

Yavaş Uykuda Elektriksel Status Epileptikus Spektrumu Hastalıkları

Disorders of Electrical Status Epilepticus During Slow Sleep

Sema SALTİK

Epilepsi 2005;11(1):34-43

Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES), elektroensefalografik (EEG) bir terim olmasına rağmen epilepsi, davranış/kognitif fonksiyon bozukluğu, motor nörolojik semptomlardan oluşan klinik uzanımları da içermektedir. Karakteristik EEG bulgusu, uyku NREM'de sürekli diken dalga aktivitesidir; bu aktivitenin NREM'in en az %85'ini kapsaması bazı araştırmacılar tarafından gerekli görülmektedir. Elektriksel status epileptikusla ilgili hastalıklar çok geniş bir spektruma sahiptir. Bu spektrumun minimum ortak özelliği yaşla ilişkili olarak EEG'de NREM'de artış gösteren aylar hatta yıllar sonra tümüyle sönen ya da artış öncesi döneme geri dönen epileptojenik boşalmalardır. Bununla birlikte, davranış/kognitif fonksiyon bozuklukları kalıcı olabilmektedir. Bu bozuklukların EEG'deki fokal deşarjların lokalizasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kalıcı bozuklukları engelleyebilmenin yolu, ESES süresini kısaltabilecek erken ve etkin tedavi gibi görünmektedir.; ancak, tedavi konusunda henüz bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk; kognisyon bozuklukları/etyoloji; elektroensefalografi; epilepsi, parsiyel; epilepsi, Rolandik; Landau-Kleffner sendromu; prognoz; uyku; uyku bozuklukları; uyku evreleri; status epileptikus/fizyopatoloji.

Although electrical status epilepticus during slow sleep (ESES) is an electroencephalographic term, it designates a group of disorders covering epilepsy, cognitive/behavioral dysfunction, and motor neurologic symptoms. Its characteristic EEG finding is continuous spikes and waves during NREM sleep, which, according to some authors, should occupy at least 85% of this period. Disorders associated with electrical status epilepticus are of a wide spectrum, with a common characteristic feature of age-related increasing epileptogenic discharges during NREM sleep, which completely disappear or decrease to initial levels within months or years. However, behavioral or cognitive involvement may be lasting or even become permanent. These disorders are thought to be associated with the localization of focal discharges. Early and effective therapy aiming to decrease the duration of ESES may also help prevent permanent neuropsychological impairment, though no consensus exists as to the optimal treatment.

Key Words: Child; cognition disorders/etiology; electroencephalography; epilepsies, partial; epilepsy, Rolandic; Landau-Kleffner syndrome; prognosis; sleep; sleep disorders; sleep stages; status epilepticus/physiopathology.

Epilepsili hastalarda zihinsel veya davranışsal değişikliklerin nedenleri uzun yıllardır özel bir ilgi alanı oluşturmuştur. Konuyla ilişkili olarak kullanılan ilk terim "dementia dysrhythmi-

ca infantum" dur. Uyku sırasındaki EEG'de biyoelektrik status tablosu gözlenen çocuklarda ilerleyici kognitif ve dil-gelişimsel defisitlerin bulunabileceği ileri sürülmüştür. Daha sonra

Dergiye geliş tarihi: 30.12.2004 Düzeltme isteği: 27.01.2005 Yayın için kabul tarihi: 09.02.2005

Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

İletişim adresi: Dr. Sema Saltık, Acıbadem Cad., No: 146, Park Sitesi, H Blok, Da: 9, 34660 Üsküdar, İstanbul.
Tel: 0216 - 325 82 75 Faks: 0216 - 349 63 11 e-posta: semasaltik@ixir.com

1971 yılında Patry ve ark.^[1] bu sendromu bugünkü anlaşıldığı şekliyle, beşinde epilepsi, birinde dil bozukluğu olan altı olguda tanımlamışlar ve bu durumu çocuklarda uykuya ortaya çıkan "sub-klinik elektriksel status epileptikus" olarak bildirmişlerdir. Bu tanımda, EEG'deki devamlı diken-dalga aktivite süresinin tüm yavaş uykunun en az %85'ini kapsaması ve bir ay ve üzerindeki zaman diliminde gerçekleştirilen üç ayrı EEG kaydında bu durumun görülmesi kesin tanı ölçütü olarak kabul edilmektedir. 1977'de Tassinari ve ark.^[2] ise aynı tablo için, "yavaş uyku sırasında elektriksel status epileptikusla ilişkili ensefalopati" ve "yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES)" ifadesini kullanmışlardır. Daha sonra, 1983 yılında Marsilya'da gerçekleştirilen bir toplantıda Morikawa^[3] tarafından önerilen "continuous spikes and waves during slow-sleep: CSWS (yavaş uykuda sürekli diken-dalga)" terimi 1985 yılından itibaren literatüre girmiş, 1989'da ILAE'nin Uluslararası Epilepsiler ve Epilepsi Sendromları sınıflamasında yer almıştır.^[4] Yavaş uykuda sürekli diken-dalga klinik özellikleriyle birlikte ele alındığında CSWS sendromu olarak ifade edilmektedir. Bugün için ESES ya da CSWS olarak her iki şekilde de kullanılabilen bu tablo, terimlerden de anlaşılacağı şekilde elektroensefalografik bir durumu ve onun klinik uzanımlarını kapsamaktadır. Klasik sınırlarına bakılacak olursa, ESES'nin klinik yansımaları epilepsi ve nöro-psikiyatrik ya da bilişsel tutulumlardır. Sendromun ILAE tarafından kabul edilen tanımı şöyledir: «CSWS ile şekillenen epilepsi, uykuda gelen parsiyel ya da jeneralize, çeşitli nöbet tiplerinin birlikteliğinden oluşur; atipik absanslar uyanıklıkta görülür. Tonik nöbetler görülmez. Karakteristik EEG paterni yavaş uykuda görülen yaygın diken-dalgalarıdır; bu bulgu, nöbetlerin başlangıcından sonra ortaya çıkar ve aylar hatta yıllarca sürebilir. Nöbetlerin sıklıkla "benign" gidişine rağmen, nöropsikolojik bozukluklar nedeniyle prognoz ihtiyatlı değerlendirilmelidir.»

