

Patrones de Perfusión Cerebral en la Epilepsia Rolándica: Formas Típicas y Atípicas

René Andrade Machado, Arlety García Espinosa, Jorge Félix Pérez Matos, Norge Santisteban Velásquez, Víctor Frades García,
Yamila Remón González

René Andrade Machado.
Almenares 105 entre San Isidro y Tejar,
Managua, Arroyo Naranjo,
Ciudad de la Habana, Cuba.
Email: rene@inn.sld.cu

Resumen

Introducción: No se conocen adecuadamente los patrones de perfusión cerebral en la Epilepsia Parcial Benigna de la infancia y sus variantes. **Objetivo:** Documentar los patrones de perfusión cerebrales intercríticos en esta epilepsia y en una de sus variantes. **Pacientes y métodos:** Se estudió durante seis años a un grupo de 24 niños después de su primera crisis epiléptica. Se realizó una resonancia magnética y una tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) interictal durante el seguimiento. Investigamos si existían asimetrías en la distribución del flujo sanguíneo cerebral por estructuras, utilizando los mapas estadísticos paramétricos. La SPECT cerebral se realizó cuando se diagnosticó la evolución a una epilepsia parcial benigna atípica de la infancia y en las formas típicas de epilepsia Rolándica cuando existió algún déficit neuropsicológico leve que hiciera sospechar la existencia de una lesión cortical focal. **Resultados:** Siete pacientes con Epilepsia Parcial Benigna atípica y diecisiete con Epilepsia Rolándica típica fueron incluidos. Encontramos una hiperperfusión cortical con hipoperfusión de ganglios basales incluyendo al tálamo, asimétrica en el 58,8 % de los pacientes con la forma típica de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con las formas atípicas mostró un patrón diferente manifestado por una hiperperfusión cortical con hipoperfusión subcortical bilateral y simétrica en el 72,4% de los casos. **Conclusiones:** Existen patrones diferenciales de la perfusión cerebral en niños con diferentes variantes de epilepsia Rolándica.

Palabras Clave: Epilepsia Rolándica, perfusión cerebral, SPECT, Epilepsia Parcial benigna de la Infancia, puntas centro-temporales, deterioro cognitivo.

Summary

Introduction: Cerebral perfusion patterns in typical rolandic Epilepsy and its variants remain unknown. **Objective:** To describe interictal cerebral perfusion patterns in this Epilepsy and in one of its variants. **Patients and methods:** Twenty four children were followed-up for 6 years after their first seizure. Magnetic Resonance Imaging and Single Photon Emission Tomography were performed during follow-up. We investigated for perfusion asymmetries in different cerebral structures using statistical parametric map. The perfusion images were registered whether atypical evolution was diagnosed or if we found some cognitive deficits suggestive of focal cortical lesion. **Results:** Seven patients with atypical Benign Partial Epilepsy and seventeen with typical Rolandic Epilepsy were recruited. The vast majority of the patients showed a cortical hyperperfusion pattern associated with asymmetric hypoperfusion pattern in basal ganglia and thalamus. Patients with atypical Benign Partial Epilepsy showed a well defined different cerebral perfusion pattern characterized by symmetrical hypoperfusion at the level of basal ganglia including thalamus. **Conclusions:** Different cerebral perfusion patterns were documented in different variants of Rolandic epilepsy.

Keywords: rolandic epilepsy, cerebral perfusion, SPECT, atypical Benign Partial Epilepsy, centro-temporal spikes, cognitive impairment.

