

# The role of the blood-brain barrier and multidrug transporters in pharmaco-resistant epilepsy

Studies in a rat model for temporal lobe epilepsy



Erwin van Vliet

# De rol van de bloed-hersenbarrière en multidrug transporters in farmacoresistente epilepsie

Studies in een diermodel voor temporaalkwab epilepsie

Behandeling epilepsie: anti-epileptica

30% van alle patiënten blijft aanvallen  
houden = farmacoresistentie

Groot probleem!

# Waarom werken de medicijnen niet?

Spelen specifieke veranderingen in de hersenen een rol?

2 hypothesen

Target hypothese

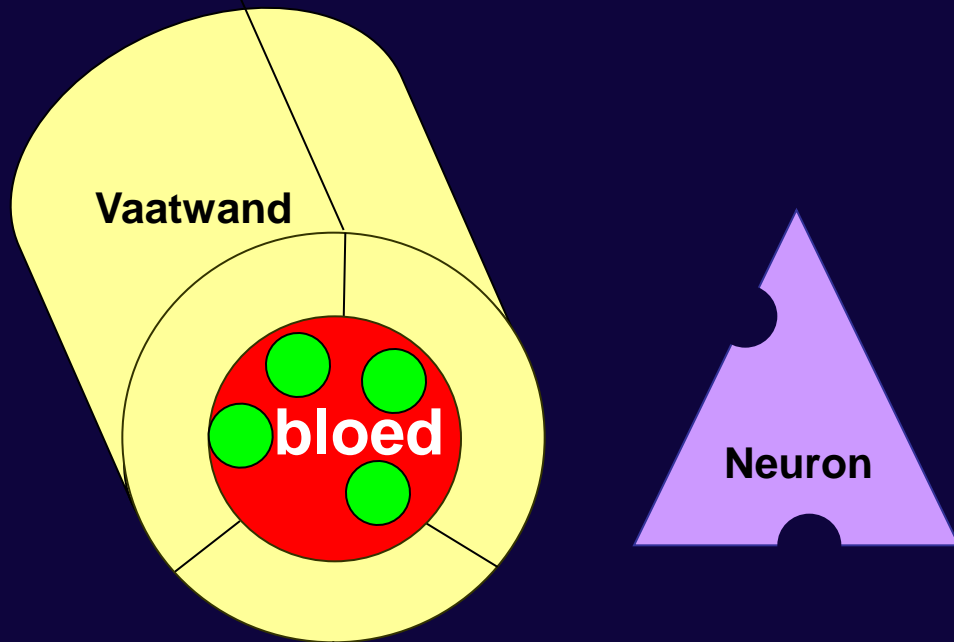
Transporter hypothese

# De hersenen - bloedvaten



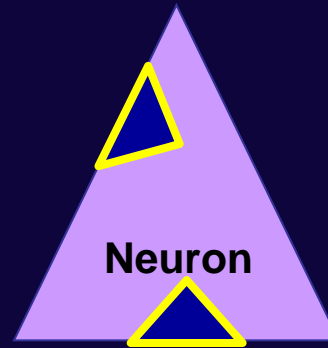
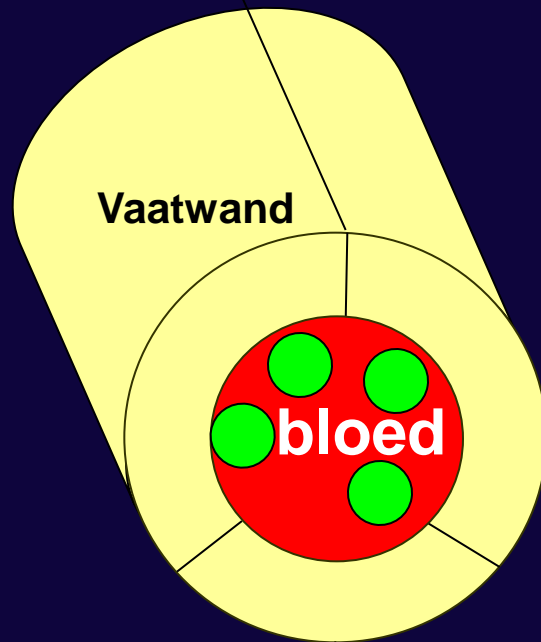
# Target hypothese

