

# Tvilsomme effekter av elektrokonvulsiv behandling

Elektrokonvulsiv behandling (ECT) gis særlig for behandlingsresistent alvorlig/psykotisk depresjon. Når Helsedirektoratet nå utvikler nasjonale retningslinjer for bruken av denne behandlingsmåten, mener jeg det er viktig å ta med i betraktningen at de kliniske effektene synes å bero på en traumatisk påvirkning av hjernen.

Helsedirektoratet er i gang med å utvikle nasjonale retningslinjer for bruken av elektrokonvulsiv behandling (ECT). Samtidig har et utvalg i det amerikanske Food and Drug Administration (FDA) nylig anbefalt at intervensjonen beholdes som en kategori 3-høyriskometode (1). Dette avspeiler at det er svak dokumentasjon av klinisk effekt av behandlingsformen og uklarheter rundt omfanget av bivirkninger. Ifølge kritikere har placebokontrollerte studier ikke vist at de kliniske effektene av elektrokonvulsiv behandling vedvarer etter behandlingsslutt, derimot er det vist at en del pasienter påføres omfattende hukommelsesvikt (2–4). Tilhengere av metoden hevder at den antidepressive effekten er uovertruffen, med kun neglisjerbare og forbigående hukommelsesvansker (5, 6), og fagfeltet som forestår elektrokonvulsiv behandling beskriver som regel virkningsmekanismene som positive. FDA-utvalgets anbefaling kan bety at nye kontrollerte studier må gjennomføres for å avgjøre intervensjonens effekt og bivirkninger.

I motsetning til den aktive diskusjonen som pågår, særlig internasjonalt, om effekt og bivirkninger, hersker det en relativ taushet om hvordan elektrokonvulsiv behandling påvirker hjernefunksjonen. I ECT-litteraturen antas det at intervensjonen korrigerer nevropatologiske forstyrrelser ved alvorlig/psykotisk depresjon, men samtidig påpekes det ofte at virkningsmekanismene er ukjente. Den manglende kunnskapen eller enigheten om virkningsmekanismene er overraskende, siden det dreier seg om en behandlingsform som har vært brukt og omfattende studert siden 1930-årene. Kanskje skyldes det at de som har undersøkt virkningsmekanismene, tegner et etter min mening nokså grelt bilde som feltet i liten grad ønsker å forholde seg til. For, som skissert nedenfor, tyder en rekke forskningsfunn på at intervensjonen representerer en alvorlig stresspåvirkning og et hjernetraume (7–9).

## Svekket frontal- og temporallappsfunksjon

Det er kjent at alvorlig psykososialt stress svekker frontallapps- og temporallappsfunksjonene (10). Tilsvarende svekkelser ses etter elektrokonvulsiv behandling (7). I over 70 år har det vært rapportert at ECT-

behandling reduserer fyringsaktiviteten i fremre hjernebark og temporallappene. Karakteristisk er økt aktivitet i de langsomme delta- (0–4 Hz) og theta-spektrene (4–7 Hz) (11), en type endring som er patologisk i våken tilstand. I en oversiktsartikkel fra 1980 konkluderte Weiner (11, s. 224): «This slowing typically disappears by a few weeks to a few months following completion of the ECT course but in rare cases may persist for longer periods.»

Senere studier har vist at den reduserte fyringsaktiviteten står i et dose-responsforhold til mengden og intensiteten av ECT-behandling som gis (12). Fink & Khan rapporterte i 1957 at graden av redusert fyringsaktivitet etter elektrokonvulsiv

«Intervensjonen representerer en alvorlig stresspåvirkning og et hjernetraume»

behandling er knyttet til terapeutisk respons (13). Dette ble mer inngående og detaljert undersøkt og bekreftet 40 år senere av Sackeim og medarbeidere (14). De fant at en uke etter avsluttet ECT-behandling, uavhengig av type (egentlig ensidig versus tosidig administrering og sinusbølgestimulering versus korte pulser), korrelerte graden av redusert nevralt aktivitet i frontal- og temporallappene med terapeutisk respons.

I hjerneavbildningsstudier der man har sammenliknet cerebral blodgjennomstrømming hos pasienter (aktiveringsnivå) før og etter elektrokonvulsiv behandling, er funnene fra EEG-forskningen om at behandlingen fører til redusert frontotemporal aktivitet bekreftet. Disse studiene viser at det er en deaktivering i både den fremre hjernebarken og i temporallappene etter behandlingen som vedvarer i uker til måneder (15–17). Hjerneavbildningsstudiene har også dokumentert at svekkelsen i hjernebarken er knyttet til klinisk respons.

