

# Samenhang tussen de ziekte van Alzheimer en epilepsie?

Verouderingsprocessen in de hersenen, zoals het verminderd opruimen van schadelijke eiwitten, kunnen een rol spelen bij het ontstaan en in stand houden van epilepsie en bij cognitieve achteruitgang. Epilepsie kan bijdragen tot het verergeren van ouderdomsziekten, zoals de ziekte van Alzheimer. Het begrijpen van de samenhang tussen epilepsie bij oudere mensen en de ziekte van Alzheimer kan helpen bij de bestrijding van zowel epilepsie als de versnelde achteruitgang bij Alzheimer<sup>1</sup>.

Epilepsie kan weliswaar op alle leeftijden voorkomen, maar komt het meest voor bij mensen boven de 60 jaar (Sen et al., 2020). Aangezien de wereldpopulatie steeds ouder wordt, zal het aantal ouderen met epilepsie de komende jaren verder toenemen. Veroudering gaat vaak gepaard met allerlei gezondheidsproblemen die de kans op epilepsie verhogen, zoals onder andere: hoge bloeddruk, diabetes, een hersentumor, een herseninfarct en dementie. Andersom, door epilepsie kan cognitieve achteruitgang worden versneld (Romoli et al., 2021). Het is dus van groot belang dat epilepsie vroegtijdig afgeremd of gestopt wordt om eventueel bijkomende neurologische stoornissen te voorkomen. Ondanks de beschikbaarheid en de mogelijke keuze uit een dertigtal verschillende medicijnen tegen epileptische aanvallen reageert toch een aanzienlijk deel (20 tot 30%) van ouderen met cognitieve aandoeningen en epilepsie, niet voldoende op deze vorm van therapie (Tallis et al., 2002; Rao et al., 2009). We weten nog niet voldoende af van de mechanismen die hierbij een rol spelen. Daarvoor is meer onderzoek nodig, waaronder onderzoek in ziekte-specifieke diermodellen, zodat we de kennis die we uit dit onderzoek vergaren naar de patiënt kunnen brengen, en vice versa, de kennis die we opdoen vanuit de patiënt naar het preklinisch onderzoek. Wij richten ons daarom in dit onderzoek op het onderzoeken van de mechanismen die kunnen leiden tot epilepsie bij veroudering, inclusief de ziekte van Alzheimer.

## Alzheimer en epilepsie

De ziekte van Alzheimer is een ziekte die wordt gekenmerkt door onder andere neurodegeneratie en cognitieve achteruitgang. Er bestaan diverse diermodellen voor de ziekte van Alzheimer en uit eerder onderzoek (met name in muizen) is gebleken dat de relatie tussen de ziekte en het

optreden van epileptische aanvallen veel sterker is dan oorspronkelijk verondersteld werd (Palop et al., 2007). Deze bevindingen zijn aanleiding geweest tot verdere epidemiologische studies bij mensen met de ziekte van Alzheimer en uit deze studies bleek ook dat zowel de populatie met een familiale vorm als de sporadische vorm van de ziekte van Alzheimer veel vaker epileptische aanvallen kreeg dan eerder werd verondersteld. De prevalentie van epilepsie is waarschijnlijk voorheen onderschat doordat niet-convulsieve aanvallen (vaak) niet werden herkend (Tallis et al., 2002). Bovendien treden er ook subklinische aanvallen op die alleen kunnen worden gedetecteerd met intracraniale EEG-elektrodes (Lam et al., 2017).

Naast de (sub)klinische aanvallen worden de epileptiforme ontladingen in verband gebracht met cognitieve problemen. Opvallend is een studie waarbij mensen met een milde vorm van de ziekte van Alzheimer, zonder een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen, zijn onderzocht op epileptiforme activiteit door monitoring met behulp van zowel video-EEG als MEG. Bij meer dan 40% van de mensen met Alzheimer werd epileptiforme activiteit gevonden en deze groep ging op cognitief vlak sneller achteruit dan de groep zonder epileptiforme activiteit (Vossel et al., 2016).

