



REVIEW  
DERLEME

# Malignant Epileptic Syndromes in Infancy

## Süt Çocukluğu Dönemi Malign Epileptik Sendromları

Hüseyin Per, Mehmet Canpolat

ABSTRACT  
ÖZET

Malignant Epileptic Syndromes in Infancy Period comprise a series of age-related generalized epilepsy syndromes: neonatal myoclonic encephalopathy and early epileptic encephalopathy in the neonatal period, migrating focal seizures in early infancy, West syndrome, severe myoclonic epilepsy and non-progressive myoclonic encephalopathies in infancy, and Lennox-Gastaut syndrome, myoclonic astatic epilepsy and continuous spike waves in slow sleep in childhood. Clinical and Electroencephalography characteristics are the major diagnostic clues. The aim of this article is to review new epilepsy syndromes, acquire a new understanding of older ones and emphasize the impact of this concept on basic research regarding aetiology and treatment.

**Key words:** Epileptic encephalopathy, myoclonic astatic epilepsy, Landau-Kleffner syndrome, Lennox-Gastaut, severe myoclonic epilepsy, West syndrome

Bebeklik dönemindeki malign epileptik sendromlar yaşa bağlı bir dizi jeneralize epilepsi sendromlarını içerir: yenidoğan döneminde neonatal miyoklonik ensefalopati ve erken epileptik ensefalopati, süt çocukluğunun malign migratuar parsiyel nöbetleri, West sendromu, ağır miyoklonik epilepsi ve non-progresif miyoklonik ensefalopati, Lennox-Gastaut sendromu, miyoklonik astatik epilepsi ve yavaş uykuda sürekli diken dalgalar. Klinik ve Elektroensefalografi özellikleri önemli tanısal ipuçlarıdır. Bu derlemede, yeni epilepsi sendromları ve eskilerden yeni bir anlayış kazanmak için etiyoloji ve tedavi ile ilgili mevcut literatür ve son gelişmeler vurgulanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Epileptik ensefalopati, miyoklonik astatik epilepsi, Landau-Kleffner sendromu, Lennox-Gastaut, şiddetli miyoklonik epilepsi, West sendromu

## Giriş

Epilepsi tekrarlayan ve kendiliğinden olan nöbetlerle karakterize kronik bir bozukluktur. Epileptik bir nöbet beyinde anormal yoğun veya senkron nöronal aktiviteye bağlı bulgu ve semptomların geçici olarak ortaya çıkmasıdır. Epileptik nöbet duysal, motor veya otonomik fenomenlerle birlikte bilinç kaybı olmadan veya bilinç kaybı ile karakterize olabilir.

Epilepsi sendromları, birlikte oluşan belirti ve bulgular kümesi olup, nöbet tipleri, Elektroensefalografi (EEG) paterni, başlama yaşı, nörolojik ve radyolojik bulgular ve prognoz yönünden tipik özellikler içeren epilepsi durumları için kullanılır. Süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan ve sendrom tanımına uyan bir çok epilepsi tanımlanmıştır. Epilepsi sendromlarının belirlenmesi ve tanımlanmasının tanı, tetkik, tedaviye karar verme ve prognoz açısından son derece önemi vardır (1-3).

Çocukluk çağı epileptik sendromları yenidoğandan başlayarak, süt çocukluğu dönemi, çocukluk dönemi ve adolesan döneminde birbirinden farklı yaşlarda, farklı kliniklerle, farklı tedavi metodları ve farklı prognozlarla seyretmektedir. Kısa süreli ve iyi prognozlu olanlar kadar ciddi sekellerle birlikte yaşam boyu süren kötü prognozlu olanları da mevcuttur (1-28).

## Süt çocukluğu döneminde ortaya çıkan malign epilepsi sendromları şöyle sıralanabilir:

- Ohtahara sendromu
- Süt çocukluğunun malign migratuar parsiyel nöbetleri
- West sendromu
- Lennox-Gastaut sendromu
- Dravet sendromu
- Doose sendromu
- Landau Kleffner sendromu
- Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji  
Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

**Submitted/Geliş Tarihi**  
22.10.2012

**Accepted/Kabul Tarihi**  
18.02.2013

**Available Online Date/  
Çevrimiçi Yayın Tarihi**  
10.10.2013

**Correspondance/Yazışma**  
Dr. Mehmet Canpolat,  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji  
Bilim Dalı, 38039  
Kayseri, Türkiye  
Phone: +90 352 207 66 00  
e.mail:  
drmetcanpolat@gmail.com

©Copyright 2013  
by Erciyes University School of  
Medicine - Available online at  
www.erciyesmedicaljournal.org  
©Telif Hakkı 2013  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Makale metnine  
www.erciyesmedicaljournal.org  
web sayfasından ulaşılabilir.

### **Süpresyon-börs tle birlikte olan erken infantil epileptik ensefalopati: Ohtahara sendromu**

Ohtahara sendromu, hayatın ilk aylarında özellikle ilk 3 ayda, sıklıkla yenidoğan döneminde, ilk 10 günde ortaya çıkan ve sık tekrarlayan tonik nöbetler ile karakterize bir epileptik ensefalopatidir (15). Ohtahara sendromu ilk kez 1976'da Ohtahara tarafından tanımlanmıştır (16). Görülme sıklığı açısından West Sendromu ile karşılaştırıldığında 1/40 ya da daha azdır ve cinsiyet farklılığı yoktur (17). Tonik spazmlar izole veya kümeler şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Spazmlar hem uyku hem de uyanıklık döneminde oluşmaktadır. Tonik kasılmalar 1-10 sn süren fleksör veya ekstansör hareketler olup günlük nöbet sayısı 10-300 arasında değişebilmektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde fokal motor nöbetler, hemikonvülsiyonlar ve asimetrik tonik nöbetler olabilmektedir. Parsiyel nöbetler spazm kümesinden önce veya takibinde olabilir. Myoklonik nöbetler çok nadir olarak görülmektedir (18-20).

En önemli interiktal EEG bulgusu hem uyku hem de uyanıklıkta ortaya çıkan süpresyon-börs tle patternidir. Her iki börs tle arasındaki süre 5-10 saniye arasında değişmekte ve süpresyon fazı ise yaklaşık 2-5 saniye sürmektedir. Süpresyon-börs tle paterni vakaların üçte ikisinde asimetrik olabilmektedir. En sık iktal EEG bulgusu ise süpresyon-börs tle paterni ile birlikte olabilen ve desenkronizasyon gösteren tonik spazmlardır.

Altta yatan neden heterojen olup hastaların birçoğunda hemimegalensefali, lisensefali, şizensefali, porensenfali, fokal kortikal displazi, Aicardi Sendromu, Oliver-Dentat displazisi, mamillar cisim agenezisi, serebral disjenezi gibi beyin anomalileri bulunmaktadır. Ohtahara sendromu tanısı almış bazı olgularda Menkes hastalığı, non ketotik hiperglisinemi, sitokrom C oksidaz eksikliği ve Leigh ensefalopatisi bildirilmiş olup bazı hastalarda da katekolaminerjik ve serotoninerjik yollarda bozukluk saptanmıştır. Postmortem incelemelerde görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan disgenetik anormalliklerin saptanması, kriptonjenik vakaların çoğunda tespit edilemeyen bir migrasyon bozukluğu veya mikrodizjenezi olabileceği düşüncesini akla getirmektedir (15-17).

Ohtahara sendromunda nöbetler genellikle tüm antiepileptiklere dirençli olup, özellikle kortikal dizplazili olgularda epilepsi cerrahisi nöbet sayısını azaltabilmekte ve psikomotor gelişimi desteklemektedir. Tedavide kullanılan valproik asit, benzodiazepinler, ACTH, kortikosteroidler ve yüksek doz pridoksal fosfata yanıt sınırlıdır (18-23). TRH ve ketojenik diyetin etkisi ise tartışmalıdır (18-23). Zonisamid ve vigabatrin ile nöbetlerin kısmen kontrol altına alınabildiğine dair yayınlar bulunmaktadır (1-15). Hastalığın prognozu kötü olup vakaların dörtte biri ilk iki yılda kaybedilmektedir. Yaşayan vakalarda nöbetlerin sıklığı giderek azalsa da ağır derecede mental ve motor yıkım meydana gelmekte olup çeşitli nörolojik bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Ohtahara sendromunun %75'i sıklıkla 3-6. aylarda West sendromuna, EEG deki burst süpresyon paterni hipsaritmeye dönüşmektedir. Olgular 2-3 yaş civarında ise yavaş diken dalga aktivitesinin belirmesiyle Lennox-Gastaut sendromuna dönüşebilmektedir. Okul çağına ulaşabilen hastaların yarısında nöbet kontrolü sağlanabilmesine rağmen, çoğunda psikomotor gerilik gözlenir (1-18, 21-29).

