients. Patient V09 could not be classified due to technical failure, and no patient showed bilateral language. Language lateralization indices ranged from +0.85 to -0.87 and correlated significantly with lesion size ( $r = -0.67$ ,  $p < 0.05$ ; Spearman rank): the larger the left-sided lesion, the stronger the right-sided language dominance.

In our healthy control group, the median in non-verbal intelligence (IQ = 103) was slightly above the population-based average (IQ = 100), but they did not differ from the population-based estimated distribution (Chi Square = 5.590;  $p = 0.232$ ). Overperformance of our healthy peer group can therefore be ruled out as the decisive factor.

## DISCUSSION

The major finding of our study was that epilepsy is a key risk factor for impaired non-verbal cognitive abilities in children with perinatal stroke. This has already been known for severe pharmaco-refractory epilepsies (3, 4, 21, 22); in the current study, we could demonstrate that negative effects can also be seen even in patients with well-controlled epilepsies, i.e., with seizure-freedom for at least 6 months. Despite our comprehensive assessment, none of the other potentially modifying factors lesion size, lesion side, language lateralization, or hand motor impairment played any role beyond the deleterious effects of epilepsy.

According to our analyses, **patients without epilepsies** after perinatal stroke can be expected to develop normal non-verbal cognitive functions. This is in line with other studies (3, 4) reporting non-verbal cognitive performances in the range of typically developing children for non-epileptic patients after perinatal stroke. Furthermore, we found no correlation between TONI scores and lesion size in this group ( $r = 0.02$ ). This confirms the report by L6o et al., demonstrating that, in non-epileptic children with PVI, lesion size did not correlate with cognitive abilities (7). These patients provide impressive examples of the neuroplastic potential of the developing human brain: Even patients with very large lesions (e.g., patient T33) have the potential to develop non-verbal intelligence in the normal range (TONI = 97). This neuroplastic potential basically of one hemisphere seems sufficient even in patients who shift language to the right hemisphere as a consequence of large left-sided lesions—thus apparently contradicting the “crowding hypothesis” (see below).

In contrast, **in patients with epilepsies**, we observed a significant impairment of non-verbal cognitive abilities, with scores ranging between 77 and 104, hence from “poor” to “average” cognitive ability according to the TONI-4-manual (28).

This is all the more striking as we had already excluded patients with pharmaco-refractory epilepsies (i.e., with ongoing seizures) and patients with a previous diagnosis of intellectual disability. Apparently, in the presence of epilepsy, the neuroplastic potential of the contra-lesional hemisphere is

not sufficient to allow for an undisturbed cognitive development. Network formation must be expected to be an important step in establishing the neural substrates for higher cognitive functions. Several mechanisms have been discussed how perinatal lesions lead to epileptogenesis later in life; it seems likely that epilepsy impairs neuroplasticity by interfering with network formation (42).

In order to exclude that our results are mostly driven by the one patient with seizure-freedom for <1 year (T13), we conducted all analyses again without this patient T13. We found that neither the results in the correlation analysis, nor the group comparisons changed after the exclusion of this patient; patients with epilepsy still scored significantly lower than controls ( $p = 0.007$ ).

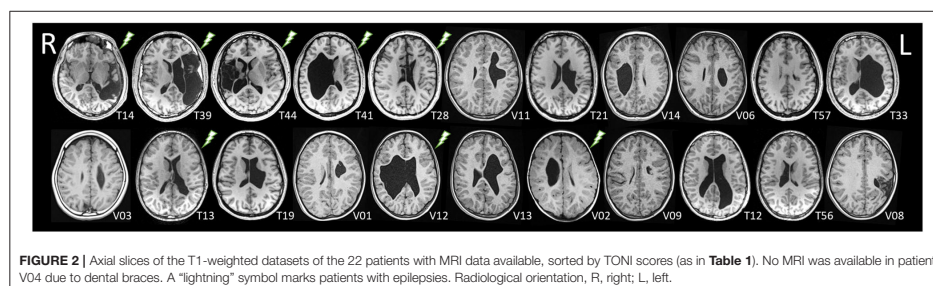
The same holds true for the multiple regression analysis; only the factor epilepsy ( $R^2 = 0.20$ ,  $\beta = -0.444$ ,  $t = -2.1$ ,  $p < 0.05$ , one-tailed) was retained in the model as a statistically significant predictor, with epilepsy explaining 20 % of the variance in non-verbal intelligence.

In our cohort, none of the parameters characterizing epilepsy (i.e., epilepsy onset, time since last seizure, number of different antiepileptic drugs ever used, time between first and last seizure, or history of status epilepticus) correlated with non-verbal intelligence. This negative result must be interpreted, however, in the context of our small number of only eight patients with epilepsy and the limited dataset we obtained. We would expect that a more detailed analysis of a larger cohort of patients with stroke-induced epilepsy reveals such correlations.

Supporting our findings, impaired development of cognitive abilities in patients with epilepsies after perinatal stroke was also reported in previous studies (3, 4, 7). Two of these studies (3, 4) added a longitudinal aspect to this negative influence of epilepsy, describing a decline of cognitive functions over time associated with post-neonatal epilepsy in cohorts of children with perinatal AIS. Since our study was cross-sectional in nature, we are unable to provide such insights into the time-course of the development of cognitive impairment in our patients. Furthermore, these studies (3, 4, 7), reported on cohorts of patients with various seizure severities, ranging from seizure-free patients on anti-convulsive medication (as in most of our patients) to patients with drug-resistant epilepsies with ongoing seizures. The new aspect of our study in this respect, with seizure-freedom for at least 6 months as an inclusion criterion, was that the presence of even well-controlled epilepsy can significantly impair the development of non-verbal cognitive functions.

Nevertheless, children with **larger lesions** seem to be at higher risk to show impaired non-verbal cognitive abilities, since lesion size tended to correlate with non-verbal intelligence ( $r = -0.32$ ). Our multiple regression analysis, however, demonstrated that this correlation is not an effect of lesion size *per se*, but arises as a consequence of the higher likelihood of larger lesions to result in epilepsies ( $r = 0.55$ ). Hence, the effect of lesion size is biased by the higher likelihood of epilepsy in these patients.

In addition to the fact that motor impairment can artificially influence the test procedure itself, impaired motor abilities might limit a child's abilities to explore its environment, and thereby impair also the development of cognitive functions



**FIGURE 2 |** Axial slices of the T1-weighted datasets of the 22 patients with MRI data available, sorted by TONI scores (as in **Table 1**). No MRI was available in patient V04 due to dental braces. A "lightning" symbol marks patients with epilepsies. Radiological orientation, R, right; L, left.

(29). Therefore, motor function is also an influencing factor when investigating cognitive outcome in children with unilateral perinatal stroke.

Similar to the lesion size analysis, children with hand motor impairment tend to show more severely impaired non-verbal cognitive abilities ( $r = -0.36$ ). After inclusion of epilepsy as the first regressor, however, motor impairment ended up showing no additional significant effect in the regression model. This might indicate that epilepsy and motor impairment are epiphenomena of the same underlying feature of the lesion.

An interesting discrepancy arose when comparing our findings with previous data from our own group (14) regarding the **crowding hypothesis**. In this previous study (14), the degree of right-hemispheric language involvement did correlate with non-verbal cognitive parameters in a similar group of patients with unilateral PVI without epilepsies. Such a correlation was not only observed for the (potentially motor-contaminated) performance IQ scores of the Wechsler Intelligence Scales, but also for motor-free tests of visuospatial memory (Block-Tapping Test) and spatial ability (Tube Figures Test). To ensure that the presence of epilepsy in the current study did not wash out the influence of language lateralization or lesion size on the cognitive performances, we conducted the same analysis confined to patients without epilepsies—and again found no significant correlation between non-verbal intelligence and language lateralization ( $n = 12$ ,  $r = -0.54$ ,  $p = 0.09$ ) or lesion size ( $n = 14$ ,  $r = 0.02$ ,  $p = 0.96$ ).

This discrepancy may indicate that not all non-verbal cognitive functions are compromised to the same extent: In the current study, we found no evidence for non-verbal reasoning (as measured with the TONI) to be impaired by a right-shift of language. This is compatible with previous suggestions of spatial ability and reasoning tests being separable dimensions (43). Therefore, these two studies from our group seem to indicate that language shift to the right hemisphere may compromise some originary right hemispheric functions [such as visuospatial memory and spatial ability (14)] more than others (non-verbal reasoning—the current study).

Interestingly, the factor "lesion side" was irrelevant, which is compatible with recent studies that also failed to find such

a difference using subtests of the Wechsler Intelligence Tests to assess non-verbal cognitive abilities (3, 4). This corroborates the hypothesis that cross-hemispheric reorganization may be an important mechanism underlying the neuroplastic potential of the developing human brain (44). In contrast, two studies reported lesion side-specific problems in cognition after perinatal strokes: In the first study (12), patients with perinatally acquired right-sided lesions were impaired in configural processing and made more global errors in reproducing memorized objects in drawing tasks, whereas patients with left-sided lesions were impaired in featural progressing and made more local errors. A possible explanation for this discrepancy is, again, that side-specific problems may exist for visuospatial memory functions, but that this side-specificity can not necessarily be transferred to the context of non-verbal reasoning as measured with the TONI in the current study. Second, in an earlier study from the same group (13), right-sided lesions lead to impaired visuospatial functions in preschool children with perinatally acquired lesions. This specific impairment (which was revealed in drawing tasks) improved until school age, most likely by developing compensatory strategies. Therefore, the discrepancy to our data may not only be explained by the different cognitive functions tested, but also by the fact that we included only patients aged 8 years or older.

**Limitations** of our study include the following: First, we did not include patients with  $IQ < 70$ . Therefore, we have certainly underestimated the impairment of cognitive functions caused by epilepsies. Second, we have not collected data on learning disabilities. Hence, we cannot exclude that despite average score in non-verbal cognitive abilities, our patients show deficits in these aspects of cognition. Third, we did not analyze EEG data of our patients. Therefore, we could not assess the potential influence of interictal epileptic activity on non-verbal cognitive development.

Fourth, our patients showed a wide age range. We controlled for this issue by using age-adjusted norms and controls, but the inhomogeneity of the group might still be a confounding factor. Fifth, our sample size is relatively small. Given the



stringent inclusion criteria and the rarity of the underlying medical conditions, however, we attained an exceptional group size and used appropriate statistical approaches. We therefore interpret our results as valid. Sixth, our manual approach to determine lesion size is precise, but not at all topographically specific. We therefore cannot exclude that certain lesion topographies exert a more prominent effect on non-verbal cognitive abilities than what we report here. To this effect, lesion-symptom mapping approaches would have been necessary.

Seventh, AIS and PVI are two different pathological entities with different etiologies and different outcomes. Due to the small number of only 4 patients with AIS in our sample, we were unable to search for potential effects of lesion type.

Eighth, we did not control for the educational level of the parents—a factor which might also play a role in cognitive outcomes.

Ninth, with only two patients without CP in our cohort, we were unable to analyze the effect of presence vs. absence of CP on brain organization. Future studies could address this point by specifically recruiting patients without any motor impairment.

Our study has important **implications for patient counseling**: Patients with perinatal strokes without epilepsy can be expected to develop non-verbal intelligence within the range of typically developing children. If not hampered by epilepsy, the neuroplastic potential of one healthy hemisphere is able to support the development of normal non-verbal cognitive abilities, regardless of lesion size, lesion side, or language lateralization. Epilepsy, even when well-controlled, seems to substantially reduce this neuroplastic potential, resulting in impaired non-verbal abilities.

## REFERENCES

- Laugesaar R, Kolk A, Tomberg T, Metsvaht T, Lintrop M, Varendi H, et al. Acutely and retrospectively diagnosed perinatal stroke: a population-based study. *Stroke*. (2007) 38:2234–40. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.483743
- Fluss J, Dinomais M, Chabrier S. Perinatal stroke syndromes: similarities and diversities in aetiology, outcome and management. *Eur J Paediatr Neurol*. (2019) 23:368–83. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.02.013
- Ballantyne AO, Spilkin AM, Hesselink J, Trauner DA. Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic functions in children with ischaemic perinatal stroke. *Brain*. (2008) 131:2975–85. doi: 10.1093/brain/awn176
- van Buuren LM, van der Aa NE, Dekker HC, Vermeulen RJ, van Nieuwenhuizen O, van Schooneveld MM, et al. Cognitive outcome in childhood after unilateral perinatal brain injury. *Dev Med Child Neurol*. (2013) 55:934–40. doi: 10.1111/dmcn.12187
- Greenham M, Anderson V, Mackay MT. Improving cognitive outcomes for pediatric stroke. *Curr Opin Neurol*. (2017) 30:127–32. doi: 10.1097/WCO.0000000000000422
- Hajek CA, Yeates KO, Anderson V, Mackay M, Greenham M, Gomes A, et al. Cognitive outcomes following arterial ischemic stroke in infants and children. *J Child Neurol*. (2013) 29:887–94. doi: 10.1177/0883073813491828
- Lóo S, Ilves P, Männamaa M, Laugesaar R, Loooris D, Tomberg T, et al. Long-term neurodevelopmental outcome after perinatal arterial ischemic

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The original contributions presented in the study are included in the article/supplementary material, further inquiries can be directed to the corresponding author.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität und am Universitätsklinikum Tübingen (Nr. 693/2014B01). Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

KL and MS conceptualized and initiated the study. AG, MH, LS, and MS collected the data. PH, MW, LS, AG, and MS conceptualized and interpreted the (f)MRI and lesion size data. AG and MS analyzed and interpreted the data and prepared the manuscript. KL, MH, LS, MW, and PH reviewed the manuscript. All authors approved the final manuscript as submitted.

