

ELEKTROKONVULZIVNÍ TERAPIE A JEJÍ VLIV NA KOGNITIVNÍ FUNKCE

souborný článek

Lucie Kališová¹
Markéta Kubínová²
Jiří Michalec¹
Barbora Pešková²
Miriama Šimonová²
Markéta Zajícová²
Kateřina Mádlová¹
Jakub Albrecht¹

¹Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN,
Praha

²Katedra psychologie FF UK, Praha

Kontaktní adresa:

MUDr. Lucie Kališová, Ph.D.,
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11
128 05 Praha 2
e-mail: lucie.kalisova@vfn.cz

Podpořeno projektem
MZ ČR – RVO-VFN64165,
projektem PRVOUK-P26/LF1/4
a grantem MZ VES 2015 15-30439 A.

SOUHRN

Kališová L, Kubínová M, Michalec J, Pešková B, Šimonová M, Zajícová M, Mádlová K, Albrecht J. Elektrokonvulzivní terapie a její vliv na kognitivní funkce

Elektrokonvulzivní terapie (EKT) je celosvětově používaná metoda léčby některých těžkých nebo na léčbu rezistentních duševních nemocí. Ač jde o velmi účinnou a v některých situacích nezastupitelnou metodu, která má minimum nežádoucích účinků, je její obraz veřejností prezentován značně stigmatizujícím způsobem. Článek shrnuje možné nežádoucí účinky elektrokonvulzivní terapie na kognitivní funkce. Podrobně jsou zmíněny jednotlivé kognitivní domény, které mohou být v rámci této léčby narušeny. Autoři uvádějí předpokládané neurobiologické podklady narušení kognice při EKT. Pozornost je věnována také faktorům, které mohou výskyt těchto nežádoucích účinků ovlivňovat, a dosud známým možnostem optimalizace metody, které vedou k minimalizaci nežádoucích efektů EKT na kognitivní funkce.

Klíčová slova: elektrokonvulzivní terapie, nežádoucí účinky, kognitivní funkce, narušení paměti.

SUMMARY

Kališová L, Kubínová M, Michalec J, Pešková B, Šimonová M, Zajícová M, Mádlová K, Albrecht J. The influence of electroconvulsive therapy on cognitive functions

Electroconvulsive therapy (ECT) is a world-wide used method of treatment of selected severe or treatment-resistant psychiatric states. In spite of its effectiveness and irreplaceability in some situation in psychiatry and despite the fact that ECT is nowadays associated with low level of side effects, the method is stigmatized by general public. The article summarizes possible side effects of this treatment method related to cognitive functions. Particular cognitive domains, which could be disturbed due to this treatment, are mentioned in detail. The authors list so far known neurobiological bases of cognitive side effects of ECT. The attention is also paid to the factors, which can influence the occurrence of these side effects and possible ways of optimization of this method, which could lead to minimalization of cognitive side effects are summarized.

Key words: electroconvulsive therapy, side effects, cognitive functions, memory deficits.

ÚVOD

Elektrokonvulzivní terapie, dále jen EKT, je efektivní léčbou pro pacienty s některými těžkými nebo na léčbu rezistentními psychiatrickými stavy.¹ Jde o terapeutickou metodu starou téměř 80 let, kterou poprvé s úspěchem použili v léčbě psychiatrického onemocnění (psychózy) italské Ugo Cerletti a Lucio Bini.²

V současné době se EKT aplikuje téměř po celém světě, přičemž epidemiologické studie odhadují používání u 1 milionu nemocných ročně.¹ Mezi hlavní indikace léčby patří zejména těžké depresivní stavy, katatonní stavy při afektivních nebo psychotických onemocněních, depresivní, manické a psychotické stavy rezistentní na léčbu.^{1,3,4} Využívá se v situacích, kdy se obáváme nežádoucího efektu medikace (těhotenství, starší nemocní) nebo když nemůžeme čekat nástupu účinku medikace (stavy spojené s těžkou auto- či heteroagresí). EKT je také první volbou v léčbě neuroleptického maligního syndromu a dalších vybraných poruch.¹

