

Modulation der vagalen Aktivität durch
Elektrokrampftherapie

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Sebastian Merz
geboren am 20. März 1981 in Koblenz

Gutachter

1: Prof. Dr. K.-J. Bär, Jena

2: PD Dr. H. Axer, Jena

3: PD Dr. M. Agelink, Herford

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07. Juni 2011

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AD	Antidepressivum
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
ANS	autonomes Nervensystem
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
bpm	<i>Beats Per Minute</i>
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependency</i>
CRF	<i>Corticotropin Releasing Factor</i>
CRIF	<i>Corticotropin Release Inhibitory Factor</i>
diasRR	diastolischer Blutdruck
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (in der 4. Auflage)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm

EKT	Elektrokrampftherapie
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	gamma-Aminobuttersäure
HAMD	Hamilton-Depressionsskala
HF	Herzfrequenz
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i> in der 10. Version
ln	natürlicher Logarithmus
MDD	<i>Major depressive disorder</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NaSSA	Noradrenerg- und selektiv serotonerg-wirkende Antidepressiva
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PP	pankreatische Polypeptid
RIA	Radioimmunoassay
RR	Blutdruck
RPP	<i>Rate Pressure Product</i>
SA-Knoten	sinuatrialer Knoten, Sinusknoten
sysRR	systolischer Blutdruck
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation

TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VNS	Vagusnervstimulation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Einführung zum Thema	11
1.2	Affektive Störungen	13
1.2.1	Einteilung und Epidemiologie	13
1.2.2	Ätiopathogenese	14
1.2.3	Symptomatik	15
1.2.4	Therapie	19
1.2.5	Depression und vegetative Veränderungen	19
1.3	Die Elektrokrampftherapie (EKT)	22
1.3.1	Geschichte	22
1.3.2	Indikationen	23
1.3.3	Wirksamkeit	24
1.3.4	Ablauf	26
1.3.5	Nebenwirkungen	31
1.3.6	Patienten mit erhöhtem Therapierisiko	32
1.3.7	Derzeitige Anwendung	33
1.3.8	Kardiovaskuläre Reaktionen	34
1.3.9	EKT und PP	35
1.3.10	Wirkungsmechanismen	35
1.4	Vagusnervstimulation	41
1.4.1	Technik	43
1.4.2	Wirksamkeit	43
1.4.3	Risiken und Nebenwirkungen	43
1.4.4	Wirkmechanismen	44

1.5	Das autonome Nervensystem	44
1.5.1	Anatomische Grundlagen	45
1.5.2	Die vegetative Regulation des Herzens	45
1.5.3	PP und das autonome Nervensystem	46
2	Ziele der Arbeit	48
3	Material und Methoden	49
3.1	Studienteilnehmer	49
3.1.1	Ausschlusskriterien	49
3.2	Ablauf von Therapie und Datenerhebung	51
3.2.1	EKT	51
3.2.2	Anästhesie	52
3.2.3	Datenerfassung	52
3.3	Statistische Auswertung	54
4	Ergebnisse	56
4.1	Dauer der Therapie	56
4.2	Therapieerfolg	56
4.3	Kardiovaskuläre Reaktionen	57
4.4	Reaktion des PP	62
5	Diskussion	66
5.1	Therapieerfolg	67
5.2	Vegetative Reaktionen	67
5.2.1	Kardiovaskuläre Reaktionen	68
5.2.2	Anstieg des PP	69
5.3	Vegetative Dysfunktion bei depressiven Erkrankungen	71
5.4	Vagusnervstimulation	72
5.5	Die Diencephalon-Hypothese	72
5.6	Limitationen	74
6	Schlussfolgerungen	76
	Literaturverzeichnis	78

Anhang	94
Danksagung	94
Ehrenwörtliche Erklärung	95

Zusammenfassung

Die Elektrokrampftherapie (EKT) ist eine etablierte und gut wirksame Therapieoption für verschiedene psychiatrische Erkrankungen. Bei depressiven Störungen liegt die Ansprechrates auch nach einer erfolglosen Pharmakotherapie bei über 60%. Daher muss davon ausgegangen werden, dass die antidepressive Wirkung der EKT auf einem anderen Weg vermittelt wird als der Effekt medikamentöser Antidepressiva, oder dass die gleichen Mechanismen deutlich besser aktiviert werden. Trotz intensiver Forschung konnte der Wirkungsmechanismus der EKT aber bis heute nicht aufgeklärt werden.

Die EKT induziert eine vegetative Reaktion. Zunächst kommt es zu einer vagalen (parasympathischen) Phase mit Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz, dann zu einer sympathischen Phase mit einem ausgeprägten Anstieg dieser Parameter. Dabei wird der vagale Einfluss auf das kardiovaskuläre System von der sympathischen Aktivierung überlagert. Frühere Arbeiten konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen dem sympathisch vermittelten Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz und dem Therapieerfolg besteht.

Ziel dieser Arbeit war es, erstmals die vagale Stimulation in Folge der EKT und deren Zusammenhang mit dem klinischen Erfolg der Therapie zu untersuchen. Wir gingen dabei von der Hypothese aus, dass ausgeprägte vegetative Reaktionen positiv mit dem Erfolg der EKT korrelieren.

Als Marker für die vagale Stimulation durch EKT wählten wir das pankreatische Polypeptid (PP), da es auf vagale Reize hin freigesetzt und nicht durch die sympathische Reaktion überlagert wird. Bisher gibt es nur eine Arbeit, die das Verhalten des PPs nach EKT untersucht. Diese Arbeit geht aber nicht auf die Bedeutung des PPs für den Erfolg der Therapie oder die zu Grunde liegenden Wirkungsmechanismen ein. Wir untersuchten die durch EKT

ausgelösten vegetativen Reaktionen bei 20 depressiven Patienten.

Erwartungsgemäß kam es zu einer ausgeprägten vegetativen Antwort in Folge der EKT. Dabei zeigte sich auch in unserer Arbeit der bereits vorbeschriebene Zusammenhang zwischen der über den Sympathikus vermittelten kardiovaskulären Reaktion und dem Therapieerfolg. Zudem konnten wir eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem vagal gesteuertem Anstieg des PP und der Reduktion des Wertes auf der Hamilton-Depressionsskala (HAMD) feststellen. In unserer Arbeit ließ sich damit erstmals ein Zusammenhang zwischen der vagalen Reaktion nach EKT und dem Erfolg der Therapie nachweisen. Die zu Beginn formulierte Hypothese wird somit durch unsere Untersuchung bekräftigt.

Des Weiteren korrelierte der Anstieg des PP während der ersten drei EKTs mit dem Erfolg der gesamten Therapie. Damit kommt der PP-Anstieg als ein Parameter in Betracht, mit dem sich die Effektivität einer EKT-Serie schon zu Beginn der Behandlung abschätzen lässt.

Unsere Ergebnisse lassen sich gut mit bestehenden Überlegungen zur Wirkungsweise der EKT und mit bekannten Veränderungen des Vegetativums bei Depressiven vereinbaren. In früheren Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass der Parasympathikotonus bei Depressiven vermindert und der Sympathikotonus erhöht ist. Es ist vorstellbar, dass eine starke Stimulation des vagalen Systems durch EKT einen positiven Einfluss auf diese Dysbalance nimmt. Die Diencephalon-Hypothese besagt, dass eine Stimulation diencephaler Strukturen für die Wirkung der EKT von wesentlicher Bedeutung ist. Sie stützt sich unter anderem auf den Befund, dass die durch EKT induzierte kardiovaskuläre Reaktion in Beziehung zum Erfolg der Therapie steht. Auch der vagale Tonus unterliegt einer Steuerung durch diencephale Strukturen, so dass sich die in unserer Studie erstmals beschriebene Korrelation zwischen der vagalen Reaktion und dem Therapieerfolg ebenfalls gut in die Diencephalon-Hypothese integrieren lässt.

Bei der derzeitigen Datenlage ist eine endgültige Aussage zum Wirkungsmechanismus der EKT jedoch nicht möglich. Um die genauen Zusammenhänge und die Eignung des PP-Anstiegs als Prädiktor für die Effektivität der Therapie zu klären, ist weitere Forschung auf diesem Gebiet notwendig.

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Einführung zum Thema

Die Depression ist eine häufige Erkrankung. Man geht davon aus, dass 5 bis 10% der deutschen Bevölkerung unter einer behandlungsbedürftigen Depression leiden (Möller et al. 2005). Trotz moderner antidepressiver Medikation kann mittels Pharmakotherapie nicht bei allen Patienten eine Remission der Erkrankung erreicht werden (Rush et al. 1998, Nemeroff 2007). Neben der medikamentösen Therapie und der Psychotherapie werden auch Neurostimulationsverfahren zur Behandlung von depressiven Störungen angewendet (Bajbouj und Heuser 2005). Die Elektrokrampftherapie (EKT) ist das am längsten bekannte Neurostimulationsverfahren und stellt eine etablierte Therapieoption dar (Olfson et al. 1998). Sie besitzt eine gute Wirksamkeit zur Behandlung der Depression (Janicak et al. 1985, Pagnin et al. 2004). Auch nach einer erfolglosen Pharmakotherapie sprechen noch über 60% der Patienten auf die EKT an (Folkerts et al. 1997). Daher liegt es nahe, dass die antidepressive Wirkung der EKT auf einem anderen Weg vermittelt wird als der Effekt medikamentöser Antidepressiva, oder die gleichen Mechanismen deutlich besser aktiviert werden (Scharfetter et al. 2004). Trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet konnte der Wirkungsmechanismus der EKT aber bis heute nicht sicher aufgeklärt werden (Abrams 2002, Scharfetter et al. 2004).

Die EKT induziert eine vegetative Reaktion, die schon häufig beschrieben worden ist (Prudic et al. 1987, Welch und Drop 1989, Gaines und Rees 1992, Azuma et al. 2007, Saravanan et al. 2002, Swartz 2000). Zunächst kommt es zu einer vagalen (parasympathischen) Phase mit Abfall von Blutdruck und Herzfrequenz. Kurz darauf setzt eine sympathische Phase mit raschem Anstieg dieser Parameter ein (Prudic et al. 1987, Welch und Drop 1989). Frühere Arbeiten konnten einen Zusammenhang zwischen dem Anstieg von Blutdruck bzw. Herzfrequenz und dem Therapieerfolg nachweisen (Azuma et al. 2007, Saravanan et al. 2002, Swartz 2000). Da die sympathische Aktivierung schon kurz nach der vagalen Reaktion einsetzt (Welch und Drop 1989), werden die vagalen Effekte auf das Herz-Kreislaufsystem von der sympathischen Reaktion überlagert und in den zitierten Arbeiten nicht erfasst. Ziel unserer Arbeit war es daher, die parasympathische Stimulation durch EKT und ihren Zusammenhang mit dem klinischen Erfolg der Therapie zu untersuchen. Diese Ergebnisse sind von besonderem Interesse, da mit depressiven Erkrankungen eine autonome Dysfunktion einhergeht (Agelink et al. 2002, Bär et al. 2004, Udupa et al. 2007, Boettger et al. 2008, Koschke et al. 2009, Schulz et al. 2010).

Wir wählten das pankreatische Polypeptid (PP) als Marker für die vagale Stimulation durch EKT, da es auf vagale Reize hin freigesetzt wird (Lonovics et al. 1981) und im Gegensatz zu den kardiovaskulären Parametern nicht durch die sympathische Reaktion überlagert wird. Bisher gibt es nur eine Arbeit, die die Konzentrationsveränderungen des PP in Folge der EKT untersucht (Allen et al. 1982). Der Anstieg des PP wird aber in dieser Arbeit nur als ein Hinweis auf eine möglicherweise unzureichende Prämedikation mit Atropin gesehen und seine Bedeutung für die neurobiologische Vorgänge während des induzierten Krampfanfalls nicht diskutiert. In unserer Arbeit wurde somit erstmals die vagale Aktivierung durch die EKT erfasst und ihr Zusammenhang mit der Wirksamkeit der Therapie ausgewertet.

Tab. 1.1: Klassifikation der affektiven Störungen nach dem ICD-10 System (WHO 2008)

ICD-10		weitere Unterteilung
F30	manische Episode	Schweregrad, psychotische Symptome
F31	bipolare affektive Störung	Schweregrad, Verlauf, Art der Episoden, psychotische Symptome
F32	depressive Episode	Schweregrad, psychotische Symptome, somatische Symptome
F33	rezidivierende depressive Störung	Schweregrad, Verlauf, psychotische Symptome, somatische Symptome
F34	anhaltende affektive Störung	Zyklothymia, Dysthymia
F38	andere affektive Störungen	

1.2 Affektive Störungen

1.2.1 Einteilung und Epidemiologie

Die affektiven Störungen werden nach dem ICD-10 in verschiedene Gruppen eingeteilt (Tab. 1.1). Die depressiven Erkrankungen kommen am häufigsten vor. Man geht davon aus, dass in Deutschland 5 bis 10% der Bevölkerung an einer behandlungsbedürftigen Depression leiden (Möller et al. 2005). Das Lebenszeitrisiko an einer depressiven Episode oder einer rezidivierenden depressiven Störung zu erkranken liegt bei 15-18%, für die Dysthymie geht man von 6 bis 10% aus. Frauen erkranken dabei etwa doppelt so häufig wie Männer (Berger 2004). Bipolare Störungen treten bei etwa $\frac{1}{5}$ der Patienten mit rezidivierenden depressiven Episoden auf. Das Lebenszeitrisiko an einer bipolaren Störung zu erkranken liegt bei 1 bis 2% (Berger 2004). Reine Manien ohne depressive Episoden sind selten und machen etwa 5% der affektiven Erkrankungen aus (Möller et al. 2005).

1.2.2 Ätiopathogenese

Die Ursachen der affektiven Störungen sind multifaktoriell. Neben einer genetischen Disposition spielen neurobiologische und psychosoziale Faktoren eine wichtige Rolle (Berger 2004).

Genetische Disposition

Verwandte ersten Grades eines depressiven Patienten haben ein erhöhtes Risiko, selbst an einer Depression zu erkranken. Das Risiko für Kinder mit einem erkrankten Elternteil liegt für die unipolaren Depressionen bei etwa 15 % und für die bipolare Störung bei etwa 15 bis 20 %. Sind beide Elternteile erkrankt, erhöht sich das Risiko auf 50 bis 60 %. Bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanzrate affektiver Psychosen bei ca. 65 % (Berger 2004).

Neurobiologische Faktoren

Laut der Amindefizit-Hypothese werden affektive Erkrankungen durch einen Monoaminmangel ausgelöst (Mongeau et al. 1997). Gestützt wird diese Hypothese durch den Nachweis, dass Antidepressiva die Aminkonzentration im synaptischen Spalt erhöhen (Möller et al. 2005). Man geht heute davon aus, dass auch die Regulation der Rezeptordichte und -empfindlichkeit eine wichtige Rolle spielt. Antidepressiva induzieren die Down-Regulation von β -Rezeptoren. Dieser Prozess stellt sich erst nach einiger Zeit ein und würde somit gut die Wirklatenz der Antidepressiva erklären (Berger 2004).

Neuroendokrinologische Befunde zeigen, dass bei Depressiven häufig die Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bzw. der Schilddrüsen-Achse gestört ist (Möller et al. 2005). Derzeit wird diskutiert, ob Antidepressiva in die Regulation der Glukokortikoid-Rezeptoren in verschiedenen Hirnarealen eingreifen (Berger 2004).

Somatische Faktoren

Somatische Erkrankungen oder Medikamente können eine affektive Störung bedingen oder zu ihrer Entstehung beitragen. Man spricht dann von einer

organisch bedingten affektiven Störung (Möller et al. 2005).

Psychosoziale Faktoren

Gehäuft finden sich im Vorfeld depressiver Störungen kritische Lebensereignisse und Stressreaktionen, wie z.B. Probleme in der partnerschaftlichen Beziehung oder Veränderungen an der gewohnten Lebensweise (Arbeitsplatzverlust). Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass eine kausale Beziehung zu der Erkrankung besteht. Die kritischen Lebensereignisse im Vorfeld einer depressiven Störung sind eher im Sinne einer unspezifischen Stressreaktion zu verstehen, die einen Beitrag zur Genese der Erkrankung leistet (Möller et al. 2005).

Psychodynamische Modellvorstellungen gehen von einer fehlgeleiteten, gegen sich selbst gerichteten Aggressivität und einer Störung des Selbstwertgefühls aus. Als Ursache nimmt man eine gestörte Mutter-Kind-Beziehung mit einer entweder zu abrupten oder von der Mutter nicht zugelassenen Loslösung des Kindes an (Berger 2004).

Verschiedene kognitions- und lerntheoretische Modelle versuchen, die Entstehung von Depressionen zu erklären. Das kognitive Depressionsmodell von Beck sieht als Ursache der Erkrankung negative Denkschemata im Bezug auf die eigene Person, die Umwelt und die Zukunft (Berger 2004). Das Modell der gelernten Hilflosigkeit basiert auf der Beobachtung, dass ein nicht veränderbarer negativer Stimulus zu Hilflosigkeit mit Rückzugsverhalten, eingeschränkter Lernfähigkeit, Verschlechterung der Befindlichkeit und psychosomatischen Störungen führt (Möller et al. 2005).

1.2.3 Symptomatik

Depressive Episode

Leitsymptome sind depressive Verstimmung, Antriebsminderung, Hemmung des Denkens und Schlafstörungen. Häufig finden sich auch vegetative Symptome wie Appetitlosigkeit, Obstipation und Libidomangel. Viele Patienten klagen zudem über unterschiedliche Schmerzempfindungen (Möller et al. 2005).

Tab. 1.2: ICD-10-Kriterien für depressive Episoden (WHO 2008). Zur Diagnosestellung muss der Patient seit mindestens zwei Wochen unter zwei (schwere Episode drei) Hauptsymptomen sowie unter mehreren Nebensymptomen leiden (zwei bei einer leichten, drei bis vier bei einer mittelgradigen und mindestens vier bei einer schweren depressiven Episode).

Hauptsymptome	Nebensymptome
depressive Stimmung	verminderte Konzentrationsfähigkeit
Verlust von Interesse oder Freude	verminderter Appetit
erhöhte Ermüdbarkeit	negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
	Suizidgedanken oder erfolgte Selbstverletzung
	Schlafstörungen
	vermindertes Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen

Suizidgedanken sind sehr häufig (40 bis 80 % der Patienten). Etwa 15 % der Patienten mit einer schweren depressiven Episode begehen Suizid (Möller et al. 2005). Nach den Diagnosekriterien der ICD-10 werden die depressiven Episoden in leichte, mittelgradige und schwere unterteilt (Tab. 1.2).

Nach klinischer Ausprägung werden Subtypen der depressiven Episode unterschieden:

Die *psychotische oder wahnhafte Depression* ist durch eine Störung der Realitätswahrnehmung gekennzeichnet. Häufig sind die Patienten durch die Erkrankung massiv beeinträchtigt. Typische Wahnhalte sind hypochondrischer, nihilistischer, Verarmungs- und Versündigungswahn (Berger 2004).

Bei der *Depression mit somatischen Symptomen* (melancholische Depression) sind vegetative Symptome wie Tagesschwankung, frühmorgendliches Erwachen und zahlreiche körperliche Missempfindungen stark ausgeprägt. Außerdem tendieren die Patienten zur Selbstbeschuldigung und zur Entwicklung psychotischer Symptome (Möller et al. 2005).

Tab. 1.3: Subtypen depressiver Episoden nach ihrem Erscheinungsbild (Möller et al. 2005).

Subtyp	typische Symptome
gehemmte Depression	Reduktion der Psychomotorik und Aktivität, im Extremfall bis zum depressiven Stupor
agitierte Depression	ängstliche Getriebenheit, Unruhe, hektisches Verhalten, Jammern
lavierte Depression	Vegetative und funktionelle Störungen stehen im Vordergrund. Die körperlichen Beschwerden dominieren und sind Ausdruck einer geringgradig ausgeprägten Depression. Typisch sind Appetitlosigkeit, Obstipation, Schlafstörungen, Abgeschlagenheit, Enge-, Druck-, Schweregefühl in Kopf, Brust und Extremitäten.
anakastische Depression	Zwangssymptome

Weitere Subtypen sind die gehemmte, die agitierte, die lavierte und die anakastische Depression (Tab. 1.3).

Anhaltende affektive Störungen

Die *Dysthymia* ist eine chronische depressive Verstimmung leichten Grades. Sie dauert über mindestens zwei Jahre an. Die Betroffenen leiden an depressiven Symptomen, sind aber in der Regel in der Lage, das Alltagsleben zu bewältigen (Möller et al. 2005). Ein Patient, der an einer *Dysthymia* leidet, kann zusätzlich eine depressive Episode entwickeln. Man spricht dann von einer *Double Depression* (Berger 2004).

Die *Zyklothymia* ist eine chronisch verlaufende Instabilität der Stimmung mit zahlreichen Perioden leichter Depression und gehobener Stimmung (Möller et al. 2005).

Manien

Hauptsymptome sind eine inadäquate gehobene Stimmung, gesteigerter Antrieb, beschleunigtes Denken und Selbstüberschätzung. Häufig kommt es zu ausgeprägtem Rededrang, vermindertem Schlafbedürfnis und wahnhaften Größenideen. Subjektiv fühlen sich die Patienten leistungsfähig und zeigen keine Krankheitseinsicht (Berger 2004).

Rezidivierende depressive Störung

Nur etwa 25 % der depressiven Erkrankungen verlaufen einphasig, 75 % rezidivieren. Von einer rezidivierenden depressiven Störung (oder unipolaren Depression) spricht man, wenn es nur zu Phasen mit gedrückter Stimmung kommt und manische Phasen fehlen (Möller et al. 2005). Die Dauer unbehandelter depressiver Phasen beträgt etwa 6 bis 8 Monate. Mit einer modernen antidepressiven Therapie remitieren nach 8 Wochen 50 % der depressiven Episoden (Berger 2004). Etwa $\frac{2}{3}$ der Patienten erreichen eine vollständige Remission. 15 bis 30 % der depressiven Erkrankungen nehmen einen chronischen Verlauf oder es persistieren Residualsymptome (Möller et al. 2005). Die Zeitspanne zwischen zwei Episoden beträgt bei unipolaren Depressionen initial etwa 4 bis 5 Jahre (Möller et al. 2005).

