

Door: Eveline Hagebeuk (ehagebeuk@sein.nl), Kinderneurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede; Annelies Smits en Al de Weerd, Slaapcentrum Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

Evaluatie van slaap- en ademhaling bij kinderen met CDKL5-deficiëntiestoornis: lange termijn beloop

CDKL5-deficiëntiestoornis is een genetische epileptische encefalopathie. Het is aangetoond dat kinderen met deze stoornis veelal forse slaapproblemen en ademhalingsstoornissen (in waak) hebben. Vooral slaapproblemen kunnen een aanzienlijke invloed hebben op het emotionele welzijn en de levenskwaliteit van verzorgers van kinderen met een CDKL5-deficiëntiestoornis. Hopelijk draagt de lange termijn studie¹ die hier wordt besproken bij tot het vinden van een optimale behandeling van de epilepsie en slaap bij deze kinderen.

Een CDKL5-deficiëntiestoornis (CDD) is een zeldzame ontwikkelings- en genetische epileptische encefalopathie die in de eerste levensmaanden tot uiting komt en wordt veroorzaakt door een mutatie in het cycline-afhankelijke kinase-achtige 5 (CDKL5) gen (Bahi-Buisson et al., 2008). De epilepsie begint in 90% van de patiënten de eerste drie maanden. Aanvallen bestaan uit gegeneraliseerde infantiele spasmen, tonische aanvallen met rood worden in het gezicht, tonische-clonische aanvallen en atypische absences. Deze kunnen in de loop van de tijd afnemen, maar blijven meestal bestaan en zijn therapieresistent (Bahi-Buisson et al., 2008). Voor de behandeling wordt een combinatie van anti-epileptica (Anti Seizure Medication, ASM) toegediend, regelmatig samen met een keto-gen dieet of een nervus vagus stimulator (NVS).

Klinisch gezien hebben de meeste kinderen een ernstige neurologische ontwikkelingsstoornis, gekenmerkt door ernstige hypotonie, gestoorde doelgerichte handfunctie en grove motoriek, weinig expressieve taal en autistiforme kenmerken (Bahi-Buisson et al., 2008). Daarnaast is er sprake van co-morbiditeiten zoals luchtweginfecties, gastro-intestinale problemen en scoliose (Mangatta et al., 2016). Eerder werden bij kinderen met CDD slaapproblemen en ademhalingsstoornissen (in waak) aangetoond (Hagebeuk et al., 2012). Het is niet bekend hoe deze zich ontwikkelen met het ouder worden.

In de lange termijn follow up studie, werden retrospectief veranderingen in slaap en ademhaling in een klein cohort Nederlandse meisjes met CDD onderzocht, die het Slaapcentrum van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) bezochten. EEG en/of polysomnografie (PSG) onderzoeken werden verricht, naast de gevalideerde oudervragenlijst Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC) (Bruni et al., 1996). Het studieprotocol was gelijk aan een eerder gebruikt protocol (Hagebeuk et al., 2012) en opgesteld volgens de richtlijnen van de American Association of Sleep Medicine bij kinderen (Iber et al., 2007).

Kenmerken deelnemers

Bij de lange termijn follow up studie van de vijf deelnemers (tabel 1), was de gemiddelde leeftijd 14 jaar en 2 maanden (range 8-24 jaar). De follow-up van dit hele cohort, van 2011 tot 2021, was vijftien tot tien jaar. Neurologisch onderzoek toonde bij allen een persisterende ernstige mentale en psychomotorische ontwikkelingsachterstand. De 24-jarige deelneemster toonde een milder fenotype.

De beginleeftijd van de epilepsie was bij allen in de eerste twee levensmaanden, gemiddeld bij zes weken. Alle hadden focale motorische (tonische of myoclonische) aanvallen (FMS) met verminderd bewustzijn. Bij twee CDD-individueen (tabel 1, ID nr. 3 en 5) evolueerden deze focale aanvallen naar bilaterale tonisch-clonische aanvallen

1 Deze bijdrage is een bewerking van het originele artikel, Eveline E.O. Hagebeuk, Annelies Smits, Al de Weerd (2023) Long time polysomnographic sleep and breathing evaluations in children with CDKL5 deficiency disorder, *Sleep Med.* 103:173-179. doi: 10.1016/j.sleep.2023.02.003.

