

# PUNTE-ONDA CONTINUE/SUBCONTINUE NEL SONNO (POCS): QUADRI A PROGnosi SFAVOREVOLE

*Continuous spikes and waves during sleep (CSWS): variants with a bad prognosis*

A. Parmeggiani

A. Posar

*Servizio di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna*

## RIASSUNTO

In letteratura lo spettro dei disturbi neuropsichiatrici associati alle sindromi con quadro EEG di punte-onda continue nel sonno (POCS) è da decenni motivo di grande interesse. A fronte di una remissione delle POCS e delle crisi nella maggioranza dei casi in epoca puberale, possono residuare disturbi neuropsicologici e comportamentali di varia entità. Questo ha condizionato notevolmente l'interesse per l'aspetto eziologico-patogenetico di tali sindromi e ha indotto a ricercarne i fattori prognostici negativi. Il ritardo della diagnosi, e conseguentemente di un'adeguata terapia, la frequenza elevata delle anomalie parossistiche EEG, la loro generalizzazione, il loro esordio precoce, la loro durata protratta, l'inefficacia della terapia costituiscono elementi prognostici sfavorevoli sul versante neuropsicologico e comportamentale che peraltro in alcuni casi può già essere inficiato dalla presenza di lesioni cerebrali associate.

## SUMMARY

*In literature the spectrum of neuropsychiatric disorders associated with continuous spike-waves during slow wave sleep (CSWS) syndromes is widely debated. Although seizures and CSWS disappear within puberty, heterogeneous neuropsychological and behavioural disorders can persist. This feature has increased the interest in etiopathogenesis and in the negative prognostic factors of these conditions. The delay of diagnosis and of appropriate therapy, the high frequency, generalization, early onset, prolonged duration, unresponsiveness to therapy of EEG paroxysmal abnormalities are all unfavourable prognostic factors for neuropsychological and behavioural evolution. Pre-existing cerebral lesions, in some cases, may impair the prognosis.*

## INTRODUZIONE

In letteratura lo spettro di disturbi neuropsichiatrici che si ritrovano in associazione alle punte-onda continue nel sonno (POCS) è da decenni motivo di grande interesse. La prima descrizione di un quadro clinico-EEG che in qualche modo si ricollega al moderno concetto di POCS risale al 1942, allorché Kennedy e Hill riportarono il caso di un bambino con progressivo deficit cognitivo e del linguaggio concomitante ad uno "stato bioelettrico", documentato all'EEG da frequenti punte-onda diffuse associate ad onde delta; gli Autori proposero per questa condizione la definizione di "Dementia dysrhythmica infantum"<sup>1</sup>. Successivamente, nel 1957, veniva descritta da Landau e Kleffner l'afasia acquisita associata ad epilessia<sup>2</sup> ed infine, nel 1971, il *Subclinical 'electrical status epilepticus' induced by sleep in children*<sup>3</sup>, poi denominato *Electrical status epilepticus during slow sleep* (ESES)<sup>4,5</sup>, caratterizzato da anomalie parossistiche pressoché continue nel sonno associate a compromissione intellettiva, del comportamento e crisi epilettiche. Dopo più di 60 anni dalle iniziali segnalazioni tanti aspetti si sono chiariti ma molti interrogativi rimangono. Successivamente alla prima definizione di ESES<sup>4,5</sup>, che caratterizzava un quadro preminentemente EEG, si è preferito utilizzare la terminologia *Continuous spike-waves during slow wave sleep* (CSWS),