Bipolare affektive Störungen

Bei $\frac{1}{5}$ der Patienten mit rezidivierender depressiver Störung treten zusätzlich manische, hypomanische oder gemischte Episoden auf. Man spricht dann von einer bipolaren Störung (Berger 2004). Die Patienten sind bei Erstmanifestation der Erkrankung jünger als bei rein depressiven Störungen. Beide Geschlechtern sind gleich häufig betroffen, die Dauer zwischen den Phasen liegt bei etwa 3 bis 4 Jahren (Möller et al. 2005). Suizide sind häufiger als bei den unipolaren Depressionen. Man geht von einer Suizidmortalität von 15 % aus (Berger 2004).

1.2.4 Therapie

Zur antidepressiven Pharmakotherapie stehen verschiedene Substanzgruppen zur Verfügung (Tab. 1.4). Bezüglich ihrer antidepressiven Wirksamkeit bestehen keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Nemeroff 2007). Für die Auswahl des Antidepressivums sind die klinische Symptomatik des Patienten, das Nebenwirkungsprofil der Substanzen und ggf. das Ansprechen des Patienten bei früheren Episoden ausschlaggebend (Tab. 1.5). Patienten, die nicht auf das erste verschriebene Antidepressivum ansprechen, sollte ein zweites aus einer anderen Gruppe verabreicht werden. So lässt sich bei etwa $2/3$ der Patienten eine Besserung erzielen. Nach den ersten beiden Therapieversuchen mit einer Erfolgsquote von je mehr als 30 % sprechen auf das dritte Antidepressivum nur noch 13 % an (Rush et al. 2006).

Jede antidepressive Therapie sollte von einer supportiven Psychotherapie begleitet werden. Zusätzlich stehen unterschiedliche psychotherapeutische Ansätze, wie z.B. die kognitive Therapie nach Beck zur Verfügung. Weitere Therapieoptionen sind die Neurostimulationsverfahren EKT und Vagusnervstimulation (VNS) (Kap. 1.3 und 1.4).

Zur Rückfallprophylaxe muss die Therapie nach der Akutphase weiter fortgeführt werden. Eine Langzeittherapie ist bei Patienten, die schon mehrere depressiven Episoden durchgemacht haben, indiziert (Möller et al. 2005).

1.2.5 Depression und vegetative Veränderungen

Es ist schon lange bekannt, dass depressive Erkrankungen mit vegetativen Veränderungen einhergehen (Pollitt 1965). Zu den klinischen Funktionen, die vom vegetativen Nervensystem gesteuert werden und die bei Depressiven verändert sind, zählen u.a. der Schlaf, die Herzfrequenz, die Körpertemperatur, das Gewicht, der Appetit und die Libido (Pollitt 1965).

Eine autonome Dysfunktion bei Depressiven wurde von zahlreichen Autoren in Arbeiten mit unterschiedlicher Methodik beschrieben (Agelink et al. 2002, Bär et al. 2004, Udupa et al. 2007, Boettger et al. 2008, Koschke et al. 2009, Schulz et al. 2010). In neueren Arbeiten, die nicht-lineare Methoden zur Auswertung der Herzratenvariabilität verwenden, konnte gezeigt werden,

Tab. 1.4: verfügbare Antidepressiva (AD) und ihre typischen Nebenwirkungen (Möller et al. 2005).

Substanzen	typische NW
Trizyklische AD	
Amitriptylin Imipramin Nortriptylin	Mundtrockenheit oder vermehrter Speichelfluss, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Blutdrucksenkung, Schlafstörungen, sexuelle Funktionsstörung, vermehrter Schwitzen, Harnsperre
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	
Citalopram Sertalin Paroxetin	Übelkeit, Unruhe, sexuelle Funktionsstörungen
Monoaminoxidase-Hemmer	
Moclobemind Tranylcypromin	Unruhe, Schlafstörungen
selektiv noradrenerge AD	
Reboxetin	Mundtrockenheit, Verstopfung, Blutdrucksenkung, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwitzen, Miktionsstörungen, sexuelle Funktionsstörungen
selektiv serotonerg und noradrenerge AD	
Mirtazapin Venlafaxin	Müdigkeit, Appetitsteigerung, Leukopenie, Übelkeit, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Schwitzen

Tab. 1.5: medikamentöse Therapie depressiver Störungen (Möller et al. 2005).

Diagnose	Medikation
gehemmte Depression	nicht sedierendes AD (z.B. Citalopram)
agitierte Depression	AD (z.B. Mirtazapin), ggf zusätzlich niedrigpotentes Neuroleptikum oder Benzodiazepine
lavierte Depression	Duloxetin (Cymbalta)
psychotische Depression	AD und Neuroleptikum (z.B. Olanzapin)
anakastische Depression	Neuroleptikum (z.B. Olanzapin)

dass die Aktivität des autonomen Nervensystems hin zu einem gesteigerten Sympathikotonus verschoben und der Parasympathikotonus vermindert ist (Agelink et al. 2002, Udupa et al. 2007, Koschke et al. 2009, Schulz et al. 2010). Aber auch die Lichtreaktion der Pupillen (Bär et al. 2004) und die gastrale Motilität (Ruhland et al. 2008), die ebenfalls über das autonome Nervensystem gesteuert werden, unterscheiden sich zwischen depressiven und gesunden Probanden. Die depressiven Störungen nehmen also einen vielfältigen Einfluss auf das autonome System. Dabei stellt die veränderte autonome neurokardiale Regulation einen wichtigen pathophysiologischen Faktor dar (Bär et al. 2004).

Diese Veränderungen sind von besonderem Interesse, da bei Depressiven die Sterblichkeit durch kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu Gesunden erhöht ist. Als ursächlich hierfür werden eine erhöhte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, ein verminderter Vagotonus mit einer reduzierten Herzratenvariabilität und eine Veränderung der Thrombozytogenese mit einer erhöhten Thrombozytenaggregation diskutiert (Kitzlerová und Anders 2007). Das kardiovaskuläre Risiko depressiver Patienten lässt sich durch eine adäquate antidepressive Therapie senken (Kitzlerová und Anders 2007, Boettger et al. 2008). Es gibt Hinweise darauf, dass die EKT einen positiven Einfluss auf den bei Depressiven verminderten Vagotonus hat (Karpyak et al. 2004, Nahshoni et al. 2004).

1.3 Die Elektrokrampftherapie (EKT)

1.3.1 Geschichte

Die ersten Versuche, psychische Krankheiten mit dem Auslösen generalisierter Krampfanfälle zu behandeln, wurden von Ladislav Meduna schon 1934 unternommen (Fink 1979). In den ersten Therapieserien löste er die Krampfanfälle mittels Substanzen (z.B. Metrazol) aus. Cerletti und Bini verwendeten, nachdem sie im Tiermodell die Ungefährlichkeit der Methode nachgewiesen hatten, 1938 erstmals elektrischen Strom, um generalisierte Krampfanfälle zu induzieren (Fink 1979). Dabei nahm man an, dass die Art und Weise, wie ein generalisierter Anfall ausgelöst werde, keine Rolle für die Wirksamkeit der Therapie spiele.

Zunächst wurde die EKT bei schizophrenen Patienten eingesetzt und fand wegen ihrer guten Wirksamkeit und fehlender alternativer Therapieoptionen rasch Verbreitung. In den 40er Jahren wurde die Effektivität der EKT bei affektiven Störungen bekannt (Fink 1979).

Curare wurde erstmals 1940 zur Muskelrelaxation während der EKT verwendet (Bennett 1968). 1950 waren Narkose und Muskelrelaxation die Regel (Fink 1979). Die Forschung konzentrierte sich in dieser Zeit darauf, durch Anpassung der EKT-Parameter die unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie zu reduzieren (Fink 1979).

In den 50er Jahren ging mit der Einführung der ersten modernen Psychopharmaka die Häufigkeit der Anwendung stark zurück (Fink 1984), sodass in den 70er Jahren der Eindruck entstand, die EKT könnte als Therapieform jede Bedeutung verlieren. Bedingt durch die hohe Zahl therapieresistenter Psychosen, die unerwünschten Wirkungen der Psychopharmaka und die Re-Evaluierung der EKT durch die Fachgesellschaften verschiedener Länder (APA 2001, UK ECT Review Group 2003), gewann die EKT erneut an Bedeutung. Heute wird sie in vielen psychiatrischen Kliniken als Standardtherapieverfahren bei therapieresistenten Depressionen eingesetzt (Olfson et al. 1998).

Tab. 1.6: Allgemeine Kriterien, die für einen Einsatz der EKT als Therapie der 1. oder 2. Wahl sprechen (APA 2001).

EKT als 1. Wahl	EKT als 2. Wahl
<ul style="list-style-type: none"> • maligne oder perniziöse Katatonie • schneller Wirkeintritt nötig • im Vergleich zur EKT erhöhtes Therapierisiko bei anderen Behandlungen • Ansprechen auf EKT in der Vorgeschichte • Versagen der medikamentösen Therapie in der Vorgeschichte • Wunsch des Patienten 	<ul style="list-style-type: none"> • kein Erfolg mit Pharmakotherapie • ausgeprägte Nebenwirkungen bei Pharmakotherapie • Verschlechterung des Krankheitsbild die schnellen Wirkeintritt der Therapie erfordert

1.3.2 Indikationen

Laut der *American Psychiatric Association* (APA 2001) sind bei der Indikationsstellung neben der Diagnose weitere Faktoren zu berücksichtigen, die für die Anwendung der EKT sprechen (Tab. 1.6). Mögliche Indikationen für eine EKT sind Depressionen, Manien und Schizophrenien (APA 2001). Die Schizophrenien sind aber nur dann eine Indikation zur EKT, wenn die Symptome einen plötzlichen Beginn hatten, es sich um eine maligne Katatonie handelt oder es in der Vorgeschichte des Patienten ein Ansprechen der Erkrankung auf EKT gab (siehe hierzu auch Kapitel 1.3.3). Es sollte für jeden Patienten eine individuelle Entscheidung anhand seiner Diagnose und der in Tabelle 1.6 genannten Kriterien getroffen werden.

Eine notfallmäßige Indikation zur EKT besteht bei der malignen oder perniziösen Katatonie. In diesem Fall ist die EKT ein lebensrettendes Behandlungsverfahren, dass schnell durchgeführt werden muss, um weiteren Schaden abzuwenden (Scharfetter et al. 2004).

1.3.3 Wirksamkeit

Wirksamkeit bei depressiven Erkrankungen

Zahlreiche Studien haben in der Vergangenheit die Wirksamkeit der EKT bei depressiven Erkrankungen belegen können. In verschiedenen Metaanalysen zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der EKT gegenüber simulierter EKT, Placebo oder medikamentöser Therapie (Janicak et al. 1985, Pagnin et al. 2004).

Patienten, die keine adäquate Pharmakotherapie erhalten haben, sprechen zu 80-90 % auf EKT an. Patienten, bei denen eine suffiziente antidepressive Therapie versagt hat, haben noch eine Ansprechrates von 50-60 % (Prudic et al. 1990, Prudic et al. 1996, Sackeim et al. 1990).

Die EKT ist sowohl simulierter EKT (Freeman et al. 1978, Johnstone et al. 1980, West 1981, Brandon et al. 1984, Gregory et al. 1985) als auch der antidepressiven Therapie mit Imipramin überlegen (Greenblatt et al. 1964, Thiery 1965, Gangadhar et al. 1982). Die zitierten Studien erfolgten randomisiert und mit blindem Rating der Patienten.

Bis heute gibt es nur eine Studie, die die EKT mit einem modernen Antidepressivum vergleicht (Folkerts et al. 1997). In dieser Studie wurde die Wirksamkeit von EKT und Paroxetin bei Patienten mit einer therapieresistenten Depression verglichen. Die EKT war bei der Reduktion der HAMD-Werte und der Geschwindigkeit, mit der der antidepressive Effekt eintrat, der Therapie mit Paroxetin überlegen.

Wirksamkeit bei Manien

Die EKT hat bei Manien eine Ansprechrates von etwa 80 % (Mukherjee et al. 1994). In einer prospektiven, randomisierten Studie war die EKT der Therapie mit Lithium überlegen (Small et al. 1988). Bis heute wurde keine Studie durchgeführt, die die Wirkung atypischer Neuroleptika, die die moderne Standard-Therapie bei manischen Erkrankungen darstellen, mit EKT vergleicht.

Wirksamkeit bei schizophrenen Erkrankungen

Obwohl schizophrene Erkrankungen die historisch erste Indikation zur EKT darstellten, ist die Datenlage hier weniger eindeutig als bei den depressiven Störungen.

Bei akuten Schizophrenien konnten zahlreiche Studien die Wirksamkeit der EKT nachweisen (Abraham und Kulhara 1987, Taylor und Fleminger 1980, Brandon et al. 1985). Die EKT war der simulierten EKT aber nur kurzfristig überlegen. Im langfristigen Vergleich wurde in allen Gruppen das gleiche Resultat erzielt. In einer prospektiven, randomisierten Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen der Wirkung von EKT plus Placebo und der Wirkung von simulierter EKT plus Chlorpromazin (Bagadia et al. 1983). Im Vergleich der Effektivität von vier verschiedenen Therapiegruppen (300mg bzw. 500mg Chlorpromazin täglich jeweils mit und ohne EKT) gab es im letzten Rating nach 6 Wochen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Die EKT-Gruppen erreichten aber eine schnellere Reduktion der Symptome (Janakiramaiah et al. 1982). EKT und Pharmakotherapie mit Chlorpromazin hatten in prospektiven, randomisierten Studien die gleiche Wirksamkeit (Langsley et al. 1959, King 1960).

Bei der akuten und insbesondere bei der perniziösen Katatonie liegt die Erfolgsquote der EKT bei bis zu 98%. Sie stellt damit bei dieser Erkrankung die Therapie der ersten Wahl dar (Folkerts 1995).

Wirksamkeit bei Morbus Parkinson

In zwei prospektiven Studien zur Wirksamkeit der EKT auf die neurologischen Symptome des M. Parkinson (Douyon et al. 1989, Andersen et al. 1987) zeigte sich durchweg ein Ansprechen von Parkinson-Patienten auf EKT. In keiner der Studien war die EKT Therapie der ersten Wahl, sondern wurde nur bei Patienten mit Therapieresistenz gegen Levodopa und mit on-off-Phänomenen eingesetzt. Eine Besserung der Symptome zeigte sich dabei nach nur wenigen EKTs und hielt in allen Studien, trotz fortgeführter medikamentöser Therapie zur Rückfallprophylaxe, nur für wenige Wochen an. Morbus Parkinson stellt also bei den modernen medikamentösen Therapieoptionen al-

lenfalls eine tertiäre Indikation bei therapieresistenten Erkrankungsformen dar (Rasmussen und Abrams 1991, Scharfetter et al. 2004). Systematische Untersuchungen mit großen Fallzahlen bis heute fehlen.

1.3.4 Ablauf

Die folgende Beschreibung der Vorbereitung des Patienten und des Anästhesieverfahrens gibt die Leitlinien der *American Psychiatric Association* wieder (APA 2001).

Vorbereitung des Patienten

Vor Beginn eines EKT-Zyklus sollte sich der Patient in dem für ihn bestmöglichen gesundheitlichen Zustand befinden. Insbesondere kardiale Vorerkrankungen sollten gut eingestellt sein, um das Risiko für unerwünschte Zwischenfälle während der Behandlung zu minimieren (siehe hierzu auch Kapitel 1.3.5). Die Einwilligung des Patienten in die Therapie im Sinne eines sog. *informed consent* ist Voraussetzung für die EKT.

Einige Stunden vor EKT muss der Patient nüchtern bleiben. Die Gabe von anticholinerg wirksamen Substanzen (typischerweise Atropin oder Glycopyrrolate) vor EKT zur Vorbeugung vagal-induzierter Bradyarrhythmien oder Asystolien ist möglich (Shettar et al. 1989). Jedoch verwenden nicht alle Zentren diese Prämedikation, da ihre Wirksamkeit bzw. Notwendigkeit nicht eindeutig belegt werden konnte (Zielinski et al. 1993) und sie die Wirksamkeit der EKT negativ beeinflussen könnte.

Anästhesie

Die EKT wird in Narkose durchgeführt. Ziel der Narkose ist die Bewusstlosigkeit des Patienten während der Muskelrelaxation. Demnach sollte die Narkotisierung des Patienten nur für wenige Minuten anhalten. Als Hypnotikum werden üblicherweise Methohexital, Propofol oder Etomidate eingesetzt.

Die Muskelrelaxation ist aus zwei Gründen für die EKT notwendig. Zum einen soll so während der Therapie die sichere Beatmung des Patienten

gewährleistet sein. Zum anderen sollen die Muskelkontraktionen des generalisierten Krampfanfalls soweit abgeschwächt werden, dass Verletzungen durch unkontrollierte Muskelaktivität ausgeschlossen sind. In der Regel wird hierfür das kurzwirksame Muskelrelaxanz Succinylcholin verwendet.

Vor Applikation des Muskelrelaxanz muss sichergestellt sein, dass sich der Patient adäquat beatmen lässt. In der Regel erfolgt dies ohne Intubation mittels Maskenbeatmung. Während der gesamten Anästhesie sollte mit reinem Sauerstoff beatmet werden.

Stromapplikation

Physikalische Grundlagen Prinzipiell kann man zwischen Gleich- und Wechselstromkreisen unterscheiden. Im Gleichstromkreis gilt das Ohm'sche Gesetz:

$$\text{Spannung} = \text{Widerstand} \times \text{Stromstärke}$$

Die Energie, die ein Strom aufbringt, hängt von der Zeit ab, in der er fließt. Es gilt:

$$\text{Energie} = \text{Spannung} \times \text{Stromstärke} \times \text{Zeit}$$

Die Ladung, also die absolute Anzahl an Elektronen, die durch die Leiter fließen, ist ebenfalls eine Funktion der Zeit:

$$\text{Ladung} = \text{Stromstärke} \times \text{Zeit}$$

Bei der EKT werden Wechselströme zur Krampfinduktion verwendet. Der wichtigste Unterschied zum Gleichstrom ist hier das Konzept der Impedanz. Diese ist analog zum Widerstand im Gleichstromkreis zu verstehen. Die Impedanz setzt sich aus dem Widerstand eines Körpers, seiner Kapazität (Fähigkeit Ladung zu speichern) und Induktivität (Fähigkeit eine elektromagnetische Kraft zu induzieren) zusammen. Im Falle der EKT ist hauptsächlich der Widerstand interessant, der durch die Haut, den Schädelknochen und die Hirnhäute gebildet wird. Zwar haben neuronale Zellmembranen die Fähigkeit Ladung zu speichern, doch fällt dies im Vergleich zu dem großen Widerstand, den insbesondere der Schädelknochen bildet, kaum ins Gewicht.

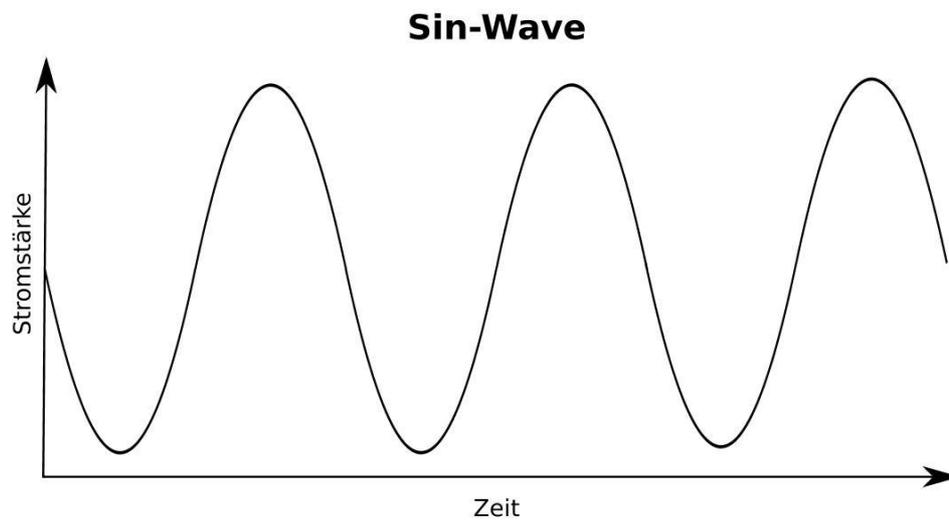


Abb. 1.1: Sinusförmige Änderung des Stromflusses über der Zeit

Bis heute gibt es in der Literatur keine Informationen über eine messbare Induktion während der EKT. Daher kann man annehmen, dass das Ohm'sche Gesetz näherungsweise auch bei den Wechselströmen während der EKT gilt (Abrams 2002).

Art des Stromimpulses Bei der Applikation des Stroms muss sich die fließende Stromstärke mit der Zeit verändern. Trägt man die Stromstärke gegen die Zeit in einem Graphen auf, so erhält man, je nachdem wie sich der Stromfluss ändert, verschiedene Wellenformen. Diese sog. *waveforms* können variiert werden.

Zunächst wurden sinusförmige Stromkurven verwendet (Fink 1984). Dabei steigt der Stromfluss langsam an und fällt nach Erreichen der maximalen Amplitude langsam wieder ab (Abb. 1.1). Daher fließt für eine relativ lange Zeit ein Strom, der zu einem großen Teil unerschwellig bleibt, und somit keinen Beitrag zur Auslösung eines Krampfanfalles leistet.

