

Efecto de las descargas epileptiformes interictales sobre los procesos cognitivos del niño

Loreto Ríos*, Alejandra Díaz**.

* Liga Chilena Contra la Epilepsia, Centro Infanto Juvenil VED.

** Instituto Nacional de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda.

E-mail: lrios@iia.cl

Resumen

El reconocimiento y confirmación de la ocurrencia de déficit cognitivos momentáneos durante descargas epilepticas sin manifestación clínica evidente a la observación, ha sido de creciente interés en la electroencefalografía clínica, principalmente en edad pediátrica, donde no es infrecuente que niños sin crisis evidentes pero con EEG alterados, presenten alteraciones neuropsicológicas, tales como trastornos en el desarrollo del lenguaje, déficit de aprendizaje y memoria, e incluso trastornos del comportamiento. El uso de simples pruebas de tiempo reacción durante el EEG, nos permite evidenciar un decremento en funciones cognitivas en relación a estas descargas, denominadas como "afección cognitiva transitoria" (ACT).

Palabras claves: Déficit cognitivo transitorio, Afección cognitiva transitoria, EEG, pruebas neurocognitivas.

Abstract

The recognition and confirmation of the occurrence of deficit momentary cognitive during epileptic discharges without evident clinical manifestation to the observation, it has been of growing interest in the clinical electroencephalographic, mainly in pediatric age, where it is not uncommon that children without evident crisis but with altered EEG, present alterations neuropsychological, such as dysfunctions in the development of the language, learning deficit and memory, and even dysfunctions of the behavior. The use of simple tests of time reaction during the EEG, allows us to evidence a decrement in functions cognitive in relation to these discharges, denominated as affection cognitive transitory (ACT).

Key words: Deficit cognitive transitory, Affection cognitive transitory, EEG, tests neurocognitives.

Introducción

No es infrecuente detectar alteraciones paroxísticas epileptiformes específicas en el electroencefalograma (EEG) de personas que nunca han experimentado crisis epilepticas (1). Frente a esta situación, surgen variadas interrogantes, principalmente sobre cuál es la real indicación de tratamiento con fármacos anti-epilepticos en estas personas y qué relación pueden guardar estas descargas interictales con la aparición de epilepsia en etapas posteriores.

Una gran dificultad radica en poder conocer la frecuencia de aparición de alteraciones paroxísticas en sujetos sanos ya que, en una comunidad determinada, el EEG se practica a un pequeño porcentaje de sujetos no epilepticos, que habitualmente se encuentran aquejados por alguna sintomatología neurológica que hace sospechar la hipotética alteración funcional del cerebro.

Existe además, una sólida evidencia clínica que ha puesto de manifiesto el rol estas descargas interictales en pacientes portadores de epilepsia parcial benigna (2). La Epilepsia Parcial Benigna de la Infancia con Espigas Centrotemporales (EPBICT) se asocia, en ocasiones, a trastornos de aprendizaje escolar, y genera dudas sobre su auténtico significado de benigno (3).

¿Qué relación guardan estas descargas interictales con los trastornos neuropsicológicos más habituales de la infancia, como las alteraciones del desarrollo del lenguaje, los déficits de aprendizaje y memoria?

A continuación, se presentan dos casos clínicos, y posteriormente, discusión y revisión de la literatura existente.

CASOS CLINICOS

Caso Clínico 1

Paciente de sexo masculino, primera gestación, hijo de padres sanos no consanguíneos. Producto de embarazo controlado, de evolución fisiológica. Sin patología perinatal. Desarrollo psicomotor normal. Sin antecedentes mórbidos ni familiares de importancia. Presenta trastornos conductuales descritos desde lactante mayor.

Presenta a los 6 años de edad, crisis en sueño con clonías de cara y hemicuerpo izquierdo. EEG de esa fecha revela actividad epileptiforme rolándica derecha; se diagnostica Epilepsia Rolándica y se inicia tratamiento con Acido Valproico. A los 8 años de edad presenta una segunda crisis nocturna caracterizada por clonías de comisura labial izquierda. EEG de esa fecha registra actividad epileptiforme bifocal sincrónica e independiente, centrot temporal. Se aumenta dosis de Ac. Valproico. Desde entonces, no ha vuelto a presentar otra crisis.

Nuevo control EEG a los 14 años de edad revela actividad epileptiforme interictal frontales y frontopolares izquierdas con generalización secundaria, sin correlato clínico evidente. Se realiza estudio con RMN cerebral el cual resulta normal.