Od svého počátku prošla tato metoda významnou modernizací, která dodnes pokračuje, a v důsledku tohoto úsilí se výskyt nežádoucích účinků léčby významně snížil. Zásadní průlom v minimalizaci nežádoucích účinků znamenal zavedení elektrokonvulzivní terapie v anestezii a za spolupůsobení myorelaxace. V současnosti musí být nemocný k léčbě indikován a zároveň jsou zhodnocena somatická rizika. Nemocný je personálem o léčbě informován, podepíše souhlas s léčbou, případně ve výjimečné situaci život ohrožujícího stavu je pacient léčen i bez vyjádřeného souhlasu. V České republice (dále jen ČR) je při aplikaci léčby přítomen anesteziolog, zdravotnický personál dohlíží na nemocného několik hodin po zákroku. Elektrody jsou přiloženy bilaterálně bitemporálně nebo unilaterálně fronto-temporálně. Je snaha používat přístroje s elektrickými pulzy co nejkratšího trvání. Intenzita stimulu by měla být odhadnuta stanovením individuálního prahu, ale často se v ČR určuje podle věku nemocného. Většinou léčba zahrnuje 6–12 aplikací ve frekvenci několikrát (obvykle třikrát) týdně.³

I přes pozitivní léčebné účinky a nezpochybnitelný léčebný přínos je tato léčebná metoda značně stigmatizována. Veřejnost je ovlivněna znázorněním EKT ve starších filmech, kde je metoda zobrazována mnohdy velmi dramaticky, bez anestezie, v nehumánním prostředí a bez souhlasu pacienta s léčbou. Negativní pohled veřejnosti je posílen také mnohými antipsychiatrickými aktivitami a antipsychiatricky orientovanými hnutími a organizacemi.

Mechanismus působení elektrokonvulze na mozek není dodnes přesně objasněn. V minulosti byly zvažovány také některé psychologické aspekty účinků, ale výzkum se soustředil zejména na biologické mechanismy. Obecně se zdá, že EKT komplexně ovlivňuje neuromediátorové systémy v mozku – nejpravděpodobněji vede ke zvýšení inhibičních a snížení excitačních neurotransmiterů.^{5,6} V rámci EKT dochází dle funkčních zobrazovacích metod k celkovému hypermetabolickému stavu, který následuje funkční suprese.^{5,7} Vyvolané elektrokonvulze zasahují také veškeré hormonální systémy, přičemž nejvíce byl dokumentován vliv na funkci hypotalamo-pituito-adrenální osy.⁸ Celkově

pravděpodobně EKT přispívá skrze složité neurohumorální mechanismy a ovlivnění různých růstových faktorů (BDNF atd.) k podpoře neuroplasticity některých mozkových oblastí, zejména hipokampu.^{9,10} Záměrem tohoto článku je popsat efekt EKT na kognitivní funkce, proto se nebudeme zabírat obecnou etiologií účinnosti elektrokonvulzivní terapie.

Zásluhou modernizace metody vymizely závažné nežádoucí účinky. Riziko úmrtí je srovnatelné s rizikem letality v rámci anestezie jako takové, uvádí se 3,3–3,7 na 100 tisíc léčených.¹¹ V dnešní době si nemocní léčení EKT stěžují hlavně na krátkodobé bolesti hlavy a nauzeu po aplikaci EKT a přechodné bolesti svalů.¹² Dále můžeme u pacientů, kteří podstupují EKT, sledovat zejména přechodné nežádoucí ovlivnění kognitivních funkcí.^{1,13,14} Tyto vedlejší účinky jsou ve většině případů nízké úrovně a nebrání nemocným v běžném fungování, často jsou postřehnutelné pouze při administraci testů na kognitivní funkce. Nelze je však brát na lehkou váhu, protože sami nemocní je mohou vnímat jako určitou nepohodu. V žádném případě nedochází, jak popisuje stigmatizující laický pohled na elektrokonvulzivní terapii, k trvalému „vymazání paměti, změně osobnosti apod.“

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY EKT NA KOGNICI

Za účelem zpracování přehledu vybraných studií jsme se rozhodli shrnout hlavní oblasti, které jsou nejčastěji diskutovány z hlediska negativního vlivu EKT léčby, a to paměť, pozornost, exekutivní funkce a další kognitivní schopnosti.