### **Süt çocukluğunun Malign migratuar parsiyel epilepsisi**

Süt çocukluğunun Malign migratuar parsiyel epilepsisi ilk olarak 1995 yılında Coppola ve ark. (19) tarafından tanımlanmış yaşa

özgü bir epileptik ensefalopati olup genellikle ilk 6 ayda sıklıkla 2-4 aylar arasında nöromotor gelişimi ve nöroradyolojik incelemeleri normal olan çocuklarda parsiyel nöbetlerle karakterize bir tablodur. Prevalansı bilinmemektedir. Elektro-klinik olarak tanımlanabilen ve ailevi olmayan bu tablonun etiyojisi bilinmemektedir. Fonksiyonel ve metabolik disfonksiyondan şüphelenilmektedir. Genetik çalışma yapılan olgularda sodyum, potasyum ve klor kanallarında mutasyonlar tespit edilememiştir. Altta yatan neden belirlenememekle birlikte otopsi incelemelerinde hipokampal bölgede ağır nöron kaybı saptanmıştır (18-21).

Ortalama 5 hafta süren başlangıç döneminde önceden normal olan bebekte başlangıçta seyrek gelen fokal nöbetler haftalar içinde sıklaşarak hemen hemen sürekli multifokal beliren tedaviye dirençli nöbetler halinde devam eder. Olguların çoğunda ilk nöbet bir ekstremitayı veya vücut yarısını tutan parsiyel motor nöbetler olup sıklıkla sekonder jeneralizasyon gözlenir. Bu dönemde status nadirdir. Tabloya apne, siyanoz veya renk değişikliği gibi otonomik bulgular eşlik edebilir. Nöbet sıklığının arttığı ikinci evrede uyanıklıkta ve uykuya dalış sırasında ortaya çıkan sayıları 5-30 arasında değişen nöbetler ya kümeler halinde gelir ya da süreklilik kazanmıştır. Bu dönemde çocuğun motor ve kognitif fonksiyonlarında gerileme ortaya çıkar. Nöbet sıklığının azaldığı dönemlerde bu fonksiyonlarda kısmi düzleme gözlenirse de yeni bir nöbet kümesi ile tablo tekrar gerilemektedir. Nöbetler baş ve gözlerin lateral deviasyonu göz kapaklarında jerkler, çiğneme hareketi yüzde kızarıklık, tükürük artışı, vücudun bir yarısında tonus artışı veya klonik kasılmalar, apne ve sekonder tonik-klonik jeneralizasyon ile karakterizedir. Nöbetler incelendiğinde nöbetin başlangıç yeri ve tarafı nöbetten nöbete değişmekle birlikte her iki hemisferin etkilendiği yani beyin korteksinde yaygın tutulum olduğu gözlenmiştir (1-20). On dört olguluk seride 3 olgu bir yıl içerisinde kaybedilmiş, 10 olguda mikrosefali tespit edilmiştir (19). Nöbetler 1-2 yaşından sonra kısmen azalsa da kognitif ve motor gelişimindeki ağır kayıplar devam etmektedir (19).

İnteriktal EEG incelemesinde temel aktivitede yaygın veya asimetrik olarak bir hemisferde belirgin yavaşlama izlenir. Yavaşlamanın gözlendiği hemisfer bölgesi incelemeyi değiştirerek dalgalanma gösterir. Yine multifokal dikenler de izlenmektedir. Nöbet sırasında bir beyin bölgesinden başlayıp komşu bölgeye yayılan ritmik teta aktivitesi kaydedilir. Epileptiform deşarjlar her alanda görülebilir ama temporal ve rolandik bölgelerde en belirgindir. Klinik nöbetler sık olduğunda nöbet başlangıç yeri bir bölgeden diğerine göç eden multifokal nöbetlerle karakterizedir. Bu sırada EEG'de de bir nöbet sonlanmadan diğer bir nöbet aktivitesinin başladığı gözlenmektedir. Ağır gidişli bir epilepsi formu olan bu tabloda nöbetlerin antiepileptik ilaçlara ve kortikosteroidlere dirençli olması nedeniyle prognoz kötüdür. Nöbetler neredeyse tüm antiepileptik ilaçlara dirençli olup son yıllarda potasyum bromür, levitirasetam, stiripentol ve klonazepam ile nöbetlerin kontrol altına alınabileceğine dair olgu sunumları bulunmaktadır (1-21). Karbamazepin ve vigabatrin durumu daha da kötüleştirir. Mortalite %30 civarındadır (1-15, 19, 20).

### **West sendromu**

İlk kez 1841 yılında Dr. William J West, dört aylık oğlunda infantil spazm için karakteristik olan nöbetleri tanımlamasına rağmen 110 yıl sonra Gibbs ve Gibbs tarafından 1952 yılında özel EEG bulgularıyla bildirilmiştir. Gastaut tarafından West sendromu (WS) ismi önerilmiştir (1-15, 21-24). Karakteristik EEG bulgusu hipsa-

ritmi, infantil spazm tipi nöbetler ve mental retardasyon triadı ile tanımlanan sendrom süt çocukluğu döneminin en sık karşılaşılan epileptik sendromudur. Infantil spazm insidansı 10000 canlı doğumda 3-4,5'dur. Süt çocukluğu epilepsilerinin %25'ini oluşturan WS'nun ortalama başlangıç yaşı altı ay olup, olguların %90'ı hayatın ilk bir yılında görülürken, en sık 3-7 aylar arasında görülür. On sekiz aydan sonra nadir görülmekle birlikte 4 yaşa kadar bildirilen olgular vardır. Erkek çocukları kızlardan (1,4/1) fazla etkilenmektedir. Vakaların %1-7'sinde ailede epilepsi öyküsü bulunmaktadır (6-15, 29-36).

Fleksör, ekstansör ve karışık fleksör-ekstansör olmak üzere üç tip motor spazm tanımlanmıştır. Tipik spazmlar vücudun iki tarafında tüm kas gruplarını genellikle simetrik tutan, 2-5 saniye süren fleksör/ekstansör kasılmalar şeklindedir. Fleksör spazm bebeklerin öne doğru ani eğilmesi olarak izlenir (selam tipi nöbetler). Ekstansör nöbetlerde izlenebilirse de en sık görülen nöbet şekli mikst tiptir. Kellaway ve ark. (34) çalışmalarında mikst tip nöbetler %42, fleksör nöbetler %34 ve ekstansör nöbetler %23 oranında bulunmuştur. Aynı hastada farklı nöbet biçimleri bir arada bulunabilir veya birbirini izleyerek ortaya çıkabilir. Spazmlar, çok şiddetli veya gözle görülemeyecek kadar hafif olabilmektedir. Hastalarda spazmlar birden fazla tipte ve simetrik olarak ortaya çıkabildiği gibi asimetric de olabilmektedir. Asimetric olma durumunda hastalığın semptomatik olma olasılığı yüksektir. Başlangıçta seyrek olan nöbetler kümeler halinde 20-40 spazm şeklinde görülebilir. Spazmlara birçok otonomik (yüzde ani kızarma, terleme, lakrimasyon, kalp hızı değişiklikleri), oküler (gözlerde deviasyon, pupiller dilatasyon, nistagmus) ve solunum hızı değişiklikleri, gülme, ağlama, yüzünü buruşturma eşlik edebilmektedir. Spazmlar uykunun sonunda, uyanırken veya uykuya geçmeden hemen önce aktive olurlar. Uykuda spazmlar izlenirse de, uykudan uyanma evresinde ve hemen sonrasında sıklaşmaktadır. Taktik uyarı, gürültü, beslenme, heyecan, korku, ateş, açlık ve aşırı sıcaklık nöbetleri tetikleyen başlıca faktörlerdir. West sendromunda görülen diğer nöbet tipleri tonik, tonik-klonik, atonik nöbetler, hemikonvulsiyonlar ve parsiyel nöbetlerdir (2, 6-12, 22-37).

Spazmlar başladıktan sonra psikomotor gelişim duraklar ya da geriler. Bu çocuklarda ilgisizlik, sosyal gülümsemenin ve göz temasının azalması ses çıkarma ve sese tepkinin kaybolması dikkat çekicidir. Aynı tipte tekrarlayıcı nitelikte hareketler gözlenen ya da gelişimsel duraklaması olan her süt çocuğunda WS akla getirilmelidir. Bilişsel bozulma hem epileptik nöbetler, hem de hipsaritmi ile ilişkilidir. West sendromunda mental retardasyon sıktır ve altta yatan etiyolojik faktör ile yakın ilişkilidir. Spazmlar başlamadan önce hastaların ortalama %70'inde mental retardasyon bulunur. Spazmların başlaması ile mental retardasyon oranı %90-95'e çıkar. Spazmlar başlamadan önce motor/mental gelişme geriliği olan vakalarda nöbetlerin ortaya çıkışı ile belirgin regresyon gözlenir. Spazmlar durduktan sonra motor/mental gelişmede düzelme görülebilir. Bununla birlikte bu durum değişkendir ve altta yatan etkiye ve tedaviye başlama zamanına bağlıdır (2, 3, 6-12, 22-38).