Recibe tratamiento con Acido Valproico hasta la actualidad -16 años de edad-, manteniendo siempre niveles plasmáticos adecuados y con dosis de 800 mg/día. Último EEG registra actividad epileptiforme interictal focal sobre cuadrante posterior derecho con frecuente generalización secundaria, activadas por somnolencia y sueño. EEG realizado a su grupo familiar resulta normal en todos los integrantes.

El examen neurológico siempre ha sido normal. Evaluación psicológica revela rendimiento intelectual disarmonico, con CI total 81, (Verbal 74, Manual 91). Tests proyectivos informan dificultad en control de impulsos.

En resumen, paciente de 16 años con EPBICT, con EEGs de evolución "atípica", 7 años sin crisis evidente y un trastorno de conducta asociado. Pese a relativa buena adherencia a tratamiento, EEG continúa empeorando.

¿Se trata de una EPBI de evolución atípica? ¿Podría adjudicarse a actividad epileptiforme el trastorno

de conducta? ¿Hasta cuándo tratar con fármacos antiepilépticos?

Caso Clínico 2

Paciente de sexo masculino, hijo único de padres sanos no consanguíneos. Producto de embarazo controlado, evolución fisiológica. Sin patología perinatal. Desarrollo psicomotor normal. Antecedente de tío paterno con antecedentes de crisis epiléptica única en la infancia.

A los 11 años y 6 meses de edad inicia controles por Psiquiatra Infantil, por presentar trastorno del ánimo importante, inseguridad, y una evidente adversidad al estudio, iniciándose manejo con Sertralina. Se solicitan exámenes, TAC cerebral que resulta normal y EEG que evidencia descargas fugaces epileptiformes generalizadas.

Evaluado por Neurólogo Infantil a los 12 años de edad. Examen neurológico sin alteraciones. Se solicita nuevo EEG el cual revela actividad epileptiforme focal interictal frontotemporal izquierda con máxima negatividad temporal medio, con franco aumento de frecuencia en sueño. Estudio con RM cerebral no demuestra alteraciones.

Cursando 6° básico con promedio de notas 5,2. Evaluación psicopedagógica revela trastorno de aprendizaje y disminución de capacidad de concentración. Evaluación psicológica confirma un retraso de aprendizaje específico en lectoescritura con CI normal. Evaluación neuropsicológica evidencia alteración en tareas de memoria a corto término, sugerentes de déficit atencional y disfunción frontal izquierda. Persiste inatento y con problemas de concentración, por lo que se indica manejo con Metilfenidato de lunes a viernes.

En resumen, paciente de 12 años de edad, con trastorno del ánimo y problemas de aprendizaje, con indicadores de déficit atencional, CI normal y con alteración de memoria a corto plazo y disfunción frontal izquierda; sin historia de crisis epilépticas, pero con 2 EEGs alterados. ¿Podría adjudicarse a actividad epileptiforme el trastorno de conducta? ¿Qué relación guardan estas descargas con el trastorno de aprendizaje y con el déficit de memoria?

Discusión

Existe en la literatura suficiente evidencia que señala

que las descargas epileptiformes interictales que ocurren tanto en pacientes con epilepsia y en la población no epiléptica, pudiese producir fenómenos clínicos en los procesos cognitivos (4-7).

Estas descargas interictales corresponden a grafoelementos patológicos que aparecen en el EEG, generalizados o focales y que no se acompañan de manifestaciones clínicas epilépticas. En algunas ocasiones se traducen en alteraciones neuropsicológicas fugaces, coincidentes con las mismas, que llegan a repercutir en las funciones cognitivas de cada día, y que en la edad infantil se reflejan especialmente en el rendimiento escolar y en las áreas de conducta y comportamiento.

Eso sí, se hace necesario diferenciar estas descargas interictales de aquellas alteraciones paroxísticas transitorias benignas -las llamadas "variantes normales"-, a saber: puntas esporádicas durante el sueño, espigas fantasmas, puntas positivas a 14 y 6 Hz y trenes de ondas theta temporales en somnolencia.

Ahora bien, ¿qué traducción sintomatológica pueden tener las persistentes anomalías paroxísticas focales interictales tanto de los niños portadores de EPBICT como de aquéllos sin historia de crisis epilépticas?

