

Diplomarbeit
Einsatz und Wirkweise der
Elektrokonvulsionstherapie (EKT) mit
speziellem Fokus auf die Behandlung der
Katatonie

eingereicht von
Sebastian Mrak

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der gesamten Heilkunde
Dr. med. univ.

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapeutische
Medizin

unter der Anleitung von
Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.med.univ. Andreas Baranyi
und
Univ.-Prof. Dr.med. Dr.scient.med. Hans-Bernd Rothenhäusler,
MSc

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 14.07.2021

Sebastian Mrak eh.

Danksagung

An Erster Stelle möchte ich meinem Betreuer Assoz. Prof. Priv.-Doz. Mag. Dr.med.univ. Andreas Baranyi bedanken. Er ermöglichte mir eigenständiges Arbeiten und stand mir jederzeit für Fragen sowie mit Ratschlägen zur Seite. Weiters möchte ich mich auch bei meinem zweiten Betreuer Univ.-Prof. Dr.med. Dr.scient.med. Hans-Bernd Rothenhäusler, MSc recht herzlich bedanken.

Ein Großer Dank kommt meinen Eltern, Sabine und Klaus, sowie meiner Großmutter, Rose-Marie, zu. Sie alle haben mich während des Studiums tatkräftig unterstützt und ohne ihre Hilfe und Zutun wäre es mir nicht möglich diese Worte zu verfassen.

Besonderer Dank gilt auch meiner Tante und Onkel, Christine und Erich, sowie sämtlichen restlichen Verwandten.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	9
Abstract	10
1 Einleitung	11
2 Material und Methode	13
3 Geschichte der EKT	14
3.1 Entstehung.....	14
3.2 Entwicklung und Weiterentwicklung.....	15
3.3 EKT heute.....	16
4 Funktionsweise der EKT	17
4.1 Der elektrische Stimulus.....	17
4.2 Die Dosis.....	18
4.3 Platzierung der Elektroden.....	19
4.4 Amplitude.....	19
4.5 Pulsform.....	20
4.6 Pulsdauer.....	21
4.7 Direktionalität und Polarität.....	21
4.8 Frequenz.....	22
4.9 Anzahl der Impulse.....	23
5 Wirkmechanismus der EKT	24
5.1 Irrglauben im Zusammenhang mit der EKT.....	24
5.2 Neurophysiologische Ansätze.....	26
5.2.1 <i>Zerebraler Blutfluss & Glukose-Metabolismus</i>	26
5.2.2 <i>Veränderungen im EEG</i>	27
5.3 Neurobiochemische Ansätze.....	28
5.3.1 <i>Neurotransmitter</i>	28
5.3.2 <i>Neurotrophine</i>	31
5.3.3 <i>Immunsystem und Inflammation</i>	34
5.3.4 <i>Genetik</i>	37
5.4 Änderungen der neuronalen Plastizität.....	39
5.4.1 <i>Strukturelle Änderungen</i>	39
5.4.2 <i>Funktionelle Änderungen</i>	42

6 Nebenwirkungen der EKT.....	44
7 Indikationen der EKT.....	47
7.1 Affektive Erkrankungen.....	47
7.1.1 <i>Unipolar Depression</i>	47
7.1.2 <i>Bipolare Störung</i>	49
7.1.2.1 <i>Bipolare Depression</i>	49
7.1.2.2 <i>Gemischte Episoden</i>	51
7.1.2.3 <i>Manie</i>	52
7.1.3 <i>Die EKT zur Rückfallprophylaxe bei Depression</i>	53
7.2 Schizophrenie.....	55
7.3 Parkinson-Krankheit.....	60
7.4 Malignes Neuroleptika-Syndrom.....	62
7.5 Demenz.....	63
7.6 Status epilepticus.....	63
7.7 Zwangsstörungen.....	64
7.8 Katatonie.....	66
7.8.1 <i>Klassifikation und Diagnostik</i>	67
7.8.2 <i>Symptomatik</i>	68
7.8.3 <i>Pathologie</i>	69
7.8.4 <i>Therapie</i>	70
7.8.5 <i>EKT</i>	71
8 Diskussion.....	75
9 Literaturverzeichnis.....	80

Abkürzungsverzeichnis

15d-PGJ2	15-Deoxy- Δ -12,14-prostaglandin J2
5-HT1a-Rezeptor	5-Hydroxytryptamin _{1A} -Rezeptor
5-HT2-Rezeptor	5-Hydroxytryptamin ₂ -Rezeptor
5-HTT	5-Hydroxytryptamintransporter
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
BD	bipolare Depression
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BFCRS	Bush-Francis Catatonia Rating Scale
BL	bilateral
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
BPSD	behaviorale und psychologische Symptome der Demenz
CBF	zerebraler Blutfluss (engl.: cerebral blood flow)
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity Scale
COMT	Catechol-o-Methyltransferase
COX 1	Cyclooxygenase 1
COX 2	Cyclooxygenase 2
D2-Rezeptor	Dopaminrezeptor D2
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DMN	Default-Mode Network
DSM-5	Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders - 5th edition
DT-MRT	Diffusions-Tensor-Magnetresonanztomographie
ECS	Electro-Convulsive Shock
EEG	Elektroenzephalogramm
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
FGF-1	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-1 (engl.: fibroblast growth factor-1)
FK	funktionelle Konnektivität
GABA	γ -Aminobuttersäure
gCBF	globaler zerebraler Blutfluss (engl.: global cerebral blood flow)
Gen-ECT-ic	Genetics of ECT International Consortium
HAM-D	Hamilton depression rating scale

HVS	Homovanillinsäure
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
i.e.	id est
iNOS	induzierbare NO-Synthase
LART	links anterior, rechts temporal
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
mA	Milliampere
MAO-A	Monoaminoxidas-A
MD	mittlere Diffusivität
MMSE	Mini-Mental-Status-Test (engl.: Mini-Mental-State-Examination)
MNS	malignes Neuroleptika-Syndrom
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (engl.: messenger ribonucleic acid)
NET	Norepinephrintransporter
NF-κB	nukleärer Faktor kappa B
NKZ	natürliche Killerzellen
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NOS	nicht näher bezeichnet (engl.: not otherwise specified)
PANSS	Positiv and Negativ Syndrome Scale
PEDF	Pigment Epithelium-derived Factor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie Computer Tomographie
pps	Pulse pro Sekunde
PRIDE	Prolonging Remission in Depressed Elderly
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss (engl.: regional cerebral blood flow)
RUL	rechts unilateral
sgACC	subgenualer anteriorer cingulärer cortex
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl.: selektive serotonin reuptake inhibitors)
TCF-7	Transkriptionsfaktor-7 (engl.: transcription factor-7)

TLR4	toll like-receptor 4
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TRD	behandlungsresistente Depression (engl.: treatment resistant depression)
TRS	behandlungsresistente Schizophrenie (engl.: treatment resistant schizophrenia)
VEGF	vascular endothelial growth factor
ZNS	Zentralnervensystem

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) war eine der ersten Möglichkeiten zur Behandlung bzw. Heilung psychisch kranker Patient*innen. Aufgrund ihrer hohen Effektivität findet sie seit einigen Jahren wieder verstärkt Anwendung in der Therapie vieler Störungen und Pathologien. Aus diesem Grund beschäftigen sich eine Reihe von Studien sowohl mit ihrem Wirkmechanismus wie auch ihrer Wirksamkeit und ihren Nebenwirkungen.

Ziel: Ziel dieser Arbeit soll sein, einen Überblick zur gegenwärtigen Wissenslage in Bezug auf Funktionsweise, Wirkmechanismus, dem Nebenwirkungsprofil sowie der Effektivität der EKT bei ihren gebräuchlichsten Indikationen, mit besonderem Fokus auf ihre Verwendung bei der Katatonie, wiederzugeben.

Methode: Zur Literaturbeschaffung wurde eine Reihe von Quellen verwendet. Hauptsächlich fanden die beiden wissenschaftlichen Datenbanken, PubMed und Google Scholar Verwendung. Ebenso wurden Leitlinien, von psychiatrischen Fachgesellschaften und Fachbücher zur Materialgewinnung herangezogen.

Ergebnisse: Die EKT zeigt sich bei den meisten der hier vorgestellten Psychopathologien, insbesondere in der Behandlung der Katatonie, als hoch effektive Therapieoption. Durch Fortschritte in der Technik zeigt sie sich außerdem als sehr sichere und risikoarme Intervention. Ihre Stigmatisierung sowie Irrglauben bzw. Vorbehalte ihren Nebenwirkungen gegenüber scheinen jedoch einem angemessenen Platz in den diversen Behandlungsregimen im Weg zu stehen. Ein besseres Verständnis über ihre Wirkweise könnte zur Optimierung der EKT als Behandlung selbst führen und dabei helfen, diese Vorbehalte zu beseitigen. Abgesehen von ihrem Einsatz bei der Depression, mangelt es jedoch an ausreichenden randomisierten, kontrollierten Studien, was definitive Aussagen über ihre Wirksamkeit bei anderen Krankheitsbildern sowie das Aussprechen von Empfehlungen teilweise schwierig macht.

Abstract

Background: Electroconvulsive therapy (ECT) was one of the first methods used to effectively treat the primary symptoms of various psychiatric disorders. Thanks to its great potency, ECT has become more and more popular in the treatment of a great variety of disorders and pathologies. Henceforth a lot of studies are looking into ECTs mechanism of action, its effectiveness in treating patients as well as its side-effects.

Goal: Goal of this thesis is to give an overview over the current knowledge regarding the technical aspects, the mechanism of action, the side-effects as well as the effectiveness of ECT concerning its most common indications. Special focus will be given to usage of ECT for patients with catatonia.

Method: A number of resources have been used to acquire the necessary materials for this study. Most of the data was obtained from the two scientific databases, PubMed and Google Scholar. Additionally guidelines from psychiatric expert societies and textbooks were also used to gather information.

Results: ECT shows to be an exceedingly potent treatment option for most of the presented psychopathologies, especially in the treatment of catatonia. With the advancement of its technology, ECT presents itself as a very safe and low-risk intervention. However, there seems to be a certain stigma as well as misbeliefs and reservations concerning the side-effects attached to it, which could stand in the way of an adequate use in therapy protocols. Better understanding ECTs mechanism of action could not only lead to an improvement of ECT itself, but also help to remove those reservations. Furthermore, not counting the usage in depression, there is a lack of sufficiently controlled, randomised studies concerning ECT and its effect on the various pathologies, which makes giving recommendations concerning those disorders as well as definitive statements regarding the effectiveness a difficult task.

1 Einleitung

Seit über 80 Jahren findet die Elektrokonvulsionstherapie oder Elektrokrampftherapie (EKT) zur Behandlung psychischer Störungen weltweiten Einsatz (1). Erstmals 1938 von Ugo Cerletti eingesetzt, stellte die EKT eine Weiterentwicklung von Medunas Krampftherapie und damit die erste ursachenorientierte Behandlungsmöglichkeit für schizophrene, depressive und manische Patient*innen dar (2). Kurz gesagt kommt es bei der EKT zu künstlich erzeugten generalisierten Krampfanfällen bei den Patient*innen (3). Heutzutage erfolgt eine EKT unter Narkose (1). Den Patient*innen werden zwei Elektroden am Kopf angebracht und anschließend wird durch eine Reihe von elektrischen Impulsen die Konvulsion ausgelöst (3, 4). Als Maßeinheit für die „Dosis“ der EKT wird heute die Ladung in Millicoulomb herangezogen, welche anhand verschiedener Verfahren bzw. Parameter individuell bestimmt und angepasst werden kann (4).

Mit der Ent- und Weiterentwicklung pharmakologischer Therapieoptionen wich die EKT im Laufe der Jahre immer weiter in den Hintergrund (2). Die einfachere und kostengünstigere Anwendung der Psychopharmaka sowie der Umstand, dass die EKT zu Beginn noch mit teils gravierenden Nebenwirkungen einherging, begünstigten den Aufstieg der Pharmakotherapie und trugen zu dem auch heute noch teilweise bestehenden zweifelhaften Ruf und Vorurteile der EKT als „menschenunwürdiges“ oder „bestrafendes“ Verfahren bei (1, 2, 5). Durch den technischen Fortschritt und die Entwicklung neuer Applikationsarten, wie veränderte Elektrodenplatzierungen oder eine kürzere Pulsdauer, ließ sich das Risiko für Nebenwirkungen bereits drastisch senken (1, 5).

Die Etablierung der EKT als sichere und gut verträgliche Behandlung ist ein Grund für die seit einigen Jahren bestehende „Renaissance“ der EKT in der Therapie psychischer Erkrankungen (1, 5). Ein häufig genannter Grund für das Misstrauen in die EKT als wissenschaftlich fundierte Behandlungsmethode ist das fehlende Wissen über ihren genauen Wirkmechanismus (6). Frühe Erklärungsansätze beinhalteten unter anderem, dass die Wirkung der EKT auf Hirnschäden, dem Placebo-Effekt oder auf dem schlichten „Vergessen“ der Probleme durch die verursachte Amnesie beruht (7). Diese Theorien sind mittlerweile jedoch veraltet und konnten durch bessere Studien, die Einführung

der Narkose und den technischen Fortschritt der EKT widerlegt werden (7). Auch wenn wir heute schon ein besseres Bild davon haben, wie die EKT wirkt und zu welchen Veränderungen diese führt, existiert noch keine einheitliche Theorie, die ihre Effektivität in vollem Umfang erklären könnte (6, 7, 8). Dessen ungeachtet verzeichnet die EKT oft herausragende Ergebnisse in der Behandlung psychischer Erkrankungen wie der Depression, Manie, Schizophrenie und allen voran der Katatonie (5, 9, 10, 11). Über die Jahre hat sich die EKT jedoch zu einer Therapie für vorwiegend behandlungsresistente oder besonders schwere Krankheitsverläufe entwickelt (5, 9, 10, 11, 12, 13). Sie findet nur mehr selten als Erstlinientherapie Anwendung, und wird hauptsächlich als „ultima ratio“ eingesetzt (1, 2).

Eine Ausnahme hiervon bietet die Katatonie. Sie stellt, vor allem in ihrer malignen Variante, eine akut lebensbedrohliche Erkrankung mit einer Mortalität von 20-50% dar (11, 14, 15, 16). Aufgrund des unzureichenden Verständnisses über die genaue Pathogenese (14), ihrer großen Symptomvielfalt sowie der daraus resultierenden uneinheitlichen und häufig veränderten Klassifikation bzw. Diagnostik stellt die Katatonie häufig eine diagnostische und therapeutische Herausforderung für die Behandelnden dar (14, 15). Trotz der herausragenden Wirksamkeit der EKT mit Erfolgsraten von bis zu 100% (11, 12, 17, 18, 19, 20, 21) werden häufig zuerst Benzodiazepine zur Behandlung eingesetzt und die EKT erhält meist nur bei besonders schweren Fällen oder bei maligner Katatonie den Vorzug (11, 12, 16, 17, 18, 20, 21, 22).

Aufgrund der hohen Wirksamkeit und guten Verträglichkeit der EKT stellt sich die Frage, ob der derzeitige Stellenwert der EKT in den Behandlungsregimen gerechtfertigt ist, oder ob ihr Stigma sowie fehlendes Wissen über ihren Wirkmechanismus womöglich zu einem zu späten Einsatz der EKT führen.

Ziel dieser Arbeit soll sein, einen Überblick zur gegenwärtigen Wissenslage in Bezug auf Funktionsweise, Wirkmechanismus, Nebenwirkungsprofil sowie Effektivität der EKT bei ihren gebräuchlichsten Indikationen, mit besonderem Fokus auf ihre Verwendung bei der Katatonie, wiederzugeben.

2 Material und Methode

Zur Literaturbeschaffung wurde eine systematische Suche in den beiden wissenschaftlichen Datenbanken PubMed und Google Scholar durchgeführt. Die verwendeten Suchbegriffe waren „electroconvulsive therapy“, „ECT“, „electroshock therapy“, „indications“, „depression“, „depressive“, „schizophrenia“, „catatonia“, „mechanism of action“, „status epilepticus“, „NMS“, „neuroleptic malignant syndrome“, „parkinson“, „parkinson's disease“, „ocd“, „obsessive compulsive disorder“, „dementia“, „BPSD dementia“, „bipolar disorder“, „mania“, „mixed state“, „side effects“, „history“, „BDNF“, „neurotrophins“, „neurotransmitter“, „serotonin“, „dopamin“, „structural changes“, „hippocampal“, „hippocampus“, „genetics“, etc. und wurden mittels Boolescher Operatoren wie „AND“ und „OR“ verknüpft.

Hauptaugenmerk lag auf den wissenschaftlichen Arbeiten aus den letzten 10 Jahren. Die Literaturverzeichnisse der gefundenen Studien wurden, im Hinblick auf eventuell bis dato in der Suche noch nicht erfasste Studien, durchleuchtet. Dementsprechend erfolgte die Materialgewinnung zuerst im Sinne einer systematischen Literaturrecherche und wurde im weiteren Verlauf als Schneeballmethode fortgeführt.

3 Geschichte der EKT

Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) hat ihren Ursprung in den 1930er Jahren, genauer gesagt wurde sie erstmals 1938 in Rom von Ugo Cerletti und Lucino Bini durchgeführt. Diese bis dahin unbekannte Behandlungsmethode stellte eine wichtige Erweiterung der bisherigen Behandlungsmöglichkeiten psychisch Erkrankter dar (2). Das folgende Kapitel wird einen kurzen Überblick über die Anfänge sowie über die Entwicklungen der Methode geben.

3.1 Entstehung

Für Patient*innen, die an schweren psychischen Erkrankungen, wie einer endogenen Depression, an bipolaren Störungen sowie Schizophrenie litten, gab es lange Zeit keine krankheitsspezifische Therapie. Die einzige Behandlungsmöglichkeit war das Verabreichen von Sedativa zur Beruhigung, zuerst in Form von Alkaloiden und dann ab 1900 mit Barbituraten. Diese zeigten jedoch keine Wirkung bei den primären Symptomen der Erkrankungen wie z.B. Halluzinationen bei Schizophrenie-Erkrankten. Deswegen suchte man neben neuen Medikamenten auch nach anderen Therapiemöglichkeiten (23).

Die Insulin-Koma-Therapie, welche von Manfred Sakel entwickelt wurde, war die erste dieser neuen biologischen Therapien. Sakel versetzte seine Patient*innen durch die Verabreichung von Insulin in ein hypoglykämisches Koma, dieses ging zwar auch manchmal mit Konvulsionen einher, für den Behandlungserfolg machte er jedoch die Hypoglykämie verantwortlich (2).

Ladislav Meduna hingegen setzte 1934 erstmalig gezielt eine pharmakologisch ausgelöste Konvulsionstherapie ein. Meduna beobachtete nicht nur eine Besserung der psychotischen Symptomatik nach spontanen Anfällen bei Patient*innen mit Schizophrenie, sondern fand zudem in Autopsiepräparaten ein gegensätzliches Bild in Bezug auf die Gliazellen bei Epileptiker*innen und Schizophreniepatient*innen. Die Anzahl der Gliazellen war bei Patient*innen mit Epilepsie im Vergleich zu Patient*innen, die an Schizophrenie litten, erhöht (6). Er stellte daher die Theorie auf, dass pharmakologisch induzierte Anfälle womöglich einen positiven Effekt bei Schizophrenie haben könnten. Am 23. Januar 1934 testete er seine Theorie, indem er einem Patienten Kampferöl intramuskulär injizierte und somit einen Krampfanfall auslöste. Bald bevorzugte

Meduna Pentetrazol zum Auslösen der Krampfanfälle, da es unmittelbar wirkte (2). Keines der beiden Medikamente war allerdings optimal, denn sie führten zu ausgeprägten Angstzuständen und zerebraler Übererregbarkeit (23). Trotz dieser Nebenwirkungen wurde Medunas Krampftherapie bis zur Entwicklung der EKT zum bevorzugten Therapieverfahren (2).

Die erste EKT-Behandlung fand schließlich im April 1938 statt und wurde von Ugo Cerletti und seinem Team durchgeführt. Ugo Cerletti war zu der Zeit Leiter der Abteilung für Neuropsychiatrie an der Universität Rom. Er erforschte dort die histopathologischen Unterschiede in Hundehirnen nach elektrisch induzierten Anfällen und bediente sich Medunas Therapieverfahren zur Behandlung seiner schizophrenen Patient*innen. Seine Studienergebnisse führten zur Hypothese, dass man Strom anstelle von Pentetrazol zum Auslösen der Anfälle einsetzen könne. Cerlettis Idee stieß allerdings auf harsche Kritik von Gegner*innen, die ihn davon abhalten wollten, seine Theorie in die Praxis umzusetzen. Eines der Gegenargumente war, dass damals in Rom Schweine mittels transkranieller Stromstöße geschlachtet wurden. Cerletti fand allerdings heraus, dass die Schweine durch den Strom nur in einen komatösen Zustand versetzt wurden, bevor diese schlussendlich geschlachtet wurden. Dies veranlasste ihn, zusammen mit Lucino Bini, der ihn bei den technischen Aspekten unterstützte, weiter an seiner Idee zu arbeiten. Sie veränderten so zum Beispiel die Platzierung der Elektroden, welche Cerletti bei seinen Experimenten mit Hunden über dem Mund und dem After angebracht hatte, und legten sie nun bitemporal an. Im April 1938 machten sie den ersten Versuch am Menschen, wobei der erste Patient nach insgesamt 14 Behandlung mittels EKT in vollständiger Remission entlassen werden konnte (2).

3.2 Entwicklung und Weiterentwicklung

Im Mai 1938 erfolgte schließlich die erste öffentliche Vorführung der EKT und daraufhin verbreitete sie sich rapide als anerkannte Therapieoption bei Schizophrenie, zuerst in Europa und ab den 1940er Jahren auch in Amerika. Außerdem wurde die Effektivität der EKT auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen erforscht, wodurch sie innerhalb weniger Jahre zu einer der Standardtherapien für affektive Erkrankungen, vor allem für Depression und schwere Manie, wurde. Da auch die EKT damals mit gelegentlich schweren

Nebenwirkungen einherging, darunter Frakturen, extremem psychischen Stress und kognitiven Veränderungen, wurde nach Möglichkeiten gesucht, diese Therapie weiterzuentwickeln. Mit der Entdeckung von Curare bzw. später Succinylcholin als Muskelrelaxantien konnte das Risiko für Frakturen gesenkt werden. Durch das Verabreichen von Barbituraten verringerte man den psychischen Stress, den die Patient*innen sowohl vor als auch während der Behandlung erfuhren und das unilaterale Anbringen der Elektroden, anders als das übliche bitemporale, verringerte die Wahrscheinlichkeit für kognitive Folgen (2).

Während sich die EKT in den 1940er Jahren als Behandlungsmethode großer Beliebtheit erfreute, vor allem weil es keine wirkliche Alternative zur Therapie psychischer Störungen gab, wurde sie ab den 1950er Jahren immer weniger eingesetzt. Grund dafür war die Entwicklung der Neuroleptika und später der Antidepressiva. Diese waren sowohl leichter in der Anwendung und zudem nicht mit dem Stigma behaftet, das die EKT teilweise auch heute noch an sich hat. Da aber auch die Medikamente weder zu 100% wirken noch frei von Nebenwirkungen sind, kam es in den 1980er Jahren wieder zu einem Aufleben der EKT (2).

3.3 EKT heute

Es wird angenommen, dass heute weltweit rund 1 Million Menschen jährlich einer EKT-Behandlung unterzogen werden. Allerdings gibt es hierbei beträchtliche Unterschiede in ihrer Anwendung, je nach Land und Kontinent. Diese Unterschiede beziehen sich auf eine Vielzahl von Faktoren, wie die Anzahl der Personen, die eine EKT-Behandlung erhalten, ihre primäre Indikation und die Durchführung der EKT. So wird z.B. in Asien und Afrika die EKT gelegentlich ohne Anästhesie „nicht-modifiziert“ durchgeführt, während sie in Europa, den USA, Australien und Neuseeland fast ausschließlich „modifiziert“, also unter Anästhesie, verabreicht wird (1).

4 Funktionsweise der EKT

Bei der EKT wird eine Reihe von elektrischen Pulsen durch das Hirn geleitet, was zur Folge hat, dass ein generalisierter, tonisch-klonischer Anfall ausgelöst wird (3). Anfangs wurde angenommen, dass für den therapeutischen Effekt der EKT lediglich das Auslösen eines Anfalls notwendig sei. Durch eine immer steigende Anzahl an Studien ist heute allerdings bekannt, dass auch die Parameter, die den elektrischen Stimulus, der zur Auslösung des Anfalls eingesetzt wird, ausmachen, einen wichtigen Einfluss auf das Therapieergebnis nehmen (4). Im folgenden Kapitel wird nun versucht, einen kleinen Überblick über die technischen Grundlagen der EKT sowie die Rolle der einzelnen Steuergrößen des Stimulus zu geben.

4.1 Der elektrische Stimulus

Bei der Verschreibung von Medikamenten stützen wir uns sowohl auf theoretische als auch empirisch bewiesene Vorgaben, um sie in geeigneter Menge, z.B. mg/kg Körpergewicht, einzusetzen. Für die EKT ist der Vergleichsparameter, der analog zu „mg“ zum Beispiel bei Pharmakotherapie, eingesetzt werden kann, nach wie vor unbekannt. Zurückzuführen ist dies vor allem auf die große Bandbreite an Parametern, welche den Impuls ausmachen, und auf das noch teilweise unzureichende Wissen über deren jeweilige Rolle. Deswegen wurde zu Beginn die totale Energie in Joule als Kennzahl zur Dosierung der EKT verwendet und im Laufe der Zeit durch die gesamte Ladung, in Millicoulomb, ersetzt. Bis heute wird bei der EKT die „Dosis“ durch die Höhe der Ladung definiert. Obwohl diese Vorgangsweise seit ihrer Implementierung bisher große Erfolge aufweist, hat sie auch einen entscheidenden Nachteil. Die Wirkung bzw. Signifikanz der anderen Parameter wird dadurch nur unzureichend berücksichtigt (4).

4.2 Die Dosis

Wie oben bereits erwähnt ist die gängige Einheit, in der man heutzutage eine EKT-Behandlung misst und angibt, die gesamte eingesetzte Ladung. Da der Stimulus, der bei modernen EKT-Geräten eingesetzt wird, aus einer Folge von rechteckigen, bidirektionalen Pulsen von konstantem Strom besteht, ergibt sich die Ladung als Produkt von Amplitude, Pulsbreite, Frequenz und Dauer des Stimulus (4).