Paměť

Následující kapitola shrnuje nejdůležitější nálezy vlivu EKT na paměť, jak je zaznamenaly studie provedené v posledních 30 letech.

Dezorientace v akutním postiktálním období

Postiktální přechodná dezorientace je několikaminutová až hodinová zmatenost, která u léčených elektrokonvulzemi vzniká v důsledku zákroku samotného a anestezie. Ve většině případů odezní samovolně, někdy může trvat déle.¹

Daniel a Crovitz¹⁵ zmiňují, že oddělené domény orientace (osobou, místem a časem) se po aplikaci EKT v průběhu elektrokonvulzivní léčby zotavují různě rychle a v různé intenzitě. Délka trvání dezorientace má tendenci narůstat se zvyšujícím se počtem aplikací EKT, více je přítomna u bilaterálního umístění elektrod, u širších pulzů.

V některých případech může vzniknout v tomto časovém postiktálním období až syndrom deliria, který může být komplikovaný heteroagresivním či autoagresivním jednáním a u starších pacientů je spojený se zvýšeným rizikem pádů. Délka záchvatu v rámci aplikace EKT byla shledána jako statistický prediktor postiktálního deliria.¹⁶

Přítomnost postiktální dezorientace může predikovat také budoucí výskyt retrogradní amnézie po EKT a může

být také spojena s dysfunkcí kognitivních funkcí před léčbou.^{17,18} Obecně se však udává, že dezorientace je přechodná, krátkodobá a reverzibilní.¹⁹

Narušení anterográdní paměti

Přechodné poruchy anterográdní paměti se po EKT vyskytují v různé míře závažnosti. Pacienti mají obtíže zapamatovat si a udržet informace, které dostali v krátkém období po léčebném zákroku. Dosavadní provedené studie jednoznačně nesdělují, u jakého procenta se tyto poruchy vyskytují, nicméně většina kontrolovaných šetření shledala po elektrokonvulzivní léčbě dočasné narušení anterográdní paměti.

Semkovská v metaanalýze 84 studií na 2981 pacientech zjistila, že poruchy anterográdní paměti jsou přítomné zejména v prvních třech dnech po EKT, po 15 dnech se anterográdní paměť zlepšila proti stavu před léčbou.²⁰ Norská studie²¹ na 73 nemocných s bipolární afektivní poruchou rezistentní na léčbu nenalezla tři týdny po ukončení EKT signifikantní narušení anterográdní paměti v testu zapamatování a vybavení seznamu slov ve srovnání se stavem před léčbou. V Meeterově kontrolované studii²² bylo u 21 pacientů a 135 kontrol v testu zapamatování 10 slov zaznamenáno snížení schopnosti zapamatování 3 dny po EKT, ale po 3 měsících dosáhli nemocní signifikantně lepšího výkonu než před léčbou. Podobně review Verwika²³ týkající se neurokognitivních nežádoucích účinků unilaterální EKT s krátkými a ultrakrátkými pulzy demonstrovala dokonce zlepšení anterográdní paměti (verbální i neverbální) proti předléčebnému stavu po 1 a 6 měsících po ukončení EKT. Falconerova studie²⁴ na 24 depresivních pacientech ukázala významné zhoršení anterográdní paměti v týdně po EKT, do jednoho měsíce po EKT deficity ve vizuální, vizuálně prostorové paměti vymizely, po 1 měsíci byly v malé míře přítomné změny v rekognici u prostorové paměti. Dybedal²⁵ našel častý (až 40%) výskyt narušení anterográdní paměti v prvním týdnu po léčbě u osob s depresí nad 65 let léčených EKT. Sackeimova multicentrická studie²⁶ v 7 nemocnicích v New Yorku, která sledovala řadu kognitivních parametrů včetně několika testů na anterográdní paměť u přibližně 350 nemocných, ukázala, že narušení anterográdní paměti po léčbě se lišilo zejména v důsledku metodologické variability provedení EKT ve sledovaných centrech.