**NORMAAL**



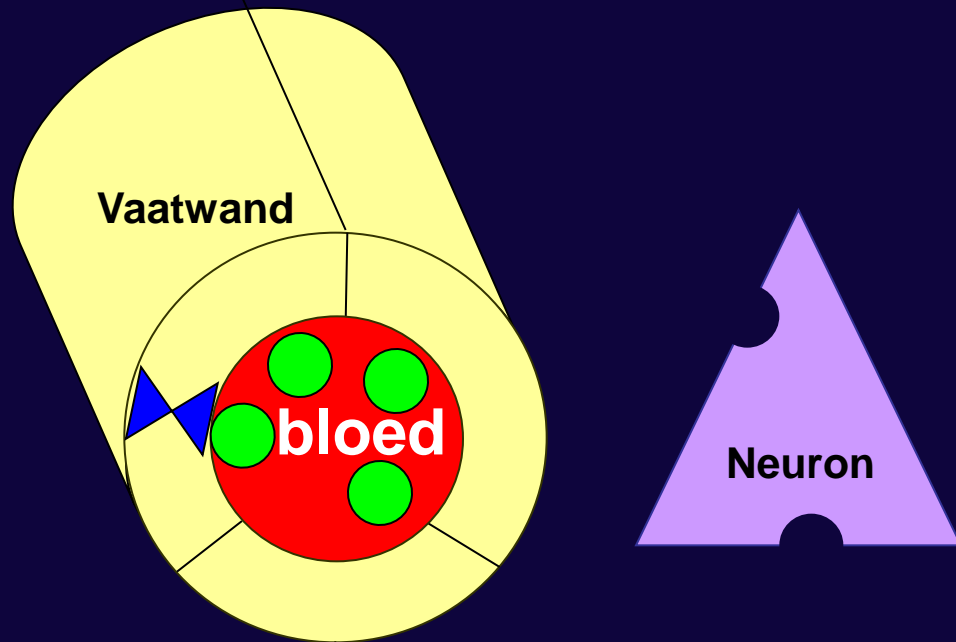
# Target hypothese

## EPILEPSIE



# Transporter hypotheese

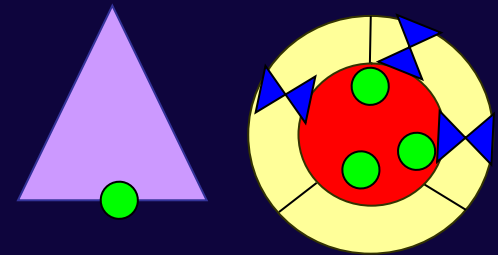
NORMAAL



# Transporter hypothese

Vragen:

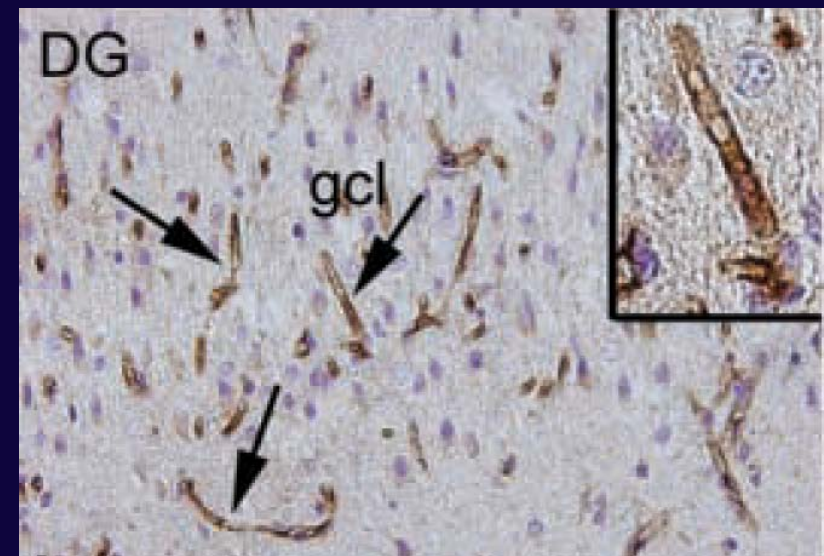
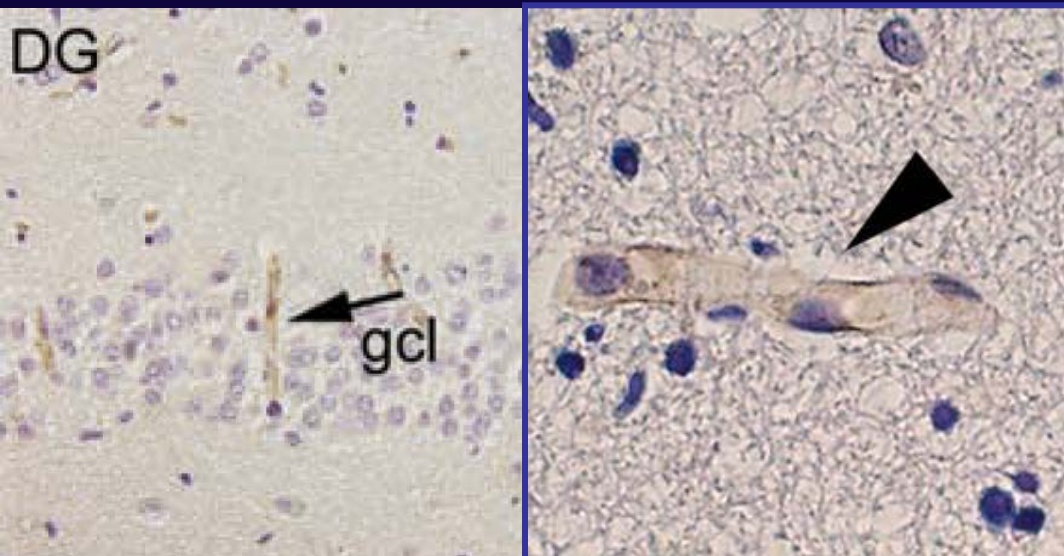
- Meer transporters?
- Minder medicijnen in hersenen?
- Therapie?



# Meer transporters in hippocampus van epileptische patiënten

geen epilepsie

epilepsie



Aronica, Epilepsia 2004

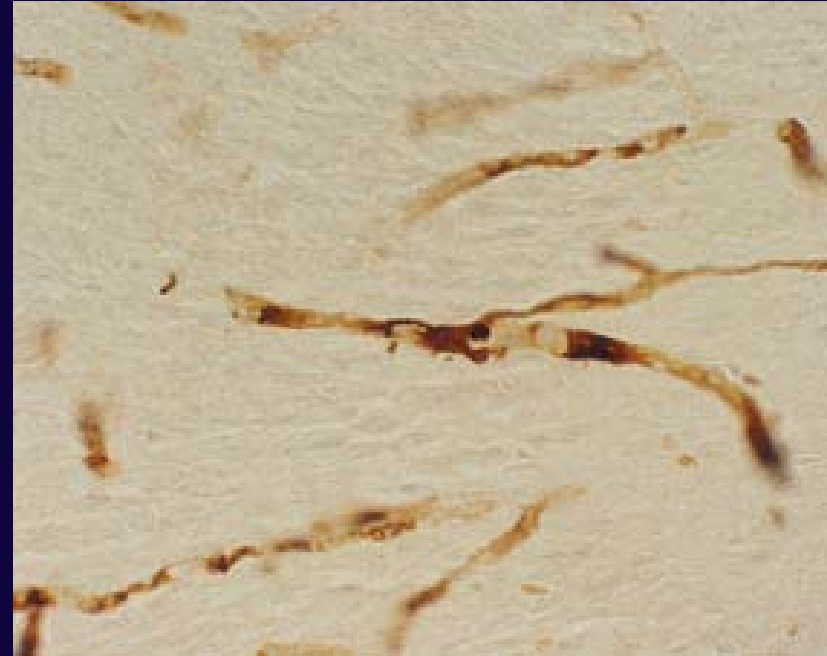
anderen: Tishler, Epilepsia 1995; Dombrowski, Epilepsia 2001; Sisodiya, Brain 2002