### PAROLE CHIAVE

EEG - POCS - Prognosi - Epilessia - Neuropsicologia - Terapia

### KEY WORDS

EEG - CSWS - Prognosis - Epilepsy - Neuropsychology - Treatment

sovrapponibile al termine italiano di POCS, che non modifica la descrizione tipica dell'aspetto EEG ma dà una migliore caratterizzazione del quadro sindromico che include anche l'epilessia<sup>6</sup>. Le sindromi con POCS vengono considerate nella classificazione internazionale delle epilessie del 1989 fra le forme indeterminate se focali o generalizzate e comprendono l'epilessia con POCS e la sindrome di Landau e Kleffner (SLK)<sup>6</sup>. Per maggior chiarezza e brevità, in questa trattazione sarà utilizzato l'acronimo POCS. L'epilessia con POCS è caratterizzata oltre che dal quadro EEG, costituito da punte-onda diffuse con frequenza di 2-3 Hz che ricorrono per almeno l'85% del sonno NREM come evidenziato in 3 o più tracciati nell'arco di almeno 1 mese, da crisi epilettiche parziali o generalizzate, da disturbi neuropsicologici e comportamentali<sup>7,9</sup>. La SLK è caratterizzata invece da afasia acquisita, possibili crisi epilettiche ed anomalie parossistiche EEG continue nel sonno prevalenti nelle regioni temporali bilateralmente<sup>10</sup>. Nella proposta di nuova classificazione delle epilessie le POCS sono inserite tra le encefalopatie epilettiche<sup>11</sup>, nelle quali si ritiene che le anomalie epilettiformi EEG di per se stesse contribuiscano ad un disfunzionamento cognitivo progressivo. Altri quadri clinici sono stati presi in considerazione col tempo; gli aspetti predominanti sono la presenza di anomalie parossistiche EEG continue/subcontinue nel sonno, sebbene non con le stesse caratteristiche sopra menzionate, eterogenee problematiche neuropsicologiche e comportamentali, crisi epilettiche variabili per semeiologia e frequenza. E così, in letteratura è stata inclusa nel gruppo anche l'epilessia parziale idiopatica con punte centro-temporali (EPIPCT) quando alle crisi si associavano importanti anomalie parossistiche EEG nel sonno e problematiche neuropsicologiche<sup>12</sup>. Sebbene più di rado, il quadro di POCS, con associate problematiche neuropsicologiche, è stato descritto anche in alcuni casi di epilessia occipitale<sup>13</sup>. Nell'intento di porre una distinzione tra ESES classico ed altre nuove entità sindromiche con quadri EEG più variabili, si è fatto uso del concetto di "indice di punte-onda" (IPO), inteso come la durata complessiva in minuti delle punte-onda nel corso del sonno NREM moltiplicata per cento, divisa per la durata totale in minuti del sonno NREM<sup>7</sup>. Si è quindi giunti alla conclusione che anche un IPO < 85% (al di fuori pertanto della definizione classica di ESES) può essere compatibile con sindromi POCS correlate<sup>14,15</sup>. Va peraltro sottolineato che il me-

todo per calcolare la frequenza delle anomalie parossistiche EEG nel sonno non è condiviso unanimemente, venendo da alcuni Autori calcolata non la durata bensì il numero di punte in rapporto al tempo di sonno<sup>16,17</sup>. Tale difformità di criteri è un elemento che può ingenerare confusione facendo sì che i dati relativi ai vari studi in letteratura non siano sempre pienamente confrontabili. Altri aspetti fondamentali di queste forme epilettiche sono l'età-dipendenza, ossia l'esordio in epoca infantile e la remissione delle crisi e del quadro EEG quasi sempre in epoca puberale, e la prognosi a lunga distanza spesso sfavorevole sul piano neuropsicologico<sup>9,18</sup>. Gli studi a lungo termine sul follow-up non sono numerosi e le casistiche numericamente modeste<sup>10,19,24</sup>. La scarsità di dati sull'evoluzione è da ascrivere principalmente alla relativa rarità di quadri clinici con POCS<sup>9</sup>. La prognosi non sempre favorevole a livello neuropsicologico ha condizionato notevolmente l'interesse per l'aspetto eziopatogenetico di tali sindromi. I dati della letteratura sull'argomento sono vari e considerano diverse ipotesi da cui emerge che l'epilessia con POCS, la SLK e la EPIPCT possono rappresentare un unico spettro di patologie di differente "intensità"<sup>8,10,25-28</sup> con possibilità di viraggio da una forma all'altra<sup>10,29</sup>. Il bisincronismo secondario, vale a dire l'importante diffusione e attivazione delle anomalie parossistiche EEG durante il sonno NREM, rappresenta l'elemento neurofisiologico portante nelle POCS<sup>26,27,30</sup>. Per quanto concerne l'aspetto fisiopatogenetico sono state considerate varie ipotesi tra cui l'interazione tra sonno e generazione delle scariche epilettiformi con cambiamenti della concentrazione del K<sup>+</sup> extracellulare, con possibile incremento e automantenimento del fenomeno<sup>31</sup>. È stato dimostrato che la quantità di attività di onde lente (AOL) nel sonno viene regolata in modo omeostatico, aumentando in proporzione alla lunghezza della veglia precedente e calando nel corso del sonno<sup>32</sup>: la AOL sembra corrispondere quindi al "bisogno di sonno"<sup>33</sup>. L'attività epilettica focale prolungata durante il sonno interferirebbe con la AOL locale nella zona del focolaio epilettico, compromettendo i processi neuronali e verosimilmente le variazioni plastiche locali associate all'apprendimento e ad altre funzioni cognitive<sup>34</sup>. È importante tenere in considerazione la plasticità cerebrale. Se un fenomeno epilettico focale o generalizzato si manifesta in un momento critico, per esempio durante la sinaptogenesi o la riduzione e redistribuzione sinaptica, è possibile che si

