

Wien Med Wochenschr (2006) 156/1–2: 1–9
DOI 10.1007/s10354-005-0237-6

Kognitive Störungen und Elektrokrampftherapie

Michael Prapotnik¹, Roger Pycha², Csaba Nemes³, Peter König¹, Armand Hausmann⁴ und Andreas Conca¹

¹Abteilung für Psychiatrie I, LKH Rankweil, Österreich

²Zentrum für seelische Gesundheit, Bruneck, Italien

³Abteilung für Psychiatrie II, LKH Rankweil, Österreich

⁴Universitätsklinik für Psychiatrie, Innsbruck, Österreich

Eingegangen am 25. Mai 2005, angenommen nach Revision am 18. Oktober 2005

© Springer-Verlag 2005

Adverse cognitive effects and ECT

Summary. Electroconvulsive therapy (ECT) is a rapidly acting and highly effective treatment for severe and life threatening conditions seen in affective and schizophrenic diseases. Notwithstanding its therapeutic benefits, ECT remains controversial because of seizure induction, cognitive side effects, memory dysfunction and effects on cerebral physiology. These factors have raised the concern that ECT produces structural and functional brain damage. This issue continues to have a major impact on the acceptance of ECT as a therapeutic modality, both within the medical community and in public opinion. A close look at incidence, type, severity, neurofunctional and -anatomical correlates, aetiology and therapeutic approaches of the adverse cognitive effects attributed to ECT may contribute to rational and objective handling of this topic. The final chapter deals with the issue of whether ECT causes brain damage.

Keywords: Electroconvulsive therapy (ECT), adverse cognitive effects, brain damage

Zusammenfassung. Die Elektrokrampftherapie (EKT) stellt bei korrekter Indikationsstellung und Anwendung ein hochwirksames und bei manchen Indikationen sogar lebensrettendes Therapieverfahren dar. Dennoch nimmt die EKT sowohl in Fachkreisen als auch in der öffentlichen Meinung eine Sonderstellung ein. Unter der Kollegenschaft überwiegt die vorgefasste Meinung, dass diese Behandlungsform zu bleibenden kognitiven und mnestischen Störungen sowie irreversiblen neurologischen Ausfällen führt. Dieser Beitrag soll Basiswissen über Inzidenz, Art, Schweregrad, neurofunktionelle und -

anatomische Substrate, Ursachen und Behandlungsform der EKT-bedingten neurokognitiven Nebenwirkungen vermitteln. Auch auf die Frage, ob EKT Gehirngewebe zerstört wird abschliessend eingegangen.

Schlüsselwörter: Elektrokrampftherapie (EKT), kognitive Störung, Hirnschädigung

Einleitung

Die Indikationsstellung zur Durchführung einer Elektrokrampftherapie (EKT) ist Evidenz-basiert; s. Tab. 1 [1]. Die Diskussion über die neurokognitiven Nebenwirkungen der EKT hingegen polarisiert. Unter den Nebenwirkungen der EKT haben sie wohl die größte klinische Bedeutung. Sie manifestieren sich häufig als antero- und/oder retrograde Amnesien und können immerhin bei fast der Hälfte aller Behandlungen auftreten. 5–7 % davon sind schwerwiegend. Patienten beklagen Einbußen des expliziten und selektiven Gedächtnisses

Tabelle 1. Indikationen zur EKT

1. wissenschaftlich sehr gut begründet:

- schwere depressive Episode mit vitaler Gefährdung
- therapieresistente Depression

2. zum Teil wissenschaftlich, zum Teil klinisch begründet:

- perniziöse Katatonie
- therapieresistente Schizophrenie
- therapieresistente schizoaffektive Störung
- therapieresistente Manie

3. überwiegend klinisch begründet:

- therapieresistente Zwangsstörung
- therapieresistente Angststörung
- therapieresistenter Mb. Parkinson
- malignes neuroleptisches Syndrom

Korrespondenz: Dr. Michael Prapotnik, Abteilung für Psychiatrie I, LKH Rankweil, Valdunastr. 16, 6830 Rankweil, Österreich.

Fax: +43-5522-■■■■

Email: michael.prapotnik@lkh.at

Tabelle 2: Risiken und bedeutende Nebenwirkungen

-
- Mortalitätsrisiko 1:30 000 im Narkosevorgang
 - vorübergehende mnestiche Störungen (< 50 %)
 - vorübergehende Kopf-/Muskelschmerzen, Übelkeit und Erbrechen (< 30 %)
 - reversible kognitive Störungen (< 20 %)
 - manisches Kippen (< 15 %)
 - transiente postiktale Verwirrtheit (< 10 %)
 - kardiovaskuläre Nebenwirkungen (< 5 %)
-

und Störungen des verbalen Lernprozesses. Seltener zu beobachten sind der Verlust autobiographischer Gedächtnisinhalte und neurologische Auffälligkeiten wie Aphasie, Agnosie und Apraxie; s. Tab. 2.

So sprechen EKT-Gegner von der Nebenwirkung als Hauptwirkung; sie meinen damit, dass die EKT schwerwiegende kognitive Störungen auslöst und sich somit niemand mehr depressiv fühlen könne [2]. Auch wird behauptet, dass der menschliche Intellekt, die Kreativität, das Urteilsvermögen und das Planungsdenken in Mitleidenschaft gezogen werden würden [3]. Zudem ist die Meinung weit verbreitet, dass die EKT nicht nur akute Schäden verursacht, sondern auch zu ausgeprägten bleibenden kognitiven Einbußen führt. Dieser Umstand sei Beweis genug, dass diese Behandlungsform das Gehirn strukturell schädigen würde [4]. Im Gegensatz dazu behaupten EKT-Befürworter, dass die kognitiven Nebenwirkungen ausschließlich transienter Natur sind und nach Beendigung der Akutbehandlung sämtliche neurokognitiven Leistungen vollständig wiederhergestellt werden.

Beide Sichtweisen stimmen mit den Forschungsergebnissen nicht überein. So konnte z. B. in verschiedenen Studien kein Zusammenhang zwischen der Wirkung der EKT und dem Ausmaß der kognitiven Störungen gefunden werden; d. h. Patienten werden nicht klinisch besser, weil sie verwirrt und kognitiv beeinträchtigt sind [5, 6]. Andererseits beklagen sehr viele Patienten retrograde mnestiche Störungen verschiedener Dauer und Ausmaßes bis hin zu bleibenden Gedächtnislücken.

Die subjektive Erfahrung und die komplexe Genese dieser Nebenwirkungen erschweren jedenfalls ihre objektive Untersuchung, Zuordnung, Prophylaxe und Therapie. So sind manche der neuropsychologischen Einbußen nach einer EKT-Serie durch eine Progression der zugrundeliegenden Krankheit bedingt. Junge Patienten zeigen im Rahmen einer psychotischen Erstmanifestation nicht selten einen offensichtlichen irreversiblen kognitiven Abbau [7]. Wenn nun eine EKT bei diesen Patienten durchgeführt wird, werden zumindest z.T. die auftretenden kognitiven Störungen fälschlicherweise der Behandlung zugeschrieben.