Na základě výsledků této a dalších studií lze tedy shrnout, že v závažnosti narušení anterográdní paměti hrají zásadní roli technické parametry léčby (větší postižení při bilaterální aplikaci elektrod, delším pulzu, sinusové vlně) a kognitivní stav / kognitivní rezerva nemocného před léčbou.^{20,27–29} Ve výsledcích testování anterográdní paměti se může odrážet také nemoc samotná, zejména deprese. Zlepšení výsledků s odstupem dnů až týdnů po ukončení EKT může souviset s léčebným efektem EKT.

Narušení retrográdní paměti

Přechodným narušením retrográdní paměti po EKT se zabývala řada studií. Opakovaně zaznělo, že porucha této modalit paměti, zejména autobiografické (epizodické) retrográdní paměti, je jedním z nejdéle perzistujících nežádoucích účinků elektrokonvulzivní léčby.^{21,25,28,30,31} Mnoho pacientů si stěžovalo na přetrvávající ztrátu paměti pro

události, které se udály v průběhu léčby elektrokonvulzemi a týdny a měsíce před léčbou.^{31,32} Nejčastěji sice postihovalo narušení vzpomínky uložené těsně před začátkem léčby³³ a vzdálenější úseky ovlivněny nebyly,³⁴ ale někteří pacienti uváděli retrográdní amnézii postihující autobiografické události v rozmezí i několika let před započítáním EKT.^{35,36}

K hodnocení narušení retrográdní autobiografické paměti byl nejčastěji používán poměrně podrobný americký dotazník CUAMI (Columbia University Autobiographical Memory Interview), v posledních letech zejména jeho krátká verze CUAMI-SF.³⁷ Review Sackeima z roku 2014³⁸ shrnuje poznatky získané při použití tohoto dotazníku v pěti velkých kontrolovaných studiích na celkem 650 depresivních pacientech léčených EKT. Retrográdní autobiografická paměť byla hodnocena ve 3 studiích 2 měsíce po ukončení EKT, v dalších dvou s odstupem 6 měsíců. Celkově z review vyplývá, že u pacientů, kteří podstoupili EKT, je tento druh paměti narušen v různé intenzitě s odstupem sledovaných 2 i 6 měsíců. Častější a těžší narušení byla u nemocných léčených prostřednictvím bilaterálního uložení elektrod, po opakování cyklů EKT, při použití širšího pulzu a u nemocných s nižší kognitivní úrovní před léčbou.

Donel et al.¹⁷ na vzorku 74 depresivních nemocných a Sobin et al.¹⁸ také našli korelaci mezi narušením autobiografické retrográdní paměti a délkou postiktální dezorientace. V poslední z těchto studií, která byla multicentrická a sledovala přes 300 depresivních nemocných, autoři popsali znatelné narušení (nad 2 standardní odchylky) této paměťové dimenze u 12 % pacientů. Berman et al.³⁸ a Brakemeier et al.³⁹ korelovali objektivně sledované poruchy retrográdní autobiografické paměti se subjektivním pocitem nějakého (byť drobného) narušení paměti po 6 měsících u 64 % nemocných. Meeter v holandské studii na 21 depresivních pacientech našel poruchu paměti jen krátce po ukončení EKT. S odstupem 3 měsíců již porucha paměti nebyla zřejmá, a to i navzdory tomu, že byli všichni probandi léčeni bilaterálním přiložením elektrod. Tato studie používala dotazník DNMT-ra (Daily News Memory Test – retrograde amnesia), a zaznamenala dokonce horší skóre poruchy retrográdní paměti u depresivních nemocných před léčbou než po ní. Na základě tohoto zjištění byl diskutován významnější vliv onemocnění než samotné léčby.²² Je vhodné zmínit, že DNMT-ra dotazník prověřuje obecné informace, ne informace autobiografické, jako tomu je v CUAMI. Výsledky Caleva et al.⁴⁰ z roku 1991 týkající se testování retrográdní paměti těsně po ukončení EKT a jeden měsíc poté ukázaly, že vybavování událostí osobních (ve vztahu ke sledované osobě) postihuje větší deficit než vybavování slavných (neosobních) událostí. Validitu informací o narušení autobiografické paměti rozporuje také review Semkovské a McLoughlina z roku 2012 a 2010, které kritizuje nedostatečné odlišování vlivu depresivních příznaků od nežádoucích účinků EKT.^{20,41}