alteri l'equilibrio neurofisiologico relativo alla comparsa, scomparsa e rimodellamento di circuiti cerebrali che modulano gli aspetti cognitivi e comportamentali<sup>27</sup>. Il bisincronismo secondario prima riportato potrebbe impedire la vicariazione delle funzioni compromesse a livello delle aree cerebrali controlaterali<sup>10 18</sup>. Recentemente interessanti studi con la PET hanno evidenziato in pazienti con POCS un fenomeno di inibizione del metabolismo cerebrale a distanza nelle regioni frontali da parte delle regioni posteriori corticali con alta epilettogenicità e ipermetabolismo. Il dato suggerisce che non sia l'attività epilettogena ad agire direttamente ma un danno funzionale che si presenta in altre aree corticali connesse a distanza<sup>35 36</sup>. Scopo della presente trattazione è analizzare, sulla base dei dati della letteratura, le caratteristiche cliniche, EEG, strumentali che portano ad una prognosi sfavorevole in alcuni soggetti affetti da POCS e il relativo approccio terapeutico. L'argomento verrà trattato nella globalità quando possibile, a volte si terrà conto anche dei singoli quadri sindromici se peculiari.

## POCS CON PROGNOSI SFAVOREVOLE

Come già accennato, a fronte di una remissione delle POCS e delle crisi nella maggioranza dei casi in epoca puberale<sup>7 8</sup>, possono residuare disturbi neuropsicologici di varia entità. Sono pochi i casi segnalati con persistenza o addirittura comparsa del quadro in età adulta<sup>37-39</sup>. Da un'ultima revisione sull'argomento di Nickels e Wirrell del 2008 emerge che solo nel 10-44% dei soggetti si riscontra un livello cognitivo e un linguaggio normale<sup>28</sup>. Dal momento che ancora tanti sono gli interrogativi per queste sindromi epilettiche, verranno ora esaminate le variabili che possono essere implicate in una prognosi sfavorevole.

1) *Aspetti neuropsicologici e comportamentali.* Come già accennato per la prognosi a lungo termine, il versante neuropsicologico è il più compromesso. Dall'esame della letteratura, seppur non siano numerosi gli studi sull'evoluzione<sup>10 19-24</sup>, emerge come durante lo stato attivo delle POCS si possano avere un calo del QI con compromissione delle performance e del linguaggio, un disorientamento spazio-temporale, una riduzione dell'attenzione, modificazioni comportamentali come iperattività, aggressività, isolamento e a volte psicosi<sup>7 40 41</sup>. I disturbi variano da paziente a pa-

ziente e possono essere correlati a sede del focolaio e frequenza delle anomalie<sup>14</sup>. In particolare, il dato comportamentale dell'isolamento nella fase attiva dello stato elettrico ha portato alcuni Autori ad avvicinare l'encefalopatia epilettica con POCS e la SLK alla regressione autistica con anomalie EEG<sup>42</sup>. La prognosi a lungo termine, sebbene possano esservi miglioramenti delle performance cognitive e del linguaggio ad una certa latenza dalla scomparsa delle POCS, non è buona in circa la metà dei casi e si caratterizza per la SLK da afasia/disfasia, compromissione scolastica e lavorativa<sup>10 43</sup>; nell'epilessia con POCS da deficit a carico di tutte le funzioni cognitive, ma con profili eterogenei presumibilmente in rapporto alla localizzazione delle anomalie parossistiche EEG<sup>9</sup>, riduzione dell'attenzione, iperattività, deficit del linguaggio e sintomi affettivi<sup>9 18 44</sup>. Questo impedisce a molti pazienti un inserimento normale nel contesto sociale.

2) *Crisi epilettiche.* Presenti nella maggioranza dei casi<sup>9</sup>, nella SLK con più facilità possono mancare. Frequenza e semeiologia sono variabili. Le crisi sono quasi sempre il segnale di esordio della sindrome<sup>7 9 29</sup>. La ricorrenza è notturna soprattutto per quelle parziali e generalizzate convulsive, diurna per quelle tipo assenza tipica e atipica con possibile componente atonica o tonica. Tassinari e collaboratori hanno differenziato tre gruppi di pattern critici a seconda della ricorrenza solo notturna o notturna e diurna degli eventi<sup>7 45</sup>. Le crisi toniche non vengono riportate, a parte rari casi con SLK<sup>43 46</sup>. È possibile riscontrare anche un miocloni epilettico negativo<sup>8 18</sup>. La frequenza delle crisi è superiore nell'epilessia con POCS rispetto alla SLK. L'età di esordio varia per la prima da 1 a 14 anni, per la seconda da 3 a 8<sup>28</sup>. A volte si associano disturbi motori come distonia, disprassia, atassia correlati più spesso al miocloni negativo<sup>47</sup>. Di solito la remissione delle crisi si verifica più precocemente di quella delle POCS<sup>29</sup>; la persistenza e l'intrattabilità delle crisi spesso si associa a quella delle POCS; persistono soprattutto le crisi generalizzate, tonico-atoniche e le assenze<sup>7 9</sup>. Tale dato non è costante invece per la SLK. È possibile che in un'epilessia parziale l'incremento di frequenza delle crisi o la variazione della loro semeiologia costituisca un segno indicativo di evoluzione verso lo stato di POCS ed è quindi un dato importante per il riconoscimento e trattamento precoce della sindrome<sup>29</sup>. L'assenza di crisi che fungono da

