

Neurodesarrollo y epilepsia

Neurodevelopment and epilepsy

Luz Norela Correa Garzón

RESUMEN

El neurodesarrollo humano es un proceso organizado en períodos críticos espaciales y temporales, que puede ser alterado por múltiples factores como la epilepsia, en una complicada interacción cuyo resultado final es individual en cada etapa de la vida. Este artículo presenta los factores de riesgo que afectan al neurodesarrollo relacionados con epilepsia.

PALABRAS CLAVES: neurodesarrollo, epilepsia, antiepilépticos.

(Luz Norela Correa Garzón. Neurodesarrollo y epilepsia. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S58-S63).

SUMMARY

The development of the central nervous system in humans is an organized process, occurring through critical periods of the life, this process can be altered by multiple factors such as epilepsy, which exerts some complicate interaction, whose end result is individual at each stage of life. This article explains the risk factors related to developmental disorders and epilepsy.

KEY WORDS: developmental disorders, development, epilepsy neurodevelopmental, antiepileptic drugs.

(Luz Norela Correa Garzón. Neurodevelopment and epilepsy. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S58-S63)..

INTRODUCCION

Quienes tratan niños con epilepsia, observan los cambios que ocurren en ellos a medida que avanza la epilepsia y progresan su desarrollo neurológico. Estos cambios suelen ser heterogéneos, y de diversa magnitud; algunas veces el resultado final del neurodesarrollo puede ser catastrófico, mientras que en otras las alteraciones son mínimas con respecto a parámetros normales; la diversidad de síntomas encontrados refleja en todos los casos una mezcla de factores que en conjunto determinarán el proceso único de neurodesarrollo en cada individuo.

Los múltiples elementos que intervienen en las alteraciones del desarrollo neurológico generan cuestionamientos sobre ¿Cómo se afecta el proceso de neurodesarrollo humano por las crisis epilépticas?,

¿Cuáles son los factores de riesgo determinantes?, ¿Qué determinará la severidad del compromiso clínico en las personas con epilepsia?, ¿Por qué algunas epilepsias tienen manifestaciones clínicas en etapas específicas del neurodesarrollo?, teniendo en cuenta que la epilepsia y las alteraciones del desarrollo neurológico no se originan en una sola entidad patológica sino que comprenden síndromes que reflejan disfunciones globales o focales con diversidad de manifestaciones clínicas; los factores de riesgo están relacionados con alteraciones del neurodesarrollo y epilepsia se distribuyen en dos grupos así:

1. Factores de riesgo intrínsecos relacionados con el proceso de neurodesarrollo.
2. Factores relacionados con la epilepsia y síndromes epilépticos.

Recibido: 29/02/08. Revisado: 4/03/08. Aceptado: 4/03/08.

Luz Norela Correa Garzón, MD, Neuróloga Infantil. Fundación Hospital de la Misericordia. Profesor asistente Universidad Nacional. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: luznorela@yahoo.com

FACTORES DE RIESGO INTRÍNSECOS RELACIONADOS CON EL PROCESO DE NEURODESARROLLO

Los seres humanos somos producto de siglos de evolución, encaminados a generar estructuras funcionales cada vez más especializadas y eficientes; desde el momento de la gestación se inicia un nuevo camino que va estructurando en cada persona un encéfalo cambiante cuyo resultado final individual, es funcionalmente variable en las etapas de la vida. Existen ventanas temporales restringidas que son momentos críticos, determinantes de procesos específicos de neurodesarrollo humano; en el período prenatal, son modificadas por instrucciones genéticas, interacciones celulares, influencias externas y ambientales. Las etapas iniciales requieren un control genético cuya expresión está regulada a su vez por otros genes activadores que dirigen procesos de proliferación, diferenciación, migración neuronal, generación de crecimiento axonal, formación de sinapsis, circuitos neuronales y apoptosis.

El postulado de Hebb, enunciado en 1949, explica cómo los circuitos neuronales que se utilizan repetidamente se fortalecen y mantienen, mientras que los que no son usados, progresivamente pierden su influencia postsináptica. En esta teoría las terminaciones presinápticas son activadas al mismo tiempo que las neuronas blanco postsinápticas, capaces de adquirir soporte trófico, mientras que las terminaciones activadas asincrónicamente no lo son; el efecto contrario se produce cuando el estímulo anormal es persistente originando una potenciación prolongada como ocurre en los modelos experimentales de varias epilepsias. Los fenómenos de potenciación se aplican a engramas motores, habilidades cognitivas y en especial a los períodos críticos de adquisición del lenguaje, evidenciando que las mismas noxas generadoras de epilepsia pueden causar cambios en el neurodesarrollo cuando ocurren en períodos críticos espaciales y temporales.