Die *brief pulse stimulation* hingegen erreicht nahezu sofort ihre maximale Intensität und fällt ebenso schnell wieder. Der Verlauf wird als rechteckförmig bezeichnet (Abb. 1.2). Daher ist bei dieser Stimulationsform praktisch die gesamte applizierte Ladung überschwellig und trägt somit zum Auslösen eines

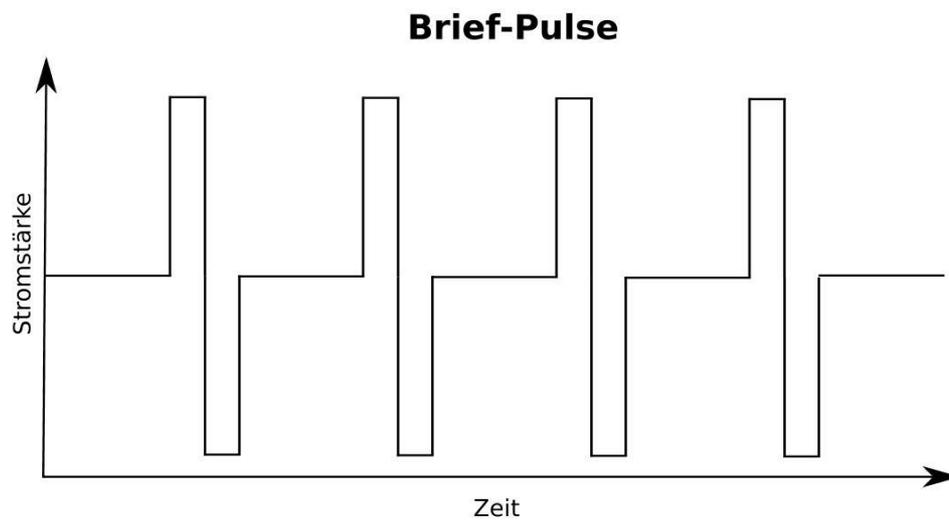


Abb. 1.2: Rechteckförmige Änderung des Stromflusses über der Zeit

Krampfanfalls bei. Die sinusförmigen Impulse verursachen mehr kognitive Nebenwirkungen als die rechteckförmigen ohne diesen bei der therapeutischen Wirksamkeit überlegen zu sein (Weiner et al. 1986). Somit sollten heute keine sinusförmigen Impulse mehr verwendet werden (APA 2001).

Zur detaillierten Beschreibung eines Rechteckimpulses, wie er bei der EKT verwendet wird, sind verschiedene Parameter notwendig: Die Impulsdauer ist der Zeitraum, über den Impulse abgegeben werden. Die Impulsbreite ist die Dauer eines einzelnen Rechteckimpulses. Mit der Frequenz wird festgelegt, wie viele Impulse während der Impulsdauer abgegeben werden. Die Stromstärke gibt an, wieviel Strom während eines Impulses fließt. Aus Stromstärke, Frequenz, Impulsbreite und Impulsdauer lässt sich die insgesamt verabreichte Ladung berechnen.

Bei den heute gebräuchlichen Rechteckimpulsen wird gewöhnlich eine Impulsbreite von etwa 1 ms angewendet. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass auch die Verwendung sog. *ultrabrief stimuli*, also von Rechteckimpulsen mit einer Impulsbreite von weniger als 0,5 ms, sinnvoll sein könnte. Allerdings ist bis heute nicht zweifelsfrei geklärt, ob die *ultrabrief stimuli* den *brief stimuli* in der therapeutischen Wirksamkeit gleichwertig sind (APA 2001).

Kontrolle der Stromapplikation Spannung, Stromstärke und Impedanz hängen über das Ohm'sche Gesetz voneinander ab. Da die Impedanz aufgrund von verschiedenen Faktoren Schwankungen unterliegt (bspw. Sauberkeit der Haut) und sich somit schlecht kontrollieren lässt, kann die EKT entweder mit einer festgelegten Spannung oder mit einer definierten Ladung erfolgen. Die verabreichte Ladung gilt als der für die Krampfauslösung entscheidende Faktor. Daher wird in der Regel eine EKT-Applikation mit definierter Spannung empfohlen (APA 2001, Abrams 2002), um sicherzustellen, dass die gewünschte Ladung tatsächlich appliziert wird. Da die Energie ebenfalls von der Impedanz abhängt, stellt sie kein gutes Maß zur Kontrolle der Stromapplikation dar.

Elektrodenplatzierung Möglicherweise ist die EKT mit bilateraler Elektrodenplatzierung der EKT mit rechts unilateraler überlegen (Sackeim et al. 1993, Lisanby et al. 2000, Sackeim et al. 2000, Sackeim et al. 2007). Allerdings scheinen die kognitiven Nebenwirkungen bei der bilateralen Elektrodenplatzierung ausgeprägter zu sein (Sackeim et al. 1993, Lisanby et al. 2000, Sackeim et al. 2000, Sackeim et al. 2007). Zudem erhöht sich die Effektivität der rechts-unilateralen EKT, wenn die Dosis weit über die Krampfschwelle hinaus gesteigert wird und erreicht eine mit der bilateralen Applikation vergleichbare Wirksamkeit (Lisanby et al. 2000, Sackeim et al. 2000, Sackeim et al. 2007). Beide Verfahren sind heute verbreitet und finden routinemäßig Anwendung (APA 2001). Wegen der geringer ausgeprägten Nebenwirkungen sollte jeder Patienten zuerst mit einer hochdosierten unilateralen EKT therapiert und erst bei Nicht-Ansprechen auf eine bilaterale Elektrodenplatzierung umgestellt werden (Sackeim et al. 2007, Abrams 2002).

1.3.5 Nebenwirkungen

Mortalität und schwerwiegende Zwischenfälle

Die Mortalität im Zusammenhang mit der EKT ist sehr gering (Abrams 1997) und liegt in der Größenordnung von kleineren chirurgischen Eingriffen (Brand et al. 1994). Man geht von einer Mortalitätsrate zwischen 2 und 10 Todesfällen auf 100.000 Behandlungen aus (Shiwach et al. 2001). Das Risiko für Patienten mit kardialen, pulmonalen oder vaskulären Erkrankungen, sowie für Patienten mit vorhergehenden Zwischenfällen bei Narkosen ist erhöht und die *American Psychiatric Association* empfiehlt eine bestmögliche Therapie dieser Erkrankungen vor EKT (APA 2001).

Am häufigsten verursachen kardiale Ereignisse Zwischenfälle während oder nach der EKT (Welch und Drop 1989), wobei ein Zusammenhang zwischen den zu erwartenden Komplikationen und den Vorerkrankungen der Patienten besteht (Zielinski et al. 1993). Wegen des kardialen Risikos gehört heute eine Überwachung mittels Elektrokardiogramm (EKG) standardmäßig zur EKT (APA 2001).

Weitere schwerwiegende Zwischenfälle bei der EKT können verlängerte Krampfanfälle und der Status epilepticus sein (Grogan et al. 1995). Durch die Oxygenierung konnte das Risiko der Hypoxie bei langer Anfallsdauer jedoch erheblich gesenkt werden. Im Tiermodell treten bei Oxygenierung erst nach 30 bis 60min strukturelle Hirnschäden auf (Devanand et al. 1994). Die *American Psychiatric Association* empfiehlt Anfälle, die länger als drei Minuten dauern, medikamentös zu durchbrechen (APA 2001). Es ist unwahrscheinlich, dass durch EKT neue Epilepsien ausgelöst werden können. Die Inzidenz von epileptischen Erkrankungen liegt bei EKT-Patienten in etwa in der Größenordnung der Normalbevölkerung (Small et al. 1981).

Kognitive Beeinträchtigung

Nach EKT kommt es zu einer Verschlechterung der Gedächtnisleistung im Sinne einer anterograden und retrograden Amnesie (Sackeim et al. 2007, Sackeim et al. 2000, Lisanby et al. 2000). Die Parameter, mit denen die EKT durchgeführt wird, haben Einfluß auf die kognitiven Nebenwirkungen. Die

rechts-unilaterale Stimulation verursacht weniger kognitive Nebenwirkungen als die Bilaterale (Sackeim et al. 2000, Sackeim et al. 2007), die Brief-Pulse-Stimulation weniger als die *Sine-Wave*-Stimulation (Daniel et al. 1983, Sackeim et al. 2007). Die Ausprägung der Gedächtnisstörungen nimmt in den Wochen und Monaten nach EKT deutlich ab (Lisanby et al. 2000, Sackeim et al. 2000). Sechs Monate nach EKT konnten persistierende Gedächtnisstörungen nur bei Patienten, die eine bilaterale EKT mit *Sine-Wave*- oder *Brief-Pulse*-Stimulus erhalten hatten, nachgewiesen werden (Sackeim et al. 2007). Dabei blieb vor allem das biographische Gedächtnis beeinträchtigt. Patienten, die eine rechts-unilaterale EKT erhalten hatten zeigten signifikant bessere Ergebnisse.

Kopfschmerzen, Nausea, Muskelkater

Kopfschmerzen nach EKT treten sehr häufig auf. In der Literatur wird von einer Rate bis 45 % der Therapien ausgegangen (Freeman et al. 1980, Devanand et al. 1995). Über Übelkeit klagen 1 bis 23 % der Patienten (Gomez 1975, Sackeim et al. 1987). Einige Patienten leiden nach EKT an Muskelkater (APA 2001).

Postiktales Delirium und Manien

Ein kleiner Teil der EKT-Patienten zeigt kurz nach der Therapie ein postiktales Delirium (Devanand et al. 1989). Die Symptome sind motorische Agitation, Desorientiertheit und die Unfähigkeit Anordnungen zu Befolgen. Selten entwickeln depressive Patienten unter EKT manische Symptome (Andrade et al. 1988, Andrade et al. 1990, Devanand et al. 1992).

1.3.6 Patienten mit erhöhtem Therapierisiko

Die EKT gilt als sehr sicheres und risikoarmes Verfahren, dass häufig gerade dann angewendet wird, wenn Kontraindikationen für eine pharmakologische Therapie bestehen (APA 2001). Das Risiko der EKT ist aber bei bestimmten Vorerkrankungen erhöht (Tab. 1.7). In solchen Fällen sollte eine Abwägung der Gefahren und des zu erwartenden Nutzens der Therapie erfolgen und mit

Tab. 1.7: Erkrankungen mit erhöhtem Therapierisiko bei EKT (APA 2001)

Organsystem	Erkrankungen mit erhöhtem Risiko bei EKT
kardiovaskulär	kürzlicher Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, schlecht kompensierte Herzfehler, schwere Erkrankungen der Herzklappen
vaskulär	Fehlbildungen oder Aneurysmata mit einem Hang zu Ruptur bei erhöhtem Blutdruck
zerebral	bestimmte Hirntumoren oder andere zerebrale Raumforderungen mit erhöhtem Hirndruck, kürzlich durchgemachter Schlaganfall
pulmonal	schwere COPD, Asthma oder Pneumonie

dem Patienten eine individuelle Entscheidung getroffen werden. Als absolute Kontraindikationen gelten ein kürzlich durchgemachter ischämischer Hirninfarkt und ein erhöhter intrakranieller Druck u.a. bei Tumoren und anderen raumfordernden Läsionen (Folkerts et al. 2003).

1.3.7 Derzeitige Anwendung

Die größte Gruppe der Patienten, die heute eine EKT erhalten, leidet an einer schweren depressiven Episode (Olfson et al. 1998). Die Anwendungshäufigkeit der EKT unterliegt großen Schwankungen. Im Jahr 1993 erhielten in den USA etwa 10 % der Patienten in stationärer Behandlung mit der Diagnose einer rezidivierenden depressiven Störung EKT (Olfson et al. 1998). Dabei fielen aber deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Bundesstaaten auf. Für Deutschland können derzeit in der Literatur keine Daten zur Häufigkeit der Anwendung der EKT gefunden werden, man muss aber davon ausgehen, dass die EKT hier nicht so häufig wie in den USA angewendet wird (Klecha et al. 2002).

1.3.8 Kardiovaskuläre Reaktionen

Die EKT löst eine kardiovaskuläre Reaktion aus. Diese lässt sich in eine vagale und eine sympathische Phase unterteilen, die zeitlich aufeinander folgen (Welch und Drop 1989).

Unmittelbar nach der Stromapplikation kommt es zunächst zu einem Abfall der Herzfrequenz und des Blutdrucks (Prudic et al. 1987). Bei manchen Patienten werden Asystolien von 2 bis 7 Sekunden beobachtet (Welch und Drop 1989). Die Asystolien lassen sich durch eine Prämedikation mit Atropin oder Vagotomie reduzieren (Colville et al. 1958). Daher muss man davon ausgehen, dass der Abfall von Herzfrequenz und Blutdruck durch den N. vagus vermittelt wird. Es existieren Fallstudien, die über eine extensive Bradykardie bzw. Asystolie nach Stromapplikation ohne darauffolgenden Krampfanfall berichten (Wells et al. 1989, Decina et al. 1984). Dies kann als Hinweis darauf interpretiert werden, dass die vagale Reaktion kein Produkt des induzierten Krampfes ist.

Kurz nach Beginn des Krampfanfalls setzt die sympathische Phase ein. Blutdruck und Herzfrequenz steigen innerhalb weniger Sekunden drastisch an (Welch und Drop 1989). Der Blutdruck erhöht sich um etwa 30 bis 40 % und erreicht häufig systolische Werte von mehr als 200 mmHg (Abrams 2002). Wie die sympathische Reaktion vermittelt wird ist bis heute Gegenstand von Diskussionen. Einige Autoren gehen davon aus, dass die Wirkung auf das Herz über sympathische Nervenfasern aus dem Hinterstrang und über Katecholamine aus der Nebenniere erfolgt (Welch und Drop 1989). Eine Fallstudie berichtete aber über ausgeprägte kardiovaskuläre Reaktionen bei einer beidseitig adrenektomierten Patientin (Liston und Salk 1990). Die vegetativen Reaktionen sind somit nicht an eine Erhöhung des Adrenalinpiegels in der Peripherie gebunden, sondern werden vermutlich über die vegetativen Zentren des Hirnstamms ausgelöst.

Nach Ende des Krampfanfalls fallen Blutdruck und Puls schnell wieder ab (Welch und Drop 1989) und erreichen in der postiktalen Phase wieder die Ausgangswerte vor EKT.

In früheren Arbeiten konnte ein Zusammenhang zwischen den kardiovas-

kulären Reaktionen auf EKT und dem Erfolg der Therapie nachgewiesen werden (Azuma et al. 2007, Saravanan et al. 2002, Swartz 2000). Dabei ging ein ausgeprägter Anstieg des *Rate Pressure Product* (RPP) bzw. der Herzfrequenz mit einem besseren Ansprechen auf die Therapie einher. Der Anstieg des Blutdrucks alleine zeigte keine Korrelation mit dem Therapieerfolg (O'Donnell und Webb 1986).

1.3.9 Elektrokrampftherapie und das pankreatische Polypeptid

Allgemeines zum PP wird im Kapitel 1.5.3 erläutert. Die Konzentrationsveränderung des PP durch EKT wurde bisher nur in einer Arbeit untersucht (Allen et al. 1982). Dabei konnte ein Anstieg des PP nach EKT nachgewiesen werden, der sich signifikant von der Konzentrationsveränderung des PP bei gleicher Anästhesie ohne EKT unterschied. Die EKT-Patienten erhielten zur Prophylaxe vagal-induzierter Herzrhythmusstörungen vor der Therapie 0,6mg Atropin. Trotzdem war der PP-Anstieg nachweisbar und wurde vom dem Autor der Studie als Zeichen einer nicht ausreichenden vagalen Blockade durch Atropin interpretiert. Ein Zusammenhang des Therapieerfolgs oder anderer Parameter mit dem PP-Anstieg wurde nicht untersucht.

1.3.10 Wirkungsmechanismen

Bis heute ist der genaue Wirkmechanismus der EKT nicht bekannt (Scharfetter et al. 2004). Es existieren zahlreiche Untersuchungen zu den neurobiologischen Veränderungen, die die EKT bewirkt.

Was wirkt bei der Elektrokrampftherapie?

Schon lange wird postuliert, dass der generalisierte Krampfanfall für die antidepressive und antipsychotische Wirkung verantwortlich sei (Fink 1984). Dafür spricht, dass auch die in den 30er Jahren mittels Substanzen induzierten Krampfanfälle eine antidepressive Wirkung hatten (Fink 1984). Heute wird in aktuellen Richtlinien zur EKT gefordert, dass die Stimulusintensität

über der Krampfschwelle liegt und dass ein generalisierter Krampfanfall ausgelöst wird (APA 2001).

Zudem scheint die wiederholte Induktion generalisierter Krampfanfälle für die Wirkung der EKT entscheidend zu sein. Im Verlauf einer Therapieserie kommt es zu einer Erhöhung der Krampfschwelle, was von einigen Autoren als wesentlich für die Wirksamkeit der EKT gesehen wird (Sackeim 1999).

Das Gehirn besitzt die Fähigkeit, Krampfanfälle selbst zu limitieren. Nach einem Krampfanfall lässt sich postiktal eine Unterdrückung der elektrischen Aktivität im Elektroenzephalogramm (EEG) beobachten, die sog. postiktale Stille. Der Suppressionsindex gilt als Maß für dieses Phänomen. Einige Untersuchungen konnten einen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit der EKT und dem Suppressionsindex zeigen (Suppes et al. 1996, Abrams 2000). Der antikonvulsiven Hypothese zufolge sind die inhibitorischen Mechanismen, die den Krampfanfall beenden, entscheidend für die antidepressive Wirkung der EKT (Sackeim 1999).

Es existieren aber auch Befunde, die dafür sprechen, dass der Fluss von elektrischer Ladung selbst an der Wirkung der EKT beteiligt ist. Bei der unilateralen EKT muss die applizierte Stromdosis deutlich über der Krampfschwelle liegen, um die antidepressive Wirksamkeit einer niedriger dosierten bilateralen EKT zu erreichen (Lisanby et al. 2000, Sackeim et al. 2007). Eine mögliche Erklärung dafür wäre eine direkte Wirkung des Stroms. Es existieren erhebliche Unterschiede in der Verteilung der Ladung zwischen uni- und bilateraler Elektrodenplatzierung. Bei der bilateralen EKT fließt der Strom primär durch präfrontale und subkortikale Strukturen, während der Stromfluss bei der unilateralen Stimulation auf den Motorkortex der entsprechenden Hemisphäre konzentriert ist (Boylan et al. 2001, Weaver et al. 1976).

Zudem könnte der Ort, an dem der generalisierte Krampfanfall seinen Ursprung nimmt, für die Wirkung der EKT von Bedeutung sein. Es ist wahrscheinlich, dass bei der bilateralen EKT der Krampfanfall vom präfrontalen Kortex ausgeht (Boylan et al. 2001). Bei der unilateralen EKT hingegen muss weit über die Krampfschwelle hinaus stimuliert werden, damit der präfrontale Kortex direkt beeinflusst wird (Boylan et al. 2001). Es scheint plausibel, dass die anfallslimitierenden Prozesse, die weiter oben diskutiert wurden, dort am

stärksten sind, wo das Zentrum des Krampfanfalls liegt (Scharfetter et al. 2004). Diese Hypothese ist gut mit funktionellen Untersuchungen vereinbar, die insbesondere dem präfrontalen Kortex eine wesentliche Rolle bei affektiven Erkrankungen zuschreiben (Soares und Mann 1997) und würde gut die Unterschiede in Wirksamkeit und Dosis zwischen uni- und bilateraler EKT erklären.

Die Diencephalon-Hypothese wählt einen ähnlichen Ansatz. Schon lange existiert die Idee, dass die EKT vegetative Veränderungen bei Depressiven durch einen Effekt auf diencephale Strukturen reduziert (Carney und Sheffield 1973, King und Liston 1990). Weiterhin wurde postuliert, dass die Ausbreitung des Krampfes im Gehirn und die Lokalisation des Krampfzentrums wesentlich für die antidepressive Wirkung der EKT seien (Abrams 2002). Laut der Diencephalon-Hypothese wird für eine erfolgreiche Therapie ein so weit generalisierter Krampf benötigt, dass auch die Strukturen des Diencephalons, die für die Steuerung von Appetit, Verhalten, zircadianer Rhythmik, Hormonsekretion und der physiologischen Homöostase verantwortlich sind, mit in das Krampfgeschehen einbezogen werden (Abrams 2002). Dabei stützt sich die Diencephalon-Hypothese auf zahlreiche Befunde, wie z.B. den Zusammenhang des Therapieerfolgs mit den vegetativen Reaktionen in Folge der EKT (Azuma et al. 2007, Swartz 2000, Saravanan et al. 2002).

Wie wird die Wirkung der EKT vermittelt?

Es konnte belegt werden, dass die EKT zahlreiche neurobiologische Reaktionen bewirkt. Im Folgenden soll auf die wichtigsten Erkenntnisse kurz eingegangen werden.

Dem serotonergen und adrenergen System wird eine große Bedeutung im Rahmen der depressiven Erkrankungen zugeschrieben (Mongeau et al. 1997). Verschiedene Studien beschäftigen sich mit dem Einfluss der EKT auf das **serotonerge System**. Die Befunde zu Veränderungen der präsynaptischen 5HT-1a-Autorezeptoren unter EKT sind widersprüchlich. Es gibt Ergebnisse die auf eine erhöhte Aktivität des präsynaptischen 5HT-1a-Rezeptors nach EKT schließen lassen (Mann 1998) und andere, die eher für eine Verminde-

zung seiner Aktivität sprechen (Gur et al. 2002). Eine Erhöhung der postsynaptischen 5HT-1a-Rezeptorsensivität konnte nachgewiesen werden (Newman et al. 1998) und ist ein EKT-spezifischer Effekt, den medikamentöse antidepressive Therapien nicht haben (Scharfetter et al. 2004). Die Zahl der 5HT-2a-Rezeptoren im frontalen Kortex nimmt unter EKT zu (Butler et al. 1993). Diese Befunde lassen sich gut mit der Theorie der antidepressiven Wirksamkeit durch *increased serotonergic transmission* im Hippocampus vereinbaren (Mongeau et al. 1997).

