

Uykuda Sürekli Diken Dalga Aktivasyonlu Epileptik
Ensefalopati (ESES)li Çocuklarda Güncel Tedaviler Sonrası
Tedavi Yanıtının
Nörokognitif Testler
Elektroensefalografi(EEG) ve
Serum Biyobelirteçleri ile Birlikte Değerlendirilmesi

Celil Yılmaz¹ , Sibgatullah Ali Orak¹ , Muzaffer Polat¹ , Aslı Kübra Atasever¹ , Çisil Çerçi
Kubur¹ , Tuğçe Özer Usta² , Fatma Taneli³ , Aybike Ecmel Cinkara³

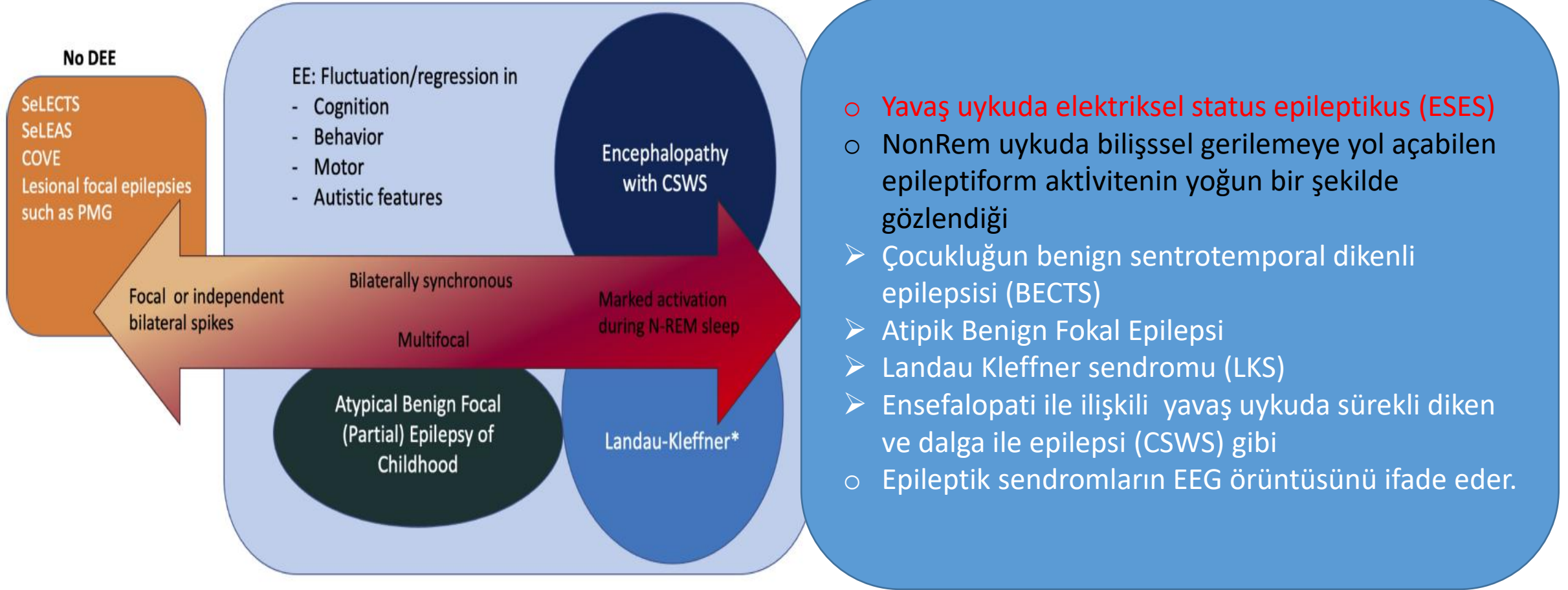
¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Ana Bilim Dalı

²Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri Ana Bilim Dalı

³Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı

ESES/ÇOCUKLUK ÇAĞI BAŞLANGIÇLI GELİŞİMSEL EPİLEPTİK ENSEFALOPATİLER(CSWS)

EE or DEE with spike-wave activation in sleep



- **AMACIMIZ;** ESES li olgularda kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrasındaki
- Klinik yanıtı
 - EEG'deki diken-dalga indeksi (**SWI**) oranını
 - Nörokognitif tesler ile **davranışsal/bilişsel durumu**
 - Serumda **glial fibriler asidik proteinin (GFAP)** karşılaştırmaktır