Sonraki yayınlarda bu tanım biraz daha geliştirilmiş ve tablonun en son tanımı aşağıdaki bulgularla karakterize, yaşa bağlı ve kendini sınırlayan bir bozukluk olarak ILAE'ye önerilmiştir.^[5]

1. Fokal ve jeneralize nöbetlerle giden epilepsi (tek taraflı veya iki taraflı klonik nöbetler,

tonik-klonik nöbetler, absans, parsiyel motor nöbetler, kompleks parsiyel nöbetler veya epileptik düşmeler).

2. Kognitif fonksiyonlarda global ya da selektif gerileme şeklinde nöropsikolojik bozukluk.

3. Ataksi, dispraksi, distoni veya tek taraflı defisit formunda motor bozukluk.

4. Elektroensefalografide tipik olarak, en az bir aydan uzun süreli, arka arkaya çekilen üç veya daha fazla EEG'de devam eden ve yavaş uykunun %85'ine varan diffüz (ya da az çok tek taraflı veya fokal) diken-dalga paterninin bulunması.

Ancak, zamanla giderek artan klinik ve EEG deneyimleri, her hasta özelinde, tanımlanan bu ölçütlerin birlikte olmayabileceğini göstermiştir. Epilepsinin eşlik etmediği olgular olabildiği gibi, EEG'de ESES gelişmiş her epilepsili olguda davranışsal ve kognitif değerlendirmesönünde belirgin tutulum saptanamamakta; bazı olgularda ise tersine, ESES gelişmeden önce davranış kusurları başlayabilmektedir. Hatta bazı araştırmacılar, bu tabloda EEG'de diken-dalgaların NREM'in %85'ine varmasının şart olmadığını savunmuşlardır.^[6,7] Tüm bu çeşitlilikler, ESES ile seyreden hastalıkların çok geniş bir spektruma sahip olduğunu ve konunun "ESES spektrumu hastalıkları" başlığı altında toplamanın daha doğru olabileceğini göstermektedir. Bu spektrumun en belirgin ortak özelliği, yaşla ilişkili olarak EEG'de NREM'de artış gösteren, aylar hatta yıllar sonra artış öncesi dönemine geri dönen ve giderek tümüyle sönen epileptojenik aktivitedir.

DEMOGRAFİK BİLGİLER

Hastalığın insidansı çeşitli çalışmalarda epilepsili olguların %0.2-%0.5'i olarak bildirilmiştir.^[8,9] Önceki bilgiler her iki cinsiyetin eşit oranda etkilendiği yönünde olmakla birlikte,^[9,10] sonraki yıllarda daha büyük hasta gruplarını içeren çalışmalar bu oranın erkeklerde hafifçe yüksek (%63) olduğunu göstermiştir.^[11] Elektriksel status epileptikuslu olguların ailelerinde epilepsi öyküsü, febril konvulsiyonları da içerecek şekilde %15 oranında bildirilmiştir.^[12]

Daha önce de değinildiği gibi ESES, alta yatan etyolojik nedenden bağımsız olarak, bu ne-

denin etkilediği beyin alanlarının yaşla ilişkili değişimlerine koşut biçimde gelişen bir patolojik süreç olarak görünmektedir. Nitekim, olasılıkla bu özellik nedeniyle, idiyopatik olgularda olduğu gibi, beynin çeşitli yapısal bozukluklarında da görülebilmekte ve o durumlarda da sonlanabilmektedir. Elektriksel status epileptikus hastalarının özgeçmişlerinde ensefalopati, pre- veya perinatal sorunlar, hidrosefali ve doğuştan hemiparezi gibi durumlar yaklaşık 1/3 oranında bildirilmiştir.^[11] Bu hastalık grubunda nöroradyolojik patoloji oranının %33-50 olduğu,^[10,11] en sık bulgunun diffüz veya tek taraflı atrofi olduğu belirtilmiştir.^[13] Beynin gelişimsel bozuklukları içinde yer alan polimikrogirilerin ESES oluşumu ile yakın ilişkilerinin gösterildiği çalışmalarda bu tür anomaliler %18 oranında bildirilmiştir.^[14,15] Bunun yanı sıra, "benign" Rolandik epilepsi veya çocukluk çağı oksipital paroksizmlili epilepsisi (özellikle Panaiotopoulos tipi) gibi idiyopatik parsiyel epilepsili çocukların izlemleri sırasında da ESES gelişebileceği vurgulanmıştır.^[16,17] İdiyopatik parsiyel epilepsilerin izlemi sırasında nöbet sıklığında artış ve yeni nöbet tipinin ortaya çıkması, davranış ve/veya kognitif fonksiyonlarda bozukluğun gelişmesi, EEG'deki fokal aktivitenin yayılmaya eğilimli olması ESES gelişimi için uyarıcı faktörler olarak önerilmiştir.^[18]

PATOGENEZ

Elektroensefalografide ESES boşalımının görünürdeki iki taraflı ve yaygın özelliklerine rağmen, konuyla ilgili bilgiler bu durumun fokal bir ateşlenmeye bağlı yayılım olduğunu desteklemektedir.^[19,20] Bu bilgiler, (i) ana nöbet tipinin genellikle parsiyel motor olması; (ii) uyanıklık ve REM dönemlerinde EEG'de fokal aktivite görülmesi; (iii) hemisferler arası maksimum latans analizleri,^[9] (iv) tek taraflı frontal bölgede faz karşılaşması yapan dikenlerin varlığı,^[21] (v) koherans ve faz analizleri^[22] ve (vi) pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarında lokal bir metabolik bozukluğun gösterilmesi^[23] olarak özetlenebilir.

