

Wojciech Datka^{1,3}, Wojciech Rachel^{1,2}, Tomasz Zyss¹, Krzysztof Szwejca^{1,4}
Marcin Jacek Jabłoński⁵

¹Oddział Kliniczny Kliniki Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

²Klinika Psychiatrii Dorosłych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

³Zakład Zaburzeń Afektywnych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁴Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

⁵Instytut Psychologii Wydziału Filozoficznego Akademii Ignatianum w Krakowie

Wpływ leczenia elektrowstrząsami na funkcje poznawcze w zaburzeniach depresyjnych

Impact of treatment with electroconvulsive therapy on cognitive function in depressive disorders

Abstract

Electroconvulsive therapy (ECT) is a universally recognized and highly effective method of treating depressive disorders. Regardless, its applicability remains a matter of some controversy, mostly due to the tendency to associate ECT with the method introduced in 1938 by Cerletti. It is important to emphasize that currently used ECT is completely safe and possible side-effects, if any, manifest as impaired cognitive function and are temporary in nature. Furthermore, physicians and researchers have looked for ways of minimizing their occurrence and determining which factors are directly responsible for ECT-related adverse effects. Our study offers a review of the current state of knowledge and research on the subject.

Psychiatry 2014; 11, 3: 148–154

key words: *electroconvulsive therapy, cognitive functions, depressive disorders*

Wstęp

Elektrowstrząsy (EW) są jedną z najbardziej efektywnych oraz bezpiecznych metod leczenia stosowanych w psychiatrii [1]. Rocznie na całym świecie wykonuje się około miliona zabiegów elektrowstrząsowych [2]. Niewątpliwą zaletą leczenia elektrowstrząsowego jest występowanie bardzo szybkiej, wyraźnie wcześniejszej niż w przypadku farmakoterapii, odpowiedzi terapeutycznej. Efekty lecznicze można zaobserwować już w pierwszym tygodniu leczenia. Jest to szczególnie ważne u pacjentów cierpiących na nasilone zaburzenia depresyjne, kiedy nie ma pozytywnej odpowiedzi w leczeniu farmakologicznym, a istnieje zagrożenie życia pacjenta w związku

z zaburzeniem psychicznym. Mimo że skuteczność elektrowstrząsów w głębokich zaburzeniach depresyjnych sięga 70–90%, ich zastosowanie jest ograniczone w związku z przekonaniem o towarzyszących tej metodzie licznym objawom ubocznym [3]. Terapia EW rzeczywiście wiąże się z możliwością wystąpienia objawów ubocznych, ale pojawiają się one stosunkowo rzadko, najczęściej są łagodne, większość z nich nie zagraża życiu czy zdrowiu pacjenta. Kiedy wystąpią, mogą być niepokojące i powodować duży dyskomfort, zwłaszcza wtedy, gdy kwalifikujący do leczenia lekarz w sposób niewystarczający poinformuje pacjenta o samej procedurze. Do najczęstszych objawów niepożądanych po EW należą: zaburzenia pamięci, bóle głowy, bóle mięśniowe (głównie żuchwy i karku, niekiedy mięśni różnych partii ciała), nudności, wymioty, zaburzenia świadomości oraz krótkotrwałe (15–20-minutowe) stany deliryjne. Rzadko występują: przemijające zaburzenia rytmu serca (u osób

Adres do korespondencji:
dr n. med. Wojciech Datka,
Zakład Zaburzeń Afektywnych UJCM,
30–501, Kraków, ul. Kopernika 21a,
e-mail: drdatka@wp.pl

z chorobami układu krążenia), bezdech, reakcje alergiczne na środki podawane w ramach anestezji, kurcz krtani, stan padaczkowy oraz późne spontaniczne napady drgawkowe. Zgony są zjawiskiem niezwykle rzadkim, ich wskaźnik waha się w granicach 2–4,5/100 000 [4, 5]. Zgon może być skutkiem pojawiającej się zaraz po zabiegu niemierności komorowej, asystolii, czy zakrzepu naczyń wieńcowych [4, 5]. Zdecydowanie najczęstszym z wymienionych objawów są zaburzenia poznawcze, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń pamięci, najczęściej o charakterze przemijającym. Stanowią one 75% wszystkich objawów niepożądanych obserwowanych po EW [5]. W wyniku leczenia elektrowstrząsowego dochodzi zarówno do zaburzeń pamięci krótkotrwałej (werbalnej i wzrokowej), jak i długotrwałej — deklaratywnej i niedeklaratywnej. Najczęściej wykazywanymi zaburzeniami pamięci po EW są zaburzenia pamięci deklaratywnej [2].