Materyal Metod

- Bu çalışmada Ocak 2022 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi(CBU) Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji kliniğinde hospitalize edilen ESES tanılı hastalar ile yürütüldü.
- Çalışma Manisa Celal Bayar Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 05.06.2023 tarihinde 482 numaralı karar ile onaylandı ve tüm ebeveynler yazılı bilgilendirilmiş onam verdi.
- **Katılımcılar**
- Çocuk Nöroloji ana bilim dalı tarafından takip edilen 6-12 yaşları arası çocuklar
- ESES kriterlerini karşılayan 11 tane hastamız dahil edildi.
- Aynı şekilde CBU Çocuk ve Ruh Sağlığı ve Hastalıkları ana bilim dalındaki deneyimli çocuk psikoloğu tarafından o yaşa özgün 4 farklı psikometrik testi uygulandı.

➤ **Dahil etme kriterleri;**

- Hastaların yaşı 6 ila 12 yaş arasında olması
- Non REM uykuda ≥ 85 diken dalga indeksi (SWI) içeren epileptiform aktivite olması
- Daha önce kortikosteroid tedavisi uygulanmamış olması
- Diken dalga indeksi (SWI)'yi potansiyel olarak arttırabilecek karbamazepin, okskarbazepin ve vigabatrin gibi ilaçların kullanılmamış olması

➤ **Dışlama kriterleri;**

- Hastaların 6 yaştan küçük ve 12 yaştan büyük olması
- Yapısal veya edinilmiş patolojilerin olması
- Çalışmamızın öncesinden tanımlanmış psikiyatik bozukluk olması

➤ **Elektrofizyolojik değerlendirme**

- Hastaların uyku EEG kayıtları ile nonREM uykunun I. ve II. Evreleri dahil olmak üzere en az 45 dakika çekim uygulandı.
- Tüm EEG bulgularında diken dalga indeksi (SWI) nonREM uykuda;
- SWI: (Diken-dalga kompleks sayısı/ toplam uyku süresindeki saniye sayısı) X100 (%)

➤ **Psikometrik analiz**

- Kortikosteroid tedavisi öncesi ve sonrasında nöropsikolojik değerlendirme
- ❖ Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R)
- ❖ Türkçe İfade Edici ve Alıcı Dil Testi (Tifaldi ifade/alıcı edici)
- ❖ Bender Geşalt Görsel Motor Koordinasyon Testi
- ❖ Stroop Renk-Kelime Testi (SCWT)

➤ **Biyobelirteç Değerlendirilmesi**

- GFAP düzeylerini tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalı olarak inceledik

➤ **Tedavi Modalitesi**

- Üç günlük metilprednizolon 30 mg/kg/gün
- Dört ay boyunca her 4 dört haftada bir tekrarlandı.

➤ **Tedavi bitiminden sonra**

- Klinik nöbetsizlik yanıtını
- EEG deki diken dalga indeksindeki (SWI) değişikliği
- Nörokognitif testleri
- GFAP değerlerini karşılaştırmalı olarak değerlendirdik

➤ İstatistik Analiz

- Araştırma verileri SPSS 27.0 istatistik programı
- Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler(Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak araştırılmıştır.
- Araştırmanın tanımlayıcı istatistikleri ortanca, persentil 25 ve persentil 75 kullanılarak gösterilmiştir.
- Bağımlı gruplarda sürekli değişkenler içinWilcoxon Testi veya Friedman Testi kullanılmıştır.
- İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'den küçük saptanması koşulu aranmıştır.

SONUÇLAR



- 5 hastamız
- jeneralize tonik klonik



- 6 hastamız
- Fokal nöbetler
 - Orofaringeal
 - Otomatizma

- Tedavi bitiminden sonra
 - Klinik nöbetsizlik yanıtı

- Klinik nöbetsizlik yanıtı
 - Klinik nöbetsizlik yanıtı için tedavi sonrası 12 aylık süre de;
 - ❖ 4 hastada(%36) nöbet Ø
 - ❖ 7 hastada (%64) nöbet sayı ve süresinde belirgin azalma saptandı.

