

Door: Julia Pottkämper (jpottkamper@rijnstate.nl) en Jeroen van Waarde (jvanwaarde@rijnstate.nl), psychiatrie, Rijnstate ziekenhuis, Arnhem.

Het einde is maar het begin: ontrafelen van de postictale fase

Op 16 februari 2024 verdedigde Julia Christine Marianne Pottkämper haar proefschrift aan de Universiteit Twente, getiteld *The end is just the beginning: unraveling the postictal state*¹. Bij depressieve patiënten die elektroconvulsietherapie ondergingen werden twee medicijnen ter behandeling van postictale klachten onderzocht. Hoewel de medicijnen geen effect hadden, heeft Pottkämper door deze unieke data nieuwe inzichten in de postictale fase verkregen. Zo bleek de duur van het insult het postictale herstel van het EEG, de perfusie en het klinische herstel te beïnvloeden.

Na een epileptische aanval, in de zogenaamde postictale fase, kunnen neurologische, cognitieve of psychiatrische klachten ontstaan zoals bijvoorbeeld hoofdpijn, geheugenklachten, verwardheid, of psychoses (Pottkämper *et al.*, 2020). Deze klachten kunnen minuten tot weken aanhouden en de kwaliteit van leven fors negatief beïnvloeden. De postictale fase is nog steeds nauwelijks onderzocht (Fisher & Schachter, 2000). Er bestaat tot op heden geen gerichte medicamenteuze behandeling voor postictale klachten. Dergelijk onderzoek wordt sterk belemmerd door de onvoorspelbaarheid van insulten, waardoor patiënten vaak niet in het ziekenhuis zijn tijdens een aanval.

Medicamenteuze behandeling?

Dit proefschrift had als doel de postictale fase te ontrafelen en een mogelijke medicamenteuze behandeling voor postictale klachten te ontdekken. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat er tijdens een insult vaatspasmen in de hersenen ontstaan met postictale hypoperfusie als gevolg. Deze hypoperfusie komt tot uiting in de mate van postictale geheugenproblemen en spierzwakte (Farrell *et al.*, 2016). In dit dierexperimenteel onderzoek werden hypoperfusie-beschermende medicijnen onderzocht, waaronder acetaminophen (beter bekend als paracetamol) en de vaatverwijder nimodipine, die nog niet eerder bij de mens voor dit doel getest zijn. De rationale achter toepassing van deze medicijnen was dat beiden, weliswaar via verschillende mechanismen, de vasoconstrictie kunnen beïnvloeden. Acetaminophen en nimodipine leken daarom veelbelovend als mogelijke eerste medicamenteuze postictale behandeling bij mensen.

Elektroconvulsietherapie als model voor epilepsie

Om de uitdaging van onvoorspelbaarheid van epileptische aanvallen te ondervangen, werden patiënten met een ernstige depressie onderzocht die middels elektroconvulsietherapie (ECT) behandeld werden. Bij deze patiënten wordt onder gecontroleerde omstandigheden (algehele anesthesie en spierverslappers) een therapeutisch insult opgewekt. Postictaal worden klachten gerapporteerd zoals hoofdpijn, misselijkheid, geheugenklachten en verwardheid (Devenand *et al.*, 1995). Uit de case-control studie van de betreffende promovenda bleek dat de EEG-karakteristieken (visueel beloop van het insult en de postictale fase, ictale frequentiedaling, postictaal herstel van het EEG gemeten met alfa-delta ratio) tijdens en na het ECT-insult vergelijkbaar zijn met die van epilepsiepatiënten (Pottkämper *et al.*, 2021). Insultduur bleek een significante invloed te hebben op het postictale EEG-herstel (Pottkämper *et al.*, 2023). Langere insulten hingen samen met een langer postictaal herstel van het EEG.

De SYNAPSE-studie, uitgevoerd in het Rijnstate ziekenhuis Arnhem, is een gerandomiseerde *cross-over trial*. Met deze trial werd onderzocht of toediening van acetaminophen (1000 mg) en nimodipine (60 mg) voor het induceren van een insult opgewekt door ECT, vergeleken met een placebo conditie, de postictale klachten konden verbeteren of voorkomen. Iedere patiënt kreeg meerdere keren, in een random volgorde, alle behandelcondities. Tijdens en tot één uur na het insult werd continue het oppervlakte-EEG gemeten. Dit resulteerde in registraties van 328 insulten met postictale fasen van 33 patiënten. De primaire uitkomstmaat van deze studie was het postictale herstel van

¹ Pottkämper, J. C. M. (2024). *The end is just the beginning: Unraveling the postictal state*.