Introducción

La Epilepsia Rolándica o Epilepsia Parcial Benigna de la Infancia con Paroxismos Centro-temporales (EPBI-pct) es un síndrome epiléptico aceptado por la ILAE. Esta enfermedad tiene habitualmente un curso benigno, 1-6 sin embargo en algunos casos la evolución suele apartarse de esta característica. 4-6 Se han descrito casos con afectación cognitiva aislada, 3 deterioro cognitivo marcado, 1-3, 7 evolución hacia una Epilepsia Parcial benigna Atípica de la Infancia (EPBA_I), 6 hacia un Síndrome de Landau-Kleffner o hacia una Epilepsia con puntas y ondas continuas en el sueño lento (EPOCSL). 8-10 Existen muchos desacuerdos para considerar que existan marcadores pronósticos de esta epilepsia al comienzo de la enfermedad, sin embargo, hay estudios que le han dado valor a la presencia y número de descargas interictales, 3, 6 así como a los patrones de organización de ésta. 3, 6 No hemos visto en la literatura, quizás debido a la benignidad del síndrome, estudios de la perfusión cerebral en esta epilepsia. Solo se ha publicado un estudio correlacionando los patrones de perfusión subcortical con el pronóstico. 6 Con el objetivo de documentar los patrones de perfusión cerebrales intercríticos en esta epilepsia y en una de sus variantes de evolución realizamos la presente investigación.

Pacientes y métodos

Selección de los pacientes y diseño de la investigación Los pacientes se reclutaron de la Unidad de Neuropediatría del Hospital Pediátrico Universitario José Luis Miranda de Villa Clara. Sólo 24 sujetos fueron diagnosticados de EPBI-pct según los criterios de la ILAE 1, 11 y se les siguió durante seis años. No se documentaron atipicidades durante los primeros dos años del seguimiento. La existencia de lesión en la resonancia magnética (RM) se consideró un criterio de exclusión del estudio.

Los pacientes fueron seguidos durante 4 años, a cada uno se le realizó Electroencefalografía según el montaje internacional 10/20 durante la vigilia y tras la privación de sueño. Todos los pacientes fueron evaluados por un psicólogo utilizando la Batería de Pruebas propuesta para esta epilepsia por Metz-Lutz y col 1, 11 cuando se diagnosticó la enfermedad y cuando se presentaron signos de disfunción cognitiva-comportamental y/o de alteración del aprendizaje. La SPECT se realizó cuando se diagnosticó la evolución a una Epilepsia Parcial Benigna Atípica de la infancia (EPBA_I) según los criterios de la ILAE 1, 11 o en el caso de sospecha de lesión no documentada en la RM. Se envió a cada padre una carta describiendo el estudio y se realizó la SPECT interictal a los 24 pacientes tras haber obtenido el consentimiento informado. Se usó como marcador el ⁹⁹Tc m HMPAO, que se administró en estado de vigilia, con los ojos cerrados, o tras sedación anestésica en niños no cooperadores. El máximo de resolución del escáner fue de 10 mm, con cortes a 15 mm de espesor. La sensibilidad temporal del instrumento fue de 520 por segundo por 1 kbq/mL para un tamaño artificial de la cabeza.

Normalización, análisis de imágenes y metodología para la obtención de los mapas estadísticos paramétricos a partir de la SPECT cerebral. Para los análisis se usaron los datos de un grupo control de 30 sujetos con SPECT normales estudiados por el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital Celestino Hernández. Se minimizaron las diferencias intergrupales de la posición de la cabeza, las diferencias en el tamaño y la forma cerebral mediante transformaciones espaciales en cada volumen cerebral: lineales y no lineales. Posteriormente, las imágenes obtenidas y la plantilla se suavizaron usando un filtro gaussiano. Definimos las regiones de interés como todo el cerebro. La intensidad de los cortes se normalizó, dividiendo cada imagen obtenida de los pacientes entre la media de la intensidad de la imágenes del cerebro. Para determinar los cambios en la perfusión, se calculó una diferencia de imágenes, sustrayendo a los cortes del grupo de estudio los obtenidos de las SPECT de los controles. Así, se registró para cada sujeto una imagen espacial de mapas estadísticos paramétricos (MEP) estandarizada tridimensionalmente, cuya intensidad representaba los cambios de perfusión con relación a los individuos controles. Este procedimiento se realizó para cada lóbulo, los ganglios de la base y el cerebelo.

Análisis estadísticos

Se generó una máscara evaluando los umbrales de perfusión de la plantilla obtenida a partir de las SPECT cerebrales comparándolos con los umbrales de perfusión de 0,5 de la intensidad de señales del cerebro. Con esto procuramos limitar el análisis estadístico a los cambios en la sustancia gris. Las imágenes se analizaron usando un modelo general lineal MEP99. Una escala de colores del blanco al negro representó, en las imágenes, el flujo sanguíneo. El blanco fue el indicador de máximo flujo; los colores indican los valores de t. El umbral extendido fue $k = 125$ vóxels, y el nivel más alto de umbral, $p = 0,01$.

