

## Ειδικό άρθρο Special article

# Ηλεκτροσπασμοθεραπεία: 80 χρόνια εφαρμογής στην ψυχιατρική θεραπευτική

Σ.Χ. Καλιώρα, Ι.Μ. Ζέρβας, Γ.Ν. Παπαδημητρίου

*Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα*

Ψυχιατρική 2018, 29:291–302

**Η**λεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ) αποτελεί την παλαιότερη –και τη μόνη– από τις πρώτες βιολογικές θεραπείες που παραμένει σε χρήση στην ψυχιατρική. Με αφορμή τη συμπλήρωση 80 ετών από την ανακάλυψή της επιχειρείται η παρουσίαση της σύγχρονης εφαρμογής της. Πρόκειται για ασφαλή μέθοδο, υψηλής αποτελεσματικότητας, η οποία εφαρμόζεται στις μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές όπως οι συναισθηματικές διαταραχές και η σχιζοφρένεια όταν υπάρχει οξεία επιδείνωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων ή αν προεξάρχουν κατατονικά συμπτώματα. Η ΗΣΘ έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα στη νόσο Parkinson, στο οξύ συγγυτικό παραλήρημα, στο κακόηθες νευροληπτικό σύνδρομο, στον αυτισμό και στην κατάθλιψη και διέγερση ασθενών με άνοια. Απόλυτες αντενδείξεις για τη χρήση της δεν υπάρχουν. Ωστόσο, θεωρείται υψηλού ρίσκου θεραπεία σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκράνια πίεση, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, πρόσφατο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή εγκεφαλική αιμορραγία, αγγειακό ανεύρυσμα, αποκόλληση αμφιβληστροειδούς και φαιοχρωμοκύτωμα. Οι νεότερες γενετικές και νευροαπεικονιστικές τεχνικές έχουν συμβάλει στην περαιτέρω διερεύνηση του μηχανισμού δράσης της, ο οποίος ωστόσο παραμένει αδιευκρίνιστος. Η εξέλιξη της μεθόδου μέσω σειράς τεχνικών βελτιώσεων έχει περιορίσει σημαντικά τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι, η τροποποιημένη ΗΣΘ θεωρείται αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία ακόμη και σε ειδικούς πληθυσμούς, όπως οι γηριατρικοί ασθενείς, οι έφηβοι και οι εγκυμονούσες ασθενείς. Το ποσοστό θνησιμότητας είναι πολύ χαμηλό, συγκρίσιμο με εκείνο των ήσσονος βαρύτητας ιατρικών πράξεων όπου απαιτείται αναισθησία. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι κεφαλαλγία, ναυτία, μυαλγίες και το μετακριτικό οξύ συγγυτικό παραλήρημα, ενώ οι σοβαρότερες προέρχονται από το καρδιαγγειακό σύστημα. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, ιδίως

στη διαταραχή της μνημονικής λειτουργίας αν και παροδική, εστίασε ο σκεπτικισμός ενάντια στη θεραπεία. Οι μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές αποτελούν χρόνιες, υποτροπιάζουσες διαταραχές. Τα ποσοστά υποτροπής μετά από την επιτυχημένη εφαρμογή ΗΣΘ είναι ιδιαίτερα υψηλά αν δεν ακολουθήσει κάποια θεραπευτική παρέμβαση. Η φαρμακοθεραπεία ή η συνεχιζόμενη ΗΣΘ μειώνουν εξίσου τα ποσοστά υποτροπής στο 40%. Η συνεχιζόμενη ΗΣΘ ή η ΗΣΘ συντήρησης σε συγχωρήγηση με φαρμακοθεραπεία συμβάλλει ουσιαστικά στην αποτροπή υποτροπής του παρόντος ή στην επανεμφάνιση νέου επεισοδίου. Η σταδιακή διακοπή των συνεδριών στην οξεία αντιμετώπιση ενός επεισοδίου και η εξατομικευμένη συνεχιζόμενη ΗΣΘ και ΗΣΘ συντήρησης σύμφωνα με τις ανάγκες του ασθενούς αποτελούν τη βέλτιστη ιατρική πρακτική. Συμπερασματικά, παρά την εντυπωσιακή πρόοδο στη φαρμακοθεραπεία και στις βιολογικές μη φαρμακευτικές θεραπείες, η ΗΣΘ παραμένει μια πολύτιμη, αναντικατάστατη θεραπεία για τις σοβαρές, ανθεκτικές στη θεραπεία, μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές.

**Λέξεις ευρητήριο:** Ηλεκτροσπασμοθεραπεία, μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές, ενδείξεις, αποτελεσματικότητα.

## Εισαγωγή

Η ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ, σπασμοθεραπεία ή «ηλεκτροσόκ») (electroconvulsive therapy, convulsive therapy ECT) αποτελεί την παλαιότερη –και τη μόνη– από τις πρώτες βιολογικές θεραπείες της ψυχιατρικής που εφαρμόζεται ως σήμερα. Πρόκειται για τη θεραπεία μείζονων ψυχιατρικών διαταραχών μέσω της πρόκλησης ελεγχόμενης γενικευμένης τονικοκλονικής επιληπτικής κρίσης, η οποία προκαλείται με τη χορήγηση μικρής ποσότητας ηλεκτρικού ρεύματος. Με αφορμή τη συμπλήρωση των 80 ετών εφαρμογής της ΗΣΘ στην ψυχιατρική θεραπευτική επιχειρείται η παρουσίαση της σύγχρονης εφαρμογής της.

## Ιστορική αναδρομή

Ο Ούγγρος Ladislas Joseph Meduna (1896–1964) το 1934 εισήγαγε τη σπασμοθεραπεία στην ψυχιατρική χορηγώντας καμφορά ενδομυϊκά σε ασθενείς με πρώιμη άνοια, προκαλώντας έτσι επιληπτικές κρίσεις με θεαματική βελτίωση των συμπτωμάτων.<sup>1</sup> Η καμφορά αντικαταστάθηκε από την πεντυλεντετραζόλη (pentylentetrazol) [καρδιαζόλη ή μετραζόλη (cardiazol ή metrazol)] που επέτρεπε την άμεση έναρξη και τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, η μετραζόλη προκαλούσε αίσθημα αγωνιώδους φόβου στους ασθενείς.<sup>2</sup> Το 1938, οι Ιταλοί Ugo Cerletti (1877–1963) και Lucio Bini (1908–1964) αντικατέστησαν τη μετραζόλη με ηλεκτρικό ρεύμα

και έτσι η ΗΣΘ προέκυψε ως αποτέλεσμα της απόπειρας βελτίωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών της σπασμοθεραπείας με φαρμακευτικές ουσίες.<sup>3</sup> Η ψυχιατρική κοινότητα την υποδέχτηκε με ανακούφιση και ενθουσιασμό, γιατί η θεραπεία έγινε καλοηθέστερη και ως εκ τούτου καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς. Αρχικά, χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία της σχιζοφρένειας («πρώιμη άνοια») σύντομα όμως η χρήση της επεκτάθηκε και σε άλλες διαταραχές, κυρίως τις συναισθηματικές.<sup>4</sup>

Η μέθοδος εφαρμοζόταν χωρίς αναισθησία («μη τροποποιημένη» ΗΣΘ, unmodified ECT) και αργότερα το 1952 αντικαταστάθηκε από την «τροποποιημένη» ΗΣΘ (modified ECT) (χορήγηση μυοχάλασης υπό γενική αναισθησία) προς αποφυγή καταγμάτων και κακώσεων της στοματικής κοιλότητας.<sup>5</sup> Η ανακάλυψη των πρώτων ψυχιατρικών φαρμάκων στη δεκαετία του '50 είχε ως αποτέλεσμα να υποχωρήσει σημαντικά η χρήση της. Όμως, οι ανθεκτικές στη φαρμακοθεραπεία περιπτώσεις ασθενών επανέφεραν την ΗΣΘ στο προσκήνιο και σταδιακά στη δεκαετία του '60 και '70 η θεραπεία ξαναβρήκε τη θέση της στην ψυχιατρική θεραπευτική.