Dass die heutzutage gängigen EKT-Geräte Konstantstrom produzieren, bedeutet, dass unabhängig von der Impedanz zwischen Elektroden und Kopfhaut die Stromstärke so angepasst wird, dass diese konstant bleibt. Dies ist deswegen von Vorteil, da die Impedanz zwischen Elektrode und Kopfhaut von Patient*in zu Patient*in, je nach Präparation und ausgeübtem Druck auf die Elektrode, stark schwanken kann. So wird Problemen wie einer zu hohen Spannung, Hitzeentwicklung und Schwankungen der Stromstärke vorgebeugt (4).

Die Ladung wird meist durch Veränderung der Pulszahl, entweder durch Anpassung der Frequenz oder der Stimulusdauer, kontrolliert. Während die Amplitude meist konstant bei 800/900 Milliampere (mA) gehalten wird, findet auch die Pulsbreite zuweilen als Steuergröße für die Ladung Anwendung (4).

Die Titrations-, Age- und Half-Age Methode sind die drei am häufigsten verwendeten Methoden zur Dosisbestimmung für eine EKT-Behandlung (24). Bei der Titrationsmethode wird während der ersten EKT-Behandlung dem*der Patient*in eine Reihe von Stimuli mit stetig steigender Ladung verabreicht, solange bis ein Anfall ausgelöst werden kann (25). Das Wievielfache der somit ermittelten Ladung, welches dann bei den darauffolgenden Sitzungen verwendet wird, ist von der Platzierung der Elektroden abhängig: 1-1,5-fach bei bilateraler, 5-6-fach bei unilateraler Platzierung (24). Bei den anderen beiden Methoden wird, wie der Name es schon verrät, das Alter des*der Patient*in als dosisbestimmender Faktor herangezogen (26).

4.3 Platzierung der Elektroden

Heutzutage finden bei der EKT vier verschiedene Arten der Elektrodenplatzierung Verwendung. Neben den traditionellen Varianten, bilateral (BL) und rechts unilateral (RUL), gibt es noch die Möglichkeit, die Elektroden bifrontal und „links anterior, rechts temporal“ („Left anterior right temporal“ - LART) anzubringen. Die Unterscheidung zwischen den verschiedenen Platzierungen, vor allem bilateral und unilateral, ist nicht einfach zu treffen, denn jede Variante hat Vor- und Nachteile. Daher ist es wichtig, die richtige Methode individuell für den*die Patient*in zu wählen (27).

Um eine möglichst hochwertige EKT-Behandlung zu gewährleisten, benötigt man eine möglichst starke Generalisierung des Anfalls im Gehirn. Physiologisch betrachtet bedeutet eine höhere Ladung eine größere Anzahl an Neuronen, die depolarisiert werden. Das wiederum führt zu mehr Konvulsions-Foci und der damit verbundenen verbesserten Generalisierung im Hirn. Je nach Methode, die zur Platzierung der Elektroden angewandt wird, sind die beiden Elektroden unterschiedlich weit voneinander entfernt. Je weiter dieser Abstand ist, umso höher muss die Ladung ausfallen, um einen Anfall auszulösen. Bei einer BL-EKT ist deswegen die benötigte Dosis um 30-40% höher als bei der RUL-EKT (27).

Die bilaterale EKT-Behandlung ist mit einer 70-80% Ansprechrate hoch effektiv, kann allerdings auch mit teils schweren kognitiven Nebenwirkungen einhergehen. Die RUL-EKT kann bei adäquater Dosis eine ähnlich hohe Effektivität erzielen und führt weniger häufig zu derartigen Nebenwirkungen (4). Auch bei bifrontaler Elektrodenplatzierung finden sich bei gleicher Wirksamkeit weniger unerwünschte Begleiterscheinungen als bei BL-EKT (28).

4.4 Amplitude

Die Amplitude bietet die beste Kontrolle über das Volumen des Gehirnareals, in welchem bei der EKT ein Anfall ausgelöst wird. Das liegt daran, dass die Stärke des elektrischen Feldes direkt proportional zur Amplitude ist, die Feldstärke wiederum bestimmt die Anzahl der depolarisierten Neuronen, i.e. das Volumen. Anhand einer Computersimulation lässt sich zeigen, dass bei den üblichen Stromstärken von 800/900 (mA) das gesamte Gehirn einem über der Krampfschwelle liegenden elektrischen Feld ausgesetzt wird. Senkt man die Stromstärke, so nimmt auch das Volumen der aktivierten Gebiete ab. Diese

Abnahme ist bei rechts unilateraler Platzierung der Elektroden deutlich ausgeprägter, was auf die gezieltere bzw. fokalere Anfallsauslösung dieser Methode zurückzuführen ist. Zusammengefasst bedeutet dies, dass es möglich wäre, eine zielgerichtetere Stimulation in der EKT-Behandlung zu erreichen, indem man eine gezielte Platzierung der Elektroden sowie eine niedrigere Stromstärke anwendet. Ob und wie groß die Auswirkungen davon auf die Klinik sind, muss allerdings noch erforscht werden (4).

Es gibt bis jetzt nur vereinzelte Studien, die sich mit der Rolle der Auswirkung der Amplitude auf die Krampfschwelle beschäftigen. Alles in allem lässt sich aber sagen, dass es absolut machbar ist, mit einer Stromstärke von unter 800/900 mA eine Konvulsion auszulösen. Weiters gibt es individuelle Unterschiede betreffend die minimale Amplitude, welche benötigt wird, um einen Krampfanfall auszulösen. Dies könnte möglicherweise an der Anatomie des*der Patient*in sowie an anderen physiologischen Faktoren, wie zum Beispiel dem Alter, liegen. Die Anatomie des Kopfes könnte somit ein wesentlicher Faktor für die von Patient*in zu Patient*in unterschiedlichen Krampfschwellen sein. Mit den üblichen Titriermethoden lässt sich dies jedoch nicht adressieren. Die Verwendung der Amplitude als Stellgröße könnte hier Abhilfe schaffen (4).

4.5 Pulsform

Heutzutage besteht der bei der EKT verabreichte Impuls aus schmalen, rechteckigen, bidirektionalen Pulsen. Am Anfang der EKT hatte er allerdings noch die Form einer bei Netzfrequenz abgegebenen Sinuswelle. Man fand heraus, dass die charakteristische Form der Sinuswelle, genauer gesagt das langsame Ansteigen und Abfallen der Phasen, sowohl ineffizient als auch teilweise für die Nebenwirkungen verantwortlich war. Daraufhin ersetzte man die Wellen durch schmale, rechteckige Pulse. Während heutzutage bei jeder Form der Neurostimulation rechteckige Pulse verwendet werden, ist die EKT-Behandlung die einzige, bei der diese mit alternierender Ausrichtung (bidirektional) verabreicht wird. Im Laufe der Jahre gab es zwar immer wieder Bestrebungen, nach einer „besseren“ Pulsform zu suchen, diese verliefen bis dato jedoch erfolglos (4).

4.6 Pulsdauer

Seit den 1980er ist die Verwendung von rechteckigen Pulsen, mit einer Dauer von 0,5-2,0 ms (als „kurz“ bezeichnet) Standard. Denn erst dann konnten erste Studien zeigen, dass diese Variante, verglichen mit der Sinuswellen-Variante (8,33-10 ms), sowohl die gleiche Effektivität als auch ein drastisch verringertes Nebenwirkungsprofil besitzt. Heutzutage geht man noch einen Schritt weiter, denn neue Studien zeigen, dass sogenannte „ultrakurze“ EKT's, mit einer Pulsdauer von <0,5 ms, noch weniger Nebenwirkungen hervorrufen als „kurze“ EKT's (4).

Aus diesem Grund untersuchten *Sackheim et al. (2008)* die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen der EKT-Behandlung mit „ultrakurzen“ Pulsen. Die Patient*innen wurden hierbei entweder mittels bilateraler EKT-Behandlung, bei 2,5 facher Krampfschwelle, oder mit rechts-unilateraler EKT-Behandlung, bei 6-facher Krampfschwelle, behandelt. Die zwei Gruppen wurden nochmals unterteilt und entweder mittels der traditionellen Pulsbreite von 1,5 ms oder „ultrakurzer“ Pulsweite von 0,3 ms behandelt. Es konnte für die „ultrakurze“ EKT-Behandlung gezeigt werden, dass diese signifikant weniger kognitive Kurz- und Langzeitnebenwirkungen hat als die „kurze“ EKT-Behandlung. Weiters konnte gezeigt werden, dass eine Behandlung mit „ultrakurzer“ RUL-EKT die gleiche Effektivität aufweist wie die traditionellen „kurzen“ Varianten. Die „ultrakurze“ BL-EKT hingegen stellte sich im Vergleich als deutlich weniger wirksam heraus (29).

4.7 Direktionalität und Polarität

Wie bereits oben erwähnt, werden bei der EKT-Behandlung die Impulse bidirektional, also mit alternierender Polarität, abgegeben, weil ihre heutzutage charakteristische Form aus der Sinuswelle heraus entstanden ist. Bereits einige sehr frühe Studien beschäftigten sich mit einer unidirektionalen Form der EKT-Behandlung, bei der eine Elektrode immer als Anode, die andere immer als Kathode wirkt. In diesen Studien wurde die Direktionalität aber nicht gesondert untersucht und auch andere Parameter, wie die Amplitude und die Frequenz, gingen mit in die Bewertung ein. Daher sind diese Ergebnisse in Hinblick auf die Aussagekraft der Direktionalität mit Vorsicht zu genießen (4).

Spellman et al. (2009) konnten am Tiermodell zeigen, dass bei bilateraler Elektrodenplatzierung bei unidirektionaler EKT die Krampfschwelle um 8,1%

niedriger lag als bei bidirektionaler EKT. Bei Verwendung unterschiedlich großer Elektroden lag die Krampfschwelle sogar um 12,8% darunter (30, 31).

Es gibt nur wenige wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit der Auswirkung der Polarität auf die EKT-Behandlung beschäftigen. Das dürfte zum Teil daran liegen, dass die Polarität selbstverständlich nur bei unidirektionaler EKT eine Rolle spielt und hierzu die Datenlage unzureichend für eindeutige Schlussfolgerungen ist. Dass eine unterschiedliche Polarität zu unterschiedlichen Krampfschwellen führen würde, konnten *Spellman et al. (2009)* in ihrer Studie an Primaten nicht reproduzieren (4,30,31). Sie fanden hingegen Unterschiede im EEG (Elektroenzephalogramm). Einerseits zeigten sich eine höhere ictale Power und andererseits eine vermehrte postiktale Suppression, jeweils dann, wenn die anterior liegende Elektrode als positive bzw. negative fungierte (30, 31).

Die geringe und sich teilweise widersprechende Datenlage zeigt, dass es sowohl bei der unidirektionalen EKT als auch zur Auswirkung der Polarität noch weiteren Untersuchungen bedarf (4).

4.8 Frequenz

Die Rolle der Impuls-Frequenz in Bezug auf Klinik und Auslösung der Anfälle ist bis heute noch nicht ganz klar. Ergebnisse mehrerer Studien zeigen aber, dass eine niedrigere Frequenz zu einer effektiveren Auslösung der Konvulsion führt. Eine Untersuchung der Krampfschwelle bei jeweils 50 pps (Pulse pro Sekunde) und 200 pps ließ erkennen, dass bei 50 pps nicht nur weniger Pulse und somit auch eine geringere Gesamtdosis zum Auslösen eines Anfalls benötigt werden, sondern auch, dass eine niedrigere Frequenz auch mit weniger kognitiven Nebenwirkungen einhergeht (4).

Trotz dieser Ergebnisse, die für das Verwenden einer niedrigeren Frequenz sprechen, ist die Datenlage hierzu noch beschränkt. Zudem bedarf die Verwendung von aus zwei oder mehr Frequenzen bestehenden Impulsmustern, ähnlich der Theta-Burst-Stimulation bei TMS (Transkranielle Magnetstimulation), weiterer Untersuchungen (4).

4.9 Anzahl der Impulse

Die Gesamtzahl der Impulse ergibt sich aus der Frequenz, multipliziert mit der Dauer des EKT-Stimulus. Wie bereits im Unterkapitel „Die Dosis“ (S. 18.) dargestellt, wird die Dosis einer EKT-Behandlung meist durch das Verändern dieser beiden Parameter angepasst. Wird nun eine höhere Anzahl an Impulsen verwendet, so müssen deren Amplitude und Breite dementsprechend geringer sein, um eine Konvulsion auslösen zu können. Es konnte bereits gezeigt werden, dass bei gleicher Gesamtdosis, bezüglich Effektivität und Nebenwirkungen, eine Behandlung mit erhöhter Pulszahl und geringerer Pulsbreite jener mit niedrigerer Pulszahl und höherer Pulsbreite überlegen ist. Auch dass bei der RUL-EKT die bis zu 6-fache Dosis und damit auch die 6-fache Anzahl an Pulsen verabreicht wird, um das bestmögliche Therapieergebnis zu erzielen, unterstreicht einerseits die Rolle der Pulszahl am Behandlungserfolg der EKT und andererseits zeigt es deutlich, dass der therapeutische Effekt der EKT weit über das bloße Auslösen einer Konvulsion hinausgeht (4).

5 Wirkmechanismus der EKT

Obwohl die EKT nunmehr seit über 80 Jahren Anwendung als Therapie bei einer Vielzahl von psychischen Krankheiten findet, ist bis heute noch relativ wenig darüber bekannt, wie genau sie wirkt und wie ihr therapeutischer Erfolg zu erklären ist (8). Genau hier liegt auch einer der Faktoren für den teils noch immer umstrittenen Ruf, den die EKT, vor allem in der Öffentlichkeit, aber gelegentlich auch unter Expert*innen heute noch hat. So kam es z.B. in der Anfangsphase der EKT zu Befürchtungen, die EKT könnte bleibende Hirnschäden hervorrufen bzw. sie würde ihren therapeutischen Effekt über den Placebo-Effekt erzielen. Obwohl viele dieser Theorien heute größtenteils widerlegt sind, scheinen sich manche von ihnen hartnäckig zu halten und so ein negatives Bild, unter Fachleuten wie Lai*innen, aufrechtzuerhalten (7). Genau deswegen ist es wichtig, ein möglichst gutes Verständnis bezüglich der Vorgänge, die eine EKT auslöst, zu erlangen. Das folgende Kapitel wird versuchen, einen kurzen Überblick über den derzeitigen Wissensstand zu geben.

5.1 Irrglauben im Zusammenhang mit der EKT

Durch die bis dato noch nicht völlig geklärte Wirkweise der EKT gibt es eine relativ lange Liste an Theorien, die versucht haben, ihren Effekt zu erklären (7). In diesem Kapitel wird ein kleiner Überblick über einige der Theorien gegeben und versucht, alte Irrglauben bezüglich der Sicherheit der EKT aufzuklären. Bereits frühe Studien untersuchten, ob ein Zusammenhang zwischen der EKT und Hirnschäden besteht. Auch wenn manche frühe Studien zunächst widersprüchliche Ergebnisse zeigten, besagt der aktuelle Stand der Forschung, dass eine EKT keine Hirnschäden induziert (32). So konnte durch Studien an Primaten sowie durch klinische und histologische Untersuchungen gezeigt werden, dass die EKT nicht mit strukturellen Hirnschäden einhergeht. (7, 32, 33, 34). Darüberhinaus konnten *Gbyl et al.* (2018) mit ihrer Meta-Analyse von über 32 Studien zeigen, dass die überwiegende Mehrheit der Arbeiten sogar von einer Zunahme vor allem der grauen Substanz und hier besonders im Bereich des Hippocampus und der Amygdala berichten (32). Ein weiterer Ansatz, um eine mögliche Korrelation zwischen EKT und Hirnschäden

aufzudecken, ist das Messen von Biomarkern. Um so einen Nachweis für Hirnschäden im Blut zu messen, werden vor allem die neuronspezifische Enolase und das Protein S-100B als Marker verwendet (8). Auch hier konnten viele Studien nachweisen, dass eine EKT-Behandlung zu keiner signifikanten Erhöhung dieser beiden Werte führt (35, 36). Und auch wenn *Arts et al.* (2006) zwar eine Erhöhung des S-100B-Wertes eine Stunde nach der EKT-Behandlung feststellen konnten, so war diese jedoch nicht mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden (8, 37).

Der Placebo-Effekt spielt in vielen Bereichen der Medizin eine wichtige Rolle und wird teils auch bewusst eingesetzt, um das Befinden von Patient*innen zu verbessern (38). Bei der EKT wird die Rolle des Placebo-Effektes bereits seit langem diskutiert. Eine Vielzahl von Studien jedoch konnten bereits zeigen, dass eine richtige EKT-Behandlung weitaus effektiver ist als eine „Schein-EKT“ (8).

Eine „Schein-EKT“ beschreibt eine EKT-Behandlung, bei der die Patient*innen bis auf die Abgabe des elektrischen Stimulus alle Schritte einer „echten“ EKT wie z.B. die Anästhesie durchmachen. Somit bleibt der Prozessablauf gleich, es kommt allerdings zu keiner Auslösung eines Anfalls (39). Studien, welche die „Schein-EKT“ mit einer „echten“ EKT-Behandlung vergleichen, treffen allerdings auf ein grundlegendes Problem. Kritiker*innen werfen die Frage auf, ob die Durchführung der Anästhesie alleine ausreicht, um bei den Patient*innen das Gefühl einer „echten“ EKT-Behandlung auszulösen. Durch das Ausbleiben von Nebenwirkungen wären die Patient*innen eher in der Lage zu erraten, in welcher Gruppe sie sich befinden. Dennoch berichten manche Studien von einer Besserung der Symptomatik bei jenen Patient*innen, die eine „Schein-EKT“ erhalten haben. *Rasmussen (2009)* gibt hier eine mögliche Erklärung. Er führt an, dass bei allen von ihm zu diesem Thema überprüften Studien die Patient*innen hospitalisiert, das heißt, stationär aufgenommen waren. Daraus folgert er, dass die grundlegende medizinische Versorgung vor Ort für die Besserung ihrer Symptome mitverantwortlich sein könnte. Somit könnte diese Versorgung der tatsächliche Grund für den Placebo-Effekt sein (40).

Ein früher Erklärungsversuch bzgl. der Wirkung der EKT war, dass die Amnesie für ihren Behandlungserfolg verantwortlich sein könnte. Besonders in den Anfängen war die EKT noch mit teils schweren Nebenwirkungen verbunden und es wurde angenommen, Patient*innen würden ihre Depression, bzw. den Grund

dafür, mehr oder weniger „vergessen“. Nachdem die EKT allerdings besonders während der letzten Jahre technisch immer weiter voranschreitet und die Nebenwirkungen immer geringer werden, ist auch diese These mittlerweile veraltet (7).

Veraltet erscheinen auch psychoanalytische Erklärungsansätze der EKT-Wirkung, welche die Depression als eine Folge von Selbsthass erklären. Die EKT würde hierbei ein inneres Verlangen nach Bestrafung erfüllen und dadurch Linderung verschaffen. Mit der Einführung der modifizierten EKT, das heißt, der Behandlung unter Anästhesie, erlebten die Patient*innen allerdings die Behandlung nicht mehr bewusst. Bei gleicher Effektivität fiel so das Element der Bestrafung weg und damit verlor auch diese Theorie an Wert (7).

5.2 Neurophysiologische Ansätze

5.2.1 Zerebraler Blutfluss & Glukose-Metabolismus

Für eine Reihe affektiver und psychotischer Erkrankung wurden bereits Veränderungen im globalen und regionalen zerebralen Blutfluss (cerebral blood flow - CBF) sowie im Glukosemetabolismus nach der EKT beschrieben. Inwieweit diese Veränderungen allerdings ausschlaggebend für den therapeutischen Erfolg der EKT sind, ist noch nicht eindeutig geklärt. Eine Vielzahl der Veränderungen geschieht jedoch in den Hirnregionen, die man mit psychiatrischen Erkrankungen bzw. deren bestehenden Therapieansätzen in Verbindung bringt. Dieser Umstand legt einen Zusammenhang mit der Wirkung der EKT nahe (6).

Prinzipiell gilt, dass die EKT unmittelbar nach der Anfallsauslösung zu einem erhöhten regionalen CBF (rCBF) in den Gebieten führt, in denen der Anfall stattgefunden hat. Handelt es sich dabei um einen generalisierten Anfall, so fällt dieser Anstieg stärker aus als wenn keine Generalisierung erreicht wird. Kurz nach dem Anfall fällt der CBF schließlich wieder ab (6).

Sowohl in der Amygdala, der Pons sowie in anderen limbischen und paralimbischen Strukturen wurden ein erhöhter Blutfluss und ein vermehrter Glukosestoffwechsel nach einer EKT nachgewiesen. Im Kortex hingegen konnte eine Reduktion dieser beiden Parameter gezeigt werden. Die Studienlage zu diesem Thema bietet allerdings teils widersprüchliche Ergebnisse (6).

Leaver et. al (2019) beispielsweise konnten zeigen, dass die EKT zu keiner dauerhaften Änderung des globalen CBF (gCBF) führte. Eine geringere gCBF vor Beginn der Behandlung ging allerdings mit einem besseren Ansprechen auf die Therapie einher. Während in der Patient*innengruppe ein signifikanter Anstieg der CBF im rechten Hippocampus beobachtet werden konnte, war dieser nicht mit einer klinischen Besserung assoziiert. Im Gegenteil, der Anstieg der CBF war in der therapieresistenten Gruppe ausgeprägter. Bei den Patient*innen, die auf die EKT ansprachen, fanden sie jedoch signifikante Änderungen im rCBF unter anderem im Thalamus und dem frontalen Kortex (41). Sie folgern daraus, dass die häufig beobachteten Veränderungen im Hippocampus sehr wahrscheinlich nicht alleine für den therapeutischen Effekt der EKT verantwortlich sind und andere Strukturen ebenso in Betracht gezogen bzw. untersucht werden sollten (41).

5.2.2 Veränderungen im EEG

Die EKT führt zu einer Reihe von Veränderung im Elektroenzephalogramm (EEG), von denen manche als mögliche prädiktive Faktoren für das Ausmaß sowie die Wahrscheinlichkeit des Therapieerfolges fungieren könnten (6). Bei einem EEG wird, vereinfacht gesagt, die elektrische Aktivität des Gehirns gemessen und als Wellenform wiedergegeben (42). Diese Wellen wiederum können von unterschiedlicher Morphologie bzw. Geschwindigkeit sein und geben damit Auskunft über die Aktivität bestimmter Gehirnabschnitte (42). Während das EEG hauptsächlich bei z.B. Epilepsie oder zur Narkoseüberwachung eingesetzt wird (42), fand man auch bei den Subtypen der Depression distinkte Charakteristika (6). Es konnte ebenso gezeigt werden, dass die EKT zu einer Vereinheitlichung bzw. Normalisierung eben dieser Unterschiede führt. Weiters führt die EKT zu einem vermehrten Auftreten niederfrequenter Aktivitäten, welche möglicherweise mit einem besseren Therapieergebnis einhergehen (6). Inwieweit diese EEG-Veränderungen Einfluss auf das klinische Ergebnis haben, ist allerdings noch nicht geklärt. Man fand heraus, dass bei psychotischer Depression eine erhöhte Theta-Aktivität (niederfrequent) mit einer Reduktion der psychotischen Symptome einhergeht. Außerdem steht der Grad der Theta-Aktivität vor Behandlungsbeginn im umgekehrten Zusammenhang zum Ausmaß der Symptomlinderung (6). *Takamiya et al. (2019)* konnten ebenfalls eine Erhöhung der Theta-Aktivität

nachweisen, konnten allerdings keinen Zusammenhang zur Effektivität der EKT bei Patient*innen mit unipolarer Depression herstellen (43).

5.3 Neurobiochemische Ansätze

5.3.1 Neurotransmitter

Die Krankheitsbilder, bei denen die EKT am häufigsten Anwendung findet, sind unter anderem die therapieresistente Depression und die Schizophrenie. Der pharmakologische Therapieansatz bei der Depression zielt vor allem auf Serotonin ab (1, 8). Antidepressiva, wie die Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), verhindern die Wiederaufnahme von Serotonin in die Präsynapse und entfalten so ihre antidepressive Wirkung (44). Die bei Schizophrenie eingesetzten Neuroleptika wirken wiederum antagonistisch auf den Dopaminrezeptor D2 (45). Um die Wirkweise der EKT genauer zu erläutern, orientierte man sich an der gängigen Pharmakotherapie für die beiden Hauptindikationen. Eine Vielzahl an Studien hat bereits den Einfluss der EKT auf diese Systeme untersucht (1, 8).

Der 5-HT_{1A}-Rezeptor ist einer der am besten untersuchten Serotoninrezeptoren und bereits mehrere klinische und präklinische Studien konnten den Zusammenhang zwischen einer veränderten Aktivität dieses Rezeptors und der Depression darlegen. *Lanzenberger et al. (2013)* überprüften die Bindung an den 5-HT_{1A}-Rezeptor nach einer EKT mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) an depressiven Patient*innen. Sie fanden eine verringerte Rezeptorbindung im gesamten Kortex sowie im Bereich des Hippocampus und der Amygdala. Das Ausmaß dieser verminderten Bindung an den 5-HT_{1A}-Rezeptor korrelierte allerdings nicht mit einem besseren Therapieergebnis (46). Eine andere Studie aus dem Jahr 2010 wiederum fand keine Veränderung in Bezug auf die 5-HT_{1A}-Rezeptorbindung nach EKT (47).

Bei der Auswirkung der EKT auf den 5-HT₂-Rezeptor fand man in Tier- und Humanstudien unterschiedliche Ergebnisse. Bei Nagetieren stellte man eine erhöhte Zahl von 5-HT₂-Rezeptoren nach der Elektroschockbehandlung fest. Orientiert man sich jedoch an der Wirkung der Pharmakotherapie, sollte genau das Gegenteil der Fall sein, die EKT sollte zu einer Verringerung der Rezeptorzahl führen (48). Aus diesem Grund führten *Yatham et al. (2010)* eine Studie hierzu am Menschen durch. Die Patient*innen erhielten zwei PET-CTs,

eines vor Behandlungsbeginn und das zweite innerhalb einer Woche nach Ende der Therapie. Dabei fanden sie eine ausgeprägte Reduktion der 5-HT₂-Rezeptorzahl in mehreren Bereichen des Kortex. Der Zusammenhang zwischen dieser Reduktion in den jeweiligen Abschnitten und dem Ausmaß der klinischen Besserung beschränkte sich allerdings auf ein „Trendniveau“ und war somit nicht signifikant (48).