West sendromunda özgül EEG bulgusu hipsaritmidir ve olguların %99'unda görülür. Hipsaritmi, yüksek voltajlı (>200 mV) yavaş dalgalar, diken ve keskin dalgaların birbirinin içine geçmiş senkron olmayan şekilde görülmesidir. Zemin aktivitesi bozuktur. Bu dalgalar hem süre hem de lokalizasyon olarak dakikalar içinde değişiklik göstermektedir. Fokal olarak ortaya çıksalar bile birkaç saniye

içinde multifokal özellik göstermektedirler. Hipsaritmi uyanıkken saptanmaz, uykunun non-REM fazında ortaya çıkar ve REM fazında kaybolur. Hipsaritmi çoğunlukla simetrik olmakta, asimetric hatta tek taraflı görülebilmektedir. Yaşla ilgili olarak EEG bulguları değişir. Hipsaritmi en sık görülen EEG paterni olsa da, bazı hastalarda fokal veya multifokal diken ve keskin dalga, anormal hızlı ve yavaş ritimler, yaygın yavaşlama, fokal yavaşlama, paroksizmal yavaş ve hızlı börtler, yavaş diken ve dalga paternide görülebilmektedir (3, 6, 8, 22-36).

West sendromunda nöbetlerin ortaya çıkışı ve eşlik eden motor-mental gelişme geriliğinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Psikomotor gelişimi olumsuz etkileyen en önemli etmenlerden biri de tanı veya tedavideki gecikmelerdir.

Infantil spazmın patofizyolojisi bilinmemektedir. Spazm ve hipsaritmik EEG paterninin beyin sapındaki uyku siklusunu düzenleyen pontin retiküler formasyondaki monoaminerjik ve kolinerjik bölgelerdeki bir bozukluk sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (22-36). Panayitopoulos beyin adrenal aksının değişikliklerinin ve bozulmuş serotoninerjik nörotransmisyonun, NMDA reseptörlerinin yoğun aktivasyonu ve kortikal hipereksitabilitenin infantil spazmlara yol açtığını öne sürmüştür (37). Baram ve ark. (32) WS patogenezinde kortikotropin relasing hormon (CRH)'da artma kuramını ileri sürmüştür. CRH'nun konvulsiv etkisi vardır ve bu etki yavru hayvanlarda daha belirgindir. Yaşamın erken dönemlerinde beyinde oluşan hasarlanmaların stres faktörü oluşturduğunu, stresinde CRH artışına yol açtığını iddia etmiştir. İmmun sistem bozuklukları, piruvat dehidrogenaz eksikliği, pridoksin, glutamat, aspartat, gamma aminobüirik asit ve ACTH metabolizmasındaki bozukluklar diğer sorumlu tutulan mekanizmalar içinde yer almaktadır.

Uluslararası Epilepsi ile Savaşım Derneği (ILAE)'nin 1989 yılı sınıflandırmasında WS; kriptojenik ve semptomatik epilepsi grubunda sınıflandırılmıştır. Hastaların %20'si kriptojenik, %80'i ise semptomatik grupta yer almaktadır. Spazmlar başlamadan önce gelişimi normal olan, altta yatan etiyolojik bir neden bulunamayan hastalar kriptojenik infantil spazm olarak kategorize edilmektedir. Semptomatik ve kriptojenik WS'lu ayırımının pratik önemi vardır. Bu sınıflama prognozdan önceden tahmin edilmesinde fayda sağlar ve yapısal beyin hasarı olan olgularda kötü prognoz beklenir. Serebral neoplazmlar, toksinler, travma, enfeksiyonlar, hipoksi-iskemi, vasküler bozukluklar ve genetik bozukluklar semptomatik grupta yer alan hastalarda altta yatan başlıca etiyolojik nedenlerdir. Kriptojenik grupta yer alan hastalar tedaviye çok iyi yanıt vermekte ve ileri dönem prognozları çok daha iyi olmaktadır. Semptomatik grupta 200'e yakın nedenden bahsedilmektedir. Prenatal nedenler arasında tuberozskleroz, nörofibromatozis, Sturge Weber sendromu, inkontinensiya pigmenti, Aicardi sendromu, lissensefali, septo-optik displazi, soliter kortikal tuber, korpus kallozum agenezisi veya disgenezi, fokal veya yaygın kortikal displaziler, Williams sendromu, Down sendromu, Miller-Diker sendromu, Cytomegalovirüs, herpes simplex, rubella, toksoplazmozis ve sifiliz gibi enfeksiyon ajanları, fenilketonüri, hiperornitidinemi, homosistinüri, sitrüllinemi, piridoksin eksikliği, sülfid oksidaz eksikliği, biotinidaz eksikliği, respiratuar zincir kompleks I eksikliği, Sitokrom C oksidaz eksikliği gibi metabolik bozukluklar, CHARGE sendromu, PEHO sendromu, Smith-Lemli-Opitz sendromu, Freeman Sheldon sendromu gibi sendromlar sayılabilir. Perinatal Nedenler arasında hipoksik iskemik ensefalopati, intrakraniyal kanama, Postnatal nedenler ara-

sında SSS enfeksiyonları, pürülan menenjit, tüberküloz menenjit, serebral abse, ensefalit yenidoğan hipoglisemisi, kalıtsal metabolik hastalıklar sayılabilir (1-3, 5-15, 22-37).

West sendromunda nöbetler antiepileptik ilaçlara genellikle dirençlidir. Tedavide primer amaç spazmların kesilmesi ve mental geriliğin iyileşmesidir. Tedavide zorlukların en önemli nedeni etyolojideki heterojenitedir. Tedavide etkinliği kanıtlanmış en iyi ilaç ACTH'dir. ACTH'nin bir stres hormonu olan deoksikortikosteron sentezini uyarak GABA A reseptörleri üzerinden antikonvülsan etkisi olduğu düşünülmektedir. Vigabatrin ve ACTH'ın birbirlerine çok fazla üstünlükleri olmasa da, vigabatrin tuberoskleroz ve kortikal malformasyonlarda spazmları daha iyi kontrol altına almaktadır. Karşılaştırmalı çalışmalar hormonal tedaviye yanıtın daha iyi ve hızlı olduğunu, vigabatrinin ise daha iyi tolere edilebildiğini göstermiştir. Bazı merkezlerde birinci tercih olarak pulse metilprednizolon tedavisi de önerilmektedir. Na valproat ve benzodiazepinler tedavide kullanılan diğer ilaçlardır. Lamotrigin, topiramamat, zonisamid ve sultiam diğer önerilen ilaçlardır. Felbamat umut verici olmakla beraber hepatotoksite ve aplastik anemi gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bazı olgularda ketojenik diyet ve intravenöz immüno globülin tedavisi denenmiştir. Ketojenik diyet ile hastaların 2/3'ünde infantil spazmların kontrol altına alınabildiği ve diyetin yan etkilerinin adrenokortikotropinden daha az olduğu bildirilmiştir. Nöbetleri dirençli olan MRG'de fokal kortikal anormallığı olan hastalarda epileptik cerrahi diğer bir tedavi seçeneğidir. Tedavide kullanılan ilaç her ne olursa olsun yanıt bir iki hafta içinde ortaya çıkmaya başlamaktadır. Tedavi sonunda özellikle semptomatik grupta yer alan hastaların %25-33'ünde relaps ortaya çıkmaktadır. İlk ACTH kür uygulaması ardından relaps oranı %33-56 arasında değişmektedir. Relaps genellikle tedavi kesimi sonrası ilk 2 ayda izlenmektedir. Yüksek doz ACTH ve düşük doz ACTH'nın uzun süreli takiplerde etkinlik açısından aralarında fark bulunmamıştır. Entellektüel aktivite açısından düşük doz ACTH yüksek dozdan daha etkili bulunmuştur (22-37). Hayvan deneylerinde rapamisin kullanımının nöbetleri erken durdurduğu ve hastalarda kognitif fonksiyonların daha iyi olduğu gösterilmiştir (30). ACTH dirençli West sendromlu hastalarda kullanılabileceği iddia edilmektedir (1-3, 5-8, 10-15, 22-37).

Hastalığın ileri dönem prognozu etyolojiye ve erken başlanan tedaviye bağlıdır. Kriptojenik grupta olan, spazm haricinde başka nöbet tipi olmayan ve tedaviye yanıt veren grupta iyi olup, %80'ine yakınında psikomotor gelişim iyidir. Prognoz semptomatik grupta ve tedavinin geciktiği durumlarda daha belirgin olmak üzere geridir. Infantil spazmın başlangıç semptomları ile tedaviye başlama yaşı arasındaki zaman kaybı ve spazmın başlama yaşı ve prognozun iyi olması ters orantılıdır. Spazmlardan önce psikomotor gelişimin normal olmasının iyi prognoz göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Spazmların yerini başka epilepsi nöbetleri almakta ve olguların %10-50'si LGS'na dönüşmektedir. Olguların uzun süreli takiplerinde %71-81 oranlarında çeşitli düzeylerde mental gerilik bildirilmektedir. %5-10'da normal zeka düzeyleriyle birlikte tam iyileşme söz konusudur. Semptomatik grupta olupta Down sendromu, nörofibromatosis Tip 1, periventriküler lökomalazisi olan prematürler ve yenidoğan hipoglisemisi olanlarda göreceli olarak psikomotor gelişim daha iyi olabilir. Başka bir çalışmada spesifik öğrenme bozuklukları olmasına karşın %40'ında normal zeka bulguları bulunmuştur. Farklı serilerde mortalitenin %5-31 arasında olduğu tahmin edilmektedir (6, 8, 22-37).