Promotoren: prof. dr. ir. M. J. A. M. van Putten en prof. dr. J. Hofmeijer; Co-promotor: dr. J. A. van Waarde

het EEG in minuten, gedefinieerd als tijdsconstante (τ) bij de post-ictale herstelcurve, gemeten met de *temporal brain symmetry index* (van Putten, 2007). Secundaire uitkomstmaten waren de cerebrale (postictale) perfusie middels *arterial spin labeling* en het postictale klinische herstel van de oriëntatie in tijd, plaats en persoon gemeten middels de Reoriëntatie tijd Vragenlijst (Sobin *et al.*, 1995).

Medicijnen verbeterden de postictale fase niet

Vergeleken met placebo bleken acetaminophen of nimodipine geen effect te hebben op het herstel van het post-ictale EEG, perfusie en het klinische herstel, zoals is weergegeven in figuur 1 (Pottkämper *et al.*, 2024a). Hoewel patiënten klinisch weer hersteld waren na het met ECT geïnduceerde insult, bleek het EEG en de perfusie (nog) niet hersteld tot de *pre-ECT* waarden. Opvallend was verder dat er veel variatie in perfusiewaarden was tussen de verschillende behandelcondities. Zo had bijvoorbeeld een patiënt een toename in perfusie bij acetaminophen en de placebo-conditie, maar niet met nimodipine. Voor een andere patiënt was er nauwelijks verschil in perfusie voor de verschillende condities. Over het algemeen bleek nimodipine de perfusie negatief te beïnvloeden, dus een daling van perfusie vergeleken met pre-ECT, zowel op regionaal als globaal niveau.

Een aantal redenen kan deze resultaten verklaren. De door Pottkämper e.a. gevolgde methodiek verschilde met het eerdere dierexperiment. Bij ratten werd 30 min voor het insult een voor mensen extreem hoge dosering acetaminophen (250 mg/kg) en nimodipine (15 mg/kg) intraperitoneaal toegediend. De patiënten in de SYNAPSE-studie kregen de medicijnen twee uur voor de ECT-sessie in een veel lagere dosering (bij een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg; acetaminophen 14 mg/kg, nimodipine 0.4 mg/kg) oraal toegediend. Ook waren er meerdere verschillen (bij-

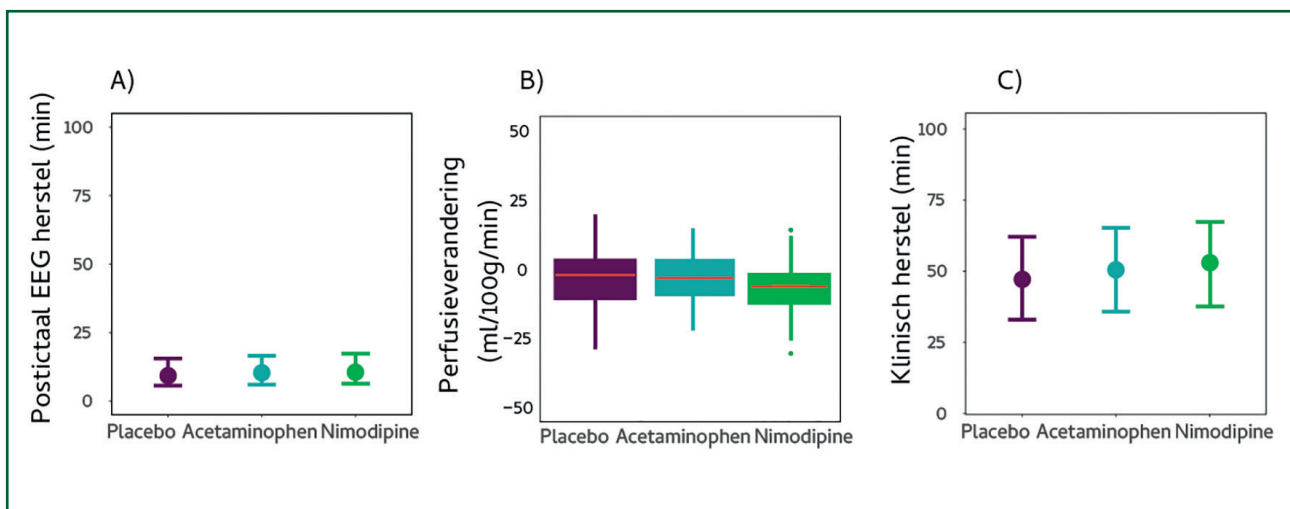
voorbeeld de duur tussen het insult en de MRI-scan) en verschillen voor de voor de onderzochte patiënten. In dit onderzoek was elke patiënt haar/zijn eigen controle. Desalniettemin zijn er naast genoemde factoren diverse bijkomende factoren die de uitkomst beïnvloed kunnen hebben.