Eine Studie aus Finnland konnte des Weiteren nachweisen, dass eine Kombination von Polymorphismen des Serotonintransporters (5-HTT) und des Norepinephrintransporters (NET) mit einem schlechteren Therapieerfolg der EKT einhergehen könnte (49).

Es existieren teils unterschiedliche Studienergebnisse bezüglich der Auswirkung der EKT auf das Dopaminsystem. Eine große Zahl der präklinischen Studien spricht hierbei dafür, dass die EKT das Dopamin-System auf mehreren Ebenen aktiviert (8, 50). Experimente an Tieren konnten zeigen, dass eine EKT-Behandlung zu einer erhöhten Dopaminkonzentration in Teilen der Großhirnrinde und in der Area tegmentalis ventralis zu einer vermehrten Aktivierung dopaminerger Neuronen führt (50). Während einige Studien keine signifikante Änderung der Konzentration der Homovanillinsäure (HVS), dem Abbauprodukt von Dopamin, nachweisen konnten (8), fanden andere bis zu 60-70% erhöhte HVS-Konzentrationen im Liquor cerebrospinalis (50).

Studien, welche die Dopamin-Rezeptoren mittels PET untersuchten, kamen ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen, darunter erhöhte, reduzierte und auch unveränderte Ligandenbindungen an den D₂-Rezeptor nach EKT-Behandlung (8). *Tiger et al. (2020)* fanden bei depressiven Patient*innen bereits vor Beginn der EKT eine deutlich niedrigere Ligandenbindung an den D₂-Rezeptor im Striatum als bei der Kontrollgruppe. Auch wenn die EKT zu einer Erhöhung dieser Bindung um bis zu 17% führte, war diese Änderung nicht statistisch signifikant. Außerdem fanden sie keinen Zusammenhang zwischen der Veränderung der Rezeptorbindung und der klinischen Symptomatik (51). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese divergierenden Ergebnisse könnten die verschiedenen Dopamin-Rezeptor-Polymorphismen sein, welche auch für das unterschiedliche Therapieansprechen auf die EKT verantwortlich sein könnten (8).

Bei depressiven Patient*innen ist weiters die Monoaminoxidase-A (MAO-A) oft erhöht und da Medikamente wie Moclobemid, ein reversibler MAO-Hemmer, seit langem eine anerkannte Therapiemöglichkeit für die Depression darstellen, wurde untersucht, ob die EKT womöglich auf eine ähnliche Weise ihre Wirkung entfaltet. *Baldinger-Melich et. al* fanden eine Reduktion der MAO-A um 3,8% in über 27 Hirnarealen nach EKT, aber auch wenn das eine signifikante Reduktion darstellt, liegt sie weit unter den Werten, die für Moclobemid (74-87%) oder Phenzolzin (87%) gefunden wurden (52).

Auch Glutamat dürfte eine Rolle in der Pathologie von psychischen Krankheiten zukommen. Es ist der am häufigsten vorkommende exzitatorische Neurotransmitter und eine übermäßige Freisetzung desselben führt, über die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren, zu exzitotoxischen Zellschäden. Außerdem verhindert ein Überschuss an extrazellulärem Glutamat die Synthese des antioxidativ wirkenden Glutathions, was wiederum auch zu einem Absterben von Zellen führen kann. Verschieden Studien konnten bereits abnorme Glutamat-Konzentrationen sowie veränderte Expressionen von Glutamat-Rezeptor-Genen bei Patient*innen mit Depressionen nachweisen (6). Unter anderem wurden erhöhte Werte an Glutamat im Serum, im Plasma und im frontalen Kortex postmortal gefunden, hingegen verringerte Werte in der Amygdala, im ACC, im dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) (6, 53). Eine veränderte Genexpression wurde im Locus coeruleus postmortal und im Hippocampus von depressiven Patient*innen gefunden (6). Es gibt auch für die Schizophrenie mittlerweile eine Vielzahl von wissenschaftlichen Befunden, die für eine kritische Rolle des Glutamat-Systems bei dieser Erkrankung sprechen dürften (54).

Ein positiver Einfluss der EKT auf die veränderten Glutamat-Werte wurde bereits in Tier- sowie in Humanstudien dargelegt. Bei Ratten führt eine EKT-Behandlung zu einer Verringerung der Glutamat-Konzentration im Hippocampus und bei depressiven Patient*innen führt die EKT zu einer Normalisierung der Glutamat-Werte in verschiedenen Hirnabschnitten wie dem DLPFC (6, 55). Außerdem führt sie zu einer Erhöhung des Glutamats im subgenualen ACC und zu einer Erniedrigung im linken Hippocampus, beides im Sinne einer Normalisierung der Grundwerte, und diese Veränderungen gehen mit einer Verbesserung der depressiven Symptomatik einher (56).

Auch das Neuropeptid Y sei erwähnt, das bei einer Reihe von Vorgängen, wie der Regulation von Emotionen und Appetit und der Verarbeitung von Erinnerungen, beteiligt ist. Über seinen inhibitorischen Effekt auf glutaminerge Neuronen wirkt es aber auch antikonvulsiv und wird nach einem epileptischen Anfall freigesetzt. Erniedrigte Neuropeptid Y Werte konnten bereits für Depression, bipolare Störung und Schizophrenie nachgewiesen werden und es wurde auch schon gezeigt, dass eine EKT-Behandlung zu erhöhten Neuropeptid Y-Werten im Liquor cerebrospinalis von depressiven Patient*innen führt (6).

5.3.2 Neurotrophine

Das am meisten untersuchte Neurotrophin in der Psychiatrie, vor allem in Bezug auf die Depression, ist der „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) (8). Die große Menge an Studien, die den Zusammenhang zwischen veränderten BDNF-Konzentrationen und Depression untersuchten, beruht auf der „*Neurotrophinhypothese*“. Diese wurde erstmals 1997 aufgestellt und besagt kurzgefasst, dass die Depression die Folge einer gestörten Neurogenese ist. Die gestörte Neurogenese wiederum ist Folge einer stressbedingt erniedrigten Ausschüttung an BDNF (57).

BDNF kommt eine tragende Rolle in der Differenzierung, dem Erhalt sowie dem Überleben von Nervenzellen zu und trägt zum Erhalt der Neuroplastizität bei (6, 8). Außerdem wird angenommen, dass BDNF eine zentrale Rolle bei der Neurogenese im Hippocampus spielt (58). Weiters bewirken antidepressiv wirkende Medikamente häufig eine Erhöhung bzw. Normalisierung des BDNF. Eine Reihe von präklinischen und klinischen Studien unterstützt diese Hypothese. *Molendijk et al. (2014)* legten bei ihrem Review den Fokus auf die BDNF-Werte im Serum und fanden hierbei, dass bei nicht behandelten depressiven Patient*innen die BDNF-Werte deutlich erniedrigt sind, während sie sich unter antidepressiver Therapie normalisierten (57). Niedrige BDNF-Konzentrationen sind allerdings kein Befund, der ausschließlich die Depression betrifft, sie wurden auch bei einer Reihe von anderen psychischen Krankheiten wie der Schizophrenie und bei Essstörungen nachgewiesen (8, 57).

Unter Berücksichtigung der oben erwähnten Studienergebnisse untersuchte bereits eine Vielzahl von Studien, ob die EKT womöglich einen ähnlichen Effekt wie Antidepressiva auf die BDNF-Werte hat. *Polyakova et al. (2015)*

untersuchten dazu in ihrer Meta-Analyse die Datenlage aus Tier- und Humanstudien. Demnach führt die ECS („Electro-Convulsive Shock“ - äquivalent zur EKT bei Tieren) zu einer signifikanten Erhöhung von BDNF wie auch der BDNF-mRNS im gesamten Gehirn der Versuchstiere. Eine Erhöhung der BDNF-Werte im Blutserum konnte nach ECS nicht belegt werden. Auch bei den Studien an depressiven Patient*innen konnte kein Anstieg des BDNF im Serum, sehr wohl jedoch im Plasma, nachgewiesen werden. Die Erhöhung der Plasmawerte stand allerdings in keinem Zusammenhang mit der Besserung der depressiven Symptome. Obwohl bei manchen Tierstudien der Anstieg der BDNF-Werte mit verbesserten Ergebnissen der Verhaltenstests korrelierte, sind diese Ergebnisse aufgrund der stark heterogenen Studienlage nur mit Vorsicht zu interpretieren (59).

Eine weitere Meta-Analyse untersuchte die Ergebnisse von 9 Studien und fand sowohl für die BDNF-Konzentration im Serum als auch im Plasma eine signifikante Erhöhung nach EKT (60). Neuere Studien unterstreichen die Inkonsistenz dieser Ergebnisse. So konnten zwei Studien zeigen, dass die BDNF-Konzentration im Serum nach Akut- und Erhaltungs-EKT signifikant ansteigt, während die Plasmawerte unverändert bleiben (61, 62).

Auch *Ryan et al. (2018)* fanden keine Änderung der Plasmawerte nach EKT-Behandlung. Sie untersuchten medikamentös vorbehandelte depressive Patient*innen und verglichen die Ergebnisse mit einer gesunden Kontrollgruppe. Es fand sich kein Unterschied in der BDNF-Plasmakonzentration zwischen den zwei Gruppen vor der Behandlung. Außerdem konnten sie zeigen, dass die BDNF-Plasmakonzentration keinen geeigneten prognostischen Faktor für den Therapieerfolg der EKT darstellt, da die Werte in der Patient*innengruppe vor der Behandlung nicht mit dem Behandlungsergebnis korrelierten (63). Im Vergleich dazu fand eine Studie aus 2019, dass je niedriger die Serum-BDNF-Konzentration vor der Behandlung ist, desto größer ist die Chance, dass sich der*die Patient*in nach der Behandlung in Remission befindet. Die Serumkonzentration hat allerdings keinen prognostischen Wert um vorherzusagen, ob die EKT-Behandlung überhaupt anschlägt. *Van Zutphen et al. (2019)* verweisen allerdings in ihrer Studie auf die niedrige Spezifität und Sensitivität von BDNF als Marker, welcher sich demnach nur bedingt als Prognosefaktor eignet (64).

Der BDNF spielt auch bei der Schizophrenie eine wichtige Rolle. Ungeachtet dessen, ob die Patient*innen eine Pharmakotherapie erhalten oder nicht, finden sich bei Schizophrenie erniedrigte Konzentrationen im Blut (65, 66, 67, 68). Je älter dabei die Patient*innen waren, desto niedrigere BDNF-Konzentrationen konnten gemessen werden (67). *Li et al. (2016)* konnten zeigen, dass die EKT signifikanten Einfluss auf die BDNF-Konzentration bei Schizophrenie nimmt, i.e. diese steigert. Sie untersuchten zwei Patient*innengruppen, von denen eine nur Pharmakotherapie, die andere Pharmakotherapie und EKT erhielt. Bei der EKT-Gruppe stieg nicht nur die BDNF-Konzentration im Serum signifikant an, dieser Anstieg stand auch in direktem Verhältnis zur Reduktion der Symptome (gemessen mittels „PANSS - Positive and Negative Syndrome Scale“) (68). In einer Folgestudie dazu stellten *Li et al. (2020)* fest, dass die Serumkonzentration des BDNF vor Beginn der EKT sowie dessen Anstieg im Laufe der Behandlung zwei geeignete prädiktive Werte für den zu erwartenden Therapieerfolg darstellen. I.e. bedeutet das, je höher der BDNF vor der EKT ist und je mehr dieser ansteigt, desto besser ist das zu erwartende Ergebnis (65).

Zudem wurden auch andere Neurotrophine in geringerem Umfang als BDNF untersucht, darunter der „pigment epithelium-derived factor“ (PEDF) und der „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) (8). Der PEDF besitzt, unter anderem, neuroprotektive und antiangiogene Eigenschaften (69). *Ryan et al. (2017)* zeigten in einer proteomischen Studie, dass Patient*innen, die an Depression leiden, höhere basale PEDF Spiegel hatten und diese nach der EKT-Behandlung noch weiter anstiegen. Es ließ sich allerdings kein Zusammenhang zwischen basalen Spiegeln bzw. deren Anstieg und der Schwere der Symptome vor bzw. nach der EKT feststellen (70).

Auch für den VEGF wurden ähnliche Eigenschaften nachgewiesen, unter anderem eine neuroprotektive Wirkung sowie die Förderung der Neurogenese im Hippocampus. *Tseng et al. (2015)* wiesen in ihrer Meta-Analyse signifikant höhere Werte des VEGF in dem Blut von depressiven Patient*innen nach als in dem der Kontrollgruppe. Des Weiteren stellten sie eine negative Korrelation zwischen dem Alter der Patient*innen und den VEGF-Werten fest (71). Eine Studie, welche lediglich die Plasma- und nicht die Serum-VEGF-Werte untersuchte, fand keinen Unterschied zwischen den VEGF-Grundwerten von depressiven Patient*innen und der Kontrollgruppe. Zudem zeigte sich keine

signifikante Änderung des VEGF nach durchgeführter EKT (72). *Minelli et al.* (2014) betrachteten die Serum-VEGF-Werte von depressiven Patient*innen vor der Behandlung, um festzustellen, inwieweit diese einen prognostischen Wert für den Behandlungserfolg darstellen. Hierfür teilten sie die Patient*innen in zwei Gruppen ein. Gruppe 1 erhielt eine antidepressive Therapie in Form von Medikamenten, Gruppe 2 erhielt zusätzlich zur Pharmakotherapie noch eine EKT. Für Gruppe 1 konnte kein Zusammenhang zwischen der Reduktion der depressiven Symptome und den VEGF-Basalwerten gezeigt werden. In Gruppe 2 fand man diesen Zusammenhang allerdings sehr wohl. Je niedriger der VEGF-Wert vor der EKT-Behandlung war, desto geringer war die Chance auf ein suffizientes Anschlagen der Therapie (73). Messungen der VEGF-Konzentration im Liquor cerebrospinalis von an Depression leidenden Patient*innen fanden keine Unterschiede zwischen den Werten vor und nach der EKT-Behandlung. Im Gegensatz zu der oben erwähnten VEGF-Erhöhung im Serum depressiver Proband*innen zeigten sich im Liquor jedoch deutlich niedrigere Werte als bei der gesunden Kontrollgruppe (74).

5.3.3 Immunsystem und Inflammation

Durch eine Vielzahl an Studien ist heutzutage bekannt, dass viele psychische Erkrankungen, wie z.B. die Depression oder die Schizophrenie, mit Veränderungen des inflammatorischen Systems und Immunsystems einhergehen (8, 75). Genauer gesagt ließen sich bereits für diverse dieser Krankheiten unter anderem veränderte Zytokin-Werte bei den Patient*innen feststellen (8). Im Falle der Depression sind besonders die Erhöhung des Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α) und des Interleukins-6 häufig nachgewiesene Ergebnisse (75). Jedoch wurden auch für eine ganze Reihe weiterer proinflammatorischer Marker, wie zum Beispiel NF- κ B (nuclear factor kappa B), COX 1, COX 2 und für die Expression des TLR4 (Toll like-receptor 4), erhöhte Werte bei Schizophrenie und Depression gezeigt (76).

Während durch eine pharmakologische Therapie diese erhöhten Werte meist normalisiert werden, gibt es auch Studien, die das nach der Anwendung der EKT feststellen konnten. Eine der am häufigsten festgestellten Veränderungen ist die Reduktion des TNF- α nach dem Ende der EKT-Behandlung (8). Eine Vielzahl von Studien berichtet aber auch, dass bestimmte Entzündungsparameter durch eine EKT sogar noch weiter ansteigen (8). Es

wird vermutet, dass es unmittelbar nach einer EKT-Behandlung kurzzeitig zu einer transienten Aktivierung des Immun- und Entzündungssystems kommt, während wiederholte Behandlungen längerfristig zu einer Gegenregulierung in diesen Systemen führen. In ihrer Metaanalyse zeigten *Yroni et al. (2018)*, dass sechs Studien einen akuten Anstieg von Interleukin-1 und Interleukin-6 und zwei davon einen Abfall von Interleukin-4 und Interferon-gamma verzeichneten. Die Studien, die sich mit den Langzeitauswirkungen der EKT beschäftigten, zeigten eine Reduktion der Spiegel von TNF- α , Interleukin-5 und Interleukin-6 (75).

Die Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO) ist ein Enzym, welches Tryptophan abbaut. Tryptophan wiederum ist eine Vorstufe von Serotonin, was zur Folge hat, dass bei erhöhter IDO-Aktivität insgesamt weniger Serotonin zur Verfügung steht. Solche erhöhten IDO-Werte wurden bereits bei der Depression nachgewiesen und es wurde auch festgestellt, dass diese erhöhte IDO-Aktivität nach der EKT-Behandlung wieder abfällt (8, 75). Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass auch die Abbauprodukte von Tryptophan eine bedeutende Rolle spielen. Dies sind zuerst Kynurenin, 3-Hydroxykynurenin und die daraus entstehende Quinolinsäure und Kynureninsäure. Während sich 3-Hydroxykynurenin und Quinolinsäure schädlich auf das Nervensystem auswirken, wirkt Kynureninsäure neuroprotektiv. Bereits mehrere Studien konnten einen Einfluss der EKT auf dieses System zeigen. Zu den bisher gefundenen Daten gehören einerseits die Erhöhung der Kynureninsäure und des Verhältnisses von Kynureninsäure zu Kynurenin und 3-Hydroxykynurenin. Andererseits wurde gezeigt, dass nach der EKT-Behandlung Kynurenin, das Verhältnis der Quinolinsäure zur Kynureninsäure und die Quinolinsäure selbst verringert waren. Zusammengefasst bedeutet das, dass die momentane Studienlage daraufhin verweist, dass die EKT zu einer Erhöhung der neuroprotektiven und einer Verminderung der neurotoxischen Marker führt (75).

Dem NF- κ B fällt eine kritische Rolle bei der Immun- und Entzündungsantwort zu. Er ist ein Transkriptionsfaktor, der unter anderem zu einer vermehrten Bildung der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) und der Cyclooxygenase-2 (COX-2) führt. Der NF- κ B-Signalweg ist Teil der unspezifischen Immunreaktion und wird über TLR4, bei z.B. Stress oder Zytokinfreisetzung, aktiviert. Diese Aktivierung führt einerseits zu einer vermehrten Bildung von Radikalen etc. und

andererseits zu einem Aufbrauchen der körpereigenen Antioxidantien. Als Folge kommt es durch die Lipidperoxidation zu vermehrten Zellschäden. Dieses System führt jedoch auch zur Bildung und Freisetzung von anti-inflammatorisch wirkenden Stoffen wie z.B. dem Prostaglandin 15d-PGJ2 (76).

Bioque et al. (2019) untersuchten die Wirkung der EKT bei 30 Patient*innen mit schweren psychiatrischen Erkrankungen auf den NF- κ B-Signalweg. Sie fanden, dass bereits die einmalige Anwendung der EKT neben einer Reduktion proinflammatorischer Stoffe, darunter NF- κ B und iNOS, auch zu geringeren Werten von 15d-PGJ2 führt. Um den Einfluss der EKT auf die Lipidperoxidation nachzuweisen, maßen sie die Konzentration an Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen. Bei den Patient*innen, die nicht auf die EKT ansprachen, fanden sie erhöhte Werte, bei denen, die auf die EKT ansprachen, jedoch verringerte. Diesen Ergebnissen nach könnte die EKT also zu einer reduzierten Aktivierung des NF- κ B-Signalweges führen und somit könnte ein Teil ihrer therapeutischen Wirkung auf einer verringerten Lipidperoxidation und damit verringerten Zellschäden beruhen (76). Die Erhöhung der NF- κ B-Werte führt allerdings auch zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Es kommt zu einer vermehrten Freisetzung des Corticotropin-Releasing-Hormons und des Adrenocorticotropen- Hormons, was zu einer gesteigerten Bildung von Cortisol in der Nebennierenrinde führt. Diese erhöhten Cortisolwerte im Blut hemmen wiederum den NF- κ B-Signalweg und führen so zu einer Reduktion der Entzündungsreaktion (75). Unmittelbar nach der EKT-Behandlung wurden bereits mehrfach erhöhte Cortisolwerte im Blutplasma psychiatrisch erkrankter Patient*innen beschrieben (75). Nebst der entzündungshemmenden Wirkung führt Cortisol auch zu einer Atrophie des Hippocampus und hemmt die Neuro- und Gliogenese (6). Studien, welche die Langzeitauswirkungen der EKT auf den Cortisolwert untersuchten, fanden eine Verringerung des Wertes und somit einen weiteren möglichen Erklärungsansatz für die Wirksamkeit der EKT (6, 75).

Mikrogliazellen fungieren im Gehirn als Phagozyten und somit auch als wichtiger Faktor der Immunabwehr. Sie besitzen sowohl pro- wie auch anti-inflammatorische Eigenschaften und sind maßgeblich am Erhalt der Homöostase des ZNS beteiligt (75, 77). In Tierversuchen zeigte sich nach einer EKT in mehreren Hirnabschnitten, darunter Hippocampus und Amygdala, eine vermehrte Proliferation der Mikroglia. In einem Großteil der Studien wird davon

ausgegangen, dass die Zellen meist inaktiv bleiben, jedoch gibt es auch Arbeiten, die eine vermehrte Aktivität über einen längeren Zeitraum, bis zu 4 Wochen nach einer EKT, im Hippocampus nachweisen konnten (77).

Die zellulären Bestandteile des Immunsystems spielen eine essentielle Rolle. Mehrere wissenschaftliche Arbeiten fanden eine Neutrophilie, eine reduzierte T-Zell Proliferation sowie eine herabgesetzte Wirkung der natürlichen Killerzellen (NKZ) bei Patient*innen mit Depression (75, 77). Die Datenlage zum Einfluss der EKT auf diese Befunde ist noch etwas gering. Die am häufigsten berichtete Veränderung ist die Steigerung der Aktivität der NKZ, die nach EKT zwar signifikant, aber nicht von Dauer ist (75, 77). Eine weitere Beobachtung ist die Vermehrung von NKZ, Granulozyten und Monozyten direkt nach der EKT-Behandlung, wohingegen es während der Therapie zu einer Verringerung der T-Lymphozyten kam (77).

5.3.4 Genetik

Die überwiegende Anzahl der Studien, die sich mit den Auswirkungen der EKT auf die Genexpression beschäftigen, sind Tierstudien und ihre Ergebnisse sind daher mit Vorsicht zu interpretieren (8, 55). In vielen dieser präklinischen Studien fand man eine erhöhte Expression von Genen, die unter anderem Einfluss auf BDNF und VEGF haben und zu einer verbesserten Neurogenese und Neuroprotektion führen (55). Als Beispiel sei hier die Induktion (Aktivierung) des Gadd45b-Gens erwähnt, das an der Regulierung des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-1 (FGF-1) und von BDNF beteiligt ist und somit auch Einfluss auf die Neurogenese nimmt (6). Die limitierte Anzahl an klinischen Studien kann diese Funde teilweise replizieren. *Kaneko et al. (2015)* fanden nach einer EKT-Behandlung eine signifikant höhere Expression des Transkriptionsfaktor-7 (TCF-7) im Blut von Patient*innen, die an katatoner Schizophrenie litten. Der TCF-7 ist ein weiterer wichtiger Faktor für die Regulation der Neurogenese (6, 78). Bei jenen depressiven Patient*innen, welche auf die EKT ansprachen, fand sich außerdem eine verringerte Methylierung des BDNF-Promotors und eine damit korrelierende Erhöhung der BDNF-Konzentration im Serum (8). Auch die verschiedenen Varianten der Gene haben möglicherweise Auswirkung darauf, inwieweit die Patient*innen auf die EKT ansprechen (55). Als Beispiel seien hier die Gene für den Dopamin D2-Rezeptor und die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) genannt. Für beide wurden Polymorphismen nachgewiesen, welche

mit einer besseren Prognose der EKT einhergehen (55, 79). Vor allem der Val/Val Genotyp des COMT-Gens wurde bereits häufiger als positiver Prädiktor für den Therapieerfolg der EKT beschrieben. Des Weiteren geht auch eine Reihe von Dopamin D3-Rezeptor Polymorphismen mit einem besseren Ansprechen auf eine EKT einher (55). Für viele der bis dato untersuchten Genpolymorphismen ließen sich jedoch keine Unterschiede in Bezug auf das Therapieergebnis nachweisen (55). So konnten zum Beispiel *Ryan et al. (2018)* einen Einfluss des BDNF-Genotyps auf die BDNF-Werte im Blutplasma nachweisen, jedoch keine Korrelation zum Therapieergebnis (63).

Abschließend sei hier noch erwähnt, dass es vor kurzem zur Gründung des „Genetics of ECT International Consortium“ (Gen-ECT-ic) gekommen ist. In den letzten Jahren gewann man ein immer besseres Verständnis dafür, dass die Depression eine polygene Erkrankung ist und dass die genetische Belastung Einfluss auf das Ausmaß der Erkrankung hat (80, 81). Um ein besseres Verständnis für die besonders schweren Fälle bzw. die Fälle von therapieresistenter Depression zu erlangen, zielt das Gen-ECT-ic darauf ab, Daten von über 30.000 Patient*innen weltweit zu sammeln und hinsichtlich der genomischen Unterschiede und unterschiedlichen Ansprechrate der EKT zu untersuchen (81).