Afectación Cognitiva Transitoria

El descubrimiento encefalográfico de la ocurrencia de actividad espiga onda durante las crisis, rápidamente fue seguido por el reconocimiento de que descargas similares podían ocurrir sin manifestación clínica simultánea (7).

Schwab -en 1939-, a través del uso de una simple prueba de tiempo-reacción durante el EEG, demostró que estas aparentes descargas subclínicas podían estar acompañadas de decrementos en las funciones cognitivas: fallo en responder a estímulos presentados durante descargas espiga onda generalizadas o tiempos de reacción prolongados.

En la literatura, más de 60 estudios -con sólo 2 excepciones-, han confirmado la ocurrencia de déficits cognitivos momentáneos durante estas descargas, lo que Aarts denominó *Afectación Cognitiva Transitoria* (ACT), y que alcanzó el 50% de los pacientes estudiados en su serie (8), y que se manifestó por un descenso del tiempo de reacción durante la realización de un registro EEG, cuando aparecía una

descarga epileptiforme sin coincidencia con alguna manifestación epiléptica clínica.

En otros estudios, se ha registrado que hasta un 36,2% de los niños con epilepsia presentan ACT responsable de trastornos de comportamiento y tiempos de reacción prolongados en las pruebas neuropsicológicas aplicadas (9).

Esta ocurrencia de defectos cognitivos durante las descargas hace cuestionar su descripción, pues un episodio de ACT pudiese corresponder a una crisis epiléptica. Por esta razón, se hace necesario definir operacionalmente lo que corresponde a algún evento subclínico, como "aquéllos que no son detectables a través de métodos normales de observación clínica". Se subentiende, entonces, la confusión existente entre los efectos propios de una crisis y ACT. Fue Aarts en 1984 (8) el primer grupo que utilizó el videomonitorio para poder excluir eventuales crisis epilépticas que pudiesen entorpecer el diagnóstico de ACT durante la presencia de descargas epileptiformes interictales.

Para lograr acceder a una detección fidedigna de ACT, lo ideal es la aplicación de pruebas interactivas que adapten el grado de dificultad al rendimiento individual. Básicamente, pruebas de memoria de trabajo que investiguen las funciones verbales y funciones visoespaciales. Además, durante la aplicación del test, es condición necesaria tener la oportunidad de recoger varias descargas interictales para que los resultados puedan basarse en hechos contrastados y no ocasionales.

Con respecto a la naturaleza y especificidad de ACT, se ha demostrado que las descargas durante la presentación de algún estímulo parecieran ser las más efectivas, pues serían un reflejo de la alteración de los mecanismos de percepción o de la memoria de trabajo (10).

La detección de ACT requiere además de una alta tasa inicial de descargas o la aplicación de tests que el paciente sea capaz de tolerar por largo tiempo con el fin de registrar descargas suficientes.

Es un hecho que las descargas epileptiformes interictales descienden notablemente cuando se estimula la actividad correspondiente al área cerebral de donde parten, lo que debe tenerse en cuenta para analizar la frecuencia de las mismas durante los períodos

de reposo pre y post exploración y de actividad. Las descargas ocurren más fácilmente en estado de relajación, con ojos cerrados y son suprimidas por las pruebas psicológicas (7).

Con el advenimiento de tests computarizados -a principios de la década de los 80-, se logró un mejor estudio de las implicancias clínicas y de la naturaleza de ACT mediante la determinación de memoria a corto plazo para tareas verbales y no verbales a través de video juegos de entretenimiento, adaptables al nivel de rendimiento individual.

Diversos reportes sugieren que el tipo de descarga es un factor determinante importante de ACT, pues éstas son más fácilmente detectables durante descargas espiga onda 3/seg generalizadas de al menos 3 segs de duración (11).

Las consecuencias clínicas de las descargas interictales difieren según éstas sean generalizadas o focales. En las primeras se observa una mayor repercusión sobre las funciones cognitivas y en las segundas sobre diferentes áreas neuropsicológicas; por esta razón, se acepta la existencia de una especificidad de la alteración en relación a la zona cerebral en donde se localiza el foco paroxístico (12). Cuando la descarga parte del hemisferio cerebral izquierdo se alteran especialmente las funciones verbales, mientras que si nacen del hemisferio derecho, repercute sobre funciones visoespaciales (13).

Ahora bien, las descargas focales pueden alterar las funciones cognitivas correspondientes a cada región cortical, pero a su vez, la actividad cognitiva puede suprimir o activar las descargas sobre el área específica involucrada.

