

Jaana Lähdetie, Netta Forsell, Miguel Muñoz-Ruiz, Jari O. Karhu ja Tuire Lähdesmäki

# Unenaikainen aivojen sähköinen purkaustoiminta lapsen kognitiivisen suoriutumiskyvyn heikkenemisen ja käytösoireiden synnä

**TAUSTA.** Jatkuva unenaikainen purkaustoiminta aivosähkökäyrässä (EEG) ja siitä johtuva CSWS-oireyhtymä ovat joskus lapsen epilepsiaan liittyvä ilmiö, jonka vaikutuksesta oppiminen, käytös, vireys ja tarkkaavaisuus huononevat huomattavasti. Tutkimme CSWS-oireyhtymän syitä, hoitoa ja tuloksia omassa potilasaineistossamme.

**POTILAAT JA MENETELMÄ.** Tyksin aineistosta kerättiin ajalta 2006–2016 CSWS-potilaiden sairauskertomustiedot. Kriteerit täyttäneitä potilaita oli 17, ja heitä seurattiin 1,5–9 vuotta.

**TULOKSET.** CSWS:n taustalla on geneettisiä ja hankinnaisia pre- ja perinataalisia syitä. Yhdeksällä potilaalla oli rakenteellisia aivomuutoksia, kuten polymikrogyriaa, talamushypoplasiaa, hydrokefalusta taikka aivoverenvuodon tai -infarktin jälkitila. Kahdeksalla potilaalla CSWS:n alkamista edelsi lääkitys natriumkanavan salpaajalla. Seurannassa todettiin kognitiivisen suoriutumiskyvyn heikkenemistä, ja kymmenen lasta suoriutui kehitysvammaisen tasolla. Kymmenestä potilaasta yhdeksän EEG normalistui murrosiässä.

**PÄÄTELMÄT.** Epilepsiaa sairastavan lapsen kognitiivisen suoriutumiskyvyn heikkenemisen ja käytös-muutosten taustalla tulisi osata epäillä CSWS-oireyhtymää.

Tutkimuksemme käsittelee harvinaista, lapsuudessa esiintyvää epilepsiaa, johon liittyvät tyypilliset EEG-muutokset yhdessä kliinisten oireiden kanssa. Kyseessä on kansainvälisen epilepsiaorganisaation, International League Against Epilepsyn (ILAE) määritelmän mukaan ”epileptinen enkefalopatia, johon liittyy jatkuva unen aikainen piikki-hidasaaltopurkaus eli CSWS-oireyhtymä” (1). Se on lapsuudessa esiintyvä harvinaissairaus, harvinainen epilepsia, joka alkaa yleensä 4–7-vuotiaana, ja jatkuva purkaus lakkaa yleensä murrosiässä.

Käytämme tässä artikkelissa lyhennettä CSWS (continuous spike-and-wave during slow-wave sleep) tarkoittaessamme oireyhtymää, johon EEG-löydöksen lisäksi kuuluvat kliiniset oireet: epilepsiakohtaukset, vireystilan

ja kognitiivisen suoriutumiskyvyn heikkeneminen sekä käytöshäiriöt. Epilepsiasta ja EEG-löydöksestä käytetään myös kirjallisuudessa nimeä ESES (electric status epilepticus in sleep).

Yleisesti hyväksytyttä yksityiskohtaisia diagnostisia kriteereitä ei ole. Tavallisimmin vaaditaan, että unenaikaisessa EEG:ssä tulee olla runsaasti epileptistä purkausta ja piikki-hidasaaltoindeksi (eli piikki-hidasaallon osuuden non-REM- eli perusunivaiheessa) on oltava vähintään 50 %, joskus vähintään 85 % (2,3). Potilaalla on useimmiten ennestään epilepsiadiagnosi, lähes aina paikallisalkuinen epilepsia. CSWS:n puhjetessa näkyvät kohtaukset voivat puuttua, mutta tavallisempi tilanne on, että lapselle alkaa ilmaantua uusia kohtaustyyppisiä ja epilepsia on vaikeahoitoinen.