Ostatní kognitivní funkce

Vyčerpávající přehled vlivu EKT na jiné než paměťové kognitivní funkce u depresivních pacientů podává již uvedená metaanalytická studie Semkovské a McLoughlina.²⁰

Tato metaanalýza mimo již zmiňované paměťové domény pokrývá všechny základní kognitivní domény: exekutivní funkce, mentální rychlost (rychlost zpracování informací), pozornost a pracovní paměť.

Z výsledků vyplývá, že bezprostředně (do 3 dní) po EKT dochází ke střednímu až velkému (myšleno střední až vysoká velikost účinku) zhoršení exekutivních funkcí s návratem výkonnosti na úroveň před EKT do 15 dní. V následujících týdnech až měsících dochází k malému až střednímu zlepšení oproti úrovni před EKT. Tyto výsledky se týkají testů exekutivních funkcí standardně používaných i v české klinicko-psychologické praxi – například Test cesty (část B), Stroopův test nebo testy verbální fluence.

Obdobný vývoj, jen s rozdílem pouze mírného zhoršení bezprostředně po EKT oproti počáteční úrovni před léčbou, má také mentální rychlost (rychlost zpracování informací), která tvoří podstatný faktor ve výkonnosti většiny kognitivních funkcí. Tj. dochází k mírnému zhoršení v subakutní fázi do 3 dnů po EKT, do 15 dnů následuje návrat na úroveň před léčbou, poté dojde k dalšímu mírnému až střednímu zlepšení v týdnech až měsících po EKT. I u této domény byly do analýzy zahrnuty testy známé a používané v českém prostředí: Test cesty část A a Symboly-kódování.

Výsledky týkající se pracovní paměti a pozornosti ukazují, že v subakutní fázi bezprostředně po EKT nedochází k významnějším změnám oproti úrovni před EKT. V řádu dní až měsíců však následuje zlepšení ve srovnání s úrovní před EKT. Tato zjištění se týkají například v českém prostředí rovněž široce používaného testu opakování číselné řady v obráceném pořadí měřícím pracovní paměť, což je schopnost mentální manipulace s objekty v krátkodobé paměti.

Na základě výsledků také již zmíněné Sackehiemov et al. studie,²⁶ která zohledňovala faktory typu pulzu a umístění elektrod, lze zobecnit a konstatovat, že po šesti měsících dochází k významnějšímu zlepšení kognitivní výkonnosti oproti úrovni před zahájením léčby ve všech sledovaných kognitivních doménách: pozornost/vigilance, mentální rychlost a exekutivní funkce. Vliv typu výboje a umístění elektrod se projevuje v exekutivní doméně, kdy druh pulsního výboje a pravostranné unilaterální umístění jako jedině souvisí s významnějším zlepšením schopnosti inhibice a odolnosti pozornosti vůči distraktorům oproti předléčebné úrovni. Zlepšení je v průměru středně velké. Při sinusovém pulzu a bilaterálním umístění jako u jediného typu aplikace EKT naopak nedochází k významnějšímu zvýšení mentální rychlosti oproti úrovni před EKT.