5.4 Änderungen der neuronalen Plastizität

5.4.1 Strukturelle Änderungen

Bei einer Reihe von psychiatrischen Erkrankungen wurden bereits Volumenänderungen im Gehirn nachgewiesen (6). Depression und Stress führen zu einer herabgesetzten Plastizität des Hippocampus, das bedeutet, die Neurogenese, die im Gyrus Dentatus des Hippocampus erfolgt, ist eingeschränkt (82). Bei depressiven Patient*innen fand man post mortem unter anderem auch eine verringerte Dichte bzw. Anzahl der Gliazellen in der Amygdala und im subgenualen Teil des ACC (83). Bereits seit längerem ist bekannt, dass eine antidepressive Therapie die Neurogenese wieder anregt, weswegen sich ein großer Teil der präklinischen und klinischen Studien zur Wirkweise der EKT mit ihrer Auswirkung auf die Neuroplastizität beschäftigt. Eine Erhöhung der Anzahl an proliferierenden Zellen im Hippocampus bzw. an Neuronen im Gyrus Dentatus wurde bereits in Ratten, Mäusen, Primaten und Menschen festgestellt. Obwohl diese Funde auch bei medikamentöser, antidepressiver Therapie gemacht wurden, lassen diese sich nach einer EKT-Behandlung um ein Vielfaches schneller nachweisen (82, 83). Auch die Gliogenese könnte ein wichtiger Faktor für die Effektivität der EKT sein. So führt die EKT bei Tieren zu einer Erhöhung der Gliazellzahl und der Vorläuferzellen der Glia und moduliert deren Aktivität. Eine erhöhte Anzahl an Synapsen und eine um bis zu 30% erhöhte Endothelzellzahl im Gyrus Dentatus gehören noch zu den weiteren Funden aus Tierstudien (83).

Dass die EKT zu einer signifikanten Erhöhung des Volumens im Hippocampus und in der Amygdala führt, wurde bereits in vielen Studien festgestellt (9, 32, 83). Inwieweit diese Veränderungen allerdings klinisch von Relevanz sind, ist noch umstritten (9, 83, 84).

Takamiya et al. (2018) gaben in ihrem Review wieder, dass die meisten Studien keinen Zusammenhang zwischen der Volumenänderung im Hippocampus und der Symptomatik von depressiven Patient*innen finden konnten. Sie fanden allerdings Unterschiede in der Volumenzunahme zwischen linkem und rechtem Hippocampus. Betrachtet man die Größenzunahme im linken Hippocampus im Durchschnitt, so zeigte sich, dass je geringer diese Änderung ausfiel, desto höher war der Anteil an Patient*innen, der auf die Therapie ansprach bzw. sich nach dieser in Remission befand. Auch das Alter der Patient*innen korreliert

negativ mit der Volumenänderung im linken Hippocampus. Da ältere Patient*innen jedoch besser auf die EKT ansprechen, unterstreichen diese Funde die fragwürdige Rolle der hippocampalen Volumenänderung für den therapeutischen Effekt der EKT. Die Größenzunahme des rechten Hippocampus nach der EKT war zwar signifikant, ein Zusammenhang mit den oben genannten Parametern wie beim linken Hippocampus konnte allerdings nicht gefunden werden (83).

Auch ein weiterer Review von *Gbyl et al. (2018)* kam zu dem Ergebnis, dass die EKT zu einer signifikanten Größenzunahme im Hippocampus und der Amygdala führt, aber auch hier fanden sich nur wenige Studien, in denen diese Volumenzunahme mit einer Symptombesserung in Verbindung gebracht werden konnte. Wichtig ist hier zu erwähnen, dass in den Studien, die sich mit den Langzeitauswirkungen beschäftigt haben, die Größenzunahme im Hippocampus bis zu 4 Wochen nach der Behandlung bestand und sich nach 6 Monaten wieder normalisiert hatte. Diese Normalisierung ging allerdings nicht mit einem Wiederauftreten der Symptome einher, was ein weiterer Hinweis darauf sein könnte, dass die strukturellen Änderungen womöglich nur ein Beiprodukt der EKT sind (32).

Dennoch gibt es sehr wohl auch wissenschaftliche Arbeiten, die einen Einfluss der strukturellen Änderungen in Hippocampus und Amygdala auf das Therapieergebnis zeigen. So wurde bereits ein Zusammenhang zwischen der Reduktion depressiver Symptome und dem Größenzuwachs im Hippocampus und Amygdala sowie des rechten Ammonshorns und des rechten Gyrus Dentatus in diesen Studien nachgewiesen (6, 85). Während Volumensveränderungen des Hippocampus bereits in mehreren Studien als prognostischer Faktor für das Therapieergebnis identifiziert wurde (6, 32, 85), gibt es auch für die Amygdala sehr unterschiedliche Funde (6, 9, 32).

Der Hippocampus und die Amygdala sind allerdings nicht die einzigen Gebiete im Gehirn, in denen es nach einer EKT-Behandlung zu einer Volumenänderung kommt (6, 9, 32, 85, 86, 87). Ein weiteres dieser Gebiete ist der Kortex. Eine Reihe von Studien konnte bis jetzt eine Zunahme der kortikalen Dicke in verschiedenen Bereichen feststellen und teilweise auch eine Verbindung mit dem Therapieerfolg nachweisen. Zu diesen Gebieten zählen der ACC, die Temporallappen und der Gyrus fusiforme (9, 85, 86, 87). Die Zunahme im ACC

könnte mit einer Verbesserung der klinischen Symptome assoziiert sein (9). *Pirnia et al. (2016)* fanden diesen Zusammenhang zwischen ACC und Therapieergebnis nur bei den Patient*innen, die sie als „Responder“ klassifizierten, also jenen, die nach der Behandlung eine >50% Reduktion in der Hamilton-Skala („Hamilton depression rating scale“, HAM-D) erfuhren. Außerdem fanden sie eine positive Korrelation der Volumenzunahme und der Reduktion depressiver Symptome im Temporallappen und dem Gyrus fusiforme (86). In einer ähnlichen Studie fanden auch *Xu et al. (2019)* in mehreren Bereichen des Kortex, darunter auch die oben genannten, eine Volumenzunahme nach der EKT. Im Gegensatz zu der vorhin erwähnten Studie von *Pirnia et al. (2016)* fanden sie allerdings keinen Zusammenhang zwischen der Dickeänderung der kortikalen Abschnitte und den Änderungen in der Hamilton-Skala von depressiven Patient*innen. Jedoch zeigte sich, dass die Zunahme im Bereich des linken Lobulus parietalis inferior mit einem besseren Ergebnis im „Auditory verbal learning test - delayed recall“ korreliert (87)

Neben den Studien, die sich auf einzelne spezifische Gebiete konzentrieren, wie den Hippocampus usw., gibt es auch einige, die die Volumenänderungen im gesamten Gehirn nach EKT untersuchten. Der überwiegende Anteil dieser Studien fand eine Erhöhung der gesamten grauen Substanz nach EKT-Behandlung (32). *Ousdal et al. (2020)* untersuchten die Daten von 328 depressiven Patient*innen auf Veränderungen der weißen und grauen Substanz sowie der Ventrikeln nach EKT. Sie bestätigten die Funde früherer Studien, indem sie zeigten, dass die EKT zu einer Volumenänderung in einer Vielzahl von Hirnarealen führt und dass die Veränderungen in der grauen Substanz sowohl von der Anzahl der EKT-Sitzungen wie auch von der Platzierung der Elektroden abhängen (88). Diese Zunahme der subkortikalen grauen Substanz war weiters mit einer Abnahme der Ventrikelvolumen verbunden. Für die weiße Substanz fanden sich keine nachvollziehbaren Zusammenhänge. Ungeachtet der gefundenen statistisch signifikanten Volumenänderung in den Arealen konnte für keine dieser Änderungen ein Zusammenhang zum Therapieergebnis hergestellt werden (88).

Jene Studien, die mithilfe der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DT-MRT), einer Variante der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie, das Gehirn auf EKT-bedingte Folgen untersuchten, kamen zu signifikanten Ergebnissen. Als Zeichen einer erhöhten Integrität der weißen Substanz fanden sich so z.B.

eine erhöhte fraktionale Anisotropie und eine erniedrigte mittlere Diffusivität im Temporal- und Frontallappen (32). Die von *Nuninga et al. (2020)* und *Yrondi et al. (2019)* gefundene erniedrigte mittlere Diffusivität im Hippocampus depressiver Patient*innen könnte also ein weiterer an der Effektivität der EKT beteiligter Faktor sein. Es sei hier allerdings noch erwähnt, dass auch hier nicht alle Studien einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen in der DT-MRT und einer Symptombesserung herstellen konnten (32, 89, 90).

5.4.2 Funktionelle Änderungen

Die EKT führt nicht nur zu einer Veränderung im Volumen von bestimmten Hirnabschnitten, sondern moduliert auch die funktionelle Konnektivität (FK) in und zwischen einer Reihe von Netzwerken. Bei depressiven Patient*innen wurden bisher teils starke Veränderungen in Netzwerken gezeigt, die z.B. für die Verarbeitung von Emotionen oder die Regulation der Stimmung (fronto-parietales Netzwerk) verantwortlich sind, sowie im sogenannten Ruhezustandsnetzwerk („Default-Mode Network“ - DMN) (6, 91). Bei an Depression leidenden Patient*innen finden sich so eine Hyperkonnektivität im DMN (6, 91), eine erhöhte FK zwischen dem sgACC und der Amygdala und Insula sowie eine verringerte FK innerhalb des fronto-parietalen Netzwerks. Auch bei schizophrenen Patient*innen fand man Störungen der FK im DMN und im „Salience-Netzwerk“ (6).

Ähnlich wie bei der medikamentösen Therapie konnte auch bei der EKT eine Reihe von Veränderungen bzw. eine Normalisierung innerhalb und zwischen manchen dieser Netzwerke gezeigt werden (6, 9, 91). Die EKT verringert einerseits die FK zwischen limbischen Strukturen wie der Amygdala und dem sgACC und erhöht die FK zwischen limbischen und präfrontalen Netzwerken (rechte Amygdala und rechter DLPFC) (6, 9, 91). Für einige dieser Veränderungen wurden außerdem noch ein Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik sowie eine, teils unterschiedlich starke, prädiktive Aussagekraft über das Therapieergebnis gefunden. Eine Erhöhung der FK im Hippocampus korreliert einerseits mit der Besserung der Symptome und andererseits mit der Platzierung der Elektroden (6, 85). Eine verringerte Konnektivität zwischen DLPFC und sgACC vor der EKT-Behandlung korreliert nicht nur mit dem Ausmaß des Therapieerfolges, sondern hat auch eine signifikante prädiktive Aussagekraft. Ähnliches wurde auch für die FK zwischen DLPFC und dem

DMN nachgewiesen (91). Fällt die intralimbische Konnektivität nach der EKT Behandlung rasch ab, so spricht das für einen späteren Anstieg der präfrontal- limbischen FK. Dieser Anstieg wiederum spricht für ein besseres Therapieergebnis. Das könnte dafür sprechen, dass der frühe Abfall der intralimbischen FK post EKT als prognostischer Marker für das Langzeitergebnis der Behandlung infrage kommen könnte. *Sun et al. (2020)* fanden in ihrer Studie an 122 Patient*innen mit Depression, dass die Netzwerke mit der meisten Aussagekraft über das Therapieergebnis im präfrontalen und temporalen Kortex lokalisiert waren. (92).

6 Nebenwirkungen der EKT

Das folgende Kapitel gibt einen groben Überblick über mögliche Nebenwirkungen, die im Laufe einer EKT-Behandlung auftreten können. Durch das Einführen der modifizierten EKT sowie durch technische Fortschritte in ihrer Anwendung konnten die meisten der Komplikationen entweder verhindert oder abgemildert werden (1). Es gibt heute nur noch selten schwere Folgeschäden durch eine EKT-Anwendung. Die Mortalitätsrate der EKT ist ungefähr mit der einer Anästhesie alleine gleichzusetzen und beträgt zwischen 2-8/100.000 (5). Das Auftreten der unerwünschten Nebenwirkungen ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Einen großen Einfluss nehmen hier die jeweiligen Parameter der EKT-Behandlung. Wie bereits in einem der vorigen Kapitel erörtert, besitzt die EKT mit bilateraler Elektrodenplatzierung grundsätzlich die höchste Effektivität, damit aber auch die höchste Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen. Im Gegensatz dazu ist die RUL-EKT mit „ultrakurzen“ Pulsen weniger effektiv, dafür treten bei ihrer Anwendung auch weniger Komplikationen auf (93, 94). Außerdem hat auch die Höhe der Dosis Auswirkung vor allem auf die kognitiven Nebenwirkungen und auch Therapiepläne, die mehr als 12 Sitzungen beinhalten, werden aus diesem Grund nicht empfohlen (93). Nicht nur die EKT-Behandlung selbst, sondern auch patient*innenbezogene Faktoren spielen eine Rolle. Ein höheres Patient*innenalter, verminderter Intellekt sowie zerebrovaskuläre Vorerkrankungen gelten als weitere Risikofaktoren für vermehrte Nebenwirkungen (93, 95). Frauen dürften ein erhöhtes Risiko für Störungen des autobiographischen Gedächtnisses besitzen und auch Patient*innen, die zeitgleich zur EKT eine Medikation mit Lithium erhalten, haben häufiger kognitive Komplikationen (93).

Die Nebenwirkungen, die häufiger vorkommen, lassen sich in zwei Gruppen unterteilen, einerseits die kognitiven und andererseits die körperlichen Nebenwirkungen. Die körperlichen Nebenwirkungen sind im Allgemeinen milde und oft nicht sicher nur der EKT selbst zuzuschreiben und möglicherweise auch durch die Narkose bedingt. Zu diesen Komplikationen gehören z.B. Kopfwegh, Übelkeit und Muskelschmerzen (5).

Die zweite und größere Gruppe der kognitiven Folgen der EKT lässt sich weiter unterteilen in anterograde, retrograde und subjektive Gedächtnisverluste sowie

in nicht auf das Gedächtnis bezogene kognitive Folgen. Bei den folgenden Studienergebnissen ist es wichtig anzumerken, dass die wenigsten Studien die Auswirkungen der EKT auf den*die einzelne*n Patienten*in darstellen und dass meist nur die Durchschnittswerte über das gesamte Patient*innenkollektiv wiedergegeben werden. Wenn nun nach der Behandlung im Schnitt kein Unterschied zu den Ausgangswerten besteht und zieht man in Betracht, dass sich der Zustand einiger Patient*innen nach der Behandlung bessert, so bedeutet das im Umkehrschluss eventuell auch, dass sich einige Patient*innen in den untersuchten Tests ebenso verschlechtert haben müssen (93).

Fälle von anterograder Amnesie treten meist schon sehr früh nach der EKT-Behandlung auf und diese dauern meistens bis zu 3 Tage an. Ergebnisse von Meta-Analysen zeigen allerdings, dass diese Schwächen der anterograden Gedächtnisleistung nach 14 Tagen wieder verschwunden sind, d.h. die Patient*innen erreichen bei den Tests wieder ihre Ausgangswerte vor EKT (93).

Bei Patient*innen, die eine retrograde Amnesie im Laufe ihrer EKT-Behandlung erleiden, finden sich Gedächtnisverluste autobiografischer, semantischer und episodischer Natur. Zur objektiven Überprüfung wird meistens das „Columbia University Autobiographical Memory Interview“ herangezogen (93).

Der subjektive Gedächtnisverlust ist mitunter einer der Hauptfaktoren für den Abbruch einer laufenden EKT-Behandlung (94). Ältere Studien zeigen, dass bis zu 60% der Patient*innen von Gedächtnisproblemen nach der EKT berichten und ein Großteil davon gibt an, dass diese über einen längeren Zeitraum hin persistieren (93). Die Erfassung subjektiver Einschränkungen der Gedächtnisfunktion stellt sich aber meist schwierig dar und hängt unter anderem von der Methodenwahl zu ihrer Erfassung sowie dem*der Ärzt*in ab, der die Befragung durchführt (93, 94). *Vann Jones et al. (2019)* untersuchten in ihrem systematischen Review 16 Studien zu subjektiven Gedächtnisverlusten nach EKT. Sie machen auf die großen Unterschiede im Studiendesign der einzelnen Studien aufmerksam. So wurden in den 16 Studien 7 verschiedene Fragebögen eingesetzt und die meisten der Studien unterschieden sich in den Patient*innencharakteristika, den EKT-Parametern usw. Das am häufigsten verwendete Mittel zur Bestimmung der subjektiven Nebenwirkungen war der „Squire Subjective Memory Questionnaire“ und 5 von den 8 Studien, die ihn verwendeten, zeigten eine Besserung der subjektiven Gedächtnisleistung nach

der EKT-Behandlung. Die große Heterogenität der Studien macht einen statistischen Vergleich der einzelnen Ergebnisse allerdings nur schwer möglich. Lediglich für die Langzeit-Verlaufskontrollen zeigt sich ein eher klares Bild. Der Großteil der Studien weist auf eine Verbesserung des subjektiven Empfindens und auf eine mögliche Korrelation mit der depressiven Symptomatik hin (94).

Nicht nur das Fehlen von einheitlichen und validierten Tests stellt ein Problem für die Kontrolle der EKT-Nebenwirkungen dar (93, 94). Auch dass die Patient*innen, die eine EKT-Behandlung erfahren, oft schwer psychisch krank sind, erschwert die suffiziente Beurteilung und diese ist vor allem bei Behandlungsbeginn häufig eingeschränkt. Außerdem herrschen in vielen Krankenhäusern bzw. Einrichtungen nicht die notwendigen Gegebenheiten und Ressourcen zur Durchführung dieser zeitaufwendigen Verlaufskontrollen (93). Nichtsdestotrotz ist es wichtig, eine möglichst genaue Beobachtung zu gewährleisten, denn frühe Erkenntnisse könnten möglicherweise Hinweise auf den Therapieverlauf geben und das zu erwartende Ausmaß eventueller Gedächtnisverluste vorhersagen. So wurde bereits herausgefunden, dass bei Vorliegen einer Desorientiertheit unmittelbar nach der EKT-Behandlung, welche länger als 30 Minuten andauert, ein erhöhtes Risiko für autobiographische Gedächtnislücken im späteren Therapieverlauf besteht (93).

7 Indikationen der EKT

7.1 Affektive Erkrankungen

7.1.1 Unipolar Depression

Der Großteil, der in den vorangehenden Kapiteln angeführten Forschungsergebnisse, bezieht sich auf die Auswirkungen der EKT bei der Depression. Das rührt vermutlich daher, dass die Depression, vor allem in der westlichen Welt, die Hauptindikation der EKT darstellt (1). Dieses Kapitel soll das Augenmerk eher auf die Unterschiede in der Behandlung der affektiven Erkrankungen, sowie den Einsatz der EKT als Rückfallprophylaxe richten.

Die Depression ist nicht nur die häufigste affektive Erkrankung (85), sondern auch eine der Hauptursachen, wenn es um den Verlust von Lebensqualität und Gesundheit geht (9, 96). Sie zählt, neben Kreuz- und Kopfschmerzen, zu den am meisten beeinträchtigenden Erkrankungen der Gegenwart (96). Trotz ihrer hohen Prävalenz und einer Vielzahl an Erklärungsansätzen bleibt eine einheitlich akzeptierte Theorie über die Ätiologie der Depression bis dato aus (44, 85). Ein Umstand, der sich auch in den zahlreichen Facetten der Erkrankung, wie Antriebslosigkeit, Libidoverlust, Zeitpunkt des ersten Auftretens, Dauer der Episoden usw. widerspiegelt (44).

Für die Behandlung der Depression finden vorwiegend zwei Therapieansätze Anwendung, einerseits die Pharmakotherapie und andererseits die Psychotherapie (85). Bei bis zu 30% verlaufen diese Therapien jedoch frustant, was eine Chronifizierung der Erkrankung zur Folge hat. Man spricht dann von einer „Behandlungsresistenten Depression“ (Treatment-resistant-depression - TRD). Genauer gesagt wird heutzutage eine Depression dann als TRD klassifiziert, sobald 2 angemessene Therapieversuche fehlgeschlagen sind (9, 97).

Diese Unterscheidung ist aus zweierlei Gründen wichtig, einerseits geht ein längerer Krankheitsverlauf mit einem erhöhten Suizidrisiko und einer verschlechterten Lebensqualität einher (9), andererseits ist die EKT bei TRD die effektivste Behandlungsmöglichkeit. In vielen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die EKT hier der „Schein-EKT“, Placebos und sogar Medikamenten überlegen ist (6, 85, 97, 98). Durch ihre bessere antisuizidale Wirkung ist sie vor allem in Phasen der akuten Gefährdung eine der besten

Behandlungsmöglichkeiten (85, 97). Die Ansprechrate der EKT liegt in diesen Fällen bei ca. 60-80% (9) und ist von einer Reihe von Faktoren abhängig (9, 99).

Auf der einen Seite stehen die für den*die Patient*in spezifischen Faktoren. So zum Beispiel ein höheres Alter, welches häufig mit einem besseren Therapieergebnis einhergeht (9, 99). In ihrem Review zeigten *Diermen et al. (2018)*, dass das durchschnittliche Alter der Patient*innen, bei denen die EKT Wirkung zeigte (58,2 Jahre), signifikant höher war, als bei den Patient*innen, bei denen dies nicht der Fall war (54,9 Jahre). Dasselbe galt auch für die Patient*innen in Remission (59,7 Jahre) und jene, die diese nicht erreichten (55,4 Jahre) (99). Ebenfalls prognostisch günstige Faktoren sind das männliche Geschlecht, eine verminderte kognitive Leistung prätherapeutisch (9) und eine Dauer der depressiven Episode von <1 Jahr ohne medikamentöse Therapieversuche innerhalb dieser Zeit (9). Entgegengesetzt dazu wirken sich Aspekte wie weibliches Geschlecht, Selbstverletzungen in der Anamnese (85) sowie zeitgleich bestehende Persönlichkeits- (98) oder Zwangsstörungen (9) negativ auf die Prognose aus (9, 85, 98).

Auf der anderen Seite stehen die depressionsspezifischen Faktoren, i.e. die verschiedenen Subtypen.

Bei Vorliegen von psychotischen Symptomen scheinen die Patient*innen deutlich besser auf die EKT anzusprechen als bei deren Abwesenheit; mit beobachteten Remissionsraten von bis zu 90% (85, 98, 99). So fanden zum Beispiel auch *Diermen et al. (2018)* bei fehlender psychotischer Symptomatik signifikant niedrigere Ansprechraten auf die EKT als bei Patient*innen mit psychotischer Depression (70,6% vs. 78,9%). Selbiges galt auch für den Teil der Proband*innen, der sich post-EKT in Remission befand (51% vs. 58%). Neben dem Bestehen einer psychotischen Symptomatik spielt aber auch die Schwere der Depression an sich eine Rolle, wobei schwerere Verläufe mit einem besseren Ergebnis durch die EKT korrelieren (99).

Ungeachtet des oben Genannten muss auf die sekundäre oder organische Depression gesondertes Augenmerk gelegt werden. Bei ihr fällt die Ansprechrate der EKT grundsätzlich schlechter aus, ähnlich wie bei der medikamentösen Therapie, und das Vorliegen etwaiger Risikofaktoren erfordert eine besondere Abwägung des Risiko/Nutzen-Verhältnisses (98).

Obwohl die Depression wohl die am besten untersuchte Erkrankung in Bezug auf die Wirksamkeit der EKT ist, ist deren Stellung als Therapie immer noch nicht völlig geklärt. Die bisher existierenden Richtlinien geben kein einheitliches Bild, wenn es darum geht, bei welcher Form der Depression die EKT als Erstlinientherapie angedacht werden sollte (9, 99). So zum Beispiel bei der psychotischen Depression, bei der trotz der hervorragenden Ergebnisse in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit, noch keine klare Empfehlung für die EKT als Akuttherapie existiert (99).

Ein weiteres Problem ist, dass der ökonomische Aspekt nicht außer Acht gelassen werden darf, auch wenn die EKT als Therapieverfahren erster Wahl womöglich oft wünschenswert wäre. *Ross et al. (2018)* machten hierzu eine Modellanalyse zur Verwendung der EKT in den USA während eines 4-Jahre-Zeitraums. Sie kamen zu dem Schluss, dass die EKT nur als „third-line“ Therapie kosteneffizient sei. Auch wenn ein früher Einsatz der EKT zu einer schnelleren und effektiveren Behandlung depressiver Patient*innen führen würde, empfehlen auch sie den Einsatz erst nach 2 fehlgeschlagenen Therapien mit entweder Psycho- oder Pharmakotherapie (100).

7.1.2 Bipolare Störung

Die bipolare Störung ist durch das Vorliegen manischer oder hypomanischer und depressiver Episoden gekennzeichnet. Während sich in den meisten Fällen diese Episoden abwechseln, kann es auch zu einer gemischten Phase mit gleichzeitigem Vorliegen manischer bzw. hypomanischer und depressiver Symptome kommen (101). Um die Übersicht zu wahren, wird der Effekt der EKT auf die bipolare Störung den jeweiligen Phasen nach aufgeteilt und dementsprechend separat besprochen.

7.1.2.1 Bipolare Depression

Ebenso wie bei der unipolaren Depression zeigt die EKT auch bei der bipolaren Variante (bipolare Depression - BD) eine ähnlich starke Wirksamkeit (98, 102) und darüber hinaus gibt es Studienergebnisse, die zeigen, dass die Wirkung der EKT bei BD früher eintritt als bei unipolarer Depression (102, 103). Gegenüber einer medikamentösen antidepressiven Therapie hat die EKT außerdem den Vorteil eines wesentlich geringeren „Switch-Risikos“ (98, 104).

Mit einem „Switch“ bezeichnet man den therapiebedingten Wechsel einer depressiven Episode in eine manische (104). Das Risiko, im Rahmen einer EKT einen „Switch“ zu verursachen, liegt mit 25% (105, 106) allerdings deutlich niedriger als bei antidepressiver Pharmakotherapie (44%) (105). Sollte dennoch unter laufender EKT-Therapie ein „Switch“ auftreten, so muss die Behandlung aufgrund der zusätzlichen antimanischen Effekte der EKT nicht abgebrochen werden (93, 98, 105). Gegebenenfalls kann bei Verdacht auf ein besonders hohes „Switch-Risiko“ auch begleitend Lithium verabreicht werden, dann muss allerdings verstärkt mit Nebenwirkungen gerechnet werden (93, 98). In ihrer Studie untersuchten *Popioleck et al. (2019)* die Daten von über 1251 Patient*innen, die von 2011 bis 2016 wegen BD behandelt wurden. Dabei fanden sie, dass die EKT bei rund 80% der Patient*innen zu einer Linderung ihrer Symptome führte. Außerdem zeigte sich, dass für die BD ähnliche prognostisch prädiktive Faktoren existieren wie für die unipolare Depression. Auch hier sprechen das Vorliegen einer psychotischen Symptomatik sowie ein höheres Patient*innenalter für ein besseres Behandlungsergebnis durch die EKT. Als prognostisch ungünstige Faktoren zeigten sich auch hier Komorbiditäten wie Zwangs- oder Persönlichkeitsstörungen und die Gabe von Lamotrigin vor der EKT (107).