Previo al desarrollo del neocortex en la etapa embrionaria, ocurren secuencialmente señales de inducción ventral y dorsal, seguidas de proliferación, migración y organización neuronal, que se superponen en espacio y tiempo, resultando un patrón esteriotipado cortical, el cual se continúa para lograr especificación celular; ejemplo de desajustes en ese

proceso son los trastornos de migración neuronal en los que no existe una adecuada organización ni estructuración funcional del neocortex, el espectro clínico es heterogéneo, como ocurre en la lisencefalia clásica relacionada con microdelecciones en el cromosoma 17p13.3 y Xq22.3-q23; desde el nacimiento son evidentes manifestaciones severas de hipotonía, anomalías en la alimentación, succión, deglución, el 80 por ciento de los niños desarrollan epilepsia en el primer año de vida que incluye diversos tipos de crisis, espasmos infantiles, crisis mioclónicas, tónicas, de difícil control. Al otro lado del espectro se encuentran quienes presentan heterotopías subcorticales en banda, con herencia ligada al cromosoma X, los hombres afectados sufren retardo mental y epilepsia, mientras las mujeres pueden tener inteligencia normal con escasas crisis epilépticas.

Las canalopatías causantes de algunas epilepsias idiopáticas, pueden relacionarse con malformaciones del desarrollo cortical en epilepsias sintomáticas en niños.

PERÍODO NEONATAL

Los procesos críticos de neurodesarrollo en el período neonatal son los fenómenos de organización consistentes en orientación, alineación y estratificación adecuadas de las neuronas corticales con sus ramificaciones axónicas y dendríticas que posteriormente completarán su maduración a circuitos neuronales funcionales.

En los seres humanos, al nacer existe organización de las estructuras límbicas y conexiones con el diencéfalo y tallo encefálico, por lo cual las manifestaciones de las crisis epilépticas consisten en movimientos orolingüales como succión, masticación, babeo, fenómenos oculomotores y apnea. En el período prenatal los datos indican que predomina la actividad excitatoria mediada por receptores de glutamato, especialmente NMDA en el hipocampo. En el período neonatal se ha encontrado duración prolongada del potencial postsináptico excitador mediado por NMDA, disminución de la capacidad del magnesio para bloquear al receptor; el principal neurotransmisor inhibitorio GABA produce excitación más que inhibición a diferencia de lo que ocurre en el período postnatal, debido a que funciona la red de proyección proconvulsiva de la

sustancia Negra; por lo cual en la etapa neonatal hay mayor susceptibilidad para la actividad epiléptica que no puede propagarse de forma generalizada. En estudios realizados en ratas de experimentación, las crisis neonatales se acompañan de disminución de las concentraciones de glucosa cerebral, aumento del lactato, disminución de las concentraciones de ADN, que se reflejan en disminución en el número de neuroglia, afectando la mielinización y diferenciación de las células del hipocampo por reducción de las proteínas sinápticas.

PERÍODO POSTNATAL

En este periodo, en el individuo con epilepsia se puede alterar la organización de los procesos de integración psicomotora y neurosensorial que intervienen en el aprendizaje, influenciados por cambios anatómicos causados por noxas previas, mecanismos de plasticidad cerebral, factores nutricionales, ambientales y psicosociales.

Las crisis epilépticas tienen influencias negativas en la percepción y procesamiento de la información sensorial básica para el planeamiento motor, comprometiendo la ejecución motora en forma variable. La severidad de las deficiencias motoras y el retardo mental son elementos predictores para determinar el riesgo de epilepsia; algunos estudios reportan epilepsia hasta en 59 por ciento de niños con retardo mental profundo; en niños con alteraciones en el desarrollo del lenguaje hay mayor asociación de crisis y electroencefalogramas epileptiformes.