Defectos cognitivos en epilepsia

El funcionamiento neuropsicológico en pacientes con epilepsia se encuentra frecuentemente comprometido, y son muchos los factores identificables que inciden en este compromiso: frecuencia de crisis, entidad clínica subyacente, la acción de fármacos antiepilépticos, privación educacional, factores genéticos, alteración de la arquitectura del sueño y la ocurrencia de descargas interictales que producen ACT. Resultados de diversos estudios sugieren que déficits selectivos en pacientes con epilepsia no sólo secundarios a la patología, sino al efecto intermitente de las descargas interictales en los procesos

cognitivos (14).

Los déficits cognitivos en epilepsia no son sólo globales, pues existe una mayor afectación de la memoria a corto plazo. Al igual que la población no epiléptica, se ha visto que las anomalías en pruebas neuropsicológicas en estos pacientes aumenta en relación a la frecuencia de las descargas interictales y son mayores si son descargas generalizadas, pero más específicas si son focales (7).

Estudios llevados a cabo específicamente en población infantil con EPBICT, demuestra una alta frecuencia de descargas interictales (1-3, 15-17). Las conclusiones de estos trabajos son altamente sugerentes de que estas descargas contribuyen a dificultades psicosociales reconocidas en pacientes con EPBICT.

Weglage y cols, en el año 1997, realizó una revisión comparativa entre 40 niños con EPBICT, con y sin crisis epilépticas asociadas y 40 controles. Los resultados demostraron diferencias significativas de maduración neuropsicológica, conductual e incluso intelectual de los pacientes con EPBICT respecto a los controles. Cabe entonces preguntarse, si guardan algún tipo de relación los hallazgos descritos con alguna disfunción interictal de las áreas perisilvianas del lenguaje.

En los pacientes portadores de EPBICT, las descargas interictales se relacionan con efectos en las funciones cognitivas: lenguaje y tareas verbales (16).

Los déficits que han sido extensamente estudiados y demostrados en estos pacientes, guardan relación con defectos en memoria a corto término verbal y visual (17).

Bases neuroanatómicas de las descargas interictales

A la luz de toda la evidencia aquí expuesta, si la actividad interictal induce ACT, es razonable asumir que descargas interictales frecuentes -multifocales o generalizadas-, tendrán un efecto adverso aún mayor en la cognición, particularmente cuando ocurren durante procesos de codificación de la memoria y su consolidación.

Nos interesa, entonces, conocer las bases neuroanatómicas de las descargas interictales. Sabemos que

la base fisiológica de las crisis epilépticas guarda relación con la hiperexcitabilidad de neuronas en el Sistema Nervioso Central (SNC). Cuando un número suficiente de neuronas depolariza de manera sincrónica y se genera un potencial de acción, se produce el inicio clínico de la crisis. Tanto el origen del evento inicial y el patrón de propagación de la descarga determina la clínica (11).

La membrana celular cercana al soma se depolariza rápidamente (100-200 ms) y a alto voltaje (10-15 mV). Esta depolarización genera un tren de potenciales de acción que migran desde el soma a través del axón. Esta depolarización única y paroxística se traduce en el EEG de superficie en una descarga interictal. Posteriormente se continúa la hiperpolarización, lo cual limita la duración del paroxismo interictal. Esta hiperpolarización se genera por una corriente a través de canales iónicos, que incluye canales de K activados por GABA y Ca (18).

La onda lenta que sigue a la espiga -presumiblemente durante un período de inhibición-, altera de manera transitoria aspectos de funcionamiento cortical, más que el efecto mismo de la espiga. El efecto observado se corresponde con la localización anatómica (19).

Aunque se ha demostrado que las descargas interictales inhiben las descargas ictales en la corteza entorrinal en el hipocampo, existe evidencia suficiente de que las descargas pueden tener un efecto negativo en el funcionamiento cerebral a través de ACT -con efectos directo en el comportamiento-, y alteración de los mecanismos fisiológicos involucrados en la plasticidad neuronal y memoria (11).

Mecanismos de afectación cognitiva inducido por actividad epileptiforme interictal

El hipocampo es una región de alto nivel de convergencia sensorial y juega un rol en la consolidación de la memoria episódica.

La actividad neuronal en el hipocampo se refleja en 2 tipos de patrones electroencefalográficos: a) Actividad theta, la cual caracteriza la conducta exploratoria y sueño REM; y b) Alternancia entre ondas agudas y actividad delta, expresado tanto en conductas automáticas como en sueño no REM (20).