## Ophoping van schadelijke eiwitten

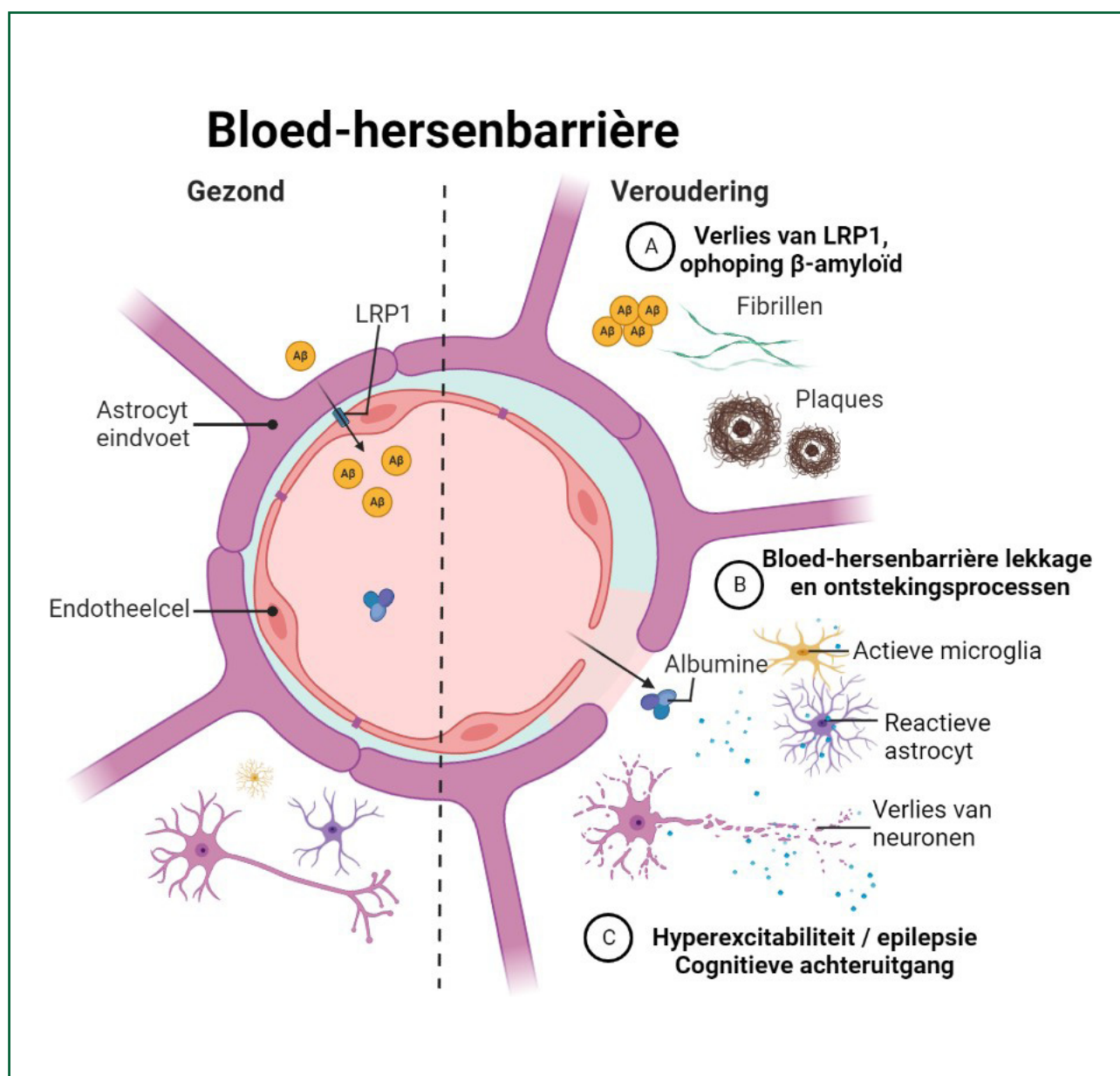
Het fysiologisch evenwicht (=homeostase) in de hersenen kan op oudere leeftijd worden verstoord door de ophoping van neurotoxische eiwitten. Bèta-amyloïd en tau zijn eiwitten die karakteristiek ophopen in de hersenen van mensen met de ziekte van Alzheimer. Een belangrijke, maar niet onomstreden hypothese omtrent het ontstaan van de ziekte van Alzheimer, is de zogenaamde amyloïd-cascade hypothese waarbij bèta-amyloïd eiwitten eerst