Perugi et al. (2017) betrachteten ebenfalls die Effektivität der EKT bei Bipolarer Störung in einem Patient*innenkollektiv von 522 Teilnehmern, von denen sich die Mehrheit (295) in einer depressiven Episode befand. Sie fanden, dass bei 68,1% der depressiven Patient*innen die EKT zu einem signifikanten Rückgang der Symptome führte. Als einzigen prädiktiven Faktor jedoch konnten sie die Dauer der momentanen Krankheitsperiode ermitteln, i.e. je länger die aktuelle Episode bestand, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, dass die Patient*innen nicht auf die EKT ansprechen. Diese Korrelation erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (104).

7.1.2.2 Gemischte Episoden

Die gemischten Episoden im Rahmen einer bipolaren Störung stellen häufig eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Die ausgesprochene Symptomvielfalt und die teils strikten Diagnosekriterien (108) führen häufig dazu, dass die manisch-depressiven Mischzustände unter- oder fehldiagnostiziert werden (104, 108). Bis zu 40% der Patient*innen mit bipolarer Störung durchlaufen irgendwann so eine gemischte Episode, welche häufig mit einer schwereren Symptomatik einhergeht als die nicht-gemischten Varianten. Außerdem reagieren die Patient*innen oft schlechter auf die pharmakologische Therapie und der Mix aus depressiven und manischen Symptomen macht häufig eine Polypharmazie notwendig. Stimmungsstabilisatoren zeigen oft nur wenig Wirkung und Antidepressiva müssen bei der Gefahr einer Exazerbation der manischen Symptomatik mit Bedacht verabreicht werden. Für atypische Neuroleptika konnte bis jetzt die beste Wirksamkeit in der Behandlung bipolarer Mischzustände gezeigt werden. Die EKT kommt daher meist erst beim Versagen der medikamentösen Therapieoptionen zum Einsatz und zeigt hier hervorragende Wirksamkeit (104, 108). Die Studienlage hierzu ist allerdings eher überschaubar. Die meisten Arbeiten geben eine Ansprechrates der EKT bei 70-80% der Patient*innen wieder (104, 108) und zeigen damit ähnlich gute Ergebnisse wie bei der bipolaren Depression (108). In der oben erwähnten Studie von *Perugi et al. (2017)* sprachen mit 72,9% der manisch-depressiven Patient*innen sogar mehr auf die EKT an als bei der bipolaren Depression (68,1%). Des Weiteren konnten sie dieselbe Korrelation zwischen Episodendauer und Erfolgswahrscheinlichkeit in der gemischten Gruppe wiederfinden und in eben dieser erreichte sie auch statistische Signifikanz (104).

7.1.2.3 Manie

Die EKT war vor der Entwicklung bzw. Weiterentwicklung pharmakologischer Therapiemöglichkeiten, darunter vor allem Lithium sowie diverse Antiepileptika und Neuroleptika, die präferierte Behandlungsmöglichkeit der Manie (5). Durch die Entwicklung dieser neuen Medikamente ist die EKT allerdings als Akuttherapie in den Hintergrund gerutscht und kommt heutzutage vor allem nach frustraner medikamentöser Behandlung sowie bei besonders schweren oder deliranten Verläufen der Manie zum Einsatz (5, 108, 109). Die Studienlage zur Effektivität der EKT bei Manie ist insgesamt klein und es existieren nur wenig randomisierte Arbeiten (5, 53, 104), ein Umstand, der die unklare Rolle der EKT in der Behandlung der Manie widerspiegelt und das Bestehen von uneinheitlichen Leitlinien und Empfehlungen begünstigt (5). Auch wenn die klinische Datenlage nur schwer vergleichbar ist, weist die Mehrzahl der Studienergebnisse jedoch in eine eindeutige Richtung (5). Die EKT bietet eine hocheffektive Behandlungsmöglichkeit bei manischen Patient*innen mit Erfolgsraten von 59-100% (5), wobei die Mehrheit der Arbeiten einen Therapieerfolg von um die 80% wiedergibt (5, 103, 104, 105, 110). *Sikdar et al. (1994)* konnten bereits 1994 zeigen, dass die EKT ihrer „Schein“-Variante in der Behandlung weit überlegen ist. Zwölf der 15 Patient*innen in der Verum-Gruppe befanden sich nach acht Behandlungen in Remission, in der „Schein“-Gruppe konnte nur ein*eine Patient*in diesen Erfolg verzeichnen (111).

Die unterschiedlichen Studiendesigns machen auch definitive Aussagen über etwaige prädiktive Faktoren nur sehr schwer möglich. Ein reduzierter globaler, zerebraler Blutfluss deutet auf eine höhere Wahrscheinlichkeit für Therapieerfolg hin und ebenso könnte eine schwerere manische Symptomatik mit einem besseren Therapieergebnis in Verbindung stehen. Psychotische Symptome jedoch korrelieren nicht, und damit anders als bei der Depression, mit einem besseren Behandlungsergebnis und je schlechter das prämorbid Funktionsniveau ist, desto niedriger ist auch die Anschlagrate der EKT (53). Auch die begleitende Gabe von Medikamenten während der EKT ist noch Gegenstand der Diskussion. Wie bereits unter dem Kapitel „Nebenwirkungen der EKT“ (S. 44.) besprochen, sollte Lithium während einer Behandlung mittels EKT ausgesetzt werden (93). Bei Antipsychotika ist die Datenlage nicht so eindeutig. Auch wenn es gute Ergebnisse in Bezug auf Effektivität und Sicherheit für die Verwendung der EKT zusammen mit einer antipsychotischen

Pharmakotherapie gibt, braucht es noch weitere Studien, insbesondere mit Kontrollgruppen, um eine fundierte Aussage machen zu können (110).

7.1.3 Die EKT zur Rückfallprophylaxe bei Depression

Trotz der guten Effektivität der EKT wird nach Beendigung der akuten Behandlungsphase von einer Rückfallquote von rund 50% berichtet. Das gilt sowohl für die unipolare wie auch die bipolare Depression (9, 112) und auch dann, wenn eine Rückfallprophylaxe mittels Medikamenten durchgeführt wird (113). Deswegen fällt auch hier der EKT eine immer größer werdende Bedeutung zu. Prinzipiell unterscheidet man 2 Formen der EKT abgesehen von ihrer Verwendung als Akuttherapie. Am häufigsten wird von der kontinuierlichen EKT gesprochen, die in der Regel bis zu 6 Monaten durchgeführt wird und dazu dient, einen Rückfall zu vermeiden. Nach diesen 6 Monaten spricht man von einer Erhaltungs-EKT, die das Wiederauftreten der Erkrankung verhindern soll (113, 114). Dieser Zeitpunkt ist allerdings willkürlich festgelegt und häufig werden beide Ausdrücke synonymhaft verwendet, oder es wird schlichtweg keine Unterscheidung vorgenommen (114). Der Verständlichkeit halber wird in diesem Absatz der Ausdruck Erhaltungs-EKT verwendet und eine Unterscheidung dort getroffen, wo sie thematisch Sinn macht. Da hierzu noch keine einheitlichen Richtlinien existieren, unterscheiden sich auch häufig die Behandlungspläne der Erhaltungs-EKT (98, 13, 114, 115, 116). Ein häufig verwendetes Modell ist das mit festgelegten EKT-Terminen, so z.B. nach Beendigung der Akutphase mit zuerst eine wöchentliche EKT-Behandlung für 4-8 Wochen. Nach dieser Zeit und je nach klinischem Erscheinungsbild wird eine Behandlung dann zweimal monatlich und schließlich nur einmal alle 4 Wochen durchgeführt (98). Alternativ dazu wurden von *McCall et al. (2018)* in der zweiten Phase der PRIDE-Studie die EKT zuerst wöchentlich für einen Monat verabreicht. Anschließend wurde die Frequenz bzw. Notwendigkeit weiterer Behandlungen nach der Schwere der depressiven Symptomatik ausgerichtet (115, 116).

Elias et al. (2018) zeigten mit ihrer Metaanalyse, dass sowohl die kontinuierliche wie auch die Erhaltungs-EKT in Verbindung mit einer medikamentösen Therapie zu einer geringeren Rückfallrate bei uni- und bipolarer Depression führt als eine medikamentöse Therapie allein. Nur eine einzige Studie verglich die kontinuierliche EKT als alleinstehendes

Therapiekonzept mit der Pharmakotherapie als ebenfalls alleinstehendes Therapiekonzept. Hier fand sich kein Unterschied in Bezug auf die Rückfallprophylaxe zwischen den beiden Gruppen (113).

Die PRIDE-Studie befasste sich mit der Wirkung der EKT auf ältere und an unipolarer Depression erkrankte Patient*innen, wobei im zweiten Teil das Hauptaugenmerk auf der Lebensqualität der Patient*innen nach der Behandlung lag. Auch sie fanden bei gleichzeitiger Behandlung mittels EKT und Pharmakotherapie nach 6 Monaten eine signifikant bessere Lebensqualität gegenüber Pharmakotherapie allein. Darüber hinaus hatten die Patient*innen, die keine EKT erhielten, ein 70% höheres Risiko einen Rückfall zu erleiden (115, 116).

Omori et al. (2019) analysierten die Unterschiede in den Rückfallraten bei uni- und bipolarer Depression nach EKT. Interessanterweise konnten sie keinen Unterschied feststellen, denn in beiden Gruppen hatten rund 44% der Patient*innen ein Rezidiv. Neben dem positiven Effekt von Valproat und Lithium war vor allem die Erhaltungs-EKT ein wichtiger Faktor zur Rückfallprophylaxe. Von jenen Patient*innen, die eine Erhaltungs-EKT erhielten, waren nach einem Jahr noch rund 90% rückfallfrei (114). In einer weiteren Beobachtungsstudie zeigte sich, dass innerhalb eines Jahres nach einer EKT-Behandlung im Schnitt über 50% der Patient*innen erneut einer stationären Behandlung bedurften. Wie die Patient*innen auf die EKT zu Beginn des Beobachtungszeitraumes reagierten, war hierbei mitunter ausschlaggebend. In der Gruppe, in der die Behandlung frustriert verlief, lag die Rehospitalisierungsrate bei rund 53%. Von den Patient*innen, bei denen die EKT allerdings anschlug, mussten nur ca. 43% erneut stationär behandelt werden. Neben dem Therapieversagen der EKT waren unter anderem ein jüngeres Alter, mehrfache frühere Einweisungen, Komorbiditäten wie Zwangsstörungen und das Verabreichen verschiedener Medikamente wie Neuroleptika oder Benzodiazepine mit einem erneuten Spitalsaufenthalt assoziiert (112).

7.2 Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine sehr stark einschränkende psychische Erkrankung mit einer Lebenszeitprävalenz von rund 1% (117, 118). Typischerweise setzt sie sich aus der Symptomtrias von Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Denkstörungen zusammen, welche in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden sein können (45, 119). Die Patient*innen sind häufig nicht dazu fähig, einer Arbeit nachzugehen und erleiden meist einen chronisch-rezidivierenden Verlauf (45, 119).

Wie anfangs bereits erwähnt wurde die EKT ursprünglich zur Behandlung der Schizophrenie entwickelt (2, 120). Insofern erscheint es interessant, dass die Wirkung der EKT bei Depressiven heute sehr viel besser erforscht ist als bei schizophrenen Patient*innen (110). Nach der Einführung antipsychotischer Medikamente wie Chlorpromazin in den 1950er verlor die EKT als Behandlung an Relevanz und erlebt erst seit einigen Jahren wieder ihre Renaissance (10, 118). Grund dafür ist, dass nur etwa 70% der Patient*innen auf die herkömmliche Pharmakotherapie mit Antipsychotika ansprechen (118, 119). Durch Clozapin steht zwar ein Medikament zur Verfügung, welches bei der behandlungsresistenten Schizophrenie (treatment resistant schizophrenia - TRS) weitere Therapiemöglichkeiten eröffnet, bei 30-55% der TRS-Patient*innen bleibt aber auch hier ein Behandlungserfolg aus (118). Hier liegt auch das Hauptaugenmerk der meisten Studien zum Thema Schizophrenie und EKT (118). Die Studienlage weist allerdings gewisse Probleme auf, welche das Erstellen von Richtlinien bzw. Empfehlungen erschweren (110, 121, 122, 123). Häufig findet sich ein unhomogenes Studiendesign, die Proband*innenzahlen sind meist gering, oder es werden verschiedene Skalen zur Beurteilung von Wirkung und Nebenwirkungen benutzt (110, 121, 122, 123).

Trotz dieser Unterschiede zeigen die Daten aus diversen Metaanalysen, dass die EKT einen wichtigen Platz in der Behandlung schizophrener Patient*innen einnimmt (118, 119, 123). Wie und wann die EKT hierbei Anwendung finden sollte, ist aber noch Teil der gegenwärtigen Diskussion (118, 123). *Tharyan et al. (2005)* ließen bereits 2005 erkennen, dass eine EKT nicht bei jedem*jeder Patient*in sinnvoll ist. Sie fanden, dass die EKT als Monotherapie einer medikamentösen Therapie unterlegen ist. In Verbindung mit einer Pharmakotherapie ist die EKT jedoch der alleinigen Antipsychotika-Therapie überlegen, sowohl zur Akut- als auch zur Langzeittherapie (123). Ein weiterer

Beweis für die Wirksamkeit der EKT ist, dass sie gegenüber der „Schein-EKT“ deutlich bessere Ergebnisse zeigt. Verglichen mit der Placebo-Variante zeigten Patient*innen unter EKT ein besseres Outcome, außerdem fanden sich weniger Rückfälle und sie konnten eher aus dem stationären Setting entlassen werden (123).

Nur wenige Daten existieren zur EKT bei unbehandelten schizophrenen Patient*innen und auch wenn diese auf einen schnelleren Wirkungseintritt der EKT in Verbindung mit Antipsychotika hinweisen, konnten keine weiteren Vorteile gegenüber der Pharmakotherapie alleine nachgewiesen werden (118). Ein Umstand, der möglicherweise dem prinzipiell guten Ansprechen dieser Patient*innen auf die Ersttherapie, ungeachtet der Modalität, geschuldet ist (118).

Dies hat zur Folge, dass die EKT heutzutage hauptsächlich als Augmentation bei behandlungsresistenten Fällen (TRS) Anwendung findet (118, 119, 123, 124). Bis heute existiert keine klare Definition für die TRS (125), üblicherweise bezeichnet man eine Schizophrenie jedoch dann als therapieresistent, wenn zwei adäquate Therapieversuche mit Antipsychotika fehlgeschlagen sind (10). Manche Autor*innen sprechen sogar erst dann von einer wirklichen TRS, wenn bereits ein frustraner Versuch mit Clozapin unternommen wurde. Neben einer ausbleibenden Wirkung von Clozapin können aber auch dessen Nebenwirkungen, wie z.B. Agranulozytose, Obstipation oder Gewichtszunahme, zu einem verfrühten Therapieabbruch führen (10). Viele Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die EKT genau bei dieser gegen Clozapin resistenten Patient*innengruppe die beste Wirkung sowie den meisten Nutzen bringt (10). Ein Grund dafür ist auch, dass die Verwendung von Clozapin mit anderen Antipsychotika sowie mit Antidepressiva oder Stimmungsstabilisatoren schlechte Studienergebnisse zeigt und hierbei die Nebenwirkungen meist überwiegen. Außerdem gestaltet sich eine polypharmazeutische Behandlung, wegen der meist niedrigen Medikamentencompliance, oft schwierig (10).

Die Studienlage zur Effektivität der EKT bei TRS ist jedoch bis dato eher dünn und zum Teil inkonklusiv. Ein Umstand, der sich besonders in den Ergebnissen des Reviews von *Sinclair et al. (2019)* widerspiegelt. Gegenüber der „Schein-EKT“ sowie einer Monotherapie mit Flupentixol zeigte die EKT keine wirklichen Vorteile. Verglichen mit Clozapin fand sich jedoch ein deutlicher Vorteil, bezogen auf den mentalen Zustand der Patient*innen. Gemessen anhand der

„Brief Psychiatric Rating Scale“ (BPRS) zeigten sich in der EKT-Gruppe kurz- sowie mittelfristig bessere Ergebnisse. Es fanden sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von Komplikationen und die Patient*innen unter Clozapin-Therapie verzeichneten mehr Nebenwirkungen als die EKT-Gruppe (119).

Die deutlichsten Unterschiede fanden sich beim Vergleich von EKT + Standardtherapie mit alleiniger Standardtherapie. Unter Standardtherapie versteht man jede Form von Behandlung, wie z.B. die Gabe von Antipsychotika, welche sich statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen unterscheidet. Allein die EKT war mit einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik der Patient*innen verbunden. Sowohl die mentale Situation wie auch die Funktionsniveaus der Patient*innen verbesserten sich unter der EKT. Mit der hohen Effektivität der EKT in diesem Patient*innengut scheint allerdings auch ein erhöhtes Risiko für Gedächtnisstörungen/-verlust einherzugehen, wobei dies die einzige Nebenwirkung war, für die sich statistisch signifikante Ergebnisse ergaben (119).

Zusammengefasst deuten die Ergebnisse von *Sinclair et al. (2019)* also daraufhin, dass die EKT in Verbindung mit einer antipsychotischen Medikation einer solitären Pharmakotherapie überlegen ist (119). Bereits frühere Meta-Analysen bzw. Reviews zeichneten ein ähnliches Bild (121, 122, 125). Der förderliche Effekt der EKT zeigt sich sowohl im Vergleich mit Clozapin (121) als auch mit anderen Antipsychotika (125). In Verbindung mit Clozapin verzeichnet die EKT, im Durchschnitt, bei bis zu 66% der Patient*innen eine Besserung der Symptomatik (121). Setzt man die adjunktive EKT der Monotherapie mit anderen Antipsychotika gegenüber, zeigen sich ähnliche Ergebnisse mit Erfolgsraten von 50,9% respektive 32,9% (125).

Auch *Petrides et al. (2015)* erforschten den Unterschied in der Wirksamkeit zwischen EKT + Clozapin und Clozapin alleine über einen Zeitraum von sechzehn Wochen. Sie teilten ihre Population von 39 Patient*innen mit TRS in 2 Gruppen, Gruppe 1 (20 Patient*innen) erhielt über acht Wochen zur Therapie mit Clozapin zusätzlich eine EKT, während Gruppe 2 (19 Patient*innen) nur Clozapin erhielt. Als Therapieerfolg („Responder“) definierten sie eine Reduktion in der psychotischen Subskala der BPRS von $\geq 40\%$. Nach der ersten Behandlungsphase fanden sich in Gruppe 1 zehn Patient*innen, die diese Anforderung erfüllten, in Gruppe 2 konnte kein*e Proband*in dieses

Kriterium erfüllen. Als Nächstes erhielten alle Patient*innen aus der zweiten Gruppe ebenfalls zusätzlich eine EKT. Nach weiteren acht Wochen Behandlung fanden sich auch in Gruppe 2 neun „Responder“. Für die Kombination von Clozapin und EKT ergab sich somit eine kumulative Ansprechrate von 48,7%, während Clozapin alleine bei keinem*r der Patient*innen zu einer Erfüllung der Behandlungsziele führte. Diese 48,7% hatten nicht nur signifikant niedrigere Werte in der BPRS, sondern auch in der „Clinical Global Impression - Severity Scale“ (CGI-S). Die EKT führte jedoch zu keinen signifikanten Änderungen in der Negativsymptomatik der Patient*innen und es kam im Schnitt zu keiner Beeinflussung ihrer kognitiven Fähigkeiten (126). *Chan et al. (2019)* kamen zu ganz ähnlichen Ergebnissen. Auch sie definierten eine „Response“ ab einer Reduktion von 40% in der psychotischen Subskala der BPRS. Nach sechs EKT-Behandlungen hatten rund 40% der TRS-Patient*innen diese Marke erreicht, nach zwölf Behandlungen sogar 50%. Neben der ähnlich hohen Ansprechrate zeigten sich auch hier signifikant niedrigere CGI-S Werte (127). Im Vergleich zu *Petrides et al. (2015)* konnten *Chan et al. (2019)* jedoch eine Verbesserung der Kognition der Patient*innen nach EKT zeigen (126, 127). Interessanterweise fand sich aber keine positive Auswirkung der EKT auf die generelle Lebensqualität der Patient*innen. Die Autoren folgern, dass dieser Umstand einerseits der komplexen Definition von „Lebensqualität“ und andererseits einer zu kurzen Beobachtungs- bzw. Studienzeit geschuldet sein könnte, weil die meisten Patient*innen durch die lange Krankheitsdauer (im Schnitt 9,3 Jahre) starke persönliche sowie soziale Einschränkungen erfahren haben. Somit müsste es nach der Akutphase länger dauern, bis sich die positiven Effekte messbar auf die Lebensqualität auswirken (127).

Lin et al. (2018) untersuchten die Daten von über 2000 Patient*innen mit Schizophrenie, welche zwischen 2002 und 2011 eine Akuttherapie mit EKT über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr vor bzw. nach der Behandlung erhielten. Sie überprüften jedoch nicht den Verlauf von BPRS- oder CGI-S-Werten, sondern nur die Rehospitalisierungsrate der Patient*innen. Um einen Vergleichswert zu erhalten, wurde die Gruppe der Patient*innen mit EKT der von Patient*innen ohne EKT, welche in gewissen Parametern (Alter, Aufenthaltsdauer, Behandlungsjahr, etc.) übereinstimmten, gegenübergestellt. Während in der Kontrollgruppe keine Änderung der Rehospitalisierungsrate in

dem Zeitraum auszumachen war, fanden sich in der EKT-Gruppe nach der Behandlung deutlich weniger stationäre Aufenthalte als vor der Behandlung. Außerdem nahm die Behandlungsdauer in der Kontrollgruppe in der Nachbeobachtungsphase deutlich zu, während sie in der EKT-Gruppe annähernd gleich blieb, im Vergleich zur Zeitspanne vor der Behandlung. Dieser positive Effekt der EKT korrelierte unter anderem damit, ob Patient*innen gleichzeitig Clozapin bzw. höhere Dosen eines anderen Antipsychotikums erhielten oder ob begleitend eine affektive Störung vorlag. Die geringere Rate an Hospitalisierungen konnte jedoch nicht der Wirkung der EKT alleine zugerechnet werden und dürfte sich eher aus einem sich ergänzenden Effekt von Pharmako- und Elektrokonvulsionstherapie ergeben (128).

Auch zur Effektivität der EKT im Sinne einer Erhaltungs-EKT bzw. als Rezidivprophylaxe gibt es nur wenige und vor allem prospektive Studien (110, 118, 129). Diese sprechen allerdings für die Verwendung der EKT über die Akutphase hinaus (110, 118, 128, 129, 130). Im Sinne einer kontinuierlichen EKT konnte bei 6-monatiger Beobachtungszeit eine deutlich niedrigere Rückfallrate verzeichnet werden. Wurde die EKT mit Flupentixol kombiniert, lag die Wahrscheinlichkeit für einen Rückfall bei nur 40%, bei jeweiliger Monotherapie beider Behandlungen lag sie bei 93% (118). Auch beim Vergleich von Risperidon mit bzw. ohne EKT über den Zeitraum eines Jahres fanden sich bei der ersten Variante signifikant weniger Rückfälle als bei der zweiten (118). *Krepela et al. (2019)* wiesen nach, dass die Erhaltungs-EKT sich nicht effektiv in der Behandlung von Halluzinationen oder Wahnvorstellungen zeigte, obwohl sie einen hervorragenden Effekt auf Suizidalität, Aggression, Stupor sowie Katatonie hatte. Die Studienpopulation fiel mit 19 Patient*innen allerdings sehr gering aus und erfolgte nicht in einem vorher definierten Zeitraum. Die Patient*innen erhielten im Schnitt mehr als 100 Behandlungen über einen Zeitraum vieler Monate und zur Messung des Therapieerfolges wurde nur der CGI-S als standardisiertes Verfahren angewandt. Ein großer Teil der Beurteilung erfolgte im Rahmen klinischer Routinebeurteilungen (130).

Ebenso wie die positiven Effekte der EKT spiegeln sich allerdings auch negative Aspekte der EKT in vielen der Arbeiten mehr oder weniger stark wieder. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen der EKT gehören

bekanntermaßen die kognitiven Funktionseinschränkungen. Da die Schizophrenie selbst häufig mit einer Einschränkung der kognitiven Funktionen einhergeht, ist das Auftreten von Nebenwirkungen, die dies weiter verschlechtern könnten, besonders relevant. Die Studienlage zeigt aufgrund der weiter oben genannten Problematik auch hier teils unterschiedliche Ergebnisse (110, 121, 122, 123). *Petrides et al. (2015)* z.B. fanden keine negative Auswirkung auf die MMSE-Werte (126) und manche Arbeiten fanden sogar einen eher positiven Effekt auf die kognitive Funktion (118, 126). Jedoch gehören Gedächtnisstörungen sowie Kopfschmerzen zu den am häufigsten berichteten Begleiterscheinungen der EKT (119, 122, 125). Alles in allem zeigt sich die EKT also in den meisten Studien auch hier als sichere und gut vertragene Intervention (118, 121, 123, 126).