### Ydinasiat

- ▶▶ Jatkuva unenaikainen sähköpurkaus aivoissa voi aiheuttaa CSWS-oireyhtymän.
- ▶▶ Sen etiologia on heterogeeninen eikä sen tarkkaa patofysiologiaa tunneta.
- ▶▶ CSWS-oireyhtymää sairastavan lapsen kognitiivinen suoriutuminen ja käytös huononevat.
- ▶▶ Oireyhtymää tulee osata epäillä ja diagnosoida aktiivisesti, koska nopea ja tehokas hoito voi parantaa potilaan kognitiivista ennustetta.
- ▶▶ Jotkin oireyhtymään sopimattomat epilepsialäkkeet voivat provosoida sitä.

Pelkkä EEG-löydös ei riitä CSWS:n diagnosoimiseen, vaan kliinisiin oireisiin tulee kuulua muutos lapsessa eli väsyneisyyttä, käytösongelmia ja oppimisvaikeuksia. Ne voivat joskus liittyä lasten epilepsiaan muutenkin, mutta CSWS on tärkeä, harvinainen syy tällaisten oireiden taustalla. CSWS:n tarkka ilmaantuvuus on tuntematon, osittain siksi, että sen määritelmät vaihtelevat. Ilmaantuvuudeksi on arvioitu alle yksi uusi tapaus 100 000 asukasta kohden vuodessa.

CSWS:n perimmäistä syytä ei tunneta, vaikka rakenteelliset viat, varsinkin talamuksen vauriot, ovat nousseet esiin useissa tutkimuksissa (4–7). Jopa 90 %:lle lapsista, joilla on perinataalinen talamusvaurio, voi kehittyä CSWS (7). Tautimekanismin selvittämistä auttaa myös tieto, että jotkin hoidot (steroidit, kirurgia) ovat tehokkaampia kuin toiset (8,9). Tutkimme kymmenen vuoden ajalta Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (Tyks) hoidettuja CSWS-potilastapauksia takautuvasti ja arvioimme etiologiaa, hoitomuotoja sekä tuloksia.

### Potilaat ja menetelmä

Tyksissä vuosina 2006–2016 hoidettujen, diagnoosin G40.80 saaneiden alle 17-vuotiaiden lasten sairauskertomukset tutkittiin. Kol-

menkymmenenseitsemän lapsen aineistosta jätettiin pois ne, joiden osalta kyseessä oli kirjausvirhe, diagnoosi oli asetettu CSWS-epäilyn vuoksi ilman vahvistusta tai CSWS:n diagnosikriteerit eivät täyttyneet. Jäljelle jäi 22 lapsen aineisto. Ne, joita oli diagnoosin jälkeen seurattu alle 18 kk:n ajan, jätettiin analyysin ulkopuolelle. Jäljelle jäi 17 potilasta.

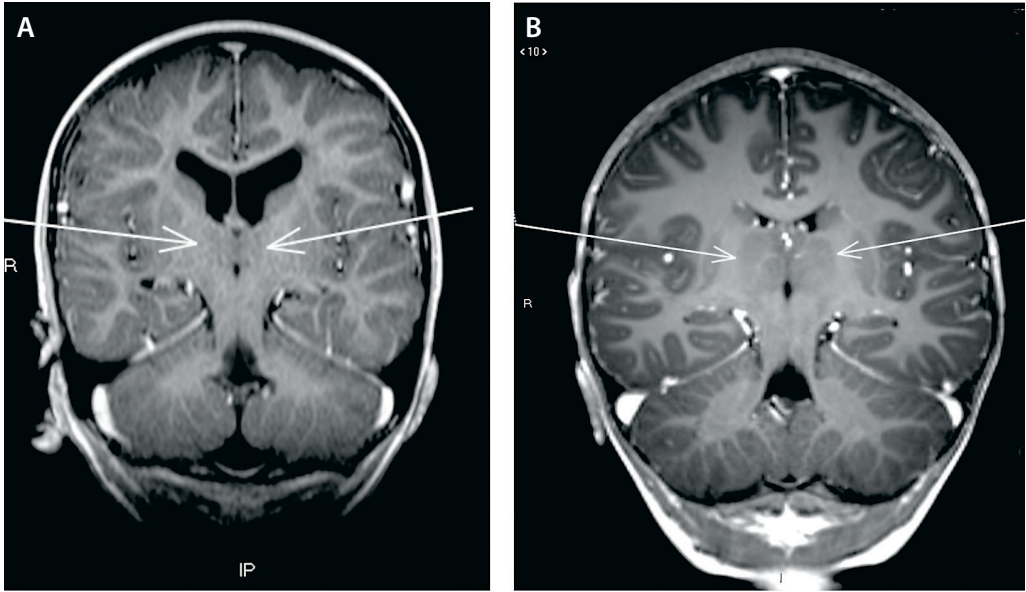
Etiologiset tutkimukset, EEG- ja magneettikuvauslöydökset, CP-vamman olemassaolo diagnosihetkellä ja käytetyt epilepsialäkkeet kartoitettiin, samoin muut annetut ja suunnitellut hoitomuodot sekä neuropsykologin tutkimustulokset kognitiivisista taidoista. Pään magneettikuvat analysoi lasten neuroradiologiaan perehtynyt radiologi.