İnfantil Spazmın ayırıcı tanısında uyku myolonusu, Sandifer sendromu, moro refleksi, benign neonatal/infantil myoklonus, infantil kolik, gastroösafagial reflü, hiperekpleksi gibi non epileptik fenomenler ve erken myoklonik ensefalopati, erken infantil epileptik ensefalopati, spazmların iki yaştan sonra başladığı olgularda myoklonik astatik epilepsi ve LGS düşünülebilir.

### Lennox-Gastaut sendromu

Lennox-Gastaut sendromu (LGS) çok sayıda nöbet tipi ile karakterize, psikomotor gelişim geriliği ile seyreden, ailenin ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyen çocukluk çağı ağır epileptik ensefalopati tablosudur. LGS değişik nöbetleri kapsayan, antiepileptiklere dirençli, orta ve ağır bilişsel bozukluk ile seyreden (1-3). LGS başlıca kısa süreli tonik veya atonik nöbetler, atipik absanslar ve daha az olarak miyoklonik ataklardan oluşan ve EEG'de yaygın, 2,5 Hz'den daha yavaş diken dalga kompleksleri ile ilişkili bir epileptik sendromdur. Multipl nöbet tipleri, anormal EEG ve mental retardasyon veya öğrenme bozuklukları LGS'in triadi olarak kabul edilmektedir (1-14).

Lennox-Gastaut sendromunun sıklığı çocukluk çağı epilepsilerinin %3-6'sı arasında rapor edilmektedir (38, 39). LGS'nin mental retardasyon çocuklarda ki prevalansı 1000'de 0,06'dır. Erkek çocukları kızlara oranla 5 kat daha fazla etkilenmektedir. Semptomlar 1-10 yaş arasında görülmekle birlikte 3-5 yaşları arasında daha fazla görülür. Olgularda 2 yaşından önce başlangıç %20'ye kadar ulaşabilir. Geç çocukluk, ergenlik ve hatta erişkin çağda bile görülen olgular bildirilmektedir (38-43).

Lennox-Gastaut sendromunun etyolojisi heterojendir. LGS olgularının %75'i semptomatik ve muhtemel semptomatik (kriptojenik) gruptandır. Perinatal asfiksi, perinatal vasküler olaylar, beyin malformasyonları, migrasyon anomalileri, kortikal displaziler, tuberoskleroz, nörofibromatosis, Sturge Weber sendromu, Down sendromu, ağır kafa travması, menenjit ve ensefalit gibi MSS enfeksiyonları, nörodejeneratif ve nörometabolik hastalıklar LGS'un etyolojisinde yer almaktadır (1-14, 38-43). İdyopatik olarak kabul edilen olgularda (%25) alıtı yatan sebep bulunamaz ve normal psikomotor gelişim vardır. LGS diğer epilepsi sendromlarını takip edebilir. Öncesinde en sık görülen sendrom West Sendromudur (%17,5-41). Aicardi LGS gelişiminden önce infantil spazm oranını %9-30 olarak bildirmiştir (23, 24, 27, 29, 37-39).

Lennox-Gastaut sendromunun en karakteristik nöbet tipi tonik nöbetlerdir. Tonik nöbetler sıklıkla non REM uykuda, daha az uyanıklıkta ortaya çıkar ve 10-60 saniye sürer. REM uykusu sırasında görülmez. Başlangıçta tonik nöbetler olmayabilir. Tonik nöbetler subtle olarak da görülebilir. Tonik nöbetlerin görülme sıklığı %17-95 arasında bildirilmektedir (1, 2, 8-10, 37-41). Beraberinde pupiller dilatasyon, taşikardi, siyanoz, fluşhing, apne gibi otonomik bulgular eşlik edebilir. Tonik nöbetler kümeler halinde gelebilir. Aksiyal spazmlar 2-4 saniye süren çok kısa süreli tonik nöbetler olup LGS'li hastaların düşmelerinin sık nedenleri arasındadır. Erken dönemde gece tonik nöbetler görülmez (8, 9, 38).

Atipik absans LGS'de ikinci sıklıkta, olguların %13-100'ünde görülen nöbet türüdür (36). Atipik absans nöbetleri 5-30 saniye sürer. Bilinç düzeyi kısmen korunmuştur. Bilinç kaybı tam olmadığından çocuğun aktivitesini daha yavaş biçimde ve tam bir şekilde olmasa da sürdürebildiği görülür. Dalma ve çevresel uyaranlara azalmış cevap ya da yapılan aktivite de duraksama şeklinde ortaya çıkar.

Atipik absans ve diğer nöbetlerin görülmesi beyin patolojisinin yaygınlaştığını gösterir. LGS'de üçüncü sıklıkta %11-28 oranında miyoklonik nöbetler görülür (38, 39). Miyoklonik nöbetler çok kısa süreli şok benzeri kasılmalar olup izole görülebildikleri gibi genellikle birkaç saniye süresince peşpeşe tekrarlayabilirler. Sıçramalar genellikle simetrik ve bilateraldir. Düşmelerin önemli sebeplerinden olan miyoklonik nöbetler bilinç durumu belirgin şekilde etkilemez. Çoğu miyoklonik nöbetlerin EEG bulgusu frontalde daha belirgin olan jeneralize çoklu diken dalgalarıdır. Atonik nöbetler LGS'li hastaların %26-56'sında gözlenmektedir. Baş sallama veya postural tonusta kısa süreli kayıp ve diz üzerine çökme şeklinde bulgu verir. Düşme nöbetleri miyoklonik astatik epilepsi de de görülebileceği için LGS için karakteristik değildir. Miyoklonik, miyoklonik-atonik ve atonik nöbetleri klinik gözlemlerle birbirinden ayırmak zordur. LGS'li hastalar da status epileptikus tablosu %54-97, non konvulsif status %50-75 oranında görülmektedir. Status tablosu sıklıkla sessiz başlar ve başlangıçta dikkati çeken hastanın yorgun, apatik ya da iritabl olmasıdır. Non konvulsif status genellikle uyanmadan sonra olup saatlerce ya da günlerce sürebilir (1-3, 6-10, 38, 39).

Mental retardasyon klasik LGS triadının üçüncü komponentidir. Mental fonksiyonlar nöbet sıklığına göre dalgalanma gösterir. LGS'li olguların %7-10'u normal kabul edilebilen sınırlarda zekaya sahiptir. Olguların %20-60'ı sendrom başladığında zaten zihinsel olarak geri durumdadır. Nöbetlerin başlamasını takiben ilk yılda hastaların nörokognitif fonksiyonları ilerleyici olarak bozulur. İdyopatik olgularda ilk nöbetin ortaya çıkmasından önce çocuğun gelişimi normal gibi görünebilir. Zihinsel gerilik oranı hastalığın başlangıcından 5 yıl sonra %75-93'e yükselir (38, 39). LGS'li çocukların hiperaktivite, ürkeklik, saldırganlık gibi psikiyatrik problemleri de vardır. Ağız, larinks ve farengeal kaslarda ki tonus değişikliğine bağlı yutkunma ve konuşma fonksiyonlarında bozukluk olabilir (1-14, 38-40).

Ayırıcı tanıda miyoklonik astatik epilepsi, Landau Kleffner, ESES, Dravet Sendromu, frontal lob nöbetleri düşünülmelidir (38).

Lennox-Gastaut sendromu çocukluk çağında tedavisi en zor ve ilaca dirençli epileptik ensefalopatilerin başında gelmektedir. Hastalar sık sık düştüğü için korunmaları önemlidir. LGS'da ilk seçenek valproat ve benzodiazepin kombinasyonudur. Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, okskarbazepin ve vigabatrin nöbetleri artırırken, etosüksimit, levetirasetam, lamotrijin, topiramet ve felbamat ile nöbetler kontrol altına alınabilmektedir. Barbitüratlar, tonik statusu tetikleyen başlıca anti-epileptik ilaçlardır (8-10, 39, 41-44). ACTH ve steroidlerin kullanımı olumlu sonuçlar vermesine rağmen yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Rufinamid LGS'li hastalarda etkili olan yeni kuşak antiepileptiklerdendir (45). Vagal sinir uyarımı ve korpus kallosotomi ile düşme atakları kontrol altına alınabilmektedir. Ketojenik diyet ve modifiye Atkins diyeti etkili olabilmektedir. Yüksek doz İVİG umut verici sonuçlar vermektedir (8-12, 38, 39, 41-44).