Tabel 1: Slaap kenmerken van vijf patiënten met CDD

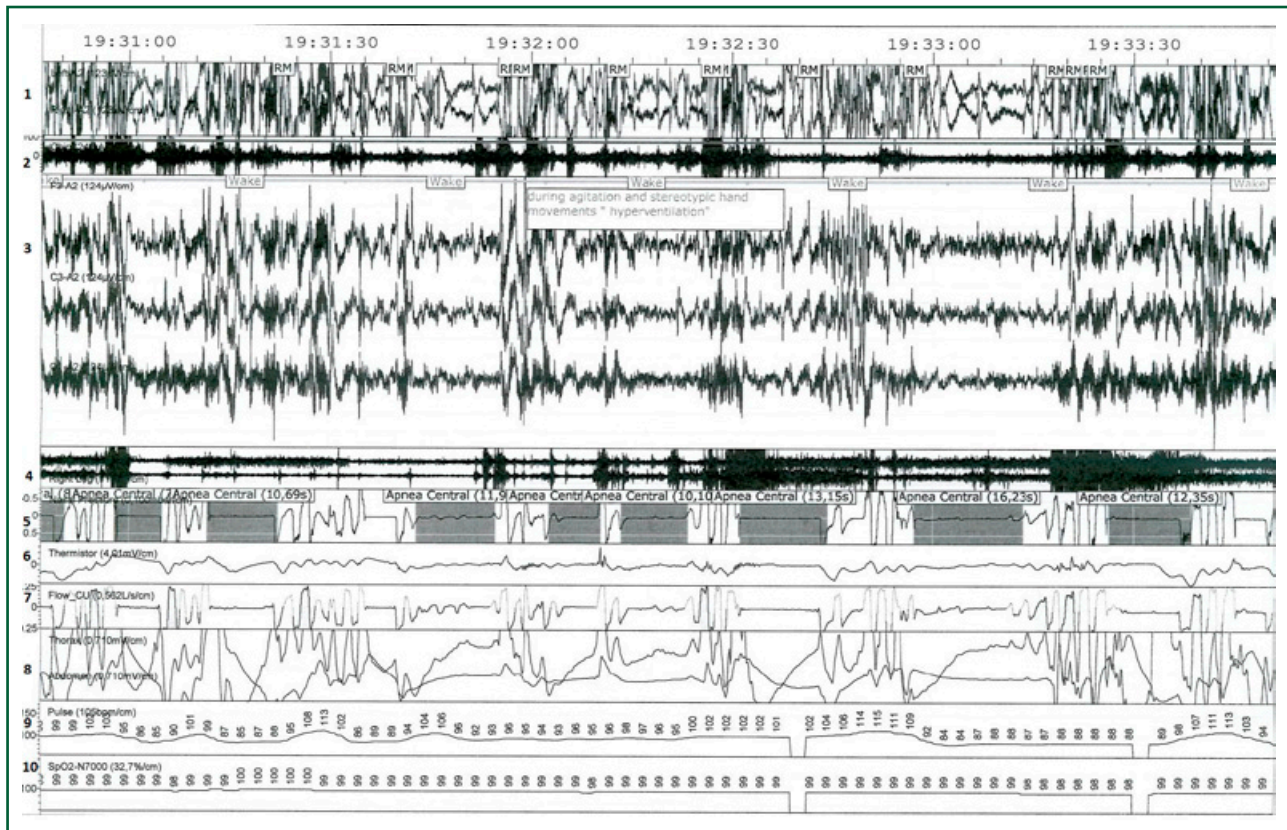
ID nr	Leeftijd, jaren	In slaap latentie min	Slaap-stadium 2,min (%TST)	SWS, min (%TST)	REM latentie, min	REM slaap duur, min (%TST)
1	2	5.8	180.5(40.4)	214.5 (48)	39.5	43.5 (9.7)
1	6	0	145.5 (47.9)	158.5 (52)	No REM	No REM
1	11	87	81.0 (34.9)	83.0 (35.8)	379	29 (12.7%)
2	4	1.3	479.5 (86.7)	68.0 (12.3)	No REM	No REM
2	8	0.03	64.3 (10.1)	395 (84.4)	171.3	0.04 (1)
2	11	32	104 (20)	400 (75.4)	No REM	No REM
3	5	133.3	209.0 (44.4)	167 (35.5)	150.5	81.0 (17.2)
3	10	0.06	209.0 (51.2)	49.0 (12.1)	189	78 (19.2)
3	15	174.5	294 (67.4)	47.0 (10.9)	145	55 (12.7)
4	15	14.8	315.5 (52.9)	117 (19.7)	136.5	109 (18.3)
4	19	48	290 (61.4)	65.0 (14)	111.5	82 (17.4)
5	3	149	404 (89.7)	3 (0.7)	No REM	No REM
5	8.5	143.8	361 (63.4)	132 (21.9)	200.5	29 (4.8)