## FUNDING

This research study was supported by the German Research Foundation (DFG LI1925/4-1).

## ACKNOWLEDGMENTS

PH was supported through a BIH Clinical Fellowship by Stiftung Charité.

- stroke and periventricular venous infarction. *Eur J Paediatr Neurol*. (2018) 22:1006–15. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.07.005
- Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol*. (2004) 3:150–8. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00679-9
- Dunbar M, Kirton A. Perinatal Stroke. *Semin Pediatr Neurol*. (2019) 32:100767. doi: 10.1016/j.spen.2019.08.003
- Lehman LL, Rivkin MJ. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatr Neurol*. (2014) 51:760–8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.031
- Akshoomoff NA, Feroletto CC, Doyle RE, Stiles J. The impact of early unilateral brain injury on perceptual organization and visual memory. *Neuropsychologia*. (2002) 40:539–61. doi: 10.1016/S0028-3932(01)00129-4
- Stiles J, Stern C, Appelbaum M, Nass R, Trauner D, Hesselink J. Effects of early focal brain injury on memory for visuospatial patterns: selective deficits of global-local processing. *Neuropsychology*. (2008) 22:61–73. doi: 10.1037/0894-4105.22.1.61
- Stiles J, Trauner D, Engel M, Nass R. The development of drawing in children with congenital focal brain injury: evidence for limited functional recovery. *Neuropsychologia*. (1997) 35:299–312. doi: 10.1016/S0028-3932(96)00088-7
- Lidzba K, Staudt M, Wilke M, Krägeloh-Mann I. Visuospatial deficits in patients with early left-hemispheric lesions and functional reorganization of language: consequence of lesion or reorganization? *Neuropsychologia*. (2006) 44:1088–94. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.022

15. Rasmussen T, Milner B. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann N Y Acad Sci.* (1977) 299:355–69. doi: 10.1111/j.1749-6632.1977.tb41921.x
16. Strauss E, Satz P, Wada J. An examination of the crowding hypothesis in epileptic patients who have undergone the carotid amytal test. *Neuropsychologia.* (1990) 28:1221–7. doi: 10.1016/0028-3932(90)90057-U
17. Teuber H. Why two brains? In: Schmitt FO, Worden FG, editors. *Neurosciences: Third Study Program.* Boston, MA: MIT Press (1974). p. 71–4.
18. Chabrier S, Peyric E, Drutel L, Deron J, Kossorotoff M, Dinomais M, et al. Multimodal outcome at 7 years of age after neonatal arterial ischemic stroke. *J Pediatr.* (2016) 172:156–61.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.069
19. Wanigasinghe J, Reid SM, Mackay MT, Reddihough DS, Harvey AS, Freeman JL. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol.* (2010) 52:1021–7. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03699.x
20. Laugesaar R, Vaher U, Lõo S, Kolk A, Männamaa M, Talvik I, et al. Epilepsy after perinatal stroke with different vascular subtypes. *Epilepsia Open.* (2018) 3:193–202. doi: 10.1002/epi4.12104
21. Wagenaar N, Martinez-Biarge M, van der Aa NE, van Haastert IC, Groenendaal F, Benders M, et al. Neurodevelopment after perinatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics.* (2018) 142:e20174164. doi: 10.1542/peds.2017-4164
22. Bajer C, Hofer W, Pieper T, Kudernatsch M, Holthausen H, Staudt M. Correlates of intellectual development before and after hemispherotomy: an analysis of 75 children and adolescents. *Epileptic Disord.* (2020) 22:571–81. doi: 10.1684/epd.2020.1193
23. Levine SC, Kraus R, Alexander E, Suriyakham LW, Huttenlocher PR. IQ decline following early unilateral brain injury: a longitudinal study. *Brain Cognit.* (2005) 59:114–23. doi: 10.1016/j.bandc.2005.05.008
24. Ricci D, Mercuri E, Barnett A, Rathbone R, Cota F, Haataja L, et al. Cognitive outcome at early school age in term-born children with perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. *Stroke.* (2008) 39:403–10. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.489831
25. Westmacott R, McDonald KP, Roberts SD, deVeber G, MacGregor D, Moharir M, et al. Predictors of cognitive and academic outcome following childhood subcortical stroke. *Dev Neuropsychol.* (2018) 43:708–28. doi: 10.1080/87565641.2018.1522538
26. Foo RY, Guppy M, Johnston LM. Intelligence assessments for children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* (2013) 55:911–8. doi: 10.1111/dmcn.12157
27. Ritter N, Kilinc E, Navruz B, Bae Y. Test review. *J Psychoeduc Assess.* (2011) 29:484–8. doi: 10.1177/0734282911400400
28. Brown L, Sherbenou RJ, Johnson SK. *Test of Nonverbal Intelligence: TONI-4.* Austin, TX: Pro-ed (2010).
29. Pavlova MA, Krägeloh-Mann I. Limitations on the developing preterm brain: impact of periventricular white matter lesions on brain connectivity and cognition. *Brain.* (2013) 136:998–1011. doi: 10.1093/brain/aw334
30. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics.* (2007) 120:609–16. doi: 10.1542/peds.2007-0336
31. Rorden C, Karnath HO, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci.* (2007) 19:1081–8. doi: 10.1162/jocn.2007.19.7.1081
32. Wilke M, Lidzba K, Staudt M, Buchenau K, Grodd W, Krägeloh-Mann I. An fMRI task battery for assessing hemispheric language dominance in children. *NeuroImage.* (2006) 32:400–10. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.03.012
33. Meinhold T, Hofer W, Pieper T, Kudernatsch M, Staudt M. Presurgical language fMRI in children, adolescents and young adults. *Clin Neuroradiol.* (2020) 30:691–704. doi: 10.1007/s00062-019-00852-7
34. Máté A, Lidzba K, Hauser TK, Staudt M, Wilke M. A “one size fits all” approach to language fMRI: increasing specificity and applicability by adding a self-paced component. *Exp Brain Res.* (2016) 234:673–84. doi: 10.1007/s00221-015-4473-8
35. Lidzba K, de Haan B, Wilke M, Krägeloh-Mann I, Staudt M. Lesion characteristics driving right-hemispheric language reorganization in congenital left-hemispheric brain damage. *Brain Lang.* (2017) 173:1–9. doi: 10.1016/j.bandl.2017.04.006
36. Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, Trotter MJ, Howard LA. An objective and standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil.* (1969) 50:311–9.
37. Tipton-Burton M. Jebsen-Taylor hand function test. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B, editors. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology.* New York, NY: Springer New York (2011). p. 1365.
38. Adler C, Berweck S, Lidzba K, Becher T, Staudt M. Mirror movements in unilateral spastic cerebral palsy: specific negative impact on bimanual activities of daily living. *Eur J Paediatr Neurol.* (2015) 19:504–9. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.03.007
39. Islam M, Nordstrand L, Holmström L, Kits A, Forsberg H, Eliasson AC. Is outcome of constraint-induced movement therapy in unilateral cerebral palsy dependent on corticomotor projection pattern and brain lesion characteristics? *Dev Med Child Neurol.* (2014) 56:252–8. doi: 10.1111/dmcn.12353
40. Sakzewski L, Ziviani J, Boyd R. The relationship between unimanual capacity and bimanual performance in children with congenital hemiplegia. *Dev Med Child Neurol.* (2010) 52:811–6. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03588.x
41. Reedman SE, Beagley S, Sakzewski L, Boyd RN. The Jebsen Taylor test of hand function: a Pilot test-retest reliability study in typically developing children. *Phys Occup Ther Pediatr.* (2016) 36:292–304. doi: 10.3109/01942638.2015.1040576
42. Becker AJ. Review: animal models of acquired epilepsy: insights into mechanisms of human epileptogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* (2018) 44:112–29. doi: 10.1111/na.12451
43. Gittler G. Sind Raumvorstellung und Reasoning separierbare Fähigkeitsdimensionen? Dimensionalitätsanalysen zweier Raschskaliertests: 3 DW und WMT. *Diagnostica.* (1999) 45:69–81. doi: 10.1026/0012-1924.45.2.69
44. Krägeloh-Mann I, Lidzba K, Pavlova MA, Wilke M, Staudt M. Plasticity during early brain development is determined by ontogenetic potential. *Neuropediatrics.* (2017) 48:66–71. doi: 10.1055/s-0037-1599234

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

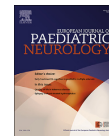
Copyright © 2021 Gschaidmeier, Heimgärtner, Schnauffer, Hernáiz Driever, Wilke, Lidzba and Staudt. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**3.2 Cognitive development after perinatal unilateral infarctions: No evidence for preferential sparing of verbal functions (Gschaidmeier A, Heimgärtner M, Schnauffer L, Hernáiz Driever P, Wilke M, Lidzba K and Staudt M, accepted 12/21, European Journal auf Paediatric Neurology)**



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Paediatric Neurology



## Cognitive development after perinatal unilateral infarctions: No evidence for preferential sparing of verbal functions

Alisa Gschaidmeier<sup>a, b, \*</sup>, Magdalena Heimgärtner<sup>a</sup>, Lukas Schnauer<sup>a, c</sup>,  
Pablo Hernáiz Driever<sup>d</sup>, Marko Wilke<sup>a, c</sup>, Karen Lidzba<sup>a, e</sup>, Martin Staudt<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Department of Pediatric Neurology and Developmental Medicine, University Children's Hospital, Tübingen, Germany

<sup>b</sup> Center for Pediatric Neurology, Neurorehabilitation and Epileptology, Schön Klinik, Vogtareuth, Germany

<sup>c</sup> Experimental Pediatric Neuroimaging, Children's Hospital and Department of Neuroradiology, University Hospital, Tübingen, Germany

<sup>d</sup> Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health,

Department of Pediatric Oncology and Hematology, Germany

<sup>e</sup> Division of Neuropediatrics, Development and Rehabilitation, University Children's Hospital Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Switzerland



### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 22 July 2021

Received in revised form

26 November 2021

Accepted 9 December 2021

#### Keywords:

Early brain lesion

Functional magnetic resonance imaging

Crowding hypothesis

Language lateralization

Cognitive performance

### ABSTRACT

**Background:** Even children with extensive perinatal left-sided lesions have been reported to show normal language functions based on right-hemispheric language reorganization. This reorganization can lead to deficits in originary right hemispheric functions ("crowding hypothesis"). In a previous study, however, we identified epilepsy (even when well-controlled), and not language reorganization, as the major risk factor for impaired nonverbal functions. Here, we asked whether verbal and nonverbal functions develop differently, and whether they share the same risk factors.

**Methods:** We investigated 23 patients (11f, Md = 12.56 years) with perinatal strokes (16 left-sided, 8 with epilepsy), and 23 healthy age-matched controls (8 f, Md = 12.42years). Language functions were assessed using the Potsdam Illinois Test of Psycholinguistic Abilities, nonverbal intelligence with the Test of Nonverbal Intelligence, language lateralization with functional MRI, and lesion size with MRI-based volumetry.

**Results:** We found no systematic difference between verbal and nonverbal skills in our patients or controls [median difference Z(PITPA)-Z(TONI): patients = -0.03, controls = -0.06]. Accordingly, verbal and nonverbal functions were strongly correlated in patients ( $r = 0.80$ ) and in controls ( $r = 0.74$ ).

Language ability correlated significantly with epilepsy. Furthermore, in patients with epilepsies, verbal skills were significantly lower than in controls.

**Conclusion:** In our cohort, we found no evidence for a differential effect of perinatal strokes on the development of verbal versus nonverbal functions, and, specifically, no evidence for a preferential sparing of verbal functions. Epilepsy, even when well-controlled, was confirmed as a single key risk factor for verbal functions.

© 2021 Published by Elsevier Ltd on behalf of European Paediatric Neurology Society.

### 1. Introduction

Patients with perinatal left-sided infarctions have often been reported to show preserved language skills in most of its components, even in the case of extensive lesions destroying typical

language areas in the left hemisphere [1–9].

This remarkable resilience of language is achieved by a shift in language dominance to the contra-lesional right hemisphere [2]. This shift of language to the right hemisphere has been hypothesized to impair originary right hemispheric cognitive functions such as nonverbal intelligence - the "crowding hypothesis" [1], assuming an interference effect due to limited capacity of the right hemisphere for its originary tasks *plus* language [3].