Tabla 1. Características de la Epilepsia Rolándica formas típicas y atípicas (EPBA_I)		
	Epilepsia Rolándica forma típica n= 17	EPBA_I n = 7
Edad de inicio (años)	3,5 (2-10) \pm 1,2	5,5 (2-10) \pm 1,4 b
Género (M/F)	12/5	5/2
Duración de las crisis (meses)	10,4 (5-48) \pm 19,1	15,4 (5 -48) \pm 26,1 b
Crisis generalizadas	1/17 a	6/7 c
Diurnas frente a nocturnas (ambas)	14/3 (17)	6/1 (6)
Crisis focales/mes	1,3 (1-5) \pm 0,6	4,3 (4-12) \pm 1,6 b
Número total de crisis	2,1 (2-6) \pm 2,1	7,3 (2-22) \pm 6,7 b

Análisis de varianza (ANOVA two-way). EPBI-pct: epilepsia parcial benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales; EPBA: epilepsia benigna atípica de la infancia. a Se refiere a que ninguno de los niños incluidos en el grupo de EPBI-pct refirió crisis generalizadas (mioclónicas, ausencias o atónicas). b Nivel de probabilidad: $p < 0,05$; c Nivel de probabilidad: $p < 0,01$.

Tabla 2. Patrones de la perfusión cerebral en los grupos de estudio		
Variante de la enfermedad / Perfusión cerebral	EPBI-pct n (%)	EPBA_I n (%)
Normal	2 (11,8)	0 (0)
Alterado	15 (88,2)	7 (100)
Hipoperfusión cortical focal con hipoperfusión del cerebelo bilateral aunque asimétrica	2(11,8)	1 (7,6)
Hiperperfusión cortical con hipoperfusión de ganglios basales incluyendo al tálamo asimétrica	10 (58,8)	0 (0)
Hiperperfusión cortical y de ganglios basales con hipoperfusión cerebelosa simétrica	0 (0)	5 (72,6)
Hiperperfusión cortical y de ganglios basales	3 (17,6)	1 (7,6)

Análisis de los datos

Los resultados se expresaron como media y desviaciones estándares para los parámetros cuantitativos y como frecuencia relativa para los parámetros cualitativos. Las comparaciones entre los lados (derecho e izquierdo) y las regiones supra e infratentorial se analizaron mediante el test de chi cuadrado. Las variables cuantitativas se analizaron mediante la t de Student. Consideramos significativos los valores para cualquiera de los análisis de $p < 0,05$.

Tabla 3. Perfusión cerebral cortical en los grupos de estudio				
Variante de la enfermedad / Perfusión cerebral	EPBI-pct		EPBA_I	
	Hipoperfundido	Hiperperfundido	Hipoperfundido	Hiperperfundido
Giro parietal inferior	2 I/D (1/1)	14 I/D (3/11)	5 I/D (1/4)	2 I/D (1/1)
Corteza parietal superior	0	15 I/D (4/11)	0	7 I/D (1/6)
Corteza temporal superior	2 I/D (1/1)	14 I/D (11/3)	3 I/D (0/3)	4 I/D (1/3)
Corteza temporal media	2 I/D (1/1)	14 I/D (11/3)	3 I/D (0/3)	4 I/D (1/3)
Corteza temporal inferior	0	15 I/D (10/5)	0	0
Corteza occipital	0	15 I/D (5/10)	0	7 I/D (2/5)
Corteza frontal	2 I/D (1/1)	13 I/D (3/11)	0	7 I/D (1/6)

EPBI-pct: epilepsia parcial benigna de la infancia con paroxismos centro-temporales; EPBA_I: epilepsia benigna atípica de la infancia; I/D: preponderancia izquierda/derecha de la perfusión; -/- : no había preponderancia; ±: sí había preponderancia. En dos pacientes con EPBI-pct la tomografía computarizada por emisión de fotón único era normal.