Lennox-Gastaut sendromlu hastaların uzun süreli takiplerinde prognozu kötüdür. Olguların %10'u 11 yaşına gelmeden ölmektedir. Hastalarda tonik status sonucunda erken mortalitenin %4-7 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hastaların %80'inden fazlası nöbet geçirmeye devam eder. Bildirilmiş remisyon oranı %0-6,7 arasındadır. LGS'nin semptomatik formları veya 3 yaşından önce başlayan formlarında prognoz daha kötüdür (1, 8-10, 38-45).

### Dravet sendromu

Dravet sendromu başlangıçta süt çocukluğunun ağır miyoklonik epilepsisi olarak adlandırılmış, daha sonra bu hastalığı tarif ettiği için Dravet sendromu teriminin kullanılması uygun görülmüştür. İlk kez 1978 yılında Dravet tarafından tarif edilmiştir (46). Kognitif kapasitenin durması ya da gerilemesi ve bazen dirençli nöbetlere ek olarak nörolojik bozuklukların ortaya çıkması nedeniyle Dravet sendromunu West Sendromu ve Lennox-Gastaut sendromu ile birlikte süt çocukluğunun epileptik ensefalopatilerinin bir üyesi kabul etmek gerekir. Prevalansı 20000 bebekte 0,5-1 olarak tahmin edilmektedir. Erkeklerin daha fazla 2/1 oranında etkilendiği bildirilmiştir (8-10).

Dravet sendromu önceden sağlıklı olan bebeklerde yaşamın ilk yılında ortalama 5. ayda (2-10.ay) sıklıkla ateşle tetiklenen başlangıçta çoğunlukla jeneralize, sıklıkla unilateral klonik veya daha az sıklıkla tonik klonik nöbetlerdir. Bu ateşli nöbetlerin süresi genellikle 15-20 dakikadan uzundur. Bebeklerin 3/4'ünden fazlasında atakların taraf seçici özellikleri bir nöbetten diğerine ve hatta aynı nöbet içerisinde değişiklik gösterebilmektedir. Aynı gün içerisinde tekrarlama eğiliminde olup sıklıkla status epileptikusa neden olmaktadır. Bazı olgularda ateşsiz nöbet ilk nöbet olabilir, ancak daha sonra ateşli nöbetler tabloya eşlik edebilmektedir. Enfeksiyon, aşı, sıcak hava veya sıcak banyo da nöbetleri tetikleyebilir (1, 2, 8, 9, 46-50). İkinci yaşta diğer nöbet tiplerine miyoklonik nöbetler eklenir ve bu nöbetler yüz, ekstremiteler veya aksiyal kaslarda jerkler halinde gelen hafif miyoklonilerden düşme ataklarına yol açan şiddetli generalize miyoklonilere kadar değişebilir. Hayatın ilk yıllarında klonik nöbetler, beş yaştan sonra miyoklonik nöbetlerle karakterize status epileptikus epizodları sık görülmekte ve bu tablolar sıklıkla araya giren ateşli enfeksiyonlar ve ilaçların düzenli olarak kullanılmaması sonucu ortaya çıkmaktadır. Dravet sendromunda görülen miyoklonik atımların önemli bir bulgusu ışığa duyarlı olması, karanlıkta ve uykuda kaybolmasıdır. Uyanmalar sırasında meydana gelme eğilimindedirler ve yavaş uykusu sırasında kaybolurlar. Nöbetler başlamadan önceki dönemde nöromotor gelişim normaldir (8-10, 49, 50). İkinci ve 3. yaştan sonra konuşma alanında daha ön planda olmak üzere entellektüel fonksiyonlarda önce duraklama sonra gerilik gözlenir. Bebekler normal yaşta bağımsız yürüyebilir ancak adımları dengesizdir. Dengesizlik giderek artar. İlk birkaç kelimeyi normal ifade etmekle birlikte hastaların konuşmayı öğrenmeleri oldukça yavaştır. Bir çoğu cümle kuramaz. Konuşma ve entellektüel alandaki bozukluk piramidal traktus ve serebellar tutulumla işaret eder. Dikkat eksikliği, hiperaktivite, davranış bozukluğu, ve öğrenme güçlükleri sorunlarına sık rastlanır. 2-6 yaş arasında mental gerilik belirgin ve ağır olmakla birlikte ilerleyen dönemlerde stabil kalır. Yapılan bir çalışmada 50 hastadan sadece ikisinin okul çağında sınırda zekâyâ sahip olduğu gösterilmiştir (48-50, 52-54).

Dravet sendromunda genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ailelerin %25-64,4'ünde epilepsi ya da nöbet hikayesi bulunmaktadır. İkizlerden monozigot çiftlerin etkilendiği ve kardeşlerde benzer semptomların olduğu gösterilmiştir. Vakaların %30-80'inde SCN1A geninde mutasyon saptanmaktadır (47-54). Bazı araştırmacılar Dravet sendromunun jeneralize epilepsi ve febril nöbetler+sendromu spektrumunun en ağır formu olduğunu öne sürmüşlerdir (8, 9, 48, 49, 54). Dravet sendromlu olguların beyin MRG incelemeleri genellikle normaldir. Hastalığın ilk aylarında nöbetlerin sıklığına rağmen interiktal EEG genellikle normaldir.

Bazı olgularda (%40 civarında) spontan yada fotik stimülasyonla tetiklenen jeneralize diken/multipl diken yavaş dalga deşarjları gözlenir. İki-3 yaş arasında EEG’de genellikle spontan olarak görülen ve uykuya dalış ile artan izole yada kısa süreli diziler halinde gelen jeneralize simetrik veya asimetrik multipl diken yavaş dalga ve diken yavaş dalga deşarjları belirlemektedir. Jeneralize deşarjlar ile birlikte sıklıkla bilateral santral bölgelerde ve vertekste senkron veya asenkron bazen bir hemisfere yayılım gösteren fokal diken ve diken dalga aktivitesi de izlenmektedir. Uyanıklıkta santral ve verteks bölgelerinde 5-6 Hz’lik ritmik teta aktivitesi bazı olgularda bildirilmektedir. Başlangıçta interiktal dönemde zemin aktivitesi normaldir. Ancak nöbetlerin sıklığı dönemde ve yaşla birlikte zemin aktivitesinde bozulma gözlenmektedir. Uykunun temel aktivitesi ve fizyolojik elemanları olguların sık nöbet geçirdiği dönemler hariç genellikle korunmuştur (49-52).

Ayrırcı tanıda febril nöbetler, benign myoklonik epilepsi, LGS, Doose Sendromu, Nöronal seroid lipofuksinosis gözönünde bulundurulmalıdır (1, 2, 8-10, 54).

Tedavide ilk yaklaşım ateş yapabilecek aşırı sıcak su ile banyo yapılmasını önlemektir. Tedavide nöbetler standart antiepileptik ilaçlara nadiren yanıt verir. Valproat ve benzodiazepinler özellikle klobazam en yararlı ilaçlardır. Stiripentol, valproat ve klobazam kombinasyonunun nöbet sıklığı ve süresini belirgin azalttığı bildirilmektedir. Status riski fazla olduğundan aileye uzayan nöbetlerde rektal diazepam uygulamasının öğretilmesi çok yararlı olur. Topiramet, zonisamid, bromür ve miyoklonik nöbeti olmayan olgularda vigabatrin alternatif ilaçlardır. Karbamazepin, fenitoin ve lamotrijinin nöbetleri artırdığı gözlenmiştir. Ketojenik diyet nöbet sıklığını %50-75 oranında azaltabilmektedir. Felbamet ve levetirasetam tedavide kullanılabilir. Son çalışmalarda vagal sinir uyarımının da faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (1, 2, 6, 8-10, 14, 50, 51).

Dravet sendromunun prognozu kötüdür. Miyokloniler 5 yaşından önce, kompleks parsiyel nöbetler 5 yaşından sonra kaybolur, fakat jeneralize veya sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler ısrarla devam edebilir. Nöropsikolojik gelişim her zaman kötüdür, sık nöbetler ve status atakları kognitif gelişimi engeller (49-54).

### **Myoklonik astatik epilepsi (Doose sendromu)**

Myoklonik-astatik epilepsi, çocukluk çağında myoklonik ve/veya astatik nöbetlerle karakterize epileptik ensefalopatidir (55, 56). İlk kez 1970 yılında Doose (57) tarafından tariflenmiştir. Nöbetler 7 ay-8 yaş arasında olup en sık 2-6 yaşları arasında başlamakta ve bazı vakalarda daha öncesinde geçirilmiş febril konvülsiyon öyküsü bulunmaktadır. Doose sendromlu olguların %24’ü ilk nöbetlerini ilk 1 yıl içerisinde geçirmektedir. Erkeklerde görülme oranı 2/1 kızlardan fazla olmasına rağmen ilk bir yılda cinsiyet farkı yoktur. Çocukluk çağı başlangıçlı epilepsilerin %1-2’si Doose sendromudur (6-10, 55, 56).