Im **adrenergen System** kommt es (im Tiermodell) zu einer Reduktion der β_1 -Rezeptoren im Hippocampus und in Teilen des Kortex, aber nicht in anderen Regionen des Gehirns (Seo et al. 1999). Die Verminderung der β_1 -Rezeptoren erfolgt bei EKT gemeinsam mit der Reduktion ihrer mRNA, während es bei medikamentösen Therapien zunächst zu einer Erhöhung der mRNA kommt (Hosoda und Duman 1993). Eine Übersicht über die zahlreichen weiteren Veränderungen im Neurotransmitterhaushalt durch EKT gibt Tabelle 1.8.

Die EKT greift in zahlreiche Hormonsysteme, die von Hypophyse und Hypothalamus gesteuert werden, ein. Die **Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse** besteht aus dem Thyreotropin Releasing Hormon (TRH), dem Thyreoidea-stimulierenden Hormon (TSH), T_3 und T_4 . Es gilt als sicher, dass diese Hormonachse bei depressiven Patienten verändert ist (Sattin 1999). Die intrathekale Applikation von TRH wirkt antidepressiv (Sattin 1999). EKT und generalisierte Krampfanfälle erhöhen die TRH-Konzentration im limbischen System (Sattin et al. 1994). Als Ursache für die TRH-Erhöhung wird die Aktivierung des Gens für den TRH-Prekursor Pre-Pro-TRH gesehen. Aus dem Pre-Pro-TRH kann auch der *Corticotropin Release Inhibitory Factor* (CRIF) gebildet werden, ein Antagonist des *Corticotropin Releasing Factor* (CRF) (Sattin 1999). Medikamentöse, antidepressive Therapien haben keinen Einfluss auf das TRH gezeigt (Sattin 1999).

Bei einem Teil der depressiven Patienten ist die **Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse** bestehend aus CRF, Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Cortisol überaktiviert. Ein CRF-Überschuss im ZNS wird dabei für die fehlende Suppression des Plasma-Cortisol-Spiegels bei Dexa-

Tab. 1.8: Veränderungen in den Neurotransmitter-Systemen nach EKT-Serien im Tiermodell (Scharfetter et al. 2004)

Serotonerges System	
Präsynaptische 5HT-1a Rezeptoren	widersprüchlich
Postsynaptische 5HT-1a Rezeptoren im Hippocampus	vermindert
Postsynaptische 5HT-2a Rezeptoren im frontalen Kortex	erhöht
5-HT in Raphe-Kernen	vermindert
Adrenerges System	
β_1 -Rezeptoren im Kortex und Hippocampus	vermindert
Postsynaptische α_1 -Rezeptoren im Kortex	erhöht
α_2 -Rezeptoren	vermindert
Dopaminerges System	
Dopamin im Striatum	erhöht
D ₁ -Rezeptor in der Substantia nigra	erhöht
Cholinerges und GABAerges System	
Muskarinerge Rezeptoren im Kortex und Hippocampus	vermindert
GABA im Plasma	vermindert
GABA im Plasma bei EKT-Respondern	erhöht
GABA _B -Rezeptoren	erhöht
Glutamaterges System	
AMPA-Rezeptor - GluR1 Untereinheit im Hippocampus	erhöht
NMDA-Rezeptor - NR2A Untereinheit	erhöht
NMDA-Rezeptor - NR2B Untereinheit	erhöht
Metabotroper Glutamat-Rezeptor mGlu5b	vermindert

Tab. 1.9: Veränderungen in neuroendokrinen Systemen nach EKT (Scharfetter et al. 2004)

Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse	
TRH im Hippocampus und Kortex	erhöht
TRH Prekursor Pre-Pro-TRH	erhöht
Prolaktin	erhöht
TSH	erhöht
T ₃	vermindert
Hypothalamus-Hypophysen-Achse	
ACTH	erhöht
Cortisol	erhöht

methason-Gabe im Rahmen eines Dexamethason-Suppressionstest verantwortlich gemacht (Owens und Nemeroff 1993). EKT erhöht zunächst die Spiegel von ACTH und Cortisol (Florkowski et al. 1996), im Verlauf einer EKT-Serie kommt es dann aber zu einer Herabregulierung der gesamten Achse. Der initiale ACTH-Anstieg ist als Stressreaktion gedeutet worden (Szuba et al. 2000). Die Down-Regulation wird möglicherweise über das im vorigen Abschnitt erwähnte CRIF ausgelöst.

Neurotrophine beeinflussen das Überleben und die Differenzierung von Nervenzellen. Sie sind am Wachstum von Dendriten und der Entstehung synaptischer Verbindungen beteiligt (Duman et al. 1997). Das Neurotrophin-System ist bei Depressiven wahrscheinlich verändert. Auf EKT reagieren die Neurotrophine unterschiedlich (Tab. 1.10). Zu den Neurotrophinen zählt u.a. der *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Stress und Glucocortikoide vermindern die BDNF-Konzentration im Hippocampus. Durch EKT und medikamentöse antidepressive Therapie wird sie erhöht, bzw. ihre Reduktion durch Stressoren verhindert (Duman et al. 1997, Altar 1999, Bocchio-Chiavetto et al. 2006).

Bei Depressiven ist das hippocampale Volumen vermindert (Duman et al.

Tab. 1.10: Reaktion von Neurotrophen und Wachstumsfaktoren nach EKT-Serien (Scharfetter et al. 2004)

BDNF im Hippocampus, Striatum und occipitalem Kortex	erhöht
TrkB	erhöht
NGF im frontalen Kortex	erhöht
GDNF im Hippocampus und Striatum	vermindert
FGF-2 im frontalen Kortex	erhöht

1997). Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine EKT-Serie die Sprossung neuer Zellen (Vaidya et al. 1999, Madsen et al. 2000, Scott et al. 2000) bzw. serotonerger Axone (Madhav et al. 2000) im Hippocampus induziert. Ohne BDNF tritt dieser Effekt nicht ein, er lässt sich aber auch nicht alleine durch die direkte Applikation von BDNF induzieren (Vaidya et al. 1999).

Mit der Steuerung der BDNF-Expression werden verschiedene Neurotransmittersysteme in Verbindung gebracht. Man geht davon aus, dass Glutamat und gamma-Aminobuttersäure (GABA) eine wichtige Rolle spielen. Aber auch ein Einfluss des serotonergen und noradrenergen Systems wird diskutiert (Scharfetter et al. 2004).

Eine Vielzahl weiterer Systeme wird durch die EKT beeinflusst. In einigen neueren Arbeiten wurde der Einfluss auf Messenger-Systeme und Transkriptionsfaktoren untersucht (Tab. 1.11). Zudem kommt es auch zu Veränderungen im Bereich der endogenen Opioide und der Neuropeptide (Tab. 1.12).

1.4 Vagusnervstimulation

Mit der VNS wird neben der EKT ein weiteres Neurostimulationsverfahren zur antidepressiven Therapie eingesetzt.

Tab. 1.11: Veränderungen der Second- und Third-Messenger Systeme nach EKT-Serien (Scharfetter et al. 2004)

<i>Second / Third Messenger, Transkriptionsfaktoren</i>	
CaMK	vermindert
Adenylatcyclase	erhöht
CREB	erhöht
c-fos	widersprüchlich
AP-1	erhöht
cdk5 im Hippocampus	erhöht
tau-Protein im Hippocampus	erhöht
Amphiphysin-II-Phosphorylierung	erhöht

Tab. 1.12: Veränderungen anderer biologischer Systeme nach EKT-Serien (Scharfetter et al. 2004)

Endogene Opiode	
Proopiomelanocortin	erhöht
Proenkephalin	erhöht
Neuropeptide	
NPY im Hippocampus und occipitalen Kortex	erhöht
NKA im Hippocampus und occipitalen Kortex	erhöht
STS im frontalen Kortex	erhöht

1.4.1 Technik

Der N. Vagus wird mittels eines implantierten Geräts, ähnlich einem Herzschrittmacher, stimuliert. Die Elektroden stehen mit dem linken N. vagus in Verbindung und senden elektrische Impulse entsprechend der Einstellung des Geräts (Daban et al. 2008). Die Implantation des Vagusnerv-Stimulators erfolgt in Lokalanästhesie oder in Vollnarkose (Daban et al. 2008).

1.4.2 Wirksamkeit

Die erste Indikation für die die Vagusnervstimulation (VNS) eingesetzt wurde, waren epileptische Erkrankungen (Milby et al. 2008). Bei Untersuchungen an Epileptikern fiel die antidepressive Wirkung der VNS auf (Handforth et al. 1998). Diese Ergebnisse wurde von in weiteren offenen Studien bestätigt (Daban et al. 2008, Sackeim et al. 2001, Elger et al. 2000, Rush et al. 2000).

In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie konnte kein eindeutig antidepressiver Effekt nachgewiesen werden (Rush et al. 2005). Bis heute gibt es keine weiteren Placebo-kontrollierten Studien (Daban et al. 2008), eine multizentrische europäische Studie stellte zuletzt aber eine klinisch relevante antidepressive Wirkung der VNS dar (Schlaepfer et al. 2008).

1.4.3 Risiken und Nebenwirkungen

Kontraindikationen für die VNS sind Herzrhythmusstörungen, insbesondere AV-Überleitungsstörungen, und ein geplantes oder wahrscheinliches MRT (Bajbouj und Heuser 2005). Das perioperative Risiko ist gering und besteht in Wundinfektionen oder seltenen Herzrhythmusstörungen bei der Teststimulation nach der Implantation (Daban et al. 2008). Zu den stimulationsassoziierten Beschwerden zählen Heiserkeit, Schluckbeschwerden, Halsschmerzen und Parästhesien im Halsbereich (Daban et al. 2008), die aber meist mit zunehmender Stimulationsdauer zurückgehen (Bajbouj und Heuser 2005).

1.4.4 Wirkmechanismen

Mit welchem Mechanismus die VNS antidepressiv wirkt, konnte wie auch die Wirkungsmechanismen der EKT, bisher nicht aufgeklärt werden (Bajbouj und Heuser 2005).

Eine Analyse der neuronalen Projektion des N. Vagus im ZNS legt den Schluss nahe, dass Zentren im Hirnstamm direkt durch die VNS stimuliert werden und dass die Aktivität von Neuronen in übergeordneten Systemen, wie dem Kortex und dem limbischen System, indirekt moduliert wird (Nemeroff et al. 2006).

Es gibt zahlreiche Studien mit bildgebenden Verfahren (PET, SPECT, BOLD, fMRI) zur VNS, deren Ergebnisse nicht in allen Punkten konsistent und wegen sehr unterschiedlicher Methodik schwer zu vergleichen sind (Chae et al. 2003). Erwiesen ist aber, dass die VNS zu Veränderungen in bestimmten Hirnregionen wie dem Thalamus, dem Cerebellum, dem orbitofrontalem Kortex, dem limbischen System, dem Hypothalamus und der Medulla oblongata führt (Chae et al. 2003).

Die VNS erhöht die Aktivität serotonerger Neurone in den dorsalen Raphekernen und dem Locus coeruleus (Dorr und Debonnel 2006). Der Effekt wird wahrscheinlich, im Gegensatz zu dem gleichartigen Effekt medikamentöser Antidepressiva, nicht durch eine Änderung der Sensitivität der Serotonin-Autorezeptoren erzielt (Dorr und Debonnel 2006).

1.5 Das autonome Nervensystem

Das vegetative oder autonome Nervensystem (ANS) besitzt einen zentralen und einen peripheren Anteil. Es unterliegt nicht der direkten willkürlichen Kontrolle. Bis auf wenige Ausnahmen innerviert es alle Gewebe. Das autonome Nervensystem (ANS) ermöglicht die Anpassung des Organismus bei Belastungen und steuert die Regulation der lebenswichtigen Funktionen (Jänig 2001).

1.5.1 Anatomische Grundlagen

Das periphere ANS wird in Sympathikus und Parasympathikus unterteilt. Der Hypothalamus ist das wichtigste zentrale Regulationsorgan der autonomen Prozesse. Dem Hypothalamus übergeordnete Zentren sind das limbische und das thalamokortikale System, ihm untergeordnet sind Hirnstamm und Rückenmark (Deetjen et al. 2007).

Der periphere Sympathikus verlässt das thorakale und lumbale Rückenmark über die Vorderwurzeln und wird an den paravertebralen vegetativen Ganglien der Grenzstränge und den prävertebralen abdominalen Ganglien umgeschaltet. Die postganglionären Neurone innervieren die Erfolgsorgane des Sympathikus (Jänig 2001). Die Fasern des Parasympathikus bilden im Hirnstamm den N. vagus und versorgen über diesen einen Großteil der peripheren Organe. Zusätzlich verlassen auch parasymphatische Axone das Sakralmark. Die Umschaltung der parasymphatischen Nervenfasern erfolgt in nahe den Erfolgsorganen gelegenen Ganglien (Jänig 2001). Entgegen der verbreiteten Annahme, dass Sympathikus und Parasympathikus antagonistisch wirken, zeigten Untersuchungen, dass die meisten Organe unter physiologischen Bedingungen vornehmlich auf einen Anteil des ANS reagieren. Ausnahmen bilden das Herz, die Harnblase und die Iris (Jänig 2001).

1.5.2 Die vegetative Regulation des Herzens

Die vegetative Regulation des Herzens erfolgt durch das in der Medulla oblongata gelegene sog. Kreislaufzentrum. Hier werden kardiovaskuläre Impulse subkortikaler und kortikaler Strukturen integriert. Efferente sympathische und parasymphatische Fasern innervieren über den Grenzstrang bzw. den N. vagus die Schrittmacherzellen des sinuatrialen Knotens (SA-Knoten), das atriale Myokard und den atrioventrikulären Knoten (AV-Knoten). Das ventrikuläre Myokard wird vorrangig von sympathischen Fasern erregt (Wittling 1995). Die Regulierung der Herzfrequenz stellt ein komplexes System dar, auf das zahlreiche Parameter Einfluss haben (Abb. 1.3).

Die positiv chronotrope, dromotrope und inotrope Wirkung des Sympathikus am Herzen wird durch Adrenalin und Noradrenalin vermittelt. Die pa-

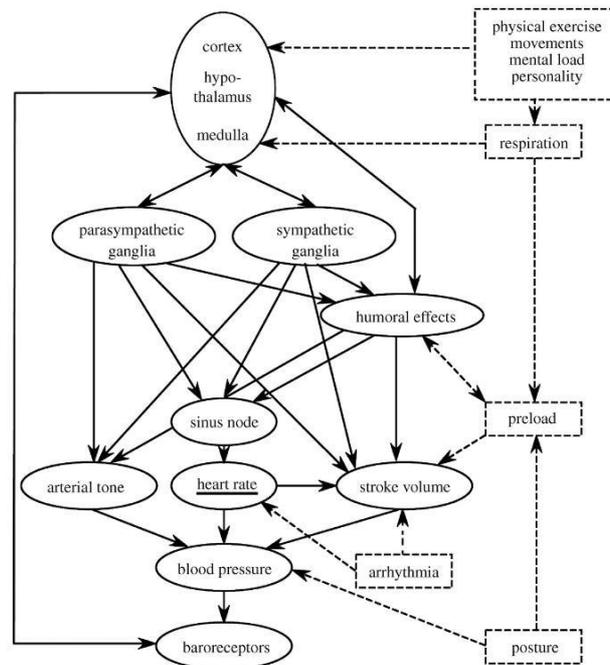


Abb. 1.3: Vereinfachtes Modell der Regulierung der Herzfrequenz (Voss et al. 2009)

Parasympathische Innervation des Herzens erfolgt durch den N. vagus und wird über Acetylcholin (ACh) vermittelt. Der Parasympathikus wirkt am Herzen negativ chronotrop und negativ dromotrop, die Inotropie wird nicht beeinflusst. Seine Wirkung ist wegen des schnellen ACh-Abbaus nur von kurzer Dauer (Deetjen et al. 2007). Die kardiale Antwort auf sympathische Aktivität ist, verglichen mit der Antwort auf die vagale Aktivität, verzögert (de Boer et al. 1985).

1.5.3 Das pankreatische Polypeptid und das autonome Nervensystem

Das pankreatische Polypeptid (PP) ist ein Peptidhormon, das aus 36 Aminosäuren besteht. Es wird in den Langerhans- und Azinus-Zellen des Pankreas produziert. Es gilt als ein Hormon des Magendarmtraktes und hemmt die Hydrogencarbonat- und Enzymsekretion des exokrinen Pankreas (Lonovics et al. 1981).

Nach Nahrungsaufnahme steigt seine Konzentration an. Der Anstieg im Plasma lässt sich durch Atropin unterdrücken. Die Sekretion des PP ist also cholinerg gesteuert. Es erfuhrt als Marker für die vagale Aktivität im Magen-darmtrakt Beachtung (Schwartz et al. 1979, Allen et al. 1982).

Der Einfluss der EKT auf das PP wird in Kapitel 1.3.9 erläutert.

Kapitel 2

Ziele der Arbeit

Ziel unserer Arbeit war es, die vegetativen Reaktionen in Folge der EKT zu erfassen und ihren Zusammenhang mit dem Erfolg der Therapie zu untersuchen. Dabei richtete sich unser Interesse insbesondere auf die vagale (parasympathische) Komponente der vegetativen Antwort, da in bisherigen Arbeiten nur Blutdruck und Herzfrequenz als Parameter für die vegetative Aktivität Verwendung fanden und diese hauptsächlich die sympathische Reaktion auf die EKT abbilden.

Zur Erfassung der über den N. vagus vermittelten vagalen Antwort bestimmten wir das PP, welches als ein sensibler Marker für die vagale Aktivität gilt. Zusätzlich zeichneten wir Blutdruck und Herzfrequenz im Verlauf der EKT-Sitzungen auf. Um eine Beziehung zwischen den vegetativen Reaktionen in Folge der EKT und dem Therapieerfolg herstellen zu können, erfassten wir den Schweregrad der depressiven Symptome aller Patienten mittels des Beck-Depressions-Inventar (BDI) und der HAMD.

Wir gingen von der Hypothese aus, dass die vegetativen Reaktionen in Folge der EKT, insbesondere der Anstieg des PP, positiv mit dem Erfolg der Therapie korrelieren. Unsere Untersuchung sollte also erstmals nachweisen, dass auch die vagale und nicht nur die sympathische Komponente der vegetativen Reaktionen in einem Zusammenhang mit dem Therapieerfolg steht.

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 Studienteilnehmer

Alle Studienteilnehmer waren Patienten der Klinikums für Psychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität Jena. In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit einer depressiven Erkrankung, die die DSM-IV Kriterien für die Diagnose einer *Major depressive disorder* (MDD) erfüllten und denen im Untersuchungszeitraum eine EKT aus klinischen Erwägungen verordnet wurde. Alle Patienten hatten im Vorfeld nicht auf medikamentöse Therapieversuche angesprochen. Insgesamt wurden 20 depressive Patienten im Alter von 29 bis 82 Jahren in die Auswertung aufgenommen. Der Altersdurchschnitt lag bei 61,25 Jahren. 16 der 20 Patienten waren weiblich (weitere demographische Daten sind Tab. 3.1 zu entnehmen).

3.1.1 Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die Einwilligung durch die Patienten nach den von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Jena definierten Vorgaben. Desweiteren mussten die Patienten Fragen soweit beantworten können, dass eine Erfassung ihres Zustandes mittels BDI und HAMD möglich war. Patienten, die weniger als zwei EKTs pro Woche erhielten, wurden ausgeschlossen. Weiteres Ausschlusskriterium war der Abbruch der EKT nach weniger als 4 Sitzungen. Außerdem mussten drei

Tab. 3.1: demographische Daten der Studienteilnehmer

demographische Daten	
Allgemein	
weiblich	16
männlich	4
Alter	61,25 ± 14,86 Jahre
jüngster / ältester Patient	29 / 82 Jahre
Erkrankungsdauer	7,95 ± 6,08 Jahre (1 bis 25 Jahre)
Diagnose	
rezidivierende depressive Störung	15
bipolare Störung	5
psychotische Symptome	7
Medikation	
keine spez. antidepressive Medikation	1
trizyklische AD	1
sSRI	1
NaSSa	16
hochpotente Neuroleptika	14
Lithium	4
Genussmittel	
Kaffee	18
Nikotin	6
Bildung	
Hauptschule	4
Realschule	11
Gymnasium	4
Hochschulstudium	1

Probanden aus der Auswertung ausgeschlossen werden, da sie durch sehr hohe PP-Werte vor Durchführung der EKT aufgefallen waren und die erhöhten Werte auf eine unerlaubt vor den Therapiesitzungen erfolgte Nahrungsaufnahme zurückgeführt werden mussten. Zudem durften die Patienten nicht an weiteren psychiatrischen Erkrankungen wie z.B. einer Alkoholabhängigkeit, einer Angststörung oder einer schizoaffektiven Störung leiden.

3.2 Ablauf von Therapie und Datenerhebung

3.2.1 Elektrokrampftherapie

Die EKTs wurden entsprechend dem Stand der aktuellen Forschung und den Empfehlungen der *American Psychiatric Association* (APA 2001) durchgeführt (s. Kap. 1.3.4, S.27). Es wurden ausschließlich kurzandauernde Rechteckimpulse (*brief-pulse stimulation*) verwendet. Die ersten sechs EKTs erhielt jeder Patient mit unilateraler Elektrodenplatzierung. Nach sechs Sitzungen wurde der Therapieerfolg evaluiert und das Behandlungsteam traf gemeinsam mit dem Patienten die Entscheidung zum Ende oder zum Fortführen der Therapie. Bei Nicht-Ansprechen während der ersten sechs Sitzungen wurde ab der siebten EKT auf bilaterale Elektrodenplatzierung umgestellt. Nach drei Wochen bzw. neun EKTs wurde erneut der Therapieerfolg evaluiert. Kein Patient, der in die Auswertung aufgenommen werden konnte, erhielt mehr als neun EKTs.