If this hypothesis is correct, patients with right-sided lesions should also show deficits in nonverbal cognitive functions, assuming that these will not be reorganized to the left in order to

\* Corresponding author. Center for Pediatric Neurology, Neurorehabilitation and Epileptology, Schön Klinik Vogtareuth, Krankenhausstraße 20, 83569 Vogtareuth, Germany.

E-mail address: [agschaidmeier@schoen-klinik.de](mailto:agschaidmeier@schoen-klinik.de) (A. Gschaidmeier).

<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2021.12.007>

1090-3798/© 2021 Published by Elsevier Ltd on behalf of European Paediatric Neurology Society.

preferentially spare left-hemispheric language. Hence, one would expect superior verbal versus nonverbal cognitive abilities irrespective of the side of the lesion.

Contrary to this hypothesis, however, we found no evidence for impaired nonverbal functions as a consequence of language reorganization in a previous study in survivors of perinatal stroke [10]. Instead, we identified epilepsy, even when well-controlled, as the major risk factor for impaired development of nonverbal functions. In the current study, we now compared verbal and nonverbal functions following perinatal unilateral infarctions and asked whether they share the same risk factors.

## 2. Methods

We investigated the same cohort as in our previous study [10]: 23 patients (11 females; age range 8–26 years; median age 12.56 years, 16 left-sided) with unilateral perinatally acquired unilateral arterial ischemic stroke (AIS) or unilateral periventricular hemorrhagic infarction (PVI) and 23 age-matched controls. Patients were defined as epileptic ( $n = 8$ ), when at least two afebrile, unprovoked seizures had occurred in the post-neonatal period (definition as suggested in Ref. [11]).

Inclusion criteria were native German-speaking and a minimum age of 8 years. Patients with a previous diagnosis of intellectual disability (defined as IQ below 70) or with seizures during the last 6 months were excluded, as were subjects with contraindications for an MRI exam.

The study was approved by the local ethics committee (Nr. 693/2014B01). All adult participants and the parents of underage participants gave their written, informed consent. The study was in accordance with the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki, 1964 in its latest version).

### 2.1. Neuropsychological protocol

The participants completed neuropsychological tests of verbal (P-ITPA) and nonverbal abilities (TONI-4). The Potsdam-Illinois Test for Psycholinguistic Abilities (P-ITPA) is a standardized test for psycholinguistic abilities, which focuses on language development and contains nine tasks for different language-relevant subscales. The participants completed the German edition [12]. The Test of Nonverbal Intelligence, Fourth Edition (TONI-4) measures the ability for abstract reasoning and the problem-solving capability [13]. This test is especially suited for children with hand motor impairment, since none of the subtests requires bimanual manipulation.

### 2.2. Structural and functional magnetic resonance imaging (MRI)

Details were described in our previous study, briefly summarized: Lesion size was determined from structural 3D-MPRAGE datasets using a semi-automated approach [14]. Language lateralization was determined for all patients with left-sided lesions by fMRI using the Vowel Identification Task [15–17]. After calculating a bootstrapped lateralization index (LI) within the frontal lobe from the individual fMRI activation, patients were classified as “left-dominant” ( $LI > + 0.2$ ), as “right-dominant” ( $LI < - 0.2$ ) or as “bilateral” ( $-0.2 \leq LI \leq + 0.2$ ) [9].

### 2.3. Statistics

The statistical analyses were performed using SPSS 25. For correlation analyses, we used Spearman rank correlations and partial correlations (when controlling for age was appropriate). Significance was assumed at  $p \leq .05$ , two-tailed. The Shapiro-Wilk

test was used to determine distribution normality (nonverbal intelligence  $p = .056$ ; verbal abilities  $p = .331$ , difference (verbal-nonverbal intelligence)  $p = .771$ ). We used the non-parametric Kruskal-Wallis test for group comparisons between three groups, corrected for multiple comparisons by Bonferroni correction, and the non-parametric Mann Whitney *U* Test for comparisons between two groups.

Since age-adjusted norms for the P-ITPA are not available for all tested age groups and to make the two tests comparable within our sample, we standardized the raw scores of both tests by building percentile ranks with the total of our study sample and converting them into *z*-scores afterwards (*z* standard scale: mean = 0, SD = 1). Correlations were controlled for age, since, as expected, age was significantly correlated with P-ITPA (Spearman Rank,  $r = 0.57$ ,  $p < .001$ ) and TONI-4 *z*-scores (Spearman Rank,  $r = 0.51$ ,  $p < .001$ ).

## 3. Results

Language skills differed between the three groups - patients with epilepsies ( $n = 8$ ), patients without epilepsies ( $n = 15$ ), and controls ( $n = 23$ ) (Kruskal Wallis,  $H(2) = 10.66$ ,  $n = 46$ ,  $p = .005$ ,  $d = 1.01$ ). Pairwise comparisons demonstrated only one significant group comparison: patients with epilepsies showed significantly lower language skills than controls ( $p = .004$ ,  $r = 0.58$ ) (Fig. 1A).

As reported in our previous article nonverbal intelligence also differed between the three groups (Kruskal Wallis,  $H(2) = 8.36$ ,  $n = 46$ ,  $p = .015$ ,  $d = 0.833$ ), with patients with epilepsies scoring significantly lower than controls ( $p = .013$ ,  $r = 0.51$ ).

In patients, verbal functions correlated significantly with epilepsy (partial correlation,  $r = 0.53$ ,  $p = .012$ ), but not with lesion size ( $r = 0.18$ ) or lesion side (partial correlation,  $r = 0.12$ ). Furthermore, in patients with left-sided lesions, language lateralization did not correlate with verbal performances (partial correlation  $r = 0.15$ ).

Verbal and nonverbal performances did not differ between the right- and left sided stroke group (verbal skills Mann Whitney,  $U = 44.000$ , exact  $p = .452$ ,  $d = 0.339$ , nonverbal skills: Mann Whitney,  $U = 49.500$ , exact  $p = .671$ ,  $d = 0.018$ ).

To test our second hypothesis, we compared the *z*-scores of verbal (converted from P-ITPA raw scores) and the *z*-scores of nonverbal abilities (converted from TONI-4 raw scores). Verbal and nonverbal parameters were strongly and similarly correlated in patients without epilepsies (Spearman rank,  $r = 0.70$ ,  $p = .004$ ), in patients with epilepsies (Spearman rank,  $r = 0.78$ ,  $p = .022$ ), and in controls (Spearman rank,  $r = 0.74$ ,  $p = .000$ ), see Fig. 1B.

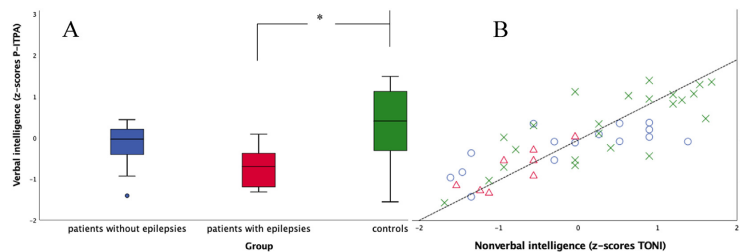
The difference between verbal and nonverbal performances [calculated as  $Z(\text{verbal}) - Z(\text{nonverbal})$ ] did not differ within the three groups (median difference in patients without epilepsies  $Md = -0.11$ ,  $SD = 0.68$ ; median difference in patients with epilepsies  $Md = .08$ ,  $SD = 0.28$ ; median difference in controls  $Md = -0.06$ ,  $SD = 0.62$ ; Kruskal Wallis test:  $H(2) = 0.587$ ,  $p = .75$ ,  $d = 0.369$ ), indicating a comparable relationship between verbal and nonverbal performances in all three groups (Fig. 2).

## 4. Discussion

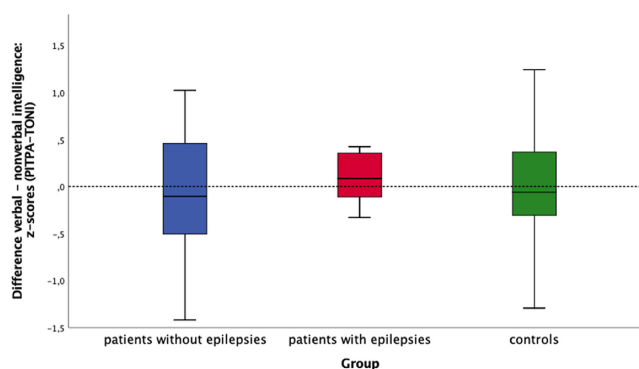
Our study had two major findings. First, in our cohort, we found no evidence for a differential effect of perinatal strokes on the development of verbal versus nonverbal functions, and, specifically, no evidence for a preferential sparing of verbal functions.

Second, in line with this finding, we confirmed epilepsy, even when well-controlled, as a key risk factor for impaired verbal skills. This had already been demonstrated for nonverbal cognitive abilities in the same sample of patients [10].

In our cohort, verbal and nonverbal functions were strongly



**Fig. 1.** A Comparison of verbal skills between the three groups: patients without epilepsies ( $n = 15$ , median  $z = -0.04$ ,  $SD = 0.54$ ; blue), patients with epilepsies ( $n = 8$ , median  $z = -0.70$ ,  $SD = 0.50$ ; red), and controls ( $n = 23$ , median  $z = 0.043$ ,  $SD = 0.88$ ; green). Patients with epilepsies differed significantly from controls (marked with \*). B Correlation between verbal and nonverbal skills, visualized as scatterplots of the three groups. The dashed line represents a perfect positive correlation ( $r = 1.0$ ). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)



**Fig. 2.** Visualization of the difference between verbal and nonverbal functions, as measured with the z-Scores of P-ITPA (verbal functions) and TONI (nonverbal functions). A difference term  $>0$  indicates better verbal, a difference term  $<0$  indicates better non-verbal functions.

correlated, in the patient groups as well as in our group of typically developing controls (Fig. 1B). In healthy children, it is well known that verbal and nonverbal performances are correlated [18]. Our data demonstrate this correlation also in patients with perinatally acquired unilateral infarctions, indicating that, in these patients, neither verbal nor nonverbal functions are preferentially spared during cognitive development. This somewhat contradicts older studies proposing a relative sparing of verbal over nonverbal functions, especially studies supporting the crowding hypothesis [1–3]. This discrepancy may be explained by the fact that some of these studies used hand motor-dependent tests for measuring nonverbal functions, so that low scores in nonverbal cognition of hemiparetic children were possibly due to motor impairment rather than limitation of intelligence [19–22]. Furthermore, many of these studies included patients with severely impaired cognitive functions and pharmaco-refractory epilepsies [19,21,22]. In contrast, the sample used in the present study only included participants with well-controlled epilepsies and patients without intellectual disability. Another reason may be that language reorganization to the right side does not compromise all nonverbal functions [7] as discussed earlier [10].

Almost all previous studies reported a clinically surprisingly

normal language development in most of its components after perinatal stroke [5,23]. Our data are in line with these findings, especially in the absence of epilepsy. Age-adjusted norms for the P-ITPA were only available for 10 of our 23 patients (3 with, 7 without epilepsies). All were within the age range of the P-ITPA norms, with their T-scores for the spoken language composite ranging from 41 to 59 (corresponding IQ scores according to the test manual 85–100). Hence, at least all these 10 participants for whom formal reference data was available showed language skills in the normal range.

One of the most feared complications after perinatal stroke is the development of epilepsy. We previously showed that epilepsy is a key risk factor for impaired nonverbal intelligence in perinatal stroke patients and that even well-controlled epilepsies lead to impaired performances in nonverbal intelligence [10]. In line with the finding that verbal and nonverbal parameters are highly correlated, we confirmed well-controlled epilepsy as a key risk factor for impaired verbal performances as well. This supports the finding of other studies reporting impaired language development in case of (mostly refractory) epilepsies [19,21,24].

Limitations of our study include the following: We did not include patients with  $IQ < 70$ . Therefore, we have certainly underestimated the extent of the impairment of language functions

A. Gschaidmeier, M. Heimgärtner, L. Schnaufer et al.

caused by epilepsies. Furthermore, we could not provide population-based age-adjusted norms for all participants. Since the majority of the probands (13/23 patients, 13/23 controls) are over the age of the P-ITPA norm population of 11.5 years, we could not use the given norms. We accounted for this problem by calculating a z-standardization within our sample. We counterbalanced the age effect by using the same test, notably its z-score, in age-matched controls. A ceiling effect, however, cannot be excluded in neither population.

Furthermore, some of the more elaborate language functions such as subtle grammar, narration, fine comprehension of nuances, use of the right word, however, have previously been reported to be more impaired than components allowing an appropriate exchange in everyday life [25–27]. In this study, we did not perform analyses of such sub-categories.

Third, we have not collected data on the socioeconomic level (or some of its determinants, especially maternal education). Hence, we cannot exclude that our participants differ in the socioeconomic level, and we cannot add the socioeconomic level as a covariate in the multivariate model.

Fourth, our conclusions were based on a relatively small sample size (23 patients with perinatal strokes, 16 left sided). With the strict inclusion criteria, however, we were able to investigate a homogenous sample of patients.