Übereinstimmung herrscht über den Einfluss der Stimmungslage auf die Gedächtnisfunktion; unabhängig von der untersuchten Population – sowohl bei neurologisch oder psychiatrisch erkrankten Patienten als auch bei Kontrollpersonen [8]. So weiß man, dass Gedächtnisleistung und andere kognitive Fähigkeiten im Rahmen einer depressiven Stimmung reduziert sind. Allerdings besteht

unabhängig von den untersuchten Probanden wenig Übereinstimmung zwischen der subjektiven Erfahrung und der objektiven Messung [9].

Nichtsdestotrotz beklagen einige wenige EKT-behandelte Patienten schwerwiegende Gedächtnislücken. Eine 2003 erfolgte Metaanalyse berichtete bei 7 von 35 Studien über Gedächtnisverluste. Dabei betrug die Rate von anhaltenden Beeinträchtigungen nach einer EKT-Serie zwischen 29 % und 55 % [10]. Viele Patienten schildern einen zeitlichen Gradienten ihrer retrograden Amnesie. Obwohl sich dabei der Zeitrahmen von Monaten bis Jahre erstreckt ist der Schwerpunkt der mnestiche Störung auf die Behandlungszeit konzentriert. Weiter zurückliegende Erinnerungen bleiben in der Regel erhalten. Das Zuschreiben einer zugrundeliegenden Erkrankung oder sogar einer krankheitsimmanenten Progression erscheint hierbei wohl vereinfachend und defensiv [11]. Die meisten EKT-Anwender kennen den einen oder anderen Patienten welcher persistierende mnestiche Störungen angibt. Wenn auch Objektivierung und Ursachenfindung dieser Ausfälle oft erschwert bleiben, sind diese Nebenwirkungen oft Hauptargument, weshalb Patienten auch bei gutem Behandlungserfolg eine erneute EKT ablehnen oder eine EKT-Erhaltungsserie abbrechen [12]. Dieser Beitrag soll Basiswissen über Inzidenz, Art, Schweregrad, neurofunktionelle und -anatomische Substrate, Ursachen und Behandlungsform der EKT-bedingten neurokognitiven Nebenwirkungen vermitteln. Daraus drängen sich Fragen nach dem Sicherheitsprofil – besonders im Hinblick hirnstruktureller Veränderungen durch die EKT – auf. Um auch diesem Anspruch gerecht zu werden, wird aus Überblicksgründen in einem Anhang die potentielle Hirntoxizität der EKT eigens abgehandelt.

Neurophysiologie der kognitiven Störungen

Überlegungen bezüglich schonender EKT-Applikation setzen das Wissen um zugrundeliegende Wirkmechanismen auf neuro-physio-anatomischer Ebene voraus. Neueste bildgebende Untersuchungen zeigen, dass spezifische und selektive kortikal-subkortikale Netzwerke für die Entstehung, Verbreitung und die klinische Manifestation des spontanen und EKT-induzierten epileptischen Anfalls verantwortlich sind [13, 14]. Dies steht im Gegensatz zur weitverbreiteten Meinung, ein generalisiertes Krampfgeschehen würde das gesamte Gehirn in einer homogenen Art und Weise betreffen. Bitemporale EKT aktiviert beidseitig den frontotemporalen und parietalen Assoziationskortex, bifrontale Stimulation hauptsächlich den präfrontalen Kortex und bei der rechts-unilateralen Elektrodenplatzierung bleibt die linke frontotemporale Region großteils unbeteiligt [14]. So kommt es bei einer epileptischen Aktivierung des dominanten Temporallappens vorwiegend zu einer Beeinträchtigung des retrograden verbalen und weniger des visuellen Gedächtnisses wobei das figurale Lernen an sich kaum gestört wird [13, 15]. Diese Studien erklären somit die signifikante qualitative wie quantitative Differenz der retrograden verbalen und visuellen Gedächtnisleistung bei der Anwendung der bifrontotemporalen respektive unilateralen Stimulationstechnik. Das Interesse fokussiert primär auf die kortikalen Regionen, welche unmittelbar unterhalb der Sti-

mulationsorte liegen. Es sind dies die frontalen und mediotemporalen Kortices.

Manche Autoren sehen als somatisches Korrelat der Gedächtnisstörungen den medialen temporalen Kortexbereich [5]. Im Vordergrund stehen dabei die anterograde Amnesie (rasches Vergessen von neu erlernten Informationen) und eine zeitlich umschriebene retrograde Amnesie. Patienten, welche eine EKT-Behandlung erhalten, zeigen keine Auffälligkeiten von Informationsaufnahme, -verständnis und -verarbeitung oder anderen Formen des prozeduralen Gedächtnisses [16, 17]. Das rasche Vergessen, das erhaltene Metagedächtnis („Gefühl des Kennens“) wie auch weitere umschriebene kognitive Symptome unterscheiden die EKT-bedingte Amnesie von den Gedächtnisstörungen, welche durch Läsionen im Dienzephalon bedingt sind oder im Rahmen eines Korsakoff-Syndroms auftreten [18, 19]. Diese Phänomenologie ist weitgehend auf eine episodische deklarative Gedächtnisleistung eingeschränkt; sie weist auf eine zugrundeliegende Störung der Gedächtniskonsolidierung und/oder -wiedergabe hin [20]. Die Reversibilität der Amnesie mit der Wiederherstellung von Gedächtnisinhalten über die Zeit hebt im speziellen die Wiedergabe-Störung hervor. Die Rolle des medialen temporalen Lappens für Gedächtnisleistungen im Allgemeinen, die niedere Reizschwelle für Spontanentladungen und für Anfälle im Hippokampus und die Experimente von Reid und Stewart, in denen durch neuronale Elektrostimulation des Hippokampus [Störung der Langzeitpotenzierung (LTP)] Konsolidierungsprozesse verhindert wurden, unterstreichen die Bedeutung, dass die durch EKT bedingten Gedächtnisleistungsstörungen Ausdruck einer Dysfunktion im medialen temporalen Kortex sind [21–23]. Nun zeigen aber bildgebende Verfahren wie SPECT, PET und EEG, dass sich Durchblutung, Metabolismus sowie Hirnströme während einer EKT hauptsächlich in der präfrontalen Region verändern [24–27]. Diese neurobiologischen Veränderungen sollen auch z.T. mit der therapeutischen Wirksamkeit korrelieren; daraus ergibt sich nun das Paradoxon, dass die wichtigsten kognitiven Veränderungen anderen Hirnregionen zuzuordnen wären. Die Erklärung dieses Phänomens bedarf einer verbesserten Quantifizierung und Qualifizierung der Gedächtnisleistungsstörungen.