Pamięć deklaratywna (inaczej: opisowa, jawna)

Pod pojęciem pamięci deklaratywnej rozumie się zdolność do zapamiętywania i przypominania sobie faktów i wydarzeń w sposób świadomy [6]. Ten typ pamięci pozwala między innymi na zapamiętywanie dat, liczb, relacji czasowych oraz informacji dotyczących własnej osoby [7]. Zaburzenia pamięci deklaratywnej po EW wiążą się z występowaniem amnezji wstecznej i następczej. Niepamięć wsteczna obejmuje okres do dwóch–trzech lat przed wykonywanymi zabiegami. Informacje zapamiętane we wcześniejszym okresie zwykle pozostają nienaruszone [8]. Wiedza dotycząca świata i otoczenia pacjenta (*impersonal memory*) ulega większemu upośledzeniu niż pamięć autobiograficzna (*personal memory*) [9]. Badania sugerują że: im mniejszy jest dystans czasowy pomiędzy danym wydarzeniem lub zarejestrowaną informacją, a momentem rozpoczęcia terapii EW, tym większe jest ryzyko zapomnienia [10]. Niepamięć wsteczna związana z EW ma charakter przemijający i ustępuje zwykle w ciągu kilku tygodni od zakończenia serii zabiegów [2]. Amnezja następcza wywołana przez zabiegi EW wiąże się z upośledzeniem zdolności do zapamiętywania i przypominania sobie nowych oraz niedawno przyswojonych informacji czy faktów [11]. Objawy niepamięci następczej mają charakter odwracalny i krótkotrwały. Największe zaburzenia występują do 3 dni po zakończeniu terapii elektrowstrząsowej [2]. Z reguły pacjenci odzyskują wyjściową zdolność do uczenia się w ciągu kilku tygodni od zakończenia terapii wstrząsowej [8, 12]. Zaburzenia pamięci następczej nie są jedynie domeną leczenia elektrowstrząsowego. Mogą się pojawić również w farmakoterapii lekami przeciwdepresyjnymi starszej generacji. Porównanie zaburzeń pamięci grupy 10 depresyjnych pacjentów, którzy otrzymywali imipraminę, oraz 16 pacjentów poddanych dwuskroniowym zabiegom

elektrowstrząsowym wykazało, że zarówno w grupie leczonej elektrowstrząsami, jak i w grupie otrzymującej imipraminę nastąpiło wyraźne pogorszenie pamięci następczej w porównaniu do okresu przed leczeniem, nie wystąpiły natomiast deficyty pamięci natychmiastowej. Specyficzną cechą grupy pacjentów poddawanych EW było upośledzenie pamięci wstecznej nieobserwowane w grupie leczonej imipraminą [13]. Przyjmuje się, że do 6 miesięcy po ostatnim zabiegu funkcje pamięci deklaratywnej uzyskują poziom obserwowany przed leczeniem [2].

Pamięć niedeklaratywna (nieopisowa, nieświadoma)

Pojęcie to oznacza procesy nieświadomego przyswajania i zapamiętywania informacji. W skład tego systemu pamięci wchodzi trzy elementy: pamięć proceduralna (zapamiętywanie procedur, sposobów wykonywania czynności, pamięć ruchów), warunkowanie klasyczne, oraz torowanie percepcyjne (*priming*) [6]. Przeprowadzone do tej pory nieliczne badania wskazują, że pamięć nieopisowa nie ulega istotnemu upośledzeniu pod wpływem terapii elektrowstrząsowej [14].

Pamięć krótkotrwała

Można ją zdefiniować jako zdolność do odtwarzania, rozpoznawania oraz przypominania sobie danego materiału (informacje, fakty, liczby itp.) [6] w ciągu trzydziestu sekund od jego prezentacji [4, 7]. Jej częścią jest pamięć operacyjna, umożliwiająca przechowywanie informacji przez krótki czas potrzebny do wykonania zadania (np. zapamiętanie kryteriów) [15]. Wiele badań pokazuje, że zaburzenia pamięci krótkotrwałej są zauważalne i oznaczane za pomocą testów neuropsychologicznych już kilka godzin po pierwszym zabiegu elektrowstrząsowym. Upośledzenie pamięci krótkotrwałej utrzymuje się jeszcze przez kilka dni od zakończenia serii zabiegów EW [16]. W ciągu kilku tygodni po zakończeniu terapii pamięć krótkotrwała wraca do stanu wyjściowego, a nawet według niektórych doniesień, jej sprawność przewyższa poziom sprzed zabiegu, co może mieć związek z ustąpieniem objawów depresji [2, 17, 18].

Biologiczne podłoże zaburzeń poznawczych po elektrowstrząsach

Występowanie zaburzeń poznawczych po EW nie jest zapewne objawem uszkodzenia centralnego systemu nerwowego. Świadczy o tym zarówno ich odwracalny, przemijający charakter, jak i badania zmian poziomów markerów uszkodzenia centralnego systemu nerwowego (CSN) w trakcie oraz po EW. Badanie 19 pacjentów poddanych terapii wstrząsami dwuskroniowymi, u których wykonywano pomiary osoczowego poziomu neurospecyficznego

enolazy oraz białka S-100, będących markerami uszkodzenia centralnego systemu nerwowego, nie wykazało istotnych statystycznie wzrostów stężeń tych markerów w trakcie terapii oraz po jej zakończeniu [19]. Zachrisson i wsp. [20] przebadali grupę 9 pacjentów z rozpoznaniem depresji poddanych terapii EW. Oceniano zmiany stężeń markerów uszkodzenia tkanki neuronalnej — białka tau, neurofilamentów (NFL) i białka S-100 w próbkach płynu mózgowo rdzeniowego. Pomiarów dokonano przed pierwszym zabiegiem oraz po 6 sesjach terapii. U żadnego z pacjentów nie znaleziono istotnych różnic w stężeniach badanych markerów przed i po terapii [20].

