

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:
<http://hdl.handle.net/1887/80029>

Author: Lende, M. van de

Title: Epilepsy and cardiac arrhythmias: understanding and prevention of SUDEP

Issue Date: 2019-10-16

Nederlandstalige samenvatting en discussie

Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) is de meest voorkomende oorzaak van direct aan epilepsie gerelateerde mortaliteit. Verschillende risico factoren zijn reeds vastgesteld: mensen met refractaire epilepsie en frequente tonisch clonische aanvallen lopen het hoogste risico.^{1, 2} Individuele risico voorspelling is nog niet mogelijk en er zijn geen maatregelen om SUDEP te voorkomen. Het gebrek aan SUDEP biomarkers is een groot probleem. De pathofysiologie van SUDEP is nog niet opgehelderd. VideoEEG opnames van mensen die aan SUDEP overlijden tonen in alle gevallen een vergelijkbaar patroon: postictale gegeneraliseerde EEG suppressie (PGES), apneu en asystolie.³ Hoe vaak en wanneer asystolieën voorkomen bij mensen met een hoog SUDEP risico is niet bekend. Het eerste gedeelte van dit proefschrift gaat over de cardiovasculaire comorbiditeiten bij epilepsie. Hierbij wordt dieper ingegaan op hartritmestoornissen om de rol van hartritmestoornissen binnen de SUDEP-pathofysiologie beter te begrijpen en om de potentie van hartritme als SUDEP biomarker te onderzoeken.

In **hoofdstuk twee** worden de klinische presentatie en mogelijke mechanismen voor een gedeelde pathofysiologie van epilepsie en cardiovasculaire aandoeningen besproken. Epidemiologische onderzoeken hebben meerdere malen aangetoond dat mensen met epilepsie een hogere prevalentie van structurele hartziekten hebben en een slechter cardiovasculair risicoprofiel vergeleken met mensen zonder epilepsie.⁴⁻⁷ Verschillende mechanismen zijn beschreven waarom deze aandoeningen samen voorkomen: gedeelde cardiovasculaire risicofactoren, genetica en etiologische factoren zouden de relatie tussen epilepsie en structurele hartziekten kunnen verklaren. Enkele anti-epileptica kunnen het cardiovasculaire risicoprofiel negatief beïnvloeden en epileptische aanvallen kunnen (zeer zeldzaam) ictale hartritmestoornissen, passagere ischemie van het myocard of het syndroom van Takotsubo uitlokken.

Hoofdstuk drie beschrijft de resultaten van een systematische review over het volledige spectrum van klinisch relevante hartritmestoornissen tijdens of na epileptische aanvallen. Zeven verschillende (post)ictale ritmestoornissen werden geïdentificeerd. Ictale asystolie was de meest voorkomende hartritmestoornis, met een prevalentie van 0,318% voor mensen met refractaire epilepsie die waren opgenomen voor een videoEEG. Ictale asystolie, ictale bradycardie en ictaal AV-blok kwamen voornamelijk voor tijdens focale aanvallen bij mensen met temporale epilepsie. Er werden geen overlijdens gerapporteerd. Onze hypothese is dat ictale asystolieën een directe consequentie kunnen zijn van epileptische activiteit dat het centrale autonome zenuwstelsel stimuleert of een indirect effect van de aanval (bijvoorbeeld een piek van catecholaminen) wat een vasovagale reflex uitlokt. In beide gevallen is ictale asystolie self-limiting, omdat de cerebrale anoxie veroorzaakt door

de asystolie ook de aanval beëindigd en daarmee het onderliggende mechanisme wat de asystolie veroorzaakte.

In tegenstelling tot ictale hartritmestoornissen, kwamen postictale hartritmestoornissen zoals postictale asystolieën, AV-blok en atrium- en ventrikelfibrilleren (zeldzaam), altijd voor na tonisch clonische aanvallen en werden ze vaak geassocieerd met near-SUDEP.

Postictale asystolieën werden vaak voorafgegaan door apneu en/of PGES. Langdurige apneus veroorzaken uiteindelijk arousal, naast bradycardie en asystolie.⁸ Dit arousal effect kan echter geblokkeerd worden door het postictale coma, waardoor de ademhaling niet meer op gang komt, wat verklaard waarom postictale asystolie tot SUDEP kan leiden. Postictale hartritmestoornissen, in tegenstelling tot ictale hartritmestoornissen, lijken dan ook belangrijker in de pathofysiologie van SUDEP en zouden als potentiële SUDEP biomarkers gebruikt kunnen worden.