So ist es von besonderem Interesse, dass nach Läsionen des Hippocampus überwiegend schwere anterograde Amnesien beobachtet werden, während retrograde Amnesien deutlich schwächer ausgeprägt sind [28]. Im Gegensatz dazu, klingt die anterograde Amnesie im Rahmen einer EKT rasch ab, während die retrograde Störung länger anhält [29,30]. Zusätzlich sollen die Gedächtnisinhalte während retrograder Amnesien im Rahmen von hippocampalen Störungen mehr autobiographischer als öffentlicher (die eigene Person nicht betreffend) Natur sein; bei der retrograden Amnesie während einer EKT soll es sich genau entgegengesetzt verhalten [31]. Die Suche nach Prädiktoren für die Ausbildung retrograder Amnesien ergab zwei „Risikogruppen“. So waren einerseits jene Patienten bevorzugt betroffen, welche bereits vor der Therapie an manifesten, globalen kognitiven Störungen litten und andererseits bedingte eine verlängerte postiktale Verwirrtheit in der Akutphase ein vermehrtes Auftreten solcher Ereignisse [32].

Vergleichbar zu Temporallappenverletzungen verursachten Frontalhirnläsionen retrograde Gedächtnisleistungsdefizite entsprechend einer Informationswiedergabestörung [33, 34]. Patienten mit einer Gehirnverletzung und einer Amnesie zeigen in der Regel keine Assoziation zwischen retrograder und anterograde Amnesie; nach Kopelman besteht eine enge Korrelation zwischen der Frontallappendysfunktion und dem Schweregrad der retrograden Amnesie [35]. Die bisherige Annahme, dass die retrograden Gedächtnisdefizite im Rahmen der EKT ausschließlich dem medialen temporalen Lappen zuordenbar sind, wäre also falsch. Die Auseinandersetzung mit dieser Frage ist von klinischer Relevanz; die Stimulation mittels bifrontaler Elektrodenplatzierung basiert im wesentlichen auf der Überlegung, den Temporallappen auszusparen um die kognitiven Nebenwirkungen bei Erhalt der Effizienz zu minimieren [36]. Wenn nun aber tatsächlich die frontalen Veränderungen mitverantwortlich für die Entstehung der retrograden Amnesie sind, wird dieser Stimulationsort keine Vorteile mit sich bringen. Bei Standardtests sind Frontallappenläsionen zwar nicht mit Gedächtnisstörungen assoziiert, die Verletzungen beeinträchtigen aber bestimmte kognitive Funktionen. So zeigen Patienten mit Frontallappenläsionen eine Anfälligkeit für Ablenkbarkeit, ein schlechteres Gedächtnis für die zeitliche Abfolge von Ereignissen, Schwierigkeiten bei der Entkoppelung von proaktiver Interferenz und Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis bei ganz besonderen Aufgabenbereichen – insbesondere wenn räumliche Informationen im Spiel sind [37]. Obwohl von großer Wichtigkeit – die kognitiven Funktionen welche primär dem Frontallappen zugeschrieben wurden bislang kaum untersucht [38]. Umso erfreulicher ist es nun festzustellen, wie derzeit in der Psychiatrie neuropsychologische Testbatterien zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Entsprechend den neuronalen Verbindungen – den fronto-subkortikalen Regelkreisen, wie von Alexander et al. konzipiert – breitet sich der elektrische Stimulus hin zu subkortikalen Zentren wie den Basalganglien und/oder dem Hippokampus aus [39]. Einer dieser Regelkreise, der Dorsolaterale Zirkel, wird den exekutiven Funktionen zugeordnet [40]. Diese Funktionen umspannen das Planen sowie die Kontrolle verschiedenster Aufgaben [41]. Die Unterbrechung dieses Regelkreises führt zu einem Dys-exekutivem Syndrom mit kognitiven Beeinträchtigungen, Gedächtnisproblemen, reduzierten verbalen und nonverbalen Fähigkeiten, schlechter Abstraktionsfähigkeit, Perseveration, usw. Eine Läsion in diesen Regelkreisen wird abhängig vom Ort eine spezifische Symptomatik bedingen [42]. Eine Beeinträchtigung des Hippokampus, der als Schaltstation verschiedene kortikale Regionen vernetzt, würde aufgrund dieser Überlegungen zu Gedächtnisbeeinträchtigungen führen.

Sowohl deklaratives (explizites) als auch selektives Gedächtnis werden aber stimulationstechnisch unabhängig durch eine EKT eindeutig negativ beeinträchtigt. Entscheidend dafür scheint eine zeitlich limitierte funktionelle Diskonnektion von medialem Temporallappen (MTL), Dienzephalon und basalem Frontalhirn zu sein. Weiterhin sind Störungen der verzögerten Wiedergabe spezifisch der EKT zuordenbar und nicht Auswirkung von Veränderungen weiterer kognitiver Fertigkeiten wie

z. B. dem Erlernen neuer Informationen. Zudem scheint eine verzögerte Wiedergabefunktion spezifischer Gedächtnisinhalte eine selektive kognitive Nebenwirkung der EKT zu sein, welche nur zu einem geringem Prozentsatz (8 %) durch Veränderungen anderer Teilbereiche (wie z. B. dem Lernen) erklärt werden kann [43].

Parallel dazu sind auch auf molekularbiologischer Ebene neue Hypothesen zu postulieren.

Im Gegensatz zum alten Axiom, das Gehirn würde ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr „wachsen“ weisen neuere Untersuchungen darauf hin, dass bei passenden Voraussetzungen „empfängliche“ Personen sehr wohl einer „Erneuerung“ spezifischer Hirnareale zugänglich sind. Neue Einblicke in die Plastizität von Synapsen und zellulären Strukturen erweitern die bisher schon angenommene Komplexität des menschlichen Gehirns. Ständiges Trainieren mnestischer Funktionen führt nicht nur zu einer Modifikation bestehender Synapsen, auch beim Erwachsenen werden neue Synapsen an vermehrten Dendriten und verlängerten Axonen gebildet. Das „synaptische Skelett“, adhäsive Proteine wie Cadherin oder Catenin und verschiedene andere Botenstoffe spielen dabei eine entscheidende Rolle [44]. Nerve growth factor (NGF) und brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gehören zu den dzt. gut untersuchten Proteinen mit Einfluss auf die Neurogenese, die neuronale Sprossung und die Neuroplastizität im allgemeinen sowie speziell dopaminerger, cholinergischer und serotonerger Zellsysteme des ZNS. Außerdem scheinen diese Eiweiße eine bedeutende Rolle bei der Entstehung und Behandlung von Depressionen zu spielen. Antidepressive Somatotherapien, wie Medikamente und EKT verändern deren Konzentrationen [45]. So zeigte sich im Tierversuch ein Anstieg von BDNF im Hippocampus und einzelnen subkortikalen Regionen, nach Santarelli und Mitarbeiter eine unabdingbare Voraussetzung für die antidepressive Wirksamkeit [46–48]. Auch konnten Genexpressionsuntersuchungen zeigen, dass die EKT die Bildung, die Konzentration und die Dauer der Konzentrationszunahme regionenspezifisch moduliert. Die Veränderungen im Hippocampus sind im Gegensatz zum Kortex deutlicher und halten auch länger an [49]. Möglicherweise sind auch diese spezifischen Veränderungen (geringere Neurogenese und Neuroplastizität, verminderte Sprossung im Kortex) mitverantwortlich für die Inzidenz, Qualität und Persistieren der beschriebenen kortikal-mitmodulierten Gedächtnisstörungen. Dieser möglicherweise mitverantwortliche Mechanismus für die kognitiven Nebenwirkungen ist aber auch gleichzeitig als potentiell verantwortlich für die Wirksamkeit der EKT zu verstehen [50]. Zudem sollte man auch auf dieser neurobiologischen Ebene die äußerst brisante Thematik der zu postulierenden reziproken Beeinflussung von Psychotherapie und EKT nicht ausser Acht lassen [51].