Tabla 4. Perfusión subcortical en los grupos de estudio				
Variante de la enfermedad / Perfusión cerebral	EPBI-pct		EPBA_I	
	Hipoperfundido	Hiperperfundido	Hipoperfundido	Hiperperfundido
Caudado	3 I/D (2/1)	12 I/D (1/11)	5 I/D (0/5) a	2 I/D (1/1)
Putamen	2 I/D (2/2)	11 I/D (1/10)	5 I/D (0/5) a	2 I/D (1/1)
Globo pálido	3 I/D (2/1)	12 I/D (1/11)	5 I/D (0/5) a	2 I/D (1/1)
Cerebelo	15 I/D (11/4)	0	7 I/D (2/5)	0
Tálamo	3 I/D (2/1) (±)	12 I/D (2/10)	7 I/D (-/-) b	0

La tasa de concordancia de perfusión supra e infratentorial era del 89%; 2, p < 0,01. La tasa de concordancia de perfusión entre el tálamo y otros ganglios basales fue del 79%; 2, p < 0,01. a Nivel de probabilidad: p < 0,05; b Nivel de probabilidad: p < 0,01.

Resultados

En el estudio se incluyeron 24 niños: un grupo que se diagnosticó con EPBI-pct y permaneció durante todo el seguimiento con características propias de esta epilepsia (n = 17; 5 niñas y 12 niños), y otro que desarrolló EPBA_I (n = 7; 2 niñas y 5 niños). Las características de la epilepsia por grupo aparecen en la tabla 1. Los patrones de perfusión cerebral corticales y subcorticales pueden verse en las tablas 2.

En ambos grupos de pacientes encontramos que la corteza estaba hiperperfundida con relación a los ganglios de la base (Figura 1A). En la EPBI-pct encontramos 4 patrones de perfusión: perfusión normal (11,8 %), hipoperfusión focal cortical con hipoperfusión del cerebelo bilateral aunque asimétrica (11,8 %), hiperperfusión cortical y de ganglios basales (figura 1B) (17,6%), hiperperfusión cortical con hipoperfusión de ganglios basales incluyendo al tálamo asimétrica (Figura 1C y 1D) (58,8%). En la EPBA_I encontramos los siguientes patrones de perfusión: patrones de perfusión siempre anormales (100%), hipoperfusión focal cortical con hipoperfusión del cerebelo bilateral aunque asimétrica (7,6%), hiperperfusión cortical con hiperperfusión de ganglios basales, 7,6 hiperperfusión cortical con hipoperfusión subcortical (72,4%).

Los patrones de perfusión según regiones corticales pueden verse en la tabla 3. En 20 de 24 pacientes se demostró un patrón de hiperperfusión en las cortezas parietales, frontales y occipitales, sin que se demostraran diferencias entre los grupos (Figura 1A). Cinco de los siete pacientes diagnosticados de EPBA_I mostraron una hipoperfusión de la corteza suprasilviana (Figura 1D). Este hallazgo sólo se demostró en dos de los 17 pacientes con EPBI-pct. Los patrones de perfusión en las regiones subcorticales pueden verse en la tabla 4. La figura 1E muestra los correogramas de las imágenes de RM y los MEP de un paciente con EPBA_I. Todos los pacientes clasificados como EPBA_I tenían imágenes de hipoperfusión en el tálamo (Figura 1F), mientras que este patrón sólo se observó en tres

pacientes con EPBI-pct, en los que la hipoperfusión fue asimétrica y menor ($p < 0,01$). En 12 de los 17 pacientes en el grupo de niños con EPBI-pct se demostró una hiperperfusión talámica con respecto al grupo de niños con EPBI_A. Existió una adecuada correlación de las anomalías de hipoperfusión supra e infratentoriales ($p < 0,01$).