Hoewel we hebben aangetoond dat ictale en postictale hartritmestoornissen zeldzaam zijn in retrospectieve onderzoeken, is de frequentie en timing van hartritmestoornissen bij mensen met epilepsie in prospectieve onderzoeken onbekend. Twee prospectieve onderzoeken (n=19) met twee jaar follow up en gebruik makend van implanteerbare hartrimemonitoren lieten tegenstrijdige resultaten zien: 21% versus 4% van de patiënten had een asystolie.^{9, 10}

Het doel van **hoofdstuk vier** was om de opbrengst van lange termijn ECG opnames in een groot cohort van mensen met refractaire focale epilepsie te onderzoeken. We hebben bij 49 mensen implanteerbare hartrimemonitoren geplaatst en hebben hun hartritme in totaal 1060 maanden gemonitord.

Er werden in totaal 16.474 aanvallen in de aanvalsdagboeken geregistreerd. Van 4679 van deze 16.474 aanvallen zijn ECG opnames gemaakt. We hebben geen potentieel fatale hartritmestoornissen gevonden in onze populatie met een hoog SUDEP-risico en lang bestaande refractaire epilepsie met een hoge aanvalsfrequentie. Er werden met name geen postictale hartritmestoornissen gevonden die als potentiële SUDEP biomarkers zouden kunnen dienen, ondanks de meer dan 16.000 epileptische aanvallen gedurende de lange termijn follow up.

Bij drie personen werden klinisch niet relevante asystolieën (<4sec) gevonden, waarvan geen een gerelateerd aan een epileptische aanval. Bij een persoon werd de asystolie veroorzaakt door vasovagale syncope, een diagnose die werd ondersteund door de typische omstandigheden en een cardioinhibitoire reactie tijdens de kanteltafeltest. Het gebrek aan klinisch relevante asystolieën in ons onderzoek, in tegenstelling tot een eerder

onderzoek,⁹ wordt meest waarschijnlijk verklaard door het feit dat wij mensen met een klinische verdenking op ictale asystolieën geëxcludeerd hebben bij aanvang van het onderzoek. Dit suggereert dat anamnese een belangrijk screeningsmiddel is voor ictale asystolieën en er dus geen toegevoegde waarde is voor lange termijn follow up met implanteerbare hartritmemonitoren bij mensen met een hoog SUDEP-risico.

Het tweede gedeelte van dit proefschrift gaat over het effect van nachtelijk toezicht op het SUDEP-risico. Circadiaanse factoren lijken belangrijk, met een hoger risico voor mensen met nachtelijke, slaap gerelateerde, tonisch clonische aanvallen, maar dit moet nog worden bevestigd.¹¹ Hetzelfde geldt voor het preventieve effect van toezicht: nachtelijk toezicht lijkt het SUDEP-risico te verlagen.¹² Dit creëert een probleem voor woonzorg instellingen die huisvesting bieden aan mensen met refractaire epilepsie en een verstandelijke beperking. De SUDEP-incidentie in deze populaties is substantieel (3,6 – 3,8 per 1000 persoonsjaren), maar er zijn geen aanbevelingen over nachtelijk toezicht beschikbaar.

Na een SUDEP overlijden in een woongebouw bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), adviseerde de inspectie voor de Gezondheidszorg dat de nachtelijke videomonitoring geïntensiveerd moest worden. Hoewel het waarschijnlijk is dat videomonitoring de detectie van aanvallen gemakkelijker zal maken, is de klinische relevantie niet aangetoond.

In **hoofdstuk vijf** beoordelen we of nachtelijke videomonitoring resulteert in een toename van gedetecteerde aanvallen waarbij een interventie noodzakelijk was (bijvoorbeeld toedienen van medicatie) om de voordelen van (het toevoegen van) nachtelijke videomonitoring te kunnen kwantificeren.