Ταυτόχρονα, στο Ηνωμένο Βασίλειο και στις ΗΠΑ αναπτύχθηκε το αντιψυχιατρικό κίνημα (anti-psychiatry movement).<sup>6</sup> Το αντιψυχιατρικό κίνημα και αργότερα η εκκλησία της Σαϊέντολογίας (Church of Scientology) αντιμετώπισαν την ΗΣΘ ως μια βάρβαρη μέθοδο επιβολής εξουσίας και ελέγχου που προκαλεί μη αναστρέψιμες βλάβες στη μνήμη,

στρέφοντας την κοινή γνώμη εναντίον της θεραπείας. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να περιοριστεί εκ νέου η χρήση της ΗΣΘ μόνο που αυτή τη φορά όχι ως παρωχημένη αλλά ως επικίνδυνη και εκδικητική θεραπεία.

Μια μικρή ομάδα ψυχιάτρων, με κύριους εκπροσώπους τον Max Fink, τον John Weiner, τον Tom Bolwig και άλλους, υπερασπίστηκε τη θεραπεία και κατέβαλε προσπάθεια να οργανώσει την απάντηση της επιστημονικής κοινότητας. Τούτο οδήγησε στη δημιουργία κατευθυντήριων γραμμών για τη χρήση της ΗΣΘ (1978 APA Task Force Report, 1980 British Report, 1990, 2000 APA Task Force reports), καθώς και στην ίδρυση του διεθνούς οργανισμού Association of Convulsive Therapy με έδρα τις ΗΠΑ (1976). Πολύ αργότερα, το 2006, δημιουργήθηκε στην Ευρώπη το European Forum for ECT (EFFECT) που είχε ως στόχο να εκπαιδεύσει την ψυχιατρική κοινότητα στην ΗΣΘ και να μειώσει το στίγμα για τη θεραπεία.

Παράλληλα, υπό την πίεση του αντιψυχιατρικού κινήματος, η έρευνα στράφηκε στη βελτίωση του προφίλ ασφαλείας της θεραπείας. Οι τεχνικές βελτίωσης αφορούσαν στην τοποθέτηση των ηλεκτροδίων χορήγησης του ρεύματος και στις μεθόδους προσδιορισμού της απαιτούμενης έντασής του.

Σήμερα, υπολογίζεται ότι περίπου ένα εκατομμύριο άνθρωποι υποβάλλονται σε ΗΣΘ ετησίως.<sup>7</sup> Η χρήση κυμαίνεται από 0,11–5,1 ΗΣΘ/10.000 κατοίκους. Ο μέσος όρος συνεδριών είναι 8 ανά ασθενή.<sup>8</sup> Παρότι η τροποποιημένη ΗΣΘ είναι ο κανόνας, ακόμη σήμερα χρησιμοποιείται η μη τροποποιημένη ΗΣΘ (Ασία, Αφρική, Λατινική Αμερική, Ρωσία, Τουρκία).<sup>8</sup> Η πλειονότητα των ασθενών στις δυτικές χώρες είναι ηλικιωμένες γυναίκες με συναισθηματική διαταραχή, ενώ αντίθετα στις χώρες της Ασίας νεαροί άρρενες ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια.<sup>8–12</sup> Επίσης, η ΗΣΘ χορηγείται συχνότερα σε λευκούς ασθενείς παρά σε Αφροαμερικανούς ή Λατινοαμερικανούς σε χώρες όπως οι ΗΠΑ και το ΗΒ παρότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι παρόμοια.<sup>13,14</sup> Η εφαρμογή της μεθόδου στην Ελλάδα έχει καταγραφεί για πρώτη φορά το 2009. Η χρήση της υπολογίζεται περίπου σε 1.25/100.000 κατοίκους και η κύρια διάγνωση ήταν σχιζοφρένεια

(41,3%), το 45,25% ήταν άρρενες και μόνο 11,02% ήταν γηριατρικοί ασθενείς.<sup>15</sup>

## Ενδείξεις

Η ΗΣΘ θεωρείται κατά κανόνα θεραπεία β' εκλογής όταν υπάρχει: (α) ανθεκτικότητα στη φαρμακοθεραπεία (διασφαλίζοντας την καταλληλότητα του φαρμάκου, την επάρκεια της δόσης και του χρόνου χορήγησης, και τη συμμόρφωση του ασθενούς), (β) όταν η φαρμακοθεραπεία προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες δεν αναμένονται από την ΗΣΘ και (γ) αν παρά τη φαρμακοθεραπεία η κλινική κατάσταση επιδεινώνεται ώστε να απαιτείται άμεση παρέμβαση.<sup>16</sup>

Ωστόσο, μπορεί να αποτελέσει θεραπεία α' εκλογής όταν απαιτείται άμεση αποτελεσματική ανταπόκριση όπως συμβαίνει στη σοβαρού βαθμού αυτοκτονικότητα, στη βαριά οξεία εμφανιζόμενη ψύχωση, στην κατατονική συμπτωματολογία (ανεξαρτήτως αιτιολογίας) και στην αιτία από παρατεταμένη άρνηση λήψης τροφής και υγρών. Επίσης, όταν ο κίνδυνος των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη φαρμακοθεραπεία είναι σοβαρός, όταν υπάρχει προηγούμενο ιστορικό θετικής ανταπόκρισης στην ΗΣΘ, ή τέλος αν αποτελεί προτίμηση του ασθενούς.<sup>16</sup>

Ως θεραπεία β' εκλογής ενός ανθεκτικού επεισοδίου στην κλινική πράξη συχνά προτείνεται καθυστερημένα στον ασθενή ως λύση «απελπισίας» ή «έσχατη» λύση, καθώς δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για τον χρόνο παραπομπής του ασθενούς. Η πρακτική αυτή ενδέχεται να αυξάνει την ανθεκτικότητα του επεισοδίου, καθώς η διάρκεια του αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα ανταπόκρισης στην όποια θεραπεία.<sup>17</sup>

Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Εταιρείας (2001), η ΗΣΘ έχει ένδειξη στη θεραπεία της κατάθλιψης (μονοπολικής ή διπολικής, με ή χωρίς ψυχωσικά στοιχεία, σε πρώτο επεισόδιο ή σε υποτροπιάζουσα κατάθλιψη), στη μανία και σε μικτό επεισόδιο διπολικής διαταραχής.<sup>17</sup> Επίσης, στη θεραπεία της σχιζοφρένειας (με κατατονικά στοιχεία, οξείας ή πρόσφατης έναρξης) και στις συναφείς (σχιζοφρενικόμορφη και σχιζοσυναισθηματική) διαταραχές.<sup>18,19</sup>

Η μέθοδος θεωρείται αποτελεσματική στην κατατονία οποιασδήποτε αιτιολογίας (σχιζοφρένεια, κακήθες νευροληπτικό σύνδρομο, οφειλόμενη σε γενική ιατρική κατάσταση/σωματική νόσο) και στο ντελίριο είτε αυτό οφείλεται σε σωματική νόσο είτε σε τοξίκωση από φαρμακευτικές ή μη ουσίες.<sup>19</sup> Τελευταία, η ΗΣΘ έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε επιλεγμένα περιστατικά αυτισμού για την αντιμετώπιση των αυτοτραυματισμών, θεωρώντας την αυτοτραυματική συμπεριφορά των ασθενών αυτών ως εκδήλωση διεγερμένης κατατονίας.<sup>20</sup>

Η χρήση της ΗΣΘ σε ασθενείς με κατάθλιψη και ν. Parkinson ή Parkinson plus σύνδρομο έχει ως αποτέλεσμα-πέραν από την αντιμετώπιση της κατάθλιψης- τη σημαντική βελτίωση των κύριων κινητικών συμπτωμάτων της νευρολογικής νόσου.<sup>21,22</sup> Η ΗΣΘ έχει εφαρμοστεί, επίσης, με καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση ανθεκτικών μορφών status epilepticus.<sup>23,24</sup>

Θεωρείται αναποτελεσματική στην άνοια, αποτελεσματική όμως στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης και της διέγερσης που συχνά απαντώνται στους ασθενείς αυτούς χωρίς να επιδεινώνει την πορεία της έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών τους.<sup>25</sup> Ωστόσο, θεωρείται αποτελεσματική στην «ψευδο-άνοια» (pseudodementia) της κατάθλιψης.<sup>26,27</sup>

### **Νευροβιολογία-Μηχανισμός δράσης**

Η έρευνα στη νευροβιολογία της ΗΣΘ έχει προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για τις μεταβολές που επιφέρει στον εγκέφαλο, όμως, καμία από τις διάφορες θεωρίες για τον μηχανισμό δράσης της δεν έχει αποδειχθεί επαρκής να ερμηνεύσει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου.