Individuelle Unterschiede und kognitive Störungen

Auch bei optimaler technischer EKT-Anwendung erlebt man in der Praxis immer wieder wie unterschiedlich die Inzidenz der kognitiven Nebenwirkungen ist. Manche Pa-

tienten beklagen überhaupt keine Störungen, andere hingegen entwickeln sogar postiktale Verwirrtheiten – v.a. dann wenn Patienten Hyperintensitäten periventriculär, aber auch der weißen Substanz und der subkortikalen grauen Substanz aufweisen. Erwähnenswert ist, dass diese Patienten altersunabhängig auf antidepressive somatotherapeutische Interventionen signifikant weniger ansprechen [52]. Jedenfalls konnte ein Zusammenhang zwischen allgemeinen vorbestehenden kognitiven Störungen, verzögerter postiktaler Reorientierungsphase und dem Ausprägungsgrad der retrograden Amnesie autobiographischer Inhalte nachgewiesen werden [32]. Obwohl in der Klinik von besonderer Relevanz, bleiben die Fragen nach der Bedeutung der Komorbidität (Hirnschlag, Mb. Parkinson, Demenz und Herzinsuffizienz) sowie der Begleitmedikation (Antidepressiva, Antipsychotika und Benzodiazepine) hinsichtlich des Einflusses auf mnestische Leistungen unbeantwortet.

Behandlungstechnik und Amnesie

Eine schonende Applikation vermeidet nicht nur kurzfristige, sondern auch langfristige kognitive Beeinträchtigungen. Lerer und Mitarbeiter zeigten, wie die Änderung der Behandlungsintervalle von 3□ auf 2□ EKT wöchentlich den Schweregrad der kognitiven Störungen deutlich reduzierte [53]. Auch zeigte sich, dass die bilaterale gegenüber der unilateralen Stimulation deutlich mehr Gedächtnisstörungen induzierte und dass sich – auch wenn nur bei wenigen Patienten – die retrograde Amnesie über Jahre vor der EKT-Behandlung erstrecken konnte [30, 31]. Jedenfalls hat die unilaterale gegenüber der bilateralen Stimulation weniger kognitive Nebenwirkungen in der Langzeitbeobachtung. Allerdings sind bei der Akutbehandlung stärkere Ladungsdichten notwendig, um der bilateralen Stimulationseffizienz gleichwertig zu sein [29, 54–56]. Auch physikalische Änderungen der Stromkonfiguration wie etwa die Verkürzung der Impulsbreite unter 0,5 ms tragen zur Vermeidung oder zumindest zur Minimierung von kognitiven Einbußen bei [57].

Prävention und Therapie von kognitiven Störungen (s. Tab. 3)

ECS (Elektrostimulation) gilt als anerkanntes Tiermodell zur Entwicklung gedächtnisfördernder Medikamente. Nach Krueger sollen bis zu 100 verschiedene Substanzen erfolgversprechend getestet worden sein, um die Behandlungsoptionen von dementiellen Krankheiten zu erweitern [58]. Wegen geringen wirtschaftlichen Potentials ist es nicht verwunderlich, dass es nur eine kleine Anzahl von klinischen Untersuchungen gibt, welche potentielle Substanzen zur Minimierung von mnestischen Störungen während einer EKT untersucht haben [59]. Dabei gäbe es sehr viele Hypothesen zu überprüfen; z. B. weiß man um die Zunahme der glutamatergen Ausschüttung in den präfrontalen und medialen temporalen Regionen und dessen Zusammenhang mit mnestischen Ausfällen [60]. Mit der Anwendung des NMDA-Antagonisten Ketamin als Anästhetikum anstatt der üblichen kurzwirksamen Barbiturate könnte man selektiv und damit protektiv in diesen Mechanismus eingreifen [61]. Klinisch geprüft wurde die Anwendung von Naltrexon [62]. Verabreichte man Nal-

Tabelle 3: Reduktion kognitiver Nebenwirkungen

<i>Rechteckimpuls, Impulsbreite < 1 ms</i>
<i>unilaterale Elektrodenplatzierung (in der Regel rechts)</i>
<i>individuelle Stimulusdosierung (Titration)</i>
<i>Behandlungsfrequenz</i>
<i>2 pro Woche</i>
<i>Dosisreduktion oder Absetzen von Lithium, Benzodiazepinen, Antipsychotika, Antidepressiva, Antikonvulsiva</i>
<i>Wechsel des Hypnotikums</i>

trexon in ausreichender Dosierung zur Blockierung der Opioidrezeptoren beobachtete man klinisch eine deutliche Besserung der anterograden Amnesie sowie der Aufmerksamkeitsleistung im direkten Vergleich zu Placebo und niedrigen Dosen von Naltrexon. Unabhängig von der Dosierung zeigte sich auch eine verbesserte Wortflüssigkeitsleistung. Die retrograde Amnesie hingegen blieb unbeeinflusst. Es ergaben sich sogar Hinweise auf eine dezente Verschlechterung. Eine T3-Substitution erbrachte gegenüber Placebo während einer EKT oder Lithium-Behandlung eine allgemein verbesserte Gedächtnisleistung. [63]. Nootropika wie Piracetam hingegen scheinen keinen prophylaktischen Einfluss auf die EKT bedingte Entwicklung mnestischer Störungen zu haben. Wegen der heterogenen Diagnose in der untersuchten Patientengruppe sind die Ergebnisse aber nur mit bestimmter Vorsicht zu interpretieren [64]. Erhöhte Cortisolspiegel scheinen ebenso die Vulnerabilität des Gehirns bezüglich kognitiver Beeinträchtigungen zu verstärken. Welche Bedeutung Kräuterextrakte dabei spielen ist weiterhin offen; tierexperimentelle und erste klinische Erfahrungen zeigen eine bestimmte, aber noch mit Vorsicht zu interpretierende nootropische Wirksamkeit [65, 66]. Eine Untersuchung an 16 EKT-Patienten mit depressiver Grunderkrankung zeigte eindeutig einen Zusammenhang zwischen erhöhten Glucocorticoiden im Serum und Minderung exekutiver Funktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeiten und verbalem Gedächtnis [67]. Eine weitere Untersuchung zeigte, dass EKT kombiniert mit dem Kalzium-Antagonist Nifedipin augmentierend wirkt; allerdings hatte der Kalzium-Antagonist als potentielle neuroprotektive Substanz keinerlei prophylaktischen Einfluss auf mnestische Leistungen [68]. Keine Literaturstelle konnte über die Verschreibung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren oder Glutamatantagonisten gefunden werden; den Autoren sind aber 4 Einzelfälle bekannt, in denen Donepezil (N = 3) oder Memantine (N = 1) zur Besserung EKT-bedingten retrograden Amnesien und kognitiven Störungen verschrieben wurden. Bei guter Verträglichkeit konnte keine eindeutige nootropische Wirksamkeit beschrieben werden. Ein neu entwickeltes Primatenmodell für mnestische Störungen wird vielleicht in Zukunft dazu beitragen, eine gezielte Prophylaxe und effiziente und sichere Therapien zu entwickeln [69].

