

NONKONVÜLZİF STATUS EPİLEPTİKUSLU ÇOCUKLARDA SERUM NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYLERİ

Tülin HIZLI*, Hüseyin GÜLEN**, Pınar AKAN***, Meral FADİLOĞLU***, Eray DİRİK**

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı **

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı***

ÖZET

Nöron spesifik enolaz(NSE) çeşitli akut nörolojik bozukluklardan ve konvülfiz nöbetlerden sonra beyin zedelenmesini göstermekte ve serumda da ölçülebilmektedir. Bu çalışmada non-konvülfiz status epileptikus(NKSE) tablosu ile gelen dört hastanın serum-NSE(s-NSE) düzeylerine bakıldı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hasta grubunun ortalama pik s-NSE düzeyleri, kontrol grubunun değerlerine göre yüksek bulundu(24.33ng/ml'ye karşı 13.69ng/ml, $p<0.01$).

Bu bulgular çocuklarda da s-NSE düzeylerinin NKSE'ta yükselebileceğini ve beyin hasarının in vivo bir delili olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar sözcükler: Nöron spesifik enolaz, non-konvülfiz status epileptikus, çocuklar ve beyin zedelenmesi

SUMMARY

Serum neuron specific enolase(s-NSE) is a marker of brain injury after some acute neurologic insults and acute seizures of convulsive and nonconvulsive type. We report changes in serum-NSE(s-NSE) in four children who sustained nonconvulsive status epilepticus(NCSE). The mean peak s-NSE level for the patient group was elevated compared with the mean level for normal control group (24.33 ng/ml versus 13.69 ng/ml)($p<0.01$). This report supports evidence that s-NSE may increase and provides in vivo evidence of brain injury after NCSE in children.

Key words: Neuron specific enolase, nonconvulsive status epilepticus, children and brain injury.

Konvülfizyonların beyin hasarına yol açtıkları tartışmalı bir konu olmasına rağmen, status epileptikusun nöronal hasara yol açtığı hem insanlarda hem de deneysel hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (1-4). Bununla birlikte nonkonvülfiz status epileptikusun (NKSE) bu tür bir etkiye yol açtığına dair az sayıda veri vardır (1,5). Nöronal hasarı ve derecesini gösterecek şekilde hem beyin-omurilik sıvısı (BOS) hem de seruma çeşitli biyomoleküller salınmaktadır. Nöronal hasarı değerlendirebilmek için bu maddelerin beyinde, özellikle de hücre içi kompartmanda yüksek konsantrasyonda bulunmaları gereklidir (6-8).

Enolaz da beyin dokusu çözünebilir proteinlerinin %1.5'unu oluşturan glikolitik bir enzimdir ve α , β , γ şeklinde üç farklı dimerik yapıdadır (4,9). Enzimin α yapısı astrositlerde bulunurken, γ formu özellikle nöronlar ve bazı nöroektodermal hücrelerde bulunup nöron spesifik enolaz (NSE) olarak bilinmekte ve nöronal hücre metabolizmasında 2-fosfogliseratın fosfoenolpiruvat'a çevrilmesinde rol oynamaktadır (10-14). Serebrovasküler olaylar, hipoksik beyin zedelenmesi, kardiyak arreste bağlı koma ve nöronal hücre kültürlerinde hücre ölümü sonrası hücresel toksisiteyi gösteren oldukça hassas bir

belirteçdir (15-17). 1983'de Royds ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; değişik nedenlerle beyin hasarı gelişen 121 hastada NSE'nin, hasarın derecesiyle ilişkili olarak beyin tipi kreatin kinaz (KK-BT) ve aldolaz'dan daha erken ve doğru orantılı olarak serumda yükseldiği gösterilmiştir (3). NSE ayrıca nöroblastoma ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde "tümör marker"i olarak da kullanılmaktadır (10,18). Rabinowicz ve arkadaşları 1995'de iki erişkin hastada NKSE sonrası serumda NSE'nin yükseldiğini ve en azından geçici nöronal zedelenmeye yol açtığını in vivo olarak göstermişlerdi (1). Fakat NKSE'li çocuk hastalarda s-NSE değişikliklerine ilişkin veriye rastlanmamıştır. Buradaki çalışmada da NKSE'li dört çocuk hastada serum-NSE(s-NSE) değişiklikleri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

1.Olgu:

5 yaşındaki erkek hasta konuşma ve hareketin duraksaması, ağızdan salya akması ve sabit bakış yakınmalarıyla çocuk nörolojisi polikliniğine başvurmuştu. Özgeçmişinde çok sayıda atipik absans statusu olduğu ve yapılan tetkiklerinden beyin tomografisinde bilateral temporoparietal alanlarda perinatal hipoksiye sekonder olduğu düşünülen hipodens alanlar saptandığı öğrenildi. Çekilen EEG'si biyoelektrik statusla uyumlu bulundu (Şekil 1) ve s-NSE düzeylerine bakıldı.