SONUÇLAR

- Tedavi bitiminden sonra
 - EEG bulguları ve diken dalga indeksindeki (SWI) değişiklik

➤ Uyku EEG

- 9 hastamız (%81) bilateral
- 2 hastada (%18) unilateral



➤ EEG deki diken dalga indeksindeki(SWI) değışikliğı;

- Etkin tedavi : Diken dalga indeksindeki (SWI) $\geq$ %50 oranında düzelme
- Etkin olmayan tedavi: Diken dalga indeksinde (SWI) $<$ %50 daha az oranda düzelme

➤ Tedavi öncesi

- EEG lerde tüm hastalarda tedavi öncesi diken dalga indeksi (SWI) $\geq$ %85 iken

➤ Tedavi sonrası

- ❖ 4 (%36) hastada EEG tamamen normalleşti
- ❖ Kalan 7(%64) hastada ise diken dalga indeksi (SWI) $\geq$ %50 azalma
- ❖ Bu sonuçlar doğrultusunda diken dalga indeksinde (SWI) regresyon gözlemlendi.

SONUÇLAR

- ❖ Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R)
- ❖ Tifaldi alıcı/ifade edici dil
- ❖ Bender Geştalt Görsel Motor Koordinasyon Testi
- ❖ Stroop Renk-Kelime Testi (SCWT)

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
WIS CR SÖZEL	74,0(58,0-79,5)	72,0(62,0-90,5)	0,809
WIS CR PERFORMANS	88,0(55,5-107,5)	101,0(68,5-113,5)	0,328
WISCR TOTAL	78,0(54,0-93,5)	86,0(62,5-102,5)	0,24

- WISCR Performans IQ ve Toplam IQ puanının, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamasına rağmen tedavi sonrasında yükseldiği gözlemlendi.

- Tedavi bitiminden sonra
- Nörokognitif testlerin karşılaştırması

SONUÇLAR

- ❖ Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R)
- ❖ Tifaldi alıcı/ifade edici dil
- ❖ Bender Geşalt Görsel Motor Koordinasyon Testi
- ❖ Stroop Renk-Kelime Testi (SCWT)

- Tedavi bitiminden sonra
 - Nörokognitif testleri karşılaştırması

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
Tifaldi alıcı dil	95,0(86,5-98,5)	98,0(94,0-108,5)	0,044 ¹
Tifaldi ifade edici dil	123,0(108,5-132,0)	129,0(113,5-133,5)	0,318

- Tifaldi alıcı dil değerlerinde tedavi sonrası ilk değerlendirme puanı, tedavi öncesi puana göre daha yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,044)

SONUÇLAR

- ❖ Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R)
- ❖ Tifaldi alıcı/ifade edici dil
- ❖ Bender Geşalt Görsel Motor Koordinasyon Testi
- ❖ Stroop Renk-Kelime Testi (SCWT)

➤ Tedavi
bitiminden
sonra

○ Nörokognitif
testlerin
karşılaştırması

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
Bender Geşalt Görsel Motor Koordinasyon Testi	2,0(1,0-9,5)	1,0(,0-7,0)	0,069

- Bender Gestalt Görsel motor algılama testi değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında fark saptanmadı (p: 0.069)

SONUÇLAR

- ❖ Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-R)
- ❖ Tifaldi alıcı/ifade edici dil
- ❖ Bender Geşalt Görsel Motor Koordinasyon Testi
- ❖ **Stroop Renk-Kelime Testi (SCWT)**

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	P değeri
Stroop 1 toplam süre	28,0(21,3-36,8)	14,0(13,0-15,8)	0,008
Stroop 2 toplam süre	28,0(24,8-33,8)	18,0(16,0-20,0)	0,008
Stroop 3 toplam süre	31,0(28,3-46,5)	19,0(16,5-30,5)	0,010
Stroop 4 toplam süre	43,0(36,0-69,0)	30,0(28,3-39,3)	0,032
Stroop 5 toplam süre	55,5(40,3-73,5)	47,0(34,5-54,0)	0,417

- Tedavi bitiminden sonra
- **Nörokognitif testlerin karşılaştırması**

- Stroop1 ve Stroop2 toplam tamamlama süresi; tedavi sonrasındaki birinci ve ikinci toplam tamamlama süresi tedavi öncesine göre azalmış olup istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır(sırayla p: 0.008, p: 0.008).
- Stroop3 toplam tamamlama süresi tedavi sonrasındaki ilk testin tedavi öncesi teste göre azaldığı izlenmiş olup bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p:0.010).
- Stroop4 toplam tamamlama süresi tedavi sonrasındaki ikinci testin tedavi öncesi teste göre azaldığı izlenmiş olup bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p:0.032).
- Stroop5 toplam tamamlama süresi tedavi sonrası tesler ile tedavi öncesi teste göre anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p:0.417)