# Meer transporters in hippocampus van epileptische ratten

geen epilepsie



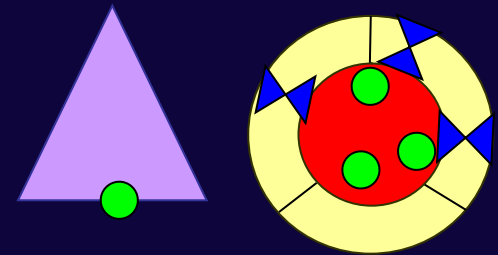
epilepsie



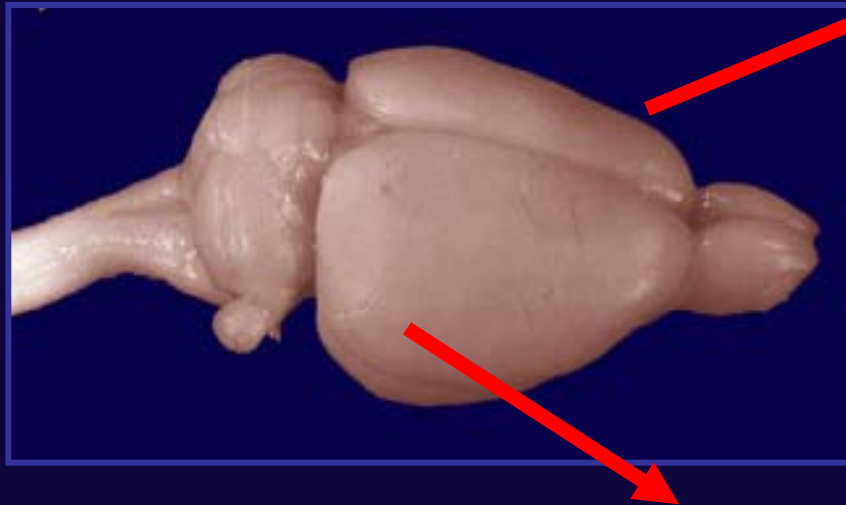
# Transporter hypothese

Vragen:

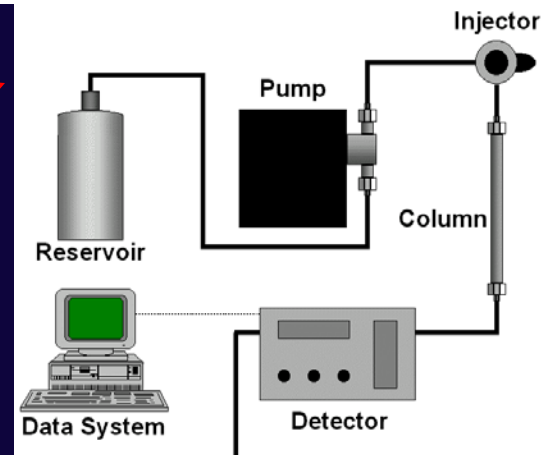
- Meer transporters? ja
- Minder medicijnen in hersenen?
- Therapie?



# Concentratie fenytoïne in hersenen meten



analyse hersenen / bloed



Western blot :  
Hoeveelheid transporter

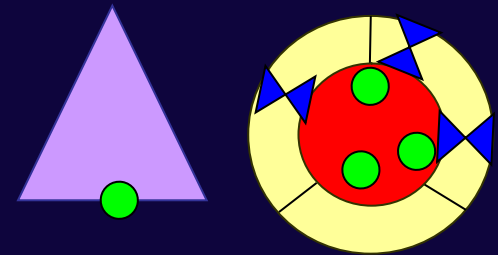
# Toename transporter in hippocampus epileptische ratten