Elektriksel status epileptikus, EEG paroksizmlerinin bir veya birkaç kortikal odaktan yayılması ile ilişkili görünmektedir. Odağın tipi ve yerleşimi, ister yapısal lezyonla ilişkili, isterse sadece fonksiyonel doğada olsun, klinik sendromlara göre değişiklik gösterir. Bu konu, en iyi ESES spektrumu hastalıkları içinde yer

alan, fakat EEG'de her zaman ESES'nin görülmediği Landau-Kleffner sendromunda (LKS) ele alınmıştır. Bu amaçla incelenen, EEG'de ESES'nin bulunduğu LKS olgularında gerçekleştirilen intrakraniyal EEG kayıtları,^[24] EEG-spektral analizleri,^[25] PET ve SPECT incelemelerinin^[26,27] ortaya koyduğu bulgular, LKS'de primer odağın genellikle temporal yerleşimli olduğu ve çok ender durumlar dışında, lezyonel olmadığına işaret etmektedir.^[23,28] Yavaş uykuda sürekli diken-dalga sendromunda ise sıklıkla frontal veya santral odaklar görülür; bunlar yapısal bozukluklarla birlikte olabilir. Yine de çoğu hastada, paroksizmal EEG boşalımını ile ilişkili iki taraflı kortikal tutulumun nöropsikolojik bozukluklardan sorumlu olduğu kabul edilebilir. Çünkü, işitsel agnozi veya kognitif bozulma beynin tek taraflı bir disfonksiyonu temelinde izah edilemez.

Elektriksel status epileptikus spektrumu hastalıklarında epilepsi ve EEG'de ESES'nin sonlanabilmesine karşın, nörokognitif ve davranışsal bozukluklar kalıcı olabilmektedir. Bu nedenle, klinik durumu asıl belirleyen faktör nöropsikolojik bozukluklardır. Elektroensefalografide ESES'nin ortaya çıkması veya kaybolmasıyla nöropsikolojik bozuklukların görülmesi arasında, ESES süresi ile nöropsikolojik bozukluğun prognozu arasında ve interiktal odak ile nöropsikolojik bozukluğun paterni arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Nitekim, EEG'de ESES'si kısa süren (ortalama 6 ay) ve paroksizmal aktivitenin herhangi bir kognitif işlevi olmayan kortikal bölgeden kaynaklandığı çocuklarda normal nöropsikolojik gelişim gözlemlendiği; temporal veya frontal epileptojenik odağı olan ve ESES'si iki yıldan uzun süren çocuklarda global nöropsikolojik yıkım veya afazi gelişebileceği bildirilmiştir.^[29] Benzer şekilde, devamlı diken-dalga aktivitesinin özellikle motor bölgeyi tutmasının, dispraksi, distoni, ataksi veya tek taraflı defisit şeklinde motor bozukluklara^[30,31] veya negatif miyoklonilere^[16,32] yol açacağı belirtilmiştir.^[16,30-32] Bu çalışmalar, nöropsikolojik bozukluğun paterni ve derecesini etkileyen en önemli etkenlerin ESES süresi ve paroksizmal aktivitenin yerleşimi olduğunu göstermektedir.

Elektriksel status epileptikus spektrumu hastalıkları arasında, nöropsikolojik bozukluklar açısından prognoz farklılıkları görülebilir.

mektedir.^[33] Bir ESES spektrumu hastalığı olan "atipik 'benign' parsiyel epilepside" ESES sonrası iyi bir nörokognitif/psikolojik düzelme görülürken, LKS'de ağır hasarlar gelişebilmektedir. Bu prognostik farklılıklar, anormal boşalımın kaynaklandığı kortikal merkezlerin duyarlılığı ile ilgili olabilir. Bir yaklaşıma göre, kognitif veya davranışsal işlevlerden sorumlu olan beyin merkezlerinin yeterince uzun bir süre epileptik boşalımın bombardımanına maruz kalması sonucu, deneme ve uygulama yoluyla edinilen bilgiler önce aralıklı olarak aksayabilmekte; eğer epileptik aktivite, öğrenme için önceden programlanmış olan uygun zamanda maksimal etkiye sahip olursa, bu sürecin uzun dönemdeki etkileri daha da belirgin olabilmektedir.^[34] Epileptik boşalım sırasında, geçici olabilen kognitif ve davranışsal bozukluklar, beyinde kalıcı yapısal bozukluklara yol açabilmektedir.^[35] Gelişen bozukluklar, etkilenen bölgenin işlevsel etkinliklerine bağlıdır. Klinikte nöbetler ortaya çıkmasa da, bombardıman şeklindeki epileptik boşalımın etkilediği korteks alanlarının işlevleri ortadan kalkabilmektedir. Sonuçta, LKS'de agnozi ve sekonder konuşma kaybı, CSWS'de ise kognitif ve davranışsal bozukluklar gelişebilmektedir. Eğer bu fonksiyonel etki yeterince uzun sürer ve konuşma ve/veya kognitif fonksiyonların kazanıldığı kritik dönemde ortaya çıkarsa, kalıcı sekeller oluşabilmektedir. Bu hipotez kabul edilecek olursa, paroksizmal aktivitenin baskılanmasının nöbetsiz hastalarda da gerekeceği sonucu çıkarılabilir.

Bu yaklaşımların yanı sıra, epilepsi ile konuşma, davranış, bilişim gibi işlevlerin bozulmasından sorumlu olan ortak bir primer etmenin varlığını düşünmek de mümkündür.

KLİNİK BİLGİLER

Literatürdeki olgu örneklerine göre ESES'nin başlangıç yaşı 3 ile 14 arasında değişmektedir; ortalama yaş 8 civarındadır. Epilepsisi olan çocuklarda ESES genellikle nöbet başlangıcından bir-iki yıl sonra gelişebilmekte, süresi de birkaç aydan birkaç yıla kadar uzayabilmektedir.

Elektriksel status epileptikus spektrumu hastalıkları içinde olguların %80'inde epilepsi nöbetleri gözlenirken, %25'inde ise ilk klinik belirti olarak nöropsikolojik yıkım görülmektedir.^[12,36]

Epilepsi

Elektroensefalografide ESES başlayan hastaların bir kısmında önceden idiyopatik, kriptojenik ya da semptomatik parsiyel epilepsi nöbetleri başlamıştır. Nöbet başlangıcı iki aylıktan 12 yaşına kadar olabilir ve 4-5 yaşlar arasında azami düzeye ulaşır. Olguların %40'ında ilk nöbet tek taraflıdır ve bazen de bir hemiklonik status şeklindedir. Diğer olgularda parsiyel motor, klonik, jeneralize tonik-klonik veya kompleks parsiyel nöbetler gözlenmektedir. İlk nöbet sıklıkla uykuda meydana gelir.