Οι επικρατέστερες είναι:

#### **Θεωρία των νευροδιαβιβαστών**

Σύμφωνα με αυτήν, η ΗΣΘ εμφανίζει μηχανισμό ανάλογο των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων δρώντας τροποποιητικά («κανονιστικά») στα νευροδιαβιβαστικά συστήματα είτε αυξάνοντας τη διαθεσιμότητα των μονοαμινών είτε τροποποιώντας την ευαισθητοποίηση και τον αριθμό των υποδοχέων.<sup>28</sup>

#### **Νευροενδοκρινική θεωρία**

Προτείνει ότι η ΗΣΘ προκαλεί αύξηση των υποθαλαμικών και υποφυσιακών ορμονών η οποία συνδέεται με το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα. Αυξάνει την προλακτίνη, τη θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH), τη φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) και τις ενδορφίνες.<sup>29-37</sup> Ωστόσο, δεν είναι γνωστό ποια ή ποιες ορμόνες συμβάλλουν στο αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα. Έχει, επίσης, προταθεί η θεωρία ενός αμιγώς αντικαταθλιπτικού νευροπεπτιδίου το οποίο απελευθερώνεται από τον υποθάλαμο κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης που έχει αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα.<sup>37</sup>

Τη νευροενδοκρινική θεωρία ενισχύει η δυσλειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων στη μείζονα κατάθλιψη με μελαγχολικά στοιχεία, η οποία ανταποκρίνεται θεαματικά στην ΗΣΘ.

#### **Θεωρία της αντιεπιληπτικής δράσης**

Η ΗΣΘ, παρότι προκαλεί επιληπτική κρίση, θεωρείται ότι διαθέτει αντιεπιληπτική δράση. Σ' αυτό συνηγορεί το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια μιας σειράς συνεδριών αυξάνεται προοδευτικά ο επιληπτικός ουδός (threshold), ενώ μειώνεται η διάρκεια της επιληπτικής κρίσης. Το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα σχετίζεται με την αντιεπιληπτική της δράση, πιθανόν μέσω του συστήματος του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (γ-aminobutyric acid, GABA).<sup>38,39</sup> Η θεωρία ενισχύεται από την επιτυχή εφαρμογή της θεραπείας στην αντιμετώπιση του ανθιστάμενου status epilepticus.<sup>40,41</sup>

#### **Θεωρία της νευροτροφικής δράσης**

Η νευροτροφική θεωρία της κατάθλιψης προτείνει ότι η νόσος σχετίζεται με τη μείωση του BDNF (brain-derived neurotrophic factor) συνεπεία στρες στο μεταίχμιακό σύστημα.<sup>42</sup> Αντίστοιχα, θεωρήθηκε ότι το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα της ΗΣΘ οφείλεται στη νευροτροφική της δράση η οποία υποστηρίζεται από τη δημιουργία νέων νευρώνων και νέων συναπτικών συνδέσεων στον ιππόκαμπο (οδοντωτή έλικα), καθώς και από την αύξηση νευροτροφικών παραγόντων (BDNF, αυξητικός παράγοντας του αγγειακού ενδοθηλίου και αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών) μεταγραφικών παρα-

γόντων (c-fos) και παραγόντων της οδού μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος (κυκλοοξυγενάση 2) μετά την ΗΣΘ (ECS, ECT) σε προκλινικές και κλινικές μελέτες.<sup>43-46</sup>

Στη διερεύνηση των πιθανών μηχανισμών δράσης συμβάλλουν επίσης η γενετική και οι σύγχρονες νευροαπεικονιστικές τεχνικές. Οι γενετικές μελέτες προτείνουν ότι η ΗΣΘ (ECS ή ECT) τροποποιεί την έκφραση διαφόρων γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες, δομικές πρωτεΐνες και νευροπεπτίδια.<sup>47-50</sup>

Σύμφωνα με τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα, η περιοχική εγκεφαλική αιματική ροή, και η κατανάλωση οξυγόνου και γλυκόζης αυξάνουν στη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης με μεγαλύτερη αύξηση ομόπλευρα στη δεξιά μονόπλευρη ΗΣΘ. Η αύξηση στην κατανάλωση της γλυκόζης αντιστρέφεται σε λεπτά ώς ώρες μετά την επιληπτική κρίση. Επίσης, διάφορα νευρωνικά δίκτυα που μετέχουν στη ρύθμιση της «συναισθηματικής συμπεριφοράς» (emotional behavior) έχουν εμπλακεί στην παθοφυσιολογία της κατάθλιψης όπου διαπιστώθηκε παθολογική υπερ-συνδεσιμότητα μεταξύ φλοιικών και φλοιομεταιχμιακών κυκλωμάτων. Η αποτελεσματικότητα της ΗΣΘ φαίνεται ότι συσχετίζεται με την ολοκλήρωση των νευρωνικών αυτών δικτύων.<sup>51,52</sup>

### Αντενδείξεις

Απόλυτες αντενδείξεις δεν υπάρχουν. Όμως, σε κάποιες ιατρικές καταστάσεις η ΗΣΘ θεωρείται θεραπεία υψηλού κινδύνου.<sup>53</sup>

Χωροκατακτητικές εγκεφαλικές βλάβες

- Αυξημένη ενδοκράνια πίεση
- Πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (<3 μήνες)
- Πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Αγγειακό ανεύρυσμα
- Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς
- Φαιοχρωμοκύττωμα.

Στις περιπτώσεις ασθενών υψηλού κινδύνου λαμβάνεται υπόψη, πέραν της βαρύτητας της σωματικής νόσου, η ψυχιατρική διάγνωση, η σοβαρότητα και η διάρκεια των ψυχιατρικών συμπτωμάτων, καθώς και το αν οι καταστάσεις αυτές απειλούν τη ζωή

του ασθενούς. Επίσης, αξιολογείται η δυνατότητα σταθεροποίησης, κατά το δυνατόν, του ασθενούς πριν την ΗΣΘ και η αντιμετώπιση τυχόν επιπλοκών στη διάρκεια ή και μετά από αυτήν.

### Εφαρμογή της ΗΣΘ σε ειδικούς πληθυσμούς

#### Γηριατρικοί ασθενείς

Η ΗΣΘ χρησιμοποιείται συχνότερα στους γηριατρικούς ασθενείς από ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Θεωρείται ασφαλής, αποτελεσματική και με ταχύτερη ανταπόκριση στην κατάθλιψη όπου φαίνεται να υπερτερεί στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς, με ποσοστά απάντησης κυμαινόμενα από 60-80%.<sup>54,55</sup> Η πολυκεντρική έρευνα (PRIDE) (2009-2014, ΗΠΑ) μελέτησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ΗΣΘ (δεξιά μονόπλευρη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων) σε 240 ασθενείς και κατέληξε ότι 70% απάντησαν και 61,7% παρουσίασαν πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων.<sup>56</sup> Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η ΗΣΘ εφαρμόζεται σε ηλικιωμένους χωρίς να υπάρχει ανώτερο όριο ηλικίας για την ασφαλή εφαρμογή της.