Z dotychczasowych badań biochemicznych, strukturalnych i neurofizjologicznych wynika, że mechanizm działania zabiegów EW jest złożony i wielopłaszczyznowy. Wiadomo, że działanie lecznicze elektrowstrząsów jest związane z wywoływaniem przez nie masywnym pobudzeniem wielu układów neuroprzekaźnikowych: noradrenergicznego, serotonergicznego, dopaminergicznego, gabaergicznego oraz pobudzeniem produkcji czynnika BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) [21]. Z drugiej strony elektrowstrząsy powodują spadek aktywności cholinergicznej w CSN. W związku z tym sugeruje się, że jedną z głównych przyczyn zaburzeń poznawczych pojawiających się w wyniku EW, może być zahamowanie przekazywania cholinergicznego [22]. Innym proponowanym mechanizmem powstawania powstrząsowych zaburzeń pamięci jest model glutamatergiczny. Zakłada on, że w trakcie zabiegu EW ma miejsce hiperstymulacja receptora NMDA, która poprzez masywny napływ jonów wapniowych do wnętrza neuronów może indukować proces ekscytotoksyczności [23]. Potwierdzeniem tej koncepcji wydają się wyniki badań nad zastosowaniem antagonisty receptora NMDA — ketaminy w procedurach anesteziologicznych podczas EW (patrz niżej). Zastosowanie ketaminy może być dodatkowo uzasadnione wynikami obserwacji na zwierzętach, według których nasila ona (poprzez blokadę receptora NMDA) produkcję czynnika BDNF związanego z przeciwdepresyjnym działaniem EW [24].

Czynniki mogące wpływać na wielkość zaburzeń poznawczych w trakcie oraz po zabiegach elektrowstrząsów

Czynniki związane z techniką wykonywania zabiegu

Podstawowymi czynnikami związanymi z techniką wykonywania EW, wpływającymi na nasilenie zaburzeń poznawczych, są położenie elektrod oraz dawka zastosowanego prądu. Uważa się, że przeprowadzanie wstrząsów dwuskroniowych jest obciążone największym ryzykiem objawów ubocznych ze szczególnym uwzględ-

nieniem zaburzeń funkcji poznawczych [2]. Tew i wsp. [25] przeprowadzili badanie 24 depresyjnych pacjentów powyżej 50. roku życia, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi terapeutycznej po przeprowadzeniu pięciu prawoskroniowych zabiegów EW umiarkowanymi dawkami prądu, warunkującymi przekroczenie progu drgawkowego o 150%. Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup, z czego jedna (n = 13) leczona była wstrząsami jednoskroniowymi z użyciem dużych dawek prądu (450% powyżej progu drgawkowego), a druga (n = 11) wstrząsami dwuskroniowymi. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic skuteczności obydwu metod, natomiast zastosowanie wstrząsów dwuskroniowych wiązało się z wyraźnie większym nasileniem obserwowanych w skali MMSE zaburzeń poznawczych [25]. Warto również przytoczyć wyniki innego badania amerykańskiego, w którym porównywano skuteczność oraz wpływ na nasilenie objawów ubocznych u pacjentów psychotycznych elektrowstrząsów prawoskroniowych o różnej dawce prądu (50, 150 i 500% powyżej progu drgawkowego) oraz wstrząsów dwuskroniowych. Pacjenci leczeni wstrząsami dwuskroniowymi prezentowali wyraźnie większe nasilenie zaburzeń poznawczych w porównaniu do wszystkich pacjentów poddawanych wstrząsom jednoskroniowym. W przypadku wstrząsów jednoskroniowych o największej dawce prądu (500% ponad próg drgawkowy) uzyskano efektywność podobną do zabiegów dwuskroniowych przy jednocześnie zdecydowanie mniejszym natężeniu zaburzeń poznawczych [26]. Dopiero bardzo wysokie dawki prądu w przypadku techniki jednoskroniowej (przekraczające 8 razy próg drgawkowy) wydają się wywoływać zaburzenia pamięci porównywalne do procedur dwuskroniowych nieznacznie przewyższających próg drgawkowy (150% dawki) [27]. Liczne badania wskazują, że technika wstrząsów dwuskroniowych w porównaniu z techniką prawoskroniową wydaje się w zdecydowanie większym stopniu upośledzać pamięć wydarzeń oraz różnorodnych szczegółów związanych z wiedzą o świecie i otoczeniem pacjenta (*impresonal memory*) [28]. Porównanie techniki dwuskroniowej i jednoskroniowej oraz dwuczołowej sugeruje, że stosowanie ostatniej z nich wiąże się z najmniejszym nasileniem powstrząsowych zaburzeń poznawczych. Przeprowadzone w grupie 48 pacjentów z głęboką depresją porównanie zabiegów dwuskroniowych i dwuczołowych sugeruje, że technika dwuczołowa wywołuje mniej nasilone zaburzenia funkcji poznawczych, a jej efektywność jest porównywalna z zabiegami dwuskroniowymi [2].