Verilere göre, ESES geliştiğinde, öncesinde seyrek parsiyel motor veya jeneralize nöbetleri olan çocuklarda farklı bir klinik tablo sergilenmeye başlamakta ve yeni nöbet tipleri gelişmektedir. Atipik absans nöbetleri, düşme nöbetleri, bazen absans statusu tabloları gözlenebilmekte, tonik nöbet görülmemektedir. Dalma nöbetlerinin ESES geliştiği sırada başladığı, bu dönemin ilk nöbetlerden bir-iki yıl kadar sonrasına rastladığı,^[12] olguların ancak %12'sinde tek tip nöbet görüldüğü bildirilmiştir.^[10] Olguların %44.5'inde bildirilen, sadece başı, bazen de bedeni içine alan düşme nöbetleri ESES'in başladığı dönem için oldukça karakteristiktir.^[10] Uyanıklık sırasında negatif miyokloniler,^[5] yüzde kasılmalar, miyoklonik absanslar, epileptik spazmlar, jeneralize konvulsif nöbetler gibi diğer epileptik veya paroksizmal davranışlar da seyrek olarak görülmektedir.^[10,37] Tonik nöbetlerin görülmemesi ESES'yi Lennox-Gastaut sendromundan ayırmada kullanılan bir özelliktir.

Elektriksel status epileptikusun sona ermesi ile birlikte, ciddi olsun veya olmasın, epilepsi tüm olgularda hafifleme gösterir. İdiyopatik epilepsiler, ergenlik çağındaki hemen tüm olgularda nöbetlerin kaybolması ile şekillenen iyi huylu bir prognoza sahiptir. Bu hastalarda 15 yaşından sonra nöbetlerin gözlenmediği bildirilmiştir.^[10]

Kognitif ve davranışsal kusurlar

Elektriksel status epileptikus spektrumu hastalıklarının en önemli özelliği kognitif ve/veya davranışsal bozulmalardır; bu durum hemen hemen tüm olgularda bir dereceye kadar da olsa saptanabilmektedir.^[3,12,38] Bozulmanın başlangıcı akut olabilir; fakat, daha sıklıkla progresiftir; nadiren de ilk bulgudur. Nöropsi-

kolojik tutulum selektif veya global olarak görülebilmektedir. Elektriksel status epileptikus sırasında, sürekli ve belirgin IQ düşüklüğü,^[39] konuşma bozuklukları,^[29] dikkat eksikliği ve hiperaktivite,^[7,40] edinilmiş apraksi,^[41] edinilmiş frontal defisit,^[39,42] edinilmiş görsel agnozi,^[43] psikotik bozukluklar, otistik davranış kusurları^[10,42] bildirilmiştir. Bu bozuklukların paterni, hastadan hastaya, tahminen diken-dalga deşarjlarının yerleşimine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İşitsel agnozi ve afazi semptomları, sağ ya da sol temporal diken-dalga odakları olan hastalarda ortaya çıkmakta; bu odaklar temporal korteksler uzak yerleşimli olduğunda ise, konuşma yetileri, ancak boşalımların yaygınlaşmasından uzunca bir süre sonra bozulmaya başlamaktadır.^[11,12,42] Dikkatsizlik, dürtüsellik, takıntılı davranışlar ve soyut düşünce bozuklukları gibi frontal lob disfonksiyonunu düşündüren^[38] durumlar, bu hastalarda interiktal odağa işaret edebilir ve diken-dalga deşarjlarının iki taraflı senkron frontal egemenliği ile birlikte görülebilir.^[39] Sonuç olarak, ESES hastalıklarında görülen bu davranış ve kognitif değişiklikler, epilepsi nöbetlerinin kendilerinden çok daha fazla, EEG'deki odakla ve epileptojenik boşalımlar yoluyla yansıyan anormal nöral aktivitenin yaygınlığı ile ilişkili görünmektedir. Bununla birlikte, bu hastalarda ilk araştırmalar genellikle ilk nöbetlerden sonra başlatıldığından, gerek epilepsi, gerekse kognitif ve davranışsal bozuklukların önceden var olabilen bir ortak nedene bağlı olabileceği olasılığı da bulunmaktadır.^[42] Ancak, mental yıkımın hiç oluşmadığı ESES'li hastalar da bildirilmiştir.^[10]

Epilepsinin ya da EEG'de ESES'nin sonlanmasından sonra, yukarıda özetlenen kognitif ve/veya davranışsal kusurlar belli oranlarda kalıcı olabilmektedir. Bu durumun en belirgin örnekleri LKS'de görülmektedir; ancak, klinik olarak iyileştiği izlenimi alınan bazı hastalarda dahi, hastalığın bitmesinden uzun yıllar sonra, dil işlevi, başta hızlı sözcük bulma ya da uzun ve kompleks cümle algılama gibi alt-testlerde ciddi boyutlarda aksamalar gösterebilmektedir.^[42]

Motor bozukluk

Distoni, dispraksi, ataksi^[16,30] veya negatif miyoklonus ile ilişkili olduğu düşünülen tek taraflı defisit^[16] ESES spektrumu hastalıklarında görülebilen motor bozukluklardandır.

ELEKTROENSEFALOGRAFİ ÖZELLİKLERİ

Elektriksel status epileptikus gelişmeden önce, uyanıklık EEG'si normal olabildiği gibi, fokal veya multifokal diken ve yavaş dalga ya da bazen paroksizmal iki taraflı diken-dalga aktivitesi gösterebilmektedir. Uyku sırasında, uykunun temel aktivitesinde ve siklusunda herhangi bir değişiklik olmaksızın interiktal epileptojenik boşalımlarda sıklıkla bir artış gözlenir.