ID nr	Aantal keer wakker? (wake index)	Slaap efficiëntie %	Totale slaaptijd (u,min)	TIB, u,min	SDSC
1	7	59.3	447 (7u30)	12u28	56 (DIMS 23, SWTD 12, DOES 8)
1	10	47	304 (5u04)	10u51	-----
1	19	41	232 (3u52)	9u38	56 (DIMS 26, SWTD 13, DOES 9)
2	26	78.3	553 (9u13)	11u46	71 (DIMS 17,SWTD 22,DOES 17)
2	3	73.4	468 (7u48)	10u38	-----
2	14	80	530 (8u50)	11u00	59 (DIMS 20,SWTD 10,DOES 19)
3	10	62.5	471 (7u51)	10u21	60 (DIMS 18, SWTD 15, SBD 10)
3	40	51.2	410 (6u50)	13u21	-----
3	33	55.2	437 (7u17)	13u11	60 (DIMS 24, SWTD 13, SBD 5)
4	52	83	596 (9u56)	11u58	38 (DIMS 14, SWTD 6, DOES 10)
4	50	67.8	472 (7h52)	11u36	-----
5	29	67	509 (8h30)	11u09	-----
5	24	75	600 (10h01)	13u21	44 (DIMS 13, SWTD 11, SBD 8)

TST= Total Slaap Time, SWS= Slow Wave Slaap, TIB= Tijd in Bed, min = aantal minute, u = uur SDSC = Sleep Disturbance Scale for Children, totale score ≥ 70 significant (vet type), SWTD = sleep wake transition disorders (max score > 21, significant > 14), DOES = disorders of excessive somnolence (max score 20, significant > 13), SBD = Sleep Breathing disorders (max score 15, significant > 7).

(FBTCS). Daarnaast kwamen focale aanvallen met verminderd bewustzijn (FIAS) voor (nr. 2 en 3). Vier deelnemers hadden dagelijks aanvallen. EEG's vertoonden multifocale (vaak met een frontaal maximum) en/of gegeneraliseerde epileptiforme activiteit, en in sommige gevallen pseudo-periodieke epileptiforme ontladingen (nr. 2, 3 en 5). Het achtergrondpatroon laat focale of gegeneraliseerde vertraging zien, passend bij diffuse encefalopathie.

Alle deelnemers gebruikten meerdere ASM tegelijkertijd. De meest gebruikte ASM waren clobazam (bij vier CDD-individueen), valproïnezuur en levetiracetam (bij drie), carbamazepine en lacosamide (bij twee), naast incidenteel gebruik van oxcarbazepine, lamotrigine, rufinamide en zonisamide. De oudste (nr. 4) had geen epileptische aanvallen meer en had alleen een NVS. Twee patiënten volgen tijdelijk een ketogeen dieet (zie tabel 1). Daarnaast



Figuur 1: Drie minuten PSG. 1, EOG (oog bewegingen); 2, EMG op de kin; 3, EEG (6 kanalen); t.g.v. spier artefacten, voor een betere visuele beoordeelbaarheid zijn drie linker kanalen weergegeven; 4, EMG voor detectie been bewegingen; 5, nasale druk (nasal lucht flow [druk metingen tussen inspiratie en expiratie]); 6, thermistor (lucht flow [temperatuur metingen tussen inspiratie en expiratie]); 7, Flow_Cu (computer berekening van signalen 5, 6, 8 om afvalken te detecteren (Niet weergegeven) luchtfLOW); 8 (top), thorax bewegingen; 8 (onderaan), buik bewegingen; 9, puls (hart frequentie/min); 10, SpO₂ (zuurstof saturatie). [Uit: Hagebeuk et al., 2012]

werden altijd orale laxermiddelen, calcium- en vitamine D-supplementen gebruikt. Eenmalig melatonine (nr. 1), cannabidiol (nr. 5) en pipamperon (nr. 4).