#### Κατά την κύηση

Η μέθοδος θεωρείται θεραπεία χαμηλού κινδύνου τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο και υψηλής αποτελεσματικότητας και στα τρία τρίμηνα της κύησης. Οι ενδείξεις για την εφαρμογή της είναι οι ίδιες όπως στον γενικό πληθυσμό. Ως συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται οι πρόωρες συσπάσεις οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωρο τοκετό, ιδίως στο 2ο και 3ο τρίμηνο.<sup>57</sup> Στο 1ο τρίμηνο πιο συχνά εμφανίζεται κολπική αιμορραγία η οποία συνηθέστερα σταματά αυτόματα και δεν απαιτείται παρέμβαση. Το ποσοστό των αποβολών κυμαίνεται από 0,3 ως 7% των εγκύων που δεν διαφέρει από το ποσοστό αποβολών στον γενικό πληθυσμό, και δεν έχει ευθέως συσχετιστεί με την ΗΣΘ. Οι επιπλοκές στο έμβρυο ανέρχονται σε 7,5% και ελάχιστες εξ αυτών αποδίδονται στη θεραπεία. Οι κυριότερες αφορούν στην καρδιακή λειτουργία-κυρίως στον καρδιακό ρυθμό. Οι Ward et al (2018) προτείνουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση της ΗΣΘ στην κύηση.<sup>58</sup>

## Σε παιδιά και εφήβους

Οι περισσότερες μελέτες αφορούν σε αναφορές περιπτώσεων (case reports) και σειρές περιπτώσεων (case series).<sup>59,60</sup> Παρόλ' αυτά, η Αμερικανική Ακαδημία Ψυχιατρικής Παιδιών και Εφήβων [The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)] λαμβάνοντας υπόψη τα ερευνητικά δεδομένα και την κλινική εμπειρία κατέληξε να προτείνει τη χρήση της ΗΣΘ σε εφήβους, ενώ για τα παιδιά τα δεδομένα δεν είναι αρκετά ώστε να προτείνεται η εφαρμογή της.<sup>61</sup> Όπως και στους ενήλικους, χρησιμοποιείται στη σοβαρού βαθμού ανθεκτική στη φαρμακοθεραπεία και ψυχοθεραπεία κατάθλιψη, στην αυτοκτονικότητα, στην ανθεκτική ψύχωση και στο ανθεκτικό στη φαρμακοθεραπεία status epilepticus. Η αποτελεσματικότητά της, στους εφήβους με μειζόνες ψυχικές διαταραχές κυμαίνεται από 24–68% για τις ψυχωσικές διαταραχές ως 46–100% για τις διαταραχές της διάθεσης.<sup>62–64</sup> Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παρόμοιες όπως και στους ενήλικους, εκτός από τον κίνδυνο παρατεταμένης (άνω των 180 sec) ή όψιμης (μετά το πέρας της θεραπείας) επιληπτικής κρίσης, που είναι αυξημένος.

Παρόλ' αυτά, η χρήση της ΗΣΘ στους εφήβους είναι πολύ περιορισμένη και κυμαίνεται από 0,2% στις χώρες του Δυτικού κόσμου ως 6% στην Ασία.<sup>65–68</sup> Στους ενδοιασμούς για την εφαρμογή της προστίθεται και ο επιπλέον φόβος για την εν δυνάμει πρόκληση μη αναστρέψιμης βλάβης στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο του εφήβου παρότι μόνο παροδικές αυτοπεριοριζόμενες διαταραχές μνήμης έχουν περιγραφεί.<sup>69,70</sup>

## Αποτελεσματικότητα της μεθόδου

Σε μελέτη για την ταχύτητα απάντησης στην ΗΣΘ του CORE GROUP, σε σύνολο 253 ασθενών, 86% ολοκλήρωσαν τη θεραπεία. Από αυτούς, 79% ανταποκρίθηκε και 75% εμφάνισε ύφεση της συμπτωματολογίας. Στο 34% των ασθενών τα συμπτώματα υφέθηκαν πριν ή κατά τη δεύτερη εβδομάδα (6η συνεδρία) και το 65% πριν ή κατά την τρίτη-τέταρτη εβδομάδα (10η συνεδρία). Οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (54%) είχαν απαντήσει στη θεραπεία μέχρι το τέλος της πρώτης εβδομάδας (3η συνεδρία).<sup>71</sup>

## Θέση τοποθέτησης των ηλεκτροδίων

Οι συνήθεις θέσεις είναι τρεις: Αμφικροταφική [Bilateral (BL)], αμφιμετωπιαία [Bifrontal (BF)] και μονόπλευρη στο δεξιό ημισφαίριο [Right Unilateral (RUL)].

Η αμφικροταφική ήταν η πρώτη που εφαρμόστηκε. Θεωρείται ως η πλέον αποτελεσματική με σημαντική επιβάρυνση, ωστόσο, στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες. Η αμφιμετωπιαία και η δεξιά μονόπλευρη τοποθέτηση χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να μειωθούν οι επιπτώσεις της αμφικροταφικής στις λειτουργίες αυτές. Στη δεξιά μονόπλευρη χρησιμοποιείται ρεύμα υπερβραχέως παλμικού κύματος (ultra-brief pulse (0,2) έξι φορές πάνω από τον επιληπτικό ουδό. Στις αμφοτερόπλευρες χρησιμοποιείται βραχύ παλμικό ρεύμα (0,5–1,0) 1,5 φορά πάνω από τον επιληπτικό ουδό. Η μεταανάλυση των Kolshus et al (2018) έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα για την αμφικροταφική και την ΗΣΘ υψηλής δόσης στη δεξιά μονόπλευρη θέση.<sup>72</sup> Ωστόσο, όπως επισημαίνουν οι Kellner et al (2016) είναι κοινή κλινική πρακτική η αμφοτερόπλευρη εφαρμογή της ΗΣΘ όταν η μονόπλευρη αποδειχτεί αναποτελεσματική.<sup>73,74</sup>

Υπάρχουν περιορισμένες αναφορές (52 άρθρα) στην ΗΣΘ με μονόπλευρη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στο αριστερό ημισφαίριο. Η αποτελεσματικότητά της στην κατάθλιψη και στην ψύχωση είναι συγκρίσιμη των αμφοτερόπλευρων ή της δεξιάς μονόπλευρης.<sup>75</sup>

## Αναισθησία

Χρησιμοποιούνται πέντε αναισθητικά φάρμακα: μεθοξείταλη, προποφόλη, θειοπεντάλη, ετομιδάτη και κεταμίνη.

Από το 2010, η κεταμίνη έχει αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς θεωρείται ότι εμφανίζει αντικαταθλιπτικές ιδιότητες όταν χρησιμοποιηθεί σε υπαναισθητικές δόσεις σε βραδεία ενδοφλέβια έγχυση και η απάντηση στην αγωγή είναι ταχεία. Η συγχρόνηση κεταμίνης και ΗΣΘ δυνητικά θα μπορούσε να ενισχύσει το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα της μεθόδου, ωστόσο οι μελέτες δεν απέδειξαν την υπόθεση.<sup>76</sup>

## Μυοχάλαση

Χρησιμοποιείται για την αποφυγή τραυματισμών. Ο μοναδικός αποπολωτικός παράγοντας νευρομυϊκού αποκλεισμού στην κλινική πράξη είναι η σουκιλυλοχολίνη η οποία αποτελεί το κυρίως χρησιμοποιούμενο μυοχαλαρωτικό στην ΗΣΘ.

Στις περιπτώσεις όπου η χρήση του φαρμάκου αντενδείκνυται (μυϊκή δυστροφία, παρατεταμένη ακινητοποίηση, παράλυση, εκτεταμένα εγκαύματα, κακοήθης υπερθερμία) χρησιμοποιείται εναλλακτικά μη αποπολωτικός παράγοντας νευρομυϊκού αποκλεισμού (ρουκουρόνιο).<sup>77</sup>

## Αριθμός συνεδριών

Ο συνήθης αριθμός συνεδριών είναι 6–12. Στη σχιζοφρένεια, μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερος.<sup>78</sup> Η συχνότητα είναι τρεις φορές ή δύο φορές εβδομαδιαία. Μπορεί να ελαττωθεί σε δύο αν εμφανιστούν σοβαρά νοητικά ελλείμματα στη διάρκεια της θεραπείας.