Elektriksel status epileptikusun başlamasıyla birlikte uyanıklıktaki fokal paroksizmal boşalımlarda artış olabilir; NREM'de ise, bu deşarjlar uyanıklığa oranla belirgin artış ve her iki hemisfere yayılım gösterir. Bu artış NREM döneminin %85'ine ulaştığında "biyoelektrik status" adını alır.^[1-3] Nitekim, ESES döneminde esas EEG özelliği, hasta uykuya dalar dalmaz ortaya çıkan ve tüm yavaş uyku evreleri boyunca devam eden sürekli, diffüz, sıklıkla 1.5-2.5 Hz frekansındaki diken-dalga boşalımlarıdır (Şekil 1). Bu boşalımlar özellikle ilk uyku siklusu içinde yoğundur. Elektroensefalografide ESES genellikle 4-14 yaşları arasında, nöbetlerin başlamasından bir-iki yıl sonra gelişir. Patry ve ark.^[1] ESES'de diken-dalga oranının tüm NREM döneminin toplam süresinin %85'ini kapsaması gerektiğini vurgulamışlardır. Daha sonraki çalışmalarda ise tanı için %85 oranının şart olmadığı bildirilmiştir.^[6,7] Bazı araştırmacılar, %85'in altında bir indekse daha hafif derecede bir nöropsikiyatrik tutulumun eşlik edebileceğini öne sürmüşlerdir.^[37] Başlangıçta boşalımlar jeneralize olarak tanımlanmış olsa da asimetric de olabilirler ve aynı çocukta bir taraftan diğer tarafa geçebilirler; bu nedenle, EEG'de tek taraflı predominans tanımı dışlayıcı değildir. Uykunun REM evresi sırasında, paroksizmal aktivite daha az devamlılık gösterir, diken-dalga indeksi %25'in altına iner ve frontal bölgede yoğunlaşır.

NREM'de devamlılık gösteren epileptojenik aktivite tedaviden bağımsız olarak aylar, sıklıkla yıllar içinde azalır.^[10] Yaşla ilişkili olarak sonlanabilen idiyopatik epilepsilerde, önce EEG'de ESES, daha sonra da fokal epileptojenik boşalımlar sonlanır^[11] ve EEG tümüyle normale döner. Bu dönem genellikle buluş çağı ya da en geç ergenlik dönemidir. Kriptojenik ve semptomatik epilepsilerde de ESES aynı dönemlerde

sonlanmakla birlikte, fokal epileptojenik boşalmalar yaşam boyu sürebilir.^[14] Buna karşın, ESES'nin 21 yaşında başlayıp 25 yaşında sürmekte bir olgu da bildirilmiştir.^[44]

ELEKTRİKSEL STATUS EPİLEPTİKUS SPEKTRUMU HASTALIKLARI

Elektriksel status epileptikus, daha önce de değinildiği gibi, çocukluk çağına özgü, idiyopatik ya da semptomatik etyolojiye sahip, çok geniş bir spektrumda yer alan epilepsiler ya da klinik olarak beraberinde nöbet gelişimi koşulu olmayan LKS gibi durumlarda görülen, gelişimsel bir EEG bulgusudur. Elektroensefalografide ESES'nin görüldüğü klinik tabloların nozolojik tanımlamaları ve sınıflandırılmaları henüz belirlenmemiş olmakla birlikte, ILAE'nin ilgili komisyon çalışmalarında da yer aldığı gibi,^[4] bu tabloların ortak ve farklı yönleri açısından bazı tanımlamalar yeni yeni şekillenmektedir. Bu tabloların içinde şimdilik üç ana grup görülmektedir. Bunlardan biri, çocukluğun konvulsif hastalıkla seyreden edinsel afazi sendromu, bir diğeri Rolandik dikenlerle giden 'benign' çocukluk epilepsisidir. Birinci sendrom genel olarak Landau-Kleffner sendromu adıyla anılmakta, ikincisi "sentro-temporal dikenli iyi-gidişli çocukluk epilepsisi" ya da "benign Rolandik epilepsi" olarak bilinmektedir. Elektriksel status epileptikus spektrumuna alınan üçüncü grup ise, ILAE tarafından önerilen

ismiyle, "uykuda sürekli diken-dalgalar" ifadesinin İngilizce karşılığı olan "continuous spike-waves during sleep - CSWS sendromu"dur.^[4] Görüldüğü gibi, her ne kadar ESES ve CSWS tanımları bir EEG değişikliğine işaret etseler de, literatürde henüz nihai bir görüşe varılmamış olsa da, "CSWS sendromu" ifadesi, bu EEG değişikliğini gösteren klinik tabloların bir grubu için uygun görülmektedir.

Daha önce de belirtildiği gibi, ESES'de klinik ve EEG bulguları her hasta özelinde farklılık gösterebilmektedir. Bu spektrum içinde yer alan LKS'de epilepsi olmayabileceği gibi, Rolandik epilepsidekine benzer nöbetler de görülebilmektedir. Bu "edinsel sözel-işitsel agnozi" tablosunda, anormal boşalmaların NREM'deki miktarından çok, işitme ve konuşma merkezine yakınlıkları ve dolayısıyla bu işlevlere yönelik etkileri önemlidir. Literatürde birçok özellikleri açısından "benign Rolandik epilepsi"ye benzetmekle birlikte diğer bazı özellikleri açısından farklılıklar gösterebilen tablolar bildirilmiştir.^[45] Bunları tanımlarken, son yıllarda, "benign Rolandik epilepsi ile ilişkili sendromlar" ya da bazıları için "benign Rolandik epilepsinin atipik formları" veya "atipik gelişimi" ifadeleri kullanılmaktadır. "Benign" Rolandik epilepsi ile ilişkili gibi görünen ya da ortak bazı özelliklere sahip olan çocukluğun idiyopatik parsiyel epilepsileri arasında, aşırı somato-sensoriyel uyandırılmış potansiyellerin (ESEP) görüldüğü "be-



ŞEKİL 1

Bir hastada NREM dönemindeki sürekli diken-dalga aktivitesi görülmekte.