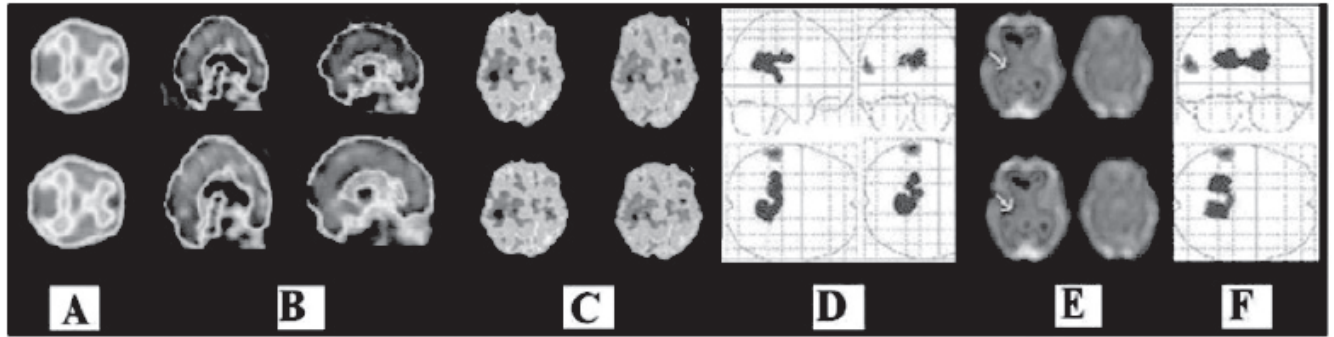


Figura 1. Patrones de perfusión cerebral en las variantes típicas y atípicas de Epilepsia Rolándica.

La figura A muestra SPECT cerebral de un niño de 8 años con EPBI-pct típica se observa una hiperperfusión cortical en relación a la subcorteza (patrón de perfusión típico de cerebros inmaduros) La figura B muestra SPECT cerebral de una niña de 7 años con EPBI-pct típica donde se observa un patrón de perfusión de cerebros inmaduros con hiperperfusión del tálamo. La figura C muestra un SPECT de un niño de 10 años con EPBI-pct típica se documenta un patrón de hipoperfusión cortical focal temporo-parietal con hiperperfusión talámica asimétrica (figura D [MEP]) La figura E muestra un SPECT de un niño de 7 años con EPBI-pct atípica con evolución a una EPBI_A donde se documenta un patrón de hiperperfusión cortical focal temporal con hiperperfusión talámica simétrica (flecha) [MEP].

Discusión

Hoy día, aunque no aceptado por la ILAE, se considera en conjunto a las EPBI_A como un síndrome de susceptibilidad a crisis benignas en la infancia.^{3,12-16} La razón por la que se presentan unos u otros síndromes no se conoce, pero se sabe que hay factores comunes a cada uno: la dependencia de la edad, la susceptibilidad genética y la hiperexcitabilidad cortical.¹⁷ La aparición de los distintos fenotipos se asocia a la localización, frecuencia y patrones de las descargas interictales; por ejemplo, si son de predominio frontal, aparece una evolución a una epilepsia con POCSL, y si son temporales posteriores, pueden evolucionar a un síndrome de Landau-Kleffner. ^{1,3,13-19} Sin embargo, poco o casi nada se ha estudiado de los patrones de perfusión en cada una de estas variantes.

En nuestro estudio, ambos grupos mostraron un patrón común de perfusión cerebral que no permitía distinguirlos. Este patrón puede resumirse del modo siguiente: primero, la perfusión de la corteza cerebral era mayor que la de la subcorteza, exceptuando las zonas de hipoperfusión en relación con las zonas de descargas interictales (este patrón es típico de los cerebros inmaduros)^{6,20} segundo, las zonas de alteración de la perfusión afectaban a zonas de la corteza y la sustancia gris subcortical, (este hallazgo está en perfecta relación con los resultados de estudios neurofisiológicos recientes que sugieren que las PO tienen un origen focal y la subcorteza participa en sus patrones de organización y frecuencia de descargas)^{6,21,22} y tercero, los trastornos de hipoperfusión cortical afectan a las cortezas asociativas (el patrón de déficit cognitivos encontrado en los pacientes se relaciona con la hipofuncionabilidad de estas zonas.

