



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Seizures, spreading depolarizations and sudden death

Jansen, N.A.

Citation

Jansen, N. A. (2026, March 11). *Seizures, spreading depolarizations and sudden death*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4297304>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4297304>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft de ontwikkeling en karakteristieken van diermodellen teneinde de oorzaken en de mogelijk dodelijke gevolgen van spontane epileptische aanvallen en spreidende depolarizaties (SDs) beter te begrijpen.

In **Deel I** worden twee nieuwe muismodellen voor familiale hemiplegische migraine (FHM) beschreven. Spontane SDs werden gezien in een deel van de muizen met de FHM3-gerelateerde L263V mutatie in $\alpha 1$ subunits van voltage-afhankelijke $\text{Na}_v 1.1$ natrium kanalen (**Hoofdstuk 2**). Deze SDs toonden een karakteristiek spreidingspatroon vanuit de visuele naar de motorische cortex. Een vergelijkbaar caudaal-naar-rostraal spreidingspatroon werd gezien bij spontane SDs in muizen met de FHM2-gerelateerde T345A mutatie in $\alpha 2$ subunits van de Na^+/K^+ adenosine trifosfatase (ATPase) pomp. SDs in deze muizen initieerden in de hippocampus en traden met regelmaat op met een herkenbaar dag/nachtritme. Hoewel de spontane SDs blijken te geven van een toegenomen hippocampale exciteerbaarheid, bleken de dieren juist minder gevoelig te zijn voor het induceren van een epileptische aanval. De initiatie en voortgeleiding van de SD bleek verschillend te kunnen worden beïnvloed door middel van farmacologische modulatie van NMDA receptoren en natriumkanalen in deze dieren. Deze bevindingen tonen daarmee aan dat de mechanismen van SD initiatie en voortgeleiding van elkaar kunnen worden gedifferentieerd, wat niet mogelijk was in eerdere studies waarin SDs actief geïnduceerd werden.

In **Deel II** worden mechanismen voor plotse dood beschreven, optredend in de aanwezigheid (**Hoofdstukken 4 en 5**) of afwezigheid (**Hoofdstuk 6**) van epilepsie. Muizen met een homozygote S218L mutatie in de $\alpha 1A$ subunit van $\text{Ca}_v 2.1$ P/Q-type Ca^{2+} kanalen toonden fatale epileptische aanvallen, welke geassocieerd waren met suppressie van corticale neuronale activiteit, respiratoir falen en veranderingen in diffusie-gewogen MRI signaal in de hersenstam, alvorens hartstilstand optrad (**Hoofdstuk 4**). Monitoring van neuronale activiteit in een hersenstam regio verantwoordelijk voor de regulering van de ademhaling toonde onderdrukking van neuronale activiteit tijdens fatale epileptische aanvallen, alsook tijdens niet-fatale aanvallen waarbij langdurige apneu optrad (**Hoofdstuk 5**). Deze onderdrukking van neuronale activiteit werd veroorzaakt door een SD in de hersenstam, en tijdige respiratoire ondersteuning middels mechanische ventilatie kon een fatale afloop voorkomen. NMDA receptor antagonisten blokkeerden het optreden van SD tijdens de epileptische aanval, alsook de daarop volgende fatale apneu. In **Hoofdstuk 6** wordt een casus beschreven van een kind met een homozygote SCN1A^{L263V} mutatie waarbij plotse en levensgevaarlijke apneus optraden zonder dat er sprake bleek te zijn van epileptische aanvallen. Vergelijkbare plotse apneus in de afwezigheid van epileptische aanvallen werden gezien in muizen met dezelfde genetische mutatie. Deze plotse apneus traden gelijktijdig op met een snelle verandering in DC-potentiaal in de hersenstam, welke geassocieerd waren met een massale neuronale depolarisatie gevolgd door neuronale inactiviteit ter plaatse. Dit phenotype, welke verklaard kon worden door een toegenomen

werking van natriumkanalen in de mutant, kon worden voorkomen door farmacologische blokkade van natriumkanalen, wat preventief werkte op zowel de SD in de hersenstam als de fatale apneu. In het kind leidde een vergelijkbare medicamentueze behandeling tot een afname van levensgevaarlijke apneus. Tezamen tonen deze studies aan dat SDs in de hersenstam overwogen moeten worden als een mechanisme voor het optreden van fatale apneus, zelfs in de afwezigheid van epileptische aanvallen.

In **Deel III** van dit proefschrift wordt het epileptogene effect van globale (gehele hersenparenchym) *versus* lokale ablatie van $\text{Na}_v1.1$ kanalen onderzocht in de context van het syndroom van Dravet, een epileptische encephalopathie. Zowel hippocampale als focale corticale ablatie van *Scn1a* – het gen dat codeert voor de $\alpha 1$ subunit van voltage-afhankelijke $\text{Na}_v1.1$ natriumkanalen en wat is aangedaan in de meerderheid van de patiënten met het syndroom van Dravet – was voldoende om spontane epileptische aanvallen te veroorzaken in muizen (**Hoofdstuk 7**). Globale deletie van *Scn1a* in muizen resulteerde in een vroege afname van de modulatie van gamma-frequentie amplitude door theta-frequentie fase (*theta-gamma cross-frequency coupling*) (**Hoofdstuk 8**). Deze afname bleef op latere leeftijd alleen bestaan in muizen die spontane epileptische aanvallen ontwikkelden. Afnames in *theta-gamma cross-frequency coupling* – geassocieerd met een dysfunctie van inhibitoire interneuronen in een computermodel – na lokale ablatie van *Scn1a*, gingen vooraf aan de ontwikkeling van epileptische aanvallen. Deze bevindingen impliceren dat *theta-gamma cross-frequency coupling* als een mogelijke vroege indicator van epileptogenese kan fungeren bij patiënten met het syndroom van Dravet.