We hebben aangetoond dat videomonitoring naast akoestische uitluistersystemen en matrassensoren nachtelijk toezicht faciliteerde: 33% van alle geobserveerde aanvallen werden alleen op video gezien. Videomonitoring hielp ook bij het detecteren van klinisch relevante aanvallen: van alle aanvallen alleen op video gezien was bij 10% een interventie nodig. De toegevoegde waarde van videomonitoring was echter het grootste voor tonische aanvallen en niet voor tonisch clonische aanvallen. Daarnaast werden aanvallen laat op de avond en vroeg in de ochtend ook vaker alleen op video gezien, meest waarschijnlijk door achtergrond geluid wat de akoestische uitluistersystemen op deze tijdstippen minder betrouwbaar maakte.

Hoewel videomonitoring dus toegevoegde waarde heeft, moet dit worden afgewogen tegen de extra kosten: de extra personeelskosten werden geschat op 7035 euro per aanval alleen op video gezien waarbij geïntervenieerd werd. Aangezien SUDEP wordt geschat

voor te komen bij 1 op 2000-5000 tonisch clonische aanvallen,¹³ zou het miljoenen kosten om een extra aanval te detecteren die tot SUDEP zou leiden, zonder garantie dat SUDEP daar ook mee voorkomen zou kunnen worden.^{14, 15} Daarom lijkt de beperkte toegevoegde waarde van videomonitoring niet op te wegen tegen de hoge kosten. Bij de enkele tonisch clonische aanvallen alleen met videomonitoring gedetecteerd, was vaak sprake van een probleem met het akoestische systeem of afwezigheid van een matrassensor. Gezien de hoge kosten en het dubieuze beschermende effect van videomonitoring lijkt het redelijker om de akoestische uitluistersystemen te optimaliseren of om andere aanvalsdetectiesystemen te overwegen.

Omdat mensen met een verstandelijke beperking een hogere aanvalsfrequentie en een hoger SUDEP-risico hebben, is de zoektocht naar beschermende maatregelen tegen SUDEP extra belangrijk voor deze populatie. Slechts enkele kleine onderzoeken vermelden de SUDEP-incidentie voor deze populatie.^{16, 17} Nachtelijk toezicht lijkt het SUDEP-risico te verlagen, maar dit is nog niet goed bewezen.

In **hoofdstuk zes** worden de resultaten van een SUDEP case control onderzoek beschreven. Het doel van dit onderzoek was het bepalen van de SUDEP-incidentie in woonzorg instellingen voor mensen met epilepsie en het bestuderen van het effect van nachtelijk toezicht op het SUDEP-risico. We hebben alle SUDEP-cases van de afgelopen 25 jaar geselecteerd in twee woonzorgcentra voor mensen met refractaire epilepsie en een verstandelijke beperking. Als extra criterium om de diagnose “probable SUDEP” vast te kunnen stellen, hebben we een puntenscore ontwikkeld gebaseerd op bekende SUDEP-omstandigheden. Per case werden vier controles gematcht op leeftijd (+/- vijf jaar) en woongebouw.

We hebben 60 SUDEP-cases geïdentificeerd (30 definite en 30 probable SUDEP-cases) en 198 gematchte controles. De aanwezigheid en frequentie van nachtelijke tonisch clonische aanvallen verhoogde het SUDEP-risico: Mensen die aan SUDEP overleden hadden vaker überhaupt nachtelijke tonisch clonische aanvallen (77% van de cases versus 33% van de controles, $p < 0.001$) en een hogere frequentie van nachtelijke tonisch clonische aanvallen. De totale SUDEP-incidentie was 3,53/1000 patiënten/jaar. De SUDEP-incidentie verschilde significant tussen de twee centra: 2,21/1000 patiënten/jaar versus 6,12/1000 patiënten/jaar. Het centrum met de minste mate van nachtelijk toezicht had de hoogste SUDEP-incidentie. Om het verschil in SUDEP-incidentie te verklaren hebben we alle bekende SUDEP-risicofactoren vergeleken tussen de cases en de controles en hebben we geen verschil gevonden. Het enige verschil was de mate van nachtelijk toezicht en dit lijkt de enige plausibele verklaring voor het verschil in SUDEP-incidentie tussen de centra. Dit onderstreept de noodzaak voor betrouwbare aanvalsdetectiesystemen. Het verschil in nachtelijk toezicht tussen de centra in dit onderzoek werd vooral verklaard door de invoering van een akoestisch uitluistersysteem in een centrum. Het is echter nog

onduidelijk welk systeem nachtelijke aanvallen het best kan detecteren en in hoeverre dit dan het SUDEP-risico verlaagd.