## 5. Conclusion

In conclusion, we found no evidence for a preferential sparing of verbal over nonverbal functions - indicating that during cognitive development, neither function is preferred. Nonverbal and verbal cognitive functions share the same risk factors. Epilepsy, even when well-controlled, could be confirmed as a key risk factor not only for impaired nonverbal, but also for impaired verbal functions in our patient sample with perinatal stroke.

## Funding

This research study was supported by the German Research Foundation (DFG LI1925/4–1).

## Declaration of competing interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Acknowledgments

PHD was supported through a BIH Clinical Fellowship by "Stiftung Charité".

## References

- [1] H. Teuber, Why two brains? in: *fo schmitt, fg worden* (Eds.), *Neurosciences: Third Study Program* mit press, boston, 1974, pp. 71–74.
- [2] T. Rasmussen, B. Milner, The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 299 (1977) 355–369.
- [3] E. Strauss, P. Satz, J. Wada, An examination of the crowding hypothesis in epileptic patients who have undergone the carotid amyltal test, *Neuropsychologia* 28 (11) (1990) 1221–1227.
- [4] M. Staudt, W. Grodd, G. Niemann, D. Wildgruber, M. Erb, I. Krägeloh-Mann, Early left periventricular brain lesions induce right hemispheric organization of speech, *Neurology* 57 (1) (2001) 122–125.
- [5] M. Staudt, K. Lidzba, W. Grodd, D. Wildgruber, M. Erb, I. Krägeloh-Mann, Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography, *Neuroimage* 16 (4) (2002) 954–967.
- [6] K. Lidzba, M. Staudt, M. Wilke, I. Krägeloh-Mann, Visuospatial deficits in patients with early left-hemispheric lesions and functional reorganization of language: consequence of lesion or reorganization? *Neuropsychologia* 44 (7) (2006b) 1088–1094.
- [7] K. Lidzba, M. Staudt, M. Wilke, W. Grodd, I. Krägeloh-Mann, Lesion-induced right-hemispheric language and organization of nonverbal functions, *Neuroreport* 17 (9) (2006a) 929–933.
- [8] K. Lidzba, M. Staudt, Development and (re)organization of language after early brain lesions: capacities and limitation of early brain plasticity, *Brain Lang.* 106 (3) (2008) 165–166.
- [9] K. Lidzba, B. de Haan, M. Wilke, I. Krägeloh-Mann, M. Staudt, Lesion characteristics driving right-hemispheric language reorganization in congenital left-hemispheric brain damage, *Brain Lang.* 173 (2017) 1–9.
- [10] A. Gschaidmeier, M. Heimgärtner, L. Schnaufer, P. Hernaiz Driever, M. Wilke, K. Lidzba, M. Staudt, Non-verbal intelligence in unilateral perinatal stroke patients with and without epilepsies, *Frontiers in Pediatrics* 9 (515) (2021).
- [11] T.N. Raju, K.B. Nelson, D. Ferriero, J.K. Lynch, Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the national institute of child health and human development and the national institute of neurological disorders and stroke, *Pediatrics* 120 (3) (2007) 609–616.
- [12] G.n. Esser, A. Wyszkon, P-ITPA deutsche Fassung des Illinois test of psycholinguistic abilities, in: D.D. Hammill, N. Mather, R. Roberts (Eds.), third ed., 2010 (ITPA-3) von, Manual.
- [13] L. Brown, R.J. Sherbenou, S.K. Johnsen, *Test of Nonverbal Intelligence: TONI-4*, Pro-ed, Austin, TX, 2010.
- [14] C. Rorden, H.O. Karnath, L. Bonilha, Improving lesion-symptom mapping, *J. Cognit. Neurosci.* 19 (7) (2007) 1081–1088.
- [15] M. Wilke, K. Lidzba, M. Staudt, K. Buchenau, W. Grodd, I. Krägeloh-Mann, An fMRI task battery for assessing hemispheric language dominance in children, *Neuroimage* 32 (1) (2006) 400–410.
- [16] A. Máté, K. Lidzba, T.K. Hauser, M. Staudt, M. Wilke, A "one size fits all" approach to language fMRI: increasing specificity and applicability by adding a self-paced component, *Exp. Brain Res.* 234 (3) (2016) 673–684.
- [17] T. Meinhold, W. Hofer, T. Pieper, M. Kudernatsch, M. Staudt, Presurgical language fMRI in children, adolescents and young adults, *Clin. Neuroradiol.* 30 (4) (2020) 691–704.
- [18] W. Schneider, M. Bullock, *Human Development from Early Childhood to Early Adulthood: Findings from a 20 Year Longitudinal Study*, Psychology Press, 2010.
- [19] A.O. Ballantyne, A.M. Spilkin, J. Hesselink, D.A. Trauner, Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic functions in children with ischaemic perinatal stroke, *Brain* 131 (Pt 11) (2008) 2975–2985.
- [20] R. Westmacott, R. Askanan, D. MacGregor, P. Anderson, G. Deveber, Cognitive outcome following unilateral arterial ischaemic stroke in childhood: effects of age at stroke and lesion location, *Dev. Med. Child Neurol.* 52 (4) (2010) 386–393.
- [21] L.M. van Buuren, N.E. van der Aa, H.C. Dekker, R.J. Vermeulen, O. van Nieuwenhuizen, M.M. van Schooneveld, L.S. de Vries, Cognitive outcome in childhood after unilateral perinatal brain injury, *Dev. Med. Child Neurol.* 55 (10) (2013) 934–940.
- [22] C. Bajer, W. Hofer, T. Pieper, M. Kudernatsch, H. Holthausen, M. Staudt, Correlates of intellectual development before and after hemispherotomy: an analysis of 75 children and adolescents, *Epileptic Disord.* 22 (5) (2020) 571–581.
- [23] P. Ilves, T. Tomberg, J. Kepler, R. Laugesaa, M.L. Kaldoja, K. Kepler, A. Kolk, Different plasticity patterns of language function in children with perinatal and childhood stroke, *J. Child Neurol.* 29 (6) (2014) 756–764.
- [24] A.O. Ballantyne, A.M. Spilkin, D.A. Trauner, Language outcome after perinatal stroke: does side matter? *Child Neuropsychol.* 13 (6) (2007) 494–509.
- [25] J.S. Reilly, S. Wasserman, M. Appelbaum, Later language development in narratives in children with perinatal stroke, *Dev. Sci.* 16 (1) (2013) 67–83.
- [26] P.T. Lai, J.S. Reilly, Language and affective facial expression in children with perinatal stroke, *Brain Lang.* 147 (2015) 85–95.
- [27] M. Dunbar, A. Kirton, Perinatal stroke, *Semin. Pediatr. Neurol.* 32 (2019) 100767.

**3.3 Gschaidmeier A, Heimgärtner M, Schnauer L, Hernáiz Driever P, Wilke M, Lidzba K and Staudt M (2021) Epilepsy is a key risk for inferior nonverbal functions after perinatal stroke. *Neuropediatrics* 2021; 52(S 01): S1-S53, DOI: 10.1055/s-0041-1739683 (congress paper, oral presentation, GNP Salzburg 11/2021)**

Background:

The risk factors for impaired cognitive development after unilateral perinatal stroke are poorly understood. Nonverbal intelligence seems to be at particular risk, since language can shift to the right hemisphere and may thereby reduce the capacity of the right hemisphere for its original functions.

Pharmaco-refractory epilepsies, a frequent complication of perinatal strokes, can lead to dramatically impaired intelligence. Yet, the role of well-controlled epilepsies is less well understood. Here, we investigated whether well-controlled epilepsies, motor impairment, lesion size, lesion side, and lateralization of language functions influence nonverbal functions.

Methods:

We recruited 8 patients with well-controlled epilepsies (9–26 years), 15 patients without epilepsies (8–23 years), and 23 healthy controls (8–27 years). All underwent the motor-independent test of nonverbal intelligence, which excludes biased results due to hand motor impairment. Language lateralization was determined with functional MRI, lesion size with MRI-based volumetry, hand motor impairment with the Jebson-Taylor Hand Function Test.

Results:

Patients with epilepsies showed significantly lower nonverbal intelligence (Md = 89.5, IQR = 13.5) than controls (Md = 103, IQR = 17). In contrast, patients without epilepsies (Md = 97, IQR = 15.0) performed within the range of typically



developing children. A multiple regression analysis revealed only epilepsy as a significant risk factor for impaired nonverbal functions.

Conclusion:

In patients with unilateral perinatal strokes without epilepsies, the neuroplastic potential of one healthy hemisphere is able to support the development of normal nonverbal cognitive abilities, regardless of lesion size, lesion side, or language lateralization. In contrast, epilepsy substantially reduces this neuroplastic potential; even seizure-free patients exhibit below-average nonverbal cognitive functions.

**3.4 Gschaidmeier, A., Schnauer, L., Heimgärtner, M., Bajer, C., Wilke, M., Lidzba, K., & Staudt, M. (2019). Verbal and Nonverbal Cognitive Parameters of Children with Perinatal Unilateral Infarctions—No Crowding Hypothesis in Children without Cognitive Impairment?. *Neuropediatrics*, 50(S 02), GNP-FV32.**

Background:

Patients with left-sided perinatal infarctions have often been reported to show intact verbal functions, because language is reorganized into the healthy right hemisphere. Cognitive processes originally located in the right hemisphere (e.g. visuospatial functions) thus show deficits – the “crowding hypothesis”. Patients with right-sided perinatal infarctions show no such reorganization into the intact left hemisphere. Hence, a predominance of verbal over nonverbal functions is anticipated, regardless of the side of the lesion. Previous research has, however, mainly focused on patients with impaired cognitive abilities, often due to refractory epilepsies.

Aims:

To investigate the crowding hypothesis in a sample of patients with perinatal unilateral infarctions without refractory epilepsies and without severe cognitive impairment; to validate the hypothesis on cognitively impaired patients with refractory epilepsies.

Method:

Prospectively, we examined 12 patients (7 f, aged 8 - 28 years) with perinatal infarctions (10 l, 2 r) and 28 healthy controls (13 f, aged 8 - 29 years). They completed neuropsychological tests of verbal (P-IPTA) and nonverbal intelligence (TONI-4), fMRI for language lateralization and MRI (evaluation is in progress). Retrospectively, pre-epilepsy-surgical IQ-data (HAWIK-III, WIE) from 11

hemiparetic children (7 f, aged between 8 – 21 years) with perinatal infarctions (4 l, 7 r) and refractory epilepsies were analyzed.

### Results:

Children with infarctions without severe cognitive impairment tended to show better non-verbal than verbal performance, healthy controls better verbal than non-verbal performance. Patients with refractory epilepsies (IQ 46–79) showed below-average verbal and nonverbal performance, verbal IQ was always superior to performance IQ.

### Interpretation:

As predicted by the crowding hypothesis, cognitively impaired children with infarctions and refractory epilepsies showed disadvantages of nonverbal compared with verbal cognitive performance. Surprisingly, this difference could not be shown for patients with unilateral infarctions without severe cognitive impairment. Here, in contrast to healthy controls, non-verbal performance tended to be even better than verbal performance.

### Conclusion:

In children with unilateral infarctions without severe cognitive impairment, we found no evidence for relative deficits in non-verbal performance, and thus no evidence for the crowding hypothesis. The ongoing evaluation of the fMRI and MRI data will clarify the influence of language reorganization and lesion size.

## 4. Diskussion

Den Ausführungen liegen die selbst verfassten Publikationen „Cognitive development after perinatal unilateral infarctions: No evidence for preferential sparing of verbal functions“ (2021) und „Nonverbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke Patients With and Without Epilepsies“ (2021) zugrunde.

### 4.1 Epilepsie als entscheidender Risikofaktor

Das wichtigste Ergebnis unserer Studie war, dass Epilepsie den wesentlichen Risikofaktor für die Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten bei Kindern nach perinatalem Infarkt darstellt, und zwar in Bezug auf verbale wie non-verbale Fähigkeiten. Dies war bisher bekannt bei Patient:innen mit schweren pharmako-refraktären Epilepsien (Bajer et al., 2020; A. O. Ballantyne et al., 2008; van Buuren et al., 2013; Wagenaar et al., 2018).

Wir konnten jedoch zeigen, dass negative Auswirkungen auf die verbalen und nonverbalen Fähigkeiten auch bei Patient:innen mit gut eingestellten Epilepsien zu erwarten sind. Als gut eingestellte Epilepsie definierten wir Patient:innen mit einer Anfallsfreiheit über mindestens sechs Monate.

Die Lokalisation war auch in unserer Stichprobe entscheidend für die Entwicklung einer Epilepsie. Die Lokalisation (AIS vs PVI) korrelierte mit dem Auftreten der Epilepsie ( $\Phi = .437$ ;  $p = .040$ ), mit 3/4 epileptischen Patient:innen in der AIS Gruppe versus 4/18 in der PVI Gruppe. Damit werden die Ergebnisse anderer Studien bestätigt, die aussagten, dass Kinder nach AIS das höchste Risiko zeigen, eine Epilepsie zu entwickeln (Laugesaar et al., 2018; Löö et al., 2018).