Im letzten Abschnitt gehen die Autoren den Fragen nach, welche Pathomechanismen eine (potentielle) strukturelle oder funktionelle Hirnschädigung im Rahmen einer EKT verursachen würden.

Welche Nebenwirkungen der EKT weisen auf eine Hirnschädigung hin?

Unter den Nebenwirkungen der EKT haben kognitive Störungen die mit Abstand größte klinische Bedeutung. Es ist dabei mit einer Inzidenz von bis zu 30 % an kognitiven Störungen zu rechnen, 5–7 % davon sind schwerwiegender Natur. Sie manifestieren sich in Form einer antero- und/oder retrograden Amnesie, postiktalen Aufmerksamkeitsstörungen und interiktalen Verwirrtheitszuständen. Diese Nebenwirkungen sind transienter und reversibler Natur. Seltener zu beobachten sind der Verlust von autobiographischen Gedächtnisinhalten (im Gegensatz zur Erinnerung an gegenwartsrelevante Ereignisse) und neurologische Auffälligkeiten wie Aphasie, Agnosie und Apraxie [31, 70–72].

Wie schädigt die EKT das Gehirn?

Zu den potentiellen Pathomechanismen zählen 1. der elektrische Ladungsfluss, 2. der thermische Effekt selbst sowie 3. die Permeabilitätsstörung der Bluthirnschranke.

Ad 1): Im Tierexperiment verursacht ein Energiefluss von 1800 mA bei 520 V für 5 Sekunden irreversible neurotoxische Schäden. Dies entspricht einer Stromwärme von 4680 Joule [$J = I^2 (A) \cdot R (Ohm) \cdot t (Sek.)$]. Für die EKT-Stimulation sind Stromstärken von bis zu 900 mA bei einer Dauer von 0,5 bis 8 Sekunden erforderlich. Aufgrund des nicht berechenbaren dynamischen Widerstandes ergeben sich daraus elektrische Energien von 2–381 Joule; zudem gelten das grosse Hirnvolumen und die knöcherne Struktur beim Menschen als gute Leiter und sind insofern weitere neuronale Schutzfaktoren [73]. Lässt man die Variable des dynamischen Widerstandes aus zeigen Untersuchungen wie eine kontinuierliche elektrische Stimulation über 4 Stunden mit einer Ladungsdichte von 20 $\mu C/cm^2$ (40 $\mu C/cm^2/ph$) irreversibel neurotoxisch wirkt (Ladungsmenge (Coulomb) = Stromstärke (Ampere) \cdot Sekunde). Bei der EKT wird abhängig von der Elektrodenplatzierung [max. 1,4 $\mu C/cm^2$ (unilateral) bzw. 2,2 (bilateral)] eine deutlich geringere Dosis über einen um vielfaches geringeren Zeitrahmen (0,5 bis 8 Sekunden) verwendet. Untersuchungen zur Bedeutung der Krampfdauer zeigen, wie ein über 6 Stunden ununterbrochen andauerndes Krampfgeschehen Hirngewebe schädigt. Die maximale Krampfdauer bei der EKT liegt bei 2–3 Minuten [74]. Zudem handelt es sich bei der EKT um einen sogenannten kontrollierten Anfall und der Patient ist währenddessen anästhesiologisch assistiert. Die moderne Anästhesie bietet hierbei die klinischen Vorteile der Oxygenierung und Muskelrelaxation [75].

Ad 2): Ein einzelner durchschnittlicher EKT-Stimulus erwärmt das menschliche Gehirn im Schnitt um 0,0026°C – bei weitem weniger als es bei einer leichtgradigen Infektion des oberen Respirationstraktes der Fall ist. Dabei stellt man eine cerebrale Temperatursteigerung von 0,5 bis 1 °C fest [76]. Neueste Untersuchungen konnten nachweisen, dass auch Temperaturerhöhungen von 1,5 °C harmlos sind [77]. Somit ist von einer Schädigung durch den thermischen Effekt nicht auszugehen.

Ad 3): Die physikalisch induzierte Störung der Bluthirnschranke bewirkt eine transiente Erhöhung der Durchlässigkeit, sodass ein minimales Ödem mit einem

gesteigerten Wasseranteil von maximal 1 % entsteht. Diese Flüssigkeitszunahme ist jedoch innerhalb von 6–24h postiktal vollständig reversibel. Zudem haben klinische Studien gezeigt, dass keine Korrelation zur Dauer des Durchgangssyndroms besteht und auch in Tierstudien konnte keine neuropathologische Veränderung aufgrund der Permeabilitätsstörung gefunden werden [78].

Welche morphologischen und funktionellen Störungen verursacht die EKT?

Der Frage, ob die EKT eine strukturelle Hirnschädigung zur Folge hat, wurde mit den folgenden Nachweismethoden auf den Grund gegangen: bildgebende Verfahren, Befunde von Autopsien, Untersuchungen bei Epileptikern, Auswerten von Tierversuchen, zytologische Verfahren und Vergleiche mit epileptischen Tiermodellen.

a) Die Befunde von cerebralen Computertomographien ergaben keine Hinweise auf eine morphologische Schädigung durch EKT [79, 80]. Mit dem noch besseren Auflösungsvermögen des MRI konnten ebenfalls keine akuten Strukturveränderungen verifiziert werden [81]. Eine prospektive Studie an 35 Patienten schloss auch sechs Monate nach der EKT in MR-Untersuchungen strukturelle Hirnschädigungen aus [80]. MRS-Untersuchungen zufolge nimmt die EKT auch keinen Einfluss auf den cerebralen Lactat-Stoffwechsel [82]. Zusätzlich konnten Ende und Mitarbeiter mittels MRS zeigen, dass die EKT in den hippocampalen Regionen weder unmittelbar nach einer abgeschlossenen Behandlungsserie noch nach einem mindestens einjährigen Beobachtungszeitraum nicht neurotoxisch wirkt [83,84]. Weiters zeigten simultan durchgeführte FDG- und HMPAO-SPECT-Scans keine funktionellen Veränderungen im Sinne eines dementiellen Musters [25].