2. Olgu:

Sağ hemiparezik 5 yaşındaki erkek hasta tekrarlayan epizodlar şeklinde sabit bakış, konuşmanın duraksaması, salya akması, solukluk

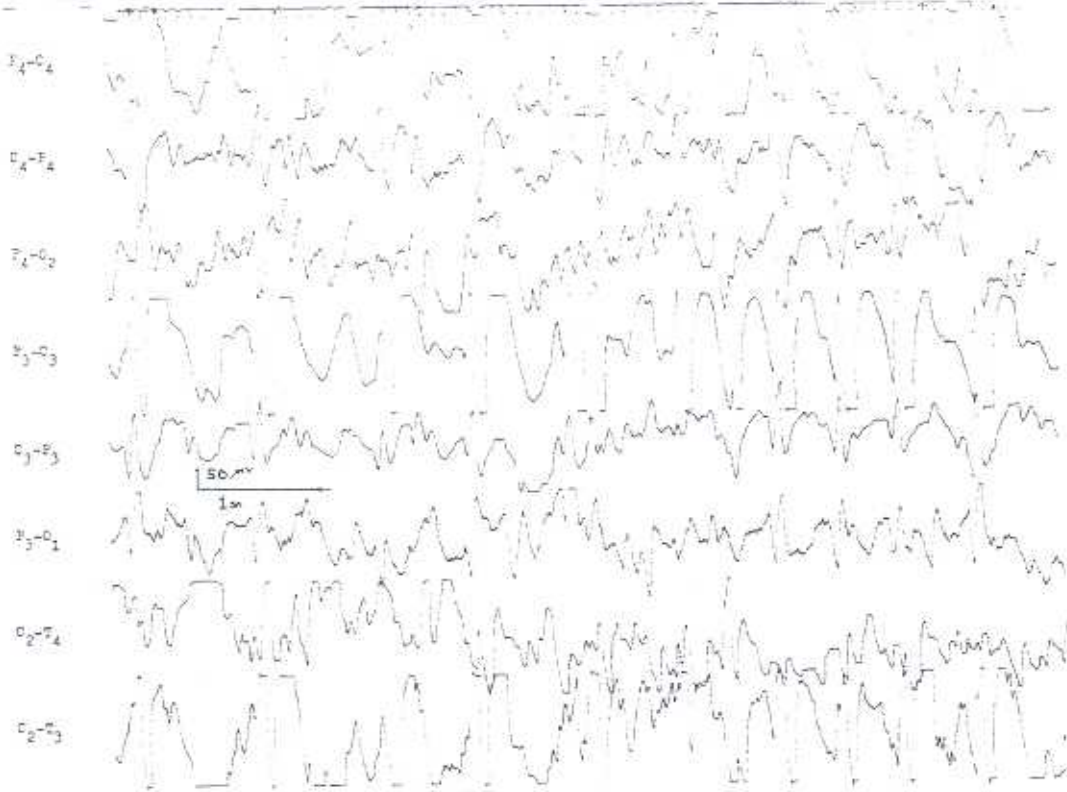
ve perioral siyanoz yakınmalarıyla polikliniğimize başvurmuştu. Son iki yıl içinde hastanın bu ataklarının çok sıklaştığı ve ataklar arasında bilincinin açılmadığı öğrenildi. Beyin tomografisinde sol frontoparietal korteks'de kronik infarkt alanları, sol ventriküllerde dilatasyon ve serebral hemiatrofi saptandı. EEG'sinde özellikle sol hemisfer bölgelerinde egemen, elektrografik olarak status epileptikusla uyumlu saniyede iki kez gelen, hipersenkron diken-çift diken yavaş dalga paterni izlendi (Şekil 2) ve s-NSE düzeylerine bakıldı.

