

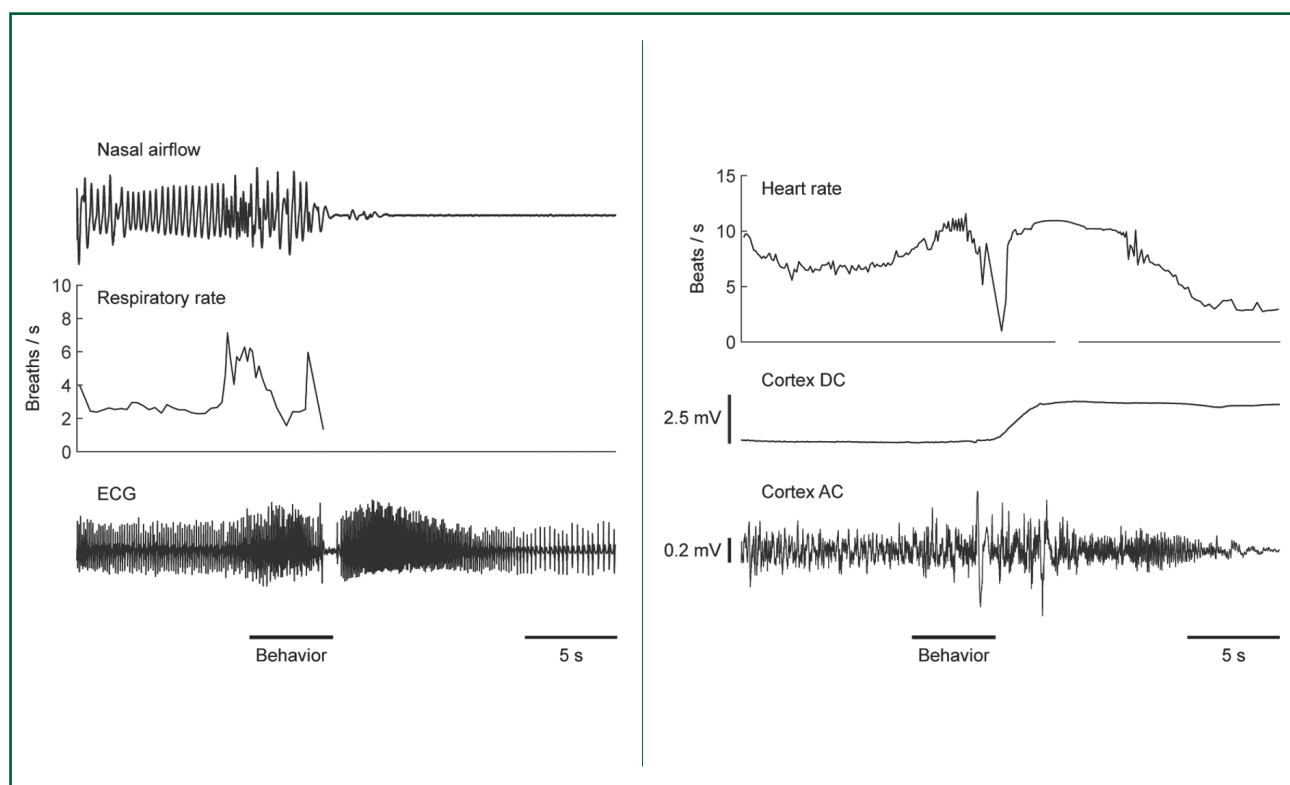
Massale depolarisatie in de hersenstam: een mechanisme voor levensbedreigende apneu

Apneus komen regelmatig voor bij jonge kinderen, maar zijn over het algemeen zelflimiterend en niet schadelijk. Respiratoire problematiek speelt mogelijk echter ook een rol in onverwachte dood op de kinderleeftijd. In deze bijdrage een verslag van recent translationeel onderzoek in relatie met een casus van een kind met levensbedreigende apneu, welke veroorzaakt bleken te worden door een genetische mutatie welke de hersenstam ontvankelijk maakt voor massale depolarisatie.