campanello d'allarme per il verificarsi della sindrome può favorire un ritardo della diagnosi e dell'inizio della terapia, influenzando negativamente sulla prognosi<sup>25</sup>. È evidente che le crisi, quando presenti, riflettono l'andamento della sindrome la cui espressività è comunque legata soprattutto al quadro di POCS.

3) *Anomalie parossistiche EEG*. Le prime descrizioni in letteratura sottolineano l'importanza nelle POCS del criterio di IPO  $\geq 85\%$ . In seguito però sono state considerate anche le condizioni con IPO  $< 85\%$ . Come contribuiscono alla prognosi la sede del focolaio, la numerosità delle anomalie e la loro diffusione nel sonno NREM? Durante la fase attiva delle POCS l'EEG in veglia evidenzia anomalie parossistiche intercriche di solito focali o diffuse. Nel sonno NREM l'attivazione è importante tanto, a volte, da non potersi riconoscere i grafoelementi fisiologici<sup>48</sup>. Nella fase REM le anomalie si riducono notevolmente di frequenza assumendo un aspetto simile alla veglia. Sono evidenti focolai di regola frontali, temporali nella SLK, centro-temporali nella EPT-PCT<sup>18</sup>; sono riconoscibili tuttavia anche anomalie nelle regioni posteriori<sup>48-51</sup>. La sede del focolaio si correla alle problematiche neuropsicologiche durante la fase attiva ma sembra influire anche sulla prognosi a lungo termine. I pazienti con anomalie più evidenti e costanti in una o più sedi possono avere prognosi peggiore<sup>22</sup>. Le anomalie che tendono a diffondere rapidamente con il bisincronismo secondario influenzano sicuramente la funzionalità cerebrale con l'impossibilità di vicariamento delle funzioni neuropsicologiche carenti da parte delle aree cerebrali controlaterali<sup>10</sup>. Da dati recenti sulla PET risulta però la possibilità che anche a distanza la modificazione metabolica, corrispondente ad ipermetabolismo e associata al focolaio epilettogeno nelle regioni posteriori, sia responsabile di ipometabolismo nelle aree cerebrali anteriori e che questo dato, se persistente, influisca negativamente sulla prognosi<sup>36</sup>. Rispetto alla frequenza Beaumanoir riferisce che i pazienti con IPO  $< 85\%$  hanno una compromissione cognitiva minore durante le POCS<sup>14</sup>. Van Hirtum-Das et al. confermano il dato per quanto concerne una ricorrenza delle POCS  $> 50\%$ , confermando che anche la generalizzazione delle anomalie influisce negativamente sull'aspetto neuropsicologico e comportamentale<sup>48</sup>. L'EEG rappresenta ovviamente il sussidio diagnostico cardine. Se la sindrome si presenta all'esordio con una crisi il monitoraggio EEG viene attuato di conseguenza più facilmente. È fonda-

mentale eseguire una registrazione EEG in veglia e sonno almeno durante un ciclo di sonno. Dalla letteratura emerge, nei pochi studi che tengono in considerazione un monitoraggio EEG durante sonno notturno, che le POCS possono variare molto in frequenza durante le varie fasi<sup>48</sup>. Sarebbe consigliabile, per una migliore caratterizzazione del fenomeno, eseguire un EEG durante il sonno notturno a tutti i pazienti con POCS. Per quanto concerne l'evoluzione, si ha talora la persistenza anche in età adulta, dopo la scomparsa delle POCS, di anomalie parossistiche focali<sup>52</sup>. La presenza di onde lente focali nella regione corrispondente al focolaio, la tendenza alla diffusione delle anomalie parossistiche, la presenza di vari tipi di crisi e la resistenza alla terapia possono costituire segni premonitori di viraggio verso le POCS di una epilessia focale<sup>29</sup>. La durata delle POCS, l'età di esordio precoce rappresentano fattori di prognosi sfavorevole sullo sviluppo neuropsicologico<sup>10,28</sup>. Quindi un riconoscimento ritardato della sintomatologia clinica e soprattutto del quadro EEG, la mancata o ritardata somministrazione della terapia possono condizionare negativamente la prognosi.