Kolejnym czynnikiem związanym z techniką wykonywania EW, mogącym w sposób istotny wpłynąć na nasilenie zaburzeń poznawczych jest częstotliwość wykonywania zabiegów. Shapira i wsp. [29] w badaniu randomizowa-

nym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (anestezja i miorelaksacja bez stymulacji elektrycznej), przeprowadzili porównanie skuteczności oraz ryzyka zaburzeń poznawczych po zabiegach wykonywanych dwa lub trzy razy w tygodniu. Obydwie metody okazały się na końcu obserwacji równie skuteczne, aczkolwiek w przypadku wykonywania zabiegów trzy razy w tygodniu, znacząco wcześniej obserwowano wystąpienie odpowiedzi terapeutycznej [29]. U pacjentów, u których wykonywano dwa zabiegi w tygodniu, powstrząsowe zaburzenia pamięci występowały rzadziej i były zdecydowanie słabiej wyrażone [30].

Równie istotnym czynnikiem mającym wpływ na wielkość zaburzeń pamięci po zabiegach EW wydaje się rodzaj stosowanego prądu. Dotychczasowe badania dowodzą, że najczęściej obecnie stosowany prąd pulsujący (*standard brief pulse* 0,5–2 milisek.) generuje mniejsze zaburzenia poznawcze w porównaniu do dawniej używanego prądu sinusoidalnego [28]. Niektórzy autorzy sugerują, że dalszą redukcję ewentualnych powikłań (w postaci zaburzeń pamięci) można uzyskać, stosując tak zwany *ultra-brief pulse* (ok. 0,3 milisek.). Loo [31] zaobserwował, że po sześciu zabiegach EW w grupie 30 pacjentów poddanych terapii za pomocą *ultra-brief* EW, zaobserwowano znacząco mniej zaburzeń funkcji poznawczych niż w grupie 30 pacjentów poddanych standardowej terapii. Ostatnio pojawiły się jednak doniesienia o braku istotnej różnicy pomiędzy tymi dwiema metodami. Problem wymaga więc dalszych, pogłębionych badań [32].

Czynniki ze strony pacjenta

Uważa się, że ryzyko oraz głębokość zaburzeń poznawczych obserwowanych po elektrowstrząsach zwiększają się wraz z wiekiem i są związane ze stanem somatycznym pacjenta. Wiek pacjenta samoistnie nie zwiększa jednak ryzyka dysfunkcji poznawczych związanych z sejsmoterapią, natomiast ryzyko to jest związane z typowymi dla wieku podeszłego chorobami takimi jak: zespoły otępienne (w tym choroba Alzheimera), czy zaburzenia krążenia mózgowego [2, 33].

Wcześniej występujące zaburzenia poznawcze nie mają wpływu na efektywność przeciwdepresyjną elektrowstrząsów, zwiększają natomiast ryzyko wystąpienia poelektrowstrząsowych zaburzeń pamięci wstecznej, mogących mieć niekiedy uporczywy charakter. Podobne ryzyko wydają się stwarzać ponapadowe zaburzenia orientacji [2].

Obserwacja 135 pacjentów depresyjnych ze współwystępującymi zmianami organicznymi mózgu, demencją lub podkorową leukoencefalopatią, wykazała, że w 21% przypadków wystąpiły nasilone zaburzenia poznawcze (w tym zaburzenia pamięci), niemniej jednak w większo-

ści przypadków miały one charakter przejściowy i odwracalny [34]. Starsi pacjenci wydają się bardziej podatni na wystąpienie dłużej trwających deficytów poznawczych. Ustępują one zazwyczaj w różnym czasie po zakończeniu leczenia. Dowodzi tego jedno z amerykańskich badań, w którym przeanalizowano charakter oraz czas trwania zaburzeń poznawczych w zróżnicowanej wiekowo grupie pacjentów (20.–65. rok życia) poddanych EW. W ciągu 24–72 godzin po zabiegu u starszych pacjentów zanotowano znacząco więcej zaburzeń pamięci wstecznej oraz werbalnej i wzrokowo-przestrzennej pamięci następczej. Po miesiącu od zakończenia leczenia elektrowstrząsowego różnice pomiędzy starszymi i młodszymi pacjentami były marginalne i dotyczyły jedynie werbalnej pamięci następczej. W szóstym miesiącu obserwacji w obydwu grupach nie zanotowano żadnych zaburzeń poznawczych [35].

Typowym zjawiskiem obserwowanym w przebiegu depresji jest nadczynność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, manifestująca się wzmożonym wydzielaniem kortyzolu [4]. Przypuszcza się, że podwyższone stężenie endogennych glikokortykoidów może być czynnikiem zwiększającym podatność mózgu na występowanie zaburzeń czynnościowych (w tym zaburzeń poznawczych) po powtarzających się napadach padaczkowych. Neylan i wsp. przebadali 16 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji zakwalifikowanych do leczenia jednoskroniowymi zabiegami EW. U każdego z nich dzień przed wykonaniem zabiegów oznaczono stężenie kortyzolu — zwiększone wiązało się z silniejszym zaburzeniem funkcji wykonawczych, pamięci werbalnej oraz osłabieniem funkcji wzrokowo-przestrzennych [36].