Variatie in postictale hypoperfusie

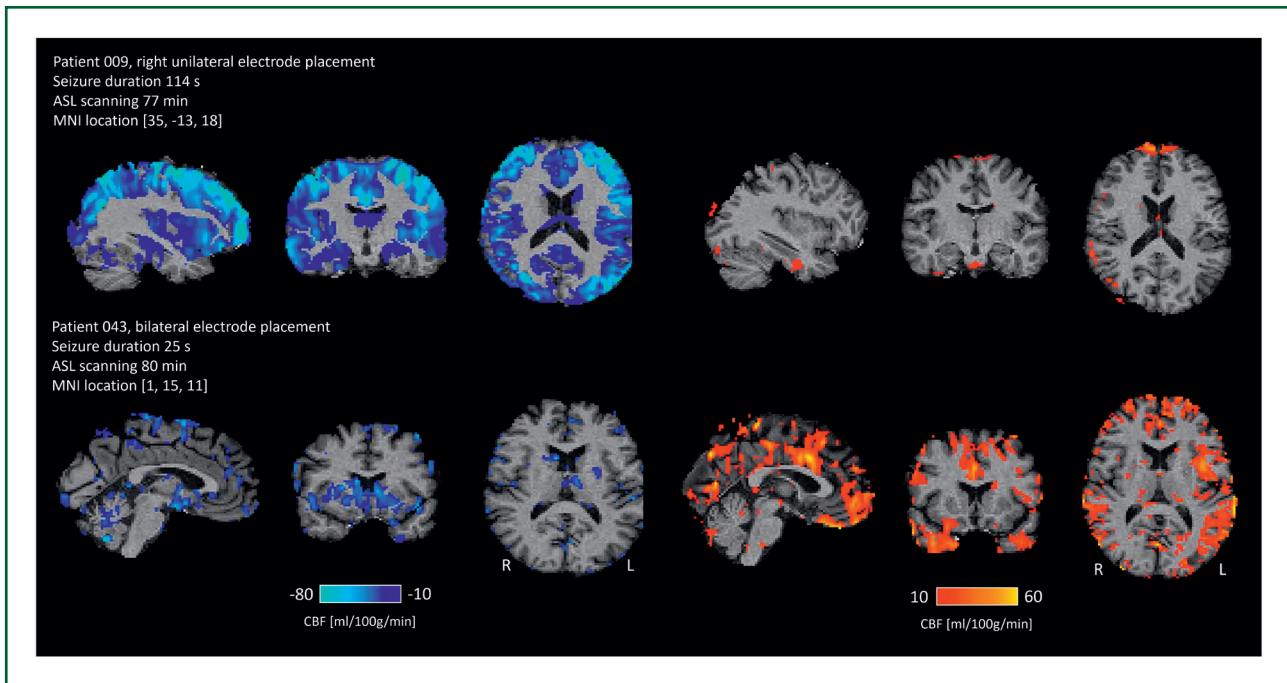
Op basis van eerder onderzoek werd verwacht dat de post-ictale perfusie lokaal af zou nemen (Farrell *et al.*, 2016). Echter, op basis van een eerdere studie werd ook een lokale postictale hyperperfusie in de amygdala en frontaalkwab (Takano *et al.*, 2007) gerapporteerd. Als resultaat van de SYNAPSE-studie werd voor de placebo-conditie zowel hyper- als hypoperfusie geconstateerd in de postictale scans. Dit effect was geassocieerd met de insultduur. Bijvoorbeeld, de patiënt met de langste insultduur (114 s) toonde voornamelijk postictale hypoperfusie en de patiënt met de kortste insultduur (25 s) postictale hyperperfusie, zoals weergegeven in figuur 2 (Pottkämper *et al.*, 2024b).