4) *Lesioni cerebrali associate*. In letteratura ci sono varie segnalazioni riguardanti la comparsa di POCS in soggetti con lesioni cerebrali di differente natura quali polimicrogiria, poroencefalia, emorragia neonatale intraventricolare, idrocefalo, ipoplasia cerebellare<sup>53-56</sup>. In generale viene sottolineato che le lesioni sono più frequenti nell'epilessia con POCS piuttosto che nella SLK<sup>48</sup>. Le POCS comunque tendono a scomparire anche nei soggetti con lesione cerebrale persino malformativa<sup>48,54</sup>. Va peraltro tenuto presente che i pazienti con lesione cerebrale potranno avere una evoluzione neuropsicologica meno favorevole poiché molto spesso i loro problemi neurologici precedono l'esordio delle POCS, pertanto le anomalie parossistiche EEG non possono che peggiorare l'evoluzione cognitivo-comportamentale<sup>41,55</sup>. Laddove comunque siano evidenti segni neurologici o un ritardo dello sviluppo psicomotorio prima della comparsa delle POCS, è importante eseguire una risonanza magnetica cerebrale per evidenziare un'eventuale lesione.

5) *Familiarità per epilessia*. Seppure la familiarità per epilessia rappresenti un elemento importante in molte sindromi epilettiche, solo nel 15% circa dei casi con POCS viene riportata come positiva<sup>9</sup>. Per quanto concerne la SLK alcuni Autori rilevano una familiarità positiva per epilessia con valori in percentuale superiori<sup>10</sup>. Eccezionali-

mente è stato descritto il ricorrere della SLK o delle POCS in fratelli <sup>57,58</sup>. Sembra comunque che la familiarità per epilessia non costituisca né un fattore predisponente alla comparsa delle POCS, né influente sulla prognosi. Il dato però andrebbe esaminato in casistiche numericamente più ampie, con maggiore attenzione e criticità.

6) *Approccio terapeutico*. L'inefficacia della terapia farmacologica sulle crisi ma soprattutto sulle POCS può costituire un fattore prognostico negativo. In letteratura non esistono studi controllati sulla terapia in queste sindromi, che non ha solo la funzione di controllare le eventuali crisi ma anche di ridurre o far scomparire le anomalie parossistiche EEG, limitandone la durata e le eventuali ricadute. Da ciò che si conosce in letteratura è sconsigliabile utilizzare farmaci come CBZ, PHT e PB che possono peggiorare il quadro EEG; più efficaci, anche se spesso non risolutivi, VPA, ESM, LEV, BZD, STM <sup>28</sup>. La politerapia è comunque da evitare <sup>59</sup>. Per quanto concerne le BZD esistono studi sul loro utilizzo in boli per via rettale ad alte dosi con possibile effetto anche persistente <sup>60</sup>. Recentemente è stata segnalata una buona efficacia del flunitrazepam EV in due casi in età evolutiva <sup>61</sup>. Una terapia più aggressiva con steroidi e ACTH può essere indicata nei casi resistenti ai farmaci comunemente usati. È buona regola, però, agire con una certa rapidità nel caso della scelta della terapia corticosteroidica per avere una prognosi migliore <sup>62</sup>. Tra i farmaci maggiormente utilizzati vi sono, oltre all'ACTH somministrabile IM, il prednisone per os, il metilprednisolone EV. Non esistono studi randomizzati sull'utilizzo di queste terapie. Assai pochi casi, soprattutto con SLK, sono stati trattati con immunoglobuline EV <sup>63</sup> o con dieta chetogenica <sup>64</sup>. Anche la stimolazione del nervo vago è riportata raramente <sup>65</sup>. Pertanto i dati andrebbero confermati con ulteriori osservazioni. La resezione subpiale multipla descritta da Morrell et al. nel 1995 <sup>27</sup> e poi riportata anche da altri Autori per la SLK <sup>66,67</sup> e per le POCS <sup>68</sup> ha dato alcuni risultati interessanti relativamente all'evoluzione del linguaggio, del comportamento e delle crisi, tuttavia sono necessari ulteriori studi per

avere dati su popolazioni più numerose. L'utilizzo del metilfenidato nei soggetti con POCS cui si associano deficit d'attenzione e iperattività ha dato risultati positivi ma in casistiche assai limitate <sup>69</sup>. Va comunque sottolineato che un trattamento riabilitativo con logoterapia, linguaggio dei segni ed ausili di immagine può essere utile soprattutto per la SLK.