Teoria rezerwy kognitywnej (CR, *cognitive reserve*) zakłada, że pewne nienabyte (między innymi uwarunkowane genetycznie) parametry centralnego systemu nerwowego (objętość, mózgu, gęstość neuronów itp.), razem z pewnymi doświadczeniami życiowymi (poziom edukacji, osiągnięcia zawodowe), mogą stanowić bufor zmniejszający poziom dysfunkcji neurokognitywnych w przypadku zaburzenia funkcji CSN. Sugeruje się, że wielkość rezerwy kognitywnej koreluje z nasileniem zaburzeń poznawczych występujących w trakcie leczenia elektrowstrząsowego. Legendre i wsp. [37] przeprowadzili badanie 50 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji leczonych wstrząsami dwuskroniowymi; 27 pacjentów zakwalifikowano do grupy o wysokiej rezerwie kognitywnej, natomiast 23 uznano za osoby o małej CR. Zaobserwowano, że po trzech zabiegach EW ilość utraconych informacji w teście Randt Stories w grupie o wysokiej rezerwie kognitywnej była znacząco statystycznie mniejsza w porównaniu do grupy osób o małej rezerwie kognitywnej [37].

Subiektywne odczucia dotyczące wydolności intelektualnej

Pomimo że według większości badań, zaburzenia pamięci po EW mają charakter odwracalny i przemijają (najczęściej w ciągu kilku tygodni), niektórzy pacjenci po zakończeniu serii zabiegów mają subiektywne odczucie uporczywego osłabienia funkcji poznawczych [38]. Nie wykazano jednak związku pomiędzy subiektywnymi odczuciami pacjentów a funkcjami pamięci badanymi przy pomocy obiektywnych testów neuropsychologicznych. Nasilenie skarg dotyczących zaburzeń pamięci pozostaje w związku z nasileniem symptomatologii depresyjnej po zakończeniu leczenia wstrząsowego [2, 28].

Czynniki związane z procedurami anestezjologicznymi

Sugeruje się, że stosowanie w anestezji krótkotrwałe działających tiobarbituranów (metohexital, tiopental) może być przyczyną nasilonych zaburzeń poznawczych, a także zmniejszonej skuteczności sejsmoterapii. Krystal i wsp. [39] przeprowadzili badanie, w którym u 36 pacjentów zamieniono stosowany do tej pory metohexital na ketaminę. Wykazano, że użycie ketaminy wiązało się z wydłużeniem czasu trwania napadu u pacjentów, u których napad w trakcie stosowania metohexitalu był krótszy niż 25 sekund, a co za tym idzie mógł być uznawany za nieskuteczny. Ponadto, po zastosowaniu ketaminy zaobserwowano zmniejszenie nasilenia powstrząsowych zaburzeń poznawczych oraz przyspieszenie powstrząsowej reorientacji [39]. Innym środkiem znieczulenia ogólnego jest propofol. Porównanie zastosowania propofolu i metohexitalu w grupie 13 depresyjnych pacjentów wykazało, że powrót prawidłowych funkcji poznawczych następował znacznie szybciej w przypadku wychodzenia z narkozy propofolowej [40]. Z drugiej strony jednak badanie przeprowadzone u 155 pacjentów depresyjnych, porównujące zastosowanie w anestezji przed EW propofolu i metohexitalu, nie ukazało żadnych istotnych różnic pomiędzy tymi dwoma środkami w zakresie czasu reorientacji po wybudzeniu oraz nasilenia zaburzeń pamięci następczej [41].

Istnieją przypuszczenia, że atropina oraz inne przecho-dzące przez barierę krew–mózg substancje o działaniu cholinolitycznym mogą nasilać zaburzenia poznawcze po EW. Dotychczasowe badania nie potwierdziły tej hipotezy. Calev i wsp. [42] badali różnicę w częstości występowania oraz nasileniu dysfunkcji poznawczych w dwóch grupach pacjentów, z których jedna w ramach procedur anestezjologicznych otrzymywała atropinę (0,5 mg domięśniowo). Zastosowanie atropiny nie wiązało się jednak z większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń poznawczych [42].

Metody zmniejszające nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych po elektrowstrząsach

Sugeruje się, że podawanie piracetamu w ciągu całego okresu, w którym prowadzone są zabiegi EW, może zmniejszyć nasilenie oraz częstość występowania różnorodnych dysfunkcji poznawczych [26, 28]. Wynik ostatnio przeprowadzonego randomizowanego badania (z podwójnie ślepą próbą i placebo) obejmującego grupę 38 pacjentów leczonych EW, cierpiących na depresję lub schizofrenię, którym podawano piracetam (7,2 g/dobę przez pierwsze 2 tygodnie a następnie 4,8 g/dobę) lub placebo, nie potwierdził jednak protekcyjnego działania piracetamu [43].

Inną farmakologiczną metodą badaną pod względem przydatności w prewencji zaburzeń poznawczych po EW jest parenteralne podawanie preparatów kofeiny przed każdym zabiegiem. Calev i wsp. [44] wykazali, że dożylnie podawanie kofeiny sodu w dawce 500mg przed procedurą EW wiąże się z mniejszym nasileniem dysfunkcji poznawczych w jednym z pięciu przeprowadzonych testów neuropsychologicznych. Dodatkowo, zastosowanie kofeiny wiązało się ze znacząco szybszą i większą redukcją punktacji w skali Hamiltona oraz zmniejszeniem liczby zabiegów terapeutycznych niezbędnych do uzyskania remisji objawowej [44].