Las alteraciones en el desarrollo postnatal se relacionan con la ubicación de la lesión estructural que determina un síntoma epiléptico específico de acuerdo al área encefálica funcionalmente comprometida. Por ejemplo en las personas con epilepsia del lóbulo temporal suelen verse afectadas habilidades de organización y ejecución de secuencias en cuanto a ritmo, precisión y seguimiento.

PLASTICIDAD

La plasticidad neuronal ocurre durante el proceso de neurodesarrollo, es indudable que los seres humanos podemos adquirir habilidades nuevas durante toda la vida mediante eventos que regulan la actividad

de las sinapsis, cambiando, creando o eliminando conexiones interneuronales. Las frecuentes crisis epilépticas, en conjunto con otros factores pueden dar lugar a desplazamientos permanentes de actividades funcionales corticales de otras áreas de la corteza, que remplazan funcionalmente el área lesionada.

La plasticidad sináptica a corto y a largo plazo relacionadas con epilepsia, surgen por fenómenos de facilitación y depresión sinápticas; durante la facilitación hay aumento transitorio en la fuerza sináptica, conduciendo a liberación de neurotransmisores, con cada potencial de acción sucesivo aumentan los niveles de calcio en la terminación sináptica; en el fenómeno de depresión sináptica, muchos potenciales de acción en sucesión rápida, liberan neurotransmisores que sobrecargan los mecanismos de recaptación y recarga de las vesículas de neurotransmisores, elevan de forma prolongada los niveles de calcio de la terminación nerviosa, y disminuyen la función sináptica. Por ser el hipocampo susceptible a la actividad epileptógena, la potenciación sináptica se refleja en modelos animales de hipocampos de mamíferos sometidos a estimulación eléctrica prolongada, repetitiva y de baja amplitud, quienes inicialmente no manifiestan síntomas relacionados con crisis epilépticas, pero quince días después con estímulos mínimos que inicialmente no producían síntomas en la misma área, desarrollan crisis epilépticas.

Las diferentes regiones encefálicas utilizan una o más de estas estrategias que proporcionan el sustrato celular y sináptico necesarios para el aprendizaje de nuevos comportamientos. Esta capacidad de plasticidad neuronal depende de la maduración previa de la zona funcional dañada y del estado de los sustratos que van a asumir dicha función; en edades tempranas la plasticidad cerebral genera circuitos anómalos que limitan procesos cognitivos, al tiempo que pueden producir crisis epilépticas.

FACTORES RELACIONADOS CON LA EPILEPSIA Y SÍNDROMES EPILEPTICOS

En la primera parte se enumeraron con ejemplos breves algunos de los procesos intrínsecos que afectan el neurodesarrollo e intervienen en la génesis de la epilepsia.

A continuación se enuncian algunas características específicas de las epilepsias que pueden afectar el neurodesarrollo.

EDAD DE INICIO DE LAS CRISIS

El estado previo de maduración de las funciones cerebrales antes del inicio de las crisis epilépticas, es un factor determinante de la posterior evolución del neurodesarrollo, el inicio temprano de las crisis, se relaciona con menor desempeño intelectual a largo plazo, y disminución del volumen cerebral.

TIPO DE CRISIS

Las epilepsias focales se asocian a alteraciones específicas del neurodesarrollo dependiendo del área encefálica funcional afectada; por ejemplo, en epilepsia del lóbulo temporal derecho se altera la realización de tareas viso-espaciales, en la del lóbulo temporal izquierdo se puede limitar el desempeño verbal; en un foco frontal puede producir alteración en orientación y atención. Las crisis generalizadas dependiendo de su frecuencia, duración, severidad y respuesta al tratamiento, producen daño estructural que se refleja en déficit cognitivo de mayor o menor grado, debido al compromiso de estructuras profundas subcorticales, talámicas y del tallo cerebral que intervienen en el funcionamiento de la atención y el aprendizaje.

FRECUENCIA DE LAS CRISIS

Existe evidencia de disminución de la capacidad cognitiva en relación al aumento de la frecuencia de las crisis. En personas con descargas epileptiformes breves observadas en el electroencefalograma se ha descrito un trastorno cognitivo transitorio que consiste en perturbación momentánea de la función cerebral; varios estudios analizan la magnitud del compromiso cognitivo atribuible a las descargas epileptiformes interictales, pero existen pocos estudios epidemiológicos que revelen la prevalencia del compromiso cognitivo en estos casos.

