

Door: Nico Jansen (n.a.jansen@lumc.nl), humane genetica, Leiden Universitair Medisch Centrum, Roland Thijs, neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Heemstede, Arn van den Maagdenberg, Else Tolner, humane genetica en neurologie, Leiden Universitair Medisch Centrum.

Een mechanisme voor (post-)ictale apneus

Er is toenemend bewijs voor een belangrijke rol voor apneus in de pathofysiologie van *sudden unexpected death in epilepsy*. Recent preklinisch onderzoek beschrijft een potentieel mechanisme voor (post-)ictale apneus.

Patiënten met epilepsie hebben een verhoogd risico op vroegtijdig overlijden. Indien een patiënt met epilepsie plots overlijdt, er geen sprake was van trauma, verdrinking of een status epilepticus, en autopsie geen aanwijzingen geeft voor een andere doodsoorzaak, wordt dit gedefinieerd als *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP) (Lamberts et al., 2013). Gebrek aan autopsiedata belemmert het epidemiologisch onderzoek naar SUDEP. Studies tonen een wijde spreiding van de SUDEP-incidentie van 1 per 100 tot 1 per 10.000 persoonsjaren, waarbij patiënten met therapie-resistente en frequente tonisch-clonische aanvallen het hoogste risico hebben.

De pathofysiologie van SUDEP is onbekend. Video-EEG-registraties van patiënten met epilepsie ten tijde van het moment van overlijden zijn spaarzaam. In een groot deel van deze registraties trad overlijden op direct na een tonisch-clonische aanval, met post-ictale apneu voorafgaande aan asystole (Ryvlin et al., 2013). Daarmee is er toenemend aandacht voor de rol van respiratoire dysfunctie tijdens en na een epileptische aanval in het onderzoek naar SUDEP.

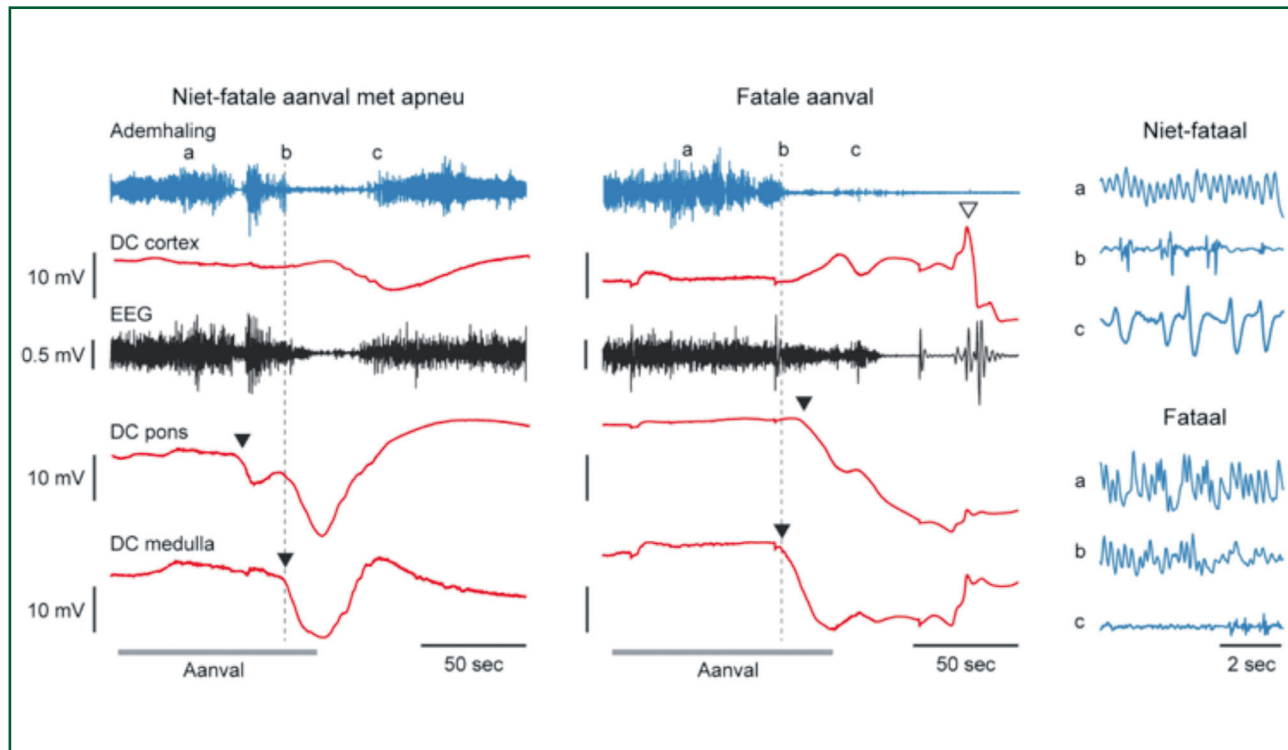
Een mechanisme voor (post-)ictale apneus

Apneus treden regelmatig op bij epileptische aanvallen, waardoor de vraag rijst waarom apneus incidenteel fataal kunnen zijn. SUDEP is waarschijnlijk multifactorieel (Devinsky et al., 2016): patiënten worden na SUDEP vaak in buikligging gevonden, wat in combinatie met een verminderd bewustzijn en een verminderde chemosensitiviteit (dat wil zeggen een verminderde respiratoire respons bij hypercapnie (Sainju et al., 2019)), mogelijk kan leiden tot apneu. Daarnaast kan spreiding van epileptische activiteit naar de amygdala en de ventrale hippocampus aanleiding geven tot een (kortstondige) apneu, hoewel dit waarschijnlijk op zichzelf geen fatale apneu zal veroorzaken. Vanuit recente bevindingen uit preklinisch onderzoek komen andere potentiële mechanismen naar voren. Veel van het onderzoek richt zich op de hersenstam. Zo is er

bewijs voor verminderde functie van serotonerge neuronen in de raphekernen, gelegen in de middenhersenen en medulla oblongata, ten tijde van een epileptische aanval. Dit kan een nadelige invloed op de ademhaling hebben, aangezien serotonine een stimulerend effect heeft op de respiratoire *pacemaker* in de hersenstam.