Doose sendromunda farklı nöbet tipleri vardır. Hastalığın ilk aylarında jeneralize tonik-klonik konvülsiyonlar tek nöbet tipi olup, ilerleyen aylarda hastanın sıkça düşmesine neden olan myoklonik-astatik nöbetler başlamaktadır. Myoklonik-astatik nöbetler, boyun, omuz, kollar ve bacaklarda ani, kısa süreli ve simetrik atımlar ile karakterizedir. Bir atak 2-3 saniyeden daha az sürmektedir. Bu atımlar sonrasında ortaya çıkan ani tonus kaybı hastaların sıkça düşmesine yol açan asıl faktördür. Çocukların çoğunda myoklonik-

astatik nöbetlere ek olarak jeneralize tonik-klonik, absans nöbetler ile konvulzif olmayan status epileptikus atakları görülebilmektedir. Konvulzif olmayan status epileptikus atakları, bilinç bulanıklığı, ataksi ve tonus artışı ile karakterize olup saatler hatta haftalarca sürebilmekte ve hastanın bilişsel fonksiyonlarını daha hızlı kaybetmesine neden olmaktadır (55-59).

Hastalığın başlangıcında interiktal EEG normal olup, daha sonra özellikle uykuda 3-Hz diken dalgalar ortaya çıkmaktadır. Birçok vakanın EEG’sinde 4-7-Hz arasında değişen ritmik teta aktivitesi ile birlikte göz kapama ile yok olan parietal hızlanma ve oksipital 4Hz ritimleri izlenmektedir. Fotosensivite beklenen bir bulgu değildir (6-12, 55, 56, 59).

Hastalarda şu ana kadar altta yatan gelişimsel bir beyin anomalisi veya metabolik bozukluk saptanmamış olsa da vakaların önemli bir kısmında ailede epilepsi öyküsü bulunmaktadır. Olguların önemli bir oranının (%80) aile öykülerinde febril nöbetler ve diğer epileptik nöbetler bulunmuştur. Dravet Sendromunda olduğu gibi etyolojide genetik rol güçlü bir şekilde şüphelenilmektedir (1, 2, 8-10, 54-59).

Vakaların %50-89’unda üç yıl içinde nöbetler sona erse de, yaklaşık yarısında mental yıkım ortaya çıkmaktadır. Doose ve ark. (57) %26 olguda normal kognitif fonksiyonlar bildirmiştir. Oguni ve ark. (60) % 59 normal zeka, %20 ılımlı gelişme geriliği bildirmişlerdir. Bazı hastalarda nöbetler ileri yaşlarda da devam etmekte ve bilişsel fonksiyonlar önemli ölçüde bozulmaktadır. Konvulzif olmayan status epileptikus, atipik absans, tekrarlayan jeneralize tonik-klonik konvülsiyon ve sık düşmeler kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle hiperaktivite başta olmak üzere davranış problemleri görülmektedir (55, 56, 59).

Doose sendromunun ayrırcı tanısında LGS, Dravet sendromu, Landau Kleffner sendromu ve yavaş uykuda sürekli diken dalga sendromu düşünülmelidir (8-10, 55).

Doose sendromunun tedavisi zordur. Tedavide karbamazepin, fenitoin ve vigabatrin myoklonik nöbetlerin artmasına neden olmaktadır. Valproik asit, etosüksimid ve klonazepam iyi cevap vermektedir. Miyoklonik-astatik epilepsi tedavisinde ketojenik diyet oldukça etkilidir (56). ACTH tedavisinin de etkili olduğu bildirilmiştir. Valproik asit ile lamotrijin veya topiramet’in birlikte verilmesi önemli tedavi seçenekleridir. Levetirasetam, Topiramet ve zonisamidin etkili olduğu olgularda bildirilmiştir (55-60).

### **Landau Kleffner sendromu**

Landau Kleffner sendromu (LKS) daha çok bitemporal yerleşimli EEG anomalileri, altta yatan fokal beyin lezyonları olmaksızın, epileptik ensefalopati, kognitif ve davranış sorunlarının eşlik ettiği, değişken bir süre sonra hastalığın gerilemesi veya duraksaması ile seyreden yaşa bağımlı kazanılmış çocukluk çağı afazisi olarak tanımlanmaktadır (61). İlk kez 1957 yılında Landau ve Kleffner (62) tarafından tanımlanmış olup bugüne kadar 250’nin üzerinde olgu tanımlanmıştır. Başlangıç yaşı 18 ay-13 yaş arasında olup pik yaptığı dönem 4-6 yaşlar arasıdır. Olguların 3/4’ü 7 yaşından önce başlar. Erkek kız oranı 1,5-2/1’dir. Tüm pediatrik epilepsilerin %0,2’si LKS’dur. Bu oran teşhisteki zorluklar nedeniyle düşük olarak tahmin edilmektedir. Kardeşler de etkilenebilir. LKS’nun etyolojik nedeni tam bilinmemektedir. LKS’li olguların kraniyal görüntüleme incelemelerinde yapısal bir lezyon görülmemekle birlikte fonksi-

yonel incelemelerde temporal lobda anormallikler gözlenebilir. Az sayıda hastada "SPECT" ve "PET" ile yapılmış çeşitli çalışmalar temporal lobta beyin perfüzyon ve metabolizmasındaki anormallik göstermiştir. Son yıllarda LKS'nin etyolojisinde, miyeline ve beyin endotel hücrelerine karşı IgG yapısında antikorların saptanması nedeni ile otoimmunitenin rol oynadığı düşünülmektedir (61-64).

Normal mental, motor ve dil gelişimini takiben ortaya çıkan afazi ile karakterizedir. Konuşma bozukluğu nisbeten kısa sürede meydana gelir. Sıklıkla ilk semptom bu çocukların konuşulan kelimeleri anlamamasıdır. Daha sonra artikülasyon bozukluğu gelişir ve spontan konuşma giderek azalır. Sonunda çocuklar hiç konuşamaz hale gelir. İşitsel verbal agnozi yanında telefon ve kapı çalması gibi seslere de yanıtızlık ortaya çıkar. Progresif yada iyileşme ve kötüleşme dönemleriyle seyreden dalgalı bir seyir gösterebilir. Bu çocuklar öncelikle sağır veya otistik gibi değerlendirildikleri için geç tanı almaktadır. Ayrıca kognitif ve davranış bozuklukları ön planda ise lisan problemi sıklıkla tanımlanmayabilir. LKS'de hiperaktivite ve dikkat eksikliği sık görülmekte, otizm benzeri davranış bozuklukları ortaya çıkmaktadır (1, 2, 6-12, 61-65).

Landau Kleffner sendromlu olguların hemen hepsinde EEG'de epileptiform anomaliler gözlenmekle birlikte olguların ancak %70-80'inde epilepsi nöbetleri vardır. LKS'de jeneralize, tonik-klonik, fokal motor, unilateral klonik nöbetler, atipik absans, atonik nöbetler ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetler bildirilmektedir. Uyanıklık EEG'sinde temel aktivite normaldir (61, 63-66).

Epileptik aktiviteler uyku sırasında özellikle uykunun başlangıç dönemlerinde artış gösterir. Bazı çocuklarda ESES de olduğu gibi yavaş uykunun %85'inden fazlasında sürekli bilateral diken dalga deşarjlar ortaya çıkmaktadır. Ancak ESES sendromundan farklı olarak bazı LKS'li olgularda paroksizmal deşarjlar uykunun REM döneminde de devam ettiği gösterilmiştir. Olguların %50'sinden fazlasında temporal bölgelerde %30'unda ise parietookspital bölgelerde diken, diken yavaş dalga aktivitesi izlenir. Bu aktivite sürekli olduğu gibi klinik izlem sırasında herhangi bir zaman diliminin de ortaya çıkabilir (61, 63-66).

Landau Kleffner sendromunda ayırıcı tanıda ESES, LGS, Postiktal afazi, mental retardasyon, otizm, psikiyatrik bozukluklar ve öğrenme güçlükleri düşünülmelidir (61, 64).

Epileptik afazinin tedavisi umut verici değildir. Erken teşhis ve uygun medikal tedavi ile uzun dönem sonuçları başarılı olunabilir. Sultiyam ilk seçenek olarak kullanan gruplarda az sayıda vakada mükemmel sonuçlar bildirilmiştir. LKS'nun tedavisinde valproat, etosüksimit ve benzodiazepinlerin (klonazepam veya klobazam) tek veya kombine kullanımının klinik ve EEG bulguları üzerine etkisi bilinmektedir. Levetirasetam, Felbamat, lamotrijin ve vigabatrin gibi antiepileptikler denetlenmektedir. Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital nöropsikolojik bozukluğu artırabileceği için önerilmemektedir. İVİG kullanımının faydalı olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. ACTH ve kortikosteroidlerin erken dönemde yüksek dozda başlanıldığında iyi sonuçlar alındığını bildiren yayınlar vardır. İlaça dirençli olgularda multipl subpial transeksiyon faydalı olabilmektedir (1, 8, 9, 61, 63-66).