Potilaita seurattiin keskimäärin 3,4 vuotta (vaihteluväli 1,5–9 vuotta), joiden kuluessa heille tehtiin EEG-tutkimuksia toistuvasti. Niistä arvioitiin jatkuvan sähköisen purkauksen ilmenemistä unen aikana. Jatkuvalle purkauksella tarkoitettiin tässä purkausta, joka kattaa vähintään 85 % perusunesta ja voi olla uni- tai bilateraallinen (2,10). Yli kymmenen sekunnin tautot laskettiin purkauksettomaksi ajaksi (11). Kognitiivinen suoriutuminen arvioitiin neuropsykologisesti, standardoiduilla, iänmukaisilla testeillä WPPSI I–IV, WISC-R tai WISC III–IV diagnoosin aikoihin, ja myöhemmin seuranta-aikana 2–3 vuoden välein (12–14).

### Tulokset

CSWS-oireyhtymän etiologia on heterogeeninen. Aivojen rakenteellisia vaurioita oli 17 potilaan aineistossamme kahdeksalla. Magneettikuvien perusteella löydökset olivat aivoverenkiertohäiriön kuten aivoinfarktin, aivoverenvuodon tai aivojen hapenpuutteen jälkitiloja, hemosideriiniikertymää, hydrokefalusta, aivokurkiaisien ohentumista, periventrikulaarista leukomalasiaa, porenkefaliaa ja aivoatrofiaa.

Kahdella lapsella oli raskauden tai synnytyksen aikaisen aivoverenvuodon, aivoinfarktin tai aivojen hapenpuutteen jälkitiloihin liittyvä hydrokefalus. Kahdella lapsella oli laaja polymikrogyria (aivokuoren synnynnäinen poikkeavuus), eräs migraatiohäiriön ilmenemismuoto. Tala-



**KUVA 1.** A. Bilateraalinen talamushypoplasia koronaalileikkauksessa CSWS-potilaan aivojen magneettikuvassa (nuolet). B. Terveen verrokin talamukset (nuolet).

muksen hypoplasiaa todettiin neljällä ja vaurioitumista kolmella. Näistä seitsemästä tapauksesta kaksi oli bilateraalisia, kolme oikean- ja kaksi vasemmanpuoleisia (**KUVA 1**).

Geneettisiä syitä löytyi kolmelta potilaalta: kromosomin 16 lyhyen haaran deleetio, yksi kromosomin 15 osittaisen trisomian mosaikismi ja yksi Mowat–Wilsonin oireyhtymä. 16p-deleetiopotilaan pään magneettikuvassa havaittiin hemosideroosia. Kahdeksalla muulla lapsella ei todettu magneettikuvauslöydöksiä. Aineenvaihduntasairauksia taikka vakavan infektion tai immunologisen reaktion aiheuttamia vaurioita ei tullut esiin yhtään. Kuuden lapsen osalta etiologista tekijää ei löytynyt. K uudella lapsella oli diagnoosihetkellä CP-vamma, heistä kahdella spastinen hemiplegia, kolmella ataktinen CP-vamma ja yhdellä spastinen tetraplegia.