Slaapevaluatie

De slaapkenmerken van de vijf deelnemers met CDD zijn weergegeven in tabel 1. Bij de eerste evaluatie (Hagebeuk et al., 2012) rapporteerden alle ouders slaapstoornissen, voornamelijk inslaapproblemen en frequent wakker worden. De SDSC-vragenlijst toonde stoornissen van het inslapen en in stand houden van de slaap (DIMS), slaap-waak overgangstoornissen (SWTD), overmatige slaperigheid overdag (DOES) en (alleen nr. 3) slaapademhalingsstoornissen (SBD). De PSG's toonde afwezigheid (nr. 2 en 5) of een laag percentage (9,7-18,3%) REM-slaap. Daarnaast lage slaapefficiëntie (SE; range 59,3-83%), korte totale slaaptijd (TST; range 7,30-9,56 uur) voor de leeftijd, frequente arousals en ontwaken (range 7-52/nacht) (zie tabel 1). Frequente interictale epileptiforme activiteit was gedurende de nacht aanwezig, maar correleerde niet in de tijd met deze arousals.

Deze slaapstoornissen persisteerden tijdens de lange termijn follow up studie. In deze studie waren de tweede en de derde meting vergelijkbaar (tabel 1). Bij alle vijf bleven

lange inslaaplatentie (range 32-174,5 min), frequente arousals en ontwaken (range 14-50/nacht) en lage slaapefficiëntie (41-80%) aanwezig. Dit was in overeenstemming met de SDSC, die abnormale DIMS-scores liet zien, en in sommige gevallen ook SWTD.

Bij de meeste deelnemers was de totale slaaptijd (TST) (3u52min-7u52min) kort voor hun leeftijd (afgezien van nr. 5 en nr. 2 bij de laatste evaluatie) en dit bleef zo. Tijd in bed (TIB) was normaal voor de leeftijdsgroep twee tot acht jaar, maar TIB werd niet aangepast aan het ouder worden bij de oudere kinderen (acht en een half tot negentien jaar) (zie tabel 1). Het lage percentage REM slaap (4,8-17,4%), of de afwezigheid hiervan (nr. 2) bleef. Nachtelijk emotioneel gedrag, zoals schreeuwen, huilen en lachen persisteerde bij één patiënt (nr. 1).

In de follow up studie werd bij alle deelnemers (behalve nr. 2) gedurende zeven tot zeventien dagen actigrafie uitgevoerd in dezelfde periode als het PSG. Deze toonde bij allen vaak wakker worden, lage slaapefficiëntie en lang in bed liggen, overeenkomend met de PSG resultaten.

Alle patiënten (behalve nr. 4) ervoeren kortdurende epileptische aanvallen, voornamelijk tonische, tijdens de PSG-

opnamen. Ook was er frequent voorkomende interictale epileptiforme activiteit.

Ademhaling

In de studie van Hagebeuk et al., (2012) werden er bij twee van de vier meisjes in waak perioden van centrale apneu's gedetecteerd, met een centrale apneu-hypopneu index (c-AHI) tussen 28 en 41/uur na episodische hyperventilatie. In figuur 1 is een voorbeeld van een PSG weergegeven, waarbij uit de metingen van de oogbewegingen (1), van de spieractiviteit op de kin (2) en het EEG (3) blijkt dat patiënte wakker is. Tegelijk met stereotype handbewegingen en agitatie, komen er centrale apnoeas (duur 7–16.23s) voor, duidelijk zichtbaar in kanaal 5 van figuur 1. De lange termijn evaluatie toont aan dat na verloop van tijd deze ademhalingsstoornissen klinisch aanwezig blijven bij twee op de vijf deelnemers. Bij geen van hen ontwikkelden zich in de loop van de tijd nieuwe ademhalingsstoornissen.

Discussie

De lange termijn *follow up studie* toont aan dat slaapproblemen gedurende de gehele periode van de studie (van 2011-2021) aanhouden bij de CDD-patiënten. Bij alle personen was er sprake van een persisterende lange inslaaplatentie, frequente arousals en ontwaken, lage slaapefficiëntie en zeer korte totale slaaptijd. Er zijn geen eerdere longitudinale PSG-evaluaties ter vergelijking. De International CDD Database (ICDD) bevat informatie van de ouderslaapvragenlijst (SDSC) (Mangatta et al., 2016). Hieruit bleek dat de meeste mensen met CDD slaapproblemen hebben, bestaande uit nachtelijk ontwaken, DIMS, SWTD en hypersomnie, en DOES (Mangatta et al., 2016). Deze slaapproblemen waren het meest prominent in de leeftijd van vijf tot tien jaar (Mangatta et al., 2016). De PSG evaluaties toonden daarentegen aan dat deze slaapproblemen na de leeftijd van tien jaar gedurende een lange periode aanhielden.