SONUÇLAR

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		
Gfap(ng/dl)	Ortalama±SS	Ortanca(Pers 25-75)	Ortalama±SS	Ortanca(Pers 25-75)	P değeri
	103,1 ± 116,3	39,3 (24-163,2)	29 ± 22,8	20,4 (15,8-38,2)	0,016

- Tedavi bitiminden sonra
 - GFAP değerleri

- Çocuklardaki tedavi sonrası serum GFAP seviyesinde tedavi öncesine göre düşme gözlemlendi. İstatistiksel olarak anlamlı bulundu(p:0016)

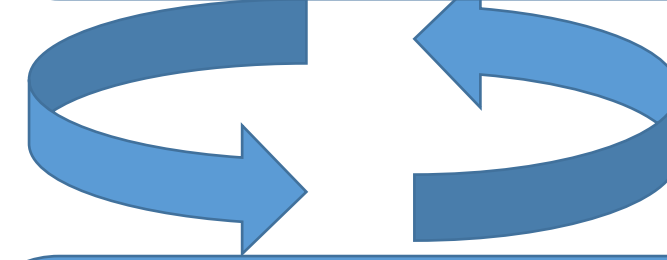
○ TARTIŞMA

- Uykuda Elektriksel Status Epileptikus (ESES)
- Yavaş Uyku Sırasında Status Epileptikus ile İlgili Ensefalopati olarak da bilinen
- Bilişsel gerileme ve epileptik anormalliklerle karakterize çoğunlukla yaşa bağlı bir epilepsi sendromudur.

- ESES’de Neden bellek ve yürütücü işlevler etkilenir ?

UYANIKLIK

- **Uyanıkken;** Presinaptik nöronlardaki uyarıların sıklık ve şiddetindeki artışlar süreklilik ve yoğunluluk içerirse nöronlar arasında sinapslar kalıcı şekilde güçlenirki ...
- **Sinaptik Potansiasyon Etkisi (GÜÇLÜ SİNAPS)**



UYKU

Sinaptik Hemostaz Etkinleşir

- Yavaş dalga aktivitesi (SWA) artar
- SWA ise; uyku sırasında sinaptik gücün azalmasına katkıda bulunur.
- ESES’ de SWA mimarisinin yerini diken dalga aktivitesi (SWI) alır.



○ TARTIŞMA

- Sarbani ve ark 2010; 14 ESES li olgunun nörobilişsel özellikleri ve tedaviye yanıtı değerlendirmiş
- ❖ On bir (%91) DEHB başta olmak üzere davranışsal bozuklukluk gösterilmiş
- ❖ On bir hasta oral steroidlerle tedavi edilmiş ve yedisinde (%63) bilişsel fonksiyonlarda iyileşme olduğu gösterilmiş.
- ❖ ESES spektrum bozukluklarındaki bilişsel ve nöropsikolojik morbiditelerin tedaviye aşırı dirençli olduğunu ve bundada ESES'deki kalış süresi >18 aydan uzun sürmesinin riski artıran önemli bir etken olduğu gösterilmiştir

- ❖ Bizim çalışmamızda hastalarımızın 9 unda (%81) ESES süresi ortalama 12 aydı. Tedavideki başarımızda önemli bir etken...

Sarbani Raha et al.

Neurocognitive and neurobehavioral disabilities in Epilepsy with Electrical Status Epilepticus in slow sleep (ESES) and related syndromes. Epilepsy & Behavior 25 (2012) 381–385

- ❖ Gençpınar ve ark. 44 ESES antiepileptik ve ACTH tedavilerini verilen gruplarda; diken dalga indeksinde ve nöbet kontrolü arasında anlamlı bir fark olmadığını görmüş.

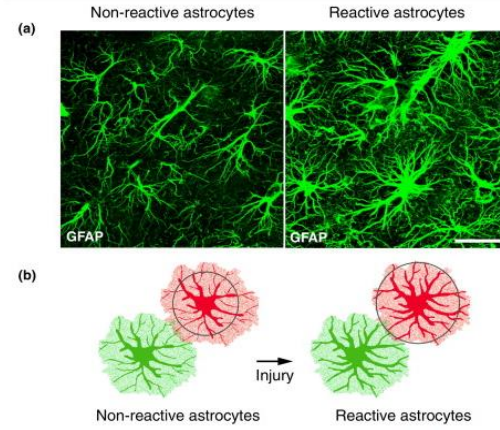
Gençpınar P,Dundar N, Tekgul H. Electrical status epilepticus in sleep (ESES)/continuous spikes and waves during slow sleep (CSWS) syndrome in children.Epilepsy & Behavior 61 (2016) 107–111

- ❖ Klobazam tedavisine kıyasla kortikosteroidlerle IQ sonuçlarında bir iyileşme olduğunu gözlenmiş ancak bilişsel toplam puanında bir fark görülmemiş.