3. Olgu:

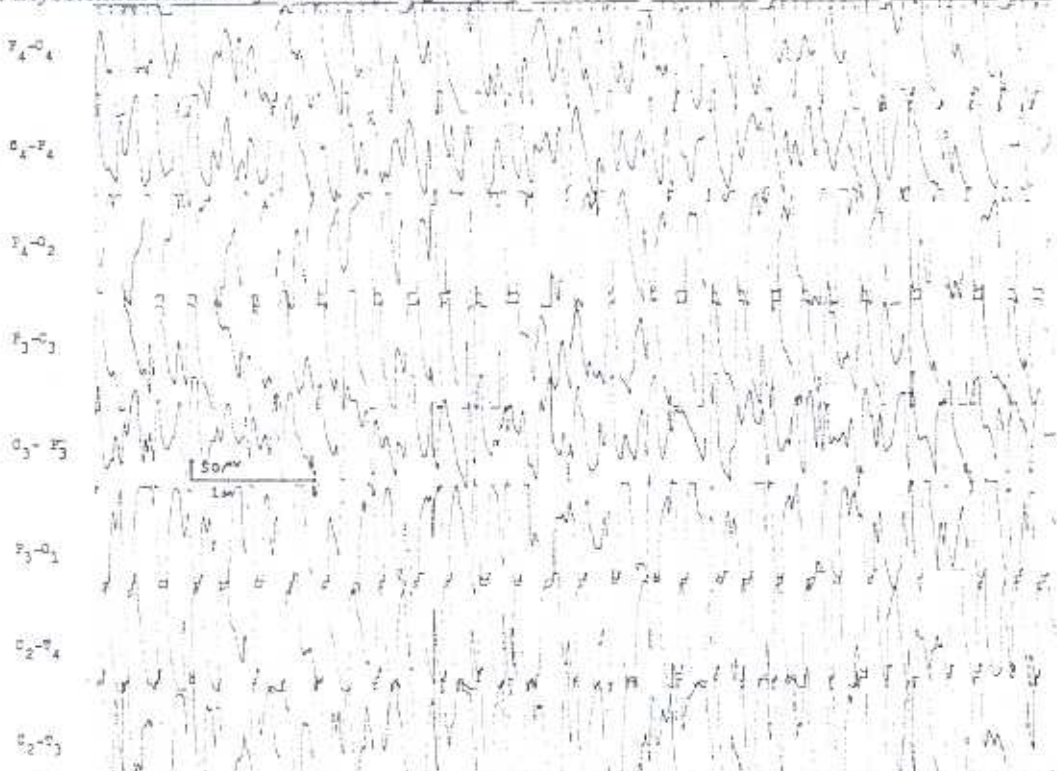
Benzer yakınmalarla başvuran 5 yaşındaki kız hastanın özgeçmişinde; 5.5 aylık iken tomografik bulguları Herpes Ensefaliti ile uyumlu intrakraniyal infeksiyon geçirdiği, sonrasında gelişen myoklonik epilepsi nedeniyle değişik kombinasyonlarda fenobarbital, valproik asit ve karbamazepin kullandığı öğrenildi. EEG'sinde sağ frontosantral bölgede daha belirgin olan 2/sn aralıklarla gelen diken yavaş dalga paterni izlendi (Şekil 3) ve s-NSE düzeylerine bakıldı.