b) Auswertungen an Autopsien sind mit dem Nachteil geringer Fallzahlen behaftet. Es gibt nur wenige Autopsie-Ergebnisse: Zwei markante Fallberichte beschreiben Patienten, die 355 bzw. 1250 Stimulationen über einen Zeitraum von 8 bzw. 25 Jahren erhielten. Dabei wurden keine neuroanatomischen oder histologischen Schädigungen gefunden [85, 86].

c) Untersuchungen bei Epileptikern kamen zu dem Ergebnis, dass bei Kindern eine 30- bis 60-Minuten andauernde, bei Erwachsenen eine 6 Stunden anhaltende, kontinuierliche Krampfaktivität notwendig ist, um eine Hirnschädigung hervorzurufen.

d) Tierversuche bei Affen, Mäusen und Schweinen verursachten lediglich bei EKT-Serien mit Verwendung aussergewöhnlich hoher Ladungsmengen irreversible neuroanatomische Veränderungen wie neuronale Chromatolyse, Proliferation der Mikrogliazellen oder perivaskuläre Reaktionen [30, 87].

e) Kontrollierten Studien bei Ratten unter Anwendung des zytologischen Zählverfahren zeigten keinen Verlust von Nervenzellen: weder 1) bei aussergewöhnlich hoher Stimulusenergie, noch 2) bei einer Ladungsdichte aus dem klinischen Anwendungsbereich noch 3) bei 30 täglicher Stimulation über einen Zeitraum von 47 Tagen [88]. Im Gegensatz zur erwarteten Neurotoxizität konnte in Tiermodellen nachgewiesen werden, wie EKT im Hippokampus und in umschriebenen Kernen der Amygdala

die Neurogenese und die Proliferation von Gliazellen sogar induziert [89].

f) Tiermodelle der Epilepsie beschrieben die Dauer des Krampfgeschehens bei der EKT mehr als einhundertfach kürzer als beim Status Epilepticus, welcher nach Meldrum drei bis acht Stunden dauern muss, um Gehirnstrukturen nachweisbar zu schädigen [90].

Schlussfolgerung

Zweifellos anerkennt die Fachwelt zunehmend die Bedeutung der objektiven und subjektiven mnestischen Störungen, insbesondere auch solche von irreversibler Natur. So schreibt auch die APA im Task Force Report on ECT 2001: „... Bei manchen Patienten wird die Wiederherstellung retrograder amnestischer Störungen nur unvollständig sein und bei manchen werden bleibende Lücken des Gedächtnisses zurückbleiben. Schwere und persistierende amnestische Zustände scheinen bei Patienten mit vorbestehenden neurologischen Störungen wahrscheinlicher zu sein. Ebenso bei Patienten, welche eine grosse Anzahl von EKT-Behandlungen bekamen und bei solchen, bei denen keine schonenden Applikationsparameter wie Sinus-Wellen, bilaterale Stimulation oder hohe Intensitäten verwendet worden waren [91]. Das Wissen um subjektive und objektivierbare Nebenwirkungen ermöglicht es den Klinikern und Forschern, vermehrtes Augenmerk auf eine schonende EKT-Applikation zu werfen. Ob kognitive Nebenwirkungen nach EKT bei einem Patienten auftreten, kann mit letztendlicher Sicherheit nicht gesagt werden. Trotz des limitierten Wissens über Entstehung und Prävention gibt es doch genügend Hinweise über potentielle Möglichkeiten, diese Nebenwirkungen zu reduzieren – respektive zu vermeiden. Zudem untermauern die negativen Ergebnisse der morphologischen und/oder funktionellen Untersuchungen von Gehirnstrukturen das hohe Sicherheitsprofil der EKT [92–94]. Nichtsdestotrotz fehlen (noch) systematische Studien und konsistente Ergebnisse aus der eher elitär anmutenden Grundlagenforschung.

Literatur

1. Conca A, Hinterhuber H, Prapotnik M, Geretsegger C, Frey R, Hausmann A, Hofmann P, Kasper S, Lahousen T, König P, Di Pauli J, Pramsohler B, Rittmansberger H, Wagner W, Pycha R (2004) Konsensuspapier. Die Elektrokrampftherapie: Theorie und Praxis. Anwendungsempfehlungen der EKT in Österreich. *Neuropsychiatrie* 18/1: 1–17
2. Sterling P (2000) ECT damage is easy to find if you look for it. *Nature* 403: 242
3. Breeding J (2000) Electroshock and informed consent. *J Humanistic Psychol* 40: 65–80
4. Frank L (1990) Electroshock: death, brain damage, memory loss and brainwashing. *J Mind Behaviour* 11: 489–512
5. Sackeim H. The cognitive effects of electroconvulsive therapy. In: Moos W, Gamzu E, Thal L. *Cognitive disorders: pathophysiology and treatment*. Marcel Dekker, New York, 1992
6. Sackeim H, Freeman J, McElhiney M, Coleman E, Prudic J, Devanand D (1992) Effects of major depression on estimates intelligence. *J Clin Exp Neuropsychol* 14: 268–288