Landau Kleffner sendromunda epilepsi nöbetlerinin prognozu iyi olmakla birlikte afazinin şiddeti ve süresi değişkendir. Nadir olarak LKS başladıktan sonra haftalar yada aylar içinde spontan remisyonla

girebilmektedir. Afazi bir çok hastada nöbetler ve EEG anomalileri sonlandıktan sonra da devam edebilir. Olguların çoğunun konuşmasının erişkin dönemi öncesi düzeldiği bildirilmektedir. Epilepsi nöbetleri yaşa bağımlı olup çoğunlukla 15 yaş civarında sonlanır. LKS'nin erken başladığı olgularda prognozun iyi olmadığı bildirilmektedir. Altı yaşından sonra başlayan ve erken dönemde konuşma terapisi alan çocuklarda prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir (61, 63-66).

### Yavaş uykuda elektriksel status epileptikus (ESES)

Çocuklarda EEG'de yavaş diken-dalga komplekslerinden oluşan yoğun ve süreklilik gösteren paroksizmal aktivitelerin varlığı ile yaşla ilişkili olan davranış bozuklukları ilk kez 1971 yılında Patry ve ark. (67) tarafından elektrografik özelliklere göre çocuklarda uyku ile aktive olan subklinik elektriksel status epileptikus olarak tarif edilmiştir. Daha sonra Tassinari ve ark. (68) tarafından yavaş uykuda elektriksel status epileptikus adıyla anılmış ve ESES'i uykuya birlikte ortaya çıkan, tüm yavaş uyku trasesinin en az %85'ini kaplayan yaygın ve sürekli 1-3 Hz diken dalgalar olarak tanımlanmışlardır. Morikawa ve ark. (69) tarafından uykuda sürekli diken dalga deşarjlar (continuous spikes and waves during slow sleep CSWS) olarak önerilmiş ve bu tanım Tassinari ve ark tarafından kabul görmüştür (69-72).

Başlangıç yaşı 2 ay ile 14 yaş arasında olmakla birlikte en sık 4-7 yaşları civarında izlenmektedir. Tüm çocukluk çağı epilepsileri içerisinde %0,5 görülmektedir (72). Hastalık başlayana kadar vakaların çoğu normal gelişim sürecine sahip olsa da yaklaşık hastaların üçte birinde nörolojik anormallik bulunmaktadır. EEG bozuklukları nöbetlerden birkaç yıl önce başlayabilir. Nadir görülen ve yaşa bağımlı olan bu sendromun erkeklerde görülme oranı (%60) kızlara göre daha yüksektir. Yaklaşık olarak olguların 1/3'ünde özgeçmişte kortikal atrofi, hidrosefali, polimikrogr, pre-perinatal vasküler hasar veya konjenital hemiparezi öyküsü vardır. Aile de febril konvulsiyon ve epilepsi öyküsü %10-15'inde yer almaktadır. Genetik orjin açısından yeterli deliller yoktur (70-74).

Olguların yaklaşık yarısında ilk nöbet uykuda ortaya çıkar ve unilateraldir. Sıklıkla hemiklonik status tablosu ile başlayabilir (74). Uykuda genellikle hemiklonik parsiyel ve jeneralize nöbetler ile uyanıklıkta atipik absans nöbetleriyle karakterize olan ESES sendromunda EEG'de tipik olarak yavaş uykuda sürekli diken dalga deşarjları görülmektedir. Tonik nöbetler asla gözlenmez. Nadiren olgularda nöbet görülmeyebilir. Olguların 2/3'ünde psikomotor gelişim başlangıç döneminde normaldir. Diğer olgularda ise özellikle dil yetilerinde gerilik gözlenmektedir. IQ'da belirgin azalma, lisan da bozulma, dikkat eksikliği, hiperkinezi, iletişim eksikliği, saldırganlık gibi davranış bozuklukları görülebilir. Kognitif fonksiyonlardaki bu bozulmanın derecesi olgudan olguya değişimle birlikte EEG'deki diken dalga deşarjlarının yerleşimi ile yakından ilgilidir. Örneğin frontal veya prefrontal bölgede lokalize olunca hiperaktivite, ajitasyon, dürtüsellik, saldırganlık olabilir. Epilepsi nöbetlerinin seyri iyi olmakla birlikte nöropsikolojik bozukluk nedeniyle prognoz değişkendir. Uyku EEG'si normale döner. Ancak bazen fokal anomalilerin bir süre daha devam ettiği gözlenmektedir. Nöbetler ergenlik döneminde sonlansa da hastalarda ciddi davranışsal ve bilişsel disfonksiyon ortaya çıkmaktadır. ESES sonlandığında tüm psikomotor performansta belirgin artış olmaksızın bazı olgularda özellikle dil ve dikkat alanında tam düzelmeye gözlenmez. ESES öncesi nöromotor gelişimi normal olan olguların ancak yarısı

normal okul programını izleyebilmektedir. Olguların ancak %10-40'ında normal dil gelişimi ve normal zeka tespit edilmiştir.

Elektriksel status epileptikusda majör EEG özelliği hasta uykuya dalar dalmaz ortaya çıkan ve tüm yavaş uyku evreleri boyunca devam eden yavaş dalga uykusu sırasında sürekli diffüz 1,5-2,5 Hz frekansındaki diken dalga boşalmalarının görülmesidir. Bu boşalmalar özellikle ilk uyku siklusu içinde yoğunudur. Başlangıçta %85 diken dalga olmasını teşhis için gerekli görünürken şimdilerde daha düşük oranlarda diken dalgalar kabul edilmektedir. Traseler daha ayrıntılı incelendiğinde yavaş uyku sırasında diffüz görünen diken dalga boşalmalarının genellikle fokal başlangıçlı oldukları ve hızla aynı hemisfer ve karşı hemisfere yayılarak sekonder bilateral senkroniyi düşündürdükleri dikkati çeker (70-74).

Ayrırcı tanıda LGS, Sentro temporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi, Landau Kleffner sendromu düşünülmelidir (72). ESES tedavisi oldukça problemlidir. Nöbet tiplerine göre valproat, etosüksimit, levetirasetam, lamotrijin ve sultiam efektif olabilir. ACTH, prednison ve yüksek doz benzodiazepinler sıklıkla kullanılmaktadır. İntravenöz İmmünglobulin ve ketojenik diet ümit verici sonuçlar göstermiştir. Fenitoin, karbamazepine ve barbitüratlar EEG anormalliklerini artırır ve kontrendikedir (1, 8, 9, 70-76).

#### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Authors' contributions:** Conceived and designed the experiments or case: HP. Performed the experiments or case: HP, MC. Analyzed the data: HP, MC. Wrote the paper: HP, MC. All authors have read and approved the final manuscript.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Hakem değerlendirmesi:** Bağımsız hakemlerce değerlendirilmiştir.

**Yazar Katkıları:** Çalışma fikrinin tasarlanması: HP. Deneylerin uygulanması: HP, MC. Verilerin analizi: HP, MC. Yazının hazırlanması: HP, MC. Tüm yazarlar yazının son halini okumuş ve onaylamıştır.

#### Kaynaklar

- Foulon M, Aeby A, Buzatu M, Christiaens F, de Borchgrave V, de Cocq C, et al. Epileptic syndromes: differential treatment in infants, children, and adolescents. *Acta Neurol Belg* 2011; 111(3): 175-82.
- Dulac O. Epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2001; 42(3): 23-6. [CrossRef]
- Shields WD. Catastrophic epilepsy in childhood. *Epilepsia* 2000; 41(2): 2-6. [CrossRef]
- Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. *Pediatr Neurol* 2012; 46(1): 24-31. [CrossRef]
- Ohtahara S, Ohtsuka Y, Oka E. Epileptic encephalopathies in early infancy. *Indian J Pediatr* 1997; 64(5): 603-12. [CrossRef]
- Korff MC, Nordli RD. Epilepsy syndromes in infancy. *Pediatr Neurol* 2006; 34(4): 253-63. [CrossRef]
- Özmen M. Süt çocukluğu döneminin epilepsi sendromları. *Güncel Pediatri* 2005; 3(1): 24-7.
- Nabbout R, Dulac O. Epileptic syndromes in infancy and childhood. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(2): 161-6. [CrossRef]
- Nordli RD. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood: Overview. In Panayiotopoulos CP, ed. *Atlas of Epilepsies*. Oxford: Springer-Verlag London Limited 2010. pp.881-3. [CrossRef]
- Okan M. Erken çocukluk çağının epileptik ensefalopatileri. *Güncel Pediatri* 2005; 3(1): 28-9.
- Ozmen M, Tatlı B, Ekici B. Yenidoğan ve süt çocukluğunun epileptik sendromları. *Türk Pediatri Arşivi* 2011; 46(3): 191-5. [CrossRef]
- Yiş U, Dirik E, Kurul S. Çocukluk çağında epileptik sendromlar. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 20(3): 183-91.
- Dulac O. Epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2001; 42(3): 23-6. [CrossRef]
- Çokar Ö, Demirbilek V. Süt Çocukluğu ve çocukluğun epileptik ensefalopatileri. *Epilepsi* 2010; 16(1): 35-40.
- Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev* 2011; 33(3): 213-20. [CrossRef]
- Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20(6): 398-407. [CrossRef]
- Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002; 24(1): 13-23. [CrossRef]
- Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E. The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: developmental aspects. *Brain Dev* 1987; 9(4): 371-6. [CrossRef]
- Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995; 36(10): 1017-24. [CrossRef]
- Coppola G. Malignant migrating partial seizures in infancy: an epilepsy syndrome of unknown etiology. *Epilepsia* 2009; 50(5): 49-51. [CrossRef]
- Ishii K, Oguni H, Hayashi K, Shirakawa S, Itoh Y, Osawa M. Clinical study of catastrophic infantile epilepsy with focal seizures. *Pediatr Neurol* 2002; 27(5): 369-77. [CrossRef]
- Appleton RE. Infantile spasms. *Arch Dis Child* 1993; 69(5): 614-8. [CrossRef]
- Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983; 24(2): 135-58. [CrossRef]
- Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; 6(4): 355-64. [CrossRef]
- Sakakihara Y. Treatment of West syndrome. *Brain Dev* 2011; 33(3): 202-6. [CrossRef]
- Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 8(4): CD001770.
- Riikonen RS. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14(1): 13-8. [CrossRef]
- Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia* 2010; 51(10): 2175-89. [CrossRef]
- Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, Suzuki M, Seki T, Ohtahara S. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: A survey of natural history. *Pediatrics* 1980; 65(1): 81-8.
- Raffo E, Coppola A, Ono T, Briggs SW, Galanopoulou AS. A pulse rapamycin therapy for infantile spasms and associated cognitive decline. *Neurobiol Dis* 2011; 43(2): 322-9. [CrossRef]
- Koo B. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 1999; 20(2): 106-10. [CrossRef]
- Baram TZ. What are the reasons for the strikingly different approaches to the use of ACTH in infants with West syndrome? *Brain Dev* 2001; 23(7): 647-8. [CrossRef]
- Sakakihara Y. Treatment of West syndrome. *Brain Dev* 2011; 33(3): 202-6. [CrossRef]