En casos excepcionales la actividad epileptiforme interictal es el principal factor de riesgo de deterioro cognitivo, explicado por mecanismos de potencia-

ción sináptica que se han desarrollado en animales de experimentación. Es de vital importancia diferenciar las crisis no convulsivas o manifestaciones clínicas sutiles, cuando se presentan con alta frecuencia, llevan a alteraciones conductuales y cognitivas que se pueden confundir con un trastorno cognitivo transitorio.

ETIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA O SÍNDROME EPILEPTICO

Las epilepsias generalizadas primarias generalmente no se relacionan con déficit cognitivo causado por las crisis epilépticas, aunque se asocian a cambios conductuales. Las encefalopatías epilépticas que empiezan a edad temprana en las que se incluyen el Síndrome de West, Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Landau-Kleffner, se asocian a regresión o pérdida de las habilidades del neurodesarrollo previamente adquiridas especialmente en áreas cognitivas, lenguaje o conducta; no está claro si estas alteraciones se relacionan directamente con la frecuencia de las crisis o con la actividad epiléptica interictal.

El ejemplo más citado es el Síndrome de West, en algunos reportes no se encuentra correlación entre la gravedad, frecuencia de las crisis y deterioro cognitivo. En cambio el pronóstico se relaciona con etiología, siendo de mejor pronóstico el de origen idiopático que sintomático. Algunos casos idiopáticos se han relacionado con genes ARX y CDKL5, que participan en el desarrollo de interneuronas gabaérgicas. Los estudios en modelos animales hacen referencia a la presencia de crisis en un cerebro inmaduro, pudiendo ser la hipsarritmia la representación de una crisis continua; los espasmos infantiles y eventos electrodecrementales, son el resultado de circuitos subcorticales generados para controlar la actividad convulsiva cortical, cuyo objetivo es reducir la actividad hipsarrítmica continua.

Otros síndromes epilépticos, entre los que se incluyen el Síndrome de Landau- Kleffner y puntas-ondas continuas durante el sueño, se asocian con actividad epiléptica frecuente o permanente interictal, sin crisis clínicamente demostrables en un 25 por ciento de los pacientes. Estos pacientes tienen alteradas las redes del lenguaje en las cortezas temporales desarrollando afasia.

Otras entidades como los desordenes del espectro autista, cursan con anormalidades en el lenguaje y actividad epiléptica que en teoría pueden afectar circuitos neuroanatómicos comunes generadores de epilepsia.

RELACIÓN CON EL USO DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

El pronóstico del neurodesarrollo en relación al control de las crisis, varía según el síndrome epiléptico. Diversos factores interactúan en la evolución de la epilepsia y neurodesarrollo individual del paciente, entre estos múltiples factores se encuentra el uso de medicamentos antiepilepticos.

Los síndromes epilépticos malignos de la infancia, suelen ser resistentes a los fármacos antiepilepticos y asociados a disfunción cognitiva progresiva. Sin embargo, el manejo agresivo con múltiples antiepilepticos no parece influir en el pronóstico a largo plazo de la epilepsia; los meta análisis revelan que la polifarmacia tiene un mayor impacto sobre la función cognitiva comparada con monoterapia. Todos los fármacos antiepilepticos tienen algún efecto sobre la función cognitiva que puede incrementarse en condiciones específicas relacionadas con la edad del paciente, tipo de polifarmacia utilizada, duración de la terapia, dosis, y síndrome epiléptico que se esté manejando.

Los modelos animales de ratas reportan que el uso diario de fenobarbital en el periodo neonatal disminuye el crecimiento cerebral, reduce la utilización de glucosa y afecta el comportamiento cognitivo en ratas adultas suprimiendo el desarrollo del árbol dendrítico; el uso crónico causó alteraciones permanentes en la expresión en el hipocampo de las subunidades de los receptores GABA, los transportadores del GABA y enzima Glutámico Decarboxilasa. Con otros fármacos como fenitoína, diazepam, ácido valpróico, vigabatrin y clonazepam, se ha reportado neurodegeneración apoptótica al ser usados en ratas en el periodo neonatal. No existen modelos humanos que confirmen estos hallazgos.