Pro Woche wurden drei EKT-Sitzungen durchgeführt. Die Anpassung der Dosis erfolgte so, dass die Krampfschwelle sicher überschritten wurde und eine Anfallsdauer von mindesten 20 Sekunden erzielt werden konnte. Die EKT wurde stets morgens zwischen 8 und 10 Uhr durchgeführt. Zur Stimulation verwendeten wir das Gerät „Spectrum 5000 Q“ der Firma Mecta Corp.

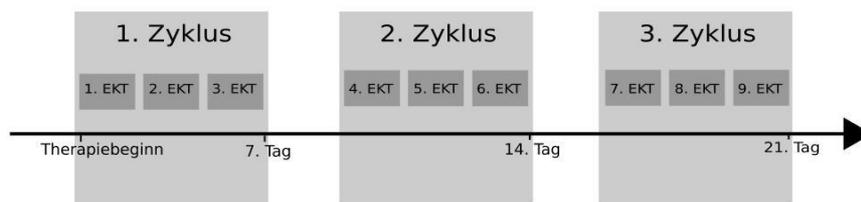


Abb. 3.1: Einteilung der Therapie in drei Zyklen mit je drei EKTs

Tab. 3.2: Übersicht der während jeder EKT erfassten Parameter

Stimulation	Krampfdauer	Vegetativum
Ladung	klinischen	RR vor EKT
Energie	im EEG	RR nach EKT
Stromstärke		HF vor EKT
Frequenz		HF nach EKT
Impulsbreite		Asystoliezeit
Impulsdauer		PP-Spiegel vor EKT
Elektrodenplatzierung		PP-Spiegel nach EKT

3.2.2 Narkose und Monitoring

Acht Stunden vor EKT blieben die Patienten nüchtern. Die Kurznarkose wurde durch einen Facharzt für Anästhesie eingeleitet und erfolgte nach seiner Maßgabe. Es wurden Etomidate als Hypnotikum und Succinylcholin als Muskelrelaxanz eingesetzt. Kein Patient erhielt eine Prämedikation mit Atropin. Eine behandlungsbedürftige Asystolie trat in keinem Fall auf. Während jeder EKT wurden die Vitalparameter der Patienten mittels EEG, EKG, Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie nach klinischem Standard überwacht.

3.2.3 Datenerfassung

Die maximale Therapiedauer von neun EKTs wurde in drei Zyklen zu je drei EKTs aufgeteilt. Jeder Zyklus dauerte eine Woche (Abb. 3.1). Die in Tab. 3.2 aufgelisteten Parameter wurden während jeder EKT-Sitzung erfasst.

Erfassung depressiver Symptome Zur Einschätzung des Schweregrads der depressiven Symptome und zur objektiven Beurteilung des Krankheitsverlaufs wurde die Hamilton-Depressionsskala (HAMD) verwendet. Sie erfüllt die allgemeinen Testkriterien im Sinne der Objektivität, Reliabilität und Validität (Baumann 1976). In der eingesetzten Version der HAMD werden die Patienten anhand von 21 Items beurteilt. Weiterhin wurde zur Beurteilung der depressiven Symptomatik das Beck-Depressions-Inventar (BDI) genutzt. Dieses Selbstbeurteilungsverfahren gilt als zuverlässiges, konsistentes, valides und sensibles Instrument (Beck et al. 1961).

Beide Tests wurden vor Beginn der Therapie und nach jedem Zyklus durchgeführt. Ein Patient wurde dabei stets von dem gleichen Untersucher beurteilt, der zum Erhebungszeitpunkt die Ergebnisse der PP-Bestimmung nicht kannte.

Kardiovaskuläre Reaktion Blutdruck und Herzfrequenz wurden vor und nach der EKT kontinuierlich überwacht. Die Werte vor EKT, die in die statistische Auswertung einfließen, wurden nach Einleitung der Narkose und vor Beginn der Behandlung bestimmt. Als Werte nach EKT verwendeten wir die maximalen bis 3 Minuten nach Krampfende gemessenen Blutdruck-Werte bzw. Herzfrequenzen. Um den Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks zu bestimmen, subtrahierten wir die Werte vor EKT von denen nach EKT. Das *Rate Pressure Product* (RPP) bzw. seine Änderung durch EKT wurde wie folgt berechnet:

$$RPP = \text{Herzfrequenz} \times \text{systolischer Blutdruck}$$

$$RPP_{\text{Anstieg}} = \frac{RPP_{\text{nachEKT}} - RPP_{\text{vorEKT}}}{RPP_{\text{vorEKT}}} \times 100$$

Probengewinnung Bei mindestens zwei von drei EKTs eines Zyklus wurden Blutproben zur Bestimmung des PP gewonnen. Eine Probe wurde jeweils unmittelbar vor EKT und eine 5 Minuten nach Ende des Krampfanfalls in eine EDTA-Monovette abgenommen, da sich der maximale PP-Anstieg nach EKT in einer Voruntersuchung zu diesem Zeitpunkt dargestellt hatte.

Unmittelbar nach der Venenpunktion zentrifugierten wir die Blutprobe mit 3000 Umdrehungen pro Minute. Anschließend pipetierten wir das Serum ab und lagerten es durchgehend auf mindestens -40° C gekühlt bis zur laborchemischen Auswertung. Der Anstieg des PP wurde mittels Subtraktion der Werte vor EKT von denen nach EKT ermittelt.

Laborchemische Bestimmung des pankreatischen Polypeptids

Die laborchemische Untersuchung der Proben erfolgte im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums Jena. Dazu wurde der „Euria-PP“ Kit der Firma Euro-Diagnostica AB verwendet. Zur quantitativen Bestimmung des PP wird ein Radioimmunoassay (RIA) durchgeführt. Mit radioaktiven Jod-125-Isotopen beladenes, humanes PP aus dem Kit konkurriert dabei mit dem PP aus den Proben um Antikörperbindungsstellen. Je mehr PP in den Proben enthalten ist, desto weniger radioaktives Jod-125-PP kann an die Antikörper binden. Mit der Doppel-Antikörper-Technik unter Zugabe von Polyethylen-Glykol wird das freie PP von dem Antikörper-gebundenem PP getrennt. Durch die quantitative Messung der Radioaktivität des Antikörper-gebundenem PP kann die ursprünglich in den Proben enthaltene Menge an PP bestimmt werden. Diese Methode gilt als sehr zuverlässig (Adrian et al. 1976).

3.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung setzten wir die Programme SPSS 17.0 und R 2.9.2 ein. Es wurden die Mittelwerte der im ersten Zyklus (EKT 1-3, 20 Patienten), im zweiten Zyklus (EKT 4-6, 10 Patienten) und im dritten Zyklus (EKT 6-9, 10 Patienten) erfassten Daten gebildet und zur weiteren Analyse verwendet.

Die Normalverteilungshypothese wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. BDI- und HAMD-Werte waren normalverteilt. Um festzustellen, ob sie sich im Verlauf der Untersuchung signifikant veränderten, führten wir eine *Analysis of Variance* (ANOVA) mit Messwiederholungen durch. In einer Post-hoc-Analyse wurden dann T-Tests durchgeführt, um festzustellen

zwischen welchen Zyklen signifikante Unterschiede bestanden.

PP-Konzentrationen, Blutdruck und Herzfrequenzen waren nicht normalverteilt. Wir überprüften daher ob sich die Werte vor und nach EKT unterschieden mittels des Wilcoxon-Rangsummentests. Um festzustellen, ob sich der PP-Anstieg im Verlauf der Untersuchung veränderte logarithmierten wir zunächst die PP-Konzentrationen, um eine Normalverteilung der Werte zu erreichen. Anschließend führten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen durch.

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen den von uns erfassten Parametern und dem Therapieerfolg bestand berechneten wir den Korrelationskoeffizienten nach Kendall.

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Dauer der Therapie

Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien (s. Kap. 3.1.1, S. 49) wurden 20 Probanden in die Studie eingeschlossen. Der Zustand von zehn Patienten war nach sechs EKTs so weit gebessert, dass die Therapie beendet werden konnte. Die zehn übrigen Patienten nahmen an einem weiteren EKT-Zyklus teil. Kein Patient, der in die Studie aufgenommen werden konnte, erhielt mehr als neun EKTs. Weitere Details zum Ablauf der EKT und Kriterien zum Absetzen der Therapie wurden in Kapitel 3.2.1 (S. 51) erläutert.

4.2 Therapieerfolg

Wie sich an der signifikanten Reduktion der HAMD und des BDI während der EKT-Serie zeigte, sprachen die Patienten gut auf die Behandlung an (Abb. 4.1) Die HAMD-Werte der Studienteilnehmer lagen vor Beginn der EKT bei $28,2 \pm 6,2$, die BDI-Werte bei $32,4 \pm 12,9$. Am Ende der Therapie war der BDI um durchschnittlich $19,9 \pm 12,6$ und die HAMD durchschnittlich $16,53 \pm 8,2$ Punkte niedriger als zu Beginn. Der Rückgang war in beiden Skalen signifikant.

Wie eine ANOVA mit Messwiederholungen zeigte, unterschieden sich die HAMD-Werte im Therapieverlauf signifikant. Um zu prüfen, wie schnell sich

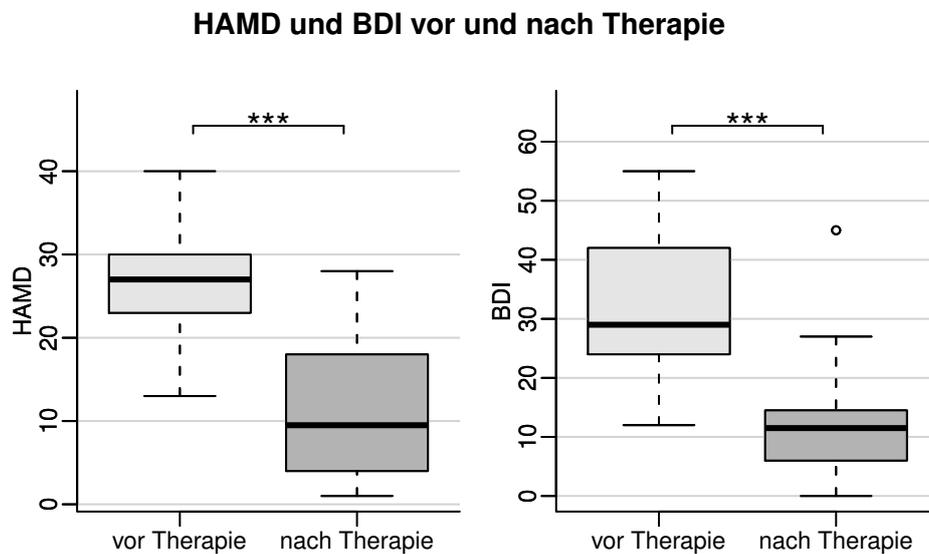


Abb. 4.1: Unterschied zwischen BDI und HAMD vor und nach Therapie (***: $p < 0,001$)

der Zustand der Patienten besserte, führten wir T-Tests durch. Dabei gab es bereits nach dem ersten Zyklus einen signifikanten Unterschied zum HAMD-Wert vor Therapiebeginn. Auch zwischen den HAMD-Werten nach dem ersten und zweiten Zyklus bestand ein signifikanter Unterschied. Zwischen dem zweiten und dritten Zyklus konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Abb. 4.2).

4.3 Kardiovaskuläre Reaktionen

Alle Probanden zeigten ausgeprägte kardiovaskuläre Reaktionen in Folge der EKT (Tab. 4.1). Die Herzfrequenz stieg nach EKT in allen Zyklen an. Im Wilcoxon-Rangsummentest waren die Unterschiede der Herzfrequenz vor und nach EKT stets signifikant (Abb. 4.3).

In der Korrelationsanalyse nach Kendall gab es eine signifikante Korrelation für die Mittelwerte der Herzfrequenzanstiege über die gesamte Therapie und der Reduktion des HAMD-Werts im Therapieverlauf (Abb. 4.4). Zudem stellte sich auch eine signifikante Korrelation zwischen dem Herzfrequenzan-

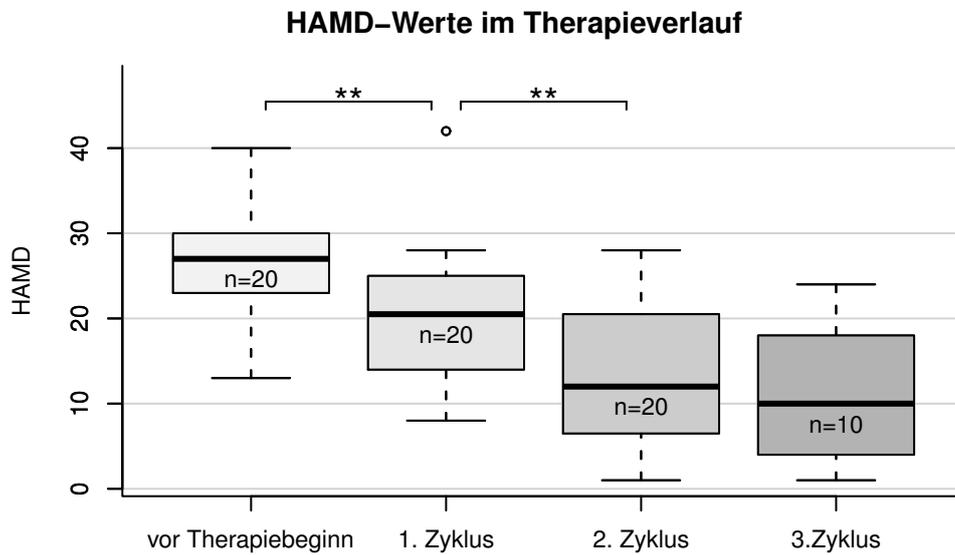


Abb. 4.2: Änderung der HAMD-Werte im Therapieverlauf (**: $p < 0,025$)

Tab. 4.1: Die vegetativen Parameter systolischer Blutdruck (sysRR), diastolischer Blutdruck (diasRR), Herzfrequenz (HF) und die Konzentration des pankreatischen Polypeptids (PP) vor und nach EKT.

	1. Zyklus (n=20)		2. Zyklus (n=20)		3. Zyklus (n=10)	
	vor EKT	nach EKT	vor EKT	nach EKT	vor EKT	nach EKT
sysRR [mmHg]	140 ± 18	180 ± 17	140 ± 23	177 ± 21	135 ± 19	169 ± 19
diasRR [mmHg]	77 ± 8,4	97 ± 9,5	77 ± 8,4	93 ± 11	77 ± 8	97 ± 14
HF [Hz]	82 ± 18	128 ± 22	81 ± 17	118 ± 16	82 ± 17	121 ± 23
PP [pmol/l]	22 ± 14	63 ± 33	24 ± 13	54 ± 25	27 ± 12	46 ± 22

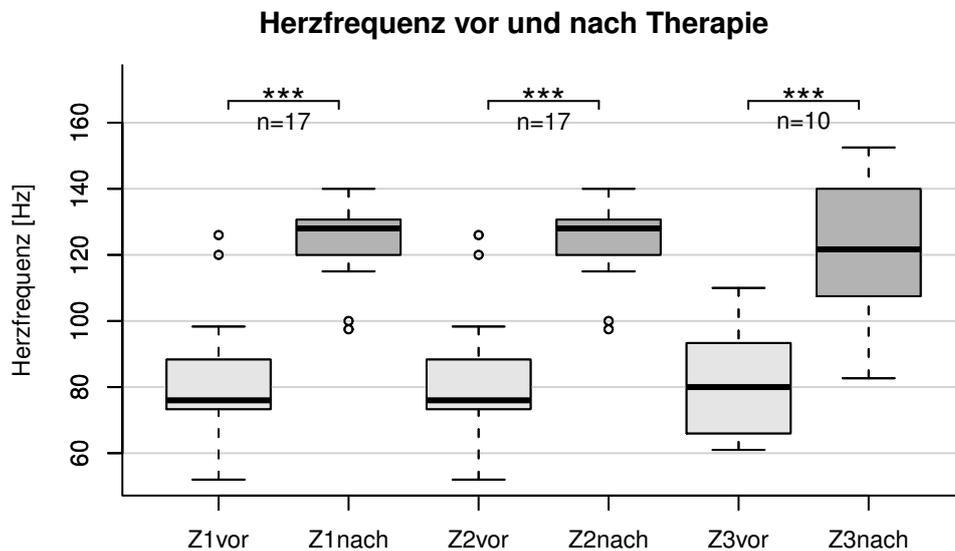


Abb. 4.3: Anstieg der Herzfrequenz nach EKT (***: $p < 0,001$; Z1vor: Werte vor EKT im ersten Zyklus; Z1nach: Werte nach EKT im ersten Zyklus usw.)

stieg im ersten Zyklus und der HAMD-Reduktion während der gesamten Therapie dar (Abb. 4.5).

Der systolische und der diastolische Blutdruck erhöhten sich ebenfalls in allen Zyklen nach der EKT. Der Unterschied zwischen den systolischen Blutdruckwerten vor und nach Therapie war stets signifikant (Abb. 4.6).

Zwischen dem maximalen Blutdruck nach EKT und dem Therapieerfolg ließ sich keine statistisch signifikante Korrelation finden. Auch für den Anstieg des Blutdrucks nach EKT und den Therapieerfolg ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Es stellte sich aber ein Trend ($p < 0,06$) für eine Beziehung zwischen dem RPP und der HAMD-Reduktion während der gesamten Therapie dar (Abb. 4.7). Die Zeit zwischen der Krampf-Induktion und dem ersten Herzschlag nach EKT (Asystoliezeit) zeigte keine Beziehung zum Therapieerfolg.

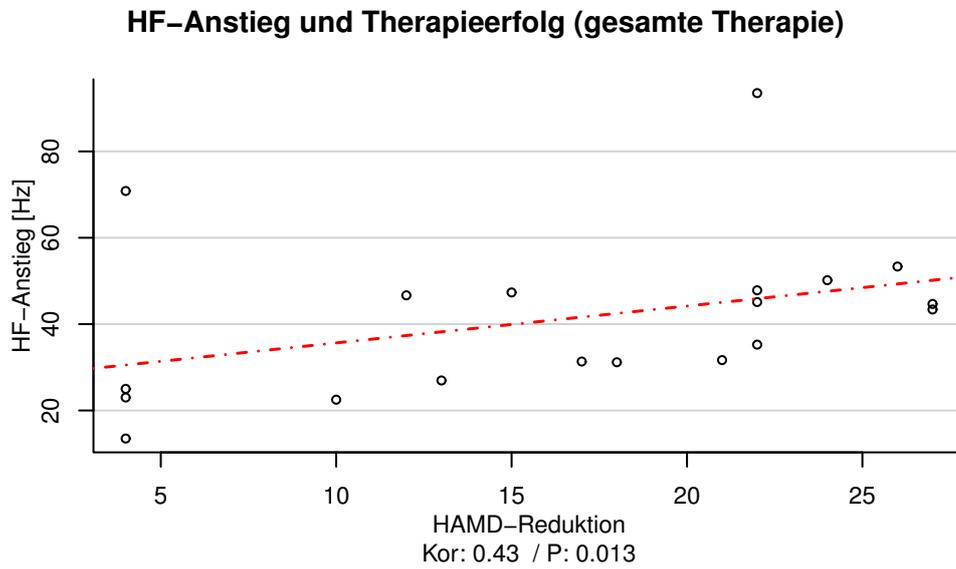


Abb. 4.4: Korrelation des Anstiegs der Herzfrequenz (HF) nach EKT mit der HAMD-Reduktion während der gesamten Therapie

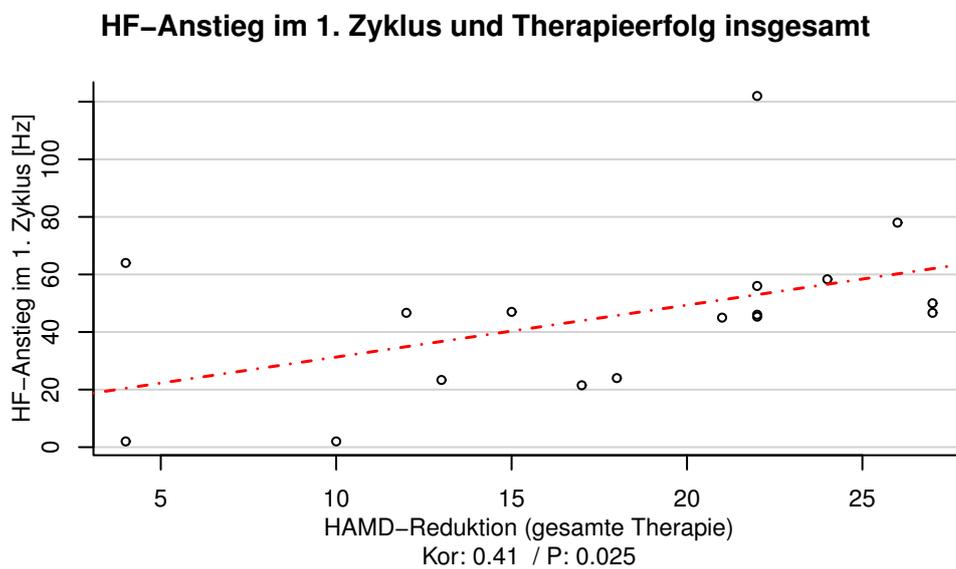


Abb. 4.5: Korrelation des Anstiegs der Herzfrequenz (HF) im ersten Zyklus mit der HAMD-Reduktion während der gesamten Therapie

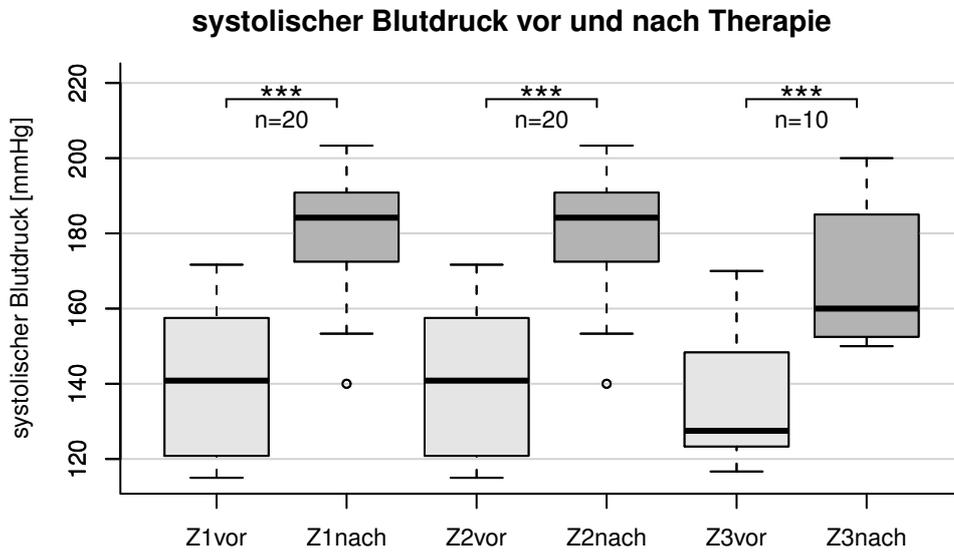


Abb. 4.6: Anstieg des systolischen Blutdrucks nach EKT (***: $p < 0,001$; Z1vor: Werte vor EKT im ersten Zyklus; Z1nach: Werte nach EKT im ersten Zyklus usw.)

