

Nederlandse samenvatting

Circadiane Ritmiek en Epilepsie: het Belang van Chronobiologische Tijd

In de studies beschreven in dit proefschrift hebben we de interactie tussen circadiane ritmiek en epilepsie onderzocht. Circadiane ritmen zijn endogeen bepaalde cycli van ongeveer 24 uur. Deze cycli worden in veel fysiologische en psychologische ritmen gevonden, zoals slaap-waak ritme, kernlichaamstemperatuur, bloeddruk, het uitvoeren van taken en hormoonproductie. Circadiane ritmen worden in zoogdieren gegenereerd en onderhouden door een biologische klok waarvan het hoofdbestanddeel wordt gevormd door cellen in de suprachiasmatische kernen of nuclei (SCN). Naast de SCN worden er ook perifere circadiane oscillatoren in het menselijk lichaam gevonden, die min of meer onafhankelijk van de SCN werken. Deze oscillatoren zijn onder andere aangetoond in de lever, skeletspieren en testis en staan allemaal onder invloed van de SCN (Lamont et al., 2007). Om het circadiane systeem gelijk te laten lopen aan de 24-uurs dag, moeten de SCN zich elke dag aanpassen of 'resetten'. Dit wordt 'entrainment' genoemd en wordt bereikt door externe aanwijzingen, die ook wel Zeitgebers ("tijdgevers") worden genoemd. Zeitgebers zijn bijvoorbeeld geplande slaap, activiteiten en temperatuur. Verreweg de belangrijkste Zeitgeber is de licht-donkericyclus door de zon (Duffy and Wright, Jr., 2005).

Er zijn diverse genen ontdekt die, tenminste deels, verantwoordelijk zijn voor de karakteristieke activiteit van de individuele SCN en de verschillen tussen individuen. De activiteit hangt af van de expressie van zelf-regulatorische translatie-transcriptie feedback loops van genen zoals de *Period* genes (*Per1*, *Per2*, *Per3*), het *Clock* gen en twee *Cryptochrome* genen (*Cry1*, *Cry2*). In verschillende dierstudies is aangetoond dat deletie of mutatie in deze genen tot ritmen met abnormale perioden leidt of zelfs tot aritmische fenotypen, als je de diermodellen onder constante condities test. Bovendien wordt gedacht dat disfunctie van deze genen een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van verschillende ziekten, waaronder kanker (Lamont et al., 2007).

De onderzoeken in dit proefschrift hebben zich gericht op de interactie tussen circadiane ritmiek en epilepsie. Epilepsie is een veelvoorkomende neurologische aandoening. Bij een epileptische aanval raakt het normale activatiepatroon van neuronen verstoord. Hierdoor kunnen aanvallen ontstaan met vreemde sensaties, emoties, spierverkramping en/ of verlaging van het bewustzijn. Volgens de Wereld Gezondheids Organisatie (World Health Organisation, WHO) is epilepsie de meest voorkomende ernstige hersenaandoening wereldwijd met vandaag de dag 40 tot 50 miljoen patiënten. Geschat wordt dat er wereldwijd twee miljoen nieuwe gevallen per jaar bijkomen. In Nederland wordt het aantal epilepsiepatiënten geschat op 121000, dit in vergelijking met bijvoorbeeld 16000 patiënten met multipole sclerose en 26000 patiënten met de ziekte van Parkinson (cijfers uit 2008 (Gommer and Poos, 2010a, b en c)).

In **hoofdstuk 2** wordt de bestaande kennis over de interactie tussen circadiane ritmiek en epilepsie bij mensen uiteen gezet. Als er inderdaad een relatie is, kan de interactie van belang zijn voor een beter begrip van de pathofysiologie van epilepsie en ook voor het tijdstip waarop diagnostiek en behandeling plaatsvinden. Het zou bijvoorbeeld zo kunnen zijn dat het aanpassen van de behandeling aan het individuele circadiane ritme (een voorbeeld van

chronotherapie) de controle over aanvallen kan verbeteren. Het lijkt erop dat het voorkomen van epileptische aanvallen bij de mens een 24-uurs ritme volgt, afhankelijk van uit welke hersenkwab de aanval komt. Deze bevindingen worden ondersteund door resultaten van onderzoeken in dieren. Ratten die in continue duisternis geplaatst werden, lieten spontane limbische aanvallen zien, die in een endogeen bepaald circadiaan ritme voorkwamen.