7. Wyatt R (1991) Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 17: 325–351
8. Coleman E, Sackeim H, Prudic J, Devanand DP, McElhiney M, Moody J (1996) Subjective memory complaints before and after electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 39: 436–356
9. Devanand D, Fitzsimons L, Prudic J, Sackeim H (1995) Subjective side effects during electroconvulsive therapy. *Convulsive Therapy* 11: 232–240
10. Rose D, Wykes T, Leese M et al. (2003) Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *BMJ* 326: 1363
11. Freeman C, Weeks D, Kendell R (1980) ECT: II. patients who complain. *R J Psychiatry* 137 : 17–25
12. Koopowitz L, Chur-Hansen A, Reid S, Blashki M (2003) The subjective experience of patients who received electroconvulsive therapy. *Aust N Z J Psychiatry* 37: 49–54
13. Blumenfeld H, Westerveld M, Ostroff R, Vanderhill S, Freeman J, Necochea A, Uranga P, Tanhehco T, Smith A, Seibyl J, Stokking R, Studholme C, Spencer S, Zubal I (2003) Selective frontal, parietal, and temporal networks in generalized seizures. *Neuroimage* 19(4): 1556–1566
14. McNally K, Blumenfeld H (2004) Focal network involvement in generalized seizures: new insights from electroconvulsive therapy. *Epilepsy Behav* 5(1): 3–12
15. Frasca T, Iodice A, McCall W (2003) The relationship between changes in learning and memory after right unilateral electroconvulsive therapy. *J ECT* 19: 148–150
16. Graf P, Squire L, Mandler G (1984) The information that amnesic patients do not forget. *J Exp Psychol* 10: 164–178
17. Squire L, Shimamura A, Graf P (1985) Independence of recognition memory and priming effects: a neuropsychological analysis. *J Exp Psychol* 11: 37–44
18. Shimamura A, Squire L (1986) Memory and metamemory: a study of the feeling of knowing phenomenon in amnesic patients. *J Exp Psychol* 12: 452–460
19. Squire L (1982) Comparison between forms of amnesia: some deficits are unique to Korsakoff's syndrome. *J Exp Psychol* 8: 560–571
20. Squire L, Alvarez P (1995) Retrograde amnesia and consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol* 5: 169–177
21. Bragin A, Penttonen M, Buzsaki B (1997) Termination of epileptic after discharge in the hippocampus. *J Neurosci* 17: 2567–2579
22. Nadel L, Moscovitch M (1997) Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurol* 7: 217–227
23. Reid I, Stewart C (1997) Seizures, memory and synaptic plasticity. *Seizure* 6: 351–359
24. Nobler M, Sackeim H, Prohovnik I, Moeller J, Mukherjee S, Schnur D, Prudic J, Devanand D (1994) Regional Cerebral Blood Flow in Mood Disorders, III; Treatment and Clinical Response. *Arch Gen Psychiatry* 51: 884–897
25. Conca A, Prapotnik M, Peschina W, König P (2003) Simultaneous pattern of rCBF and rCMRGlu in continuation ECT: case reports. *Psychiatry Res* 30;124(3): 191–198
26. Guze B, Baxter L, Schwartz J, Sztuba M, Liston E (1991) Electroconvulsive therapy and brain glucose metabolism. *Convulsive Ther* 7: 15–19
27. Weiner R, Rogers H, Davidson J, Kahn E (1986) Effects of electroconvulsive therapy upon brain electrical activity. *Ann NY Acad Sci* 462: 270–281
28. Damasio A, Eslinger B, Damasio H, Van Hoesen G, Cornell S (1985) Multimodal amnesic syndrome following bilateral temporal and basal forebrain damage. *Arch Neurol* 42: 252–259
29. Sackeim H, Prudic J, Devanand D, Nobler M, Lisanby S, Peyser S, Fitzsimons L, Moody B, Clark J (2000) A prospective, randomised, double-blind comparison of bilateral and right unilateral ECT at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 57: 425–434
30. Weiner R, Rogers H, Davidson J, Squire L (1986) Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Ann NY Acad Sci* 462: 315–325
31. Lisanby S, Maddox J, Prudic J, Devanand D, Sackeim H (2000) The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry* 57: 581–590
32. Sobin C, Sackeim H, Prudic J, Devanand D, Moody B, McElhiney M (1995) Predictors of retrograde amnesia following ECT. *Am J Psychiatry* 152: 995–1001
33. Kopelman M (1991) Frontal dysfunction and memory deficits in the alcoholic Korsakoff's syndrome and Alzheimer-type dementia. *Brain* 114: 117–137
34. Shimamura A. Memory and frontal lobe function. In: Gazzaniga M. *The cognitive neuroscience*. MIT Press, Cambridge MA, 1994
35. Kopelman M, Stanhope N, Kingsley D (1999) Retrograde amnesia in patients with diencephalic, temporal lobe or frontal lesions. *Neuropsychologia* 37: 939–958
36. Bailine S, Rifkin A, Kayne E, Selzer J, Vital-Herne J, Blika M, Pollack S (2000) Comparison of bifrontal and bitemporal ECT for major depression. *Am J Psychiatry* 157: 121–123
37. Fuster J. *The prefrontal cortex*. 2nd edition. Raven Press, New York, 1990
38. Jones B, Henderson M, Welch C (1988) Executive functions in unipolar depression before and after electroconvulsive therapy. *Int J Neurosci* 38: 287–297
39. Alexander G, Crutcher M, DeLong M (1990) Basal gangliathalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. In: *Progress in Brain Research*, vol 85, edited by Uylings H, Van Eden C, De Bruin J, et al. London: Elsevier 85: 119–146
40. Mega M, Cummings J (1994) Frontal-subcortical circuits in neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6: 358–370
41. Stuss D, Benson D, Clermont R, Della Malva C, Kaplan E, Weir W (1986) Language functioning after bilateral prefrontal leukotomy. *Brain Lang* 28(1): 66–70
42. Goldman-Rakic P (1987) Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational knowledge. In: *Handbook of Physiology*, vol 5, edited by Plum F, Mountcastle V. Bethesda, MD. American Physiological Society 5: 373–417
43. Rami-Gonzalez L, Bernardo M, Boget T, Salamero M, Gil-Verona J, Junque C (2001) Subtypes of memory dysfunction associated with ECT: characteristics and neurobiological bases. *J ECT* 17(2): 129–35
44. Mariani S (2004) The biology of memory and learning: conference report. *Medscape Molecular Medicine* 6(1)
45. Angelucci F, Aloe L, Jimenez-Vasquez P, Mathe A (2003) Electroconvulsive stimuli alter nerve growth factor but not brain-derived neurotrophic factor concentrations in brains of a rat model of depression. *Neuropeptides* 37(1): 51–56