CONCLUSIONES

La relación entre neurodesarrollo y epilepsia es compleja, se ve influenciada por diversos factores de

riesgo que afectan el neurodesarrollo de personas con epilepsia. Estos factores están en algunos casos directamente relacionados con el proceso de neurodesarrollo humano y en otros casos con el síndrome epiléptico o tipo de epilepsia. Los modelos de experimentación animal, así como las evidencias clínicas, nos acercan al entendimiento de estas interacciones; en todos los casos las variables que ejercen influencia son múltiples.

El cerebro humano se encuentra en proceso de cambio, durante los períodos críticos del desarrollo prenatal y neonatal; se hacen más notorios los efectos producidos por noxas genéticas y ambientales. La determinación del tipo de epilepsia, severidad, duración, etiología de esta, así como el uso de polifarmacia con antiepilepticos, influye de manera notoria en el proceso de neurodesarrollo. Sin embargo, es evidente que los modelos de experimentación animal no explican completamente los hallazgos relacionados con el neurodesarrollo humano e interacciones de este con la epilepsia, por lo que se necesitan estudios a mediano y largo plazo que permitan aclarar estos conceptos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Aldenkamp AP, Arends J. Effects of Epileptiform EEG discharges on cognitive function: is the concept of transient cognitive impairment still valid? *Epilepsy behav* 2004; 5 suppl 1: S25-34
- Arzimanoglou A, Aldenkamp A, Cross M, Lassonde, Moshé S, Schmitz S.. Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. *John Libbey* 2005.
- Bednarek N, Motte J, Soufflet C, et al. Evidence of late-onset infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39:55-60.
- Binnie CD, Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG?. *Lancet Neurol* 2003; 2: 725-30
- Blume WT. Progression of epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 1: 71-8
- Cornaggia CM, Beghi M, Provenzi M, Beghi E. Correlation between cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 suppl 2: 34-9
- Crino PB, Miyata H, Vinters HV. Neurodevelopmental disorders as a cause of seizures: neuropathologic, genetic, and mechanistic considerations. *Brain Pathol* 2002; 12: 212-33.
- Deonna T, Roulet E, Fontain D, et al. Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spike (BPERS). Relationship to the acquired aphasia-epilepsy syndrome. *Neuropediatrics* 1993; 24: 83-7.
- Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, et al. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological an EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:595-603.