nign" parsiyel epilepsi, affektif semptomlu "benign" parsiyel epilepsi ve "uykuda santral ve verteks diken-dalgalarla seyreden benign parsiyel epilepsi" gibi bazı tablolar bildirilmiştir.^[46] İlk olarak "benign" Rolandik epilepsili iki olguda tanımlanan,^[47] operküler bölge yerleşimli paroksizmal EEG boşalmaları ve tekrarlayıcı psödo-bulber felçlerle karakterize "operküler status sendromu" bir başka form olarak gündeme gelmiştir. Yine, ilk kez 1982 yılında, "benign" Rolandik epilepsi nöbetlerine eklenen atonik, inhibitör özellikli nöbetlerle karakterize, atipik "benign" parsiyel epilepsi veya bir başka deyişle, psödo-Lennox sendromu tanımlanmıştır.^[48] Tüm bu sendromlar için, "benign Rolandik epilepsinin atipik formları" veya "atipik gelişimi" terimlerinin kullanılması tercih edilmektedir.^[46] İşte ESES durumlarının görülebildiği sendromlara da bu tablolar içinde rastlanmaktadır. Elektriksel status epileptikus spektrumu hastalıklarının özellikleri oldukça geniş bir konudur ve bu kavram yakın zamanda şekillenmeye başlamıştır. Bu yazıda, ESES spektrumunda yer alan hastalıklara tek tek değinilmeyecektir.

ELEKTRİKSEL STATUS EPİLEPTİKUS SPEKTRUMU HASTALIKLARINDA TEDAVİ

Elektriksel status epileptikus spektrumu hastalıklarında çeşitli tedavi yaklaşımlarının etkilerini karşılaştırmayı amaçlayan prospektif çalışma modellerinin oluşturulamamış olması, henüz ortak bir tedavi protokolünün belirlenememesinin temel nedeni olarak kabul edilebilir. Elektriksel status epileptikus spektrumu hastalıklarında, başta geniş etki spektrumu olan ilaçlar olmak üzere çeşitli anti-epileptikler uygulanmakta ve bu konu bazı izole olgu ya da gruplardaki tedavi sonuçlarının bildirilmesiyle sınırlı kalmaktadır. Genel olarak, LKS başta olmak üzere, özellikle nöro-psikolojik tutulumun belirgin olduğu durumlarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) ya da yüksek doz kortikosteroid gerektiği bildirilmiştir.^[10,49] Difenilhidantoin, karbamazepin ve fenobarbitalin genellikle etkisiz olduğu ya da klinik ve EEG tablosunu kötüleştirebileceği ifade edilen bu tabloda, valproik asit, etosüksimid ve benzodiazepinin geçici ve kısmi iyileşme sağladığı düşünülmektedir.

Kullanılan antiepileptikler arasında sıklıkla valproik asit tek başına ya da lamotrijinle bir-

likte denenmiş ve bazı olgularda başarılı sonuçlar elde edilmiştir.^[14,37] Etosüksimidin tek başına, prednisolon ya da diğer antiepileptiklerle birlikte uygulanmasının klinik ve EEG üzerine etkin olduğuna dair çalışmalar bildirilmiştir.^[37,39,50] Klobazamın bazı ESES durumlarında geçici ve olumlu değişikliğe yol açabileceği,^[10,37] bazılarında ise uzun süreli remisyon sağlayabileceği ileri sürülmüştür.^[51] Lorazepam^[20] diğer antiepileptiklerle birlikte, nitrazepam^[20] ve klomipramin^[52] tek başlarına denenilen ve kısmen başarılı bulunan diğer ilaçlardır. Son zamanlarda, levetirasetam kullanılan üç hastada olumlu yanıt alındığı bildirilmiştir.^[53]

Bu olumlu verilere karşın, karbamazepin,^[54] valproik asit ve lorazepam^[20] uygulanması sırasında EEG'de bozulmalar da bildirilmiştir. Özellikle karbamazepinin valproik asit alan ve ilaç kullanmayan hastalara göre NREM II'deki diken-dalga aktivitesinde artışa yol açtığı gösterilmiş;^[54] klobazam ise diken-dalga indeksinde azalma sağlayabilmekle birlikte, hiperaktif davranış kusurlarına yol açması nedeniyle, bazı olgularda sonlandırılmıştır.^[20] Benzodiazepinlerin ESES'deki akut etkilerini araştırmak amacıyla intravenöz uygulamalarında EEG boşalmalarında supresyon, verbal iletişimde düzelme şeklinde hızlı ve çarpıcı etkileri bildirilmekle birlikte, bu sonucun geçici ve kısa süreli olduğu belirtilmiştir.^[42] Rektal diazepam uygulaması ise bir çalışmada hastaların %58'inde benzer remisyona yol açmıştır.^[55]

Elektriksel status epileptikuslu hastalarda görülebilen hiperaktivite ve dikkat dağınıklığının semptomatik tedavisinde kullanılmış olan amfetaminlerin davranış kusurlarına yönelik olumlu etkileri^[37,56] EEG'de ESES bulgularına yansımamıştır.^[37]

Steroid tedavisinin ESES spektrumu hastalıklarında, özellikle EEG deşarjlarını baskılamada oldukça etkili olduğu ileri sürülmüştür.^[57,58] Yüksek doz steroid veya ACTH tedavisinin, EEG bulguları yanı sıra bu hastaların davranış ve kognitif fonksiyon bozukluklarında etkin olduğu bildirilmiştir.^[10,49,59] Bu nedenle bazı yazarlar, ESES spektrumu hastalıklarında ilk basamak tedavi olarak yüksek doz steroid veya ACTH tedavisini, daha sonra ikinci basamak tedavide etosüksimid, valproik asit veya benzodiazepinlerin eklenmesini önermişlerdir.^[50,59]