Zjištění této studie ohledně změn kognitivní výkonnosti bezprostředně po skončení EKT tak snadno zobecnit nelze. Vliv umístění elektrod a typu výboje se projevuje na výkonu takřka ve všech testech, tj. kognitivních doménách, přičemž tento vliv typu aplikace EKT není nikterak konzistentní napříč jednotlivými testy a doménami. S určitou mírou zjednodušení však lze říci, že dochází nejčastěji ke snížení výkonnosti oproti úrovni před EKT, případně nedochází k žádné významnější změně výkonnosti. Při aplikaci s bilaterálním umístěním elektrod naopak obecnému trendu zhoršování kognitivní výkonnosti bezprostředně po EKT dochází naopak k mírnému až

střednímu zvýšení mentální rychlosti a zvýšení odolnosti pozornosti vůči distraktorům. Ukazuje se, že snížení výkonnosti oproti úrovni před zahájením EKT bývá výraznější u starších pacientů. Studie Kesslera et al.²¹ na pacientech s rezistentní bipolární afektivní poruchou zachytila před zahájením EKT v šesti sledovaných doménách snížení kognitivní výkonnosti v rozmezí jedna až jedna a půl směrodatné odchylky pod normálním průměrem. Při opakovaném měření po osmi týdnech od prvního vyšetření, což odpovídalo cca dvěma týdnům po ukončení EKT léčby, došlo ke zlepšení kognitivní výkonnosti na normální (průměrnou) úroveň. Tj. došlo ke zlepšení o střední až vysoké velikosti účinku.

V této studii byla k hodnocení kognitivních funkcí použita baterie MATRICS, představující mezinárodní standard vyšetření kognice především u schizofrenie i dalších psychiatrických onemocnění. Tato baterie postihuje sedm kognitivních domén: mentální rychlost (rychlost zpracování informací); pozornost/vigilance; pracovní paměť; verbální učení; vizuální učení; myšlení a řešení problémů (exekutivní funkce) a sociální kognice.⁴³

V Kesslerově studii²¹ došlo navíc ke stejnému zlepšení po osmi týdnech od prvního vyšetření také u skupiny pacientů léčených pouze farmaky bez EKT – tj. mezi pacienty s EKT a bez EKT nebyl před léčbou ani po jejím ukončení rozdíl. To jen dále potvrzuje, že EKT nemá dlouhodobější negativní vliv na kognitivní výkonnost ve sledovaných doménách, a lze usuzovat, že zlepšení kognitivní výkonnosti je především důsledkem ústupu depresivních příznaků.

Neurobiologické podklady postižení kognitivních funkcí při EKT

Jednoznačný koncept neurobiologických podkladů, které způsobují zhoršení kognice při léčbě EKT, nebyl dosud stanoven. Tento fakt souvisí s tím, jak již bylo výše uvedeno, že dodnes není známa jednoznačná etiologie působení EKT na mozek. Vzhledem k tomu, že nejčastěji se setkáváme u EKT s přechodným narušením paměti, cílily výzkumy zejména struktury, které se účastní tvorby paměťové stopy, tj. zejména hipokampus a fronto-temporální korové oblasti.⁴⁴

Některé dosud provedené studie se soustředily na ovlivnění paměti regulací glukokortikoidních mechanismů, kdy zvýšení sérového kortizolu po EKT vedlo ke zvýšené stimulaci steroidních receptorů, zejména v oblasti hipokampu a následně ke krátkodobému kognitivnímu narušení (retrogradní amnézii).⁴⁵ Z recentnějších výzkumů na zvířecích modelech se zdá být pravděpodobné, že EKT může narušovat LTP (long-term potentiation) – tj. mechanismus zodpovědný za vytváření a udržení paměťové stopy – v hipokampálních (anterogradní paměť) a neokortikálních/prefrontálních (retrogradní paměť) částech mozku. Podle studie Casarotta et al.⁴⁶ se po EKT zvýší korová excitabilita ve frontotemporálních oblastech, která indikuje synaptickou potenciaci. Tato excitabilita může blokovat hipokampální a neokortikální LTP.^{46,47} Hipokampus byl dle nálezů na magnetické rezonanci dočasně po EKT zvětšen, do 6 měsíců po EKT se vrátil velikostně do normálu.⁴⁸ Podle některých výzkumů nedochází při EKT k výsky-