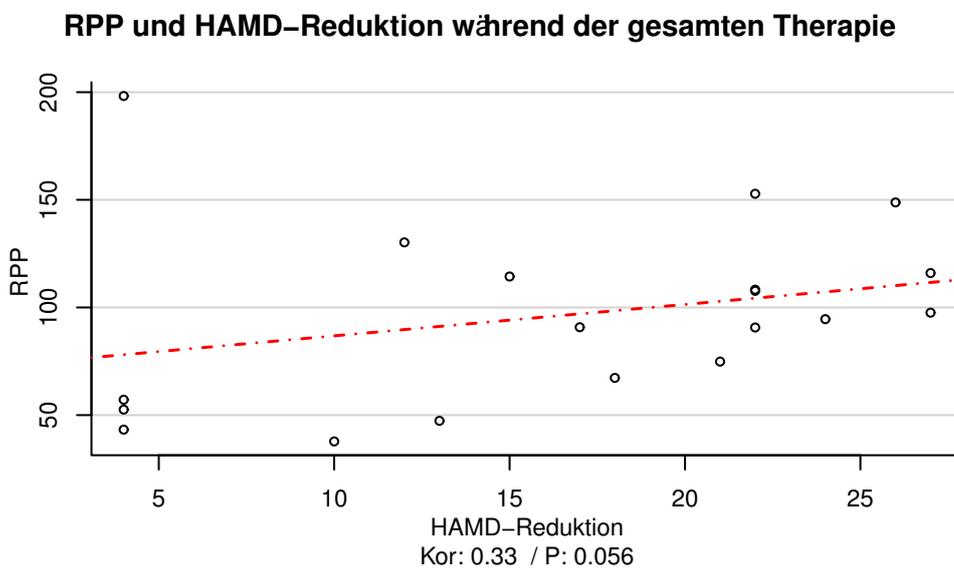


Abb. 4.7: Korrelation des *Rate Pressure Product* (RPP) mit der HAMD-Reduktion während der gesamten Therapie

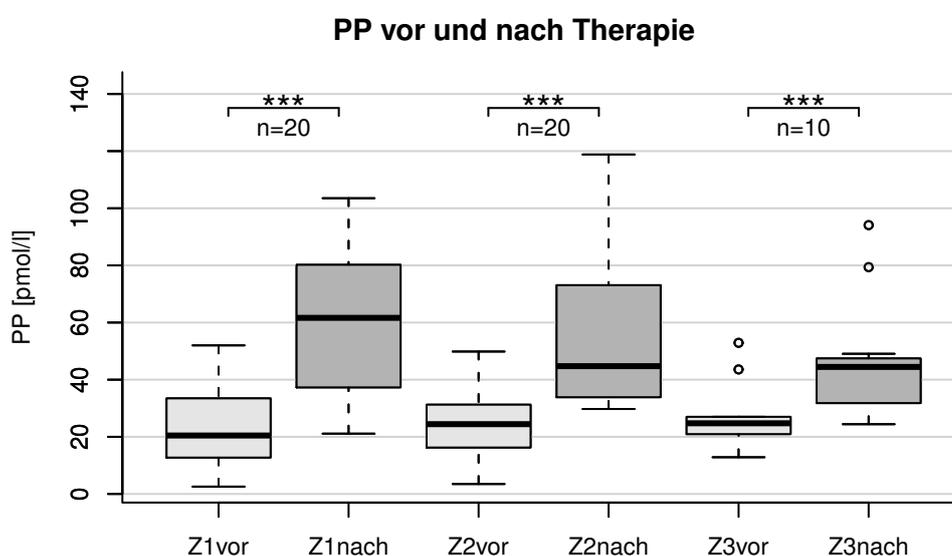


Abb. 4.8: Anstieg der PP-Werte nach EKT (***: $p < 0,001$; Z1vor: Werte vor EKT im ersten Zyklus; Z1nach: Werte nach EKT im ersten Zyklus usw.)

4.4 Reaktion des pankreatischen Polypeptids

Wir bestimmten das pankreatische Polypeptid im Serum der Patienten vor dem Krampfanfall und fünf Minuten nach seinem Ende. Details der Probengewinnung sind in Kap. 3.2.3 (S. 53) beschrieben. Die PP-Werte waren logarithmisch normalverteilt.

Das PP stieg in jedem Zyklus in Folge der EKT deutlich an (Abb. 4.8). Der Unterschied der PP-Werte vor und nach EKT war im Wilcoxon-Rangsummentest in allen Zyklen signifikant.

Im ersten Zyklus der Therapie gab es eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg des PP und dem Therapieerfolg (Abb. 4.9). Auch der durchschnittliche PP-Anstieg während der gesamten Therapie korrelierte statistisch signifikant mit der Reduktion des HAMD-Wertes im Therapieverlauf (Abb. 4.10).

Der Anstieg des PP im ersten Zyklus korrelierte aber nicht nur mit der Reduktion des HAMD in der ersten Therapiewoche, sondern auch mit dem Therapieerfolg insgesamt. In der Korrelationsanalyse nach Kendall war die

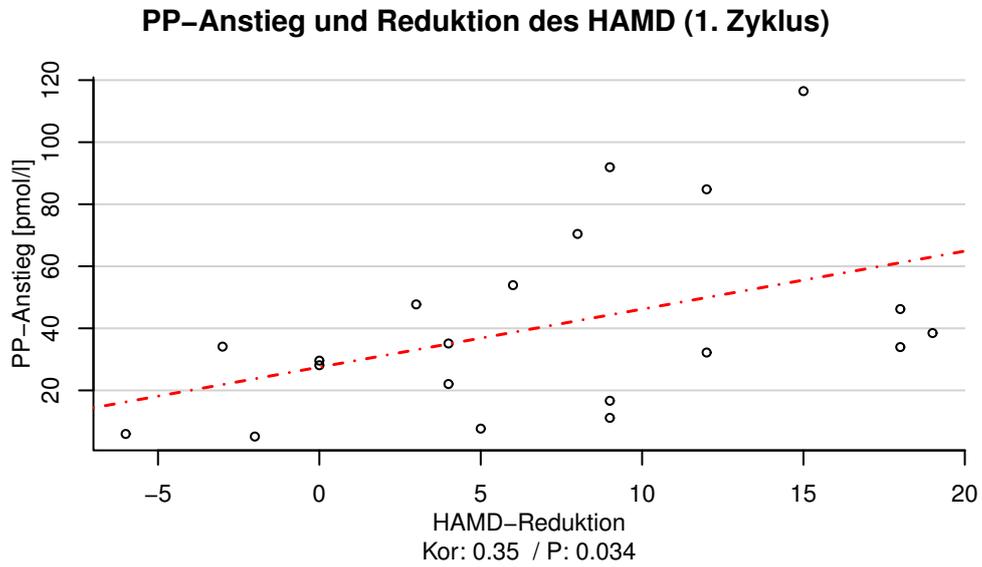


Abb. 4.9: Korrelation der HAMD-Reduktion und des PP-Anstiegs (1. Zyklus)

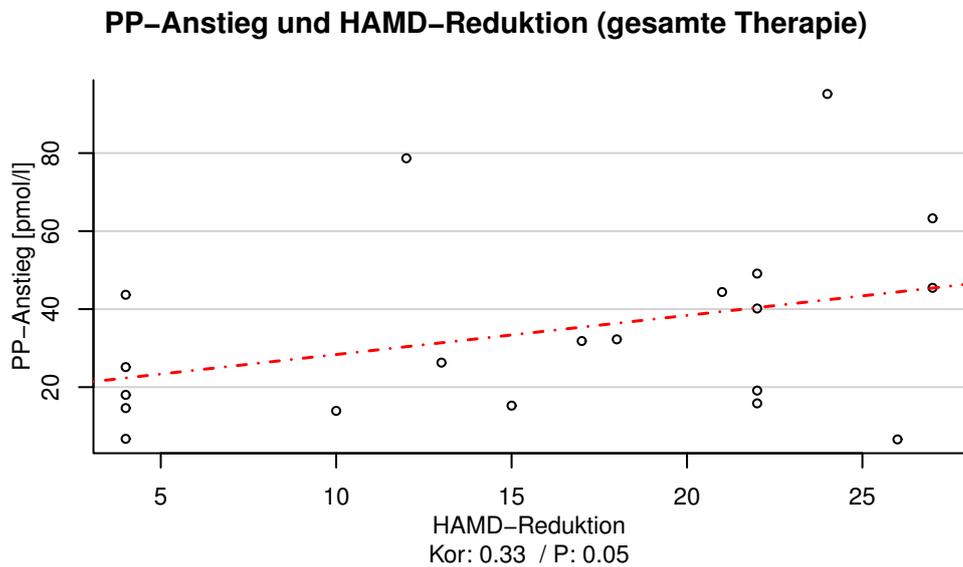


Abb. 4.10: Korrelation der HAMD-Reduktion mit dem Anstieg des PP während der gesamten Therapie

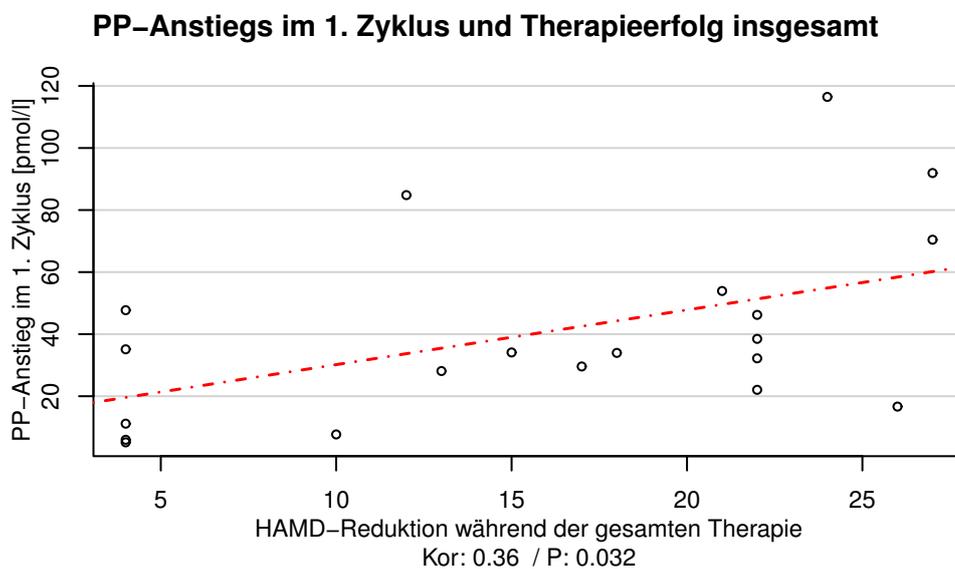


Abb. 4.11: Korrelation HAMD-Reduktion während der gesamten Therapie mit dem Anstieg des PP im ersten Zyklus

Beziehung zwischen dem PP-Anstieg im ersten Zyklus und der Reduktion des HAMD-Werts während der gesamten Therapie signifikant. Der HAMD-Wert sank also im Verlauf der Therapie bei Patienten mit einem hohen PP-Anstieg zu Beginn der Therapie stärker ab als bei Patienten, die in den ersten Sitzungen keinen so ausgeprägten Anstieg des PP hatten (Abb. 4.11).

Im Verlauf der EKT-Serie nahm der Anstieg des PP ab (Abb. 4.12). Um zu prüfen, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der PP-Anstiege in den einzelnen Zyklen bestand, führten wir eine ANOVA mit Messwiederholungen durch. Für die logarithmierten PP-Anstiege ergab die ANOVA einen statistisch signifikanten Unterschied. T-Tests der einzelnen Zyklen erbrachten kein signifikantes Ergebnis, sodass wir nicht feststellen konnten, zwischen welchen Zyklen der in der ANOVA gefundene Unterschied bestand.

Weder die Stimulusintensität noch die übrigen Parameter der EKT, die in Tabelle 3.2 (S. 52) aufgelistet sind, zeigten einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Anstieg des PP.

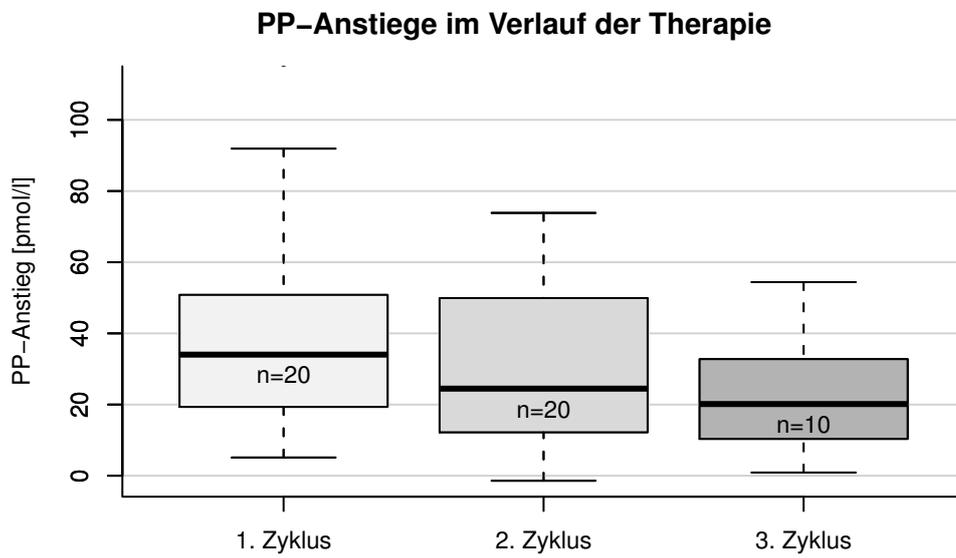


Abb. 4.12: Anstieg des PP nach EKT im Therapieverlauf (in der ANOVA Unterschied der logarithmierten PP-Anstiege statistisch signifikant mit $p < 0,05$)

Kapitel 5

Diskussion

Die EKT ist ein Standardverfahren zur Therapie depressiver Erkrankungen (Olfson et al. 1998, Merkl et al. 2009). Es wurde nachgewiesen, dass sie eine sehr gute antidepressive Wirksamkeit aufweist (Janicak et al. 1985, Pagnin et al. 2004). Über zwei Drittel der depressiven Patienten, die mit medikamentösen Therapieversuchen keine ausreichende Besserung erreichen konnten, sprechen gut auf EKT an (Folkerts et al. 1997). Daher liegt es nahe, dass die antidepressive Wirkung der EKT auf einem anderen Weg vermittelt wird, als der Effekt medikamentöser Antidepressiva oder dass die gleichen Mechanismen deutlich besser aktiviert werden (Scharfetter et al. 2004). Trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet konnte der Wirkungsmechanismus der EKT aber bis heute nicht aufgeklärt werden (Abrams 2002, Scharfetter et al. 2004).

Die EKT löst vegetative Reaktionen aus (Prudic et al. 1987, Welch und Drop 1989). Frühere Arbeiten konnten bereits nachweisen, dass zwischen den kardiovaskulären Reaktionen in Folge der EKT und dem Therapieerfolg ein Zusammenhang besteht (Azuma et al. 2007, Saravanan et al. 2002, Swartz 2000). Da die sympathische Aktivierung schon kurz nach der parasympathischen Reaktion auf die EKT einsetzt (Welch und Drop 1989), werden die vagen Effekte auf das Herz-Kreislaufsystem von der sympathischen Reaktion überlagert. In den oben genannten Arbeiten wurden somit nur die über den Sympathikus vermittelten Anstiege von Blutdruck und Herzfrequenz erfasst.

Die vagale (parasympathische) Stimulation durch EKT wurde bisher nur im Hinblick auf unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie wie z.B. bradykarde Herzrhythmusstörungen betrachtet (Anton et al. 1977, Bouckoms et al. 1989, Tang und Ungvari 2001). Die Beziehung des vagalen Stimulus zum Erfolg der Therapie wurde bisher noch nicht untersucht. Mit dem PP als Marker konnten wir in unserer Arbeit erstmals zeigen, dass auch die Aktivierung des vagalen Systems im Zusammenhang mit der antidepressiven Wirksamkeit der EKT steht.

5.1 Therapieerfolg

Die Teilnehmer der Studie sprachen gut auf die EKT an. Wie sich an den HAMD- und BDI-Werten zeigte, konnte eine deutliche Besserung der depressiven Symptomatik erreicht werden. Die hohe Ansprechrate deckt sich mit der in der Literatur beschriebenen guten Wirksamkeit der EKT bei Depressiven (Janicak et al. 1985, Pagnin et al. 2004). Dabei setzte der Effekt der Therapie meist rasch ein und der HAMD-Wert unterschied sich schon nach der ersten Therapiewoche signifikant vom Ausgangswert. Die Hälfte der Probanden war bereits nach zwei Wochen (entspricht sechs EKTs) soweit gebessert, dass die EKT beendet werden konnte. Das rasche Ansprechen auf die Therapie gilt als typisch für die EKT (Kho et al. 2004).

5.2 Vegetative Reaktionen

Wie erwartet zeigte sich auch in unserer Untersuchung eine ausgeprägte vegetative Reaktion in Folge der EKT (Prudic et al. 1987, Welch und Drop 1989, Gaines und Rees 1992, Allen et al. 1982). Um die vegetativen Reaktionen zu quantifizieren, erfassten wir verschiedene kardiovaskuläre Parameter und den Anstieg des PP.

5.2.1 Kardiovaskuläre Reaktionen

Die EKT ruft eine kardiovaskuläre Reaktion hervor (Prudic et al. 1987, Welch und Drop 1989). Dabei lässt sich eine vagale (parasympathische) und eine sympathische Komponente unterscheiden. Zunächst kommt es zu einer Aktivierung des Parasympathikus vermittelt durch den N. vagus. Dabei wird u.a. der Herzschlag direkt über vagale Fasern gehemmt (Welch und Drop 1989). Daraus leitet sich die in manchen Zentren angewandte Praxis ab, möglichen bradykarden Herzrhythmusstörungen und Asystolien durch die Gabe von Atropin vor EKT vorzubeugen (Clement 1962). Auf die vagale Phase folgt rasch eine sympathische Aktivierung, die die kardiovaskulären Effekte der Vagusstimulation überlagert. Blutdruck und Herzfrequenz steigen an (Welch und Drop 1989, Prudic et al. 1987).

In unserer Studie zeigte sich erwartungsgemäß eine deutliche Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz nach EKT. Die Anstiege dieser Parameter waren in allen Zyklen signifikant. In früheren Arbeiten wurde bereits ein Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Reaktion in Folge der EKT und dem Therapieerfolg beschrieben (Azuma et al. 2007, Saravanan et al. 2002, Swartz 2000). So stellen Herzfrequenz und systolischer Blutdruck nach EKT Prädiktoren für das Ansprechen auf die Therapie dar (Azuma et al. 2007). Das *Rate Pressure Product* (RPP) ist das Produkt aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck. Es konnte gezeigt werden, dass ein hohes RPP nach EKT ein Prädiktor für das frühe Eintreten des antidepressiven Effekts durch EKT ist (Saravanan et al. 2002). Patienten deren maximale Herzfrequenz nach EKT nahe ihrer maximal erreichbaren Herzfrequenz liegt, benötigen weniger EKTs, als Patienten mit niedrigeren Spitzenwerten der Herzfrequenz (Swartz 2000).

In unserer Untersuchung konnten wir in Übereinstimmung mit älteren Arbeiten (Azuma et al. 2007, Saravanan et al. 2002, Swartz 2000) zeigen, dass der Anstieg der Herzfrequenz nach EKT mit dem Therapieerfolg korrelierte. Dabei ergab sich nicht nur für die durchschnittlichen Herzfrequenzanstiege der gesamten Therapie ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Therapieerfolg, sondern der Anstieg der Herzfrequenz im ersten Zyklus kor-

relierte auch mit der Reduktion des HAMD während der gesamten Therapie. Der Anstieg des RPP korrelierte nicht signifikant mit dem Therapieerfolg, es stellte sich aber ein Trend für eine solche Beziehung dar.