Durante conductas exploratorias y sueño REM, se registra ritmo theta en las capas superficiales de la

corteza entorrinal (CE), giro dentado y áreas CA3 y CA1 del hipocampo (21). En estas regiones, la transmisión colinérgica es alta, inhibiendo conexiones recurrentes en CA3 y en las conexiones CA3-CA1-CE. La información procesada por diversas cortezas de asociación llega al giro dentado vía CE y llega a CA3 y CA1 a través de conexiones muy poco sensibles a la modulación colinérgica. El ritmo theta pareciera jugar un rol crucial en los mecanismos de plasticidad sináptica responsables de formación y consolidación de la memoria, pues la potenciación a largo plazo se facilita si el estímulo descarga a una frecuencia theta.

Existe evidencia que durante los ritmos theta en vigilia, el hipocampo se encuentra en estado de "codificación" (22). Aunque el rol exacto de este ritmo en el aprendizaje y memoria no se conoce del todo, es claro que está involucrado en la forma en que las neuronas del hipocampo procesan la información (23). Cualquier alteración de este ritmo pareciera inducir déficits cognitivos, particularmente en aprendizaje y memoria. Esto se correlaciona cuando descargas epileptiformes interictales ocurren durante la actividad theta.

Sabemos que las descargas interictales pueden afectar la consolidación de la memoria durante el sueño. Durante sueño no REM, la disminución de las conexiones colinérgicas hacia el hipocampo resulta en difusión de la actividad excitatoria en los circuitos CA3 y facilita las conexiones entre CA1 y CE (24). Esto origina una gran actividad en CA3 que difunde a CA1, depolarizando células piramidales originando las ondas agudas. Es este fenómeno, el que pareciera estar involucrado en la transmisión de la información de retorno a la CE y luego al neocórtex, permitiendo la consolidación de la información adquirida recientemente (25).

Ahora bien, está demostrado que la privación de sueño acarrea efectos deletéreos en el aprendizaje, y que a su vez, el fomento del sueño REM mejora el efecto de retención de memoria (26).

Estudios en biología molecular demuestran que las proteínas que se requieren para la mantención de la potenciación a largo plazo, se expresan en el hipocampo y neocórtex durante el sueño, por lo que el bloqueo de la síntesis proteica durante el sueño afectaría de manera negativa la adquisición de memoria. Esto se correlaciona cuando descargas epileptiformes

interictales ocurren durante el sueño.

Tratamiento

El tratamiento de estas descargas interictales es controversial.

La escuela europea postula realizar tratamientos de prueba de seis meses con evaluación neuropsicológica pre y post tratamiento. En los casos de requerir mejorar el alerta, la asociación con un psicoestimulante podría ayudar a disminuir las descargas epileptiformes, en los casos en que la frecuencia de estas descargas se ven aumentadas en somnolencia y sueño.

Queda por definir, si en los casos severos la alternativa quirúrgica es válida y sustentable (transección subpial) (27).

Conclusiones

A la luz de lo expuesto, existe evidencia suficiente de que las descargas epileptiformes interictales juegan un rol crucial en los procesos cognitivos. Las descargas interictales llevan a ACT, y es posible que si ocurren en un patrón generalizado o multifocal, los efectos acumulativos sean aún más pronunciados. Asimismo, las descargas frecuentes durante el sueño tienen efecto adverso en la consolidación de la memoria.

El consenso clínico general apunta a que los pacientes deben ser tratados con fármacos antiepilepticos sólo en presencia de crisis. Sin embargo, si una descarga epileptiforme interictal, produce una afectación cognitiva transitoria, cabe preguntar ¿Se debe tratar un EEG en ausencia de manifestación clínica?

La magnitud del problema de ACT es poco clara. Un 50% pacientes epilépticos muestran descargas interictales en el EEG vigilia. La proporción mientras se realizan actividades que involucren procesos cognitivos no está bien establecida. Tampoco lo está la proporción de ACT durante estas descargas.

Asimismo, un 10% niños presentan actividad epileptiforme interictal en el EEG, sin tener diagnóstico de epilepsia.

De acuerdo a lo expuesto, se puede concluir que frente a una persona con dificultades cognitivas o en

el funcionamiento social, la presencia de descargas epileptiformes interictales debe ser indicación para testear ACT.