Elektriksel status epileptikus spektrumu hastalıklarından özellikle LKS'de denenebileceği düşünülen bir cerrahi tedavi yöntemi, Morrell ve ark.^[19] tarafından öne sürülen "multipl subpial transeksiyon"dur. Yazarlara göre, bu tedavi yöntemi LKS olgularındaki dil regresyonu gibi ESES'ye bağlı kognitif disfonksiyonların olduğu durumlarda da etkili görünmektedir. Bazı yazarlar, kortikosteroid tedavisinin etkisiz kaldığı ya da beklenmedik bir yan etkisinin ortaya çıktığı durumlarda, çok uzun süre beklemeden cerrahi tedaviye başvurulmasını önermektedirler.^[60] Çünkü, ESES döneminin 36 aydan uzun sürdüğü hastalarda normal nöro-psikolojik duruma geri dönüşün mümkün olmadığı belirtilmiştir.^[60] Bir başka çalışmada, otistik epileptiform regresyonu olan hastalarda, sol neokorteksin temporal, parietal ve frontal bölgelerine yönelik "multipl subpial transeksiyon" girişiminden sonra klinik tabloda düzelme bildirilmiştir.^[61]

KAYNAKLAR

1. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol* 1971;24:242-52.
2. Tassinari CA, Terzano G, Capocchi G, Dalla Bernardina B, Vigevano F, Daniele O, et al. Epileptic seizures during sleep in children. In: Penry JK, editor. *Epilepsy. The Eighth International Symposium*. New York: Raven Press; 1977. p. 345-54.
3. Morikawa T, Seino M, Osawa T, Yagi K. Five children with continuous spike-waves discharges during sleep. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey; 1985. p. 205-12.
4. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
5. Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
6. Billard C, Autret A, Laffont F, Lucas B, Degiovanni E. Electrical status epilepticus during sleep in children: a reappraisal from eight new cases. In: Serman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press; 1982. p. 481-91.
7. Yasuhara A, Yoshida H, Hatanaka T, Sugimoto T, Kobayashi Y, Dyken E. Epilepsy with continuous spike-waves during slow sleep and its treatment. *Epilepsia* 1991;32:59-62.
8. Kramer U, Nevo Y, Neufeld MY, Fatal A, Leitner Y, Harel S. Epidemiology of epilepsy in childhood: a cohort of 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol* 1998;18:46-50.
9. Morikawa T, Seino M, Watanabe Y, Watanabe M, Yagi K. Clinical relevance of continuous spike-waves discharges during sleep. In: Manelis S, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE, editors. *Advances in epileptology*. New York: Raven Press; 1989. p. 359-63.
10. Tassinari CA, Bureau M, Dravet C, Dalla Bernardina B, Roger J. Epilepsy with continuous spike-waves discharges during sleep. Otherwise described as ESES. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London: John Libbey; 1992. p. 245-56.
11. Bureau M. Outstanding cases of ESES and LKS: analysis of the data sheets provided by the participants. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep*. London: John Libbey; 1995. p. 213-16.
12. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Billard C, Bureau M. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. London: John Libbey; 2002. p. 265-83.
13. Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, Moshe SL. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev* 2000;22:279-95.
14. Guerrini R, Genton P, Bureau M, Parmeggiani A, Salas-Puig X, Santucci M, et al. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology* 1998;51:504-12.
15. Ohtsuka Y, Tanaka A, Kobayashi K, Ohta H, Abiru K, Nakano K, et al. Childhood-onset epilepsy associated with polymicrogyria. *Brain Dev* 2002;24:758-65.
16. Dalla Bernardina B, Fontana E, Michelizza B, Colamaria V, Capovilla G, Tassinari CA. Partial epilepsies of childhood, bilateral synchronization, continuous spike-waves during slow sleep. In: Manelis S, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE, editors. *Advances in epileptology*. New York: Raven Press; 1989. p. 295-302.
17. Panayiotopoulos CP. Severe syndromes of mainly linguistic and neuropsychological deficits, seizures or both and marked EEG abnormalities from the Rolandic and neighbouring regions. In: Panayiotopoulos CP, editor. *Benign childhood partial seizures and related epileptic syndromes*. London: John Libbey; 1999. p. 337-60.
18. Saltık S, Uluduz D, Cokar O, Demirbilek V, Derwent A. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders. *Epilepsia* 2005;46:524-33.
19. Morrell F, Whisler WW, Smith MC, Hoepfner TJ, de Toledo-Morrell L, Pierre-Louis SJ, et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. *Brain* 1995;118(Pt 6):1529-46.