7.3 Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit ist eine progressive neurologische Erkrankung, bei der es zum Untergang dopaminerger Neuronen im Gehirn (131) und damit zur Ausbildung der typischen Symptomatik von z.B. Rigor, Bradykinese und Tremor kommt (132). Die Haupttherapie besteht in der Gabe von Dopamin, z.B. in der Form von L-Dopa (131, 133). Obwohl bereits seit langem bekannt ist, dass die EKT bei Parkinson eine valide Behandlungsmöglichkeit darstellt, spielt sie bis heute nur eine stark untergeordnete Rolle in der Therapie (133). Einerseits mag das an dem Stigma und dem fehlenden Wissen, welches die EKT umgibt, liegen (133) und andererseits auch an den wirksamen Alternativen zur medikamentösen Therapie wie der Pallidotomie oder der tiefen Hirnstimulation (131, 132, 133). Häufig präsentiert sich die Parkinson-Krankheit in ihrem Verlauf jedoch mit depressiven (35%), psychotischen (60%) (132) oder dementiellen Symptomen (131). Dies stellt eine Herausforderung an die Behandlung dar, weil Antipsychotika beispielsweise die motorischen Symptome des Parkinson verschlimmern können (132). Die EKT hingegen ist hierfür, wie oben bereits besprochen, jedoch eine anerkannte und effektive Behandlungsoption. Sie führt zu einer signifikanten Reduktion der motorischen, depressiven und psychotischen Symptome bei Parkinson (131, 132, 133). Dabei zeigt sich die Besserung der Motor-Symptomatik nicht in Abhängigkeit von der Linderung der psychiatrischen Symptome (132). Außerdem zeigt sich die Wirkung der EKT auf die motorischen Störungen deutlich früher als auf die

affektiven Störungen (132, 133). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Besserung der typischen Parkinson-Symptomatik nicht auf die antidepressive Wirkung der EKT zurückzuführen ist, sondern auf einen zumindest teilweise eigenen Wirkmechanismus (132, 133). Ein weiterer Vorteil der EKT ist, dass sie zu einer deutlichen Besserung des On-Off-Phänomens bei Parkinson führt (131, 132, 133). Dieses entsteht vorwiegend bei langem Gebrauch von Levodopa (133). Dabei endet die Wirkung der Dosis vor der Verabreichung der nächsten, was zu einer starken Fluktuation der Symptomatik führt (131). Die EKT kann hier die On-Phasen, auch im Vergleich zur „Schein-EKT“, verlängern (131, 133).

Unklar ist bis heute, wie lange die positiven Effekte der EKT nach Ende der Akuttherapie weiterbestehen. Auch zur Verwendung der Erhaltungs-EKT bei Parkinson gibt es noch zu wenig Daten, um eine klare Empfehlung auszusprechen (132, 133).

7.4 Malignes Neuroleptika-Syndrom

Das MNS präsentiert sich häufig mit Symptomen wie Rigor, Fieber, Tachykardie, vegetativen Entgleisungen und Bewusstseinsstörungen. Es tritt nach der Gabe von in erster Linie typischen Antipsychotika auf und ist am ehesten auf eine Dopamin-Unterfunktion zurückzuführen (13, 134, 135). Die Mortalität liegt zwischen 10-20%, weshalb eine schnelle und effektive Therapie notwendig ist. Diese setzt sich aus einer grundlegenden bzw. symptomatischen Therapie der Begleitsymptome, einer spezifischen medikamentösen Therapie (Muskelrelaxantien, Dopamin-Agonisten) und der EKT zusammen. Trotz der Schwere des Krankheitsbildes und der Notwendigkeit einer optimalen Versorgung existieren bis heute noch keine einheitlichen Leitlinien zur Therapie des MNS. Die EKT beispielsweise wird nur in einem Teil der Leitlinien überhaupt empfohlen (134) und die Umstände, wann und wie sie zum Einsatz kommen sollte, sind noch Gegenstand von Diskussionen (13, 134). *Kuhlwilm et al. (2020)* konnten mit ihrem Review zeigen, dass bei milden bis moderaten Verläufen die spezifische Therapie des MNS sowie die EKT der symptomatischen Therapie nicht überlegen sind. Bei schweren Fällen zeigt sich die EKT jedoch den anderen Therapieformen deutlich überlegen - mit berichteten Überlebensraten von bis zu 100% im Gegensatz zur rein symptomatischen Therapie mit einer Mortalität von etwa 30% (13). Eine Verwendung der EKT als Akuttherapie bei schweren Verläufen scheint daher ebenso gerechtfertigt wie ihr Einsatz bei Therapieresistenz (13, 135). Ein weiterer Vorteil der EKT ist der Umstand, dass das MNS anderen Krankheitsbildern, allen voran der Katatonie, sehr ähnlich und damit nur schwer zu unterscheiden sein kann (11, 12, 13, 14) und die EKT bei beiden Krankheitsbildern als effektive Behandlungsvariante gilt (11, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 134, 135).

7.5 Demenz

Im Rahmen dementieller Erkrankungen können eine Reihe von Symptomen auftreten, die als „behaviorale und psychologische Symptome der Demenz“ („behavioural and psychological symptoms of dementia“ - BPSD) zusammengefasst werden (136). Diese Symptome umfassen Depression, Halluzinationen, Aggression uvm. (136) und im Falle einer Lewy-Body-Demenz vor allem eine Parkinson-Symptomatik (137). Die EKT zeigt auch gute Ergebnisse in der Behandlung dieser Symptome, wobei die Studienlage sich auch hier größtenteils auf Fallberichte beschränkt und es an großen, bzw. randomisierten und kontrollierten Studien fehlt (136, 137). Kognitive Nebenwirkungen treten nur selten auf und beschränken sich hauptsächlich auf die Akutphase (91, 136, 137). Aufgrund dessen und weil allen voran depressive Symptomatiken (138) im Rahmen der Demenz bereits erfolgreich mittels EKT behandelt wurden, scheint die EKT eine vielversprechende Therapieoption für die BPSD darzustellen (136, 137). Um definitive Empfehlungen für ihre Verwendung auszusprechen, bedarf es allerdings weitere Untersuchungen (136, 137).

7.6 Status epilepticus

Der Status epilepticus stellt einen neurologischen Notfall mit einer Mortalität von 20-50% dar (139, 140). Trotz des Einsatzes antikonvulsiver Medikamente wie Benzodiazepinen sowie in zweiter Linie Narkotika wie Propofol reagiert ein Teil der Patient*innen nicht auf die Behandlung (139, 140, 141). In diesen Fällen spricht man vom refraktären bzw. superrefraktären Status epilepticus (139). Die EKT konnte in diesen Fällen bereits als wirksame Alternative mit Erfolgsraten zwischen 57,9-80% eingesetzt werden (139, 140, 142). Wie die EKT ihr antiepileptogenes Potential entfaltet, ist weitgehend unklar und wird zum derzeitigen Wissensstandpunkt weitgehend der Erhöhung der GABA-Konzentration (γ -Aminobuttersäure) zugesprochen (139, 141, 142). Eine weitere Theorie ist, dass beim Status die körpereigenen Mechanismen, welche den Anfall unterbrechen sollten, unzureichend aktiviert werden. Die durch die EKT ausgelöste Konvulsion wäre „stärker“ und würde diese Mechanismen ausreichend in Gang setzen (139). Die Qualität der Studienlage, welche sich aus Fallberichten und Fallserien zusammensetzt, ist allerdings als gering

einzustufen (139, 142). Aus diesem Grund sind *Zeiler et al. (2016)* auch der Meinung, dass die vorliegende Studienlage nicht für eine generelle Therapieempfehlung ausreicht, auch wenn von einem positiven Effekt der EKT auf den refraktären Status epilepticus ausgegangen werden kann (142).

7.7 Zwangsstörungen

Zwangsstörungen charakterisieren sich durch wiederholt auftretende Gedanken bzw. Zwänge, welche sich den Patient*innen aufdrängen und meist stark belastend sind. Die Therapie der Wahl sind SSRIs und die kognitive Verhaltenstherapie (143, 144). Etwa 10% der Patient*innen reagiert aber nicht bzw. nur unzureichend auf diese Therapien und die EKT könnte in diesen Fällen Abhilfe schaffen (143, 144). In ihrem Review führten *Fontenelle et al. (2015)* an, dass die Effektivität der EKT zur Behandlung von Zwangsstörungen bei ca. 60% liegt. Die Studienlage setzt sich hierbei allerdings fast ausschließlich aus Fallberichten und Fallserien zusammen. Es existieren bis dato keine randomisierten, kontrollierten Studien zu diesem Thema und die Studien, welche mehrere Therapiegruppen miteinander verglichen haben, leiden unter starken methodischen Problemen (144). Insgesamt war die häufigste Indikation für den Einsatz der EKT eine Behandlungsresistenz. Diese war jedoch sehr unterschiedlich definiert und in vielen Fällen gab es keine Angaben zu den vorhergehenden Therapieversuchen. Interessant ist, dass die Patient*innen, die positiv auf die EKT ansprachen, weniger häufig an Depressionen litten, was einen starken Kontrast zur gängigen Erfahrung in der Behandlung dieser Symptomatik mittels EKT zeigt (144). Ein positives Ansprechen war auch mit weniger medikamentösen und verhaltenstherapeutischen Behandlungsregimen prä-EKT verbunden. Dies spricht jedoch naturgemäß gegen die Verwendung der EKT bei therapieresistenten Fällen und weist eher darauf hin, dass die EKT womöglich eher dann wirkt, wenn dies adäquate, traditionelle Therapien auch tun würden. Aus diesen Gründen geben *Fontenelle et al. (2015)* auch keine Empfehlung zur Behandlung von Zwangsstörungen durch die EKT (144).

Dos Santos-Ribeiro et al (2018) untersuchten darüber hinaus die Wirksamkeit der EKT bei den Zwangsstörungen verwandten Krankheitsbildern wie der Körperschemastörung und der Tic-Erkrankung. Sie konnten einen besseren Effekt der EKT auf diese verwandten Störungen zeigen, mit einer positiven

Wirkung in 73,4% der Fälle, wobei die höchste Ansprechrate mit 85,7% in der Gruppe der selbstverletzenden Patient*innen lag. Aufgrund der ebenfalls geringen Qualität der Studienlage durch das Fehlen randomisierter und kontrollierter Studien geben aber auch sie an, dass keine generelle Empfehlung zum Einsatz der EKT bei diesen Patient*innen gegeben werden kann (143).

7.8 Katatonie

Die Katatonie stellt eine komplexe, potentiell letale Erkrankung dar, die sich mit einer Vielzahl an möglichen psychomotorischen sowie vegetativen Symptomen präsentieren kann. Sie tritt unter anderem bei Schizophrenie (7,6-32%) (11, 15), bipolaren Störungen (20-31%) (11), Manie (20%) (22), Autismus-Spektrum-Störungen (12-18%) (19, 22, 145), organischen Hirnstörungen und dem Delir (30%) auf (14, 15, 22). Erstmals 1874 beschrieben, durchlebte die Katatonie bereits eine Reihe verschiedener Definitionen und wird bis heute nicht einheitlich klassifiziert (14). Allen Definitionen gleich ist allerdings das Vorliegen von abnormen, psychomotorischen Bewegungsmustern (Stupor, Stereotypien, Negativismus, etc.) eventuell begleitet von einer vegetativen Instabilität (Tachykardie, Blutdruckschwankungen, Hyperthermie, etc.) (14, 15). Unbehandelt weist die Katatonie, vor allem in ihrer malignen Variante, eine hohe Mortalität von 20-50% auf (11, 14, 15, 16). Durch die verschiedenen Klassifikationssysteme und Skalen wie die „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision“ (ICD-10), das „Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders - 5th edition“ (DSM-5) oder die „Bush-Francis Catatonia Rating Scale“ (BFCRS), unterscheidet sich die Prävalenz der Katatonie stark und ist nur schwer genau zu bestimmen (14, 15). Sie schwankt je nach Quelle zwischen 5 - 38% der psychiatrischen Patient*innen, wobei am häufigsten von einem Anteil zwischen 9-18% ausgegangen wird (11, 12, 14, 15, 17, 22). Neben den Unterschieden in den Definitionen der Katatonie spielt aber auch häufig ein fehlendes Wissen über die Erkrankung selbst eine große Rolle in der Entstehung dieser Spannweite (14, 15).

Da ein Hauptfokus dieser Arbeit die Verwendung der EKT bei Katatonie betrifft und es sich bei dieser um eine sehr komplexe Pathologie handelt, wird nun in den nächsten Kapiteln versucht, zuerst einen kleinen Überblick über die Katatonie selbst und anschließend über ihre Behandlung, vor allem durch die EKT, zu geben.

7.8.1 Klassifikation und Diagnostik

Die Klassifikationen nach ICD-10 und DSM-5 unterscheiden sich vor allem in einem Punkt. Nach dem DSM-5 ist die Katatonie eine eigenständige Pathologie, während sie nach ICD-10 nur im Rahmen einer Schizophrenie oder bei organischen Hirnstörungen vorkommen kann. Davon abgesehen unterscheiden sich auch beide Systeme in den Diagnosekriterien. Zur Diagnose laut DSM-5 müssen 3 von insgesamt 12 Symptomen, darunter z.B. Mutismus, Agitation, Grimassierung etc., gegeben sein. Nach ICD-10 muss zusätzlich zu einem katatonen Symptom wie z.B. Stupor, Rigor, Negativismus etc. eine Schizophrenie über 2 Wochen bestehen oder im Rahmen einer organischen Hirnstörung entweder ein Stupor oder Negativismus vorzufinden sein (14). Das bedeutet, dass nach ICD-10 z.B. nicht nur keine Katatonien im Rahmen von affektiven Erkrankungen codiert werden können, die Symptome müssten auch im Rahmen einer Schizophrenie bereits seit zwei Wochen bestehen. Das DSM-5 kennt erstens keine Zeitkomponente in der Diagnose und zweitens erlaubt es eine Katatonie im Rahmen einer affektiven, psychotischen oder allgemeinen Erkrankung sowie eine Katatonie „NOS“ (not otherwise specified - nicht näher bezeichnet) (14). Aus diesen Fakten wird ersichtlich, dass je nach verwendetem System die Prävalenz naturgemäß schwankt. Daher empfehlen viele Expert*innen auch das Nutzen von Skalen zur Diagnosestellung, die gebräuchlichste ist hierbei die BFCRS, welche sich deutlich sensitiver in der Diagnosestellung zeigt als die beiden Klassifikationssysteme (14). Unterstützend kann auch ein Lorazepam-Test oder alternativ ein Zolpidem-Test durchgeführt werden. Hierbei wird in kurzen Zeitabständen nach der Medikamentengabe die Symptomatik überprüft und dieser Schritt bei Bedarf auch wiederholt. Ab einer Reduktion der Symptomatik um 50% spricht man von einem positiven Testergebnis, was auf das Vorliegen einer Katatonie sowie einer Benzodiazepinsensibilität dieser hinweisen kann (11, 12).

7.8.2 Symptomatik

Ein weiterer Faktor, der zur schwierigen Diagnosestellung beiträgt, ist die Vielfalt der klinischen Symptome, die bei der Katatonie auftreten können (14, 15). *Walther et al. (2016)* unterteilen diese Symptome in 4 Untergruppen: Bewegungsstörungen (Rigor), Willensstörungen (Negativismus), Unfähigkeit komplexe motorische Vorgänge zu unterdrücken (Stereotypien, Echophänomene) und vegetative Symptome (Tachykardie, Hyperthermie) (14). Die psychomotorischen Symptome, i.e. die ersten drei Untergruppen, lassen sich wiederum nach erhöhter, erniedrigter und abnormer Aktivität einteilen. Außerdem kann eine Unterscheidung nach dem Untersuchungsmodus erfolgen. Während also z.B. Stupor oder Stereotypien nur durch Beobachtung festzustellen sind, braucht es bei Echolalie oder Mutismus ein Gespräch und zum Erkennen von Rigor oder Gegenhalten eine körperliche Untersuchung. Hiermit wird anschaulich, dass relativ wenige dieser Symptome wirklich objektivierbar sind und die Diagnose somit von Untersucher*in zu Untersucher*in unterschiedlich ausfallen kann (15). Anhand dieser Symptome wird die Katatonie häufig in zwei Subtypen unterteilt, in die hypoaktive Form (Stupor, Mutismus) und eine hyperaktive (Stereotypien, Agitation). Dabei kommen diese Formen nicht nur ausschließlich separat vor und können binnen kurzer Zeit umschlagen (14). Viele dieser Symptome finden sich so bzw. in ähnlicher Form auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen (Parkinson, Schizophrenie, Delir). Im Rahmen einer Depression kann es beispielsweise zu einer psychomotorischen Verlangsamung kommen. Einerseits dürfte dies durch ähnliche bzw. gleiche pathophysiologische Grundlagen und andererseits durch Überschneidungen in den Skalen bzw. Diagnosekriterien bedingt sein (14, 15). Die maligne Katatonie zeichnet sich in erster Linie durch das Überwiegen der vegetativen Symptomatik im Sinne einer autonomen Dysfunktion (Blutdruckschwankungen, hohes Fieber etc.) aus (12).

7.8.3 Pathologie

Wie bei vielen psychiatrischen Erkrankungen ist auch die Pathogenese der Katatonie noch weitgehend unbekannt (14). Die gängigsten Erklärungsansätze betreffen den Stoffwechsel von Dopamin, Glutamat und allen voran GABA.

Das maligne Neuroleptika-Syndrom (MNS), das in seiner klinischen Präsentation der Katatonie sehr ähnlich und unter Umständen nur schwer zu unterscheiden ist (11, 12, 14), wird möglicherweise durch einen Dopaminantagonismus verursacht. Der durch die Blockade des D2-Rezeptors entstehende Dopaminmangel würde auch das Symptom des Rigors erklären (11, 14) und es gibt Daten, die darauf hinweisen, dass das Ausmaß der Rezeptorblockade mit der Wahrscheinlichkeit auf Ausbruch der Katatonie und deren Malignität korreliert (11). Jedoch führen Dopaminagonisten weder bei Katatonie noch bei MNS zu einer Symptomlinderung und die Mehrheit der Symptome ist nicht durch einen Dopaminmangel erklärbar (14).

Auch der Glutamatstoffwechsel könnte eine Rolle spielen. Der NMDA-Rezeptorantagonist Ketamin kann Symptome ähnlich einer Katatonie auslösen und die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis präsentiert sich mit einem ähnlichen klinischen Erscheinungsbild (14).

Die hohe Wirkung von Benzodiazepinen bei Katatonie könnte in ihrer agonistischen Wirkung auf den GABA-Rezeptor beruhen (14, 15). Bei Katatonie wurde bereits eine erniedrigte Dichte des GABA-A-Rezeptors in bestimmten Hirnabschnitten von Patient*innen gefunden (11, 14, 15) und ein kortikaler GABA-Mangel könnte für die Entstehung motorischer Symptome verantwortlich sein (11). Für Lorazepam konnte gezeigt werden, dass es diesen Mangel ausgleicht und möglicherweise über diesen Ausgleich seine hervorragende Wirkung bei der akuten Katatonie entfaltet (11). Dies erklärt jedoch nicht das Ausbleiben der Wirkung von Lorazepam bei der chronischen Variante (11, 12, 14, 15).

Auch die Genetik dürfte bei der Entstehung der Katatonie eine Rolle spielen. Vor allem für die periodische Form der Katatonie konnte eine starke familiäre Häufung nachgewiesen werden, bei Verwandtschaft 1. Grades beträgt das Lebenszeitrisko selbst zu erkranken ca. 27% (11, 15). Im Fokus sind hierbei Aberrationen auf dem Chromosom 15. Anomalien in diesem Bereich fanden sich auch bei Autismus (145) oder dem Prader-Willie-Syndrom (11), beides

Erkrankungen, die häufig mit einer katatonen Symptomatik einhergehen (11, 145).

Die Katatonie geht auch mit einer Reihe an strukturellen und funktionellen Veränderungen im Motorkortex bzw. den motorischen Bahnen einher. So zum Beispiel mit einer verringerten Aktivierung des primären, sekundären und supplementären Motorcortex bei Eigenbewegung. Bei Katatonie im Rahmen einer Schizophrenie fand sich außerdem eine erhöhter zerebraler Blutfluss im primären und supplementären Motorkortex im Vergleich zu schizophrenen Patient*innen ohne Katatonie. Ähnliche Ergebnisse boten sich auch bei Patient*innen mit periodischer Katatonie im Vergleich zu gesunden Proband*innen. Diese Befunde deuten unter anderem darauf hin, dass es bei der Katatonie zu einer Reihe von Veränderungen im Gehirn der Patient*innen kommt, welche in Arealen liegen, die für Kontrolle und Ablauf der Motorik eine essentielle Rolle spielen (11, 15).

7.8.4 Therapie

Die Therapie der EKT stützt sich auf zwei Standbeine, einerseits auf Medikamente, allen voran Benzodiazepine, und andererseits auf die EKT (11, 12, 14, 15, 16, 18, 20, 21). Es fehlt jedoch an einheitlichen und fundamentierten Leitlinien, die eine uniforme Behandlung der EKT ermöglichen würden (21). Aufgrund der hohen Verfügbarkeit, der Einfachheit in ihrer Anwendung, der hohen Wirksamkeit und des geringen Nebenwirkungsprofils besteht der erste Behandlungsschritt meist in der Gabe von Benzodiazepinen (11, 12, 16, 18, 20, 21, 22). Das meist untersuchte ist hierbei Lorazepam (14), welches in ca. 70-80% der Fälle zu einer effektiven Behandlung führt (11, 12, 14, 15, 16, 21). Die EKT kommt dadurch meist bei den 20-30%, bei denen Benzodiazepine fehlschlagen, zum Einsatz (11, 12, 16, 18, 20, 21, 22). Eine Ausnahme stellen besonders schwere Verläufe bzw. Fälle maligner Katatonie dar. Die Schwere der Erkrankung spricht hier deutlich für die EKT als Ersttherapie, da sie meist schnell zu einer Linderung der Symptome führt (11, 12, 15, 21). Außerdem konnte für die Verwendung von Lorazepam bei chronischer Katatonie kein Vorteil gegenüber einem Placebo festgestellt werden, sodass vielleicht auch hier die EKT an erste Stelle rücken sollte (11, 12, 15, 21). Des Weiteren fällt die Wirkung von Lorazepam umso schwächer aus, je älter die Patient*innen sind und wenn begleitend psychotische Symptome vorliegen (15). Weiter

medikamentöse Ansätze bestehen in der Gabe von Antipsychotika, Amantadin oder Carbamazepin. Die Datenlage zu der Verwendung dieser Substanzen ist allerdings gemischt. Für Amantadin gibt es gute Studienergebnisse in Bezug auf dessen Effekt bei Katatonie, es könnte allerdings auch begleitende Psychosen verschlimmern. Antipsychotika, vor allem atypische wie z.B. Clozapin, wiederum können zu einer Aggravierung der Katatonie selbst führen und der Großteil der Daten, die für eine Verwendung von Antipsychotika spricht, wurde an psychotischen Patient*innen erhoben (21, 22). Die Studienlage zu medikamentösen Alternativen beruht allerdings hauptsächlich auf Einzelfällen oder kleinen Fallserien, welche einen Vergleich untereinander und eine definitive Aussage zur Effektivität deutlich erschweren. Gegenwärtig scheint die Verwendung dieser Substanzen bzw. Substanzklassen daher nur dann angebracht, wenn die EKT versagt (22).

Abschließend sei hier noch die supportive Therapie erwähnt. Die Katatonie geht mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse einher, was eine adäquate Prophylaxe mit Gerinnungshemmern unabdinglich macht (11, 12, 15, 17, 146). Außerdem ist eine regelmäßige Umlagerung der Patient*innen zur Dekubitusprophylaxe und eine ausreichende Flüssigkeitsgabe bei erhöhter Gefahr für eine Rhabdomyolyse notwendig (11, 12, 15, 17).

7.8.5 EKT

Die EKT kommt im Rahmen der Katatoniebehandlung meist erst bei Versagen von Benzodiazepinen zum Einsatz. Als Therapie erster Wahl findet sie häufig nur bei besonders schweren Verläufen bzw. bei maligner Katatonie Anwendung (11, 12, 16, 17, 20, 21). Grund dafür ist, dass in diesen Fällen aufgrund der erhöhten Mortalität eine möglichst rasche Linderung der Symptome angestrebt werden muss. Die Erfolgchance liegt bei den meisten Studien zwischen 80-100% (11, 12, 17, 18, 19, 20, 21).

Die EKT zeigt nicht nur herausragende Ergebnisse in Bezug auf ihre Effektivität, sondern führt häufig schneller zu einem Behandlungserfolg als Medikamente (145). Wie hoch die Anschlagrate der EKT wirklich ist, lässt sich nur schwer genau sagen, der Großteil der Studienlage beruht auf einzelnen Fallberichten bzw. Fallserien (11, 12, 17, 21, 145) und es existieren nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien (11, 21). Auch wenn die meisten der Studien zeigen, dass die EKT zu einer prompten und starken Reduktion der

Symptome führt, fehlt bis dato der Beweis zur Überlegenheit der EKT gegenüber erstens der „Schein-EKT“ und zweitens gegenüber anderen Therapieverfahren. Dies lässt sich dadurch erklären, dass es unethisch erscheint, bei einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung wie der Katatonie Studien zur „Schein-EKT“ durchzuführen. Ebenso verhält es sich mit dem Vergleich zu anderen Medikamenten (16, 22) oder Therapien wie z.B. rTMS (150).

Eine der größeren Studien, welche versuchte, die Wirksamkeit der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten zu erläutern, ist die von *Hatta et al. (2007)*. 50 Patient*innen mit Katatonie durchliefen hierbei bis zu vier Behandlungsphasen, wobei die Entscheidung zur Wahl der Therapie in Absprache mit dem Patient*innen bzw. deren Angehörigen erfolgte. In Phase 1 bekamen die Patient*innen entweder Benzodiazepine oder eine EKT, in Phase 2 Antipsychotika oder EKT, in Phase 3 Chlorpromazin oder EKT und Phase 4 bestand nur mehr aus einer EKT. Sprachten die Patient*innen nicht auf die Therapie der jeweiligen Phase an, wurde mit der nächsten begonnen. Die EKT kam bei insgesamt 17 Patient*innen zum Einsatz und führte bei allen zu einer kompletten Remission der katatonen Symptomatik. Benzodiazepine führten nur bei 2%, Antipsychotika bei 32% und Chlorpromazin bei 68% der jeweiligen Patient*innen zu einem vergleichbaren Ergebnis. Zu erwähnen ist allerdings, dass die Benzodiazepine in verhältnismäßig geringen Dosen verabreicht wurden und das Studiendesign keine definitiv vergleichbaren Werte zulässt. Dennoch zeigt die Studie eindrucksvoll die hohe Effektivität der EKT bei katatonen Patient*innen (18). Zu ähnlich guten Ergebnissen kamen auch *Raveendranathan et al. (2012)* bei ihrer retrospektiven Studie zu 63 Patient*innen, von denen ca. 90% vor der EKT bereits mit Lorazepam anbehandelt wurden. Die durchschnittliche Krankheitsdauer vor Beginn der EKT lag bei 70 Tagen und die EKT führte bei rund 90% der Patient*innen zu einer signifikanten Besserung. Sie fanden auch, dass eine schwerere Symptomatik und das Vorhandensein einer Flexibilitas cerea oder Gegenhalten mit einem schnelleren Wirkeintritt verbunden waren (20).