	transporter
Controle	100%±1
Epilepsie	140%±1 *

# Transporter hypothese

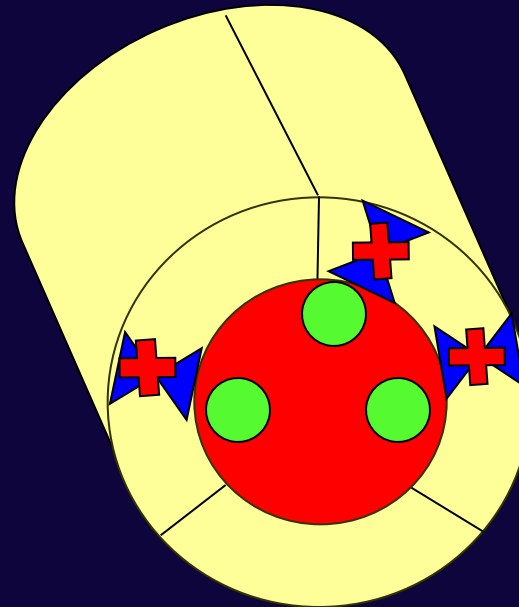
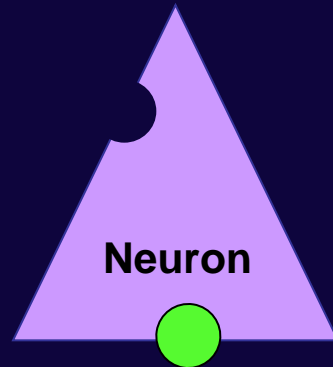
Vragen:

- Meer transporters? ja
- Minder medicijnen in hersenen? ja
- Therapie?



# Remmer van transporters: mogelijke therapie?

**EPILEPSIE**



# Rat model voor temporaalkwab epilepsie

## Epileptische ratten

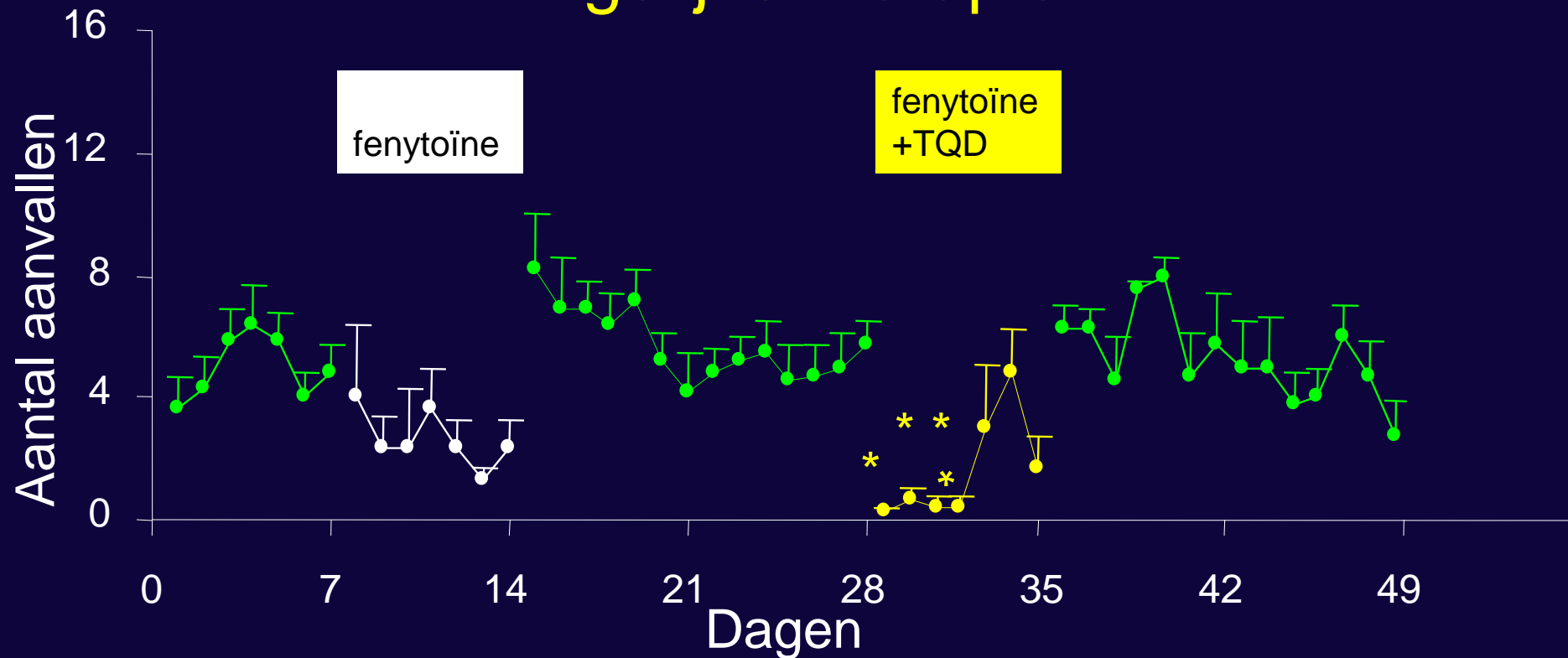
- therapeutische dosis fenytoïne (10-20  $\mu\text{g/ml}$  in bloed) 7 dagen
- +/- tariquidar (transporter remmer)
- continu video/EEG opname
- bloed afname