Toekomstperspectieven

Het ultieme doel van SUDEP-onderzoek is het voorkómen van SUDEP. Op dit moment zijn slechts twee maatregelen beschikbaar om het SUDEP-risico te verlagen: het optimaliseren van de medicamenteuze behandeling om het risico van tonisch clonische aanvallen te verlagen en het toevoegen van nachtelijk toezicht.^{18, 19} Draagbare- en aanvalsdetectiesystemen op afstand kunnen helpen om nachtelijk toezicht te verbeteren. De huidige systemen kunnen tonisch clonische aanvallen goed detecteren, maar geven vaak veel valse alarmen.^{20, 21} Een multimodale aanpak en algoritmes die aangepast kunnen worden aan de aanvallen van een individu, lijken het meest geschikt om aan de complexe voorwaarden van aanvalsdetectie te kunnen voldoen.²¹ De meeste aanvalsdetectie systemen zijn slechts op kleine populaties op een epilepsie monitoring unit getest. Toekomstig onderzoek zal zich moeten richten op de implementatie van multimodale systemen in grote populaties in een ambulante omgeving.

Om specifieke preventieve maatregelen te kunnen ontwikkelen, moeten we weten wat de doelgroep is en de SUDEP-pathofysiologie begrijpen. Video-EEG opnames van SUDEP cases laten vergelijkbare patronen zien: een tonisch clonische aanval, gevolgd door postictale gegeneraliseerde EEG suppressie (PGES), voorbijgaande apneu, bradycardieën en asystolieën uiteindelijk resulterend in terminale asystolie.³ Er is een hypothese dat deze postictale veranderingen verklaard worden door het vrijkomen van endogene opioïden en adenosine in de hersenen, geassocieerd met het einde van een epileptische aanval.¹⁸ Muismodellen met genen geassocieerd met SUDEP hebben laten zien dat mutaties in Kv1.1 kalium en Scn1a natrium ion kanalen een depolarisatie golf in de hersenstam kunnen veroorzaken.²² Dit resulteerde in PGES, apneu en asystolie, vergelijkbaar met de gebeurtenissen in videoEEG opnames van menselijke SUDEP cases.³ Aangezien gemonitorde gevallen van SUDEP bij mensen erg zeldzaam zijn, zijn dieronderzoeken zeer waardevol en bieden ons belangrijke inzichten in de SUDEP pathofysiologie.

Om te weten op welke mensen we ons moeten richten met preventieve interventies, hebben we individuele SUDEP-risicoprofielen nodig. Op het moment zijn algemene SUDEP-risicofactoren geïdentificeerd, maar deze kunnen niet gebruikt worden om het SUDEP-risico van een individu te bepalen.² Dit geeft al een groot probleem in de communicatie over SUDEP. Neurologen bespreken SUDEP zelden met al hun patiënten, om geen angst en stress te veroorzaken wanneer het risico waarschijnlijk zeer laag is en er geen interventies voor handen zijn.²³ De meeste mensen met epilepsie willen echter

wel over het risico op SUDEP geïnformeerd worden.²⁴ Individuele risicoprofielen zouden kunnen helpen om gerichte informatie te geven aan diegene voor wie dit het meest belangrijk is.

Er zijn verschillende manieren om individuele risicoprofielen te ontwikkelen. Veelbelovend onderzoek wordt reeds gedaan in de genetica. De zoektocht naar varianten in genen gerelateerd aan epilepsie, hartritmestoornissen en respiratoire functies, gebruik makend van whole exome of genoom sequencing van SUDEP-cases, heeft geresulteerd in de identificatie van verschillende genen mogelijk geassocieerd met SUDEP.^{25, 26} Er is geen specifiek gen gevonden in alle SUDEP-cases, wat suggereert dat er sprake is van een complexe multifactoriële interactie. Toekomstig prospectief onderzoek naar genetische profielen van mensen met epilepsie, gebruikmakend van grote cohorten, zou een exacter genetisch profiel voor mensen met het hoogste SUDEP-risico kunnen opleveren.