Istnieją hipotezy, według których wzrost ciśnienia tętniczego, występujący w trakcie zabiegu, może być przyczyną powstrząsowych zaburzeń pamięci. W związku z tym wyjściowo wyższe ciśnienie tętnicze (na przykład u pacjentów z chorobami układu krążenia) może wiązać się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia powstrząsowych zaburzeń poznawczych. Zerwas i wsp. [18] w grupie 23 pacjentów cierpiących na dużą depresję i poddanych EW wykazali korelację pomiędzy zmianami ciśnienia tętniczego a stopniem zaburzeń pamięci następczej badanej 48–72 godzin po zabiegu. Wyizolowali oni podgrupę starszych pacjentów z chorobą nadciśnieniową, którym podawano w ramach procedur anestezjologicznych ganglioplegik–trimetafan. Dodatek trimetafanu spowodował zatarcie wcześniej obserwowanych pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami różnic w nasileniu powstrząsowych zaburzeń pamięci [18].

Podkreśla się również związek, jaki mogą mieć efekty uboczne elektrowstrząsów z podniesionym stężeniem wewnątrzkomórkowych jonów wapnia. Badania na zwierzętach dowodzą, że stosowanie antagonistów wapnia redukuje deficyt funkcji poznawczych. Wyniki te nie znajdują jednak potwierdzenia w badaniach klinicznych. Dubowsky i wsp. przeprowadzili na grupie 26 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji randomizowane kontrolowane placebo badanie wpływu poda-

wania nikardypiny na głębokość zaburzeń poznawczych indukowanych leczeniem elektrowstrząsowym. Nie zaobserwowano żadnych istotnych statystycznie różnic w testach neuropsychologicznych pomiędzy pacjentami otrzymującymi placebo a pacjentami otrzymującymi nikardypinę. Co ciekawe, w grupie otrzymującej nikardypinę zaobserwowano większą redukcję nasilenia depresji, mierzonego Skalą Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) [45]. Podobne wyniki badań z użyciem nimodypiny nie wykazały, aby lek ten miał istotny wpływ na zaburzenia funkcji poznawczych pojawiające się w wyniku EW [46].

Zaburzenia poznawcze występujące w trakcie elektrowstrząsów, podobnie jak zaburzenia poznawcze wywołane litem, mogą wynikać z hamowania aktywności osi podwzgórze–przysadka–tarczyca. Ponieważ podawanie trójiodotyroniny leczonym litem pacjentom dwubiegunowym wiąże się z mniejszym nasileniem deficytów poznawczych, sugeruje się, że dołączenie hormonów tarczycy do leczenia elektrowstrząsowego może przynieść podobne korzyści. Potwierdzają to zarówno badania przeprowadzone na zwierzętach, jak i dwa randomizowane badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą kontrolowane placebo [47].

Ze względu na to, że wazopresyna w CSN pełni rolę neuroprzekaznikową związaną z pamięcią oraz innymi funkcjami poznawczymi, badano w jakim stopniu podawanie egzogennej wazopresyny może zredukować nasilenie zaburzeń poznawczych związanych z zabiegami elektrowstrząsowymi. Badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, w którym przez okres od rozpoczęcia zabiegów do piątego zabiegu podawano wazopresynę w formie aerozolu donosowego, nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie parametrów poznawczych w porównaniu z placebo [48].

W związku z istnieniem hipotezy, że EW mają wpływ na uwolnienie endogennych opioidów oraz aktywację ich receptorów, a poprzez ten mechanizm — na upośledzenie funkcji poznawczych, sugeruje się, że nalokson podany podczas terapii EW może powodować odwrócenie zaburzeń pamięci wstecznej wywołanej przez zabieg. Przeprowadzono randomizowane kontrolowane placebo badanie [49], w którym pacjentom otrzymujących terapię elektrowstrząsową podawano tuż przed zabiegiem nalokson w małej lub wysokiej dawce (tj. wystarczającej do blokady receptorów opioidowych). W porównaniu z grupą otrzymującą niską dawkę naloksonu oraz grupą otrzymującą placebo, osoby przyjmujące wysoką dawkę prezentowały istotnie mniej zaburzeń pamięci następczej. Zarówno podawanie niskich, jak i wysokich dawek naloksonu wiązało się z poprawą fluencji słownej [49].

Podsumowanie

Problematyka zaburzeń poznawczych związanych z leczeniem elektrowstrząsowym wymaga ciągłych, intensywnych badań. Jest to związane ze zmianami, jakie następują w zakresie techniki wykonywania zabiegów, unowocześnianiem aparatury oraz postępem w zakresie procedur anestezyjologicznych. W związku z ewolucją samej procedury wiele wcześniej poczynionych obserwacji wymaga weryfikacji, a część badań — powtórzenia. Zaburzenia poznawcze u pacjentów cierpiących na depresję, leczonych elektrowstrząsami mają złożony charakter. Mamy tutaj do czynienia z charakterystycznymi dla obrazu samej depresji deficytami poznawczymi, na które nakładają się zarówno zaburzenia wynikające z leczenia elektrowstrząsowego, jak i związana z tym leczeniem redukcja objawów. Oddzielny problem stanowi kwestia negatywnego lub pozytywnego wpływu na funkcje poznawcze ewentualnej, stosowanej razem z EW, psychofarmakoterapii.