Daarnaast zijn er verschillende studies verricht naar de invloed van epilepsie op circadiane ritmen. Significante verschillen in chronotypen werden gevonden tussen twee groepen patiënten met verschillende epilepsiesyndromen. Talloze studies beschrijven de invloed van epilepsie en epileptische aanvallen op de slaap en vice versa. De kennis over kernlichaamstemperatuur en klokgenen in patiënten is echter (nog) minimaal. Wel is er in diverse studies gevonden dat er een verminderde variabiliteit in hartritme (een circadiaan ritme) bestaat in epilepsiepatiënten. Ook kunnen de spiegels van hormonen, die onder invloed staan van de 24-uurs biologische klok, anders zijn bij epilepsiepatiënten.

Kortom, er zijn nog steeds grote hiaten in de kennis over de interactie tussen circadiane ritmiek en epilepsie.

In **hoofdstuk 3** wordt beschreven hoe je circadiane ritmiek kunt meten bij mensen. Er wordt een overzicht gegeven van vaak gebruikte meetmethoden. Zo zijn er bepaalde belangrijke protocollen nodig om circadiane ritmiek in kaart te brengen. Een voorbeeld is een desynchronisatieprotocol waarin circadiane ritmiek en de slaap-waak cyclus uiteen kunnen worden gehaald of een 'constante routine'-protocol, waarin factoren die circadiane ritmiek kunnen beïnvloeden zo minimaal of constant mogelijk worden gehouden. Tevens worden biologische markers besproken, die de fase van het circadiane ritme kunnen bepalen. Voorbeelden hiervan zijn het moment dat de melatoninespiegel toeneemt (bij gedimd licht, in het Engels *dim light melatonin onset*, *DLMO* genoemd), de kernlichaamstemperatuur en de cortisolspiegel. Slaapparameters worden ook vaak gebruikt, maar schieten tekort in vergelijking met de hierboven beschreven methoden. Vragenlijsten zijn behulpzaam in het bepalen van chronotypen en slaapparameters. Verder is actigrafie een van de meest gebruikte methoden in dieronderzoek naar circadiane ritmiek. In de mens is het echter niet een kernmethode, maar meer een goede aanvulling. Concluderend is de DLMO de meest robuuste en meest gebruikte methode om het circadiane ritme in mensen in kaart te brengen.

Slechts weinig studies hebben het vóórkomen van epileptische aanvallen over de 24-uurs dag geëvalueerd. Met name gegevens over aanvallen bij kinderen zijn schaars. In de studie die in **hoofdstuk 4** beschreven wordt, hebben we klinische aanvallen bij 176 patiënten (76 kinderen, 100 volwassenen) geanalyseerd. Deze patiënten waren opgenomen voor continue electro-encefalografie- (EEG) en videoregistratie met een duur van tenminste 22 uur. Verscheidene kenmerken van de aanvallen werden meegenomen in het onderzoek: classificatie, tijdstip, origine en in welk slaapstadium de aanval voorkwam. Aantallen aanvallen werden vergeleken met aantallen die verwacht kunnen worden als aanvallen willekeurig zouden plaatsvinden (binomiale test). Er werden meer dan 800 aanvallen geregistreerd. Beduidend meer aanvallen werden geobserveerd tussen 11 en 17 uur en tussen 23 en 5 uur werden significant minder aanvallen gezien dan je zou verwachten als aanvallen willekeurig zouden voorkomen. Pieken in voorkomen midden op de dag (11-17u) werden gezien in alle aanvallen bijeengenomen, maar ook in subgroepen met complex