<sup>1</sup> Dit onderzoek wordt mede mogelijk gemaakt door EpilepsieNL (project 20-11).

fibrillen vormen die uiteindelijk samenklonteren tot plaques tussen de hersencellen. Een toename van het bèta-amyloïd eiwit wordt geassocieerd met de productie van ontstekingsiwitten waarvan bekend is dat die ook een rol spelen bij de verhoging van de prikkelbaarheid van naburige neuronale netwerken (Vezzani et al., 2011). Het feit dat verhoging van expressie van bèta-amyloïd (en tau) ook plaatsvindt bij mensen met temporaalkwabepilepsie en het feit dat de frontaal- en temporaalkwab bij zowel mensen met de ziekte van Alzheimer als bij mensen met temporaalkwabepilepsie aangetast is, samen met de cognitieve problemen die zich in beide ziektes voordoen, suggereert een samenloop van ziekteprocessen (Noebels, 2011).

### Verstoring van de bloed-hersenbarrière

De hersenen zijn beschermd tegen het binnendringen van schadelijke stoffen via de bloed-hersenbarrière. Ook speelt de bloed-hersenbarrière een belangrijke rol bij het afvoeren van schadelijke stoffen vanuit de hersenen naar de bloedbaan. De barrière wordt gevormd door nauw aansluitende endotheelcellen met daaromheen astrocyten, microgliale cellen en neuronen die samen de neurovasculaire eenheid worden genoemd (figuur 1). Een verstoord functioneren van deze eenheid kan ertoe leiden dat schadelijke stoffen die in de hersenen gevormd worden (zoals overtollig bèta-amyloïd en tau), niet normaal afgevoerd worden en zich ophopen tot plaques en tangles, zoals bij de ziekte van Alzheimer (Cockerill et al., 2018).



Figuur 1 De bloed-hersenbarrière, gevormd door endotheelcellen en eindvoetjes van astrocyten, verandert tijdens veroudering (onder andere door verlies van LRP1 op endotheelcellen, waardoor bèta-amyloïd kan ophopen in de hersenen, verminderde functie van de bloed-hersenbarrière, en ontstekingsprocessen) wat kan bijdragen aan verhoogde prikkelbaarheid van de hersenen (hyperexcitabiliteit), het ontstaan van epilepsie en cognitieve achteruitgang.

## Vermindering van LRP1 in bloedvaten

In endotheelcellen bevinden zich allerhande eiwitten (waaronder transporters en receptoren) die het fysiologisch evenwicht in de hersenen in stand houden. Een eiwit waar wij in onze onderzoeksgroep met name in geïnteresseerd zijn is LRP1 (=low-density lipoprotein receptor-related protein 1). Dit eiwit is een multifunctionele receptor die in diverse typen hersencellen aanwezig is, waaronder ook de endotheelcellen van bloedvaten in de hersenen.

Daar is het onder meer betrokken bij de regulatie van het transport van lipoproteïnen en cholesterol. Eerder onderzoek met muizen heeft aangetoond dat na het verlies van LRP1 in de cerebrale endotheelcellen de niveaus van de oplosbare variant van bèta-amyloïd verhoogd is in het hersenweefsel en de cognitie verslechterde (Storck et al., 2016). Onze hypothese is dat schadelijke stoffen (waaronder bèta-amyloïd) ophopen in het hersenweefsel waardoor ontstekingsreacties op gang kunnen komen. Uit eerder onderzoek blijkt dat deze ontstekingsreacties kunnen leiden tot lekkage van de bloed-hersenbarrière en verhoogde prikkelbaarheid van neuronale netwerken waardoor epilepsie en cognitieve achteruitgang kunnen ontstaan (van Vliet & Marchi, 2022). Of dit werkelijk een causaal verband heeft zal verder moeten worden onderzocht.