❖ Marlen MML van den Munckhof et al. RESCUE ESES study group. Corticosteroids versus clobazam for treatment of children with epileptic encephalopathy with spike-wave activation in sleep (RESCUE ESES): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2024

○ TARTIŞMA

- Glial fibriler asidik protein (GFAP): Nöronal ve glial hasarın göstergesi olan bir nöroflament

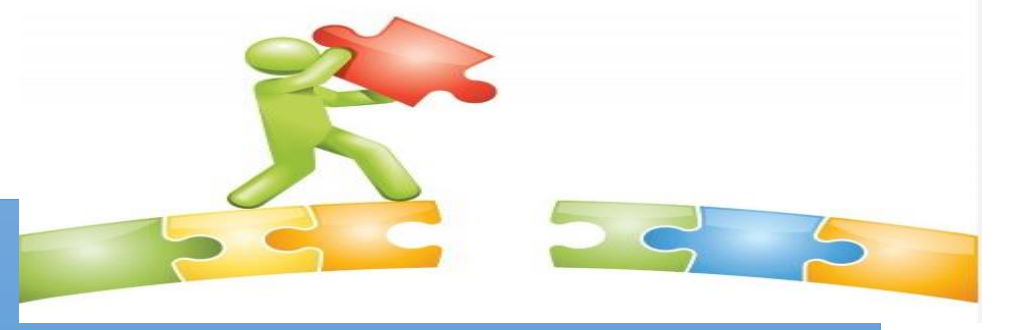


Nöronal ve glial
hasar sonrası
saptanırlar

- Epilepsi ve GFAP ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda;
 - Akut nöbet ve ilaca dirençli epilepsi ve epileptik ensefalopatili hastalarda GFAP değerinin arttığı ile ilgili bir çok çalışma bulunmaktadır.
- Steroid tedavi sonrası hastalarımızda GFAP değerinin ↓ tedaviye yanıt açısından klinik, elektrofizyolojik ve nörokognitif testlerin yanında GFAP'ın da kullanılabileceği kanısındayız.

Aksoy HU, Yılmaz C, Orak SA, Ayça S, Polat M. Evaluation of GFAP, S100B, and UCHL-1 Levels in Children With Refractory Epilepsy. J Child Neurol. 2024

Çalışmamızın Kısıtlamaları



- Çalışmanın en zayıf tarafı hasta sayısının düşüklüğüydü.
- Bu da steroid tedavisinin nöbet kontrolü ve bilişsel düzelme üzerindeki etkisi olan nöbet başlama yaşı, sıklığı, nöbet tipi ve EEG’de ki ESES paterninin süresi gibi faktörler üzerinden iddialı yorum yapmamızı engelledi.
- Diğer bir eksiğimizde steroid tedavisi kesiminden sonra ESES’li olgularda klinik ve elektrofizyolojik bulguların tekrarlamasını değerlendirememiz olmuştu.

Çalışmamızın Kazanımları

- Steroid tedavisine yanıt için serumda GFAP düzeyinin anlamlılık düzeyinde sonuçlanması ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde **gösterilen ilk parametre olması** önemli kazanım olduğu düşüncesindeyiz.

- SONUÇ;

- ESES'in gündüzleri dengeli sinaptik potansiyasyon ve uyku sırasında sinaptik küçülmeyi bozarak etkisiz bir beyin ağına yol açan sinaptik homeostaz üzerine olumsuz etkisi vardır.
- ESES'in çocukların gelişimi ve uzun vadeli işlevsel yetenekleri üzerindeki etkisi çoğunlukla olumsuzdur.
- *Bundan dolayı ;*
- EEG deki diken dalga aktivitesi SWI'si >%50 olanlar ile ESES'deki kalış süresi >18 aydan uzun sürmesi nörobilişsel komorbiditelere neden olabileceğinden değerlendirmelerle sık sık takip edilmesidir.

TEŞEKKÜRLER...