- Dodrill CB. Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy. *Prog Brain Res* 2002; 135: 399-407.
- Dwyer BE, Wasterlain CG. Neonatal Seizures in monkeys and rabbits: brain glucose depletion in the face of normoglycemia, prevention by glucose loads. *Pediatr Res* 1985; 19: 992-995.
- Engel J.E. Seizures and Epilepsy Contemporary Neurology Series n 31 Philadelphia .1989.
- Eslava J, Mejia L. Encefalopatía epiléptica: Una nueva categoría diagnóstica en las patologías del desarrollo y el aprendizaje. *Neuropediatría revisiones* 2006; 4:2-9
- Haut SR, Veliskova J, Moshe SL. Susceptibility of immature and adults Brains to seizure effects. *Lancet Neurol* 2004; 3: 608-17.
- Hernandez-Muela S, Mulas F, Mattos L. Plasticidad Neuronal funcional. *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1): S58-68.
- Holmes GL, Nenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2006 May;8: 504-15.
- Hommet C, Sauerwein HC, De Toffol B, Lasson M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30 (1) 85-96.
- Kato M. A new Paradigm for West Syndrome based on molecular and cell biology. *Epilepsy Res* 2006; Aug 70 Suppl 1: 587-95.
- Kijikawa DG, Dwyer BE, Lake RR, et al. Localcerebral glucose utilization during status epilepticus in new born primates. *Am J Physiol* 1989; 256: C1160-C1167.
- Lado F, Moshe SL. Role of subcortical structures in the pathogenesis of infantile spasms: what are possible subcortical mediators? In Schwartzkroin J, ed. *Epilepsy, infantile spasms and developmental encephalopathy*. San Diego: Academic Press; 2002: 116-35.
- Lagael L. Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy. *Seizure* 2006; 15 (4): 235-41.
- Landau WM, Kleffner FM. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children, *Neurology* 1998; 1241-8.
- Laurent A, Arzimanoglou A. Cognitive impairments in children with non idiopathic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47 suppl2:99-102.
- Legido A. Efecto de las convulsiones neonatales y de los fármacos antiepilepticos sobre el cerebro en desarrollo: Aspectos controvertidos e implicaciones terapéuticas. *Rev Neurol* 2007; 44 (supl 3) S 27-30.
- Lennox WG, Lennox MA. Epilepsy and Related disorders. Vol 2. Boston: Little-Brown; 1960.
- Litzinger MJ, Mouritsen L, Grover BB, et al. Regional differences in the critical period neurodevelopment in the mouse: implications for neonatal Seizures. *J Child Neurol* 1994; 9:77-80.
- Mather GW, Babb TL, Vickrey BG, et al. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1995; 118 (Pt 1): 105-18.
- Medina M. Epilepsia Aspectos clínicos y psicosociales. 2003 Editorial Panamericana. Bogotá: 473-480.
- Montamedi G, Meador K. Epilepsy and Congnition. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl 2): S25-38.
- Moshe SL. Epileptogenesis on the immature brain. *Epilepsia* 1987; 28: S3-S15,
- Mulas F. Dificultades del aprendizaje en los niños epilépticos. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 2): S157-S162.
- Murphy CC, Trevathan E, Yargin-Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study. *Epilepsia* 1995; 36: 866-72.
- Oostrom KJ, Smeets-Schouten A, Kruitwagen CL, et al. Not only a matter of epilepsy: Early problems and cognition and behavior in children with "epilepsy only"—a prospective, longitudinal, controlled study starting a diagnosis. *Pediatrics* 2003, 112 (Pt 1): 1338-44.
- Palencia R. Prevalencia e incidencia de la Epilepsia en la infancia. *Rev Neurol* 2000; 30 (Supl 1): S1-4.
- Paredes MF, Baraban SC. A review of gene expression patterns in the malformed brain. *Mol Neurobiol* 2002; 26; 109-116.
- Pereira de Vasconcelos A, Colinc, Desor D, Diury M, Nehlig A. Influence of early phenobarbital exposure on cerebral energy metabolism and behavior. *Exp Neurol* 1990; 108: 171-87.
- Picard A, Cheliout-Heraut F, Bouskraoui M et al. EEG and developmental dysphasia. *Dev Chil Neurol* 1998; 40: 595-9
- Purvers D, AG, Fitzpatrick D, Laurence K, LaMantia A. Neuroscience. McNamara James Sinaver Associates, Inc, Sunderland Massachusetts 1997: 410-15.
- Raol YH, Zhang G, Budreck EC, Brooks-Kayal AR. Long term effects of diazepam and Phenobarbital treatment during development on GABA receptors, transporters and glutamic acid decarboxilase. *Neuroscience* 2005; 132: 399-407.
- Riikinen R. Infantile spasms: modern practical aspects. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73:1-12.
- Robinson RJ. Causes and associations of severe and specific speech and language disorders in children. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33:943-62
- Schoenfeld J, Seidenberg M, Woodard A, et al. Neuropsychological and behavioral status of children with complex partial seizures. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 724-31.
- Schwartzkroin PA. Development of rabbit hippocampus. *Dev brain Dev* 1982; 2; 469-86.
- Tromp SC, Weber JW, Aldenkamp AP, et al. Relative influence of epileptic seizures and of epilepsy syndrome of cognitive function. *J Child Neurol* 2003; 18:407-12.
- Tuchman R.F, Moshé S.L, Rapin I. Neurodevelopmental disorders and epilepsy. *Rev Neurol* 2005; 40 (supl 1): S3-10.
- Ure J. Deterioro cognitivo en pacientes epilépticos. *Revista Argentina de Neuropsicología* 2, 1-14 2004
- Volpe JJ. Neurología del recién nacido. Crisis convulsivas neonatales; McGraw-Hill. Philadelphia, Pennsylvania, USA. 2001; 189-222.
- Weiss LA, Escaig A, Keamey JA, et al. Sodium Channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 186-94.
- Wheless JW, Simos PG, Butler IJ. Language dysfunction in epileptic conditions. *Semin Pediatr Neurol* 2002 Sep;9(3): 218-28
- Wong M. Advances in the pathophysiology of developmental epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*. 2005; Jun 12 (2): 72-87.
- Wyllie E. The Treatment of Epilepsy, Principles and Practice. Third Edition. Philadelphia. USA. Lippincott Williams Wilkins 2001: 70-92.