Unsere multiple Regressionsanalyse zeigte, dass weder Läsionsgröße, Läsionsseite, Sprachlateralisation oder Beeinträchtigung der Handmotorik eine Rolle spielte, die über die schädlichen Auswirkungen der Epilepsie hinausgeht.

## 4.2 Kognitive Fähigkeiten von Patient:innen ohne Epilepsien

Patient:innen nach perinatalem Schlaganfall ohne Epilepsien konnten in unserer Kohorte weitestgehend normale nonverbale Fähigkeiten entwickeln.

Unsere Ergebnisse bestätigen damit die Ergebnisse von Studien (A. O. Ballantyne et al., 2008; van Buuren et al., 2013), die bei Patient:innen ohne Epilepsien nach perinatalem Schlaganfall nonverbale kognitive Leistungen im Bereich von typisch entwickelten Gleichaltrigen beobachteten.

Diese Patient:innen liefern beeindruckende Beispiele für das neuroplastische Potenzial des sich entwickelnden menschlichen Gehirns: Selbst Patient:innen mit sehr großen Läsionen und einer rechtsseitigen Sprache haben das Potenzial, eine weitestgehend normale nonverbale Intelligenz zu entwickeln. Dieses neuroplastische Potential einer Hemisphäre scheint auch bei Patient:innen, die infolge großer linksseitiger Läsionen die Sprache auf die rechte Hemisphäre verlagern, ausreichend zu sein. Diese Ergebnisse widersprechen damit offenbar der "Crowding-Hypothese" (siehe unten).

Bei den verbalen Fähigkeiten zeigt sich ein ähnliches Bild – die Patient:innen ohne Epilepsien unterschieden sich nicht von typisch entwickelten Gleichaltrigen.

Fast alle bisherigen Studien berichteten ebenso über eine klinisch überraschend normale Sprachentwicklung in den meisten ihrer Komponenten nach einem perinatalen Schlaganfall, insbesondere bei der alltagsrelevanten Kommunikation (Ilves et al., 2014; Staudt et al., 2002). Unsere Daten stimmen mit diesen Befunden überein.

Altersangepasste Normen für den P-ITPA waren jedoch nur für 10 unserer 23 Patient:innen (3 mit, 7 ohne Epilepsien) verfügbar. Alle lagen innerhalb des Normbereichs der Altersgruppe (entsprechende IQ-Werte laut Testmanual 85-100). Somit wiesen zumindest alle diese 10 Teilnehmer, für die formale Referenzdaten verfügbar waren, Sprachkenntnisse im normalen Bereich auf.

### 4.3 Epilepsie

Im Gegensatz dazu beobachteten wir bei Patient:innen mit Epilepsien eine signifikante Beeinträchtigung der nonverbalen kognitiven Fähigkeiten, die Werte lagen im unterdurchschnittlichen bis durchschnittlichen Bereich (nach dem Test-Manual (Brown et al., 2010).

Analog zur nonverbalen Intelligenz können wir eine gut kontrollierte Epilepsie auch als einen wichtigen Risikofaktor für eine Beeinträchtigung der verbalen Leistungen bestätigen.

In der multiplen Regressionsanalyse blieb nur der Faktor Epilepsie ( $R^2 = .20$ ,  $\beta = -.444$ ,  $t = -2.1$ ,  $p = < .05$ , one-tailed) als statistisch signifikanter Prädiktor für die nonverbalen Fähigkeiten erhalten, Epilepsie erklärte dabei annähernd 20 % der Varianz in der nonverbalen Intelligenz. Bei einer Wiederholung der Analyse für die verbalen Fähigkeiten war ebenso Epilepsie der einzig signifikante Prädiktor und erklärte 26% der Varianz in der verbalen Intelligenz ( $R^2 = .267$ ,  $\beta = .517$ ,  $t = -3.3$ ,  $p = < .05$ , one-tailed).

Dies ist umso bemerkenswerter, als wir Patient:innen mit einer pharmako-refraktären Epilepsie und Patient:innen mit einer geistigen Behinderung ausgeschlossen hatten.

Wenn sich eine Epilepsie entwickelt, reicht das neuroplastische Potenzial der kontra-läsionellen Hemisphäre offenbar nicht mehr aus, eine ungestörte kognitive Entwicklung zu ermöglichen. Es ist davon auszugehen, dass die Bildung von Netzwerken ein wichtiger Schritt bei der Schaffung der neuronalen Substrate für höhere kognitive Funktionen ist. Es wurden mehrere Mechanismen diskutiert, wie perinatale Läsionen zu einer Epileptogenese im späteren Leben führen; es scheint wahrscheinlich, dass Epilepsie die Neuroplastizität beeinträchtigt, indem sie die Ausbildung adäquater Netzwerke stört (Becker, 2018).

Um noch genauer auf mögliche Gründe eingehen zu können, inwiefern die Epilepsie zu einer kognitiven Verschlechterung führte, versuchten wir die zugrunde liegenden Epilepsien noch genauer zu charakterisieren. Es korrelierte jedoch keiner der erfassten Parameter (Alter zu Beginn der Epilepsie, vergangene Zeit seit

dem letzten Anfall, Historie der anfallssuppressiven Medikation, Zeitspanne zwischen dem ersten und letzten beobachteten Anfall, Vorgeschichte eines Status epilepticus), mit den nonverbalen oder verbalen Fähigkeiten. Dieses negative Ergebnis muss jedoch im Zusammenhang mit unsere kleinen Stichprobengröße (n=8) und dem nur begrenzten Datensatz gesehen werden. Weitere Forschung an einer größeren Kohorte von Patient:innen mit perinatalen Infarkten und Epilepsien könnte hier mehr Klarheit schaffen.

Auch in früheren Studien (A. O. Ballantyne et al., 2008; Löö et al., 2018; van Buuren et al., 2013) wurde über eine beeinträchtigte Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten bei Patient:innen mit Epilepsien nach einem perinatalen Schlaganfall berichtet. Zwei Längsschnitt-Studien (A. O. Ballantyne et al., 2008; van Buuren et al., 2013) beschrieben eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen im Laufe der Zeit in Kohorten von Kindern mit perinatalem AIS, die ein Epilepsie jenseits der neonatalen Periode entwickelten. Da es sich bei unserer Studie um eine Querschnittsstudie handelt, können wir keine derartigen Erkenntnisse über den zeitlichen Verlauf der Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen bei unseren Patient:innen liefern. Darüber hinaus berichteten diese Studien (A. O. Ballantyne et al., 2008; Löö et al., 2018; van Buuren et al., 2013) über Kohorten von Patient:innen mit unterschiedlichen Anfallsschweregraden, von anfallsfreien Patient:innen über Patient:innen unter anfallssuppressiver Medikation, bis hin zu Patient:innen mit medikamentenresistenten Epilepsien mit anhaltenden Anfällen.

Auch im Hinblick auf die verbalen Leistungen unterstützen die Beobachtungen an unserer Stichprobe die Ergebnisse anderer Studien, die über eine beeinträchtigte Sprachentwicklung bei (meist refraktären) Epilepsien bzw. dem Auftreten von Anfällen berichten (A. O. Ballantyne et al., 2008; Angela O. Ballantyne et al., 2007; van Buuren et al., 2013)

Die neue Erkenntnis unsere Studie war demnach, dass selbst eine gut kontrollierte Epilepsie die Entwicklung der nonverbalen und verbalen kognitiven Funktionen signifikant beeinträchtigen kann.

Im Folgenden soll nun auf die weiteren Risikofaktoren eingegangen werden, die zuvor in der Literatur diskutiert wurden.

## 4.4 Läsionsgröße

Kinder mit größeren Läsionen scheinen ein höheres Risiko für eine Beeinträchtigung der nonverbalen kognitiven Fähigkeiten zu haben, da die Läsionsgröße tendenziell mit der nonverbalen Intelligenz korrelierte. Die multiple Regressionsanalyse zeigte jedoch, dass diese Korrelation nicht ein Effekt der Läsionsgröße an sich ist, sondern sich daraus ergibt, dass größere Läsionen wahrscheinlicher zu Epilepsien führen ( $r = .55$ ). Der Effekt der Läsionsgröße wird also durch die höhere Wahrscheinlichkeit einer Epilepsie bei diesen Patient:innen verzerrt.

Damit stimmt unser Ergebnis überein mit eine Studie von Lõo et al. an Kindern mit perinatalen Infarkten, in der die Autor:innen zeigten, dass die Läsionsgröße nicht mit den kognitiven Fähigkeiten korrelierte (Lõo et al., 2018).

Das Ergebnis steht scheinbar im Widerspruch zu früheren Studien, die einen Einfluss der Läsionsgröße auf das kognitive Niveau sehen. Montour-Proulx's Studie wurde jedoch beispielsweise an einer heterogenen Stichprobe durchgeführt, die pädiatrische Patient:innen mit angeborenen Fehlbildungen, postneonatalen Infarkten sowie Erwachsene erhielt (Montour-Proulx et al., 2004), so dass hier kein Rückschluss auf Patient:innen mit perinatalen Infarkten möglich ist. Bei Patient:innen mit einem Infarktgeschehen später in der Kindheit (childhood stroke) wurde in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen der Läsionsgröße und kognitivem Abschneiden diskutiert (Everts et al., 2008; Long et al., 2011; Robyn Westmacott et al., 2010).

Eine teilweise Diskrepanz ergab sich in einer Studie an Zwillingspaaren mit jeweils einem gesunden Zwilling und einem Zwilling mit einem (großen) perinatalen Infarkt; dort schnitten die betroffenen Zwillinge in kognitiven Messungen schlechter ab als ihre Geschwister, die Autor:innen diskutieren die Läsionsgröße und das Auftreten der Epilepsie als beeinflussende Faktoren für die kognitive Beeinträchtigung. 3 der 5 Patient:innen hatten eine Epilepsie entwickelt, so dass wir die Epilepsie hier – wie auch in unserer Studie - als einen entscheidenden Faktor interpretieren. Zudem teilten die Teilnehmenden dieser Studie die Risikofaktoren Mehrlings- sowie teilweise Frühgeburt. Die Läsionen aller Teilnehmenden der Studie



wurden als große Läsionen eingeordnet, so dass sich hier keine große Varianz ergab (Talib et al., 2008).

Auch bei den verbalen Fähigkeiten zeigte sich keine Korrelation mit der Läsionsgröße, jedoch führten linksseitige Infarkte in Kombination mit einer größeren Läsion eher zu einer rechtsseitigen Sprachlateralisation. Dies bestätigt Beobachtungen aus früheren Arbeiten (Staudt et al., 2001; Wusthoff et al., 2011); auch hier führte eine größere Läsion eher zu einem Shift der Sprache auf die rechte Seite.

#### **4.5 Motorische Beeinträchtigung**

Ähnlich wie bei der Analyse der Läsionsgröße zeigen Kinder mit Beeinträchtigungen der Handmotorik tendenziell stärker beeinträchtigte nonverbale Fähigkeiten ( $r = -.36$ ). Nach Einbeziehung der Epilepsie als erstem Regressor lieferte die motorische Beeinträchtigung jedoch keinen zusätzlichen signifikanten Effekt in dem Regressionsmodell. Dies könnte darauf hinweisen, dass Epilepsie und motorische Beeinträchtigung Phänomene derselben zugrunde liegenden Pathologie darstellen.

Für die verbalen Fähigkeiten isoliert sind unserer Kenntnis nach bisher keine Korrelationen zu motorischen Beeinträchtigungen berichtet, deswegen wurde hier auf eine weitere Analyse verzichtet.

## 4.6 Crowding

Eine interessante – scheinbare - Diskrepanz ergab sich beim Vergleich unserer Ergebnisse mit früheren Daten unserer eigenen Gruppe bezüglich der Crowding-Hypothese. In dieser früheren Studie (Lidzba et al., 2006) korrelierte der Grad der rechtshemisphärischen Sprachbeteiligung mit nonverbalen kognitiven Parametern in einer ähnlichen Gruppe von Patient:innen mit unilateraler PVI ohne Epilepsie. Eine solche Korrelation wurde nicht nur für die (potenziell motorisch belasteten) Leistungs-IQ-Werte der WISC-Skalen beobachtet, sondern auch für motorik-freie Tests der visuell-räumlichen Merkspanne (Block-Tapping-Test) und der visuell-räumlichen Fähigkeiten (Schlauchfiguren).

Um sicherzustellen, dass der Einfluss der Sprachlateralisation auf die kognitiven Leistungen durch das Vorhandensein von Epilepsie in der aktuellen Studie nicht verfälscht wurde, führten wir dieselbe Analyse nur für Patient:innen ohne Epilepsien durch – analog zur oben zitierten Studie (Lidzba et al., 2006). Auch in diesem Kollektiv fanden wir keine signifikante Korrelation zwischen nonverbaler Intelligenz und Sprachlateralisation ( $n=12$ ,  $r = -.54$ ,  $p = .09$ ).