A pesar de estas generalidades, el patrón de hipoperfusión bilateral y simétrica del tálamo y de otros ganglios de la base constituyó un marcador que permitió diferenciar ambos grupos de pacientes. Este patrón fue típico de los pacientes con rasgos electroencefalográficos, clínicos y neuroconductuales distintivos de una evolución a una EPBI_A (aparición de crisis atónicas, ausencias y mioclónicas, patrón de POCSL, y disfunción socio-familiar, neuropsicológica y escolar). Nuestros resultados muestran que la afectación cognitiva comportamental de los pacientes con POCSL no está necesariamente relacionada con la disfunción de las cortezas asociativas como se ha planteado,^{1,3,6,23,24} sino también que puede deberse a un daño subcortical al no encontrar diferencias entre los grupos en cuanto a los patrones de perfusión corticales. No obstante, nuestra investigación se realizó en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad en los dos grupos, y esto pudiera traer consigo diferencias en los patrones de perfusión intergrupales no dependientes de cambios patogénicos; sin embargo, este posible sesgo se minimizó al realizarse las SPECT durante la fase activa de la epilepsia en ambos grupos. Otra posible debilidad del estudio podría ser que Luat et al demostraron que en la EPBI-pct existen diferentes patrones de perfusión cerebral en un mismo paciente, en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad,²⁰ pero la correlación entre la los trastornos de conducta, los déficit cognitivos (evolución hacia una EPBI_A) y la lateralidad de la hiperperfusión nos hacen descartar errores de interpretación de este tipo.

Hasta la actualidad solo se ha publicado un estudio semejante que evaluó el funcionamiento de las estructuras subcorticales mediante SPECT cerebral en las epilepsias benignas de la infancia pero no los patrones cerebrales de perfusión en esta epilepsia y sus variantes.^{6,25} Kellaway, encontró que el sistema de proyección talamocortical causa cambios regionales de la excitabilidad cortical.²⁶ determinando la aparición de puntas en sitios diferentes y distantes al original, un hallazgo que es único de la EPBI-pct.²⁵⁻³⁰ Nosotros pensamos que la disfunción talámica es causa y no consecuencia de la actividad eléctrica subclínica generalizada, en la que las descargas rolándicas desencadenarían, mediante un fenómeno de sincronía bilateral secundaria, un patrón de POCSL, cuando existe una disfunción talámica bilateral previa.⁶

En conclusión, existen patrones diferenciales de la perfusión cerebral en niños con diferentes variantes de Epilepsia Rolándica.

Bibliografía

1. Andrade R, García-Espinosa A, Machado A, Herrera LF, De la Cruz A. Descargas Interictales y la lateralización del lenguaje en niños con epilepsia Rolándica. *Rev Mex de Neurol* 2007; (2):123-28.
2. Andrade R, García-Espinosa A, Machado A, Herrera LF, De la Cruz A. Heminégligencia, déficit cognitivo transitorio y descargas interictales en la Epilepsia Rolándica. *Rev Neurol* 2007; (33):143-28.
3. Andrade R. Evaluación clínica y funcional de pa cientes con epilepsia Rolándica no sometidos a tratamiento médico hasta el inicio de las complicaciones. *Rev Mex Neuroci* 2007; 8(4): 350-359.
4. Andrade R, De la Cruz Turruelles Alexander, García Espinosa Arlety, Herrera Jiménez Luis Felipe. Validación concurrente y de la hipótesis de trabajo de la BNA en niños con epilepsia parcial idiopática de la infancia *Rev Mex Neuroci* 2007; 8(6) : 550-559
5. Andrade R, Machado A, De la Cruz Turruelles A, García-Espinosa A, Arteché Prior M. Factores pronósticos en la Epilepsia Focal Benigna de la Infancia con paroxismos Centro-temporales. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2007; 8(5):481-490.