Plotse dood op de kinderleeftijd

Een aanzienlijk deel van de mortaliteit onder kinderen kan worden toegeschreven aan plotse onverwachte dood op de kinderleeftijd, of SUDP (sudden unexpected death

in pediatrics) – waartoe ook het bekendere “wiegendood” (SIDS; sudden infant death syndrome) behoort. Ondanks dat er onder het algemene publiek bekendheid is over het bestaan van SIDS, bijvoorbeeld dankzij de ‘Back to Sleep’



Figuur 1: Voorbeeld van ademhalings-, hart- en hersenactiviteit in een muis met de betreffende mutatie ($Scn1a^{L263V}$) tijdens de fatale apneu. De apneu trad tegelijkertijd op met een negatieve deflectie in het **direct current** (DC) potentiaal in de medulla oblongata, wat duidde op lokale neuronale depolarisatie. Hoewel dit initieel gepaard ging met een vertraagde hartslag (heart rate), herstelde deze zich tijdelijk, terwijl de apneu voortduurde. Dit komt overeen met het feit dat de medulla oblongata een ‘sine qua non’ is voor het ademhalingsritme, in tegenstelling tot het hartritme. Merk op dat er later tevens een negatieve DC deflectie optrad in de cortex, veroorzaakt door aanhoudende hypoxie. Figuur overgenomen van Figuur 3A in “Brainstem depolarization–induced lethal apnea associated with gain-of-function $SCN1A^{L263V}$ is prevented by sodium channel blockade”, door Jansen et al., 2024, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(14), e2309000121 (<https://doi.org/10.1073/pnas.2309000121>). Copyright 2024 door de National Academy of Sciences of the United States of America.

campagne in de Verenigde Staten in de jaren negentig van de vorige eeuw, zijn er sinds die tijd weinig nieuwe pathofysiologische inzichten verkregen. Vaak wordt SIDS beschouwt als een slaap-gerelateerde verstikking, terwijl dit in veel gevallen onvoldoende verklaring geeft (Goldstein et al., 2022). Wel is er toenemend bewijs voor epilepsie-gerelateerde afwijkingen in SUDP, waaronder neuropathologisch bewijs (bilaminatie van de hippocampale gyrus dentatus) (Kinney et al., 2015), maar ook genetisch bewijs. Zo rapporteren diverse studies varianten in het *SCN1A* gen, bekend van meerdere epilepsiesyndromen, in SIDS (e.g. Brownstein et al., 2018) en SUDP (e.g. Koh et al., 2022).