Diese beschriebene Diskrepanz könnte dadurch entkräftigt werden, dass nicht alle nonverbalen kognitiven Funktionen durch einen Shift der Sprache auf die rechte Seite in gleichem Maße betroffen sind: In der aktuellen Studie fanden wir streng genommen nur keine Hinweise darauf, dass die abstrakte Problemlösefähigkeit beeinträchtigt wird.

Dies deckt sich mit früheren Annahmen, dass Raumvorstellung und Reasoning als trennbare Dimensionen zu werten sein können (Gittler, 1999). Daher scheinen diese beiden Studien unserer Gruppe darauf hinzudeuten, dass die Verlagerung der Sprache auf die rechte Hemisphäre einige ursprüngliche rechtshemisphärische Funktionen (wie das visuell-räumliche Gedächtnis und visuell-räumliche Fähigkeiten (Lidzba et al., 2006)) stärker beeinträchtigen kann als andere – wie das hier gemessene schlussfolgernde Denken.

## 4.7 Läsionsseite

Interessanterweise war der Faktor "Seite der Läsion" irrelevant für die Entwicklung nonverbaler Fähigkeiten. Diese Erkenntnis stimmt mit neueren Studien überein, die ebenfalls keinen solchen Unterschied bei der Verwendung von Untertests des Wechsler-Intelligenztests zur Bewertung der nonverbalen kognitiven Fähigkeiten fanden (A. O. Ballantyne et al., 2008; van Buuren et al., 2013). Dies bestätigt die Hypothese, dass die Reorganisation ein wichtiger Mechanismus sein könnte, der dem neuroplastischen Potenzial des sich entwickelnden Gehirns zugrunde liegt (Krägeloh-Mann, Lidzba, Pavlova, Wilke, & Staudt, 2017).

Im Gegensatz dazu berichteten zwei Studien über seitenspezifische Probleme nach perinatalen Schlaganfällen bei Zeichenaufgaben: In der ersten Studie (Stiles et al., 2008) machten Patient:innen mit rechtsseitigen Läsionen mehr globale Fehler bei der Reproduktion gezeichneter Objekte, Patient:innen mit linksseitigen Läsionen mehr lokale Fehler. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz könnte darin liegen, dass es bei den visuell-räumlichen Gedächtnisfunktionen zu seitenabhängigen Unterschieden kommen kann, dass sich diese Ergebnisse jedoch nicht unbedingt auf den Kontext der abstrakten Problemlösefähigkeit übertragen lassen (siehe auch Abschnitt zum „Crowding“). In einer früheren Studie derselben Gruppe (Stiles et al., 1997) führten rechtsseitige Läsionen bei Vorschulkindern mit perinatal erworbenen Läsionen zu einer Beeinträchtigung der visuell-räumlichen Funktionen. Diese spezifische Beeinträchtigung verbesserte sich jedoch bis zum Schulalter, höchstwahrscheinlich durch die Entwicklung kompensatorischer Strategien. Die Diskrepanz zu unseren Daten könnte daher nicht nur durch die unterschiedlichen getesteten kognitiven Funktionen erklärt werden, sondern auch durch das abweichende Alter der Proband:innen; wir rekrutierten nur Patient:innen ab einem Alter von 8 Jahren für die Studie.

Auch für die verbalen Fähigkeiten fanden wir keinen Unterschied zwischen rechts- und linksseitigen Läsionen. Dies unterstützt die Befunde von Ballantyne et al., die ebenfalls keinen Unterschied in der Leistung bei verbalen Aufgaben zwischen den Läsionsseiten fanden (Angela O. Ballantyne et al., 2007).

Es steht jedoch im Widerspruch zu Studien, die bei Kindern mit linksseitigen Schädigungen Defizite in einzelnen verbalen Bereichen fanden. Reilly et al. berichteten beispielsweise von mehr morphologischen Fehlern, weniger komplexem Satzbau und weniger Syntaxtypen bei Kindern nach linksseitigen perinatalen Infarkten als bei Kontrollen; dahingegen schnitten Kinder mit rechtsseitigen Infarkten vergleichbar zu den Kontrollen ab (J. S. Reilly et al., 2013).

Diese Diskrepanz könnte zum einen dadurch erklärt werden, dass wir in unserer Studie keine Analysen für einzelne Komponenten der Sprache durchführten, insbesondere nicht zu den genannten Komponenten wie Satzbau oder Syntaxtypen, so dass wir diese Ergebnisse nicht reproduzieren können; ein weiterer Faktor innerhalb unsere Stichprobe könnte sein, dass es bei den grammatikalischen Anforderungen der Untertests insbesondere bei den älteren Teilnehmenden zu einem ceiling effect kam (z.B. bei der Pluralbildung oder beim Bilden der Steigerungsformen von Adjektiven), so dass subtile Beeinträchtigungen nicht detektiert wurden.

## 4.8 Kognitive Entwicklung

Die verbalen und nonverbalen Fähigkeiten bei Kindern mit perinatalen Infarkten teilen sich demnach die gleichen Risikofaktoren. Die Entwicklung einer Epilepsie stellt einen entscheidenden Risikofaktor für die kognitive Entwicklung dar, selbst wenn sie gut eingestellt ist – sowohl bei den verbalen als auch bei den nonverbalen Leistungen. In unserer Kohorte zeigte sich insgesamt eine hohe Korrelation zwischen verbalen und nonverbalen Funktionen, und dies gruppenübergreifend – bei den Patient:innen mit Epilepsien, bei den Patient:innen ohne Epilepsien und bei den typisch entwickelten Gleichaltrigen. Bei gesunden Kindern ist bekannt, dass verbale und nonverbale Leistungen korreliert sind (Schneider und Bullock 2010). Unsere Daten legen diese Korrelation nun auch bei Patient:innen mit perinatalen Infarkten nahe, so dass bei diesen Patient:innen weder verbale noch nonverbale Funktionen während der kognitiven Entwicklung bevorzugt geschont werden. Dies steht in gewissem Widerspruch zu älteren Studien, die eine relative Schonung der verbalen gegenüber den nonverbalen Funktionen nahelegen, insbesondere Studien, die die Crowding-Hypothese unterstützen (Teuber 1974, Rasmussen und Milner 1977, Strauss, Satz et al. 1990). Diese Diskrepanz lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass in einigen dieser Studien Tests zur Messung nonverbaler Funktionen verwendet wurden, die durch eine eingeschränkte Motorik schlechtere Werte erzielen lassen, so dass niedrige Werte in der nonverbalen Kognition von hemiparetischen Kindern möglicherweise eher auf motorische Beeinträchtigungen als auf eine Einschränkung der Intelligenz zurückzuführen sind (Ballantyne, Spilkin et al. 2008, Westmacott, ASKALAN et al. 2010, van Buuren, van der Aa et al. 2013, Bajer, Hofer et al. 2020). Darüber hinaus schlossen viele dieser Studien Patient:innen mit stark eingeschränkten kognitiven Funktionen und pharmako-refraktären Epilepsien ein (Ballantyne, Spilkin et al. 2008, van Buuren, van der Aa et al. 2013, Bajer, Hofer et al. 2020). Im Gegensatz dazu umfasste die in der vorliegenden Studie verwendete Stichprobe nur Teilnehmende mit gut kontrollierten Epilepsien und Patient:innen ohne geistige Behinderung. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die sprachliche Reorganisation auf die rechte Seite nicht alle nonverbalen Funktionen in gleichem Maße beeinträchtigt.

## 5. Schlussfolgerung

Patient:innen mit perinatalen Infarkten ohne Epilepsien haben das Potenzial, weitestgehend normale kognitive Fähigkeiten zu entwickeln. Das neuroplastische Potential der kontra-läsionellen Hemisphäre reicht offenbar aus, eine weitestgehend ungestörte kognitive Entwicklung zu ermöglichen, unabhängig von Läsionsgröße, Läsionsseite oder Sprachlateralisation. Epilepsien scheinen diese Neuroplastizität jedoch entscheidend zu stören, auch wenn sie gut eingestellt sind.

Verbale und nonverbale Funktionen scheinen zu korrelieren und sich nach einem perinatalen Infarkt ähnlich zu entwickeln, die sprachlichen Fähigkeiten wurden in unserer Kohorte nicht vorzugsweise geschont im Verhältnis zu den nonverbalen Fähigkeiten.

## 6. Zusammenfassung

### Hintergrund

Bisherige Forschungsergebnisse zum Risiko kognitiver Beeinträchtigungen nach perinatalen Infarkten sind uneinheitlich. Die nonverbale Intelligenz scheint besonders vulnerabel zu sein, da nach linksseitigen Infarkten Sprachfunktionen in die rechte Hemisphäre lateralisiert werden können. Dies kann nach bisherigen Forschungsergebnissen zu einer Reduktion der Kapazität für ursprüngliche rechts-hemisphärische Funktionen führen.

Eine pharmako-refraktäre Epilepsie, eine häufige Komplikation nach perinatalen Infarkten, kann zu einer dramatischen Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung führen. Weniger gut verstanden ist jedoch die Rolle von gut eingestellten Epilepsien. Wir untersuchten, ob eine gut eingestellte Epilepsie, sowie andere in der Literatur beschriebene Risikofaktoren wie eine motorische Beeinträchtigung, die Läsionsgröße, die Läsionsseite und die Sprachlateralisation einen Einfluss auf die nonverbalen und verbalen Fähigkeiten von Kindern mit unilateralen perinatalen Infarkten haben. Außerdem prüften wir, ob verbale und nonverbale Fähigkeiten die gleichen Risikofaktoren für eine eingeschränkte kognitive Entwicklung teilen, oder ob sich die beiden Domänen unterschiedlich entwickeln.

### Methodik

Wir rekrutierten 23 Patient:innen mit unilateralen perinatalen Infarkten (16 linksseitig), davon 8 Patient:innen mit gut eingestellter Epilepsie (9-26 Jahre), 15 Patient:innen ohne Epilepsie (8–23 Jahre), und 23 gesunde Kontrollen (8–27 Jahre).

Wir erfassten die nonverbalen Fähigkeiten mit dem *Test of Nonverbal Intelligence* (TONI-4), einem Motorik-unabhängigen Testverfahren, das Ergebnisverzerrungen durch handmotorische Einschränkungen verhindert.

Die verbalen Fähigkeiten wurden durch den *Potsdam Illinois Test für Psycholinguistische Fähigkeiten* (P-IPTA) untersucht, einem Sprachentwicklungstest.

Die Sprachlateralisation wurde durch funktionelles MRT, die Läsionsgröße MR-volumetrisch erfasst. Die Handfunktion wurde durch den Jebson Taylor Handfunktionstest analysiert.

### **Ergebnisse**

Patient:innen mit Epilepsie zeigten signifikant niedrigere nonverbale und verbale Fähigkeiten als Kontrollen. Patient:innen ohne Epilepsie schnitten vergleichbar mit typisch entwickelten Gleichaltrigen ab.

Die Entwicklung einer Epilepsie korrelierte demnach in beiden Domänen mit einem schlechteren kognitiven Abschneiden.

Multiple Regressionsanalysen ergaben Epilepsie als einzigen signifikanten Risikofaktor für beeinträchtigte nonverbale und verbale Fähigkeiten.

Wir fanden zudem keinen systematischen Unterschied zwischen verbalen und nonverbalen Fähigkeiten. Dementsprechend zeigten die verbalen und nonverbalen Fähigkeiten eine starke Korrelation.

### **Schlussfolgerung**

In unserer Kohorte von Kindern mit perinatalen Infarkten ohne Epilepsie reicht offenbar das neuroplastische Potential der intakten Hemisphäre für eine weitestgehend normale Entwicklung nonverbaler und verbaler kognitiver Fähigkeiten, unabhängig von Läsionsgröße, Läsionsseite oder Sprachlateralisation.

Epilepsien scheinen das neuroplastische Potential der intakten Hemisphäre zu reduzieren, sogar wenn sie gut eingestellt sind.

Wir fanden keine Evidenz für eine unterschiedliche Entwicklung verbaler und nonverbaler Funktionen nach perinatalen Infarkten. Im Speziellen wurden die sprachlichen Fähigkeiten nicht vorzugsweise geschont im Verhältnis zu den nonverbalen Fähigkeiten.



## 7. Erklärung zum Eigenanteil

### 7.1 Projektbeschreibung DFG-Projekt

Die Dissertation beschäftigt sich mit den kognitiven Fähigkeiten und funktionellem MRT von Kindern mit Schlaganfällen. Die Arbeit wurde durchgeführt im Rahmen eines DFG geförderten Forschungsprojektes (DFG LI1925/4-1), Antragstellerin Prof. Dr. Lidzba; Mit Antragsteller Prof. Dr. Staudt, beide Abteilung 3, Universitäts-Kinderklinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Im Forschungsprojekt wird untersucht, wie sich kindliche unilaterale Hirnschädigungen auf das Bilden von Netzwerken in der kontraläsionellen Hemisphäre auswirken. Neben den strukturellen Daten werden dazu Verhaltensdaten erhoben - perinatale Hirnschädigungen verursachen andere neuropsychologische Defizite als vergleichbare Schädigungen im Erwachsenenalter, da das kindliche Gehirn eine beeindruckende Plastizität zeigt sowie auf andere Kompensationsmechanismen zurückgreifen kann als das adulte Gehirn.