6. R. Andrade, A. García-Espinosa, A. Machado-Rojas, A. de la Cruz-Turruelles. Evolución atípica de la epilepsia rolándica: aportaciones de la tomografía computarizada por emisión de fotón único corregistrada con imágenes de resonancia magnética. *Rev Neurol* 2009; 49:639-644
7. Andrade R, García A, Machado A, García ME, Trápaga O, Morales L. Estudio prospectivo, abierto, controlado y aleatorizado de Clobazán versus Carbamazepina en pacientes con Epilepsia Rolándica con crisis frecuentes. *Rev Neurol* 2009; 49 (11): 581-586
8. Gloria M.A.S. Tedrus, Lineu C. Fonseca, Elisa M.V. Melo, Valeria L. Ximenes. Educational problems related to quantitative EEG changes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior* 2009; 15: 486-490
9. Riva D, Vago Ch, Franceschetti S, Pantaleoni Ch, D'Arrigo S, Granata T, Bulgheroni S. Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior* 2007;10:278-285
10. Vago Ch, Bulgheroni S, Franceschetti S, Usilla A, Riva D. Memory performance on the California Verbal Learning Test of children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior* 2008; 12: 271-275
11. Bedoin N, Herbillon V, Lamoury I, Arthaud-Garde P, Ostrowsky K, Bellescize J, Kosal PK, Damon G, Rousselle Ch. Hemispheric lateralization of cognitive functions in children with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior* 2006; 9: 268-274
12. Dana F, Boatman DF, Trescher WH, Smith C, Ewen J, Los J, Wied HM, Gordon B, Kossoff EH, Gao Q, Vining EP. Cortical auditory dysfunction in benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49(6):1018-1026
13. Nicolai J, Linden I, Arends J, vanMil S, Weber J, Vles J, Aldenkamp AP. EEG Characteristics Related to Educational Impairments in Children with Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes. *Epilepsia* 2007; 48 (11):2093-2100
14. Panayiotopoulos CHP, Sue-Sanders MM, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain* 2008; 131: 2264-86.
15. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J, eds. Aicardi's epilepsy in children. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
16. Doose H, Hahn A, Neubauer BA, Pistohl J, Stephani U. Atypical 'benign' partial epilepsy of childhood or pseudo-Lennox syndrome. Part II: family study. *Neuropediatrics* 2001; 32: 9-13.
17. Gobbi G, Boni A, Filippini M. The Spectrum of Idiopathic Rolandic Epilepsy Syndromes and Idiopathic Occipital Epilepsies: From the Benign to the Disabling. *Epilepsia*; 47(Suppl. 2):62-66, 2006
18. Fejerman N, Caraballo RH, eds. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2007.
19. Datta A, Sinclair DB. Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes: typical and atypical variants. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 141-5.
20. Luat AF, Asano E, Juhasz C, Chandana SR, Shah A, Sood S. Relationship between brain glucose metabolism positron tomography and electroencephalography in children with continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep. *J Child Neurol* 2005; 20: 682-90.
21. Perkins FF Jr, Breier J, McManis MH, Castillo E, Wheless J, McGregor AL. Benign rolandic epilepsy –perhaps not so benign: use of magnetic source imaging as a predictor of outcome. *J Child Neurol* 2008;23: 389-93.
22. Bertram EH, Zhang D, Williamson JM. Multiple roles of midline dorsal thalamic nuclei in induction and spread of limbic seizures. *Epilepsia* 2008; 49: 256-68.
23. Giordani B, Caveney AF, Laughrin D, Huffman JL, Berent S, Sharma U. Cognition and behavior in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Res* 2006; 70: 89-94.
24. Boor R, Jacobs J, Hinzmann A, Bauermann T, Scherg M, Boor S. Combined spike-related functional MRI and multiple source analysis in the non-invasive spike localization of benign rolandic epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 901-9.
25. Morrell F. Electrophysiology of CSWS in Landau- Kleffner syndrome. In Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, eds. Continuous spikes and waves during slow sleep: acquired epileptic aphasia and related conditions. London: John Libbey, 1995.
26. Kellaway P. The electroencephalographic features of benign centrotemporal (rolandic) epilepsy of childhood. *Epilepsia* 2000; 41: 1053-6.
27. Bulgheroni S, Franceschetti S, Vago C, Usilla A, Pantaleoni C, D'Arrigo S. Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Res* 2008; 79: 31-8. Boatman DF, Trescher WH, Smith C, Ewen J, Los
28. J, Wied HM. Cortical auditory dysfunction in benign rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1018-26.
29. Piccinelli P, Borgatti R, Aldini A, Bindelli D, Ferri M, Perna S. Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 353-6.
30. Riva D, Vago C, Franceschetti S, Pantaleoni C, D'Arrigo S, Granata T, et al. Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 278-85.