SUDEP-biomarkers zijn een andere belangrijke factor in de zoektocht naar individuele SUDEP-risicoprofielen. De zoektocht naar SUDEP-biomarkers zou moeten beginnen met parameters waarvan we al weten dat ze met SUDEP geassocieerd zijn: PGES, apneu en asystolie. Wij hebben de potentie van postictale asystolie als SUDEP-biomarker bestudeerd en hebben geconcludeerd dat asystolie te zeldzaam is om een goede biomarker te zijn. Een andere component van het hartritme, hartritme variabiliteit, kan van een ECG worden afgeleid. Een recent case report toonde veranderingen in de hartritme variabiliteit, wat wijst op parasympatische hyperactiviteit, voor een overlijden aan SUDEP. Er werd geen verschil in interictale hartritme variabiliteit gevonden tussen SUDEP-cases en controles.²⁷ Potentiele verschillen in ictale hartritme variabiliteit, zijn echter nog niet onderzocht.

Langdurige centrale apneu (≥ 60 s) is geassocieerd met ernstige hypoxemie en zou een potentiele SUDEP-biomarker kunnen zijn. Zo'n apneu houdt echter zelden aan in de postictale periode²⁸ en daarom is het onwaarschijnlijk dat deze marker betrouwbaar het SUDEP-risico zou kunnen voorspellen.

PGES is een interessantere potentiele SUDEP biomarker. PGES zou aantrekkelijk kunnen zijn, omdat het bij alle gemonitorde SUDEP-cases gezien is. PGES bleek ook meer frequent bij SUDEP cases dan bij controles in een onderzoek,²⁹ terwijl dit in een ander onderzoek niet aangetoond werd.³⁰ Dit verschil zou verklaard kunnen worden als een steekproeffout, aangezien de klinische beoordeling van de aanwezigheid (en frequentie) van PGES af zal hangen van het aantal opgenomen aanvallen.³¹ Automatische PGES detectie³² of registratie van andere sterk gerelateerde markers zoals ictale toename van electrodermale activiteit^{33,34} of interclonische intervallen³⁵ zouden goede alternatieven kunnen zijn voor thuisregistraties.

Voor alle potentiële biomarkers geldt dat er hele grote cohorten met lange follow-up bestudeerd moeten worden, in verband met de zeldzaamheid van SUDEP. Het verbeterde vermogen om grote data sets te verwerken en meetapparatuur te verkleinen zorgt dat thuismonitoring gedurende lange termijnen mogelijk wordt. Dit zal het identificeren van nieuwe SUDEP biomarkers vergemakkelijken. Middels deze aanpak kunnen we ook de relevantie van andere patronen die plotse dood kunnen verklaren gaan bestuderen bij mensen met epilepsie, inclusief non-seizure SUDEP en de overlap tussen SUDEP en plotse hartdood.³⁶

Het verzamelen van big data voor SUDEP-onderzoek wordt belemmerd door weinig nauwkeurige rapportages van doodsoorzaken en gebreken aan obducties. Zorgprofessionals zouden beter op de hoogte moeten zijn van het bestaan van SUDEP en de registratie van SUDEP als doodoorzaak zou verbeterd kunnen worden door het aanmaken van een ICD-code voor SUDEP. Wanneer obductie niet is verricht, zou een SUDEP-case alsnog kunnen worden geclassificeerd als 'probable SUDEP'. Er zijn echter nog geen internationaal gevalideerde criteria voor 'probable SUDEP'. In hoofdstuk vijf hebben we onze eigen criteria ontwikkeld en gebruikt, het zou echter zeer waardevol zijn om deze prospectief in grote cohorten te valideren.

Concluderend zijn de belangrijkste manieren om het SUDEP-risico te verlagen het aantal tonisch clonische aanvallen te verlagen, de kennis van zorgprofessionals over SUDEP te verhogen en multimodale aanvalsdetectie systemen te implementeren. Voor de lange termijn zou een preventie onderzoek mogelijk zijn, mits we ons kunnen richten op groepen met hoog SUDEP-risico. Belangrijke informatie over potentiële biomarkers zou verzameld kunnen worden door gebruik te maken van aanvalsdetectiesystemen. Vanwege de zeldzaamheid van SUDEP is onderzoek in grote cohorten met een lange follow up essentieel om preventieve interventies te onderzoeken en de pathofysiologie te ontrafelen.