Obwohl die Arbeitsgruppe in Tübingen lokalisiert ist, wurden auch Testungen in der Schön Klinik Vogtareuth durchgeführt. Die untersuchten Erkrankungen sind relativ selten - der perinatale Schlaganfall hat eine geschätzte Prävalenz von 5 in 10000 Geburten, der postnatale Schlaganfall von 2 aus 100000 pro Jahr. Daher war es wichtig, Proband:innen aus mehr als einem spezialisierten Zentrum zu rekrutieren, um eine Gesamtanzahl von Proband:innen zu erhalten, die groß genug ist für statistische Analysen. Zusätzlich würden den aus Vogtareuth rekrutierten Teilnehmenden unverhältnismäßige Unannehmlichkeiten entstehen durch die Reise nach Tübingen.

Eine Ethik-Beratung zum laufenden DFG-Projekt hat stattgefunden unter der Nummer 693/2014/BO1 und wurde genehmigt im Schreiben vom 28.04.2016.

Das Promotionsprojekt wurde genehmigt in einem Schreiben des Dekanates vom 11.2019.

## 7.2 Eigenanteil: “Non-verbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke Patients With and Without Epilepsies.”

Die Arbeit wurde in Schön Klinik Vogtareuth in Kooperation mit der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Staudt durchgeführt. Die Konzeption der Studie sowie das Stellen des Ethik-Antrags erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Karen Lidzba (Tübingen/ Bern), Herrn Prof. Dr. Staudt (Vogtareuth/ Tübingen) und Herrn Prof. Dr. Marko Wilke (Tübingen). Die Rekrutierung der Patient:innen am Standort Vogtareuth erfolgte eigenständig durch mich, die Rekrutierung am Standort Tübingen durch Dr. med. Lukas Schnauer. Sämtliche neuropsychologischen Testungen in Vogtareuth wurden (nach Einarbeitung durch Frau Prof. Lidzba) von mir eigenständig durchgeführt, bei der Durchführung des funktionellen MRT (Sprache) assistierte ich Herrn Prof. Staudt. Die Testungen in Tübingen wurden von Frau Dr. Magdalena Heimgärtner und Herrn Lukas Schnauer sowie mit Hilfe von wissenschaftlichen Mitarbeitern durchgeführt. Die Berechnung der Läsionsgröße wurde von Herrn Dr. med. Lukas Schnauer und Herrn Prof. Hernaiz Driever nach einem Skript von Herrn Prof. Wilke durchgeführt, die fMRT-Anleitung nach den vorliegenden Konzepten von Herrn Prof. Wilke und Herrn Prof. Staudt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich. Die Konzeption und Verfassung des Papers sowie die Korrespondenz und Revision mit dem Journal *Frontiers in Pediatrics* erfolgte eigenständig unter der Anleitung von Herrn Prof. Staudt. Alle genannten Co-Autor:innen lasen das Manuskript Korrektur und sind mit den ausgewiesenen Eigen- und Fremdanteilen einverstanden. Teilergebnisse der in *Frontiers* veröffentlichten Studie wurden zudem als Kongressbeitrag auf der Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie in Salzburg präsentiert und als Abstract in *Neuropediatrics* veröffentlicht.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

### **7.3 Eigenanteil “Cognitive development after perinatal unilateral infarctions: No evidence for preferential sparing of verbal functions”**

Die Arbeit wurde in Schön Klinik Vogtareuth in Kooperation mit der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Staudt durchgeführt. Die Konzeption der Studie sowie das Stellen des Ethik-Antrags erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Karen Lidzba (Tübingen/ Bern), Herrn Prof. Dr. Staudt (Vogtareuth/ Tübingen) und Herrn Prof. Dr. Marko Wilke (Tübingen). Die Rekrutierung der Patient:innen am Standort Vogtareuth erfolgte eigenständig durch mich, die Rekrutierung am Standort Tübingen durch Herrn Dr. med. Lukas Schnauer. Sämtliche neuropsychologischen Testungen in Vogtareuth wurden (nach Einarbeitung durch Frau Prof. Lidzba) von mir eigenständig durchgeführt, bei der Durchführung des funktionellen MRT (Sprache) assistierte ich Herrn Prof. Staudt. Die Testungen in Tübingen wurden von Frau Dr. Magdalena Heimgärtner und Herrn Dr. med. Lukas Schnauer sowie mit Hilfe von wissenschaftlichen Mitarbeitern durchgeführt. Die Berechnung der Läsionsgröße wurde von Herrn Dr. Lukas Schnauer und Herrn Prof. Hernaiz Driever nach einem Skript von Herrn Prof. Wilke durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich. Die Konzeption und Verfassung des Papers sowie die Korrespondenz und Revision mit dem Journal *European Journal of Paediatric Neurology* erfolgte eigenständig unter der Anleitung von Herrn Prof. Staudt. Alle genannten Co-Autor:innen lasen das Manuskript Korrektur und sind mit den ausgewiesenen Eigen- und Fremdanteilen einverstanden. Teilergebnisse der im EJPN veröffentlichten Studie wurden zudem als Kongressbeitrag auf der Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin 2019 in München präsentiert und als Abstract in *Neuropediatrics* veröffentlicht.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## 8. Referenzen

- Adler, C., Berweck, S., Lidzba, K., Becher, T., & Staudt, M. (2015). Mirror movements in unilateral spastic cerebral palsy: Specific negative impact on bimanual activities of daily living. *European Journal of Paediatric Neurology*, *19*(5), 504-509. doi:10.1016/j.ejpn.2015.03.007
- Akshoomoff, N. A., Feroleto, C. C., Doyle, R. E., & Stiles, J. (2002). The impact of early unilateral brain injury on perceptual organization and visual memory. *Neuropsychologia*, *40*(5), 539-561. doi:[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(01\)00129-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(01)00129-4)
- Bajer, C., Hofer, W., Pieper, T., Kudernatsch, M., Holthausen, H., & Staudt, M. (2020). Correlates of intellectual development before and after hemispherotomy: an analysis of 75 children and adolescents. *Epileptic Disord*, *22*(5), 571-581. doi:10.1684/epd.2020.1193
- Ballantyne, A. O., Spilkin, A. M., Hesselink, J., & Trauner, D. A. (2008). Plasticity in the developing brain: intellectual, language and academic functions in children with ischaemic perinatal stroke. *Brain*, *131*(Pt 11), 2975-2985. doi:10.1093/brain/awn176
- Ballantyne, A. O., Spilkin, A. M., & Trauner, D. A. (2007). Language Outcome After Perinatal Stroke: Does Side Matter? *Child Neuropsychology*, *13*(6), 494-509. doi:10.1080/09297040601114878
- Bates, E., & Roe, K. (2001). Language development in children with unilateral brain injury. *Handbook of developmental cognitive neuroscience*, 281.
- Becker, A. J. (2018). Review: Animal models of acquired epilepsy: insights into mechanisms of human epileptogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*, *44*(1), 112-129. doi:10.1111/nan.12451
- Brown, L., Sherbenou, R. J., & Johnsen, S. K. (2010). *Test of nonverbal intelligence: TONI-4*: Pro-ed Austin, TX.
- Chabrier, S., Peyric, E., Drutel, L., Deron, J., Kossorotoff, M., Dinomais, M., . . . Vuillerot, C. (2016). Multimodal Outcome at 7 Years of Age after Neonatal Arterial Ischemic Stroke. *The Journal of Pediatrics*, *172*, 156-161.e153. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.01.069>
- Chilosi, A. M., Pecini, C., Cipriani, P., Brovedani, P., Brizzolara, D., Ferretti, G., . . . Cioni, G. (2005). Atypical language lateralization and early linguistic development in children with focal brain lesions. *Dev Med Child Neurol*, *47*(11), 725-730. doi:10.1017/s0012162205001532
- Dunbar, M., & Kirton, A. (2019). Perinatal Stroke. *Semin Pediatr Neurol*, *32*, 100767. doi:10.1016/j.spen.2019.08.003
- Esser, G. n., & Wyszkon, A. (2010). *P-IPTA deutsche Fassung des Illinois test of psycholinguistic abilities, third edition (ITPA-3) von D.D. Hammill, N. Mather & R. Roberts : Manual*.
- Everts, R., Pavlovic, J., Kaufmann, F., Uhlenberg, B., Seidel, U., Nedeltchev, K., . . . Steinlin, M. (2008). Cognitive Functioning, Behavior, and Quality

- of Life After Stroke in Childhood. *Child Neuropsychology*, 14(4), 323-338. doi:10.1080/09297040701792383
- Fluss, J., Dinomais, M., & Chabrier, S. (2019). Perinatal stroke syndromes: Similarities and diversities in aetiology, outcome and management. *European Journal of Paediatric Neurology*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2019.02.013>
- Foo, R. Y., Guppy, M., & Johnston, L. M. (2013). Intelligence assessments for children with cerebral palsy: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(10), 911-918. doi:10.1111/dmcn.12157
- Fuentes, A., Deotto, A., Desrocher, M., deVeber, G., & Westmacott, R. (2016). Determinants of cognitive outcomes of perinatal and childhood stroke: A review. *Child Neuropsychol*, 22(1), 1-38. doi:10.1080/09297049.2014.969694
- Gittler, G. (1999). Sind Raumvorstellung und Reasoning separierbare Fähigkeitsdimensionen? Dimensionalitätsanalysen zweier Raschskaliertes Tests: 3 DW und WMT. *Diagnostica*, 45(2), 69-81.
- Gottesman, R. F., & Hillis, A. E. (2010). Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *The Lancet. Neurology*, 9(9), 895-905. doi:10.1016/S1474-4422(10)70164-2
- Greenham, M., Anderson, V., & Mackay, M. T. (2017). Improving cognitive outcomes for pediatric stroke. *Curr Opin Neurol*, 30(2), 127-132. doi:10.1097/wco.0000000000000422
- Gschaidmeier, A., Heimgärtner, M., Schnauffer, L., Driever, P. H., Wilke, M., Lidzba, K., & Staudt, M. (2021). Nonverbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke with and without Epilepsies. *Neuropediatrics*, 52(S 01), FV2.20.
- Gschaidmeier, A., Heimgärtner, M., Schnauffer, L., Driever, P. H., Wilke, M., Lidzba, K., & Staudt, M. (2022). Cognitive development after perinatal unilateral infarctions: No evidence for preferential sparing of verbal functions. *Eur J Paediatr Neurol*, 37, 8-11. doi:10.1016/j.ejpn.2021.12.007
- Gschaidmeier, A., Heimgärtner, M., Schnauffer, L., Hernáiz Driever, P., Wilke, M., Lidzba, K., & Staudt, M. (2021). Non-verbal Intelligence in Unilateral Perinatal Stroke Patients With and Without Epilepsies. *Frontiers in Pediatrics*, 9(515). doi:10.3389/fped.2021.660096
- Gschaidmeier, A., Schnauffer, L., Heimgärtner, M., Bajer, C., Wilke, M., Lidzba, K., & Staudt, M. (2019). Verbal and Nonverbal Cognitive Parameters of Children with Perinatal Unilateral Infarctions – No Crowding Hypothesis in Children without Cognitive Impairment? *Neuropediatrics*, 50(S 02), GNP-FV32. doi:10.1055/s-0039-1698187
- Hajek, C. A., Yeates, K. O., Anderson, V., Mackay, M., Greenham, M., Gomes, A., & Lo, W. (2013). Cognitive Outcomes Following Arterial Ischemic