20. Morrell F. Electrophysiology of CSWS in Landau-Kleffner syndrome. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep. London: John Libbey; 1995. p. 77-90.
21. Morikawa T, Seino M, Watanabe M. Long-term outcome of ESES syndrome. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep. London: John Libbey; 1995. p. 27-36.
22. Kobayashi K, Ohtsuda Y, Ohtara S. Epilepsy and sleep: with special reference to non-convulsive status epilepticus with continuous spike-wave discharges during slow-wave sleep. *No To Hattatsu* 1990;22:36-142.
23. Hirsch E, Pierre M, Metz-Lutz MN, Motte J, Finck S, Marescaux C. The eponym "Landau-Kleffner syndrome" should not be restricted to childhood-acquired aphasia with epilepsy. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep. London: John Libbey; 1995. p. 57-62.
24. Solomon GE, Carson D, Pavlakis S, Fraser R, Labar D. Intracranial EEG monitoring in Landau-Kleffner syndrome associated with left temporal lobe astrocytoma. *Epilepsia* 1993;34:557-60.
25. Nakano S, Okuno T, Mikawa H. Landau-Kleffner syndrome. EEG topographic studies. *Brain Dev* 1989;11:43-50.
26. Maquet P, Hirsch E, Dive D, Salmon E, Marescaux C, Franck G. Cerebral glucose utilization during sleep in Landau-Kleffner syndrome: a PET study. *Epilepsia* 1990;31:778-83.
27. Harbord MG, Singh R, Morony S. SPECT abnormalities in Landau-Kleffner syndrome. *J Clin Neurosci* 1999;6:9-16.
28. Genton P, Maton B, Ogihara M, Samoggia G, Guerrini R, Medina MT, et al. Continuous focal spikes during REM sleep in a case of acquired aphasia (Landau-Kleffner syndrome). *Sleep* 1992;15:454-60.
29. Rousselle C, Revol M. Relations between cognitive functions and continuous spikes and waves during slow sleep. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep. London: John Libbey; 1995. p. 123-33.
30. Neville BG, Burch V, Cass H, Lees J. Motor disorders in Landau-Kleffner syndrome (LKS). *Epilepsia* 1998;39 Suppl 6:123.
31. Veggiotti P, Beccaria F, Guerrini R, Capovilla G, Lanzi G. Continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep: syndrome or EEG pattern? *Epilepsia* 1999;40:1593-601.
32. Tassinari CA, Rubboli G, Parmeggiani L, Valzania F, Plasmati R, Riguzzi P, et al. Epileptic negative myoklonus. In: Fahn S, Hallet M, Lüders HO, Marsden CD, editors. Negative motor phenomena. *Advances in Neurology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995. p. 181-97.
33. Praline J, Hommet C, Barthez MA, Brault F, Perrier D, Passage GD, et al. Outcome at adulthood of the continuous spike-waves during slow sleep and Landau-Kleffner syndromes. *Epilepsia* 2003;44: 1434-40.
34. Deonna T, Davidoff V, Maeder-Ingvar M, Zesiger P, Marcoz JP. The spectrum of acquired cognitive disturbances in children with partial epilepsy and continuous spike-waves during sleep. A 4-year follow-up case study with prolonged reversible learning arrest and dysfluency. *Eur J Paediatr Neurol* 1997; 1:19-29.
35. Steriade M, Amzica F. Dynamic coupling among neocortical neurons during evoked and spontaneous spike-wave seizure activity. *J Neurophysiol* 1994;72:2051-69.
36. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Meletti S, d'Orsi G, Franca M, et al. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clin Neurophysiol* 2000;111 Suppl 2:S94-S102.
37. Battaglia S, Martinelli O, Valseriati D, Tiberti A. Landau-Kleffner syndrome. Case reports. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep. London: John Libbey; 1995. p. 169-210.
38. Jayakar PB, Seshia SS. Electrical status epilepticus during slow-wave sleep: a review. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:299-311.
39. Roulet Perez E, Davidoff V, Despland PA, Deonna T. Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:661-74.
40. Castaneda-Cabrero C, Lorenzo-Sanz G, Caro-Martinez E, Galan-Sanchez JM, Saez-Alvarez J, Quintana-Aparicio P, et al. Electroencephalographic alterations in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Rev Neurol* 2003;37:904-8. [Abstract]
41. Tassinari CA. The problems of "continuous spikes and waves during slow sleep" or "electrical status epilepticus during slow sleep" today. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep. London: John Libbey; 1995. p. 251-5.
42. Metz-Lutz MN, Massa R. Cognitive and behavioural consequences of epilepsies in childhood. In: Nehlig A, Motte J, Moshe SL, Plouin P, editors. Childhood epilepsies and brain development. London: John Libbey; 1999. p.123-34.
43. Martins I, Antunes N, Gomes A. Acquired visual agnosia in a child: a neuropsychological study. *ANAE* 1993;5:70-5.
44. Mariotti P, Della Marca G, Iuvone L, Mennuni GF, Guazzelli M, Marchetti S, et al. Is ESES/CSWS a strictly age-related disorder? *Clin Neurophysiol* 2000; 111:452-6.
45. Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, Brouwer OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology* 1997;48:430-7.
46. Dalla Bernardina B, Sgro V, Fejerman N. Epilepsy with centrotemporal spikes and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari

- CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. London: John Libbey; 2002. p. 188-9.
47. Fejerman N, Di Blasi AM. Status epilepticus of benign partial epilepsies in children: report of two cases. *Epilepsia* 1987;28:351-5.
 48. Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1982;24: 281-92.
 49. Smith MC. Landau Kleffner syndrome and continuous spikes and waves during slow sleep. In: Engel JJ, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2367-77.
 50. Li M, Hao XY, Qing J, Wu XR. Correlation between CSWS and aphasia in Landau-Kleffner syndrome: a study of three cases. *Brain Dev* 1996;18:197-200.
 51. Larrieu JL, Lagueny A, Ferrer X, Julien J. Epilepsie avec decharges continues au cours du sommeil lent. Guerison sous clobazam. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1986;16:383-94.
 52. Revol M, Gilly R, Bastuji H, Challamel MJ, Fournier P. La clomipramine dans l'épilepsie a pointes ondes continues au cours du sommeil lent: a propos d'une observation. *Boll Lega It Epil* 1988;62/63:405-6.
 53. Capovilla G, Beccaria F, Cagdas S, Montagnini A, Segala R, Paganelli D. Efficacy of levetiracetam in pharmaco-resistant continuous spikes and waves during slow sleep. *Acta Neurol Scand* 2004;110:144-7.
 54. Capizzi G, Costa P, Grioni D, Mira L, Valseriati D, Vigliano P, et al. The influence of antiepileptic drugs on the behavior of functional spikes in partial idiopathic epilepsies: In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep*. London: John Libbey; 1995. p. 165-7.
 55. De Negri M, Baglietto MG, Battaglia FM, Gaggero R, Pessagno A, Recanati L. Treatment of electrical status epilepticus by short diazepam (DZP) cycles after DZP rectal bolus test. *Brain Dev* 1995;17:330-3.
 56. Finck S, Hirsch E, Danion Grilliat A, Metz-Lutz MN, Marescaux C. Methylphenidate treatment of attention deficit, hyperactivity disorder in children with continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS). In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, editors. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep*. London: John Libbey; 1995. p. 161-4.
 57. Robinson RO, Baird G, Robinson G, Simonoff E. Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:243-7.
 58. Marescaux C, Hirsch E, Finck S, Maquet P, Schlumberger E, Sella F, et al. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases. *Epilepsia* 1990;31:768-77.
 59. Smith M. Landau-Kleffner syndrome and continuous spikes and waves during slow sleep. In: Engel JJ, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincot-Raven; 1997. p. 2367-77.
 60. Lerman P, Lerman-Sagie T, Kivity S. Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:257-60.
 61. Nass R, Gross A, Wisoff J, Devinsky O. Outcome of multiple subpial transections for autistic epileptiform regression. *Pediatr Neurol* 1999;21:464-70.