CSWS oli kymmenellä potilaalla unilateraalinen paikallinen, kolmella bilateraalinen paikallinen ja neljällä yleistynyt (**KUVA 2**). Kolmen potilaan diagnoosi oli Landau–Kleffnerin oireyhtymä eli hankinnainen afasia. Kyse on CSWS:n alalajista, jossa lapsi menettää puheen ymmärtämisen kykynsä samalla kun epilepsia alkaa, yleensä 3–8-vuotiaana, ja syynä on

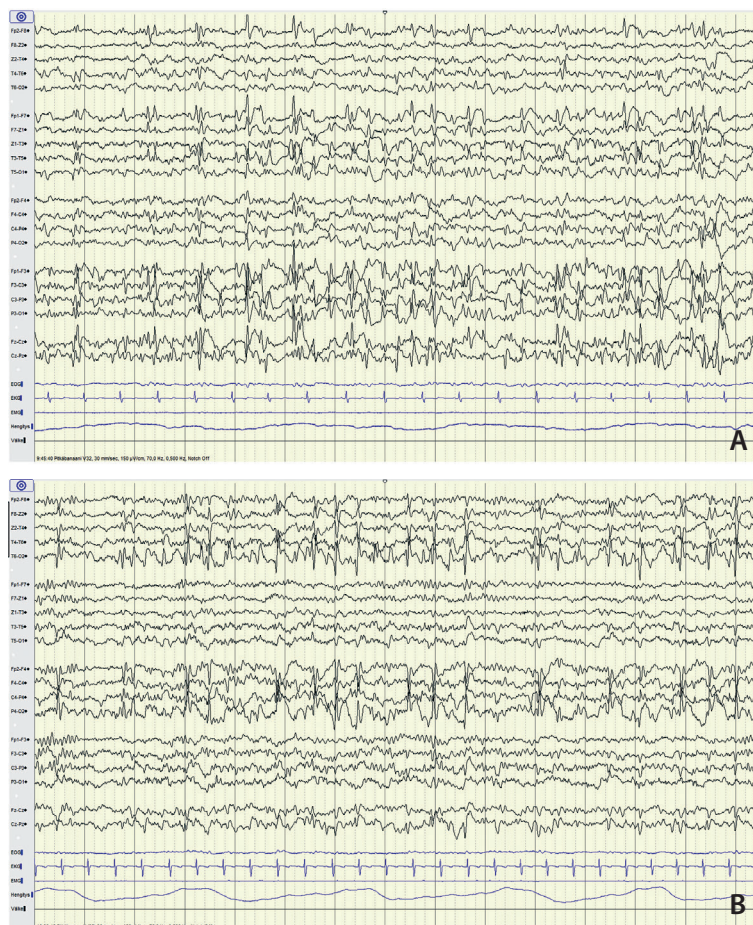
puhetta tunnistavan aivokuorialueen jatkuva unenaikainen purkaus. Kyseiset kolme potilasta tulivat tutkimuksiin vaikean kielellisen kehityksen ongelman ja epilepsia-kohtausten vuoksi.

Kymmenellä lapsella oli ennestään epilepsia: kahdella rolandinen epilepsia (lapsuusiän epilepsia, jossa esiintyy keskitemporaalisia piikkejä), viidellä muu paikallisalkuinen epilepsia ja kolmella tarkemmin määrittelemätön, yleistyvä epilepsia. Viimeksi mainituista kahdella oli taustalla kromosomipoikkeavuus ja kolmannelle vaikea aivoverenvuodon jälkitila.

Kaikilla paikallisalkuista epilepsiaa sairastavilla oli CSWS:n alkaessa lääkityksenä natriumkanavan salpaaja, tavallisimmin okskarbatsepiini tai lamotrigiini, mutta muunlaista epilepsiaa sairastavista vain yhdellä. CSWS todettiin keskimäärin 6,2 vuoden iässä (vaihteluväli 1,9–12,8 vuotta). Keskimääräinen viive ensimmäisestä epilepsia-kohtauksesta CSWS-diagnosiin oli 7,2 kuukautta.