partiële aanvallen (in zowel kinderen als volwassenen), aanvallen uit extratemporale gebieden (in kinderen) en aanvallen uit de temporaalkwabben (in volwassenen). Significant minder aanvallen dan verwacht werden geobserveerd tussen 23 en 5 uur bij alle aanvallen bijeengenomen, complex partiële aanvallen (zowel kinderen als volwassenen) en bij tonische aanvallen in kinderen. Tevens werden veel minder aanvallen uit de temporaalkwab (in zowel kinderen als volwassenen) en van extratemporale origine (bij kinderen) dan verwacht gezien in deze periode.

Met deze resultaten lijkt het erop dat verschillende typen aanvallen in een bepaald ritme over de dag voorkomen. Deze patronen worden gekarakteriseerd door een piek midden op de dag en een dal aan het begin van de nacht.

Zoals hierboven genoemd, zijn er weinig studies die zich hebben gericht op het patroon van vóórkomen van aanvallen over de 24-uurs dag. Slechts één onderzoeksgroep heeft hierbij gebruik gemaakt van intracraniële EEG-metingen om aanvallen te registreren. Wij hebben de spontane aanvallen van 33 patiënten geanalyseerd die voor langdurige meting kwamen met intracraniële EEG en video. Deze studie wordt beschreven in **hoofdstuk 5**. Verscheidene kenmerken van de aanvallen werden meegenomen in het onderzoek: classificatie, tijdstip, origine en of de aanval voorkwam in waak of slaap. Er werden 450 aanvallen geregistreerd die ongelijk verdeeld over de dag voorkwamen, afhankelijk van origine van de aanval: temporale aanvallen werden vooral tussen 11 en 17 uur gezien, frontale aanvallen het meest tussen 23 en 5 uur en pariëtale aanvallen vooral tussen 17 en 23 uur. Tijdens waak kwam het grootste gedeelte van de aanvallen voor tussen 5 en 11 uur en 17 tot 23 uur. Als de patiënt in slaap was, werd het grootste gedeelte van de aanvallen geobserveerd van 11 tot 17 uur en 23 tot 5 uur. Deze resultaten lijken er op te wijzen dat aanvallen uit verschillende hersenkwabben een sterke tendens hebben voor te komen in verschillende patronen over de dag.

Het is denkbaar dat het moment waarop epileptische aanvallen voorkomen, invloed heeft op wanneer men slaapt, wakker is, dagelijkse activiteiten plant en doet (oftewel het chronotype). Daarom hebben we een studie uitgevoerd met vragenlijsten die de verdeling van chronotypen en slaapparameters bij 200 patiënten met epilepsie vergelijkt met de verdeling in de algemene bevolking. Deze studie wordt beschreven in **hoofdstuk 6**. Om het chronotype en de subjectieve slaapparameters te bepalen werden de Morningness Eveningness Questionnaire en de Munich Chronotype Questionnaire gebruikt. Er werden significante verschillen gevonden tussen epilepsiepatiënten en controles. Epilepsiepatiënten waren meer ochtend georiënteerd, hadden een vroegere midslaap (=tijdstip tussen in slaap vallen en wakker worden) op vrije dagen en de slaapduur op vrije dagen was langer ($p < 0.001$). De verdeling van chronotypen en subjectieve slaapparameters echter, was niet verschillend tussen patiënten met temporale epilepsie, frontale epilepsie of juveniele myoclonische epilepsie. Tevens hadden patiënten die geopereerd waren voor temporaal epilepsie dezelfde verdeling in chronotypen en slaapduur wanneer ze vergeleken werden met niet-geopereerde patiënten. Midslaap was echter eerder in geopereerde patiënten ($p = 0.035$). Dit is de eerste studie die zich richt op chronotypen in epilepsiepatiënten. We hebben laten zien dat de verdeling van chronotypen en subjectieve slaapparameters verschillend is wanneer epilepsiepatiënten en controles vergeleken worden. Niettemin hebben we geen verschil geconstateerd tussen patiënten met verschillende

epilepsiesyndromen, ook al worden hierbij verschillende aanvalspatronen over de 24-uurs dag gezien. Onze resultaten suggereren dat epilepsie op zich, maar niet de tijdstippen waarop aanvallen voorkomen, invloed heeft op chronotypen en subjectieve slaapparameters.