- Stroke in Infants and Children. *Journal of Child Neurology*, 29(7), 887-894. doi:10.1177/0883073813491828
- Ilves, P., Tomberg, T., Kepler, J., Laugesaar, R., Kaldoja, M. L., Kepler, K., & Kolk, A. (2014). Different plasticity patterns of language function in children with perinatal and childhood stroke. *J Child Neurol*, 29(6), 756-764. doi:10.1177/0883073813489350
- Inatomi, Y., Yonehara, T., Omiya, S., Hashimoto, Y., Hirano, T., & Uchino, M. (2008). Aphasia during the acute phase in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 25(4), 316-323. doi:10.1159/000118376
- Islam, M., Nordstrand, L., Holmström, L., Kits, A., Forssberg, H., & Eliasson, A. C. (2014). Is outcome of constraint-induced movement therapy in unilateral cerebral palsy dependent on corticomotor projection pattern and brain lesion characteristics? *Dev Med Child Neurol*, 56(3), 252-258. doi:10.1111/dmnc.12353
- Jebsen, R. H., Taylor, N., Trieschmann, R. B., Trotter, M. J., & Howard, L. A. (1969). An objective and standardized test of hand function. *Arch Phys Med Rehabil*, 50(6), 311-319.
- Knecht, M., & Lidzba, K. (2016). Processing verbal morphology in patients with congenital left-hemispheric brain lesions. *Brain Lang*, 157-158, 25-34. doi:10.1016/j.bandl.2016.04.011
- Krägeloh-Mann, I., Lidzba, K., Pavlova, M. A., Wilke, M., & Staudt, M. (2017). Plasticity during Early Brain Development Is Determined by Ontogenetic Potential. *Neuropediatrics*, 48(2), 66-71. doi:10.1055/s-0037-1599234
- Laugesaar, R., Vaher, U., Lõo, S., Kolk, A., Männamaa, M., Talvik, I., . . . Ilves, P. (2018). Epilepsy after perinatal stroke with different vascular subtypes. *Epilepsia Open*, 3(2), 193-202. doi:10.1002/epi4.12104
- Lee, J., Croen, L. A., Lindan, C., Nash, K. B., Yoshida, C. K., Ferriero, D. M., . . . Wu, Y. W. (2005). Predictors of outcome in perinatal arterial stroke: a population-based study. *Ann Neurol*, 58(2), 303-308. doi:10.1002/ana.20557
- Lehman, L. L., & Rivkin, M. J. (2014). Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatr Neurol*, 51(6), 760-768. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.031
- Levine, S. C., Kraus, R., Alexander, E., Suriyakham, L. W., & Huttenlocher, P. R. (2005). IQ decline following early unilateral brain injury: A longitudinal study. *Brain and Cognition*, 59(2), 114-123. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.05.008>
- Lidzba, K., de Haan, B., Wilke, M., Krägeloh-Mann, I., & Staudt, M. (2017). Lesion characteristics driving right-hemispheric language reorganization in congenital left-hemispheric brain damage. *Brain Lang*, 173, 1-9. doi:10.1016/j.bandl.2017.04.006

- Lidzba, K., Küpper, H., Kluger, G., & Staudt, M. (2017). The time window for successful right-hemispheric language reorganization in children. *Eur J Paediatr Neurol*, 21(5), 715-721. doi:10.1016/j.ejpn.2017.06.001
- Lidzba, K., Staudt, M., Wilke, M., & Krägeloh-Mann, I. (2006). Visuospatial deficits in patients with early left-hemispheric lesions and functional reorganization of language: consequence of lesion or reorganization? *Neuropsychologia*, 44(7), 1088-1094. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.022
- Long, B., Anderson, V., Jacobs, R., Mackay, M., Leventer, R., Barnes, C., & Spencer-Smith, M. (2011). Executive Function Following Child Stroke: The Impact of Lesion Size. *Developmental Neuropsychology*, 36(8), 971-987. doi:10.1080/87565641.2011.581537
- Lõo, S., Ilves, P., Männamaa, M., Laugesaar, R., Loorits, D., Tomberg, T., . . . Haataja, L. (2018). Long-term neurodevelopmental outcome after perinatal arterial ischemic stroke and periventricular venous infarction. *European Journal of Paediatric Neurology*, 22(6), 1006-1015. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.07.005>
- Máté, A., Lidzba, K., Hauser, T. K., Staudt, M., & Wilke, M. (2016). A "one size fits all" approach to language fMRI: increasing specificity and applicability by adding a self-paced component. *Exp Brain Res*, 234(3), 673-684. doi:10.1007/s00221-015-4473-8
- Meinhold, T., Hofer, W., Pieper, T., Kudernatsch, M., & Staudt, M. (2020). Presurgical Language fMRI in Children, Adolescents and Young Adults. *Clinical Neuroradiology*, 30(4), 691-704. doi:10.1007/s00062-019-00852-7
- Montour-Proulx, I., Braun, C. M., Daigneault, S., Rouleau, I., Kuehn, S., & Bégin, J. (2004). Predictors of intellectual function after a unilateral cortical lesion: study of 635 patients from infancy to adulthood. *J Child Neurol*, 19(12), 935-943. doi:10.1177/08830738040190120501
- Murias, K., Brooks, B., Kirton, A., & Iaria, G. (2014). A Review of Cognitive Outcomes in Children Following Perinatal Stroke. *Developmental Neuropsychology*, 39(2), 131-157. doi:10.1080/87565641.2013.870178
- Nelson, K. B., & Lynch, J. K. (2004). Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol*, 3(3), 150-158. doi:10.1016/s1474-4422(04)00679-9
- Pavlova, M. A., & Krägeloh-Mann, I. (2013). Limitations on the developing preterm brain: impact of periventricular white matter lesions on brain connectivity and cognition. *Brain*, 136(Pt 4), 998-1011. doi:10.1093/brain/aws334
- Raju, T. N., Nelson, K. B., Ferriero, D., & Lynch, J. K. (2007). Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics*, 120(3), 609-616. doi:10.1542/peds.2007-0336

- Rasmussen, T., & Milner, B. (1977). The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann N Y Acad Sci*, 299, 355-369. doi:10.1111/j.1749-6632.1977.tb41921.x
- Reedman, S. E., Beagley, S., Sakzewski, L., & Boyd, R. N. (2016). The Jebsen Taylor Test of Hand Function: A Pilot Test-Retest Reliability Study in Typically Developing Children. *Phys Occup Ther Pediatr*, 36(3), 292-304. doi:10.3109/01942638.2015.1040576
- Reilly, J. S., Bates, E. A., & Marchman, V. A. (1998). Narrative Discourse in Children with Early Focal Brain Injury. *Brain and Language*, 61(3), 335-375. doi:<https://doi.org/10.1006/brln.1997.1882>
- Reilly, J. S., Wasserman, S., & Appelbaum, M. (2013). Later language development in narratives in children with perinatal stroke. *Dev Sci*, 16(1), 67-83. doi:10.1111/j.1467-7687.2012.01192.x
- Ricci, D., Mercuri, E., Barnett, A., Rathbone, R., Cota, F., Haataja, L., . . . Cowan, F. (2008). Cognitive outcome at early school age in term-born children with perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. *Stroke*, 39(2), 403-410. doi:10.1161/strokeaha.107.489831
- Ritter, N., Kilinc, E., Navruz, B., & Bae, Y. (2011). Test Review: L. Brown, RJ Sherbenou, & SK Johnsen Test of Nonverbal Intelligence-4 (TONI-4). Austin, TX: PRO-ED, 2010. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 29(5), 484-488.
- Rorden, C., Karnath, H. O., & Bonilha, L. (2007). Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci*, 19(7), 1081-1088. doi:<https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.7.1081>
- Sakzewski, L., Ziviani, J., & Boyd, R. (2010). The relationship between unimanual capacity and bimanual performance in children with congenital hemiplegia. *Dev Med Child Neurol*, 52(9), 811-816. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03588.x
- Staudt, M., Grodd, W., Niemann, G., Wildgruber, D., Erb, M., & Krägeloh-Mann, I. (2001). Early left periventricular brain lesions induce right hemispheric organization of speech. *Neurology*, 57(1), 122-125. doi:10.1212/wnl.57.1.122
- Staudt, M., Lidzba, K., Grodd, W., Wildgruber, D., Erb, M., & Krägeloh-Mann, I. (2002). Right-hemispheric organization of language following early left-sided brain lesions: functional MRI topography. *Neuroimage*, 16(4), 954-967. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202083>
- Stiles, J., Stern, C., Appelbaum, M., Nass, R., Trauner, D., & Hesselink, J. (2008). Effects of early focal brain injury on memory for visuospatial patterns: Selective deficits of global-local processing. *Neuropsychology*, 22(1), 61-73. doi:10.1037/0894-4105.22.1.61
- Stiles, J., Trauner, D., Engel, M., & Nass, R. (1997). The development of drawing in children with congenital focal brain injury: Evidence for limited



- functional recovery. *Neuropsychologia*, 35(3), 299-312.  
doi:[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(96\)00088-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(96)00088-7)
- Strauss, E., Satz, P., & Wada, J. (1990). An examination of the crowding hypothesis in epileptic patients who have undergone the carotid amygdalotomy test. *Neuropsychologia*, 28(11), 1221-1227.
- Szaflarski, J. P., Allendorfer, J. B., Byars, A. W., Vannest, J., Dietz, A., Hernando, K. A., & Holland, S. K. (2014). Age at stroke determines post-stroke language lateralization. *Restorative neurology and neuroscience*, 32(6), 733-742. doi:10.3233/RNN-140402
- Talib, T. L., Pongonis, S. J., Williams, L. S., Garg, B. P., Sokol, D. K., Saha, C., & Golomb, M. R. (2008). Neuropsychologic Outcomes in a Case Series of Twins Discordant for Perinatal Stroke. *Pediatr Neurol*, 38(2), 118-125. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.10.002
- Teuber, H. (1974). Why two brains? in fo schmitt & fg worden (eds.), *Neurosciences: Third study program* (pp. 71-74). In: boston: mit press.
- Tillema, J. M., Byars, A. W., Jacola, L. M., Schapiro, M. B., Schmithorst, V. J., Szaflarski, J. P., & Holland, S. K. (2008). Cortical reorganization of language functioning following perinatal left MCA stroke. *Brain Lang*, 105(2), 99-111. doi:10.1016/j.bandl.2007.07.127
- Tipton-Burton, M. (2011). Jebsen–Taylor Hand Function Test. In J. S. Kreutzer, J. DeLuca, & B. Caplan (Eds.), *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology* (pp. 1365-1365). New York, NY: Springer New York.
- Tsouli, S., Kyritsis, A. P., Tsagalis, G., Virvidaki, E., & Vemmos, K. N. (2009). Significance of aphasia after first-ever acute stroke: impact on early and late outcomes. *Neuroepidemiology*, 33(2), 96-102. doi:10.1159/000222091
- van Buuren, L. M., van der Aa, N. E., Dekker, H. C., Vermeulen, R. J., van Nieuwenhuizen, O., van Schooneveld, M. M., & de Vries, L. S. (2013). Cognitive outcome in childhood after unilateral perinatal brain injury. *Dev Med Child Neurol*, 55(10), 934-940. doi:10.1111/dmcn.12187
- Wagenaar, N., Martinez-Biarge, M., van der Aa, N. E., van Haastert, I. C., Groenendaal, F., Benders, M., . . . de Vries, L. S. (2018). Neurodevelopment After Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Pediatrics*, 142(3). doi:10.1542/peds.2017-4164
- Wanigasinghe, J., Reid, S. M., Mackay, M. T., Reddihough, D. S., Harvey, A. S., & Freeman, J. L. (2010). Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol*, 52(11), 1021-1027. doi:10.1111/j.1469-8749.2010.03699.x
- Westmacott, R., Askalan, R., MacGregor, D., Anderson, P., & Deveber, G. (2010). Cognitive outcome following unilateral arterial ischaemic stroke in childhood: effects of age at stroke and lesion location. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(4), 386-393. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03403.x

- Westmacott, R., McDonald, K. P., Roberts, S. D., deVeber, G., MacGregor, D., Moharir, M., . . . Williams, T. S. (2018). Predictors of Cognitive and Academic Outcome following Childhood Subcortical Stroke. *Dev Neuropsychol*, 43(8), 708-728. doi:10.1080/87565641.2018.1522538
- Wilke, M., Lidzba, K., Staudt, M., Buchenau, K., Grodd, W., & Krägeloh-Mann, I. (2006). An fMRI task battery for assessing hemispheric language dominance in children. *Neuroimage*, 32(1), 400-410. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.03.012
- Wusthoff, C. J., Kessler, S. K., Vossough, A., Ichord, R., Zelonis, S., Halperin, A., . . . Smith, S. E. (2011). Risk of later seizure after perinatal arterial ischemic stroke: a prospective cohort study. *Pediatrics*, 127(6), e1550-1557. doi:10.1542/peds.2010-1577

## 9. Danksagung

Es erfüllt mich mit Glück, dass der Abschluss dieser Doktorarbeit in meiner Geburtsstadt Tübingen stattfindet. Dort ist mein Ursprung.

Ich danke allen, die mich auf meiner Reise, sei es auch nur ein kleines Stück, begleitet haben und begleiten werden, insbesondere:

Meinem Doktorvater Martin Staudt, für das große Vertrauen, das Talent, komplizierte Sachverhalte präzise und einfach zu erklären, die Vermittlung der Leidenschaft für die Forschung.

Dem Team des Early Brain Plasticity Projektes, besonders Karen Lidzba, Lukas Schnauer und Marko Wilke für die stetige Unterstützung, den technischen Support und die Schaffung der optimalen Rahmenbedingungen.

Allen Kindern, Jugendlichen, jungen Erwachsenen und deren Familien für die engagierte Teilnahme an unserer Studie. Es hat mir großen Spaß gemacht mit Euch zu arbeiten.

Dem gesamten Team der Neuropädiatrie in Vogtareuth, mein größter Dank geht dabei an Tom Pieper, für die große Kompetenz und vor allem spürbare und ansteckende Begeisterung für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neuropädiatrischen Krankheitsbildern, besonders der Epilepsie.

Meinen Freundinnen und Freunden, dafür, dass ihr immer für mich da seid.

Meinen Eltern, die mich immer bedingungslos unterstützen.