4. Olgu:

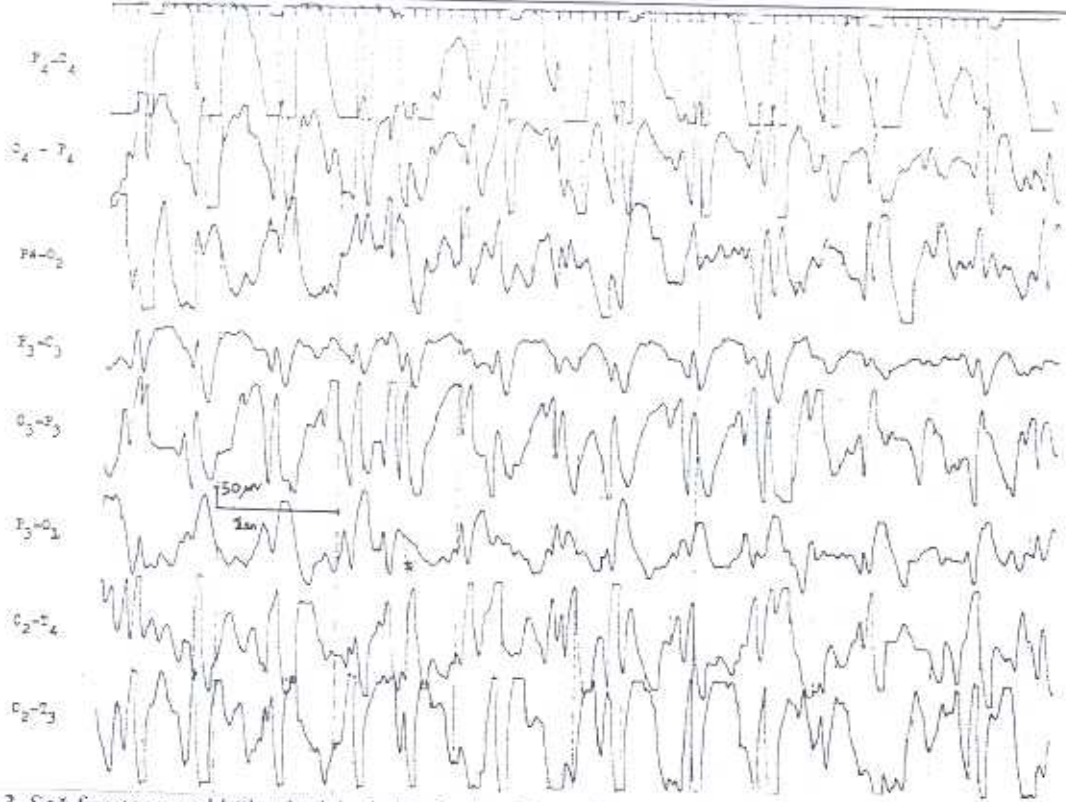
5 yaşındaki kız hasta da bir aydır süren sık düşme, konuşmanın kesilmesi, sabit bakış yakınmalarıyla başvurmuştu. Özgeçmişinde; erken çıkan yenidoğan sarılığı nedeniyle üç kez "exchange transfüzyon" uygulandığı öğrenildi. EEG'sinde biyoelektrik statusla uyumlu yaygın diken ve yavaş dalga paterni izlendi (Şekil 4) ve s-NSE düzeylerine bakıldı.



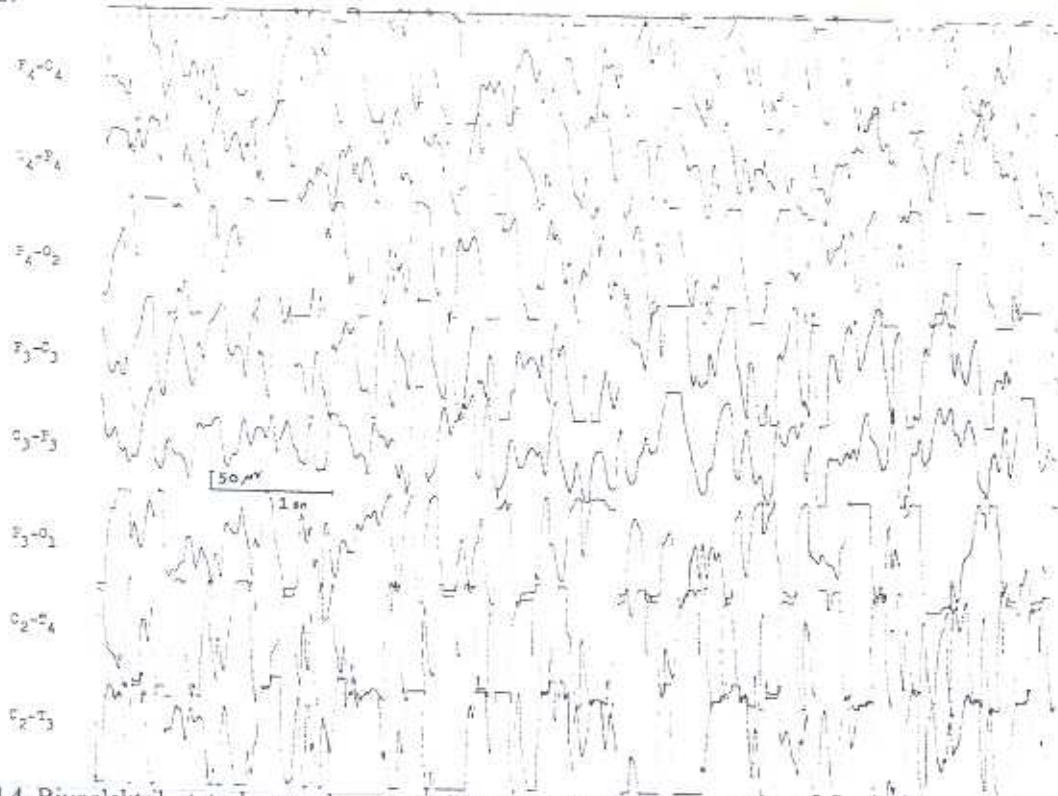
Şekil 1. Biyoelektrik statusla uyumlu EEG bulgusu.