# Toename transporter in hippocampus epileptische ratten

	transporter
Controle	100%±1
Epilepsie fenytoïne	140%±1 *
Epilepsie fenytoïne+TQD	210%±2 *

# Remmer van transporters: mogelijke therapie?



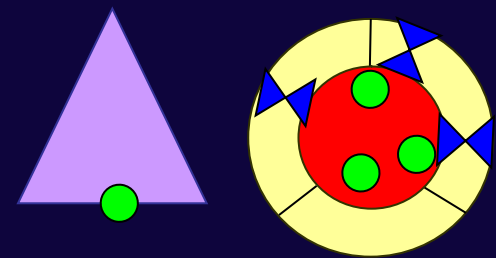
“Proof of principle”:

Remmen van transporters is **effectief**,  
maar tolerantie ontwikkelt (door enorme toename fenytoïne in brein?)

# Transporter hypothese

Vragen:

- Meer transporters? ja
- Minder medicijnen in hersenen? ja
- Therapie? wellicht, risico's/bijwerkingen?



# Remmer van transporters: mogelijke therapie voor patiënten?

## **Use of Verapamil as a Potential P-Glycoprotein Inhibitor in a Patient with Refractory Epilepsy**

Monica A Summers, J Layne Moore, and James W McAuley

Verapamil aan 24-jarige vrouw met farmacoresistente epilepsie

- Minder vaak opgenomen in ziekenhuis
- Aanvallen beter onderdrukt
- Verbetering kwaliteit van leven

# Conclusies

- Toename van transporters in het epileptische brein belemmert het binnendringen van fenytoïne
- Door het remmen van transporters komt meer fenytoïne in de hersenen en worden aanvallen tijdelijk onderdrukt
- Transporters kunnen bijdragen aan farmacoresistentie

# Toekomst

- Waarom toename van drugtransporters?  
Veranderingen bloed-hersenbarrière:  
lekkage + ontstekingsreacties
- Voorkomen toename?  
Ontstekingsremmers om barrière te herstellen
- Vervolgonderzoek in epilepsiepatiënten  
Hersenscans voor transporters

# **Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN)**

## **Lopes da Silva fellowship**

**Wytse Wadman / Jan Gorter**

Center for Neuroscience, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam

**Ley Sander / Peter Edelbroek**

Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede

**Rob Voskuyl / Mijndert Danhof**

Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Universiteit Leiden, Leiden

**Eleonora Aronica**

Academic Medical Center, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam

**Annamaria Vezzani**

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milaan

**Heidrun Potschka**

Ludwigs-Maximilians-Universität, München

[e.a.vanvliet@uva.nl](mailto:e.a.vanvliet@uva.nl)