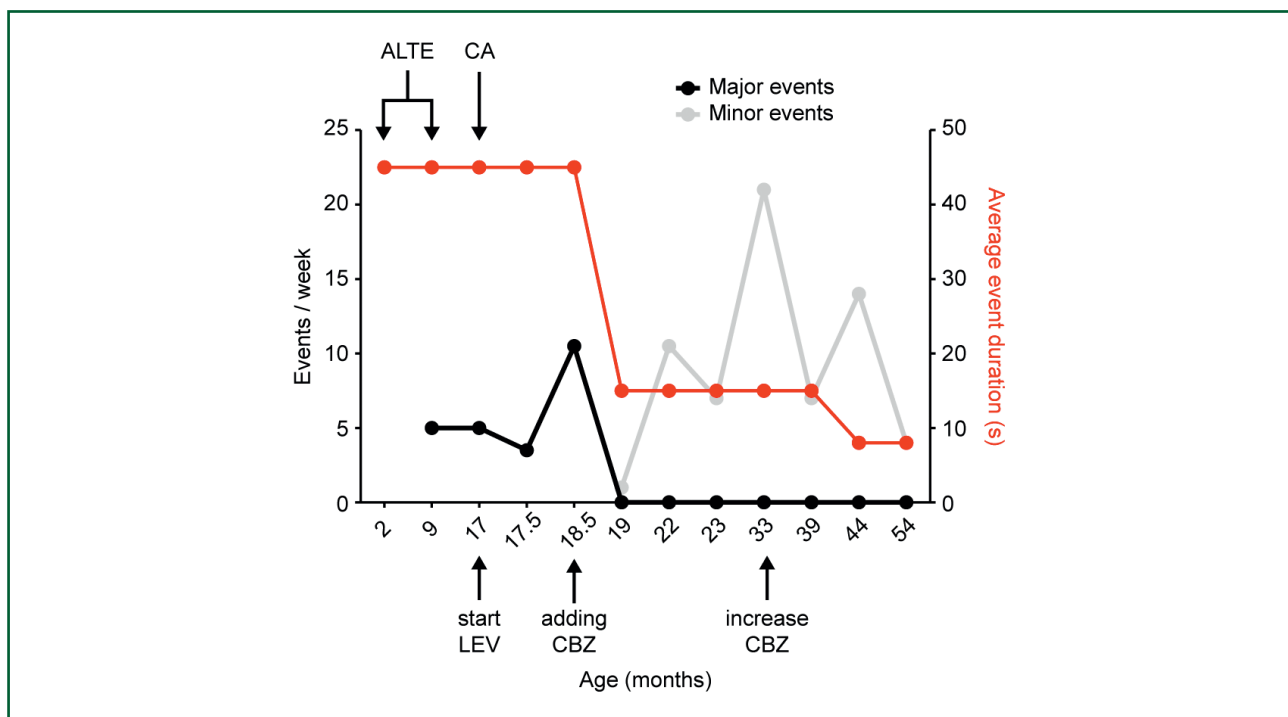
Een kind met levensgevaarlijke apneus

Recent hebben wij een studie gepubliceerd waarin we de casus beschrijven van een kind wat zich presenteerde met plotse apneus, welke in meerdere gevallen levensgevaarlijk bleken en leidden tot een reanimatietoestand en hypoxisch-ischemische schade (Jansen et al., 2024). Het kind bleek drager te zijn van een homozygote mutatie in het *SCN1A* gen, waarbij het betreffende allel (L263V) reeds beschreven was als oorzaak van familiale hemiplegische migraine, wat inderdaad gediagnostiseerd was in meerdere heterozygote dragers in de familie. Het kind maakte anderszins

een goede ontwikkeling door, en (video-)EEG, ECG en cardiale echografie toonden geen aanwijzingen voor epilepsie of cardiale afwijkingen.

Translatie naar een muismodel

In een recentelijk ontwikkeld muismodel werd in de onderzoeksgroep van Arn van den Maagdenberg (Leids Universitair Medisch Centrum) reeds dezelfde mutatie in het *Scn1a* gen geïntroduceerd. Deze dieren hadden een korte levensverwachting, wat eveneens bleek te worden veroorzaakt door een spontane plotse apneu. Ook in deze dieren werden geen aanwijzingen voor epilepsie of cardiale afwijkingen gevonden, en werd een fatale afloop voorkomen door tijdig na de start van de apneu mechanische beademing te starten. Uit *local field recordings* in de hersenstam van deze dieren bleek dat ten tijde van de apneu een omvangrijke neuronale depolarisatie optrad (figuur 1), waarbij ook de ventrolaterale medulla oblongata betrokken was. Dit gebied in de hersenstam was van bijzondere interesse, omdat hierin de *pacemaker* voor het ademhalingsritme gelegen is. Aangezien de neuronale depolarisatie direct gevolgd werd door een periode van neuronale inactiviteit, verklaarde de betrokkenheid van dit hersengebied het ontstaan van de apneu in het muismodel.