Nobler og medarbeidere (15) observerte en signifikant sammenheng mellom redu-

serte skårer på depresjonsinstrumenter og redusert aktiveringsnivå bilateralt i frontal- og temporallappene en uke etter avsluttet elektrokonvulsiv behandling. Henry og medarbeidere (18) fant en sterk korrelasjon mellom redusert aktiveringsnivå i områder i fremre hjernebark og parietallappene og reduserte depresjonsskårer 2–7 dager etter avsluttet ECT-serie. Likedan rapporterte Segawa og medarbeidere (19) sterke korrelasjoner mellom reduserte depresjonsskårer og deaktivering i frontal- og temporallappene 11 dager etter elektrokonvulsiv behandling. Svekket frontal- og temporallappsfunksjon etter behandling er med andre ord sterkt knyttet til det man oppfatter som klinisk respons ved alvorlig depresjon.

En typisk effekt av alvorlig stress, som kronisk psykososialt stress, er blokkering av langtidspotensiering i hippocampus (20). Langtidspotensiering er et sentralt nevralt substrat for hukommelse og læring og sikrer til styrking av den synaptiske signaloverføringen mellom nevroner på en måte som er spesifikk for informasjonen som blir behandlet. Som for stress svekker også elektrokonvulsiv behandling langtidspotensiering – intervensjonen medfører en ekstrem aktivering av nevroner i hippocampus, med den følge at langtidspotensieringen blir blokkert i flere uker (21).

## Andre stress-effekter

Psykososialt stress og traumer fører til aktivisering av både stressaksen gjennom hypothalamus, hypofysen og binyrene (HPA-aksen) og det mesokortikolimbiske dopaminsystemet (10). Tilsvarende aktiverer elektrokonvulsiv behandling disse systemene. Dette ses for eksempel ved at behandlingen fører til akutt økning i nivåene av kortisol, adrenokortikotrofisk hormon og dopaminmetabolitten homovanilinsyre (22, 23). Behandlingen fører også til økt genuttrykk for kortikotrofinutløsende hormon og vaskulær forgrening i den parvocellulære paraventrikulære kjernen i hypothalamus, som er sentral i reguleringen av HPA-aksen, noe som tyder på både funksjonelle og strukturelle endringer (22, 24). Det er verdt å understreke at gjentatt eller vedvarende aktivisering av HPA-aksen normalt er knyttet til redusert aktivitet og funksjonell svekkelse i frontotemporale nettverk og tilknyttet kognitiv funksjon (10, 25), i tråd

med den reduserte hjerneaktiviteten og hukommelsessvikten som man ser ved elektrokonvulsiv behandling.

Andre detaljerte nevralt effekter av elektrokonvulsiv behandling understreker at intervensjonen representerer et traume. Hjernetraumer som iskemi, hjerneblødning og status epilepticus fører til kompenserende, restorative endringer som angiogenese, nevrogenese og celleproliferasjon i områder som hippocampus og hypothalamus. Nøyaktig de samme endringene ses etter elektrokonvulsiv behandling (26, 27), foranlediget av blant annet celledød i hilus i gyrus dentatus (9).

### Grunn til forsiktighet

Ved alvorlig/psykotisk depresjon ses i utgangspunktet frontotemporal svekkelse, en vanlig følge av tidligere stresserfaringer (10, 28, 29). Det at også elektrokonvulsiv behandling fører til slike svekkelser, tolker jeg som at intervensjonen forverrer de nevrobiologiske endringene som allerede foreligger ved alvorlig depresjon. Samtidig viser forskningen jeg har referert til i denne artikkelen at traumeorientert stressaktivering og funksjonelle svekkelser er den sannsynlige årsaken til eventuelle «kliniske effekter» (7).

Det sentrale her er at kliniske effekter av elektrokonvulsiv behandling kan reflektere skadevirkninger på hjernefunksjonen. Denne forståelsen, som etter mitt syn har god støtte i forskningen, bør gi grunn til faglige og etiske overveielser med tanke på den videre bruken av elektrokonvulsiv behandling.