Ο υπολογισμός του ηλεκτρικού ερεθίσματος γίνεται με τις ακόλουθες μεθόδους:

- Σταθερή υψηλή δόση: Δεν συνιστάται λόγω των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τις νοητικές λειτουργίες.<sup>79</sup>
- Ίση με την ηλικία δόση: Ευρέως χρησιμοποιούμενη κλινικά. Είναι δυνατόν να προκαλεί σε ικανό αριθμό ασθενών νοητική δυσλειτουργία λόγω «υπερδοσολόγησης».<sup>80</sup>
- Ημίσεια της ηλικίας δόση: Ευρέως χρησιμοποιούμενη κλινικά. Η μέθοδος ενδέχεται να υποδοσολογεί κάποιους ασθενείς.<sup>81</sup>
- Με τιτλοποίηση: Συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη στην έρευνα. Στηρίζεται στην εύρεση του επιληπτικού οδού ακολουθώντας προκαθορισμένο πρωτόκολλο χορήγησης μικρής ποσότητας ηλεκτρικού ρεύματος.<sup>82</sup>

## Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ΗΣΘ θεωρείται γενικά ασφαλής. Η θνησιμότητα από την εφαρμογή της ανέρχεται σε ποσοστό 2.1/100.000 σε σχέση με τη γενική αναισθησία (3.4/100.000).<sup>83</sup>

Ος συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται: κεφαλαλγία, ναυτία και μυαλγίες ενώ οι σοβα-

ρότερες αφορούν στο καρδιαγγειακό σύστημα και στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες.<sup>84</sup>

**Κεφαλαλγία:** Εμφανίζεται στο 26–85% των ασθενών κυρίως στο πρώτο 24ωρο και είναι συνήθως ανεκτή και αυτοπεριοριζόμενη.

**Ναυτία:** Προσοχή χρειάζεται στην επιλογή του αναισθητικού παράγοντα. Η προποφόλη είναι μια ασφαλής επιλογή, ενώ η κεταμίνη σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης ναυτίας.

**Μυαλγίες:** Οφείλονται συνήθως στις δεσμιδώσεις από τα αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά και από το κινητικό σκέλος της επιληπτικής κρίσης. Είναι συνήθεστερες στις πρώτες συνεδρίες και στη συνέχεια υποχωρούν.

Συμβάματα από τη στοματική κοιλότητα όπως τραυματισμός της γλώσσας ή των χειλέων ή χαλάρωση οδόντων μπορούν να αποφευχθούν με τη χρήση προστατευτικού στοματικής κοιλότητας (bite block) ή νάρθηκα οδόντων αν υπάρχουν χαλαροί οδόντες.

**Καρδιαγγειακό σύστημα:** Κατά τη χορήγηση του ηλεκτρικού ρεύματος ενεργοποιείται το παρασυμπαθητικό σύστημα και εμφανίζεται βραδυκαρδία, υπόταση και αυξημένη παραγωγή σιάλου. Στο στάδιο αυτό μπορεί να εμφανισθούν ασυστολία και βραδυαρρυθμίες. Η ασυστολία είναι συχνότερη σε νέους χωρίς προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο και ο κίνδυνος εμφάνισής της αυξάνεται κατά τη διαδικασία προσδιορισμού του επιληπτικού ουδού οπότε χορηγούνται επανειλημμένα υποουδικά ερεθίσματα. Την παρασυμπαθητική διέγερση ακολουθεί συμπαθητική διέγερση που εκδηλώνεται με υπέρταση, ταχυκαρδία, αυξημένη καρδιακή παροχή, και αυξημένη ανάγκη του μυοκαρδίου σε οξυγόνο. Η συμπαθητικοτονία περιορίζεται αυτόματα με ένα νέο παρασυμπαθητικό κύμα.

Το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι σπάνια επιπλοκή. Αντιθέτως, η μέθοδος είναι ασφαλής στην κατάθλιψη μετά από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

**Μετακριτική σύγχυση/μετακριτικό οξύ συγχυτικό παραλήρημα (ντελίριο):** Χαρακτηρίζεται από διαταραχές προσανατολισμού, σύγχυση και ενίοτε διέγερση και βίαιη συμπεριφορά και κυμαίνεται σε ποσοστό 8–20%.<sup>85</sup> Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μετακριτικής σύγχυσης θεωρούνται η μεγάλη ηλικία, η

συννόηση με νευρολογική νόσο (v. Parkinson), η λήψη λιθίου, η ανεπαρκής δόση αναισθητικού/μυοχαλαρωτικού, η υψηλή δόση ηλεκτρικού ρεύματος, η αμφικροταφική τοποθέτηση των ηλεκτροδίων, και η αυξημένη συχνότητα συνεδριών.<sup>84</sup> Ο χρόνος που απαιτείται για τον πλήρη προσανατολισμό των ασθενών αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για τη μετέπειτα αναδρομική αμνησία, που παρατηρείται την πρώτη εβδομάδα και στους δύο μήνες μετά τις συνεδρίες.<sup>86</sup> Ποικίλλει από μερικά λεπτά ως μισή ή μία ώρα και είναι μικρότερος στη δεξιά μονόπλευρη σε σχέση με την αμφίπλευρη ΗΣΘ.

*Προδρομική αμνησία:* Πρόκειται για την αδυναμία απόκτησης νέων πληροφοριών και περιλαμβάνει διαταραχή τόσο στην απόκτηση όσο και στην ανάκληση νέας πληροφορίας με την απόκτηση να αποκαθίσταται συντομότερα από την ανάκληση.<sup>87</sup> Συνήθως, η προδρομική αμνησία αποκαθίσταται σε χρονικό διάστημα λίγων εβδομάδων (4–12).

*Αναδρομική αμνησία:* Αναφέρεται στην αυτοβιογραφική μνήμη και τις πληροφορίες που αφορούν στον εαυτό. Ο ασθενής αντιμετωπίζει προβλήματα στη σημασιολογική μνήμη (δεδομένα και πληροφορίες), στη μνήμη επεισοδίων (συγκεκριμένα επεισόδια που έχει βιώσει) και στη διαδικαστική μνήμη (απόκτηση και διατήρηση δεξιοτήτων). Η δεξιά μονόπλευρη θέση με ρεύμα υπερβραχέος παλμικού κύματος πλεονεκτεί ως προς την επιβάρυνση της αναδρομικής μνήμης.

Άλλοι τομείς των ανώτερων νοητικών λειτουργιών που επιδεινώνονται με την ΗΣΘ είναι η ταχύτητα επεξεργασίας των δεδομένων (processing speed), η προσοχή (attention) και η λεκτική ευφράδεια (verbal fluency).<sup>84</sup>

Τα γνωσιακά ελλείμματα είναι παροδικά και συνήθως υποχωρούν πλήρως μετά το πέρας των συνεδριών. Ωστόσο, υπάρχουν αναφορές όπου αυτά μπορεί να επιμείνουν μέχρι 6 μήνες, ενώ η υποκειμενική αίσθηση «απώλειας μνήμης» ενδέχεται να παρατείνεται.<sup>84</sup>

### **Συνεχιζόμενη ΗΣΘ και ΗΣΘ Συντήρησης**

Ο όρος συνεχιζόμενη ΗΣΘ (continuation ECT) χρησιμοποιείται για τη θεραπεία που εφαρμόζεται μέχρι 6 μήνες μετά την επίτευξη ύφεσης προς απο-