Şekil 2. Özellikle sol hemisfer bölgelerinde egemen, elektrografik olarak status epileptikusla uyumlu saniyede iki kez gelen, hipersenkron, diken-çift diken yavaş dalga bulgusu gösteren EEG.



Şekil 3. Sağ frontosantral bölgede daha belirgin olan 2/sn aralıklarla gelen diken yavaş dalga bulgusu gösteren EEG.



Şekil 4. Biyoelektrik statusla uyumlu vavgin diken ve yavaş dalga bulgusu gösteren EEG.

Non-konvülfif status epileptikus, EEG'sinde devam eden epileptik deşarjlarla rağmen hastada konvülfif motor aktivitenin çok az olduğu ya da olmadığı ve birlikte konfüzyon, stupor gibi bilinç değişikliklerinin olduğu bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır (19).

Hastalarda EEG çekildiği dönemde sabit bakış, salya akması ve duraksama gibi bulgular yoktu ve devam eden biyoelektrik status bulguları olduğundan kan örnekleri bir kez alındı. Santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri analiz'e kadar -70°C'de saklandı. s-NSE analizi "Boehringer Mannheim" ticari kiti kullanılarak "ES-300" otoanalizöründe "enzim immünoassay" tekniğiyle yapıldı. Ortalama s-NSE düzeyi, 21 normal kontrol ile karşılaştırıldı ve belirgin şekilde yüksek bulundu (hasta grubunun ortalama s-NSE düzeyi 24,33 ±3,3 ng/ml ve kontrol grubunun 13,69±3,67 ng/ml ve p<0,01)(Tablo 1), ayrıca literatürde tanımlanmış kabul edilebilir üst düzeyden(12ng/ml)(10,16,20) de belirgin yüksekti. Hasta ve kontrol grubunun s-NSE düzeyleri "SPSS for Windows, Release 6.0" programı kullanılarak " Mann-Whitney U" testi ile karşılaştırıldı.

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri.

	s-NSE(ng/ml)
1. olgu: 5 y, K	21,13
2. olgu: 6 y, K	24,53
3. olgu: 6 y, E	23,39
4. olgu: 8 y, E	14,23
Hasta grubu s-NS(ortalama±SD ng/ml)	24,33 ±3,3
Kontrol grubu s-NSE(ortalama±SD ng/ml)	13,69±3,67

TARTIŞMA

Serebrovasküler olaylar, kafa travması ve koma sonrası ve Creutzfeld-Jacob hastalığında s-NSE düzeyleri yükselmektedir (4,5,21,22,23). Bu klinik tablolardaki s-NSE yüksekliği beyin hasarına bağlıdır (12). Konvülfif nöbetlerde s-NSE değişiklikleri hakkında rölatif olarak daha az bilgi vardır. DeGiorgio ve arkadaşları status epileptikuslu 19 hastada s-NSE düzeylerinin 24-48 saat içinde pik düzeye çıktığını göstermişlerdir (12). Nöronal hasarlanma sonrası NSE'nin seruma salınmadan önce BOS'a salındığı gösterilmiştir (12,24,25). Nöbet sonrası s-NSE yükseklikleri muhtemelen kan-beyin bariyeri permeabilitesindeki değişikliklere bağlıdır. Nöbet sonrası permeabilite artışı gösteren kuvvetli deliller vardır (12,24,25). Deneysel çalışmalarda kimyasal maddeler ve elektrik akımıyla indüklenen nöbetler süresince permeabilitenin arttığı gösterilmiştir (1). 1995 'de Rabinowicz ve arkadaşları iki erişkin hastada NKSE sonrası nöronal hasarlanmanın oluşabileceğini ve s-NSE düzeylerinin yükselebileceğini göstermişlerdi(4). Buradaki çalışmada da NKSE'li dört çocuk hastanın ortalama s-NSE düzeyleri hem 21 normal kontrol hastasının ortalama değerinden hem de daha önce literatürde belirtilmiş s-NSE'nin kabul edilebilir üst düzeyinden yüksek bulunmuştur. Wasterlain ve arkadaşları da NKSE sonrası kaybedilen üç hastanın postmortem incelemelerinde hipokampus, serebellum, serebral korteks ve piriform kortekste belirgin nöronal kayıp olduğunu göstermişlerdir (5). Buradaki