Bijna een derde van de patiënten met epilepsie houdt aanvallen ondanks adequate behandeling met medicijnen. Chronotherapie (gebaseerd op dynamische verandering in de farmacologie van medicijnen en ziekte gerelateerde processen) zou een veelbelovende nieuwe optie kunnen zijn in de behandeling van epilepsie. In de studie die wordt beschreven in **hoofdstuk 7**, was het doel te bestuderen of verschillende circadiane types (oftewel ochtend- en avondtypes en tussenliggende types) de tijden dat ze medicatie innemen aanpassen aan hun circadiane type of niet. Deze studie werd uitgevoerd als een eerste stap in het exploreren van chronotherapeutische opties. Om dit te onderzoeken hebben we een vragenlijststudie verricht, die de tijden van inname van anti-epileptische medicatie vergelijkt tussen patiënten met verschillende circadiane types. Het circadiane type werd bepaald door de Morningness/Eveningness Questionnaire. Resultaten laten duidelijk zien dat ochtendtypes hun medicatie op vrije dagen significant eerder innemen dan avondtypes met een verschil van wel 100 minuten bij het nemen van de ochtenddosering ($p < 0.001$) en 55 minuten bij de avonddosering ($p = 0.019$). Ook op werkdagen worden verschillen gezien: zo nemen ochtendtypes de ochtenddosering significant eerder in dan avondtypes (55 minuten, $p < 0.001$). Onafhankelijk van het circadiane type werd medicatie op vrije dagen beduidend later ingenomen dan op werkdagen. Dit verschil is het grootst in de groep avondtypes (verschil van 90 minuten, $p = 0.005$). Leeftijd en geslacht hadden geen invloed op hoe laat medicatie werd ingenomen. Concluderend kunnen we zeggen dat dit de eerste studie is die laat zien dat patiënten de tijden waarop ze medicatie innemen aanpassen aan hun circadiane type.

Zoals genoemd is er sterk bewijs dat epileptische aanvallen in diurnale patronen voorkomen. Een studie in een rattenmodel van partiële epilepsie liet circadiane aanvalspatronen zien en in mensen is circadiane ritmiek in interictale ontladingen gevonden. Dit suggereert dat circadiane ritmiek mogelijk een rol speelt in epilepsie. Circadiane invloed op aanvalspatronen in de mens is nog nooit bestudeerd. In **hoofdstuk 8** wordt de pilot studie beschreven die we hebben verricht om vast te stellen of circadiane ritmiek aanvalspatronen beïnvloedt. We hebben circadiane ritmes van patiënten, die werden opgenomen voor EEG en videoregistratie, prospectief bepaald. Hierbij hebben we gebruik gemaakt van de melatoninespiegel (het moment dat de spiegel stijgt onder gedimd-lichtcondities (dim light melatonin onset, DLMO)). Aanvallen die optraden tijdens de opname werden geregistreerd door EEG en video. De DLMO varieerde van 18:46u tot 23:13u (gemiddeld 21:22u). Honderdvierentwintig aanvallen van 21 patiënten werden geanalyseerd. Aanvallen uit de temporaalkwab kwamen met name tussen 23 en 5 uur voor. Als het tijdstip van aanvallen gecorreleerd werd aan de individuele circadiane fase (zoals gemeten met de DLMO) werd het volgende gezien: temporale aanvallen kwamen het meest voor in de zes uur voor DLMO en frontale aanvallen met name tussen zes en twaalf uur na DLMO. De resultaten van deze pilot studie suggereren dat temporale en frontale aanvallen niet alleen in diurnale patronen voorkomen, maar verbonden lijken te zijn met de circadiane fase.