### Roar Fosse

roar.fosse@vestreviken.no

Roar Fosse (f. 1965) er dr.philos. og forsker ved Klinikk for psykisk helse og rus, Vestre Viken HF. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Litteratur

1. FDA. FDA executive summary: Meeting to discuss the classification of electroconvulsive therapy devices (ECT). [www.fdagov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/neurologicalDevicesPanel/UCM240933.pdf](http://www.fdagov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/neurologicalDevicesPanel/UCM240933.pdf) [29.8.2013].
2. Read J, Bentall R. The effectiveness of electroconvulsive therapy: a literature review. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2010; 19: 333–47.
3. Fosse R, Read J, Bentall R. Elektrokonvulsiv behandling ved alvorlig depresjon: i konflikt med den Hippokratiske eden? *Tidsskrift for Norsk psykologforening* 2011; 48: 1160–71.
4. Choi J, Lisnby SH, Medalia A et al. A conceptual introduction to cognitive remediation for memory deficits associated with right unilateral electroconvulsive therapy. *J ECT* 2011; 27: 286–91.
5. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 799–808.
6. Moksnes KM. Elektrokonvulsiv behandling – i konflikt med den hippokratiske eden? *Tidsskrift for Norsk psykologforening* 2012; 49: 190–2.
7. Fosse R, Read J. Electroconvulsive treatment: hypotheses about mechanisms of action. *Frontiers in Psychiatry* 2013; 3: [www.frontiersin.org/neuropsychiatric\\_imaging\\_and\\_stimulation/10.3389/fpsy.2013.00094/abstract](http://www.frontiersin.org/neuropsychiatric_imaging_and_stimulation/10.3389/fpsy.2013.00094/abstract) [29.8.2013].
8. Fosse R. Elektrosjokk og alternativer ved alvorlig psykotisk depresjon. *Tidsskrift for Norsk psykologforening* 2012; 49: 518–20.
9. Fosse R. Elektrosjokk: mer skade enn effekt. *Tidsskrift for Norsk psykologforening* 2012; 49: 296–7.
10. Schlosser N, Wolf OT, Wingenfeld K. Cognitive correlates of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depression. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011; 6: 109–26.
11. Weiner RD. The persistence of electroconvulsive therapy-induced changes in the electroencephalogram. *J Nerv Ment Dis* 1980; 168: 224–8.
12. Sackeim HA, Luber B, Moeller JR et al. Electrophysiological correlates of the adverse cognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2000; 16: 110–20.
13. Fink M, Kahn RL. Relation of electroencephalographic delta activity to behavioral response in electroshock: quantitative serial studies. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1957; 78: 516–25.
14. Sackeim HA, Luber B, Katzman GP et al. The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms. Relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 814–24.
15. Nobler MS, Sackeim HA, Prohovnik I et al. Regional cerebral blood flow in mood disorders, III. Treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 884–97.
16. Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS et al. Decreased regional brain metabolism after ect. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 305–8.
17. Silfverskiöld P, Gustafson L, Risberg J et al. Acute and late effects of electroconvulsive therapy. Clinical outcome, regional cerebral blood flow, and electroencephalogram. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 462: 236–48.
18. Henry ME, Schmidt ME, Matochik JA et al. The effects of ECT on brain glucose: a pilot FDG PET study. *J ECT* 2001; 17: 33–40.
19. Segawa K, Azuma H, Sato K et al. Regional cerebral blood flow changes in depression after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 2006; 147: 135–43.
20. Kumar A. Long-Term Potentiation at CA3-CA1 Hippocampal Synapses with Special Emphasis on Aging, Disease, and Stress. *Front Aging Neurosci* 2011; 3: 7.
21. Stewart C, Jeffery K, Reid I. LTP-like synaptic efficacy changes following electroconvulsive stimulation. *Neuroreport* 1994; 5: 1041–4.
22. Florkowski CM, Crozier IG, Nightingale S et al. Plasma cortisol, PRL, ACTH, AVP and corticotrophin releasing hormone responses to direct current cardioversion and electroconvulsive therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 163–8.
23. Nikisch G, Mathé AA. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 356–9.
24. Jansson L, Hellsten J, Tingström A. Region specific hypothalamic neuronal activation and endothelial cell proliferation in response to electroconvulsive seizures. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 874–81.
25. Oei NY, Elzinga BM, Wolf OT et al. Glucocorticoids Decrease Hippocampal and Prefrontal Activation during Declarative Memory Retrieval in Young Men. *Brain Imaging Behav* 2007; 1: 31–41.
26. Nicoletti JN, Shah SK, McCloskey DP et al. Vascular endothelial growth factor is up-regulated after status epilepticus and protects against seizure-induced neuronal loss in hippocampus. *Neuroscience* 2008; 151: 232–41.
27. Ohira K. Injury-induced neurogenesis in the mammalian forebrain. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 1645–56.
28. Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Hum Brain Mapp* 2008; 29: 683–95.
29. Rigucci S, Serafini G, Pompili M et al. Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: the contribution of neuroimaging studies. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 165–80.

Mottatt 15.3. 2013, første revisjon innsendt 15.8. 2013, godkjent 29.8. 2013. Redaktør Hanne Støre Valeur.

Publisert først på nett.