Todos los fármacos antiepilepticos pueden producir déficit cognitivos, contrarrestando cualquier efecto benéfico de supresión de ACT. Existen múltiples estudios en pacientes pediátricos randomizados, doble ciego que exploran este punto, sin embargo, no existe evidencia actual que justifique el uso rutinario de fármacos antiepilepticos en el manejo de problemas cognitivos en población con descargas interictales.

En la práctica, y a criterio de los autores, si se evidencia la presencia de ACT en un paciente, manifestándose ya sea en dificultades del aprendizaje, trastorno conductual o dificultad en la mantención de la vigilancia que se requiere para determinadas tareas que impliquen riesgo (cruzar calle, hervir agua), se debe considerar el potencial efecto negativo de ACT e intentar un tratamiento de prueba por período limitado con las evaluaciones necesarias que permitan certificar el beneficio del tratamiento farmacológico seleccionado.

Referencias

1. Sam María C, So Elson L. Significance of epileptiform discharges in patients without epilepsy in the community. *Epilepsia* 2001; 42:1273-8.
2. Papazian O, Alfonso I, García-Galarreta V. Efecto de las descargas epileptiformes interictales sobre las funciones cognitivas en niños con epilepsia idiopática. *Rev Neurol* 2003; 36:282-4.
3. Yung AW, Patk YD, Cohen MJ, Garrison TN. Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. *Pediatr Neurol* 2000; 23:391-5.
4. Binnie CD, Marston D. Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S11-7.
5. Aldenkamp A, Arends J, Overweg-Plandsoen T, van Bronswijk K, Schyns-Soeterboek A, Linden I, Diepman L. Acute cognitive effects of nonconvulsive difficult-to-detect epileptic seizures and epileptiform electroencephalographic discharges. *J Child Neurol* 2001; 16:119-23.
6. Casas Fernández C, Belmonte F, Fernández MV, Recuero E, Rodríguez T, López C, Domingo R, Puche A. Afectación cognitiva transitoria por actividad electroencefalográfica paroxística subclínica. *Rev Neurol* 2002; 35 (Supl 1):S21-9.

7. Binnie C. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2003; 2:725-30.
8. Aarts J, Binnie C, Smit A, Wilkins A. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984; 107:293-308.
9. González A, Oropeza de Alba J, Gómez F, Fernández T, Soto J, Ceja. Transitory cognitive impairment in epileptic children during a CPT task. *Clin Electroencephalogr* 2000; 31:175-80.
10. Aldenkamp A, Arends J. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: Is the concept of "transient cognitive impairment" still valid? *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) S25-34.
11. Colmes G, Lenck-Santini P. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment *Epilepsy & Behavior* xxx (2006). Article in Press.
12. Matricardi M, Brinciotti M, Paoella A, Porro G, Benedetti P. Neuropsychological correlates of subclinical paroxysmal EEG activity in children with epilepsy 2: Quantitative aspects. *Funct Neurol* 1989; 4:241-6.
13. Binnie C, Kasteleijn-Nolst D, Smit A, Wilkins A. Interactions of epileptiform EEG discharges and cognition. *Epilepsy Res* 1987; 1:239-45.
14. Siebelink BM, Bakker DJ, Binnie CD, Kasteleijn-Nolst DG. Psychological effects of subclinical epileptiform EEG discharges in children. II. General intelligence tests. *Epilepsy Res* 1988;2 (2):117-21.
15. Voudris K, Vagiakou E, Mastroianni S, Dimitriou Y, Skardoutsou A. Speech and language deterioration in benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19:53-8.
16. Berroya A, McIntyre J, Webster R. Speech and language deterioration in benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19:53-8.
17. Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olofsson O. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:813-8.
18. Holmes G, Lenck-Santini P. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy & Behav* 2006.
19. Shewmon D, Erwin R. Focal spike-induced cerebral dysfunction is related to the after coming slow wave. *Ann Neurol* 1988; 23:131-7.
20. Squire L. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychol Rev* 1992; 99:195-231.
21. Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001; 294:1048-52.
22. Hasselmo M. Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 1999; 3:351-9.
23. Buzsaki G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 2002; 33:325-40.
24. Buzsaki G. Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J Sleep Res* 1998; 7 (Suppl 1):17-23.
25. Louie K, Wilson M. Temporally structured replay of awake hippocampal ensemble activity during no REM sleep. *Neuron* 2001; 29:145-56.
26. Stickgold R, Walker M. Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends Neurosci* 2005; 28:408-15.
27. Tassinari C. Comunicación personal. 2006.