Praktische implicaties

Hoewel geen effect van acetaminophen of nimodipine op postictaal herstel gevonden werd, zijn dankzij deze studie vernieuwende inzichten over de postictale fase verworven. Door de SYNAPSE-studie is het duidelijk geworden dat toekomstig mechanistisch- en interventieonderzoek van de postictale fase mogelijk is met behulp van toepassing van ECT. Daarnaast maakte deze studie inzichtelijk hoe continue EEG-metingen het beste kunnen worden geregistreerd, hoe insulten verlopen tijdens een ECT-sessie en hoe de relatie is tussen klinische postictale verschijnselen en het postictale EEG. Interessant is dat veel patiënten weliswaar klinisch hersteld waren na het insult, maar dat zowel hun EEG als de perfusie scans (nog) niet hersteld waren naar het niveau voorafgaand aan ECT.



Figuur 1. Acetaminophen en nimodipine hadden geen invloed op A) postictaal herstel van het EEG, gemeten met de *temporal brain symmetry index*, op B) globale perfusieveranderingen gemeten met *arterial spin labeling* en op C) het klinisch herstel gemeten met de Reoriëntatie tijd Vragenlijst. Met toestemming gemodificeerd van Pottkämper *et al.* (2024a).



Figuur 2. Postictale hypo- (blauw) and hyper- (rood) perfusie bij lange en korte insulten. Boven: het insult van patiënt 009 duurde 114 s. Onder: het insult van patiënt 043 duurde 25 s. Met toestemming overgenomen van Pottkämper et al. (2024b).

De belangrijkste bevinding van de studie is dat de insulduur een belangrijke voorspeller is voor postictaal EEG-herstel en postictale perfusieveranderingen. Nader onderzoek naar de postictale fase kan verder ophelderen wat de consequenties zijn van de afwijking ten opzichte van baseline waarden van EEG en perfusie voor het functioneren van de patiënt. In haar proefschrift laat Pottkämper middels De SYNAPSE-studie toont aan dat het nuttig en noodzakelijk is om meer wetenschappelijk onderzoek te doen naar de postictale fase. Dit is belangrijk omdat de neurologische, cognitieve en psychische klachten na een epileptisch insult voor patiënten forse negatieve consequenties kunnen hebben voor hun kwaliteit van leven. Toekomstige profylaxe of verbeterde postictale behandeling is zeer welkom om het leed van patiënten met epilepsie én patiënten die ECT ondergaan (en hun naasten) te verminderen.

Referenties

- Devenand DP, Fitzsimons L, Prudic J, et al. (1995). Subjective side effects during electroconvulsive therapy. *The journal of ECT* 11:232-240.
- Farrell JS, Gaxiola-Valdez I, Wolff MD, et al. (2016) Postictal behavioural impairments are due to a severe prolonged hypoperfusion/hypoxia event that is COX-2 dependent. *eLife*. 5:e19352.
- Fisher RS, Schachter SC (2000) The postictal state: a neglected entity in the management of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 1:52-59.
- Pottkämper JCM, Hofmeijer J, van Waarde JA, van Putten MJAM et al. (2020). The postictal state- What do we know? *Epilepsia* 61:1045-1061.
- Pottkämper JCM, Verdijk JPAJ, Hofmeijer J, van Waarde JA, & van Putten MJAM et al. (2021) Seizures induced in electroconvulsive therapy as a human epilepsy model: A comparative case study. *Epilepsia Open* 6:672-684.
- Pottkämper JCM, Verdijk JPAJ, Stuiver S, Aalbrecht E, Schmettow M, Hofmeijer J, ... & van Putten MJAM et al. (2023). Seizure duration predicts postictal electroencephalographic recovery after electroconvulsive therapy-induced seizures. *Clinical neurophysiology*, 148:1-8.
- Pottkämper JCM, Verdijk JPAJ, Stuiver S, Aalbrecht E, ten Dosschate F, Verwijk E, et al. (2024a) Acetaminophen or nimodipine to improve postictal recovery after ECT-induced seizures: A randomized cross-over trial. *The end is just the beginning: Unraveling the postictal state*, 131.
- Pottkämper JCM, Verdijk JPAJ, Aalbrecht E., et al. (2024b) Changes in postictal cerebral perfusion are related to the duration of electroconvulsive therapy-induced seizures. *Epilepsia* 65:177-189.
- Sobin C, Sackeim HA, Prudic J, Devenand DP, et al. (1995). Predictors of retrograde amnesia following ECT. *The American Journal of Psychiatry* 152:995-1001.
- Van Putten MJAM (2007). The revised brain symmetry index. *Clinical neurophysiology* 118:2362-2367.
- Takano H, Motohashi N, Uema T, et al. (2007) Changes in regional cerebral blood flow during acute electroconvulsive therapy in patients with depression: positron emission tomographic study. *Br J Psychiatry* 190:63-68.