τροπή υποτροπής (relapse) του παρόντος επεισοδίου, ενώ πέραν των 6 μηνών η μέθοδος καλείται ΗΣΘ συντήρησης (maintenance ECT) και στοχεύει στην πρόληψη νέου επεισοδίου (recurrence).<sup>16</sup> Η μεγαλύτερη πρόκληση μετά την επιτυχή θεραπεία ενός καταθλιπτικού επεισοδίου είτε με φαρμακοθεραπεία είτε με ΗΣΘ είναι η αποφυγή επανεμφάνισης συμπτωμάτων. Αν μετά το πέρας της ΗΣΘ δεν ακολουθηθεί καμία θεραπεία το ποσοστό υποτροπής ανέρχεται στο 84%.<sup>88</sup> Με τη χορήγηση φαρμακοθεραπείας το ποσοστό αυτό μειώνεται σε 40%, παραμένει ωστόσο ιδιαίτερα υψηλό.<sup>88</sup> Ακόμη όμως και η χορήγηση συνεχιζόμενης ΗΣΘ δεν αποτρέπει τα υψηλά ποσοστά υποτροπής τα οποία ανέρχονται σε 50% μέσα στους 6 πρώτους μήνες.<sup>88</sup>

Το Consortium for Research in ECT group (CORE group) το 2006 μελέτησε τη χρήση της συνεχιζόμενης ΗΣΘ έναντι της φαρμακοθεραπείας (νορτριπυλίνη και λίθιο) μετά από επιτυχή αντιμετώπιση 184 ασθενών που έλαβαν ΗΣΘ. Τα ποσοστά υποτροπής ανέρχονταν περίπου στο 40% και για τις δύο ομάδες ασθενών. Στη μελέτη ακολουθήθηκε ένα σταθερό σχήμα εφαρμογής 10 συνεδριών σε διάστημα 5 μηνών. (4 εβδομάδες, 4/15ήμερο και 2/μήνα).<sup>89</sup> Το 2009, η πολυκεντρική έρευνα PRIDE, στη δεύτερη φάση της, προτείνει συνδυαστική θεραπεία (φαρμακοθεραπεία και συνεχιζόμενη ΗΣΘ) για την αποφυγή υποτροπής της κατάθλιψης. Η συνεχιζόμενη ΗΣΘ εφαρμόστηκε εβδομαδιαία τον πρώτο μήνα και εξατομικευμένα, σύμφωνα με έναν αλγόριθμο (STABLE) που στηριζόταν στην εκτίμηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (HDRS-24).<sup>90</sup> Σήμερα, στην κλινική πράξη ενθαρρύνεται η σταδιακή διακοπή της ΗΣΘ και η εξατομικευμένη συνεχιζόμενη εφαρμογή της.<sup>90–92</sup>

### **Αφιέρωση**

Το παρόν άρθρο αφιερώνεται στον Αναπληρωτή Καθηγητή Ψυχιατρικής του ΕΚΠΑ κ. Ιωάννη Παπακώστα για την καθοριστική συμβολή του στη σύγχρονη εφαρμογή της ΗΣΘ στη χώρα μας και στη διερεύνηση από νευροενδοκρινολογικής πλευράς του μηχανισμού δράσης της μεθόδου, όπως αυτή αποτυπώθηκε από σημαντικό αριθμό εργασιών στην ελληνική και κυρίως στη διεθνή βιβλιογραφία.



# Electroconvulsive therapy: 80 years of use in psychiatry

S.C. Kaliora, I.M. Zervas, G.N. Papadimitriou

1st Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Psychiatriki 2018, 29:291–302

Electroconvulsive therapy (ECT) is the oldest among the early biological treatments introduced in psychiatry, and the only one still in use. In this paper we attempt a brief presentation of ECT usage over the last 80 years, since it was originally introduced. It is a safe, well-tolerated, and highly effective treatment option for major psychiatric disorders, such as mood disorders and schizophrenia, especially when there is an acute exacerbation of psychotic symptoms or if catatonic symptoms are prominent. ECT has also been used successfully for the treatment of Parkinson's disease, delirium, neuroleptic malignant syndrome, autism and agitation and depression in demented patients. There are no absolute contraindications. However, it is considered a high risk procedure for patients with increased intracranial pressure, recent myocardial infarction, recent cerebral hemorrhage or stroke, vascular aneurysm, retinal detachment and pheochromocytoma. Modern genetic and neuroimaging techniques have helped clarify possible mechanisms of action of ECT, but much remains unknown. Improvement of this method through a number of technical advancements has contributed in the reduction of side effects. Thus, modified ECT is currently considered as an effective and safe form of treatment even in vulnerable populations such as the geriatric patients, the adolescents and the pregnant patients. The mortality rate is very low, comparable to that of a minor anesthetic procedure. The most common adverse events are headache, nausea, myalgias and postictal delirium while the most severe are the cardiovascular side effects. Of note, the cognitive side effects especially amnesia, although transient, has been the focus of skepticism against the treatment. Major psychiatric disorders are chronic, recurring disorders. The relapse rate after a successful course of ECT without any intervention is extremely high. Pharmacotherapy or continuation ECT reduces equally the relapse rate up to 40%. Continuation and maintenance ECT, in combination with pharmacotherapy, have been successfully used in preventing relapse and recurrence. Gradual tapering off acute ECT treatments and individualized continuation and maintenance ECT treatments based on the needs of each patient seems the optimum clinical practice. Conclusively, despite impressive new developments in pharmacotherapy and in biological non pharmacological treatments ECT remains a valuable, irreplaceable treatment option for debilitating, resistant major psychiatric disorders.

**Key words:** Electroconvulsive therapy, major psychiatric disorders, indications, efficacy.

## Βιβλιογραφία

1. Gazdag G, Bitter I, Ungvari GS, Baran B, Fink M. László Meduna's pilot studies with camphor inductions of seizures: the first 11 patients. *J ECT* 2009, 25:3–11, doi: 10.1097/YCT.0b013e31819359fc
2. Cooper K, Fink M. The chemical induction of seizures in psychiatric therapy: were flurothyl (indoklon) and pentylenetetrazol (metrazol) abandoned prematurely? *J Clin Psychopharmacol*. 2014, 34:602–607, doi: 10.1097/JCP.000000000000173
3. Cerletti, U, and L. Bini. 1938. Un nuovo metodo di shock-terapia: 'l' elettroshock' (riassunto). Reale Accademia Medica (Comunicazione alla seduta del 28 maggio 1938–XVI della Reale Accademia Medica di Roma), Rome
4. Fink M. *Electroshock: restoring the mind*. New York, Oxford University Press, 1999
5. Holmberg G, Thesleff S. Succinyl-choline-iodide as a muscular relaxant in electroshock therapy. *Am J Psychiatry* 1952, 108:842–846, PMID: 14923897
6. Lebensohn ZM. The history of electroconvulsive therapy in the United States and its place in American psychiatry: a personal memoir. *Compr Psychiatry* 1999, 40:173–181, PMID: 10360611