Streszczenie

Elektrowstrząsy są bezspornie w pełni uznane i wysoce efektywną metodą terapii w przebiegu zaburzeń depresyjnych. Nadal towarzyszą im jednak kontrowersje związane głównie z tendencją do kojarzenia metody stosowanej obecnie z metodą wprowadzoną w 1938 roku przez Cerletiego. Należy przy tym podkreślić, że obecna metoda elektrowstrząsowa jest w pełni bezpieczna, natomiast objawy uboczne, jeśli wystąpią, dotyczą zwłaszcza zaburzeń funkcji poznawczych. Należy podkreślić, że są to objawy o charakterze przemijającym, a ich znajomość zapoczątkowała dalsze działania lekarzy i badaczy w celu zminimalizowania częstości ich wystąpienia oraz ustalenia czynników mających bezpośredni wpływ na ryzyko ich wystąpienia. W pracy przedstawiono przegląd badań dotyczących problematyki zaburzeń poznawczych po terapii elektrowstrząsowej.

Psychiatria 2014; 11, 3: 148–154

słowa kluczowe: zabiegi elektrowstrząsowe, funkcje poznawcze, zaburzenia depresyjne

Piśmiennictwo

1. UK ECT Review Group (2003): Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 799–808.
2. Semkowska M., McLoughlin D. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 2010; 68: 568–577.
3. Fink M. Electroconvulsive therapy resurrected: its successes and promises after 75 years. *Can. J. Psychiatry* 2011; 56: 3–4.
4. Kalinowski A. *Elektrowstrząsy*. W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.). *Psychiatria 3*. Urban & Partner 2003; 188–196.
5. Kaplan H.I., Sadock B.J. *Synopsis of psychiatry*. Williams & Wilkins Baltimore. 1998.
6. Squire L.R., Zola S.M. Amnesia, memory and brain systems. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1997; 352: 1663–1673.
7. Borkowska A. Ocena neuropsychologiczna. W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.). *Psychiatria 1*. Urban & Partner 2002; 539–550.
8. Meeter M., Murre J.M., Janssen S.M., Birkenhager T., van den Broek W.W. Retrograde amnesia after electroconvulsive therapy: a temporary effect? *J. Affect. Disord.* 2011; 132: 216–222.
9. Kroes M.C., Tendolkar I., van Wingen G.A. i wsp. An electroconvulsive therapy procedure impairs reconsolidation of episodic memories in humans. *Nat. Neurosci.* 2014; 17: 204–206.
10. O'Connor M., Lebowitz B.K., Ly J. i wsp. A dissociation between anterograde and retrograde amnesia after treatment with electroconvulsive therapy: a naturalistic investigation. *J. ECT* 2008; 24: 146–151.
11. McClintock S.M., Choi J., Deng Z.D. i wsp. Multifactorial determinants of the neurocognitive effects of electroconvulsive therapy. *J. ECT* 2014; 30: 165–176.
12. Verwijk E., Comijs H.C., Kok R.M. i wsp. Short- and long-term neurocognitive functioning after electroconvulsive therapy in depressed elderly: a prospective naturalistic study. *Int. Psychogeriatr.* 2014; 26: 315–324.
13. Fernie G., Bennett D.M., Currie J., Perrin J.S., Reid I.C. Detecting objective and subjective cognitive effects of electroconvulsive therapy: intensity, duration and test utility in a large clinical sample. *Psychol. Med.* 2014; 24: 1–10.
14. Rami-Gonzalez L., Boget-Llucia T., Bernardo M. i wsp. Selective alteration of the declarative memory systems in patients treated with a high number of electroconvulsive therapy sessions. *Rev. Neurol.* 2002; 35: 805–808.
15. Baddeley A. Recent developments in working memory. *Science* 1986; 232: 1612–1619.
16. Polster J.D., Kayser S., Bewernick B.H., Hurlmann R., Schlaepfer T.E. Effects of electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy on acute memory retrieval. *J. ECT* 2014; 21 [epub ahead of print].
17. McClintock S.M., DeWind N.K., Husain M.M. i wsp. Disruption of component processes of spatial working memory by electroconvulsive shock but not magnetic seizure therapy. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013; 16: 177–187.
18. Verwijk E., Comijs H.C., Kok R.M. i wsp. Neurocognitive effects after brief pulse and ultrabrief pulse unilateral electroconvulsive therapy for major depression: a review. *J. Affect. Disord.* 2012; 140: 233–243.
19. Kranaster L., Janke C., Mindt S., Neumaier M., Sartorius A. Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression. *J. Neural. Transm.* 2014; 121: 1411–1415.
20. Zachrisson O.C., Balldin J., Ekman R. i wsp. No evident neuronal damage after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res.* 2000; 96: 157–165.
21. Bolwig T.G. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism. *Can. J. Psychiatry* 2011; 56: 13–18.
22. McCall W.V., Andrade C., Siensart P. Searching for the mechanism(s) of ECT's therapeutic effect. *J. ECT* 2014; 30: 87–89.
23. Chamberlin E., Tsai G.E. A glutamatergic model of ECT-induced memory dysfunction. *Harv. Rev. Psychiatry* 1998; 5: 307–317.
24. Chen A.C., Shin K.H., Duman R.S., Sanacora G. Induced mossy fiber sprouting and BDNF expression are attenuated by ketamine pretreatment. *ECS-ECT* 2001; 17: 27–32.