Slaap en epilepsie

De vroege en ernstige (genetische) focale epilepsie en vaak epileptische encefalopathie bij CDD-patiënten speelt waarschijnlijk een rol bij deze slaapproblemen. Kinderen met nieuw gediagnosticeerde focale epilepsie (zonder ASM) vertonen al een toename van de inslaaplatentie, wakker worden, wakker worden na het inslapen en een significante afname van de tijd in bed, in vergelijking met controles (Arhan et al., 2021). Deze verstoorde slaaparchitectuur is nog duidelijker aanwezig bij kinderen met therapieresistente epilepsie die ASM krijgen (Arhan et al., 2021; Winsor et al., 2021). En nog meer bij kinderen met ernstige mentale retardatie en therapieresistente epilepsie. Bij deze patiënten laten slaaponderzoeken vaak een lage slaapefficiëntie zien, een hoog percentage wakker

zijn na het inslapen, kortere totale slaaptijd en verminderde REM slaap (Chan, 2020; Pereira et al., 2012), zoals ook in de lange termijn *follow up studie* werd aangetoond. In de lange termijn *follow up studie* waren de vele momenten van ontwaken niet duidelijk gecorreleerd met aanvallen. Video-EEG toonde frequent voorkomende interictale epileptiforme activiteit en soms tonische aanvallen gedurende de nacht. In deze studie gingen deze bevindingen niet samen met momenten van ontwaken. Het is bekend dat alleen bij patiënten met weinig interictale epileptiforme activiteit de homeostase van de slaap grotendeels intact blijft (Chan, 2020).

Slaap en anti-aanvalsmedicatie

Op één na gebruikten alle CDD-patiënten clobazam. Bij volwassenen met epilepsie die clobazam gebruiken, toont actigrafie minder vaak wakker worden, na het inslapen wakker worden en een lagere aanvalsfrequentie (Pavlova et al., 2020). Het percentage *Slow Wave Sleep* (SWS) is echter verlaagd (Chan, 2020). In onze populatie verminderde clobazam ook de nachtelijke aanvallen. Andere ASM hebben slechts af en toe enige invloed op de slaap (Liguori et al., 2021). Carbamazepine verhoogt de SWS, maar kan het percentage REM-slaap verminderen en de slaapfragmentatie vergroten. Lamotrigine verhoogt de hoeveelheid REM-slaap, terwijl levetiracetam, fenytoïne en fenobarbital deze verlagen (Chan, 2020). Het aanpassen van de dosering en timing van ASM moet altijd worden overwogen in een poging om de nachtelijke slaap te verbeteren (Nobili et al., 2021).

REM-slaap en ademhaling

De enige consistente bevinding in het PSG bij kinderen met epilepsie, in vergelijking met controles van dezelfde leeftijd, is het lagere percentage REM-slaap (Chan, 2020; Gutter & de Weerd, 2012) net als bij onze CDD-patiënten. De prevalentie van ademhalingsstoornissen is iets lager dan we eerder hebben aangetoond (Hagebeuk et al., 2012), maar overeenkomend met informatie uit de ICDD-database vragenlijsten (32%) (Mangatta et al., 2016). Mogelijk speelt disfunctie van de hersenstam ook een rol bij slaap- en ademhalingsstoornissen bij mensen met CDD.

Slaapbehandeling

Hoogstwaarschijnlijk hebben therapieresistente epilepsie en ernstige mentale retardatie, evenals frequent optredende interictale epileptiforme activiteit en gebruik van ASM, tot op zekere hoogte een negatieve invloed op de slaap bij CDD-patiënten. Voor een optimale behandeling van mensen met CDD is het belangrijk om zowel aanvallen als slaap te evalueren. Voor de behandeling van lange slaaplatentie en slaapfragmentatie is slaaphygiëne advies en psycho-educatie van zorgverleners aan te raden

(Nobili et al., 2021). Speciale aandacht is nodig voor de tijd in bed, die op oudere leeftijd verlengd is en slaapfragmentatie kan veroorzaken. In dat geval wordt bedtijdverkorting geadviseerd.