Es finden sich aber auch niedrigere Ansprechraten in der Literatur mit beispielsweise 59% oder 42% (16, 17, 21). Diese schlechteren Ergebnisse könnten durch einen verzögerten Einsatz der EKT, eine hohe Prävalenz von

psychotischen Begleiterkrankungen oder die vorhergehende Gabe von Antipsychotika verursacht sein (11, 17). Außerdem wurden die Verläufe bzw. die Klinik der Patient*innen rein durch die behandelten Untersucher*innen wiedergegeben und nur selten durch objektivierbare Methoden bestimmt (16, 145).

Positiv mit der Wirksamkeit der EKT bei Katatonie hingegen wirken sich ein jüngeres Alter, das Vorliegen vegetativer Symptome (Fieber, Tachykardie) und höhere Werte in der „Bush-Francis Catatonic Rating Scale“ vor Beginn aus (11, 17). Neben der vegetativen Symptomatik gehen aber auch psychomotorische Symptome wie Gegenhalten oder die Flexibilitas cerea mit einem besseren Ansprechen auf die EKT einher (11, 17).

Die generelle Wirkung der EKT auf die Katatonie ist aber so gut, dass manche Autor*innen sogar empfehlen, genauer auf den Auslöser der Katatonie zu achten bzw. möglicherweise sogar die Diagnose zu überdenken, wenn die EKT als Therapie versagt (11).

Zusätzlich zeigt die EKT ungeachtet der Begleiterkrankungen eine prinzipiell gute Wirksamkeit. Dabei gibt es jedoch leichte Unterschiede, denn bei zugrunde liegenden affektiven Störungen ist der positive Effekt der EKT auf die katatone Symptomatik größer als bei Schizophrenie (11).

Die optimale Applikationsart der EKT ist noch wenig untersucht. Am häufigsten wird die EKT dreimal wöchentlich bzw. bei maligner Katatonie sogar täglich appliziert und in den meisten Fällen wird eine bitemporale Elektrodenplatzierung gewählt. Es gibt auch für andere Platzierungsarten wie RUL und bifrontal gute Ergebnisse, da aber die Nebenwirkungen der EKT in der Behandlung der Katatonie eher eine untergeordnete Rolle spielen, wird hauptsächlich die BL EKT angewandt, um Wirkung und Eintrittsgeschwindigkeit zu maximieren (11, 12, 17). Hier sei allerdings gleich erwähnt, dass die EKT auch bei der Behandlung der Katatonie und bei bitemporaler Applikation immer noch eine sehr sichere und nebenwirkungsarme Therapieoption darstellt (11, 16, 17, 145). Dies begründet einen weiteren großen Vorteil der EKT in der Behandlung der Katatonie, es existieren nur wenig relative und keine absoluten Kontraindikationen (11, 17). Und selbst wenn relative Kontraindikationen vorliegen, sollte ein genaues Abwägen zwischen dem Risiko auf Nebenwirkungen und dem Risiko durch eine maligne Katatonie erfolgen (11).

Die Verwendung einer Erhaltungs-EKT zur Rezidivprophylaxe ist bis dato nur wenig untersucht. Studienergebnisse zeigen aber, dass die EKT Rückfälle verhindern kann und dabei unter Umständen sogar besser wirkt als eine medikamentöse Therapie (11, 17). Auf der anderen Seite fanden *Dejong et al. (2014)* in ihrem Review zur Katatonie bei Autismus-Spektrum-Störungen eher gemischte Ergebnisse. Die Rezidivprophylaxe mittels EKT erfolgte, wenn überhaupt, dann nur in Verbindung mit Medikamenten und bei Reduktion der Frequenz der EKT-Einheiten kam es häufig zu einem Wiederauftreten der Symptome (145).

8 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war, einen möglichst ausführlichen Überblick über den derzeitigen Wissensstand zur Funktionsweise wie auch zur Wirkweise der EKT zu geben. Trotz ihrer langen Geschichte von nunmehr über 80 Jahren ist noch vieles ungeklärt, so zum Beispiel die Funktionsweise der EKT. Aus den Studien geht hervor, dass die wohl vielversprechendste Art der Applikation eine RUL EKT mit „ultrakurzen“ Pulsen sein dürfte. Sie zeigt bei erhaltener Effektivität deutlich weniger Nebenwirkungen als die BL EKT (4, 29), was eine weitere Erforschung dieser Methode vor allem bei den Indikationen wie der Demenz oder der Depression, bei denen vermehrt Augenmerk auf die Nebenwirkungen gelegt wird, unabdinglich macht. Einige der Einsatzgebiete der EKT wie die Katatonie (11), das MNS (13) oder der Status epilepticus (140) fordern jedoch eine möglichst schnelle Behandlung und mögliche Nebenwirkungen treten hier eher in den Hintergrund. Es braucht daher noch weitere Forschung, um der BL EKT ihren Rang als Applikationsart der Wahl streitig zu machen. Zu den meisten anderen Stellgrößen des Stimulus wie der Pulsform, der Frequenz, der Amplitude, der Direktionalität sowie der Polarität existieren zum derzeitigen Zeitpunkt teilweise noch nicht genug Daten, um eine Empfehlung abschließende auszusprechen (4). Auch hier bedarf es noch weiterer Studien, um Vorteile in Bezug auf Wirkung und Nebenwirkungen der EKT zu determinieren.

In Bezug auf den Wirkmechanismus der EKT bestehen noch offene Fragen. Mittlerweile kann aufgrund der großen Studienlage zwar davon ausgegangen werden, dass die Wirkung der EKT deutlich über den Placebo-Effekt hinausgeht (8), die Wirkweise jedoch ist noch nicht vollständig geklärt. Am besten untersucht ist bis heute die Auswirkung der EKT auf BDNF (8). Die teils widersprüchlichen Ergebnisse machen es schwer, eine endgültige Aussage darüber zu treffen, welche der beobachteten Änderungen tatsächlich spezifisch für die EKT bzw. das jeweilige Krankheitsbild sind und inwieweit diese Einfluss auf das Therapieergebnis nehmen. Vielversprechend für weitere Studien erscheinen Glutamat (6, 56) sowie Dopamin und Serotonin (8), vor allem aufgrund ihrer essentiellen Rolle in der Entstehung und der Behandlung von z.B. Depression und Schizophrenie (44, 45). Es muss jedoch erwähnt werden,

dass es unterschiedliche Ergebnisse in den Studien gibt, wenn der Einfluss der EKT auf die Neurotransmitter und Neurotrophine in Bezug auf den Behandlungserfolg untersucht wird. Klarer ist die Lage in Bezug auf das Immunsystem. Die EKT hemmt hier auf mehreren Ebenen, wie dem NF- κ B-Signalweg (75, 76), TNF- α (8) oder verschiedenen Interleukinen (75), die Entzündungsreaktion und führt zu einer Aktivierung neuroprotektiver Prozesse. Jedoch fehlt auch hier noch Wissen darüber, welche dieser Veränderungen schlussendlich für die Wirkung der EKT relevant sind.

Über den Einfluss der Genetik auf die Wirksamkeit der EKT, vor allem bei Depression, ist ebenfalls noch wenig bekannt.

Strukturellen Änderungen im Gehirn der Patient*innen nach einer EKT, können mittels Bildgebung bestimmt werden und könnten eventuell in der Zukunft als Marker für den vermuteten bzw. tatsächlichen Therapieerfolg der EKT eingesetzt werden. Und auch wenn derartige Veränderungen, vor allem in den beiden Hauptfoci der Studien, dem Hippocampus und der Amygdala, bereits häufig beschrieben wurden, ist auch hier die therapeutische Relevanz noch nicht vollständig geklärt (9, 32, 83). Wiederum etwas anders sieht die Lage bei den funktionellen Änderungen im Gehirn aus. Hier sprechen eindeutige Ergebnisse sowohl für eine Veränderung der funktionellen Konnektivität zwischen den verschiedenen Hirnabschnitten wie auch für einen Zusammenhang dieser Veränderungen mit den Auswirkungen der EKT (6, 9, 91, 92).

Da zumindest in der westlichen Welt die Depression die Hauptindikation der EKT darstellt (1), wurden die meisten der Studien zum Wirkmechanismus der EKT an depressiven Patient*innen durchgeführt. Das vermehrte Erforschen der Wirkweise der EKT bei anderen Erkrankungen wie der Schizophrenie könnte neue Perspektiven eröffnen und dadurch mehr Klarheit über die Wirkweise verschaffen.

Ein Problem hierbei ist, dass die Erkrankungen, bei der die EKT die höchste Wirksamkeit erzielt, wie Katatonie (11), schwere Depression (9), MNS (13) schwerwiegende Krankheitsbilder darstellen. Aus behandelnder Sicht steht daher die möglichst rasche Linderung der Symptome im Vordergrund. Eine umfassende wissenschaftliche Datensammlung, beispielsweise im Sinne einer

bildgebenden Diagnostik prä- und postinterventionell, ist dadurch teilweise auch aus ethischen Gründen erschwert.

Hinzu kommt, dass die EKT selbst noch immer unter ihrem Stigma als prinzipiell „unethisches und gefährliches“ Behandlungsverfahren leidet (1, 5). Obwohl sie sich je nach Indikation als unterschiedlich, hocheffektive und über alle Einsatzgebiete hinweg sichere und nebenwirkungsarme Therapievariante zeigt (1, 5), findet sie zu selten Anwendung. Hauptverantwortlich für ihren zweifelhaften Ruf dürfte in erster Linie das fehlende Wissen über die EKT selbst sein. Dabei scheinen Ärzt*innen und Fachleute ebenso davon betroffen zu sein wie Lai*innen bzw. Patient*innen. Auch dass die Wirkweise der EKT noch nicht vollständig geklärt ist (6), dürfte zu diesem Misstrauen beitragen, obwohl die technische Weiterentwicklung mit weiterführendem Fokus auf die RUL EKT mit „ultrakurzen“ Pulsen (93) sowie das Wissen aus neuen Studien bestätigen, dass die EKT nur selten zu Nebenwirkungen führt (1, 5). Diese Nebenwirkungen sind meist transient im kognitiven Bereich (93) und schwerwiegende Komplikationen kommen mittlerweile nur mehr sehr selten vor (5). Der Umstand, dass die EKT eine sehr sichere Behandlung darstellt, könnte somit vermehrt der Ungewissheit über ihren Wirkmechanismus entgegenwirken und zu mehr Akzeptanz führen.

Außerdem verfügt nicht jede Einrichtung über die Möglichkeit einer EKT. Zudem ist der Transport der Patient*innen in spezielle Zentren, welche eine EKT anbieten können, nicht immer durchführbar.

Die EKT präsentiert sich jedoch als ausgesprochen gutes Therapieverfahren und ihre hohe Effektivität, vor allem in schweren und therapierefraktären (5, 9, 11, 13) Verläufen, würde einen vermehrten Einsatz rechtfertigen.

Die Depression ist hierbei, wie bereits erwähnt, am besten untersucht und die EKT stellt für besonders schwere (Suizidalität) und therapieresistente Verläufe die Behandlungsmethode der Wahl dar (9).

Ebenso verhält es sich bei der bipolaren Störung. Die EKT ist hier in allen drei Phasen effektiv (5, 98, 102, 108) und ein großer Vorteil liegt in ihrem verringerten „Switch-Risiko“ gegenüber der Pharmakotherapie (105).

Dahingegen zeigen sich bei der Behandlung der Schizophrenie wiederum etwas schlechtere Resultate, obwohl sie eigentlich für deren Behandlung entwickelt wurde (2). Ein Einsatz als Erstlinientherapie scheint nicht indiziert

(123) und es braucht noch größere kontrollierte Studien, um den bestmöglichen Einsatzpunkt im Therapieregime zu bestimmen (118, 123). Zum jetzigen Zeitpunkt scheint die EKT meist erst nach einem Therapieversuch mit Clozapin als zielführend (10).

Gute Ergebnisse konnten auch im Bereich der Parkinson-Krankheit (133), der Demenz (136, 137) und schweren Verläufen des MNS (13) verzeichnet werden. Hingegen spricht die derzeitige Forschungslage gegen eine routinemäßige Verwendung beim Status epilepticus (142) sowie bei Zwangsstörungen (143, 144). All diesen Pathologien ist jedoch die geringe Anzahl an randomisierten, kontrollierten Studien in Hinblick auf die Wirkung der EKT gemein und ohne derartige qualitativ hochwertige Arbeiten können nur schwer definitive Empfehlungen ausgesprochen werden.

Zweites Hauptthema dieser Arbeit war die Verwendung der EKT bei Katatonie. Es konnte gezeigt werden, dass die Katatonie häufig ein ähnlich „mysteriöses“ Stigma umgibt wie die EKT (14). Die unterschiedlichen Klassifikationssysteme bzw. Skalen, das fehlende Wissen über die Pathogenese sowie die ausgesprochene Symptomvielfalt, mit der sich die Erkrankung präsentieren kann, führen häufig zu Fehldiagnosen bzw. zu einem Nichterkennen der Katatonie (14, 15). Außerdem kann sich die medikamentöse Therapie, abgesehen von Benzodiazepinen als Erstlinientherapie, schwierig gestalten (21, 22) und aufgrund der hohen Mortalität, vor allem bei ihrer malignen Variante, ist eine sofortige und erfolgreiche Behandlung unabdingbar (11, 14). Hier fällt der EKT definitiv eine wichtige Rolle zu und hier scheint auch ein Einsatz als Therapie der ersten Wahl gerechtfertigt (11, 12, 15). Die Studienlage besteht jedoch hauptsächlich aus Einzelberichten und Fallserien und obwohl weitere gut strukturierte bzw. kontrollierte, randomisierte Studien definitiv das Ziel sein sollten, scheint es bei einer hohen Mortalitätsrate ethisch nur schwer vertretbar, manchen Patient*innen nur ein Placebo oder eine möglicherweise weniger wirksame Therapie zukommen zu lassen.

Bei den Studien über die Verwendung der EKT bei allen hier vorgestellten Pathologien, ausgenommen die Depression (113, 115, 116), zeigt sich außerdem, dass deren Einsatz zur Rückfallprophylaxe noch unzureichend erforscht ist (11, 110, 128, 133). Aufgrund des deutlich erhöhten Mehraufwands

soll und kann die EKT vermutlich nicht bei jedem*jeder Patient*in zur Remissionserhaltung eingesetzt werden. In besonders schweren und häufig rezidivierenden Fällen scheint sie jedoch eine vielversprechende und gut vertragene Alternative zur medikamentösen Rezidivprophylaxe zu sein (11, 113, 110, 118, 128).

Die Arbeit sollte aufzeigen, dass ein weites Spektrum für die Anwendung der EKT existiert und sie in vielen Bereichen der Pharmakotherapie sogar überlegen ist. Trotz dem steigenden wissenschaftlichen Interesse bedarf es noch weiterer, vor allem randomisierter und kontrollierter Studien, welche sich mit den Vor- und Nachteilen der EKT in Bezug auf die jeweiligen Krankheitsbilder sowie mit ihrer Wirkweise beschäftigen, um das, gelegentlich noch immer vorhandene Misstrauen ihr gegenüber auszuräumen.

9 Literaturverzeichnis

1. Leiknes KA, Jarosh-von Schweder L, Høie B. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain Behav.* 2012 May;2(3):283-344. DOI: 10.1002/brb3.37
2. Bruce A, Wright MD. An historical review of electroconvulsive therapy. *Jefferson Journal of Psychiatry.* 1990 Jun;8(2):68-74. DOI: <https://doi.org/10.29046/JJP.008.2.007>
3. Deng ZD, Liston C, Gunning FM, Dublin MJ, Fridgeirsson EA, Lilien J, van Wingen G, van Waarde J. Electric field modeling for transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy. In: Makarov S, Horner M, Noetscher G, editors. *Brain and human body modeling: Computational human modeling at EMBC 2018* [Internet]. Cham (CH): Springer. 2019 Aug; p. 75-84. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-21293-3_4
4. Peterchev AV, Rosa MA, Deng ZD, Prudic J, Lisanby SH. Electroconvulsive therapy stimulus parameters: Rethinking dosage. *J ECT.* 2010 Sep;26(3):159–74. DOI: <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181e48165>
5. Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. *J Psychiatr Pract.* 2009 Sep;15(5):346-68. DOI: 10.1097/01.pra.0000361277.65468.ef
6. Singh A, Kar SK. How Electroconvulsive Therapy Works?: Understanding the Neurobiological Mechanisms. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017 Aug 31;15(3):210-21. DOI: 10.9758/cpn.2017.15.3.210
7. McCall WV, Andrade C, Sienaert P. Searching for the mechanism(s) of ECT's therapeutic effect. *J ECT.* 2014 Jun;30(2):87-9. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000121
8. Jiang J, Wang J, Li C. Potential mechanisms underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy. *Neurosci Bull.* 2017 Jun;33(3):339-47. DOI: 10.1007/s12264-016-0094-x. Epub 2016 Dec 28.
9. Stippl A, Kirkgöze FN, Bajbouj M, Grimm S. Differential effects of electroconvulsive therapy in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychobiology.* 2020 Apr 28:1-9. DOI: 10.1159/000505553

10. Nucifora FC Jr, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis.* 2019 Nov;131:104257. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.08.016. Epub 2018 Aug 29.
11. Lloyd JR, Silverman ER, Kugler JL, Cooper JJ. Electroconvulsive therapy for patients with catatonia: Current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Sep 25;16:2191-208. DOI: 10.2147/NDT.S231573
12. Sienaert P, Dhossche DM, Vancampfort D, De Hert M, Gazdag G. A clinical review of the treatment of catatonia. *Front Psychiatry.* 2014 Dec 9;5:181. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00181
13. Kuhlwilm L, Schönfeldt-Lecuona C, Gahr M, Connemann BJ, Keller F, Sartorius A. The neuroleptic malignant syndrome-a systematic case series analysis focusing on therapy regimes and outcome. *Acta Psychiatr Scand.* 2020 Sep 11;142(3):233-41. DOI: 10.1111/acps.13215. Epub 2020 Aug 2.
14. Walther S, Strik W. Catatonia. *CNS Spectr.* 2016 Aug;21(4):341-8. DOI: 10.1017/S1092852916000274. Epub 2016 Jun 3.
15. Walther S, Stegmayer K, Wilson JE, Heckers S. Structure and neural mechanisms of catatonia. *Lancet Psychiatry.* 2019 Jul;6(7):610-9. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30474-7. Epub 2019 Jun 10.
16. Leroy A, Naudet F, Vaiva G, Francis A, Thomas P, Amad A. Is electroconvulsive therapy an evidence-based treatment for catatonia? A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018 Oct;268(7):675-87. DOI: 10.1007/s00406-017-0819-5. Epub 2017 Jun 21.
17. Luchini F, Medda P, Mariani MG, Mauri M, Toni C, Perugi G. Electroconvulsive therapy in catatonic patients: Efficacy and predictors of response. *World J Psychiatry.* 2015 Jun 22;5(2):182-92. DOI: 10.5498/wjp.v5.i2.182
18. Hatta K, Miyakawa K, Ota T, Usui C, Nakamura H, Arai H. Maximal response to electroconvulsive therapy for the treatment of catatonic symptoms. *J ECT.* 2007 Dec;23(4):233-5. DOI: 10.1097/yct.0b013e3181587949
19. Consoli A, Benmiloud M, Wachtel L, Dhossche D, Cohen D, Bonnot O. Electroconvulsive therapy in adolescents with the catatonia syndrome:

- efficacy and ethics. *J ECT*. 2010 Dec;26(4):259-65. DOI: 10.1097/YCT.0b013e3181fb3924
20. Raveendranathan D, Narayanaswamy JC, Reddi SV. Response rate of catatonia to electroconvulsive therapy and its clinical correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Aug;262(5):425-30. DOI: 10.1007/s00406-011-0285-4. Epub 2011 Dec 30.
 21. Pelzer AC, van der Heijden FM, den Boer E. Systematic review of catatonia treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Jan 17;14:317-26. DOI: 10.2147/NDT.S147897
 22. Beach SR, Gomez-Bernal F, Huffman JC, Fricchione GL. Alternative treatment strategies for catatonia: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017 Sep;48:1-19. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2017.06.011. Epub 2017 Jun 24.
 23. Shorter E, Haley D. *Shock therapy: A history of electroconvulsive treatment in mental illness*. New Brunswick: Rutgers University Press; 2007. p. 4-28.
 24. Weiss A, Hussain S, Ng B, Sarma S, Tiller J, Waite S, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists professional practice guidelines for the administration of electroconvulsive therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53(7):609-23. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004867419839139>. Epub 2019 Apr 10.
 25. Chung KF, Wong SJ. Stimulus dose titration for electroconvulsive therapy. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001 Apr;55(2):105-10. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2001.00795.x>
 26. American Psychiatric Association. *The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging: A task force report of the American Psychiatric Association, (2nd edition)*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2001. p. 160.
 27. Swartz CM, Nelson AI. Rational electroconvulsive therapy electrode placement. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005 Jul;2(7):37-43.
 28. Bailine SH, Rifkin A, Kayne E, Selzer JA, Vital-Herne J, Blieka M, et al. Comparison of bifrontal and bitemporal ECT for major depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan 1;157(1):121-3. DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.121>

29. Sackeim HA, Prudic J, Nobler MS, Fitzsimons L, Lisanby SH, Payne N, et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimul.* 2008 Apr;1(2):71-83. DOI: 10.1016/j.brs.2008.03.001. Erratum in: *Brain Stimul.* 2008 Jul;1(3):A2.
30. Spellman T, Peterchev AV, Lisanby SH. Focal electrically administered seizure therapy: a novel form of ECT illustrates the roles of current directionality, polarity, and electrode configuration in seizure induction. *Neuropsychopharmacology.* 2009 Jul;34(8):2002-10. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2009.12>. Epub 2009 Feb 18.
31. Spellman T, Peterchev AV, Lisanby SH. Erratum: Focal electrically administered seizure therapy: a novel form of ECT illustrates the roles of current directionality, polarity and electrode configuration in seizure induction. *Neuropsychopharmacology.* 2012 Feb 13;37:1077. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2011.273>
32. Gbyl K, Videbech P. Electroconvulsive therapy increases brain volume in major depression: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2018 Apr 29;138(3):180-95. DOI: <https://doi.org/10.1111/acps.12884>
33. Dwork AJ, Arango V, Underwood M, Ilievski B, Rosoklija G, Sackheim HA, et al. Absence of histological lesions in primate models of ECT and magnetic seizure therapy. *AM J Psychiatry.* 2004 Mar 1;161(3):576-8. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.576>
34. Scalia J, Lisanby SH, Dwork AJ, Johnson JE, Bernhardt ER, Arango V, et al. Neuropathologic examination after 91 ECT treatments in a 92-year-old woman with Late-Onset Depression. *J ECT.* 2007 Jun;23(2):96-8. DOI: 10.1097/YCT.0b013e31804bb99d
35. Palmio J, Huuhka M, Laine S, Huhtala H, Peltola J, Leinonen E, et al. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein. *Psychiatry Res.* 2010 May 15;177(1-2):97-100. DOI: 10.1016/j.psychres.2009.01.027. Epub 2010 Apr 8.
36. Kranaster L, Janke C, Mindt S, Neumaier M, Sartorius A. Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression. *J Neural Transm*

- (Vienna). 2014 Nov;121(11):1411-5. DOI: 10.1007/s00702-014-1228-9. Epub 2014 May 7.
37. Arts B, Peters M, Ponds R, Honig A, Menheere P, van Os J. S100 and impact of ECT on depression and cognition. *J ECT*. 2006 Sep;22(3):206-12. DOI: 10.1097/01.yct.0000235925.37494.2c
 38. Colagiuri B, Schenk LA, Kessler MD, Dorsey SG, Colloca L. The placebo effect: From concepts to genes. *Neuroscience*. 2015 Oct 29;307:171-90. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.017. Epub 2015 Aug 10.
 39. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003 Mar 8;361(9360):799-808. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12705-5
 40. Rasmussen KG. Sham electroconvulsive therapy studies in depressive illness: a review of the literature and consideration of the placebo phenomenon in electroconvulsive therapy practice. *J ECT*. 2009 Mar;25(1):54-9. DOI: 10.1097/YCT.0b013e3181719b23
 41. Leaver AM, Vasavada M, Joshi SH, Wade B, Woods RP, Espinoza R, et al. Mechanisms of antidepressant response to electroconvulsive therapy studied with perfusion magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 2019 Mar 15;85(6):466-76. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.09.021. Epub 2018 Oct 5.
 42. Britton JW, Frey LC, Hopp JL, Korb P, Koubeissi MZ, Lieven WE, Pestana-Knight EM, St. Louis EK. Introduction. In: St. Louis EK, Frey LC, editors. *Electroencephalography (EEG): An introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children, and infants* [Internet]. Chicago: American Epilepsy Society; 2016. p. 4-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK390346/>
 43. Takamiya A, Hirano J, Yamagata B, Takei S, Kishimoto T, Mimura M. Electroconvulsive therapy modulates resting-state EEG oscillatory pattern and phase synchronization in nodes of the default mode network in patients with depressive disorder. *Front Hum Neurosci*. 2019 Feb 1;13:1. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00001
 44. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition)*. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence; 2010 [updated 2017 Dec]. p. 336.

45. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management (Updated Edition). London (UK): National Institute for Health and Care Excellence; 2014. p. 302.
46. Lanzenberger R, Baldinger P, Hahn A, Ungersboeck J, Mitterhauser M, Winkler D, et al. Global decrease of serotonin-1A receptor binding after electroconvulsive therapy in major depression measured by PET. *Mol Psychiatry*. 2013 Jan;18(1):93-100. DOI: 10.1038/mp.2012.93. Epub 2012 Jul 3.
47. Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, et al. Effect of electroconvulsive therapy on 5-HT_{1A} receptor binding in patients with depression: a PET study with [¹¹C]WAY 100635. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Jul;13(6):785-91. DOI: 10.1017/S1461145709991209. Epub 2010 Jan 13.
48. Yatham LN, Liddle PF, Lam RW, Zis AP, Stoessl AJ, Sossi V, et al. Effect of electroconvulsive therapy on brain 5-HT₂ receptors in major depression. *Br J Psychiatry*. 2010 Jun;196(6):474-9. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.069567
49. Kautto M, Kampman O, Mononen N, Lehtimäki T, Haraldsson S, Koivisto PA, et al. Serotonin transporter (5-HTTLPR) and norepinephrine transporter (NET) gene polymorphisms: susceptibility and treatment response of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression. *Neurosci Lett*. 2015 Mar 17;590:116-20. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.01.077. Epub 2015 Feb 1.
50. Fosse R, Read J. Electroconvulsive treatment: Hypotheses about mechanisms of action. *Front Psychiatry*. 2013 Aug 27;4:94. DOI: 10.3389/fpsy.2013.00094
51. Tiger M, Svensson J, Liberg B, Saijo T, Schain M, Halldin C, et al. [¹¹C]raclopride positron emission tomography study of dopamine-D_{2/3} receptor binding in patients with severe major depressive episodes before and after electroconvulsive therapy and compared to control subjects. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Apr;74(4):263-9. DOI: 10.1111/pcn.12980. Epub 2020 Jan 14.
52. Baldinger-Melich P, Gryglewski G, Philippe C, James GM, Vranka C, Silberbauer L, et al. The effect of electroconvulsive therapy on cerebral

- monoamine oxidase A expression in treatment-resistant depression investigated using positron emission tomography. *Brain Stimul.* 2019 May-Jun;12(3):714-23. DOI: 10.1016/j.brs.2018.12.976. Epub 2019 Jan 2.
53. Grimm S, Luborzewski A, Schubert F, Merkl A, Kronenberg G, Colla M, et al. Region-specific glutamate changes in patients with unipolar depression. *J Psychiatr Res.* 2012 Aug;46(8):1059-65. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.04.018. Epub 2012 May 15.
 54. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 May 2;73(5):204-15. DOI: 10.1111/pcn.12823. Epub 2019 Mar 6.
 55. Pinna M, Manchia M, Oppo R, Scano F, Pillai G, Loche AP, et al. Clinical and biological predictors of response to electroconvulsive therapy (ECT): A review. *Neurosci Lett.* 2018 Mar 16;669:32-42. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.10.047. Epub 2016 Oct 25.
 56. Njau S, Joshi SH, Espinoza R, Leaver AM, Vasavada M, Marquina A, et al. Neurochemical correlates of rapid treatment response to electroconvulsive therapy in patients with major depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2017 Jan;42(1):6-16. DOI: 10.1503/jpn.150177
 57. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry.* 2014 Jul;19(7):791-800. DOI: 10.1038/mp.2013.105. Epub 2013 Aug 20.
 58. Lee E, Son H. Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. *BMB Rep.* 2009 May 31;42(5):239-44. DOI: 10.5483/bmbrep.2009.42.5.239
 59. Polyakova M, Schroeter ML, Elzinga BM, Holiga S, Schoenknecht P, de Kloet ER, et al. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressive effect of electroconvulsive therapy: Systematic review and meta-analyses of the preclinical and clinical literature. *PLoS One.* 2015 Nov 3;10(11):e0141564. DOI: 10.1371/journal.pone.0141564
 60. Rocha RB, Dondossola ER, Grande AJ, Colonetti T, Ceretta LB, Passos IC, et al. Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study. *J*

61. Vanicek T, Kranz GS, Vyssoki B, Fugger G, Komorowski A, Höflich A, et al. Acute and subsequent continuation electroconvulsive therapy elevates serum BDNF levels in patients with major depression. *Brain Stimul.* 2019 Jul-Aug;12(4):1041-50. DOI: 10.1016/j.brs.2019.02.015. Epub 2019 Feb 26.
62. Vanicek T, Kranz GS, Vyssoki B, Komorowski A, Fugger G, Höflich A, et al. Repetitive enhancement of serum BDNF subsequent to continuation ECT. *Acta Psychiatr Scand.* 2019 Nov;140(5):426-34. DOI: 10.1111/acps.13080. Epub 2019 Sep 11.
63. Ryan KM, Dunne R, McLoughlin DM. BDNF plasma levels and genotype in depression and the response to electroconvulsive therapy. *Brain Stimul.* 2018 Sep-Oct;11(5):1123-31. DOI: 10.1016/j.brs.2018.05.011. Epub 2018 May 18.
64. van Zutphen EM, Rhebergen D, van Exel E, Oudega ML, Bouckaert F, Sienaert P, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a possible predictor of electroconvulsive therapy outcome. *Transl Psychiatry.* 2019 May 24;9(1):155. DOI: 10.1038/s41398-019-0491-9
65. Li J, Zhang X, Tang X, Xiao W, Ye F, Sha W, et al. Neurotrophic factor changes are essential for predict electroconvulsive therapy outcome in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020 Apr;218:295-7. DOI: 10.1016/j.schres.2019.10.035. Epub 2020 Jan 10.
66. Zakharyan R, Boyajyan A. Brain-derived neurotrophic factor blood levels are decreased in schizophrenia patients and associate with rs6265 genotypes. *Clin Biochem.* 2014 Aug;47(12):1052-5. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.03.021. Epub 2014 Apr 5.
67. Green MJ, Matheson SL, Shepherd A, Weickert CS, Carr VJ. Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2011 Sep;16(9):960-72. DOI: 10.1038/mp.2010.88. Epub 2010 Aug 24.
68. Li J, Ye F, Xiao W, Tang X, Sha W, Zhang X, et al. Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels following electroconvulsive therapy or antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Eur*

- Psychiatry. 2016 Aug;36:23-8. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.03.005. Epub 2016 Jun 13.
69. Tombran-Tink J, Barnstable CJ. PEDF: A multifaceted neurotrophic factor. *Nat Rev Neurosci*. 2003 Aug 1;4(8):628-36. DOI: 10.1038/nrn1176
 70. Ryan KM, Glaviano A, O'Donovan SM, Kolshus E, Dunne R, Kavanagh A, et al. Electroconvulsive therapy modulates plasma pigment epithelium-derived factor in depression: a proteomics study. *Transl Psychiatry*. 2017 Mar 28;7(3):e1073. DOI: 10.1038/tp.2017.51
 71. Tseng PT, Cheng YS, Chen YW, Wu CK, Lin PY. Increased levels of vascular endothelial growth factor in patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Oct;25(10):1622-30. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.001. Epub 2015 Jun 20.
 72. Ryan KM, McLoughlin DM. Vascular endothelial growth factor plasma levels in depression and following electroconvulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Dec;268(8):839-48. DOI: 10.1007/s00406-018-0919-x. Epub 2018 Jul 2.
 73. Minelli A, Maffioletti E, Bortolomasi M, Conca A, Zanardini R, Rillosi L, et al. Association between baseline serum vascular endothelial growth factor levels and response to electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand*. 2014 Jun;129(6):461-6. DOI: 10.1111/acps.12187. Epub 2013 Aug 20.
 74. Kranaster L, Blennow K, Zetterberg H, Sartorius A. Reduced vascular endothelial growth factor levels in the cerebrospinal fluid in patients with treatment resistant major depression and the effects of electroconvulsive therapy-A pilot study. *J Affect Disord*. 2019 Jun 15;253:449-53. DOI: 10.1016/j.jad.2019.04.080. Epub 2019 Apr 18.
 75. Yroni A, Sporer M, Péran P, Schmitt L, Arbus C, Sauvaget A. Electroconvulsive therapy, depression, the immune system and inflammation: A systematic review. *Brain Stimul*. 2018 Jan-Feb;11(1):29-51. DOI: 10.1016/j.brs.2017.10.013. Epub 2017 Oct 19.
 76. Bioque M, Mac-Dowell KS, Meseguer A, Macau E, Valero R, Vieta E, et al. Effects of electroconvulsive therapy in the systemic inflammatory balance of patients with severe mental disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Oct 7;73(10):628-35. DOI: 10.1111/pcn.12906. Epub 2019 Jul 15.

77. van Buel EM, Patas K, Peters M, Bosker FJ, Eisel UL, Klein HC. Immune and neurotrophin stimulation by electroconvulsive therapy: is some inflammation needed after all? *Transl Psychiatry*. 2015 Jul 28;5(7):e609. DOI: 10.1038/tp.2015.100
78. Kaneko T, Kanazawa T, Nishiguchi M, Kikuyama H, Tsutsumi A, Uenishi H, et al. Microarray analysis of human blood during electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2015 Dec;31(4):234-7. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000234
79. Huuhka K, Anttila S, Huuhka M, Hietala J, Huhtala H, Mononen N, et al. Dopamine 2 receptor C957T and catechol-o-methyltransferase Val158Met polymorphisms are associated with treatment response in electroconvulsive therapy. *Neurosci Lett*. 2008 Dec 19;448(1):79-83. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.10.015. Epub 2008 Oct 9.
80. Foo JC, Streit F, Frank J, Witt SH, Treutlein J; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, et al. Evidence for increased genetic risk load for major depression in patients assigned to electroconvulsive therapy. Version 2. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2019 Jan;180(1):35-45. DOI: 10.1002/ajmg.b.32700. Epub 2018 Dec 2.
81. Soda T, McLoughlin DM, Clark SR, Oltedal L, Kessler U, Haavik J, et al. International Consortium on the Genetics of Electroconvulsive Therapy and Severe Depressive Disorders (Gen-ECT-ic). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020 Oct;270(7):921-32. DOI: 10.1007/s00406-019-01087-w. Epub 2019 Dec 4.
82. Rotheneichner P, Lange S, O'Sullivan A, Marschallinger J, Zaunmair P, Geretsegger C, et al. Hippocampal neurogenesis and antidepressive therapy: shocking relations. *Neural Plast*. 2014;2014:723915. DOI: 10.1155/2014/723915. Epub 2014 May 22.
83. Takamiya A, Chung JK, Liang KC, Graff-Guerrero A, Mimura M, Kishimoto T. Effect of electroconvulsive therapy on hippocampal and amygdala volumes: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2018 Jan 4;212(1):19-26. DOI: 10.1192/bjp.2017.11
84. Gryglewski G, Baldinger-Melich P, Seiger R, Godbersen GM, Michenthaler P, Klöbl M, et al. Structural changes in amygdala nuclei, hippocampal subfields and cortical thickness following electroconvulsive

- therapy in treatment-resistant depression: longitudinal analysis. *Br J Psychiatry*. 2019 Mar;214(3):159-67. DOI: 10.1192/bjp.2018.224. Epub 2018 Nov 16.
85. Li M, Yao X, Sun L, Zhao L, Xu W, Zhao H, et al. Effects of electroconvulsive therapy on depression and its potential mechanism. *Front Psychol*. 2020 Feb 20;11:80. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.00080
 86. Pirnia T, Joshi SH, Leaver AM, Vasavada M, Njau S, Woods RP, et al. Electroconvulsive therapy and structural neuroplasticity in neocortical, limbic and paralimbic cortex. *Transl Psychiatry*. 2016 Jun 7;6(6):e832. DOI: 10.1038/tp.2016.102
 87. Xu J, Wang J, Bai T, Zhang X, Li T, Hu Q, et al. Electroconvulsive therapy induces cortical morphological alterations in major depressive disorder revealed with surface-based morphometry analysis. *Int J Neural Syst*. 2019 Sep;29(7):1950005. DOI: 10.1142/S0129065719500059. Epub 2019 Mar 12.
 88. Ousdal OT, Argyelan M, Narr KL, Abbott C, Wade B, Vandenbulcke M, et al. Brain changes induced by electroconvulsive therapy are broadly distributed. *Biol Psychiatry*. 2020 Mar 1;87(5):451-61. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.07.010. Epub 2019 Jul 25.
 89. Nuninga JO, Mandl RCW, Froeling M, Siero JCW, Somers M, Boks MP, et al. Vasogenic edema versus neuroplasticity as neural correlates of hippocampal volume increase following electroconvulsive therapy. *Brain Stimul*. 2020 Jul-Aug;13(4):1080-6. DOI: 10.1016/j.brs.2020.04.017. Epub 2020 Apr 29.
 90. Yroni A, Nemmi F, Billoux S, Giron A, Sporer M, Taib S, et al. Significant decrease in hippocampus and amygdala mean diffusivity in treatment-resistant depression patients who respond to electroconvulsive therapy. *Front Psychiatry*. 2019 Sep 19;10:694. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00694
 91. Moreno-Ortega M, Prudic J, Rowny S, Patel GH, Kangarlu A, Lee S, et al. Resting state functional connectivity predictors of treatment response to electroconvulsive therapy in depression. *Sci Rep*. 2019 Mar 25;9(1):5071. DOI: 10.1038/s41598-019-41175-4
 92. Sun H, Jiang R, Qi S, Narr KL, Wade BS, Upston J, et al. Preliminary prediction of individual response to electroconvulsive therapy using whole-

- brain functional magnetic resonance imaging data. *Neuroimage Clin.* 2020;26:102080. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102080. Epub 2019 Nov 6.
93. Porter RJ, Baune BT, Morris G, Hamilton A, Bassett D, Boyce P, et al. Cognitive side-effects of electroconvulsive therapy: What are they, how to monitor them and what to tell patients. *BJPsych Open.* 2020 Apr 17;6(3):e40. DOI: 10.1192/bjo.2020.17
94. Vann Jones S, McCollum R. Subjective memory complaints after electroconvulsive therapy: systematic review. *BJPsych Bull.* 2019 Apr;43(2):73-80. DOI: 10.1192/bjb.2018.45. Epub 2018 Aug 30.
95. McClintock SM, Choi J, Deng ZD, Appel22 LG, Krystal AD, Lisanby SH. Multifactorial determinants of the neurocognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT.* 2014 Jun;30(2):165-76. DOI: 10.1097/YCT.000000000000137
96. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: *Lancet.* 2019 Jun 22;393(10190):e44.
97. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Jan 21;16:221-34. DOI: 10.2147/NDT.S198774
98. Baghai TC, Möller HJ. Electroconvulsive therapy and its different indications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008 Mar;10(1):105-17. DOI: 10.31887/DCNS.2008.10.1/tcbaghai
99. van Diermen L, van den Aamele S, Kamperman AM, Sabbe BCG, Vermeulen T, Schrijvers D, et al. Prediction of electroconvulsive therapy response and remission in major depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2018 Feb 1;212(2):71-80. DOI: 10.1192/bjp.2017.28. Erratum in: *Br J Psychiatry.* 2018 May;212(5):322.
100. Ross EL, Zivin K, Maixner DF. Cost-effectiveness of electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy/psychotherapy for treatment-resistant depression in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2018 Jul 1;75(7):713-22. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0768. Epub 2018 May 9.

101. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar disorder: the NICE guideline on the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care (Updated Edition). London (UK): National Institute for Health and Care Excellence; 2014 Sep [updated 2017 Nov]. p. 26.
102. Agarkar S, Hurt SW, Young RC. Speed of antidepressant response to electroconvulsive therapy in bipolar disorder vs. major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2018 Jul;265:355-9. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.02.048. Epub 2018 Mar 1.
103. Abbott CC, Miller J, Lloyd M, Tohen M. Electroconvulsive therapy electrode placement for bipolar state-related targeted engagement. *Int J Bipolar Disord.* 2019 May 4;7(1):11. DOI: 10.1186/s40345-019-0146-z
104. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The Role of electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: Effectiveness in 522 patients with bipolar depression, mixed-state, mania and catatonic features. *Curr Neuropharmacol.* 2017 Apr;15(3):359-71. DOI : 10.2174/1570159X14666161017233642
105. Thomas RK, White PJ, Dursun S. Treating electroconvulsive therapy-induced mania with more electroconvulsive therapy: Evidence for electroconvulsive therapy as the ultra-mood stabilizer. *SAGE Open Med Case Rep.* 2018 Sep 10;6:2050313X18799236. DOI: 10.1177/2050313X18799236
106. Lee J, Arcand L, Narang P, Lippmann S. ECT-induced mania. *Innov Clin Neurosci.* 2014 Nov-Dec;11(11-12):27-9.
107. Popiolek K, Bejerot S, Brus O, Hammar Å, Landén M, Lundberg J, et al. Electroconvulsive therapy in bipolar depression - effectiveness and prognostic factors. *Acta Psychiatr Scand.* 2019 Sep;140(3):196-204. DOI: 10.1111/acps.13075. Epub 2019 Aug 10.
108. Fagiolini A, Coluccia A, Maina G, Forgione RN, Goracci A, Cuomo A, et al. Diagnosis, epidemiology and management of mixed states in bipolar disorder. *CNS Drugs.* 2015 Sep;29(9):725-40. DOI: 10.1007/s40263-015-0275-6
109. Haghghi M, Barikani R, Jahangard L, Ahmadpanah M, Bajoghli H, Sadeghi Bahmani D, et al. Levels of mania and cognitive performance two years after ECT in patients with bipolar I disorder - results from a follow-up

- study. *Compr Psychiatry*. 2016 Aug;69:71-7. DOI: 10.1016/j.comppsy.2016.05.009. Epub 2016 May 13.
110. Haskett RF, Loo C. Adjunctive psychotropic medications during electroconvulsive therapy in the treatment of depression, mania, and schizophrenia. *J ECT*. 2010 Sep;26(3):196-201. DOI: 10.1097/YCT.0b013e3181eee13f
111. Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A, Singh H. Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. *Br J Psychiatry*. 1994 Jun;164(6):806-10. DOI: 10.1192/bjp.164.6.806
112. Popiolek K, Brus O, Elvin T, Landén M, Lundberg J, Nordanskog P, et al. Rehospitalization and suicide following electroconvulsive therapy for bipolar depression—a population-based register study. *J Affect Disord*. 2018 Jan 15;226:146-54. DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.030. Epub 2017 Sep 25.
113. Elias A, Phutane VH, Clarke S, Prudic J. Electroconvulsive therapy in the continuation and maintenance treatment of depression: Systematic review and meta-analyses. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018 May;52(5):415-24. DOI: 10.1177/0004867417743343. Epub 2017 Dec 19.
114. Omori W, Itagaki K, Kajitani N, Abe H, Okada-Tsuchioka M, Okamoto Y, et al. Shared preventive factors associated with relapse after a response to electroconvulsive therapy in four major psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Aug;73(8):494-500. DOI: 10.1111/pcn.12859. Epub 2019 Jun 1.
115. McCall WV, Lisanby SH, Rosenquist PB, Dooley M, Husain MM, Knapp RG, et al. Effects of continuation electroconvulsive therapy on quality of life in elderly depressed patients: A randomized clinical trial. *J Psychiatr Res*. 2018 Feb;97:65-9. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.11.001. Epub 2017 Nov 16.
116. Kellner CH, Husain MM, Knapp RG, McCall WV, Petrides G, Rudorfer MV, et al. A novel strategy for continuation ECT in geriatric depression: phase 2 of the PRIDE study. *Am J Psychiatry*. 2016 Nov 1;173(11):1110-8. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16010118. Epub 2016 Jul 15.
117. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*. 2018 Aug 20;23(8):2087. DOI: 10.3390/molecules23082087

118. Ali SA, Mathur N, Malhotra AK, Braga RJ. Electroconvulsive therapy and schizophrenia: A systematic review. *Mol Neuropsychiatry*. 2019 May;5(2):75-83. DOI: 10.1159/000497376. Epub 2019 Apr 2.
119. Sinclair DJM, Zhao S, Qi F, Nyakyoma K, Kwong JSW, Adams CE. Electroconvulsive therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2019 Jun 18;45(4):730-2. DOI: 10.1093/schbul/sbz037. Epub 2019 May 31.
120. Li Q, Liu S, Guo M, Yang CX, Xu Y. The principles of electroconvulsive therapy based on correlations of schizophrenia and epilepsy: A view from brain networks. *Front Neurol*. 2019 Jun 27;10:688. DOI: 10.3389/fneur.2019.00688
121. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2016 Mar;171(1-3):215-24. DOI: 10.1016/j.schres.2016.01.024. Epub 2016 Jan 27.
122. Wang W, Pu C, Jiang J, Cao X, Wang J, Zhao M, et al. Efficacy and safety of treating patients with refractory schizophrenia with antipsychotic medication and adjunctive electroconvulsive therapy: A systematic review and meta-analysis. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015 Aug 25;27(4):206-19. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.215093
123. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000076. DOI: 10.1002/14651858.CD000076.pub2
124. Phutane VH, Thirthalli J, Kesavan M, Kumar NC, Gangadhar BN. Why do we prescribe ECT to schizophrenia patients? *Indian J Psychiatry*. 2011 Apr;53(2):149-51. DOI: 10.4103/0019-5545.82544
125. Zheng W, Cao XL, Ungvari GS, Xiang YQ, Guo T, Liu ZR, et al. Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016 Jun 10;11(6):e0156510. DOI: 10.1371/journal.pone.0156510
126. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: A prospective, randomized study. *Am J Psychiatry*. 2015

- Jan 1;172(1):52-8. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13060787. Epub 2014 Oct 31.
127. Chan CYW, Abidin E, Seow E, Subramaniam M, Liu J, Peh CX, et al. Clinical effectiveness and speed of response of electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Jul;73(7):416-22. DOI: 10.1111/pcn.12855. Epub 2019 Jun 1.
 128. Lin HT, Liu SK, Hsieh MH, Chien YL, Chen IM, Liao SC, et al. Impacts of electroconvulsive therapy on 1-year outcomes in patients with schizophrenia: A controlled, population-based mirror-image study. *Schizophr Bull*. 2018 Jun 6;44(4):798-806. DOI: 10.1093/schbul/sbx136. Epub 2017 Sep 23.
 129. Iancu I, Pick N, Seener-Lorsh O, Dannon P. Patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who receive multiple electroconvulsive therapy sessions: Characteristics, indications, and results. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Mar 27;11:853-62. DOI: 10.2147/NDT.S78919
 130. Krepela J, Hosak L, Pachlova B, Hrdlicka M. Maintenance electroconvulsive therapy in schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2019 Mar;31(1):62-8. DOI: 10.24869/psyd.2019.62
 131. Narang P, Glowacki A, Lippmann S. Electroconvulsive therapy intervention for parkinson's disease. *Innov Clin Neurosci*. 2015 Sep-Oct;12(9-10):25-8.
 132. Takamiya A, Seki M, Kudo S, Yoshizaki T, Nakahara J, Mimura M, et al. Electroconvulsive therapy for parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2021 Jan;36(1):50-8. DOI: 10.1002/mds.28335. Epub 2020 Oct 14.
 133. Popeo D, Kellner CH. ECT for parkinson's disease. *Med Hypotheses*. 2009 Oct;73(4):468-9. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.06.053. Epub 2009 Aug 5.
 134. Schönfeldt-Lecuona C, Kuhlwilm L, Cronemeyer M, Neu P, Connemann BJ, Gahr M, et al. Treatment of the neuroleptic malignant syndrome in international therapy guidelines: A comparative analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2020 Mar;53(2):51-9. DOI: 10.1055/a-1046-1044. Epub 2019 Dec 9.
 135. Verdura Vizcaíno EJ, Ballesteros Sanz D, Sanz-Fuentenebro J. Electroconvulsive therapy as treatment for malignant neuroleptic

- syndrome. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2011 Jul;4(3):169-76. DOI: 10.1016/j.rpsm.2011.04.005
136. Swierkosz-Lenart K, Mall JF, von Gunten A. Interventional psychiatry in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia: A qualitative review. *Swiss Med Wkly.* 2019 Oct 27;149:w20140. DOI: 10.4414/smw.2019.20140
137. Burgut FT, Kellner CH. Electroconvulsive therapy (ECT) for dementia with Lewy bodies. *Med Hypotheses.* 2010 Aug;75(2):139-40. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.05.001. Epub 2010 Jun 9.
138. Rodríguez-Sosa JT, Suárez-Lovelle A, Navarrete-Betancort E, González-Hernández A. Electroconvulsive therapy in dementia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2013 May-Jun;41(3):204-7.
139. San-Juan D, Dávila-Rodríguez DO, Jiménez CR, González MS, Carranza SM, Hernández Mendoza JR, et al. Neuromodulation techniques for status epilepticus: A review. *Brain Stimul.* 2019 Jul 1;12(4):835-44. DOI: 10.1016/j.brs.2019.04.005. Epub 2019 Apr 21.
140. Lambrecq V, Villéga F, Marchal C, Michel V, Guehl D, Rotge JY, et al. Refractory status epilepticus: Electroconvulsive therapy as a possible therapeutic strategy. *Seizure.* 2012 Nov 1;21(9):661-4. DOI: 10.1016/j.seizure.2012.07.010. Epub 2012 Aug 9.
141. Pinchotti DM, Abbott C, Quinn DK. Targeted electroconvulsive therapy for super refractory status epilepticus: A case report and literature review. *Psychosomatics.* 2018 May-Jun;59(3):302-5. DOI: 10.1016/j.psym.2017.10.004. Epub 2017 Oct 16.
142. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Electroconvulsive therapy for refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure.* 2016 Feb 1;35:23-32. DOI: 10.1016/j.seizure.2015.12.015. Epub 2016 Jan 4.
143. Dos Santos-Ribeiro S, de Salles Andrade JB, Quintas JN, Baptista KB, Moreira-de-Oliveira ME, Yücel M, et al. A systematic review of the utility of electroconvulsive therapy in broadly defined obsessive-compulsive-related disorders. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2018 Oct 18;20(5):18r02342. DOI: 10.4088/PCC.18r02342
144. Fontenelle LF, Coutinho ES, Lins-Martins NM, Fitzgerald PB, Fujiwara H, Yücel M. Electroconvulsive therapy for obsessive-compulsive disorder: A

- systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2015 Jul;76(7):949-57. DOI: 10.4088/JCP.14r09129
145. DeJong H, Bunton P, Hare DJ. A systematic review of interventions used to treat catatonic symptoms in people with autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2014 Sep;44(9):2127-36. DOI: 10.1007/s10803-014-2085-y. Epub 2014 Mar 19.
146. Warriach ZI, Shamim SA, Saeed A, Kashif S, Malik BH. Association of the thrombo-embolic phenomenon with electroconvulsive therapy treatment in schizophrenia with catatonia patient. *Cureus*. 2019 Sep 14;11(9):e5656. DOI: 10.7759/cureus.5656
147. Stip E, Blain-Juste ME, Farmer O, Fournier-Gosselin MP, Lespérance P. Catatonia with schizophrenia: From ECT to rTMS. *Encephale*. 2018 Apr;44(2):183-7. DOI: 10.1016/j.encep.2017.09.008. Epub 2017 Dec 11.