34. Kellaway P, Hrachovy RA, Frost JD Jr, Zion T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol* 1979; 6(3): 214-8. [\[CrossRef\]](#)
35. Gümüş H, Kumandaş S, Per H. Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West syndrome. *Pediatr Neurol* 2007; 37(5): 350-3. [\[CrossRef\]](#)
36. Per H, Gümüş H, Ichida K, Çağlayan O, Kumandaş S. Molybdenum cofactor deficiency: clinical features in a Turkish patient. *Brain Dev* 2007; 29(6): 365-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Korff CM, Nordli RD. West Syndrome. In Panayiotopoulos CP, ed. *Atlas of Epilepsies*. Oxford: Springer-Verlag London Limited 2010, pp.885-9. [\[CrossRef\]](#)
38. Kim A, Nordli RD. Lennox Gastaut Syndrome. In Panayiotopoulos CP, ed. *Atlas of Epilepsies*. Oxford: Springer-Verlag London Limited 2010, pp.899-904. [\[CrossRef\]](#)
39. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8(1): 82-93. [\[CrossRef\]](#)
40. Blume WT. Pathogenesis of Lennox-Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. *Epileptic Disord* 2001; 3(4): 183-96.
41. Crumrine PK. Management of seizures in Lennox-Gastaut syndrome. *Paediatr Drugs* 2011; 13(2): 107-18. [\[CrossRef\]](#)
42. Michoulas A, Farrell K. Medical management of Lennox-Gastaut syndrome. *CNS Drugs* 2010; 24(5): 363-74. [\[CrossRef\]](#)
43. Ramanathan S, Ahluwalia T, Sharma A. Lennox-Gastaut syndrome: An overview. *J Pediatr Neurosci* 2010; 5(1): 86-8. [\[CrossRef\]](#)
44. Ferrie CD, Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13(6): 493-504. [\[CrossRef\]](#)
45. Wier HA, Cerna A, So TY. Rufinamide for pediatric patients with Lennox-Gastaut Syndrome. *Pediatr Drugs* 2011; 13(2): 97-106. [\[CrossRef\]](#)
46. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8: 543-8.
47. Fountain-Capal JK, Holland KD, Gilbert DL, Hallinan BE. When should clinicians order genetic testing for Dravet syndrome? *Pediatr Neurol* 2011; 45(5): 319-23. [\[CrossRef\]](#)
48. Ben-Menachem E. Vaccination and the onset of dravet syndrome. *Epilepsy Curr* 2011; 11(4): 120-2. [\[CrossRef\]](#)
49. Catarino CB, Liu JY, Liagkouras I, Gibbons VS, Labrum RW, Ellis R, et al. Dravet syndrome as epileptic encephalopathy: evidence from long-term course and neuropathology. *Brain* 2011; 134(Pt 10): 2982-3010. [\[CrossRef\]](#)
50. Covanis A. Myoclonic Epilepsy in infancy. In Panayiotopoulos CP, ed. *Atlas of Epilepsies*. Oxford: Springer-Verlag London Limited 2010, pp.871-7. [\[CrossRef\]](#)
51. Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53(2): 16-8. [\[CrossRef\]](#)
52. Chieffo D, Battaglia D, Lettori D, Del Re M, Brogna C, Dravet C, et al. Neuropsychological development in children with Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2011; 95(1-2): 86-93. [\[CrossRef\]](#)
53. De Jonghe P. Molecular genetics of Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53(2): 7-10. [\[CrossRef\]](#)
54. Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006; 47(2): 45-8. [\[CrossRef\]](#)
55. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52(11): 988-93. [\[CrossRef\]](#)
56. Oguni H, Fukuyama Y, Imaizumi Y, Uehara T. Video-EEG analysis of drop seizures in myoclonic astatic epilepsy of early childhood (Doose syndrome). *Epilepsia* 1992; 33(5): 805-13. [\[CrossRef\]](#)
57. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1992; 6: 163-8.
58. Mulligan JE, Mandelbaum DE. Myoclonic astatic epilepsy and the role of the ketogenic diet. *Med Health R I* 2011; 94(5): 127-30.
59. Guerrini R, Aicardi J. Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (Severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20(6): 449-61. [\[CrossRef\]](#)
60. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002; 33(3): 122-32. [\[CrossRef\]](#)
61. Covanis A. Landau Kleffner Syndrome. In Panayiotopoulos CP, ed. *Atlas of Epilepsies*. Oxford: Springer-Verlag London Limited 2010, pp.905-11. [\[CrossRef\]](#)
62. Landau WM, Keffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7(8): 523-30. [\[CrossRef\]](#)
63. Stefanatos G. Changing perspectives on Landau - Kleffner syndrome. *Clin Neuropsychol* 2011; 25(6): 963-88. [\[CrossRef\]](#)
64. Duran MH, Guimarães CA, Medeiros LL, Guerreiro MM. Landau-Kleffner syndrome: long-term follow-up. *Brain Dev* 2009; 31(1): 58-63. [\[CrossRef\]](#)
65. Hughes JR. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep. *Epilepsy Behav* 2011; 20(2): 247-53. [\[CrossRef\]](#)
66. Deonna T, Roulet-Perez E. Early-onset acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome, LKS) and regressive autistic disorders with epileptic EEG abnormalities: the continuing debate. *Brain Dev* 2010; 32(9): 746-52. [\[CrossRef\]](#)
67. 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(3): 242-52. [\[CrossRef\]](#)
68. 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: 94-102. [\[CrossRef\]](#)
69. Morikawa T, Seino M, Watanabe Y, Watanabe M, Yagi K. Clinical relevance of continuous spike-waves during slow wave sleep. Manelis S, Bental E, Loeber J.N, Dreifuss F.E (Eds.). *Advances in epileptology*, Raven Press, New York, 1989, pp.359-63.
70. Liukkonen E, Kantola-Sorsa E, Paetau R, Gaily E, Peltola M, Granström ML. Long-term outcome of 32 children with encephalopathy with status epilepticus during sleep, or ESES syndrome. *Epilepsia* 2010; 51(10): 2023-32. [\[CrossRef\]](#)
71. Arts WF, Aarsen FK, Scheltens-de Boer M, Catsman-Berrepoets CE. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 2009; 50: 55-8. [\[CrossRef\]](#)
72. Zhang J, Talley G, Kornegay AL, Edwards JC. Electrical status epilepticus during sleep: a case report and review of the literature. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2010; 50(3): 211-8.
73. Peltola ME, Liukkonen E, Granström ML, Paetau R, Kantola-Sorsa E, Vailanne L, et al. The effect of surgery in encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2011; 52(3): 602-9. [\[CrossRef\]](#)
74. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia* 2009; 50(6): 1517-24. [\[CrossRef\]](#)
75. Okuyaz C, Aydin K, Gücüyener K, Serdaroğlu A. Treatment of electrical status epilepticus during slow-wave sleep with high-dose corticosteroid. *Pediatr Neurol* 2005; 32(1): 64-7. [\[CrossRef\]](#)
76. Gökyiğit A, Apak S, Calışkan A. Electrical status epilepticus lasting for 17 months without behavioural changes. *Electroencephalogr Clin Neur* 1986; 63(1): 32-4. [\[CrossRef\]](#)