Figuur 2: Frequentie en duur van apneus in de klinische casus. Ernstige apneu episodens leidden initeel tot apparent **life-threatening events** (ALTE) en hartstilstand (cardiac arrest, CA). Levetiracetam (LEV) monotherapie had weinig tot geen effect op de duur van de apneu (in rood). Toevoeging van carbamazepine (CBZ) leidde tot een vermindering in de duur (en derhalve ernst) van de apneu. Manuele resuscitatie, verricht gedurende een meerderheid van de ernstige apneus (**major events**), was niet meer nodig sinds het starten van carbamazepine. Opgemerkt moet worden dat de toename in het aantal milde apneus (**minor events**) waarschijnlijk werd veroorzaakt door een betere rapportage van dergelijke episodens (in de afwezigheid van ernstige episodens). Figuur overgenomen van Figuur 1D in "Brainstem depolarization–induced lethal apnea associated with gain-of-function *SCN1A*L263V is prevented by sodium channel blockade", door Jansen et al., 2024, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(14), e2309000121 (<https://doi.org/10.1073/pnas.2309000121>). Copyright 2024 door de National Academy of Sciences of the United States of America.

Voorkom levensgevaarlijke apneus!

Vervolgexperimenten in getransfecteerde cellen toonde dat de effecten van de *SCN1A* mutatie konden worden verminderd door natriumkanal-blokkerende medicatie, waaronder carbamazepine. Het toedienen van deze medicatie in het diermodel leidde tot preventie van de massale depolarisatie in de hersenstam, met als gevolg preventie van de apneu en een sterke verbetering in de overleving van de dieren. Eenzelfde gunstig effect werd waargenomen in de klinische casus: toediening van carbamazepine leidde tot een forse vermindering in de duur van de apneu, waarna geen levensgevaarlijke apneus meer zijn opgetreden (figuur 2).

Conclusie

Gezien het toenemende bewijs voor genetische factoren in SIDS/SUDP, waaronder het *SCN1A* gen, denken wij middels deze translationele studie een belangrijke bijdrage te hebben geleverd aan dit onderzoeksveld.

Referenties

- Goldstein RD, Kinney HC, Guttmacher AE. (2022) Only Halfway There with Sudden Infant Death Syndrome N Engl J Med. 19;386:1873-1875.
- Kinney HC, Cryan JB, Haynes RL, et al. (2015) Dentate gyrus abnormalities in sudden unexplained death in infants: morphological marker of underlying brain vulnerability Acta Neuropathol.;129:65-80.
- Brownstein CA, Goldstein RD, Thompson CH, et al. (2018) *SCN1A* variants associated with sudden infant death syndrome Epilepsia;59:e56-e62.
- Koh HY, Haghighi A, Keywan C, et al. (2022) Genetic Determinants of Sudden Unexpected Death in Pediatrics Genet Med.;24:839-850.
- Jansen NA, Cestele S, Marco SS, et al. (2024) Brainstem depolarization-induced lethal apnea associated with gain-of-function *SCN1A*(L263V) is prevented by sodium channel blockade Proc Natl Acad Sci U S A.; 2:121:e2309000121.



Epilepsie

Bezoek de website www.epilepsiejournal.nl voor directe toegang tot de digitale uitgave van 'Epilepsie'.

Vergeet vooral niet om de volgende opties aan te vinken:

- Ja, ik stem ermee in dat mijn gegevens worden verzameld en verwerkt volgens de [privacy verklaring](#).
- Ja, ik wil op de hoogte worden gehouden van publicaties en nieuwsberichten.
- Ja, ik zou graag worden gecontacteerd om inzendingen voor dit tijdschrift te reviewen.

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Registreren Inloggen

[HUIDIG NUMMER](#)
[ARCHIEVEN](#)
[NIEUWSBERICHTEN](#)
[OVER ▾](#)

[Q ZOEK](#)

Over dit tijdschrift

'Epilepsie, periodiek voor professionals' is het kwartaalblad van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de 'International League Against Epilepsy'.

ARTIKEL INDIENEN