olgularda önceden bazı patolojik SSS bulguları olmasına rağmen, bulgularımız literatürdeki kileri

desteklemekte ve NKSE'nin en azından geçici nöronal hasara yol açabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Rabinowicz AL, Correale JD, Bracht KA, Smith TD, DeGiorgio CM. Neuron-specific enolase is increased after nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1995;36:475-479.
2. Siesjö B, Wieloch T. Epileptic brain damage: pathophysiology and neurochemical pathology. In: Delgado-Escueta AV, Ward A, Woodbury DM (eds). *Advances in Neurology* New York: Raven Press, 1986:813-847.
3. Royds JA, Aelwyn G, Davies Jones B, et al. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:1031-1036.
4. Rabinowicz AL, Correale JD, Boutros RB, Couldwell WT, Henderson CW, DeGiorgio CM. Neuron-specific enolase is increased after single seizures during inpatient video/EEG monitoring. *Epilepsia* 1996; 37:122-125.
5. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix LaRon, et al. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34:37-53.
6. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 1989;71:727-731.
7. Endo E, Tanaka T, Kasai H, et al. Calcium dependent affinity chromatography of S-100 and calmodulin antagonist coupled sepharose. *J Biol Chem* 1981; 256: 12485-12489.
8. Marangos P, Schmechel D, Parma A, et al. Measurement of neuron-specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem* 1979; 33: 319-329.
9. DeGiorgio CM, Tomiyasu U, Gott PS, et al. Hippocampal pyramidal cell loss in human status epilepticus. *Epilepsia* 1992 ;33:23-27.
10. Roine R, Somer H, Kaste M, Viinika L, Karonen S. Neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol* 1989;46:753-756.
11. Marangos PJ, Zomzely-Neurath C, York C. Determination and characterization of neuron-specific protein (NSP) associated enolase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;68:1309-1316.
12. DeGiorgio CM, Correale JD, Gott PS, et al. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology* 1995;45:1134-1137.
13. Marangos PJ, Zis AP, Clark RL, et al. Neuronal, non-neuronal and hybrid forms of enolase in brain: structural, immunological and functional comparisons. *Brain Res* 1978;150:117-133.
14. Schmechel D, Marangos PJ, Zis AP, et al.: Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science* 1978;199:313-315.
15. Rabinowicz AL, Correale JD, Couldwell WT,

- DeGiorgio CM. CSF neuron-specific enolase after methohexital activation during electrocorticography. *Neurology* 1994;44:1167-1169.
16. Hatfield R, McKernan R. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain Res* 1992;577:249-252.
17. Lafon-Cazal M, Bougailt I, Steinberg R, et al. Measurement of gamma enolase release, immune method for selective quantification of neurotoxicity independently from glial lysis. *Brain Res* 1992;593:63-68.
18. Carney DN, Marangos PJ, Ihde DJ, et al. Serum neuron specific enolase :a marker of disease extent and response to therapy of small cell lung cancer. *Lancet* 1982;1:583-585.
19. Trescher WH, Lesser RP. The Epilepsies. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in clinical practice, the neurological disorders*, second edition, 1996.
20. Persson L, Hardemark H, Gustafsson J, et al. S-100 protein and neuron specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18:911-918.
21. Royds JA, Timperley WR, Taylor CB. Levels of enolase and other enzymes in the cerebrospinal as indices of pathological change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;19:1140-1144.
22. Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, et al. Experimental brain ischemia: neuron specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. *J Neurochem* 1984;43:19-24.
23. Commission of Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
24. Mihaly A, Bozoky B. Immunohistochemical localization of extravasated serum albumin in the hippocampus of human subjects with partial and generalized epilepsies and epileptiform convulsions. *Acta Neuropathol(Berl)* 1984;65:25-34.
25. Saija A, Princi P, Pisani SA, et al. Blood-brain barrier dysfunctions following systemic injection of kainic acid in the rat. *Life Sci* 1992;51:467-477.