## CONCLUSIONI

Nell'ipotesi di limitare il decorso negativo delle sindromi con POCS, seppure esistano possibilità di evoluzione sfavorevole indipendenti da fattori attualmente conosciuti, è dunque importante porre una diagnosi tempestiva che tenga conto di qualunque variazione cognitiva e del comportamento in presenza o meno di crisi epilettiche. Pertanto è necessario monitorare l'EEG in veglia e sonno cercando quando possibile di eseguire una registrazione notturna. È utile fare anche un'indagine di neuroimaging soprattutto se presenti segni neurologici antecedenti le POCS. La durata dello stato, l'esordio precoce condizionano la prognosi, dunque l'utilizzo tempestivo di una terapia antiepilettica, valutandone con una certa regolarità l'effetto, per poterla eventualmente modificare, è molto importante, così come l'utilizzo precoce anche di terapia corticosteroidica. Altri trattamenti richiederebbero ulteriori valutazioni standardizzate in casistiche più numerose. Almeno in alcune situazioni si può ipotizzare che le POCS ricorrano come fenomeno età-dipendente in presenza di una "lesione" cerebrale non riconoscibile: ciò è suggerito ad esempio da quei casi di SLK nei quali già prima dell'esordio dell'afasia vi è un ritardo del linguaggio <sup>10,43</sup>. In tal senso la comparsa delle anomalie parossistiche EEG continue/subcontinue nel sonno complicherebbe il quadro come si suol dire "piovendo sul bagnato" e l'evoluzione a distanza verrebbe influenzata sia dall'ipotizzata "lesione" sottostante sia dal subentrare ad un certo punto delle POCS.

## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> Kennedy A, Hill D. *Dementia infantilis with cortical dysrhythmia*. Arch Dis Child 1942;17:122-9.

<sup>2</sup> Landau WM, Kleffner FR. *Syndrome*

*of acquired aphasia with convulsive disorder in children*. Neurology 1957;7:523-30.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Tassinari CA, Dravet C, Roger J. *CSWS: encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep*.

- Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1977;43:529-30.
- 5 Tassinari CA, Terzano G, Capocchi G, et al. *Epileptic seizures during sleep in children*. In: Penry JK, ed. *Epilepsy. The eighth international symposium*. New York: Raven Press 1977, pp. 345-354.
  - 6 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
  - 7 Tassinari CA, Bureau M, Dravet C, et al. *Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep - otherwise described as ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep)*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2<sup>nd</sup> Edition. London: John Libbey 1992, pp. 245-256.
  - 8 Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, et al. *Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia*. *Clin Neurophysiol* 2000;111(Suppl.2):94-102.
  - 9 Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, et al. *Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome)*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4<sup>th</sup> Edition. London: John Libbey 2005, pp. 295-314.
  - 10 Giovanardi Rossi P, Parmeggiani A, Posar A, et al. *Landau-Kleffner syndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES)*. *Brain Dev* 1999;21:90-8.
  - 11 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.
  - 12 Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, et al. *The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep*. *Brain Dev* 2000;22:279-95.
  - 13 Caraballo RH, Astorino F, Cersósimo R, et al. *Atypical evolution in childhood epilepsy with occipital paroxysms (Panayiotopoulos type)*. *Epileptic Disord* 2001;3:157-62.
  - 14 Beaumanoir A. *EEG data*. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, et al., eds. *Continuous spikes and waves during slow sleep*. *Electrical status epilepticus during slow sleep*. London: John Libbey 1995, pp. 217-223.
  - 15 Jayakar PB, Seshia SS. *Electrical status epilepticus during slow-wave sleep: a review*. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:299-311.
  - 16 Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, et al. *Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes*. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:407-12.
  - 17 Nobili L, Ferrillo F, Baglietto MG, et al. *Relationship of sleep interictal epileptiform discharges to sigma activity (12-16 Hz) in benign epilepsy of childhood with rolandic spikes*. *Clin Neurophysiol* 1999;110:39-46.
  - 18 Smith MC, Hoepfner TJ. *Landau-Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spikes and waves during slow-wave sleep*. *J Clin Neurophysiol* 2003;20:462-72.
  - 19 Mantovani JF, Landau WM. *Acquired aphasia with convulsive disorder: course and prognosis*. *Neurology* 1980;30:524-9.
  - 20 Mira L, Oxilia B, Van Lierde A. *Cognitive assessment of children with CSWS syndrome: a critical review of data from 155 cases submitted to the Venice colloquium*. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al., eds. *Continuous spikes and waves during slow sleep*. *Electrical status epilepticus during slow sleep*. London: John Libbey 1995, pp. 229-242.
  - 21 Morikawa T, Seino M, Yagi K. *Long-term outcome of four children with continuous spike-waves during sleep*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2<sup>nd</sup> Edition. London: John Libbey 1992, pp. 257-265.
  - 22 Praline J, Hommet C, Barthez MA, et al. *Outcome at adulthood of the continuous spike-waves during slow sleep and Landau-Kleffner syndromes*. *Epilepsia* 2003;44:1434-40.
  - 23 Robinson RO, Baird G, Robinson G, et al. *Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome*. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:243-7.
  - 24 Scholtes FBJ, Hendriks MPH, Renier WO. *Cognitive deterioration and electrical status epilepticus during slow sleep*. *Epilepsy Behav* 2005;6:167-73.
  - 25 De Negri M. *Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: towards a unifying view?* *Brain Dev* 1997;19:447-51.
  - 26 Morrell F. *Electrophysiology of CSWS in Landau-Kleffner syndrome*. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al., eds. *Continuous spikes and waves during slow sleep*. *Electrical status epilepticus during slow sleep*. London: John Libbey 1995, pp. 77-90.
  - 27 Morrell F, Whisler WW, Smith MC, et al. *Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection*. *Brain* 1995;118:1529-46.
  - 28 Nickels K, Wirrell E. *Electrical status epilepticus in sleep*. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:50-60.
  - 29 Saltik S, Uluduz D, Cokar O, et al. *A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders*. *Epilepsia* 2005;46:524-33.
  - 30 Morrell F. *Secondary epileptogenesis in man*. *Arch Neurol* 1985;42:318-35.
  - 31 Amzica F, Steriade M. *Electrophysiology of sleep*. In: Dinner DS, Lüders HO, eds. *Epilepsy and sleep: physiological and clinical relationships*. London: Academic Press 2000, pp. 19-41.
  - 32 Borbély AA, Achermann P. *Sleep homeostasis and models of sleep regulations*. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co. 2000, pp. 377-390.
  - 33 Borbély AA. *From slow waves to sleep homeostasis: new perspectives*. *Arch Ital Biol* 2001;139:53-61.
  - 34 Tassinari CA, Rubboli G. *Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep*. *Epilepsia* 2006;47(Suppl.2):S40-3.
  - 35 De Tiège X, Goldman S, Laureys S, et al. *Regional cerebral glucose metabolism in epilepsies with continuous spikes and waves during sleep*. *Neurology* 2004;63:853-7.
  - 36 De Tiège X, Ligot N, Goldman S, et al. *Metabolic evidence for remote inhibition in epilepsies with continuous spike-waves during sleep*. *Neuroimage* 2008;40:802-10.
  - 37 Bensalem-Owen MK, Fakhoury TA. *Continuous spikes and waves during slow sleep in an adult*. *Epilepsy Behav* 2008;12:489-91.