Aangespoord door bovenstaand onderzoek hebben wij ons meer verdiept in de rol van LRP1 bij zowel veroudering en de ziekte van Alzheimer als epilepsie. Indien dit eiwit een belangrijke rol blijkt te spelen bij de ontwikkeling van beide ziektes, kan dit een nieuw doelwit zijn voor behandeling.

## Van dier naar mens en vice versa

Om de hoeveelheid van het LRP1 eiwit in de hersenen bij epilepsie te bestuderen, hebben we immunocytochemische methodes gebruikt en onderzocht wat er met de hoeveelheid LRP1 gebeurt in diverse celtypen, waaronder de endotheelcellen van bloedvaten van de rat. Voor dit onderzoek hebben we gebruikt gemaakt van een diermodel voor temporaalkwabepilepsie. Op diverse tijdstippen tijdens de ontwikkeling van epilepsie hebben we de expressie van LRP1 in de hippocampus onderzocht. Dit hebben we vergeleken met de expressie van LRP1 in de geresecteerde hippocampus van mensen met temporaalkwabepilepsie en in de hippocampus van mensen met de ziekte van Alzheimer of van mensen die zijn overleden na een status epilepticus.

In hersenweefsel van het diermodel voor temporaalkwabepilepsie vonden we dat LRP1 zowel tijdens de vroege als de chronische fase (wanneer spontane epileptische aanvallen optreden) verminderd tot expressie kwam in bloedvaten ten opzichte van controledieren (ongepubliceerde

data). Ook vonden we dat de expressie van LRP1 in bloedvaten is afgenomen in de hippocampus van mensen met temporaalkwabepilepsie, de ziekte van Alzheimer en na een status epilepticus ten opzichte van autopsie controle-materiaal (ongepubliceerde data). De resultaten die we verkregen uit het diermodel lijken dus erg op wat we in het humane brein vonden bij epilepsie, de ziekte van Alzheimer en na een status epilepticus.

We zijn op het moment van dit schrijven bezig om te onderzoeken of het verlies van LRP1 in de bloed-hersenbarrière van een mutante muis op latere leeftijd zal leiden tot het ontwikkelen van epilepsie. Met behulp van video-EEG opnames zal onderzocht worden wat het effect is van het uitschakelen van LRP1 in de cerebrale endotheelcellen van transgene muizen die bèta-amyloïd eiwit tot overexpressie brengen, de zogenaamde 5xFAD muis, een diermodel voor Familiële Alzheimer's disease (FAD). Daarnaast wordt onderzocht of de epilepsie in verband staat met cognitieve achteruitgang, zoals wordt gezien in het klinische beeld. Aan het eind van het experiment wordt het brein onderzocht om de neuropathologie en mogelijke ontstekingsprocessen in kaart te brengen.

## Conclusie

Ophoping van ouderdomseiwitten zoals bèta-amyloïd en het verlies van LRP1 in de bloedvaten van de hersenen kunnen mogelijk bijdragen aan een verstoorde homeostase en verhoogde prikkelbaarheid. Of het verlies van LRP1 op latere leeftijd zal leiden tot epileptische aanvallen en cognitieve achteruitgang wordt momenteel onderzocht.

## Referenties

- Cockerill I, Oliver JA, Xu H, Fu BM, et al. (2018). 'Blood-Brain Barrier Integrity and Clearance of Amyloid-beta from the BBB', *Adv Exp Med Biol*, 1097: 261-78.
- Lam AD, Deck G, Goldman A, Eskandar EN, et al. (2017). 'Silent hippocampal seizures and spikes identified by foramen ovale electrodes in Alzheimer's disease', *Nat Med*, 23: 678-80.
- Noebels J. (2011). 'A perfect storm: Converging paths of epilepsy and Alzheimer's dementia intersect in the hippocampal formation', *Epilepsia*, 52 Suppl 1: 39-46.
- Palop JJ, Chin J, Roberson ED, Wang J, et al. (2007). 'Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease', *Neuron*, 55: 697-711.
- Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC (2009). 'Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome', *Epilepsy Behav*, 14: 118-20.
- Romoli M, Sen A, Parnetti L, Calabresi P (2021).

'Amyloid-beta: a potential link between epilepsy and cognitive decline', *Nat Rev Neurol*, 17: 469-85.

Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW (2020).