25. Tew J.D. Jr, Mulsant B.H., Haskett R.F. i wsp. A randomized comparison of high-charge right unilateral electroconvulsive therapy and bilateral electroconvulsive therapy in older depressed patients who failed to respond to 5 to 8 moderate-charge right unilateral treatments. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 1102–1105.
26. Sackeim H.A., Prudic J., Devanand D.P., Moody B.J., McElhiney M.C. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57: 425–434.
27. McCall W.V., Dunn A., Rosenquist P.B. Markedly suprathreshold right unilateral ECT versus minimally suprathreshold bilateral ECT: antidepressant and memory effects. *J. ECT* 2002; 18: 126–129.
28. Semkowska M., Keane D., Babalola O., McLoughlin D.M. Unilateral brief-pulse electroconvulsive therapy and cognition: effects on electrode placement, stimulus dosage and time. *Journal of Psychiatric Research* 2011; 45: 770–780.
29. Shapira B., Tubi N., Lerer B. Balancing speed of response to ECT in major depression and adverse cognitive effects: role of treatment schedule. *J. ECT* 2000; 16: 97–109.
30. Charlson F., Siskind D., Doi S.A. i wsp. ECT efficacy and treatment course: a systematic review and meta-analysis of twice weekly schedules. *J. Affect. Disord.* 2012; 138: 1–8.
31. Loo C., Sheehan P., Pigot M., Lyndon B. A report on mood and cognitive outcomes with right unilateral ultra-brief pulsewidth (0,3 ms) ECT and retrospective comparison with standard pulsewidth right unilateral ECT. *J. Affect. Disord.* 2007; 103: 277–281.
32. Spaans H.P., Kho K.H., Verwijk E., Kok R.M. Efficacy of ultrabrief pulse electroconvulsive therapy for depression: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 2013; 150: 720–726.
33. Oudega M.L., van Exel E., Stek M.L. i wsp. White matter hyperintensities and cognitive impairment during electroconvulsive therapy in severely depressed elderly patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2014; 22: 2.
34. Price T.R., McAllister T.W. Safety and Efficacy of ECT in depressed patients with dementia: a review of clinical experience. *Convol. Ther.* 1989; 5: 61–74.
35. Zervas I.M., Jandorf L. The randt memory test in electroconvulsive therapy: relation to illness and treatment parameters. *Convol. Ther.* 1993; 9: 28–38.
36. Neylan T.C., Canick J.D., Hall S.E. i wsp. Cortisol levels predict cognitive impairment induced by electroconvulsive therapy. *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 331–336.
37. Legendre S.A., Stern R.A., Solomon D.A. i wsp. The influence of cognitive reserve on memory following electroconvulsive therapy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2003; 15: 333–339.
38. Freeman C.P., Kendall R.E. Patients' experiences of and attitudes to electroconvulsive therapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1986; 462: 341–352.
39. Krystal A.D., Weiner R.D., Dean M.D. i wsp. Comparison of seizure duration, ictal EEG, and cognitive effects of ketamine and methohexital anesthesia with ECT. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2003; 15: 27–34.
40. Fredman B., d'Etienne J., Smith I. Anesthesia for electroconvulsive therapy: effects of propofol and methohexital on seizure activity and recovery. *Anesth. Analg.* 1994; 79: 75–79.
41. Vaidya P.V., Anderson E.L., Bobb A. i wsp. A within-subject comparison of propofol and methohexital anesthesia for electroconvulsive therapy. *J. ECT* 2012; 28: 14–19.
42. Calev A., Drexler H., Tubi N. Atropine and cognitive performance after electroconvulsive therapy. *Convol. Ther.* 1991; 7: 92–98.
43. Tang W.K., Ungvari G.S., Leung H.C. Effect of piracetam on ECT-induced cognitive disturbances: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J. ECT* 2002; 18: 130–137.
44. Calev A., Fink M., Petrides G., Francis A., Fochtmann L. Caffeine pretreatment enhances clinical efficacy and reduces cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Convol. Ther.* 1993; 9: 95–100.
45. Dubovsky S.L., Buzan R., Thomas M. i wsp. Nicardipine improves the antidepressant action of ECT but does not improve cognition. *J. ECT* 2001; 17: 3–10.
46. Cohen M.R., Swartz C.M. Absence of nimodipine premedication effect on memory after electroconvulsive therapy. *Neuropsychobiology* 1990; 24: 165–168.
47. Tremont G., Stern R.A. Minimizing the cognitive effects of lithium therapy and electroconvulsive therapy using thyroid hormone. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2000; 3: 175–186.
48. Mattes J.A., Pettinati H.M., Stephens S. i wsp. A placebo-controlled evaluation of vasopressin for ECT-induced memory impairment. *Biol. Psychiatry* 1990; 27: 289–303.
49. Prudic J., Fitzsimons L., Nobler M.S. Naloxone in the prevention of the adverse cognitive effects of ECT: a within-subject, placebo controlled study. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 285–293.