Epilepsiaa hoidettiin epilepsialääkkeiden yhdistelmillä. Lääkitykset natriumkanavan salpaajilla lopetettiin. Natriumvalproaatti aloitettiin kaikille, ja lisälääkkeenä käytettiin klobatsaamia 15:n, sultiaamia 12:n, etosuksimidia 11:n, levetirasetamia 11:n, tsonisamidia viiden, la-

**KUVA 2.** A. Diffuusi (bilateraalinen) jatkuva unenaikainen purkaustoiminta, joka näkyy kaikissa EEG-kanavissa. B. Unilateraalinen, oikeanpuoleinen jatkuva unenaikainen purkaustoiminta.



kosamia kolmen ja topiramaattia kahden potilaan hoidossa. Yhtä lukuun ottamatta kaikille annettiin tutkimusaikana vähintään neljää eri epilepsialääkettä. Jaksoittaista glukokortikoidihoitoa suonensisäisellä metyyli prednisolonilla sai tutkimusajankohtana vain yksi potilas.

Modifioitua ketogeenistä ruokavaliota kehitettiin hoitona kuudelle lapselle, mutta vain yksi heistä sai siitä selkeästi apua. Epilepsia-kirurgiseen arvioon HUS:iin lähetettiin neljä lasta, joista yksi leikattiin (hemisfärotomia) ja yksi sai kiertäjähermon stimulaattorin.

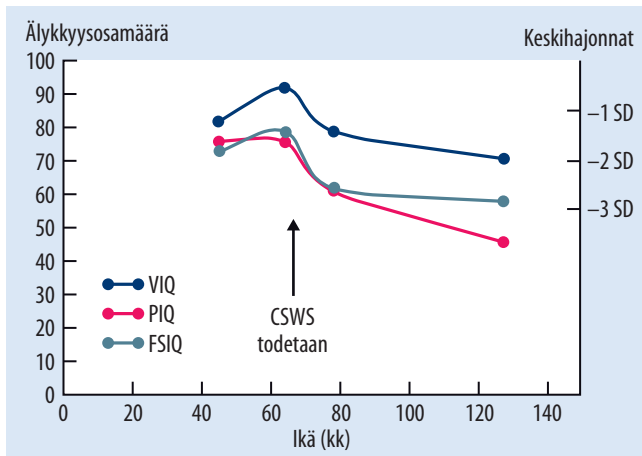
Seuranta-aika oli keskimäärin 3,4 vuotta (vaihteluväli 1,5–9 vuotta). Neuropsykologisissa testeissä todettiin kaikkien potilaiden kognitiivisen suoriutumiskyvyn heikentyneen (KUVA 3). Neljä lasta suoriutui jo ensimmäisessä tutkimuksessa erittäin heikosti. Kaikkiaan kymmenen lapsen suoriutuminen vastasi viimeisimmässä tutkimuksessa kehitysvammaisen

suoriutumista eli oli erittäin heikko, loppujen suoriutuminen oli huonontunut alkuvaiheeseen nähden. Kymmentä lasta seurattiin 16-vuotiaaksi asti, ja kaikilla paitsi yhdellä heistä EEG oli normalisoitunut, mutta kliininen oireisto, kuten kognitio, ei ollut korjaantunut. Muiden seuranta ja hoito jatkuu.

## Päätelmät

Tutkimusasetelmamme oli takautuva kohorttitutkimus ilman vertailuryhmää. Tulosten tulkintaa haittaa harvinaistaudeille tyypillinen potilasmäärän pienuus ja heterogeenisuus, mikä tosin on myös monille julkaistuille raporteille ominaista. CSWS on harvinaisepilepsia, epileptinen enkefalopatia, joka johtaa lapsen kehityksen hidastumiseen, kognitiivisen suoriutumiskyvyn heikkenemiseen ja käytösongelmiin. Sen etiologian moninaisuus on





**KUVA 3.** CSWS-potilaan, jolla on myös ataktinen CP-vamma ja näönkäytön ongelmia, kognitiivisen suoriutumiskyvyn heikkeneminen. Älykkyysosamäärätulokset kielellisen osan (VIQ) ja ei-kielellisen eli suoritusosan (PIQ) tehtävissä sekä kokonaistulos (FSIQ) neuropsykologisissa testeissä ajan myötä ja suhteessa sairastumiseen. Ero ikäryhmän keskitasoon esitetty keskihajonta-asteikolla.

hämmästyttänyt tutkijoita, kun otetaan huomioon, miten yhtenäinen oireyhtymän ilmene-mismuoto on.