'Epilepsy in older people', *Lancet*, 395: 735-48.

Storck SE, Meister S, Nahrath J, Meissner JN, et al. (2016).

'Endothelial LRP1 transports amyloid-beta(1-42) across the blood-brain barrier', *J Clin Invest*, 126: 123-36.

Tallis R, Boon P, Perucca E, Stephen L (2002). 'Epilepsy in elderly people: management issues', *Epileptic Disord*,

4 Suppl 2: S33-9.

van Vliet EA, Marchi N (2022). 'Neurovascular unit dysfunction as a mechanism of seizures and epilepsy during aging', *Epilepsia*, 63: 1297-313.

Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ (2011).

'The role of inflammation in epilepsy', *Nat Rev Neurol*, 7: 31-40.

Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, Mizuiri D, et al.

(2016). 'Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease',

*Ann Neurol*, 80: 858-70.

Door: Bobby Koeleman (b.p.c.koeleman@umcutrecht.nl) en Eva Brilstra, Genetica, Divisie Lab, UMC Utrecht Hersencentrum, Universitair Medische Centrum, Utrecht.

# Genetische therapie voor epilepsie

Naarmate van steeds meer ziektebeelden de genetische achtergrond bekend wordt, ontstaat de mogelijkheid om gerichte behandeling te geven, niet alleen afgestemd op de persoon, maar ook gericht op het onderliggende moleculaire proces. In deze bijdrage staan we stil bij *precision medicine* bij epilepsie, dat op drie niveaus kan plaatsvinden.

Genetische therapie is in opkomst en wordt door vele wetenschappers gezien als de oplossing voor genetische aandoeningen die niet of slecht reageren op de huidige en traditionele (*drug*) therapie. Ook voor epilepsie komt genetische therapie dichterbij. In deze bijdrage geven wij een overzicht van de toepassingen van genetische therapie bij epilepsie, waarvan een aantal in de preklinische fase, maar ook een aantal in de klinische trial fase zijn opgenomen. Genetische therapie is bij de monogenetische, ernstige vormen van epilepsie van toepassing, en gericht op correctie of modulatie van het genetische defect. In figuur 1 is weergegeven dat therapie gericht kan zijn op de drie niveaus van gen naar functioneel eiwit (Weuring et al., 2021).

## Farmacologische interventie op eiwitniveau

Het eerste en huidige niveau van behandeling is farmacologische interventie gericht op het eiwitniveau met behulp van drugs en organische verbindingen. In de afgelopen decennia zijn vele nieuwe anti-epileptica ontwikkeld, maar ondanks de exponentiele toename heeft het niet geleid tot een significant betere *drug response* (Brodie, 2017). Uitzonderingen zoals fenfluramide bij Dravet syndroom bestaan en zullen in de toekomst een zorgvuldige afweging noodzakelijk maken tussen enerzijds farmacologische

behandeling en een mogelijke eenmalige curatieve genetische therapie, waarbij vooral het voorkomen van bijwerkingen van beide behandelingen tegen elkaar afgezet moeten worden.

## Het functionele effect van mutaties

Bij genetische therapie van monogenetische epilepsie is het belangrijk om onderscheid te maken tussen de twee soorten mutaties die de strategie bepalen. Ten eerste zijn er mutaties die als effect een 'verhoogde functie' (*gain of function* GoF) hebben, of een toxisch product veroorzaken. Een voorbeeld is SCN8A epileptische encefalopathie, waarbij de heterozygote missense mutaties leiden tot de productie van een abnormaal actief ionkanaal, dat neuronale hyperactiviteit veroorzaakt. Een behandeling moet in dit geval gericht zijn op inhibitie van het abnormale ionkanaal, zonder verstoring van het normale ionkanaal dat gecodeerd wordt door het normale SCN8A gen kopie. Ten tweede zijn er 'verlies van functie' mutaties (*Loss of Function* LoF), waarbij de mutatie leidt tot een dis- of non-functioneel eiwit, en haplo-insufficiëntie: een 50% reductie van normaal functioneel eiwit. De therapie is hier dan ook gericht op het verhogen van expressie of activiteit van het normale eiwit. Voorbeelden van deze twee strategieën worden hieronder verder besproken