- <sup>38</sup> Hommet C, Billard C, Barthez MA, et al. *Continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS): outcome in adulthood.* *Epileptic Disord* 2000;2:107-12.
- <sup>39</sup> Mariotti P, Della Marca G, Iuvone L, et al. *Is ESES/CSWS a strictly age-related disorder?* *Clin Neurophysiol* 2000;111:452-6.
- <sup>40</sup> Beaumanoir A. *About continuous or subcontinuous spike-wave activity during wakefulness: electroclinical correlations.* In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al., eds. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep.* London: John Libbey 1995, pp. 115-118.
- <sup>41</sup> Veggiotti P, Beccaria F, Guerrini R, et al. *Continuous spike-and-wave activity during slow-wave sleep: syndrome or EEG pattern?* *Epilepsia* 1999;40:1593-601.
- <sup>42</sup> Tuchman R, Rapin I. *Epilepsy in autism.* *Lancet Neurol* 2002;1:352-8.
- <sup>43</sup> Beaumanoir A. *The Landau-Kleffner syndrome.* In: Roger J, Bureau M, Dravet C, et al., eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 2<sup>nd</sup> Edition. London: John Libbey 1992, pp. 231-243.
- <sup>44</sup> Morikawa T, Seino M, Watanabe M. *Long-term outcome of CSWS syndrome.* In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al., eds. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep.* London: John Libbey 1995, pp. 27-36.
- <sup>45</sup> Tassinari CA, Bureau M, Dravet C, et al. *Electrical status epilepticus during sleep in children (ESES).* In: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, eds. *Sleep and epilepsy.* London, New York: Academic Press 1982, pp. 465-479.
- <sup>46</sup> 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.
- <sup>47</sup> Dalla Bernardina B, Fontana E, Michelizza B, et al. *Partial epilepsies of childhood, bilateral synchronization, continuous spike-waves during slow sleep.* In: Manelis J, Bental E, Loeber JN, et al., eds. *Advances in epileptology.* New York: Raven Press 1989; 295-302.
- <sup>48</sup> Van Hirtum-Das M, Licht EA, Koh S, et al. *Children with ESES: variability in the syndrome.* *Epilepsy Res* 2006;70S:S248-58.
- <sup>49</sup> Eriksson K, Kylliäinen A, Hirvonen K, et al. *Visual agnosia in a child with non-lesional occipito-temporal CSWS.* *Brain Dev* 2003;25:262-7.
- <sup>50</sup> Gaggero R, Baglietto MG, Battaglia FM, et al. *Case reports.* In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al., eds. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep.* London: John Libbey 1995, pp. 175-182.
- <sup>51</sup> Posar A, Parmeggiani A. *Punte-onda continue nel sonno (POCS): descrizione di un caso durante l'evoluzione.* *Gior Neuropsich Età Evol* 2007;27:283-7.
- <sup>52</sup> Bureau M. *"Continuous spikes and waves during slow sleep" (CSWS): definition of the syndrome.* In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al., eds. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep.* London: John Libbey 1995, pp. 17-26.
- <sup>53</sup> Caraballo RH, Bongiorno L, Cersósimo R, et al. *Epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep in children with shunted hydrocephalus: a study of nine cases.* *Epilepsia* 2008;49:1520-7.
- <sup>54</sup> Guerrini R, Genton P, Bureau M, et al. *Multiobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus.* *Neurology* 1998;51:504-12.
- <sup>55</sup> Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC. *Cerebellar hypoplasia, continuous spike-waves during sleep, and neuropsychological and behavioural disorders.* *J Child Neurol* 2009;24:772-4.
- <sup>56</sup> Veggiotti P, Beccaria F, Papalia G, et al. *Continuous spikes and waves during sleep in children with shunted hydrocephalus.* *Childs Nerv Syst* 1998;14:188-94.
- <sup>57</sup> Nakano S, Okuno T, Mikawa H. *Landau-Kleffner syndrome. EEG topographic studies.* *Brain Dev* 1989;11:43-50.
- <sup>58</sup> Praline J, Barthez MA, Castelnaud P, et al. *Atypical language impairment in two siblings: relationship with electrical status epilepticus during slow wave sleep.* *J Neurol Sci* 2006;249:166-71.
- <sup>59</sup> Van Lierde A. *Therapeutic data.* In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al., eds. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep.* London: John Libbey 1995, pp. 225-227.
- <sup>60</sup> De Negri M, Baglietto MG, Battaglia FM, et al. *Treatment of electrical status epilepticus by short diazepam (DZP) cycles after DZP rectal bolus test.* *Brain Dev* 1995;17:330-3.
- <sup>61</sup> Kawakami Y, Matsumoto Y, Hashimoto K, et al. *Treatment with flunitrazepam of continuous spikes and waves during slow wave sleep (CSWS) in children.* *Seizure* 2007;16:190-2.
- <sup>62</sup> Lerman P, Lerman-Sagie T, Kivity S. *Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome.* *Dev Med Child Neurol* 1991;33:257-60.
- <sup>63</sup> Mikati MA, Saab R, Fayad MN, et al. *Efficacy of intravenous immunoglobulin in Landau-Kleffner syndrome.* *Pediatr Neurol* 2002;26:298-300.
- <sup>64</sup> Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka LM, et al. *Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet.* *J Child Neurol* 1999;14:696-701.
- <sup>65</sup> Park YD. *The effects of vagus nerve stimulation therapy on patients with intractable seizures and either Landau-Kleffner syndrome or autism.* *Epilepsy Behav* 2003;4:286-90.
- <sup>66</sup> Blount JP, Langburt W, Otsubo H, et al. *Multiple subpial transections in the treatment of pediatric epilepsy.* *J Neurosurg* 2004;100:118-24.
- <sup>67</sup> Grote CL, Van Slyke P, Hoepfner JA. *Language outcome following multiple subpial transection for Landau-Kleffner syndrome.* *Brain* 1999;122:561-6.
- <sup>68</sup> Irwin K, Birch V, Lees J, et al. *Multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome.* *Dev Med Child Neurol* 2001;43:248-52.
- <sup>69</sup> Finck S, Hirsch E, Danion-Grilliat A, et al. *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, et al., eds. *Continuous spikes and waves during slow sleep. Electrical status epilepticus during slow sleep.* London: John Libbey 1995, pp. 161-164.

**Corrispondenza:** Antonia Parmeggiani, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Bologna, via Ugo Foscolo 7, 40123 Bologna - Tel. +39 051 2092950 - Fax +39 051 2092769 - E-mail: antonia.parmeggiani@unibo.it