Bij mensen met een verstandelijke beperking en autisme is er vaak sprake van prikkelovergevoeligheid die de slaap kan beïnvloeden. Daarnaast ervaren veel kinderen met een verstandelijke beperking, zoals CDD-patiënten, comorbiditeiten zoals reflux, constipatie en hoesten, allen geassocieerd met slapeloosheid (Gilbertson et al., 2021).

Impact en kwaliteit van leven

Helaas zijn slaapstoornissen vaak ernstig en hebben ze een grote invloed op de slaap en kwaliteit van leven van de verzorgers (Mori et al., 2017), de CDD-patiënten (Mangatta et al., 2016; Leonard et al., 2021; Downs et al., 2022) en hun algehele gezondheid (Downs et al., 2022). Verder onderzoek is nodig om de behandeling van de ernstige slaapstoornissen bij CDD-patiënten te optimaliseren.

Conclusie

CDD is een genetische epileptische encefalopathie. Hagebeuk et al. (2012) toonden eerder bij kinderen met CDD forse slaapproblemen en ademhalingsstoornissen (in waak) aan. De lange termijn follow up studie laat zien dat de ademhalingsstoornissen bij een deel van de kinderen aanwezig blijven. Het gehele cohort van deelnemers had slaapproblemen, en ook deze bleven bestaan. Slaapproblemen kunnen een aanzienlijke invloed hebben op het emotionele welzijn en de levenskwaliteit van verzorgers van kinderen met CDD. Hopelijk draagt onze studie bij tot het vinden van een optimale behandeling van de epilepsie en slaap bij CDD-patiënten.

Referenties

- Arhan, HK Uçar, K Aydın et al. (2021). How do children with drug-resistant epilepsy sleep? A clinical and video-PSG study. *Epilepsy & Behavior*. 114(Pt A):107320.
- Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H et al. (2008) Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain*;131:2647–61.
- Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V et al. (1996) The Sleep Disturbance Scale for Children (SDCS). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res*. 5:251–61.
- Chan SY (2020). Sleep architecture and homeostasis in children with epilepsy: a neurodevelopmental perspective. *Dev Med Child Neurol*. 62(4):426-433.
- Downs J, Jacoby P, Saldaris J et al. (2022) Negative impact of insomnia and daytime sleepiness on quality of life in individuals with the cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder. *J Sleep Res*. 31(5):13600.
- Gilbertson M, Richardson C, Eastwood P et al. (2021) Determinants of sleep problems in children with intellectual disability. *J Sleep Res*.30(5): 1-17.13361.
- Gutter T, de Weerd AW (2012). Effects of daytime secondarily generalized epileptic seizures on sleep during the following night. *Epilepsy Behav*. 25: 289–94.
- Hagebeuk E, van den Bossche RA, de Weerd AW (2012) Respiratory and sleep disorders in female children with atypical Rett syndrome caused by mutations in the CDKL5 gene. *Dev Med Child Neurol*. 55:480-4.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr et al. (2007) The American Academy of Sleep Medicine (AASM) Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events (1st edition). Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 48–9.
- Leonard H, Junaid M, Wong K et al. (2021) Exploring quality of life in individuals with a severe developmental and epileptic encephalopathy, CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res*. 169:106521.6
- Liguori C, Toledo M, Kothare S (2021) Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: A literature review. *Sleep Med Rev*.60:101559.
- Mangatta M, Kingsley Wong K, Barbara Anderson B et al. (2016) Prevalence and onset of comorbidities in the CDKL5 disorder differ from Rett syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*;14. oi: 10.1186/s13023-016-0418-y.
- Mori Y, Downs J, Wong K et al. (2017) Impacts of caring for a child with the CDKL5 disorder on parental well-being and family quality of life. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.12:16. doi: 10.1186/s13023-016-0563-3.
- Nobili L, Beniczky S, Eriksson SH et al. (2021) Expert Opinion: Managing sleep disturbances in people with epilepsy. *Epilepsy*.4;124:108341. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108341
- Pavlova MK, Wang W, Pham J et al. (2020) Objectively measured sleep-wake patterns in patients with drug-resistant epilepsy – Interaction with quality of life and antiepileptic treatment. *Epilepsy Behav*. 112:107316.
- Pereira AM, Bruni O, Ferri R et al. (2012) Sleep instability and cognitive status in drug-resistant epilepsies. *Sleep Med*. 13:536-411.
- Winsor AA, Richards C, Bissell S et al. (2021) Sleep disruption in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 57:101416.