7. Prudic J, Olfson M, Sackeim HA. Electroconvulsive therapy practices in the community. *Psychol Med* 2001, 31:929–934, PMID: 11459391
8. Leiknes KA, Jarosh-von Schweder L, Høie B. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain Behav* 2012, 2:283–344, doi: 10.1002/brb3.37
9. Reid WH, Keller S, Leatherman M, Mason M. ECT in Texas: 19 months of mandatory reporting. *J Clin Psychiatry* 1998, 59:8–13, PMID: 9491059
10. Glen T, Scott AI. Rates of electroconvulsive therapy use in Edinburgh (1992–1997). *J Affect Disord* 1999, 54:81–85, PMID: 10403150
11. Moksnes KM, Vatnaland T, Eri B, Torvik NH. Electroconvulsive therapy in the Ullevaal region of Oslo 1988–2002. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006, 126:1750–1753, PMID:16794670
12. Chanpattana W, Kramer BA, Kunigiri G, Gangadhar BN, Kitphati R, Andrade C. A survey of the practice of electroconvulsive therapy in Asia. *J ECT* 2010, 26:5–10, doi: 10.1097/YCT.0b013e3181a74368
13. Williams J, Chiu L, Livingston R A. Electroconvulsive Therapy (ECT) and Race: A Report of ECT Use and Sociodemographic Trends in Texas. *J ECT* 2017, 33:111–116, doi: 10.1097/YCT.0000000000000379
14. Euba R. Electroconvulsive therapy and ethnicity. *J ECT* 2012, 28:24–26, doi: 10.1097/YCT.0b013e318223834e
15. Kaliora SC, Braga RJ, Petrides G, Chatzimanolis J, Papadimitriou GN, Zervas IM. The practice of electroconvulsive therapy in Greece. *J ECT* 2013, 29:219–224, doi: 10.1097/YCT.0b013e31827e0d49
16. American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for treatment, training and privileging (A Task Force Report of The American Psychiatric Association), American Psychiatric Pub, 2001
17. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML, Maixner DF, Mickey BJ. Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry* 2015, 76:1374–1384, doi: 10.4088/JCP.14r09528
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE technology appraisal guidance No. 59: The clinical effectiveness and cost effectiveness of Electroconvulsive Therapy (ECT) for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania. 2003, Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta59>
19. APA's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Edition IV, American Psychiatric Publishing, Washington, DC, 1994
20. Wachtel LE, Shorter E, Fink M. Electroconvulsive therapy for self-injurious behaviour in autism spectrum disorders: recognizing catatonia is key. *Curr Opin Psychiatry* 2018, 31:116–122, doi: 10.1097/YCO.0000000000000393
21. Borisovskaya A, Bryson WC, Buchholz J, Samii A, Borson S. Electroconvulsive therapy for depression in Parkinson's disease: systematic review of evidence and recommendations. *Neurodegener Dis Manag* 2016, 6:161–176, doi: 10.2217/nmt-2016-0002
22. Popeo D, Kellner CH. ECT for Parkinson's disease. *Med Hypotheses* 2009, 73:468–469, doi: 10.1016/j.mehy.2009.06.053
23. Pinchotti DM, Abbott C, Quinn DK. Targeted Electroconvulsive Therapy for Super Refractory Status Epilepticus: A Case Report and Literature Review. *Psychosomatics* 2018, 59:302–305, doi: 10.1016/j.psym.2017.10.004
24. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Electroconvulsive therapy for refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure* 2016, 35:23–32, doi: 10.1016/j.seizure.2015.12.015
25. Van den Berg JF, Kruithof HC, Kok RM, Verwijk E, Spaans HP. Electroconvulsive Therapy for Agitation and Aggression in Dementia: A Systematic Review. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018, 26:419–434, doi: 10.1016/j.jagp.2017.09.023
26. Allen RM. Pseudodementia and ECT. *Biol Psychiatry* 1982, 17:1435–1443, PMID: 7159640
27. Rapinesi C, Serata D, Del Casale A, Kotzalidis GD, Mazarini L, Fensore C. Depressive pseudodementia in the elderly: effectiveness of electroconvulsive therapy. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013, 28:435–438, doi: 10.1002/gps.3877
28. Kellner CH, Greenberg RM, Murrugh JW, Bryson EO, Briggs MC, Pasculli RM. ECT in treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2012, 169(12):1238–1244, doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050648
29. Papakostas Y, Stefanis C, Sinouri A, Trikkas G, Papadimitriou G, Pittoulis S. Increases in prolactin levels following bilateral and unilateral ECT. *Am J Psychiatry* 1984, 141:1623–1624, PMID: 6507669
30. Papakostas Y, Stefanis C, Markianos M, Papadimitriou G. Electrode Placement and Prolactin Response to Electroconvulsive Therapy. *Convuls Ther* 1986, 2:99–107, PMID: 11940852
31. Papakostas Y, Markianos M, Papadimitriou G, Stefanis C. Prolactin response induced by ECT and TRH. *Br J Psychiatry* 1986, 148:721–723, PMID: 3096413
32. Papakostas Y, Markianos M, Papadimitriou G, Stefanis C. Thyrotropin and Prolactin Secretion during ECT: Implications for the Mechanism of ECT Action. *Convuls Ther* 1990, 6:214–220, PMID: 11941070
33. Zervas IM, Papakostas YG, Theodoropoulou MA, Dimitrakopoulos C, Vaidakis N, Daras M. Thyrotropin-releasing hormone administration does not affect seizure threshold during electroconvulsive therapy. *J ECT* 2003, 19:136–138, PMID: 12972982
34. Papakostas Y, Markianos M, Pehlivanidis A, Papadimitriou GN, Zervas IM, Daras M et al. Effects of thyrotropin-releasing hormone administration on the electroconvulsive therapy induced prolactin responses and seizure time. *Biol Psychiatry* 1996, 15, 39:444–447, PMID: 8679790
35. Zervas IM, Pehlivanidis AA, Papakostas YG, Markianos M, Papadimitriou GN, Stefanis CN. Effects of TRH administration on orientation time and recall after ECT. *J ECT* 1998 14(4):236–240, PMID: 9871843

36. Papakostas YG, Markianos M, Pehlivanidis A, Zervas IM, Papadimitriou GN, Stefanis C. Blunted TSH response to TRH and seizure duration in ECT. *Acta Psychiatr Scand* 1999, 99:68–72, PMID: 10066009
37. Fink M, Nemeroff CB. A Neuroendocrine View of ECT. *Convuls Ther* 1989, 5:296–304, PMID: 11941027
38. Swartz CM. *Electroconvulsive and Neuromodulation Therapies*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009
39. Esel E, Kose K, Hacimusalar Y, Ozsoy S, Kula M, Candan Z, Turan T. The effects of electroconvulsive therapy on GABAergic function in major depressive patients. *J ECT* 2008, 24:224–228, doi: 10.1097/YCT.0b013e31815cbaa1
40. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Electroconvulsive therapy for refractory status epilepticus: A systematic review. *Seizure* 2016, 35:23–32, doi: 10.1016/j.seizure.2015.12.015
41. Pinchotti DM, Abbott C, Quinn DK. Targeted Electroconvulsive Therapy for Super Refractory Status Epilepticus: A Case Report and Literature Review. *Psychosomatics* 2018, 59:302–305, doi: 10.1016/j.psych.2017.10.004
42. Polyakova M, Stuke K, Schuemberg K, Mueller K, Schoenknecht P, Schroeter ML. BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. *J Affect Disord* 2015, 174: 432–440, doi: 10.1016/j.jad.2014.11.044
43. Polyakova M, Schroeter ML, Elzinga BM, Holiga S, Schoenknecht P, de Kloet ER. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressive Effect of Electroconvulsive Therapy: Systematic Review and Meta-Analyses of the Preclinical and Clinical Literature. *PLoS One* 2015, 3, 10:e0141564, doi: 10.1371/journal.pone.0141564, eCollection 2015
44. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995, 15:7539–7547, PMID: 7472505
45. Newton SS, Collier EF, Hunsberger J, Adams D, Terwilliger R, Selvanayagam E, Duman RS. Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors. *J Neurosci* 2003, 23:10841–10851, PMID: 14645477
46. Altar CA, Laeng P, Jurata LW, Brockman JA, Lemire A, Bullard J, et al. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. *J Neurosci* 2004, 24:2667–2677
47. Dyrvig M, Christiansen SH, Woldbye DP, Lichota J. Temporal gene expression profile after acute electroconvulsive stimulation in the rat. *Gene* 2014, 539:8–14, doi: 10.1016/j.gene.2014.01.072
48. Kaneko T, Kanazawa T, Nishiguchi M, Kikuyama H, Tsutsumi A, Uenishi H. Microarray Analysis of Human Blood during Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2015, 31:234–237, doi: 10.1097/YCT.0000000000000234
49. de Jong JO, Arts B, Boks MP, Sienaert P, van den Hove DL, Kenis G et al. Epigenetic effects of electroconvulsive seizures. *J ECT* 2014, 30:152–159, doi: 10.1097/YCT.0000000000000141
50. Dyrvig M, Gøtzsche CR, Woldbye DP, Lichota J. Epigenetic regulation of Dnmt3a and Arc gene expression after electroconvulsive stimulation in the rat. *Mol Cell Neurosci* 2015, 67:137–143, doi: 10.1016/j.mcn.2015.06.011
51. Bolwig TG. Neuroimaging and electroconvulsive therapy: a review. *J ECT* 2014, 30:138–142, doi: 10.1097/YCT.0000000000000140
52. Argyelan M, Lencz T, Kaliora S, Sarpal DK, Weissman N, Kingsley PB et al. Subgenual cingulate cortical activity predicts the efficacy of electroconvulsive therapy. *Transl Psychiatry* 2016, 6:e789, doi: 10.1038/tp.2016.54
53. Ζέρβας ΙΜ, Θελερίτης Χ, Παπαδημητρίου ΓΝ. Μη φαρμακολογικές βιολογικές θεραπείες. Στο Γ.Ν. Παπαδημητρίου, Ι.Α. Λιάππας, Ε. Λύκουρας (Συντ.) *Σύγχρονη Ψυχιατρική*. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα, 2013:576–554
54. Taylor WD. Clinical practice depression in the elderly. *N Engl J Med* 2014, 371:1228–1236, doi: 10.1056/NEJMcp1402180
55. Unützer J, Park M. Older adults with severe, treatment-resistant depression. *JAMA* 2012, 308:909–918, doi: 10.1001/2012.jama.10690
56. Kellner CH, Husain M, Knapp RG, McCall WV, Petrides G, Rudorfer MV. Right Unilateral Ultrabrief Pulse ECT in Geriatric Depression: Phase 1 of the PRIDE Study. *Am J Psychiatry* 2016, 173:1101–1109
57. Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, Harboe I, Hoie B. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *Arch Womens Ment Health* 2015, 18:1–39, doi: 10.1007/s00737-013-0389-0
58. Ward HB, Fromson JA, Cooper JJ, De Oliveira G, Almeida M. Recommendations for the use of ECT in pregnancy: literature review and proposed clinical protocol. *Arch Womens Ment Health* 2018, 21:715–722, doi: 10.1007/s00737-018-0851-0
59. Rey J.M, Walter G. Half a century of ECT use in young people. *Am J Psychiatry* 1997, 154:595–602, PMID: 9137112
60. Bloch Y, Levcovitch Y, Bloch AM, Mendlovic S, Ratzoni G. Electroconvulsive therapy in adolescents: similarities to and differences from adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001, 40:1332–1336, doi: 10.1097/00004583-200111000-00014
61. Ghaziuddin N, Kutcher SP, Knapp P, Bernet W, Arnold V, Beitchman J. Practice parameter for use of electroconvulsive therapy with adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004, 43:1521–1539
62. Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1996, 93:137–143, PMID: 8686484
63. 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, 26:259–265, doi: 10.1097/YCT.0b013e3181fb3924
64. Flamarique I, Castro-Fornieles J, Garrido JM, de la SE, Pons A, Bernardo M et al. Electroconvulsive therapy and clozapine in adolescents with schizophrenia spectrum disorders: is it a safe and effective combination? *J Clin Psychopharmacol* 2012, 32:756–766, doi: 10.1097/JCP.0b013e318270e2c7
65. Chanpattana W, Kramer BA, Kunigiri G, Gangadhar BN, Kitphati R, Andrade C. A survey of the practice of electroconvulsive