Aivojen rakenteelliset poikkeavuudet olivat yleisin CSWS:n syy aineistossamme, mikä sopii aikaisempiin havaintoihin, joiden mukaan yli puolet tapauksista liittyy raskauden tai synnytyksen yhteydessä tai geneettisistä syistä syntyneisiin vaurioihin tai rakennepoikkeavuuksiin (8,11,15,16). Kahdella potilaalla oli synnynnäinen aivokuoren kehityshäiriö, polymikrogyria, joka on yleisin yksittäinen syy eräissä julkaistuissa aineistoissa (17). Ataktisen CP:n osuus CSWS-potilaidemme CP-vammoista oli suurempi kuin sen osuus CP-vammoista keskimäärin (15 %) (18).

Totesimme neljällä potilaalla joko unilateraalisen tai bilateraalisen talamuksen hypoplasian, ja vaurioitunut talamus oli kolmella. Talamusvaurioita on aiemmin todettu 14 %:lla (19). Jo kauan on tiedetty, että syntymän yhteydessä tapahtunut talamusvaurio voi johtaa myöhemmällä iällä CSWS:ään (4–6). Viitteitä talamusten roolista on saatu tutkimuksissa, joita on tehty positroniemissiotomografialla (PET) ja toiminnallisella magneettikuvauksella (15,20,21). Talamuksen ja Sylviuksen uurten reunojen (perisylyviaanisen alueen) aineenvaihdunta voi olla joko vilkastunut tai hidastunut (15,20,21).

Erityisesti oikean talamuksen hypoplasialla on yhteys CSWS:ään (19). Vastasyntyneenä todettu talamusvaurio ennakoivat tulevaa CSWS-

epilepsiaa sitä useammin, mitä atrofoituneempi talamus on (7). Talamusten koko on tutkimusten mukaan pitkäaikaisseurannassa suoraan verrannollinen kognitiiviseen suoriutumiskykyyn (7). Talamuksella on rooli unen eri vaiheiden säätelyssä, ja tuon säätelyn häiriintyminen on CSWS:ssä yksi keskeisistä ongelmista (15,20–24).

Laukaisevina tekijöinä CSWS:n puhkeamiselle olivat osassa tapauksista natriumkanavan salpaajat, joiden on raportoitu voivan altistaa etenkin aivoanomaliaa sairastavia lapsia tälle häiriölle (25,26). Syytä tähän ei vielä tiedetä, mutta on päätelty, että CSWS-ilmio selittyisi ionikanavien toimintahäiriöllä (27).

Tyksin lastenneurologian yksikön CSWS-tapausten hoito ja sen tulokset vastasivat pääosin muualta raportoituja tuloksia. Kokemuksemme CSWS:n hoidosta ketogeenisellä ruokavaliolla eivät tosin olleet yhtä hyvät kuin muualla (28). Leikkaushoidosta hyötyy tutkimusten mukaan 90 % niistä, joille se soveltuu (29–31). Konsensuslausunto suosittaa kirurgia-arviota heti, kun CSWS lapsella todetaan rakenteellinen, toispuoleinen aivovaurio (31). Tyksissä noudatetaan Käypä hoito -suositusta, jonka mukaan hoidossa edetään portaittain kliinistä vastetta seuraten (32). Steroidihoitoa kokeillaan lähes kaikille, koska tämän tutkimusajankohdan jälkeen siitä on julkaistu hyviä tutkimustuloksia, ja epilepsiakirurgian mahdollisuutta arvioidaan vaikeissa tapauksissa entistä useammin (8).

Lasten, joilla on polymikrogyria ja talamus-hypoplasiaa, riski sairastua CSWS-epilepsiaan on hyvin suuri (22). Talamuksen tilavuus on verrannollinen oppimiskehitykseen. Siksi on ehdotettu, että lapsia, joilla on talamusvaurio, tulisi seurata kahden vuoden iästä alkaen säännöllisin välein uni-EEG:llä ja neuropsykologisilla testeillä (7).