Bisherige Arbeiten, die die parasympathisch vermittelten kardiovaskulären Reaktionen nach der Krampfinduktion untersuchten, konzentrierten sich auf das Bradykardie bzw. Asystolierisiko durch EKT. Ein möglicher Zusammenhang dieser Parameter mit dem Therapieerfolg wurde nicht untersucht (Anton et al. 1977, Bouckoms et al. 1989, Tang und Ungvari 2001). Wir erfassten die Asystoliezeit nach Induktion des Krampfanfalls (Zeitspanne nach der Krampfinduktion bis zum Einsetzen des ersten Herzschlags), da angenommen werden muss, dass diese Zeitspanne u.a. von der Intensität der vagalen Stimulation abhängt (Allen et al. 1982). Eine Beziehung zum Therapieerfolg konnten wir jedoch nicht nachweisen. Allerdings ist zu bedenken, dass die Regulation des Herzschlags neben dem Parasympathikotonus von zahlreichen weiteren Faktoren abhängig ist und nicht als optimaler Parameter für die vagale Aktivität betrachtet werden kann (Deetjen et al. 2007).

5.2.2 Anstieg des pankreatischen Polypeptids

Der Anstieg der PP-Konzentration, beispielsweise nach Nahrungsaufnahme, wird durch den N. vagus vermittelt (Lonovics et al. 1981). Auch der PP-Anstieg in Folge der EKT ist auf einen vagalen Stimulus zurückzuführen (Allen et al. 1982). Die gleiche Kurznarkose, wie sie bei der EKT Verwendung findet, löst keinen wesentlichen Anstieg des PP aus (Allen et al. 1982). Somit eignet sich das PP sehr gut als Marker für die vagale Stimulation durch EKT.

In der Literatur gab es bisher nur eine Arbeit, die das Verhalten des PP in Folge der EKT untersucht (Allen et al. 1982). Das PP wurde dort aber nur als Indikator für eine ggf. nicht ausreichende Blockade der vagalen Antwort mit Atropin gesehen und seine Bedeutung für die neurobiologische Vorgänge während des induzierten Krampfanfalls nicht diskutiert.

Wie in der oben zitierten Arbeit beschrieben, stieg auch in unserer Untersuchung das PP nach EKT deutlich an. 5 Minuten nach Krampfbefall zeigten sich stets signifikant höhere PP-Werte als vor dem Anfall. Wir interpretierten

den PP-Anstieg im Sinne einer durch EKT ausgelösten vagalen Stimulation. Eine statistisch signifikante Korrelationen zwischen den über den Sympathikus beeinflussten Parametern (Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck) und dem parasympathisch vermittelten Anstieg des PP zeigte sich nicht.

Wir konnten aber eine positive Korrelation zwischen dem Ansprechen auf die Therapie und dem Anstieg des PP nachweisen. Dieser Zusammenhang bestand für die durchschnittlichen PP-Werte in der ersten Therapiewoche und für die durchschnittlichen PP-Anstiege während der gesamten Therapie. Ein höherer Anstieg des PP und damit eine stärkere vagale Stimulation ging dabei mit einem besseren Ansprechen auf die Therapie einher. Bisher wurde dieser Zusammenhang noch in keiner publizierten Arbeit untersucht.

Der Anstieg des PP im ersten Zyklus korrelierte aber nicht nur mit der Reduktion des HAMD-Wertes im ersten Zyklus, sondern auch mit der Reduktion des HAMD-Wertes während der gesamten Therapie. Patienten, die hohe PP-Anstiege zu Beginn der Therapie hatten, sprachen also besser auf die EKT an. Damit kommt der PP-Anstieg als ein Parameter in Betracht, mit dem sich der mögliche Erfolg einer EKT-Serie bzw. die Suffizienz der induzierten Anfälle schon zu Beginn der Behandlung abschätzen lässt. Eine ähnliche Beziehung stellte sich auch für die Herzfrequenz dar. Somit kommen die vegetativen Reaktionen im Allgemeinen als ein möglicher Prädiktor des Therapieerfolgs in Betracht.

Der Anstieg der Plasmakonzentrationen bestimmter Hormone (ACTH, Prolaktin, Cortisol) schwächt sich bei wiederholten EKTs ab (Kronfol et al. 1991). In unserer Untersuchung sanken auch die Anstiege des PP im Therapieverlauf statistisch signifikant ab. Die Dynamik des PP-Anstiegs im Verlauf der Therapie ist von Bedeutung, da der antidepressive Effekt der EKT erst nach einigen Sitzungen eintritt und man daher davon ausgehen muss, dass sich auch neurobiologische Parameter, die für den Wirkmechanismus der EKT von Bedeutung sind, im Therapieverlauf verändern (Abrams 2002).

5.3 Vegetative Dysfunktion bei depressiven Erkrankungen

Der Zusammenhang zwischen der vegetativen Reaktion in Folge der EKT und dem Therapieerfolg ist von besonderem Interesse, da bei Depressiven eine Dysbalance des autonomen Nervensystems besteht. So ist bei Depressiven die Sterblichkeit durch kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu Gesunden erhöht ist. Als ursächlich hierfür werden eine erhöhte Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, ein verminderter Vagotonus mit einer reduzierten Herzratenvariabilität und eine Veränderung der Thrombozytogenese mit einer erhöhten Thrombozytenaggregation diskutiert (Kitzlerová und Anders 2007). Mittels der Erfassung der Herzratenvariabilität wurde im Rahmen depressiver Erkrankungen eine Dysbalance des autonomen Systems mit einer Dominanz des Sympathikus beschrieben (Agelink et al. 2002, Udupa et al. 2007, Koschke et al. 2009, Schulz et al. 2010). Es ist vorstellbar, dass eine Stimulation des vagalen Systems durch EKT einen positiven Einfluss auf diese Dysbalance nimmt und dadurch die Symptomatik der depressiven Störung bessert. In einigen Arbeiten wird die Möglichkeit einer Veränderung der über der autonome Nervensystem beeinflussten Herzratenvariabilität durch EKT diskutiert (Karpyak et al. 2004, Nahshoni et al. 2004). Dies ließe sich gut mit einer Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse oder der zentralen Anteile des vegetativen Systems erklären. Man muss dabei davon ausgehen, dass verschiedene antidepressiv wirksame Behandlungsverfahren die gleichen neurobiologischen Mechanismen, wie z.B. die Freisetzung bestimmter Neurotransmitter oder Wachstumsfaktoren, induzieren. Von den zahlreichen neurobiologischen Veränderungen, die durch EKT ausgelöst werden, konnte bisher noch kein Korrelat für die Wirksamkeit gefunden werden, so dass weitere Forschung auf diesem Gebiet notwendig ist.

5.4 Vagusnervstimulation

Es ist wahrscheinlich, dass zwischen der Wirkungsweise verschiedener Neurostimulationsverfahren, wie der EKT und der VNS, eine enge Beziehung besteht und die gleichen neurobiologischen Systeme beeinflusst werden. Im Rahmen der VNS wird der N. vagus direkt durch elektrische Impulse stimuliert (Daban et al. 2008) und so eine antiepileptische und antidepressive Wirkung erzielt (Daban et al. 2008, Schlaepfer et al. 2008).

Eine Interaktion mit dem ZNS durch die Stimulation des peripheren N. vagus ist nur über dessen nach zentral projizierende Afferenzen denkbar. Über den Hirnstamm und seine Zentren steht der N. vagus dabei, afferent wie efferent, mit zahlreichen anderen Hirnregionen in Verbindung. So projiziert der N. vagus über den Nucleus tractus solitarius u.a. in die Amygdala, verschiedene Kerne des Hypothalamus, den Locus coeruleus und die Raphnekerne (Nemeroff et al. 2006). Veränderungen nach VNS lassen sich mit bildgebenden Verfahren in bestimmten Hirnregionen wie dem Thalamus, dem Cerebellum, dem orbitofrontalen Kortex, dem limbischen System, dem Hypothalamus und der Medulla oblongata nachweisen (Chae et al. 2003).

Die genaue Vermittlung des antidepressiven Effekts der VNS ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht aufgeklärt (Nemeroff et al. 2006). Eine über afferente Vagusfasern vermittelte Modulation der Aktivität diencephaler Strukturen ließe sich gut in die Diencephalon-Hypothese (siehe Kap. 5.5) integrieren.

5.5 Die Diencephalon-Hypothese

Die Idee, dass diencephale Strukturen eine Rolle in der Pathogenese der Depression spielen, existiert schon lange (Abrams und Taylor 1976, Fink und Ottosson 1980, King und Liston 1990). Die Diencephalon-Hypothese besagt, dass für die antidepressive Wirkung der EKT eine Stimulation diencephaler Strukturen notwendig ist (Carney und Sheffield 1973, King und Liston 1990). Für eine erfolgreiche Therapie wird demnach ein so weit generalisierter Krampf benötigt, dass auch die Strukturen des Diencephalons, die für

die Steuerung von Appetit, Verhalten, zirkardianer Rhythmik, Hormonsekretion, des kardiovaskulären Systems und der physiologischen Homöostase verantwortlich sind, mit in das Krampfgeschehen einbezogen werden (Abrams 2002). Bei der Diencephalon-Hypothese handelt es sich nicht um eine neurochemische Hypothese, sondern um eine neurophysiologische. Das neurochemische Korrelat, das die Wirkung der EKT vermittelt, muss noch beschrieben werden (Abrams 2002). Trotzdem stützt sich die Hypothese auf eine Vielzahl von Befunden.

Ein Beleg für die Diencephalon-Hypothese ist, dass bilaterale Elektrodenplatzierung deutlich effektiver ist als unilaterale (Abrams und Taylor 1976). Bei der bilateralen Elektrodenplatzierung liegt das Diencephalon direkt zwischen den Elektroden und eine knapp über der Krampfschwelle liegende Energiedosis reicht aus, um eine gute Wirkung der Therapie zu gewährleisten (Sackeim et al. 1993). Im Gegensatz dazu müssen bei der rechts unilateralen Therapie deutlich höhere Dosen appliziert werden, um eine vergleichbar gute Wirksamkeit zu erzielen (Lisanby et al. 2000, Sackeim et al. 2000, Sackeim et al. 2007). Daher kann für die Wirkung der EKT nicht nur der Krampf im Sinne einer Alles-oder-Nichts-Antwort verantwortlich gemacht werden. Zusätzlich müssen der Ort, an dem das Krampfgeschehen ausgelöst wird oder die Verteilung der elektrischen Ladung selbst eine Rolle spielen (Scharfetter et al. 2004). Ansonsten ließe sich eine höhere Effektivität der unilateralen EKT bei einer Steigerung der Energiezufuhr weit über die Krampfschwelle hinaus nicht erklären. Da die EKT auch in Abwesenheit der Nebennieren eine hämodynamische Reaktion auslöst (Liston und Salk 1990), muss diese über den Hirnstamm und damit vom Diencephalon kontrolliert vermittelt werden. Somit wird die Diencephalon-Hypothese durch den Zusammenhang zwischen der kardiovaskulären Antwort und dem Therapieerfolg gestützt (Azuma et al. 2007, Swartz 2000, Saravanan et al. 2002, Abrams 2002). Auch in unserer Arbeit zeigte sich, dass ein Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Herzfrequenz und dem des RPPs mit dem Therapieerfolg besteht. Zudem konnten wir erstmal nachweisen, dass der Anstieg des PP, der ein Marker für die vagale Stimulation darstellt, ebenfalls mit dem Therapieerfolg korreliert. Diese Ergebnisse lassen sich gut in die Diencephalon-Hypothese integrieren, da das

Diencephalon eine wichtige Rolle in der Regulation des Vegetativums spielt und insbesondere der Hypothalamus als oberstes Integrationsorgan vegetativer Funktionen gilt (Trepel 1999).

Allerdings gibt es auch Untersuchungen, die keinen Zusammenhang zwischen den von der Hypothalamus-Hypophysen-Achse sezernierten Hormonen und dem Therapieerfolg der EKT nachweisen konnten. Vasopressin und Oxytocin steigen nach EKT an, zeigen aber keinen Zusammenhang mit dem Therapieerfolg (Devanand et al. 1998). Auch zwischen der Prolaktin-Ausschüttung und dem Therapieerfolg besteht keine eindeutige Beziehung (Lisanby et al. 1998). Daher liegt es nahe, dass die Stimulation bestimmter diencephaler Systeme entscheidend für die Wirkung der EKT ist und nicht eine unspezifische Erregung des gesamten Diencephalons.

Um die Diencephalon-Hypothese zweifelsfrei zu belegen, müsste nicht nur nachgewiesen werden, dass die oben beschriebenen Parameter der diencephalen Stimulation mit dem Therapieerfolg korrelieren, sondern dass sie eine obligate Voraussetzung für den Erfolg der Therapie sind (Abrams 2002). Diese Anforderung kann unsere Untersuchung nicht erfüllen, so dass weitere Forschung auf diesem Gebiet nötig ist, um ein endgültiges Urteil zu bilden.

5.6 Limitationen

Die Aussagekraft unserer Arbeit wird durch verschiedene Faktoren beschränkt. Die Gruppengröße war relativ klein, insbesondere im dritten Therapiezyklus. Durch die geringe Probandenzahl und die hohe Ansprechrage auf die Therapie war es nicht sinnvoll, die Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern zu berechnen, da statistisch signifikante Ergebnisse aufgrund der dann sehr geringen Gruppengröße unwahrscheinlich wären.

Nahezu alle unsere Patienten erhielten während der EKT eine feste antidepressive Pharmakotherapie. Die Antidepressiva könnten einen Einfluss auf die Entwicklung der Erkrankung unserer Patienten gehabt haben. Zudem wäre es auch denkbar, dass die vegetativen Reaktionen durch die Pharmakotherapie beeinflusst wurden.

Ein methodisches Problem der Bestimmung des PP ist, dass sich bedingt

durch die Blutentnahme der Spiegel des PPs nur zu einem definierten Zeitpunkt nach der EKT bestimmten lässt. Aufgrund einer Voruntersuchung, deren Ergebnisse nicht Gegenstand dieser Arbeit sind, kann davon ausgegangen werden, dass der Anstieg des PPs fünf Minuten nach dem Krampfende maximal ist. Intra- und interindividuelle Schwankungen können aber trotzdem nicht sicher ausgeschlossen werden.

Zudem setzt unsere Untersuchung eine intakte Versorgung des Pankreas durch vagale Efferenzen voraus. Dies lässt sich nur schwer überprüfen. Einige unserer Patienten waren älter als 65 Jahre und könnten somit von einer Neuropathie betroffen gewesen sein. Da das PP aber bei allen Patienten durch EKT deutlich Anstieg, dürften unsere Ergebnisse nur in geringem Maß durch neuropathische Veränderung beeinflusst worden sein.

Es ist bekannt, dass das PP durch Nahrungsaufnahme ansteigt (Lonovics et al. 1981). Die Probanden unserer Untersuchung mussten aufgrund der Narkose ohnehin nüchtern sein, was auf Station streng überwacht wurde. Trotzdem mussten wir Patienten aus der Auswertung auszuschließen, da sie sich nicht an die Anordnung nüchtern zu bleiben gehalten hatten. Eine Verfälschung der PP-Werte einzelner Probanden bspw. durch die Einnahme von geringen Mengen an Wasser vor der Untersuchung ist trotzdem nicht sicher auszuschließen.

Kapitel 6

Schlussfolgerungen

Ziel dieser Arbeit war es, die vagale (parasympathische) Stimulation in Folge der EKT und ihren Zusammenhang mit dem klinischen Erfolg der Therapie zu untersuchen. Wir gingen dabei von der Hypothese aus, dass ausgeprägte vegetative Reaktionen positiv mit dem Erfolg der EKT korrelieren.

Die vegetative Reaktion auf EKT unterteilt sich in eine vagale und eine sympathische Phase (Prudic et al. 1987, Welch und Drop 1989). Frühere Arbeiten konnten bereits eine Beziehung zwischen den über den Sympathikus vermittelten kardiovaskulären Reaktionen nach EKT und dem Therapieerfolg nachweisen (Azuma et al. 2007, Saravanan et al. 2002, Swartz 2000, O'Donnell und Webb 1986). In unserer Arbeit konnten wir diese Ergebnisse bestätigen. Mit dem PP als Marker für die vagale Aktivität konnten wir zudem erstmals einen Zusammenhang zwischen der vagalen Reaktion und dem Therapieerfolg beschreiben. Die zu Beginn formulierte Hypothese, dass die vegetativen Reaktionen mit der Wirksamkeit der EKT korrelieren, konnte also durch unsere Untersuchung bekräftigt werden.

Zwischen dem durchschnittlichen Anstieg des PP im ersten Zyklus (erste bis dritte EKT) und dem Erfolg der Therapie insgesamt bestand ebenfalls eine Korrelation. Somit kommt das PP als ein Parameter zur Vorhersage des Therapieerfolgs schon zu Beginn einer EKT-Serie in Betracht. Weitere Arbeiten, die das PP als Marker für die vagale Reaktion nutzen, erscheinen notwendig, um unsere Ergebnisse zu bestätigen und zu klären, ob der PP-

Anstieg einen klinisch relevanten Prädiktor für den Therapieerfolg darstellt.

Unsere Ergebnisse lassen sich gut in vorhandene Ergebnisse zu Veränderungen des Vegetativums bei Depressiven und in Überlegungen zur Wirkungsweise der EKT integrieren. In früheren Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass der Parasympathikotonus bei Depressiven vermindert und der Sympathikotonus erhöht ist (Agelink et al. 2002, Udupa et al. 2007, Koschke et al. 2009, Schulz et al. 2010). Es ist gut vorstellbar, dass eine starke Stimulation des vagalen Systems durch EKT einen positiven Einfluss auf diese Dysbalance nimmt. Dies ist von besonderer Bedeutung, da die kardiovaskuläre Mortalität bei Depressiven im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich erhöht ist und hierfür ein verminderter Vagotonus als Ursache diskutiert wird (Kitzlerová und Anders 2007). Die Diencephalon-Hypothese zu den Wirkungsmechanismen der EKT besagt, dass eine Stimulation diencephaler Strukturen für die Wirkung der EKT von wesentlicher Bedeutung ist (Abrams 2002). Sie stützt sich unter anderem auf den Befund, dass die durch EKT induzierte kardiovaskuläre Reaktion in Beziehung zum Erfolg der Therapie steht. Auch der vagale Tonus unterliegt einer Steuerung durch diencephale Strukturen, insbesondere durch Teile des Hypothalamus (Trepel 1999). Die in unserer Studie erstmals beschriebene Korrelation zwischen der vagalen Reaktion und dem Therapieerfolg lässt sich demnach sehr gut in die Diencephalon-Hypothese integrieren.

Bei der derzeitigen Datenlage ist jedoch eine endgültige Aussage über den Wirkungsmechanismus der EKT nicht möglich. Insbesondere ist nicht bekannt welches neurochemische Korrelat für die Wirkung der EKT verantwortlich ist. Es muss davon ausgegangen werden, dass verschiedene antidepressive Therapieverfahren an einer gemeinsamen Endstrecke, wie der Ausschüttung von Neurotransmittern oder neuronalen Wachstumsfaktoren, wirken. Um die genauen Zusammenhänge zu klären ist weitere Forschung auf diesem Gebiet notwendig. Zudem werden weitere Untersuchungen benötigt, um zu klären, in wie weit die kardiovaskuläre Reaktion und der Anstieg des PP in Folge der EKT tatsächlich einen klinisch relevanten Prädiktor des zu erwartenden Therapieerfolgs darstellen.

Literaturverzeichnis

- Abraham KR, Kulhara P. 1987. The efficacy of electroconvulsive therapy in the treatment of schizophrenia. A comparative study. *Br J Psychiatry*, 151:152–155.
- Abrams R. 1997. The mortality rate with ECT. *Convuls Ther*, 13(3):125–127.
- Abrams R. 2000. Electroconvulsive therapy requires higher dosage levels: Food and Drug Administration action is required. *Arch Gen Psychiatry*, 57(5):445–446.
- Abrams R. 2002. *Electroconvulsive Therapy*. Oxford University Press.
- Abrams R, Taylor MA. 1976. Diencephalic stimulation and the effects of ECT in endogenous depression. *Br J Psychiatry*, 129:482–485.
- Adrian TE, Bloom SR, Bryant MG, Polak JM, Heitz PH, Barnes AJ. 1976. Distribution and release of human pancreatic polypeptide. *Gut*, 17(12):940–944.
- Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. 2002. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res*, 113(1-2):139–149.
- Allen JM, Adrian TE, Cramer P, Steinert J, Bloom SR. 1982. Acute rise of pancreatic polypeptide after electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry*, 141:24–26.

- Altar CA. 1999. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci*, 20(2):59–61.
- Andersen K, Balldin J, Gottfries CG, Granérus AK, Modigh K, Svennerholm L, Wallin A. 1987. A double-blind evaluation of electroconvulsive therapy in Parkinson's disease with on-offphenomena. *Acta Neurol Scand*, 76(3):191–199.
- Andrade C, Gangadhar B, Channabasavanna S. 1990. Further Characterization of Mania as a Side Effect of ECT. *Convuls Ther*, 6(4):318–319.
- Andrade C, Gangadhar B, Swaminath G, Channabasavanna S. 1988. Mania as a Side Effect of Electroconvulsive Therapy. *Convuls Ther*, 4(1):81–83.
- Anton AH, Uy DS, Redderson CL. 1977. Autonomic blockade and the cardiovascular and catecholamine response to electroshock. *Anesth Analg*, 56(1):46–54.
- APA. 2001. The practice of electroconvulsive therapy – a task force report of the American Psychiatric Association. American Psychiatric Press.
- Azuma H, Fujita A, Sato K, Arahata K, Otsuki K, Hori M, Mochida Y, Uchida M, Yamada T, Akechi T, Furukawa TA. 2007. Postictal cardiovascular response predicts therapeutic efficacy of electroconvulsive therapy for depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61(3):290–294.
- Bagadia VN, Abhyankar RR, Doshi J, Pradhan PV, Shah LP. 1983. A double blind controlled study of ECT vs chlorpromazine in schizophrenia. *J Assoc Physicians India*, 31(10):637–640.
- Bajbouj M, Heuser I. 2005. Vagus nerve stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, and electroconvulsive therapy in the treatment of depressive disorders. *Nervenarzt*, 76(1):28–35.
- Baumann U. 1976. Methodologic studies of the Hamilton rating scale for depression. *Arch Psychiatr Nervenkr*, 222(4):359–375.

- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4:561–571.
- Bennett AE. 1968. The history of the introduction of curare into medicine. *Anesth Analg*, 47(5):484–492.
- Berger M. 2004. *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie. Zweite Aufl.* Urban & Fischer.
- Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M, Riva MA, Marchina E, Pasqualetti P, Perez J, Gennarelli M. 2006. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16(8):620–624.
- de Boer RW, Karemaker JM, Strackee J. 1985. Description of heart-rate variability data in accordance with a physiological model for the genesis of heartbeats. *Psychophysiology*, 22(2):147–155.
- Boettger S, Hoyer D, Falkenhahn K, Kaatz M, Yeragani VK, Bär KJ. 2008. Nonlinear broad band dynamics are less complex in major depression. *Bipolar Disord*, 10(2):276–284.
- Bouckoms AJ, Welch CA, Drop LJ, Dao T, Kolton K. 1989. Atropine in Electroconvulsive Therapy. *Convuls Ther*, 5(1):48–55.
- Boylan LS, Devanand DP, Lisanby SH, Nobler MS, Prudic J, Sackeim HA. 2001. Focal prefrontal seizures induced by bilateral ECT. *J ECT*, 17(3):175–179.
- Brand N, Clarke Q, Eather L, Garbutt M, Leedow M, Perry J, Spencer O, Spillane P. 1994. Surgical morbidity in the North Coast Health Region. *J Qual Clin Pract*, 14(2):103–110.
- Brandon S, Cowley P, McDonald C, Neville P, Palmer R, Wellstood-Eason S. 1984. Electroconvulsive therapy: results in depressive illness from the Leicestershire trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 288(6410):22–25.

- Brandon S, Cowley P, McDonald C, Neville P, Palmer R, Wellstood-Eason S. 1985. Leicester ECT trial: results in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 146:177–183.
- Butler M, Morinobu S, Duman R. 1993. Chronic electroconvulsive seizures increase the expression of serotonin₂ receptor mRNA in rat frontal cortex. *J Neurochem*, 61:1270–1276.
- Bär KJ, Greiner W, Jochum T, Friedrich M, Wagner G, Sauer H. 2004. The influence of major depression and its treatment on heart rate variability and pupillary light reflex parameters. *J Affect Disord*, 82(2):245–252.
- Carney MV, Sheffield BF. 1973. Electroconvulsion therapy and the diencephalon. *Lancet*, 1(7818):1505–1506.
- Chae JH, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, George MS. 2003. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J Psychiatr Res*, 37(6):443–455.
- Clement AJ. 1962. Atropine premedication for electric convulsion therapy. *Br Med J*, 1(5273):228–229.
- Colville KI, Ellis CH, Siversten LN, Gahagan LH, Debeer EJ. 1958. Mechanisms involved in the cardiovascular response to transcranial stimulation. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 80(3):374–379.
- Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. 2008. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord*.
- Daniel WF, Weiner RD, Crovitz HF. 1983. Autobiographical amnesia with ECT: an analysis of the roles of stimulus wave form, electrode placement, stimulus energy, and seizure length. *Biol Psychiatry*, 18(1):121–126.
- Decina P, Malitz S, Sackeim HA, Holzer J, Yudofsky S. 1984. Cardiac arrest during ECT modified by beta-adrenergic blockade. *Am J Psychiatry*, 141(2):298–300.

- Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J. 2007. *Physiologie*. Urban & Fischer.
- Devanand D, Briscoe K, Sackeim H. 1989. Clinical Features and Predictors of Postictal Excitement. *Convuls Ther*, 5(2):140–146.
- Devanand D, Prudic J, Sackeim H. 1992. Electroconvulsive Therapy-Induced Hypomania is Uncommon. *Convuls Ther*, 8(4):296–298.
- Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackeim HA. 1994. Does ECT alter brain structure? *Am J Psychiatry*, 151(7):957–970.
- Devanand DP, Fitzsimons L, Prudic J, Sackeim HA. 1995. Subjective side effects during electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*, 11(4):232–240.
- Devanand DP, Lisanby S, Lo ES, Fitzsimons L, Cooper TB, Halbreich U, Sackeim HA. 1998. Effects of electroconvulsive therapy on plasma vasopressin and oxytocin. *Biol Psychiatry*, 44(7):610–616.
- Dorr AE, Debonnel G. 2006. Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. *J Pharmacol Exp Ther*, 318(2):890–898.
- Douyon R, Serby M, Klutchko B, Rotrosen J. 1989. ECT and Parkinson's disease revisited: a naturalistic study. *Am J Psychiatry*, 146(11):1451–1455.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. 1997. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 54(7):597–606.
- Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. 2000. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res*, 42(2-3):203–210.
- Fink M. 1979. *Convulsive Therapy*. Lippincott Williams and Wilkins.
- Fink M. 1984. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry*, 141(9):1034–1041.

- Fink M, Ottosson JO. 1980. A theory of convulsive therapy in endogenous depression: significance of hypothalamic functions. *Psychiatry Res*, 2(1):49–61.
- Florkowski CM, Crozier IG, Nightingale S, Evans MJ, Ellis MJ, Joyce P, Donald RA. 1996. Plasma cortisol, PRL, ACTH, AVP and corticotrophin releasing hormone responses to direct current cardioversion and electroconvulsive therapy. *Clin Endocrinol*, 44(2):163–168.
- Folkerts H. 1995. Elektrokrampftherapie. *Dtsch Arztebl*, 92:A–358–364.
- Folkerts H, Michael N, Tölle R, Schonauer K, Mücke S, Schulze-Mönking H. 1997. Electroconvulsive therapy vs. paroxetine in treatment-resistant depression – a randomized study. *Acta Psychiatr Scand*, 96(5):334–342.
- Folkerts H, Remschmidt H, Saß H, Sauer H, Schäfer M, Sewing KF. 2003. Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme. *Dtsch Arztebl*, 100(8):A–504–506.
- Freeman CP, Basson JV, Crighton A. 1978. Double-blind controlled trial of electroconvulsive therapy (E.C.T.) and simulated E.C.T. in depressive illness. *Lancet*, 1(8067):738–740.
- Freeman CP, Weeks D, Kendell RE. 1980. ECT: II: patients who complain. *Br J Psychiatry*, 137:17–25.
- Gaines GY, Rees DI. 1992. Anesthetic considerations for electroconvulsive therapy. *South Med J*, 85(5):469–482.
- Gangadhar BN, Kapur RL, Kalyanasundaram S. 1982. Comparison of electroconvulsive therapy with imipramine in endogenous depression: a double blind study. *Br J Psychiatry*, 141:367–371.
- Gomez J. 1975. Subjective side-effects of ECT. *Br J Psychiatry*, 127:609–611.
- Greenblatt M, Grosser GH, Wechsler H. 1964. Differential response of hospitalized depressed patients to somatic therapy. *Am J Psychiatry*, 120:935–943.

- Gregory S, Shawcross CR, Gill D. 1985. The Nottingham ECT Study. A double-blind comparison of bilateral, unilateral and simulated ECT in depressive illness. *Br J Psychiatry*, 146:520–524.
- Grogan R, Wagner DR, Sullivan T, Labar D. 1995. Generalized nonconvulsive status epilepticus after electroconvulsive therapy. *Convuls Ther*, 11(1):51–56.
- Gur E, Dremencov E, Garcia F, de Kar LDV, Lerer B, Newman ME. 2002. Functional effects of chronic electroconvulsive shock on serotonergic 5-HT(1A) and 5-HT(1B) receptor activity in rat hippocampus and hypothalamus. *Brain Res*, 952(1):52–60.
- Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC, Labar DR, Morris GL, Salinsky MC, Osorio I, Ristanovic RK, Labiner DM, Jones JC, Murphy JV, Ney GC, Wheless JW. 1998. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*, 51(1):48–55.
- Hosoda K, Duman R. 1993. Regulation of beta 1-adrenergic receptor mRNA and ligand binding by antidepressant treatments and norepinephrine depletion in rat frontal cortex. *J Neurochem*, 60:1335–1343.
- Janakiramaiah N, Channabasavanna SM, Murthy NS. 1982. ECT/chlorpromazine combination versus chlorpromazine alone in acutely schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand*, 66(6):464–470.
- Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Ericksen S, Chang S, Gallagher P. 1985. Efficacy of ECT: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 142(3):297–302.
- Johnstone EC, Deakin JF, Lawler P, Frith CD, Stevens M, McPherson K, Crow TJ. 1980. The Northwick Park electroconvulsive therapy trial. *Lancet*, 2(8208-8209):1317–1320.
- Jänig W. 2001. Vegetatives Nervensystem, Kap Neuro- und Sinnesphysiologie. Springer Verlag, 151–192.

- Karpyak VM, Rasmussen KG, Hammill SC, Mrazek DA. 2004. Changes in heart rate variability in response to treatment with electroconvulsive therapy. *J ECT*, 20(2):81–88.
- Kho KH, Blansjaar BA, Vothknecht S, Cornelissen NMP, Koomen E, Zwinderman AH, Linszen DH. 2004. A study into predictors for the speed of response to electroconvulsive therapy. *J ECT*, 20(3):154–159.
- King BH, Liston EH. 1990. Proposals for the mechanism of action of convulsive therapy: a synthesis. *Biol Psychiatry*, 27(1):76–94.
- King PD. 1960. Chlorpromazine and electroconvulsive therapy in the treatment of newly hospitalized schizophrenics. *J Clin Exp Psychopathol Q Rev Psychiatry Neurol*, 21:101–105.
- Kitzlerová E, Anders M. 2007. The role of some new factors in the pathophysiology of depression and cardiovascular disease: overview of recent research. *Neuro Endocrinol Lett*, 28(6):832–840.
- Klecha D, Legler M, Hüll M. 2002. Current use of ECT in the treatment of depressive disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 70(7):353–367.
- Koschke M, Boettger MK, Schulz S, Berger S, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Bär KJ. 2009. Autonomy of autonomic dysfunction in major depression. *Psychosom Med*, 71(8):852–860.
- Kronfol Z, Hamdan-Allen G, Goel K, Hill EM. 1991. Effects of single and repeated electroconvulsive therapy sessions on plasma ACTH, prolactin, growth hormone and cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology*, 16(4):345–352.
- Langsley DG, Enterline JD, Hickerson GX. 1959. A comparison of chlorpromazine and EST in treatment of acute schizophrenic and manic reactions. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 81(3):384–391.
- Lisanby SH, Devanand DP, Prudic J, Pierson D, Nobler MS, Fitzsimons L, Sackeim HA. 1998. Prolactin response to electroconvulsive therapy:

- effects of electrode placement and stimulus dosage. *Biol Psychiatry*, 43(2):146–155.
- Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA. 2000. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Arch Gen Psychiatry*, 57(6):581–590.
- Liston E, Salk J. 1990. Hemodynamic Responses to ECT After Bilateral Adrenalectomy. *Convuls Ther*, 6(2):160–164.
- Lonovics J, Devitt P, Watson LC, Rayford PL, Thompson JC. 1981. Pancreatic polypeptide. A review. *Arch Surg*, 116(10):1256–1264.
- Madhav TR, Pei Q, Grahame-Smith DG, Zetterström TS. 2000. Repeated electroconvulsive shock promotes the sprouting of serotonergic axons in the lesioned rat hippocampus. *Neuroscience*, 97(4):677–683.
- Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, Bolwig TG, Lindvall O, Tingström A. 2000. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry*, 47(12):1043–1049.
- Mann JJ. 1998. Neurobiological correlates of the antidepressant action of electroconvulsive therapy. *J ECT*, 14(3):172–180.
- Merkel A, Heuser I, Bajbouj M. 2009. Antidepressant electroconvulsive therapy: mechanism of action, recent advances and limitations. *Exp Neurol*, 219(1):20–26.
- Milby AH, Halpern CH, Baltuch GH. 2008. Vagus nerve stimulation for epilepsy and depression. *Neurotherapeutics*, 5(1):75–85.
- Mongeau R, Blier P, de Montigny C. 1997. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Res*, 23(3):145–195.
- Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. 1994. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry*, 151(2):169–176.

- Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. 2005. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Zweite Aufl. Springer.
- Nahshoni E, Aizenberg D, Sigler M, Strasberg B, Zalsman G, Imbar S, Adler E, Weizman A. 2004. Heart rate variability increases in elderly depressed patients who respond to electroconvulsive therapy. *J Psychosom Res*, 56(1):89–94.
- Nemeroff CB. 2007. The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *J Psychiatr Res*, 41(3-4):189–206.
- Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR, George MS, Charney DS, Brannan SK. 2006. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 31(7):1345–1355.
- Newman ME, Gur E, Shapira B, Lerer B. 1998. Neurochemical mechanisms of action of ECS: evidence from in vivo studies. *J ECT*, 14(3):153–171.
- O'Donnell MP, Webb MG. 1986. Post-ECT blood pressure rise and its relationship to cognitive and affective change. *Br J Psychiatry*, 149:494–497.
- Olfson M, Marcus S, Sackeim HA, Thompson J, Pincus HA. 1998. Use of ECT for the inpatient treatment of recurrent major depression. *Am J Psychiatry*, 155(1):22–29.
- Owens MJ, Nemeroff CB. 1993. The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. *Ciba Found Symp*, 172:296–308.
- Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. 2004. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT*, 20(1):13–20.
- Pollitt JD. 1965. Suggestions for a Physiological Classification of Depression. *The British Journal of Psychiatry*, 111:489 – 495.

- Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, Greenberg R, Rifas SL, Sackeim HA. 1996. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry*, 153(8):985–992.
- Prudic J, Sackeim HA, Decina P, Hopkins N, Ross FR, Malitz S. 1987. Acute effects of ECT on cardiovascular functioning: relations to patient and treatment variables. *Acta Psychiatr Scand*, 75(4):344–351.
- Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. 1990. Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res*, 31(3):287–296.
- Rasmussen K, Abrams R. 1991. Treatment of Parkinson's disease with electroconvulsive therapy. *Psychiatr Clin North Am*, 14(4):925–933.
- Ruhland C, Koschke M, Greiner W, Peupelmann J, Pietsch U, Hocke M, Yeragani VK, Bär KJ. 2008. Gastric dysmotility in patients with major depression. *J Affect Disord*, 110(1-2):185–190.
- Rush AJ, Crismon ML, Toprac MG, Trivedi MH, Rago WV, Shon S, Altshuler KZ. 1998. Consensus guidelines in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20:73–84.
- Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, Nahas Z, Haines S, Simpson RK, Goodman R. 2000. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry*, 47(4):276–286.
- Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM, Howland R, Kling MA, Rittberg BR, Burke WJ, Rapaport MH, Zajecka J, Nierenberg AA, Husain MM, Ginsberg D, Cooke RG. 2005. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry*, 58(5):347–354.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Nederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. 2006.

- Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163(11):1905–1917.
- Sackeim HA. 1999. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT*, 15(1):5–26.
- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. 1990. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 10(2):96–104.
- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, McElhiney MC, Coleman EA, Settembrino JM. 1993. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med*, 328(12):839–846.
- Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, Fitzsimons L, Moody BJ, Clark J. 2000. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry*, 57(5):425–434.
- Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keilp J, Lavori PW, Olfson M. 2007. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology*, 32(1):244–254.
- Sackeim HA, Ross F, Hopkins N, Calev L, Devanand D. 1987. Subjective Side Effects Acutely Following ECT: Associations with Treatment Modality and Clinical Response. *Convuls Ther*, 3(2):100–110.
- Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, Johnson CR, Seidman S, Giller C, Haines S, Simpson RK, Goodman RR. 2001. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology*, 25(5):713–728.

- Saravanan ESM, Gangadhar BN, Janakiramaiah N, Pandey RS, Murthy HS, Subbakrishna DK. 2002. Does higher cardiovascular response to ECT predict early antidepressant effect? *J Affect Disord*, 69(1-3):101–108.
- Sattin A. 1999. The role of TRH and related peptides in the mechanism of action of ECT. *J ECT*, 15(1):76–92.
- Sattin A, Pekary AE, Lloyd RL. 1994. TRH gene products are implicated in the antidepressant mechanisms of seizures. *Ann N Y Acad Sci*, 739:135–153.
- Scharfetter J, Frey R, Kasper S. 2004. Elektrokonvulsionstherapie - klinische und wissenschaftliche Aspekte, Kap Biologische Grundlagen der Elektrokonvulsionstherapie. Springer, 88–105.
- Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, Maier W, Heuser I, Bajbouj M, O'Keane V, Corcoran C, Adolfsson R, Trimble M, Rau H, Hoff HJ, Padberg F, Müller-Siecheneder F, Audenaert K, den Abbeele DV, Matthews K, Christmas D, Stanga Z, Hasdemir M. 2008. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychol Med*, 38(5):651–661.
- Schulz S, Koschke M, Bär KJ, Voss A. 2010. The altered complexity of cardiovascular regulation in depressed patients. *Physiol Meas*, 31(3):303–321.
- Schwartz TW, Stenquist B, Olbe L, Stadil F. 1979. Synchronous oscillations in the basal secretion of pancreatic-polypeptide and gastric acid. Depression by cholinergic blockade of pancreatic-polypeptide concentrations in plasma. *Gastroenterology*, 76(1):14–19.
- Scott BW, Wojtowicz JM, Burnham WM. 2000. Neurogenesis in the dentate gyrus of the rat following electroconvulsive shock seizures. *Exp Neurol*, 165(2):231–236.
- Seo D, Shin C, Seung C, Han S, Ko K. 1999. Effects of chronic electroconvulsive shock on the expression of beta-adrenergic receptors in rat brain: immunological study. *Biochem Mol Biol Int*, 47:195–203.

- Shettar S, Grunhaus L, Pande A, Tandon R, Kronfol Z, Haskett R. 1989. Protective Effects of Intramuscular Glycopyrrolate on Cardiac Conduction During ECT. *Convuls Ther*, 5(4):349–352.
- Shiwach RS, Reid WH, Carmody TJ. 2001. An analysis of reported deaths following electroconvulsive therapy in Texas, 1993-1998. *Psychiatr Serv*, 52(8):1095–1097.
- Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, Small IF. 1988. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry*, 45(8):727–732.
- Small JG, Milstein V, Small IF, Sharpley PH. 1981. Does ECT produce kindling? *Biol Psychiatry*, 16(8):773–778.
- Soares JC, Mann JJ. 1997. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res*, 31(4):393–432.
- Suppes T, Webb A, Carmody T, Gordon E, Gutierrez-Esteinou R, Hudson JI, Pope HG. 1996. Is postictal electrical silence a predictor of response to electroconvulsive therapy? *J Affect Disord*, 41(1):55–58.
- Swartz CM. 2000. Physiological response to ECT stimulus dose. *Psychiatry Res*, 97(2-3):229–235.
- Szuba MP, O'Reardon JP, Evans DL. 2000. Physiological effects of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in major depression. *Depress Anxiety*, 12(3):170–177.
- Tang WK, Ungvari GS. 2001. Asystole during electroconvulsive therapy: a case report. *Aust N Z J Psychiatry*, 35(3):382–385.
- Taylor P, Fleminger JJ. 1980. ECT for schizophrenia. *Lancet*, 1(8183):1380–1382.
- Thiery M. 1965. Clinical trial of the treatment of depressive illness. report to the medical research council by its clinical psychiatry committee. *Br Med J*, 1(5439):881–886.

- Trepel M. 1999. Neuroanatomie - Struktur und Funktion. Urban & Fischer.
- Udupa K, Sathyaprabha TN, Thirthalli J, Kishore KR, Lavekar GS, Raju TR, Gangadhar BN. 2007. Alteration of cardiac autonomic functions in patients with major depression: a study using heart rate variability measures. *J Affect Disord*, 100(1-3):137–141.
- UK ECT Review Group. 2003. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361(9360):799–808.
- Vaidya VA, Siuciak JA, Du F, Duman RS. 1999. Hippocampal mossy fiber sprouting induced by chronic electroconvulsive seizures. *Neuroscience*, 89(1):157–166.
- Voss A, Schulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P. 2009. Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, 367(1887):277–296.
- Weaver L, Williams R, Rush S. 1976. Current density in bilateral and unilateral ECT. *Biol Psychiatry*, 11(3):303–312.
- Weiner RD, Rogers HJ, Davidson JR, Squire LR. 1986. Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Ann N Y Acad Sci*, 462:315–325.
- Welch C, Drop L. 1989. Cardiovascular Effects of ECT. *Convuls Ther*, 5(1):35–43.
- Wells DG, Davies GG, Rosewarne F. 1989. Attenuation of electroconvulsive therapy induced hypertension with sublingual nifedipine. *Anaesth Intensive Care*, 17(1):31–33.
- West ED. 1981. Electric convulsion therapy in depression: a double-blind controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 282(6261):355–357.
- WHO. 2008. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis. Horst Dilling.

Wittling W. 1995. Brain asymmetry, Kap Brain Asymmetry in the Control of Autonomic- Physiologic Activity. MIT Press, 305–357.

Zielinski RJ, Roose SP, Devanand DP, Woodring S, Sackeim HA. 1993. Cardiovascular complications of ECT in depressed patients with cardiac disease. *Am J Psychiatry*, 150(6):904–909.

Anhang

Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Bär, der mir diese Promotion ermöglicht hat. Auch seine Mitarbeiter, vor allem Frau Klumbies und Herr Dr. Jochum, waren stets eine große Hilfe. Für die gute Zusammenarbeit während der Datenerhebung möchte ich Frau Julia Ritter danken.

Ein wichtige Rolle bei der Entstehung dieser Arbeit hat auch Katrin Tomanek gespielt, die aber bereits weiß, dass sie unersetzlich für mich ist. Zudem kann ich meinen Eltern Ute und Karl-Peter Merz, die mich während meines gesamten Werdegangs immer bedingungslos unterstützt haben, nicht dankbar genug sein kann.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. K.-J. Bär, Dr. T. Jochum,
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde,
- Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, am 15. Juni 2011

Sebastian Merz