- therapy in Asia. *J ECT* 2010, 26:5–10, doi: 10.1097/YCT.0b013e3181a74368
66. Schweder LJ, Lydersen S, Wahlund B, Bergsholm P, Linaker OM. Electroconvulsive therapy in Norway: rates of use, clinical characteristics, diagnoses, and attitude. *J ECT* 2011, 27:292–295, doi: 10.1097/YCT.0b013e318208e24b
67. Teh SP, Xiao AJ, Helmes E, Drake DG. Electroconvulsive therapy practice in Western Australia. *J ECT* 2005, 21:145–150, PMID: 16127302
68. Thompson JW, Blaine JD. Use of ECT in the United States in 1975 and 1980. *Am J Psychiatry* 1987, 144:557–562, PMID: 3578563
69. Cohen D, Taieb O, Flament M, Benoit N, Chevret S, Corcos M et al. Absence of cognitive impairment at long-term follow-up in adolescents treated with ECT for severe mood disorder. *Am J Psychiatry* 2000, 157:460–462, doi: 10.1176/appi.ajp.157.3.460
70. Ghaziuddin N, Laughrin D, Giordani B. Cognitive side effects of electroconvulsive therapy in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000, 10:269–276, doi: 10.1089/cap.2000.10.269
71. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:485–491, PMID: 15119910
72. Kolshus E, Jelovac A, McLoughlin DM. Bitemporal v. high-dose right unilateral electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials – CORRIGENDUM. *Psychol Med* 2018, 48:703–704, doi: 10.1017/S0033291717002720
73. Kellner CH, Farber KG. The Role of Bilateral ECT When Right Unilateral ECT Is Inferior. *Am J Psychiatry* 2016, 173:731, doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16020252.
74. Lapidus KA, Kellner CH. When to switch from unilateral to bilateral electroconvulsive therapy. *J ECT* 2011, 27:244–246, doi: 10.1097/YCT.0b013e31820059e1
75. Kellner CH, Farber KG, Chen XR, Mehrotra A, Zipursky GDN. A systematic review of left unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 2017, 136:166–176, doi: 10.1111/acps.12740
76. Ren L, Deng J, Min S, Peng L, Chen Q. Ketamine in electroconvulsive therapy for depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2018, 104:144–156, doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.07.003
77. Mirzakhani H, Welch CA, Eikermann M, Nozari A. Neuromuscular blocking agents for electroconvulsive therapy: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012, 56:3–16, doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02520.x
78. 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, 27:206–219, doi: 10.11919/j.issn.1002-0829.215093
79. Pippard J. Audit of electroconvulsive treatment in two National Health Service regions. *Br J Psychiatry* 1992, 160:621–637, PMID: 1591572
80. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. Oxford University Press, New York, 2002
81. Petrides G, Fink M The "half-age" stimulation strategy for ECT dosing. *Convuls Ther* 1996, 12:138–146
82. Sackeim HA, Devanand DP, Prudic J. Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am* 1991, 14:803–843, PMID: 1771150
83. Tørring N, Sanghani SN, Petrides G, Kellner CH, Østergaard SD. The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017, 135:388–397, doi: 10.1111/acps.12721
84. Andrade C, Arumugham SS, Thirthalli J. Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy. *Psychiatr Clin North Am* 2016, 39:513–530, doi: 10.1016/j.psc.2016.04.004
85. Tzabazis A, Schmitt HJ, Ihmsen H, Schmidtlein M, Zimmermann R, Wielopolski J, Mönster T. Postictal agitation after electroconvulsive therapy: incidence, severity, and propofol as a treatment option. *J ECT* 2013, 29:189–195, doi: 10.1097/YCT.0b013e3182887b5b
86. Sobin C, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Moody BJ, McElhiney MC. Predictors of retrograde amnesia following ECT. *Am J Psychiatry* 1995, 152:995–1001, doi:10.1176/ajp.152.7.995
87. Steif BL, Sackeim HA, Portnoy S, Decina P, Malitz S. Effects of depression and ECT on anterograde memory. *Biol Psychiatry* 1986, 21:921–930
88. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285:1299–1307, PMID: 11255384
89. Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K. Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Arch Gen Psychiatry* 2006, 63:1337–1344, doi: 10.1001/archpsyc.63.12.1337
90. Kellner CH, Husain MM, Knapp RG, McCall WV, Petrides G, Rudorfer MV. A Novel Strategy for Continuation ECT in Geriatric Depression: Phase 2 of the PRIDE Study. *Am J Psychiatry*. 2016, 173:1110–1118, doi:10.1176/appi.ajp.2016.16010118
91. Prudic J, Haskett RF, McCall WV, Isenberg K, Cooper T, Rosenquist PB. Pharmacological strategies in the prevention of relapse after electroconvulsive therapy. *J ECT* 2013, 29:3–12, doi: 10.1097/YCT.0b013e31826ea8c4
92. Papadimitriou GN, Zervas IM, Papakostas YG. Unilateral ECT for prophylaxis in affective illness. *J ECT* 2001, 17:229–231, PMID: 11528326