46. Dias B, Banerjee S, Duman R, Vaidya V (2003) Differential regulation of brain derived neurotrophic factor transcripts by antidepressant treatments in the adult rat brain. *Neuropharmacology* 45(4): 553–63
47. Madsen T, Treschow A, Bengzon J, Bolwig T, Lindvall O, Tingstrom A (2000) Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 47: 1043–1049
48. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 30: 805–809
49. Altar C, Laeng P, Jurata L, Brockman J, Lemire A, Bullard J, Bukhman Y, Young T, Charles V, Palfreyman M (2004) Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. *J Neurosci* 24: 2667–2677
50. Coyle J, Duman R (2003) Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. *Neuron*. 38: 157–160
51. Conca A, Prapotnik M, Di Pauli J, Wild B (2005) Psychotherapie und Elektrokonvulsionstherapie. Widerspruch oder Ergänzung. *Nervenheilkunde; im Druck*
52. Figiel G, Coffey C, Djang W, Hoffman G, Doraiswamy P (1990) Brain magnetic resonance imaging findings in ECT-induced delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2: 53–58
53. Lerer B, Shapira B, Calev A, Tubi N, Drexler H, Kindler S, Lidsky D, Schwarz J (1995) Antidepressant and cognitive effects of twice- versus three times weekly ECT. *Am J Psychiatry* 152: 564–570
54. McCall W, Reboussin D, Weiner R, Sackeim H (2000) Titrated, moderately suprathreshold versus fixed, high dose RUL ECT: acute antidepressant and cognitive effects. *Arch Gen Psychiatry* 57: 438–44
55. Sackeim H, Prudic J, Devanand D, Kiersky J, Fitzsimons L, Moody B, McElhiney M, Coleman E, Settembrino J (1993) Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med* 328: 839–846
56. Calev A, Gaudino E, Squires N, Zervas I, Fink M (1995) ECT and non-memory cognition: a review. *British Journal of clinical Psychology* 34: 505–515
57. Sackeim H, Long J, Luber B, Moeller J, Prohovnik I, Devanand D, Nobler M (1994) Physical properties and quantification of ECT stimulus: I. Basic principles. *Convulsive Ther* 10(2): 93–123
58. Krueger R, Sackeim H, Gamzu E (1992) Pharmacological treatment of the cognitive side effects of ECT: a review. *Psychopharmacol Bull* 28: 409–424
59. Stern R, Nevels C, Shelhorse M, Prohaska M, Mason G, Prange A (1991) Antidepressant and memory effects of combined thyroid hormone treatment and electroconvulsive therapy: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 30: 623–627
60. Chamberlin E, Tsai G (1998) A glutamatergic model of ECT-induced memory dysfunction. *Harv Rev Psychiatry* 5: 307–317
61. Krystal A, Weiner R, Dean M, Lindahl V, Tramontozzi L, Falcone G, Coffey C (2003) Comparison of seizure duration, ictal EEG and cognitive effects of ketamine and methohexital anesthesia with ECT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15: 27–34
62. Prudic J, Fitzsimons L, Nobler M, Sackeim H (1999) Naloxone in the prevention of the adverse cognitive effects of ECT: a within, placebo controlled study. *Neuropsychopharmacology* 21(2): 285–293
63. Tremont G, Stern R (1997) Use of thyroid hormone to diminish the cognitive side effects of psychiatric treatment. *Psychopharmacology Bulletin* 33: 273–280
64. Tang W, Ungvari G, Leung H (2002) Effect of piracetam on ECT-induced cognitive disturbances: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J ECT* 18: 130–137
65. Vinekar A, Andrade C, Sriprada V, George J, Joseph T, Chandra J (1998) Attenuation of ECS-induced retrograde amnesia by using an herbal formulation. *J ECT* 14: 83–88
66. Andrade C, Sudha S, Venkataraman B (2000) Herbal treatments for ECS-induced memory deficits: a review of research and a discussion on animal models. *J ECT* 16: 144–156
67. Neylan T, Canick J, Hall S, Reus V, Sapolsky R, Wolkowitz O (2001) Cortisol levels predict cognitive impairment induced by electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 50(5): 331–336
68. Dubovsky SL, Buzan R, Thomas M, Kassner C, Cullum C (2001) Nicardipine improves the antidepressant action of ECT but does not improve cognition. *J ECT* 1: 3–10
69. Moscrip T, Terrace H, Sackeim H, Lisanby S (2004) A primate model of anterograde and retrograde amnesia produced by convulsive treatment. *J ECT* 20: 26–36
70. Shapira B, Calev A, Lerer B (1991) Optimal use of electroconvulsive therapy: choosing a treatment schedule. *Psychiatr Clin North Am* 14(4): 935–946
71. Frith C, Stevens M, Johnstone E, Deakin J, Lawler P, Crow TJ (1983) Effects of ECT and depression on various aspects of memory. *Br J Psychiatry* 142: 1–8
72. Wasterlain C, Plum F (1973) Vulnerability of developing rat brain to electroconvulsive seizures. *Arch Neurol* 29: 38–45
73. Alexander L, Löwenbach H (1944) Experimental studies on electroshock treatment: the intracerebral vascular reaction as an indicator of the path of the current and the threshold of early changes within the brain tissue. *J Neuropathol Exp Neurol* 3: 139–171
74. Agnew W, McCreery D (1987) Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. *Neurosurgery* 20: 143–147
75. Meldrum B (1978) Physiological changes during prolonged seizures and epileptic brain damage. *Neuropädiatrie* 9: 203–212
76. Windle W, Krieg W, Arieff A (1945) Failure to detect structural changes in the brain after electrical shock. *Quarterly Bull Northwest University Med School* 19: 181–188
77. Ley-Valle A (2003) Non invasive intracranial hyperthermia with Electric Capacitive Transference -ECT- Intratumoral and cerebral thermometry results. *Neurocirurgia* 14(1): 41–45
78. Squire L, Slater P, Miller P (1981) Retrograde amnesia and bilateral electroconvulsive therapy: long-term follow-up. *Arch Ge. Psychiatry* 38: 89–95
79. Bergsholm P, Larsen J, Rosendahl K, Holsten F (1989) Electroconvulsive therapy and cerebral computed tomography: a prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 80: 566–572
80. Coffey C, Wilkinson W, Weiner R, Parashos I, Djang W, Webb M, Figiel G, Spritzer C (1993) Quantitative cerebral anatomy in depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 50: 7–16

81. Puri B, Oatridge A, Saeed N, Ging J, McKee H, Lekh S, Hajnal J (1998) Does electroconvulsive therapy lead to changes in cerebral structure? *Br J Psychiatry* 173: 267–272
82. Felber S, Pycha R, Hummer M, Aichner F, Fleischhacker W (1993) Localized proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy following electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 33: 651–654
83. Ende G, Braus D, Walter S, Weber-Fahr W, Henn F (2000) The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 57: 937–943
84. Obergriesser T, Ende G, Braus D, Henn F (2003) Long-term follow-up of magnetic resonance-detectable choline signal changes in the hippocampus of patients treated with electroconvulsive therapy. *J Clin Psychiatry* 64: 775–80
85. Heyck H (1955) Über einen Hirnbefund ohne Ganglienzellausfälle nach 355 Elektrokrampfbehandlungen. *Monatsschrift Psychiatrie und Neurologie* 129: 128–137
86. Lippman S, Manshadi M, Wehry M, Byrd R, Past W, Keller W, Schuster J, Elam S, Meyer D, O'Daniel R (1985) 1250 electroconvulsive treatments without evidence of brain injury. *Br J Psychiatry* 147: 203–204
87. Fetterman J (1942) Electrocoma therapy of psychoses. *Ann Intern Med* 17: 775–789
88. Laursen H, Gjerris A, Bolwig T, Barry D (1991) Cerebral edema and vascular permeability to serum proteins following electroconvulsive shock in rats. *Convulsive Therapy* 7: 237–244
89. Madsen T, Treschow A, Bengzon J, Bolwig T, Lindvall O, Tingstrom A (2000) Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 47(12): 1043–1049
90. Meldrum B (1983) Metabolic factors during prolonged seizures and their relation to nerve cell death. *Adv Neurol* 34: 261–276
91. American Psychiatric Association. The practice of ECT: recommendations for treatment, training and privileging. 2nd edition. American Psychiatric Press, Washington DC, 2001
92. Scott A, Douglas R, Whitfield A, Kendell R (1990) Time course of cerebral magnetic resonance imaging study of ECT-treated depressed patients. *Biol Psychiatry* 27: 102–104
93. Squire L (1986) Memory functions as affected by electroconvulsive therapy. *Ann NY Acad Sci* 462: 307–314
94. Weaver L, Williams R. The electroconvulsive therapy stimulus. In: Abrams R. *Electroconvulsive Therapy: Biological Foundations and Clinical Applications*. Spectrum, New York, 1982