### Lopuksi

CSWS:n mahdollisuus tulisi pitää mielessä, kun lapsen oppiminen hidastuu ja käytös muuttuu hankalaksi. Useimmiten muut kuin kohtausoireet tekevät CSWS:stä erittäin kuormittavan lapsen ja hänen ympäristönsä kannalta. Mikäli

vastasyntyneellä lapsella todetaan talamusvaurio tai talamushypoplasia ja muunlaista aivojen rakenteellista poikkeavuutta, on hänen riskinsä sairastua CSWS-oireyhtymään lapsuuden aikana suurentunut (7).

Oireyhtymän perusmekanismit ovat edelleen osittain epäselvät, eikä täsmälääkkeitä ole. Hoito kohdistuu oireisiin, jotka usein jatkuvat vielä murrosiän jälkeen, vaikka EEG normalisoituakin suurella osalla potilaista. Hoidosta hyötyvät parhaiten ne potilaat, jotka osataan diagnosoida varhain ja joiden hoito seurantoi- neen on asiantuntevaa niin, että oireyhtymän harvinaisuus otetaan huomioon. ■

\* \* \*

Kiitämme psykologi Nea Isaksonia asiantuntija-avusta.

**JAANA LÄHDETIE, lastenneurologian ja perinnöllisyyslääketieteen erikoislääkäri, LKT, dosentti (eläkkeellä)**

Lastenneurologia, Turun yliopisto ja Tyks

**NETTA FORSELL, LL**

Lastenneurologia, Turun yliopisto ja Tyks

**TUIRE LÄHDESMÄKI, lastenneurologian ja lastentautien erikoislääkäri, LT, dosentti**

Lastenneurologia, lasten ja nuorten klinikka, Tyks  
Lastenneurologian kliininen opettaja, lastentautioppi,  
Turun yliopisto

**JARI O. KARHU, radiologian erikoislääkäri, LL**

Varsinais-Suomen kuvantamiskeskus, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

**MIGUEL MUÑOS-RUIZ, kliinisen neurofysiologian erikoislääkäri, LT**

Kliininen neurofysiologia, Tyks ja KSKS, Varsinais-Suomen ja Keski-Suomen sairaanhoitopiirit

**VASTUUTOIMITTAJA**

Perttu Lindsberg

**SIDONNAISUUDET**

**Jaana Lähdetie:** Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (PTC Pharma, Biogen)

**Netta Forsell:** Ei sidonnaisuuksia

**Tuire Lähdesmäki:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche, Biogen, Novartis Gene Therapies, Eisai), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Roche Biogen), luottamustoimet (Suomen Lastenneurologinen yhdistys, Suomen Lääkäriliiton Lastenneurologit -alajaos, Lasten lihastautiverkosto), hankkeet (THL:n Vaikean epilepsian koordinaatiotyöryhmä)