Spreidende depolarisatie in de hersenstam

Directe effecten van epilepsie-gerelateerde hyperexciteerbaarheid op de hersenstam zijn ook onderzocht in transgene muismodellen van monogenetische vormen van epilepsie veroorzaakt door mutaties in het *Scn1a*- of het *Kcna1*-gen (Aiba & Noebels, 2015). Na een corticaal geïnduceerde aanval trad ten tijde van cardiorespiratoir falen een daling op van de DC-potentiaal (een langzame potentiaal, weggefilterd tijdens conventioneel EEG) in de hersenstam. Hoewel niet eenduidig bleek of dit een oorzaak of een gevolg van cardiorespiratoir falen was, toonden vervollexperimenten een verlaagde drempel voor spreidende depolarisatie (SD) in de hersenstam aan. SD, in eerdere onderzoeken uitvoerig bestudeerd in de cortex als verklaring voor de migraine aura, gaat vooraf aan langdurige suppressie van neuronale activiteit. Deze SD-geïnduceerde suppressie van neuronale activiteit zou desastreuze gevolgen kunnen hebben, indien cardiorespiratoire centra in de hersenstam betrokken zouden zijn. Recent bestudeerden wij muizen met een mutatie in het *Ca_v1a*-gen om het optreden van hersenstam SD al dan niet te bevestigen (Loonen et al., 2019). De betreffende S218L aminozuurmutatie (een serine is vervangen door een leucine op positie 218) resulteert in een toegenomen functie van voltage-afhankelijke Ca²⁺-kanalen. Patiënten met de S218L-mutatie hebben hemiplegische migraine en (gegeneraliseerde) epileptische aanvallen. De mutatie leidt in homozygote muizen tot vroegtijdige sterfte, onmiddellijk voorafgegaan door een epileptische aanval. Het onvoorspelbaar en spontaan optreden van de fatale aanval, voorafgegaan door incidentele niet-fatale aanvallen, maakt dat dit model potentieel relevant is voor onder-



Figuur 1 Voorbeeld van een niet-fatale en fatale aanval in een *Cacna1a*S218L muis. SD is aangeduid met gesloten pijlpunten, te herkennen aan een verschuiving van DC-potentiaal op twee locaties (pons en medulla) in de hersenstam. Ten tijde van SD in de medulla (nabij het pre-Bötzinger complex) neemt de amplitude van het ademhalingssignaal abrupt af, welke niet meer herstelt na de fatale aanval (zie details a, b en c; rechter panels). Later treedt suppressie op van het EEG-signaal, waarop na de fatale aanval tevens een corticale terminale depolarisatie volgt (open pijlpunt).

zoek naar SUDEP. Middels MRI experimenten werd aangetoond dat SD in de hersenstam optrad gedurende fatale aanvallen in *Cacna1a*S218L muizen. Recente, chronische metingen in de hersenstam nabij de respiratoire *pacemaker* (het pre-Bötzinger complex), gecombineerd met EEG, ECG en ademhalingsmetingen, bevestigen dat SD dit gebied infiltreert gedurende spontane epileptische aanvallen. Dit fenomeen werd eveneens geobserveerd tijdens niet-fatale aanvallen met langdurige apneu (figuur 1).

Potentieel therapeutisch ingrijpen

Eerdere onderzoeken hebben aangetoond dat corticale SD voorkomen kan worden middels behandeling met NMDA-receptor antagonisten. Ter toetsing van het preventieve effect op hersenstam SD en apneu, behandelden wij *Cacna1a*S218L muizen met twee verschillende NMDA-receptor antagonisten. Beide middelen bleken weinig effect te hebben op de aanval, maar hadden een preventief effect op het optreden van hersenstam SD, apneu en de fatale afloop.

In conclusie: behoudens het streven naar aanvalsvrijheid is er momenteel geen therapie voorhanden die het risico op SUDEP aantoonbaar vermindert. Klinische aanwijzingen voor het optreden van hersenstam SD zullen de ontwikkeling van preventieve therapieën bespoedigen. Een

gedegen risicostratificatie zal echter ook noodzakelijk zijn, ter identificatie van een patiëntpopulatie waarbij de mogelijke nadelen van behandeling opwegen tegen het risico op SUDEP.

Referenties

- Aiba I, Noebels JL (2015) Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. *Sci. Transl. Med.*; 7(282): 282ra46.
- Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ et al. (2016) Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol.*; 15(10): 1075-88.
- Lamberts RJ, Tan HL, Leijten QH et al. (2013) Plotse onverwachte dood bij epilepsie, ofwel 'SUDEP'. *Ned Tijdschr Geneesk.*; 157:A6193.
- Loonen ICM, Jansen NA, Cain SM et al. (2019) Brainstem spreading depolarization and cortical dynamics during fatal seizures in *Cacna1a* S218L mice. *Brain*; 142(2): 412-25.
- Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD et al. (2013) Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol.*; 12(10): 966-77.
- Sainju RK, Dragon DN, Winnike HB et al. (2019) Ventilatory response to CO₂ in patients with epilepsy. *Epilepsia*; 60(3): 508-17.