**Jari O. Karhu:** Ei sidonnaisuuksia

**Miguel Muñoz-Ruiz:** Ei sidonnaisuuksia

## KIRJALLISUUTTA

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ ym. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51:676-85.
2. Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children *Epilepsia* 2009;50:13-7.
3. Peltola M. Electrical status epilepticus during sleep, continuous spikes and waves during sleep. Väitöskirja. Turku: Ann Univ Turkuensis Medica-Odontologica 2014.
4. Guzzetta F, Battaglia D, Veredice C, ym. Early thalamic injury associated with epilepsy and continuous spike-wave during slow sleep. *Epilepsia* 2005;46:889-900.
5. Kersbergen KJ, de Vries LS, Leijten FSS, ym. Neonatal thalamic hemorrhage is strongly associated with electrical status epilepticus in slow wave sleep. *Epilepsia* 2013;54:733-40.
6. Sánchez Fernández I, Takeoka M, Tas E, ym. Early thalamic lesions in patients with sleep-potentiated epileptiform activity. *Neurology* 2012;7:1721-7.
7. Van Den Munckhof B, Zwart AF, Weeke LC, ym. Perinatal thalamic injury: MRI predictors of electrical status epilepticus in sleep and long-term neurodevelopment. *Neuroimage Clin* 2020;26:102227.
8. Van Den Munckhof B, van Dee V, Sagi L, ym. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: a pooled analysis of 575 cases. *Epilepsia* 2015;56:1738-46.
9. Marashly A, Koop J, Loman M, ym. Examining the utility of resective epilepsy surgery in children with electrical status epilepticus in sleep: long term clinical and electrophysiological outcomes. *Front Neurol* 2020;10:1397.
10. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, ym. Encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep or ESES syndrome including acquired aphasia. *Clinical Neurophysiol* 2000;111:94-102.
11. Liukkonen E, Kantola-Sorsa E, Paetau R, ym. Long-term outcome of 32 children with encephalopathy with status epilepticus during sleep, or ESES syndrome. *Epilepsia* 2010;51:2023-32.
12. Wechsler D. WISC-R. Wechsler intelligence scale for children - revised. New York: Psychological Corporation 1984.
13. Wechsler D. WPPSI. Wechsler preschool and primary scale of intelligence - revised. New York: Psychological Corporation 1995.
14. Wechsler D. WISC-III. Wechsler intelligence scale for children, 3rd edition. New York: Psychological Corporation 1999.
15. Agarwal R, Kumar A, Tiwari VN, ym. Thalamic abnormalities in children with continuous spike-wave during slow-wave sleep: an F-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography perspective. *Epilepsia* 2016;57:263-71.
16. Leal A, Calado E, Vieira JP, ym. Anatomical and physiological basis of continuous spike-wave in sleep syndrome after early thalamic lesions. *Epilepsy Behavior* 2018;78:243-55.
17. Ben-Zeev B, Kivity S, Pshitzki Y, ym. Congenital hydrocephalus and continuous spike wave in slow-wave sleep - a common association? *J Child Neurol* 2004;19:129-34.
18. Patel DR, Neelakantan M, Pandher K, ym. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Transl Pediatr* 2020;9:5125-35.
19. Sánchez Fernández I, Peters JM, Akhondi-Asl A, ym. Reduced thalamic volume in patients with electrical status epilepticus in sleep. *Epilepsy Res* 2017;130:74-80.
20. Maquet P, Hirsch E, Metz-Lutz MN, ym. Regional cerebral glucose metabolism in children with deterioration of one or more cognitive functions and continuous spike-and-wave discharges during sleep. *Brain* 1995;118:1497-520.
21. Siniatchkin M, Van Bogaert. Pathophysiology of encephalopathy related to continuous spike and waves during sleep: the contribution of neuroimaging. *Epileptic Disord* 2019;21:48-53.
22. Bartolini E, Falchi M, Zellini F, ym. The syndrome of polymicrogyria, thalamic hypoplasia, and epilepsy with CSWS. *Neurology* 2016;29:1250-9.
23. Japaridze N, Muthuraman M, Dierck C, ym. Neuronal networks in epileptic encephalopathies CSWS. *Epilepsia* 2016; 57:1245-55.
24. Gibbs SA, Nobili L, Halász P. Interictal epileptiform discharges in sleep and the role of the thalamus in encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep. *Epileptic Disord* 2019;21:54-61.
25. Grosso S, Balestri M, Di Bartolo RM, ym. Oxcarbazepine and atypical evolution of benign idiopathic focal epilepsy of childhood. *Eur J Neurol* 2006;13:1142-5.
26. Pavlidis E, Rubboli G, Nikanorova M, ym. Encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES) induced by oxcarbazepine in idiopathic focal epilepsy in childhood. *Functional Neurol* 2015;30:139-41.
27. Kessi M, Peng J, Yang L, ym. Genetic etiologies of the electric status epilepticus during slow wave sleep: systematic review. *BMC Genetics* 2018;19:40.
28. Nikanorova M, Miranda MJ, Atkins M, ym. Ketogenic diet in the treatment of refractory continuous spikes and waves during slow wave sleep. *Epilepsia* 2009;50:1127-31.
29. Peltola ME, Liukkonen E, Granström ML, ym. The effect of surgery in encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2011;52:602-9.
30. Wang S, Weil AG, Ibrahim GM, ym. Surgical management of pediatric patients with encephalopathy due to electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Epileptic Disord* 2020;2:39-54.
31. Jansen FE, Nikanorova M, Peltola M. Current treatment options for encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep. *Epileptic Disord* 2019; 21:76-81.
32. Epilepsiat ja kuumekeuhkuristukset (lapset ja nuoret). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Lastenneurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020 [päivitetty 27.2.2020]. [www.kaypahoito.fi/hoi50059](http://www.kaypahoito.fi/hoi50059).