tu mozkových lézí – tj. nedochází k atrofii, smrti buněk apod., což nepřímo potvrdily studie Agelinka⁴⁹ a Palmia,⁵⁰ kteří měřili neuron-specifickou enolázu a protein S-100 v séru jakožto markery poškození mozkových buněk, ale je ovlivněna neurogeneze.⁴⁹ Podle studie Nordgrena dochází po elektrokonvulzi k regulaci BDNF (brain-derived neurotrofinní faktor) a AMPA (non NMDA typ glutamátového receptoru) receptorů v gyrus dentatus a dalších oblastech hipokampu. Tyto ovlivňují synaptickou plasticitu, což může být podkladem na jedné straně žádaného antidepressivního účinku a na druhé straně nežádoucích účinků na paměť.⁵¹ Podle studie Reida provedené na krysách opakované elektrokonvulze indukují povšechně LPT, čímž brání hipokampální plasticitě po elektrokonvulzi. Pravděpodobně se na tomto efektu podílí aktivace NMDA receptorů, protože ji lze ovlivnit před elektrokonvulzí podaným ketaminem, který blokuje NMDA receptory. Nežádoucí efekt na kognici dle této studie odezněl za cca 40 dní po ukončení elektrokonvulzi.⁵² Elektrokonvulze ovlivňují také vazebnou aktivitu transkripčních faktorů, jako je CREB (cAMP response-element binding protein). CREB obecně facilituje paměť a plasticitu ve frontotemporálních oblastech, jeho aktivita je spojená s učením a pamětí.⁵³

Byl zvažován také účinek EKT na opiodní receptory, který vychází z předpokladu, že agonisté některých druhů opiodních receptorů (mí, delta) interferují s ovlivněním paměti. Antagonista opiodních receptorů Naloxon podaný pacientům před EKT snížil nežádoucí efekt na kognici ve srovnání s kontrolami, které Naloxon nedostaly.⁵⁴

Faktory ovlivňující výskyt nežádoucích účinků EKT na kognici

Výzkum ukazuje, že existuje řada predisponujících faktorů, které mohou ovlivnit míru a četnost výskytu kognitivních nežádoucích účinků při léčbě elektrokonvulzemí. Tyto faktory můžeme rozdělit na faktory demografické, faktory odvozené od neuropsychiatrického a somatického stavu před EKT, faktory spojené s aktuální psychiatrickou nemocí a její psychofarmakologickou léčbou a hlavně na technické faktory související s elektrokonvulzivní terapií (tab. 1).

Tab 1. Faktory zvyšující riziko kognitivních nežádoucích účinků při EKT

Demografické	Starší věk, premorbidní intelekt, kognitivní rezerva
Neuropsychiatrický stav před EKT	Preexistující mírné kognitivní postižení / zhoršený cerebrovaskulární stav
Samotné psychiatrické onemocnění	Závažné afektivní a psychotické příznaky
Technické parametry EKT	Bitemporální umístění elektrod Délší trvání elektrického pulzu Tvar vlny (sinusový) Vyšší dávka elektrického pulzu Častější frekvence aplikace
Druh anestezie	Thiopental (ve srovnání s propofolem, ketaminem)
Souběžná farmakoterapie	Obecně nežádoucí účinky antipsychotik, antidepressiv, anxiolytik

Provedené studie prokázaly pozitivní korelaci věku a zhoršení paměti po EKT,^{26,32} jiné pozdější studie tuto přímou souvislost nenalezly. Tento fakt ovšem může souviset také s mírou technické modernizace metody. Pohlaví a další sociodemografické charakteristiky nehrají podle současných informací roli, přestože studie Sackheima²⁶ našla vyšší výskyt narušení autobiografické retrogradní paměti u žen. Faktorem ovlivňujícím míru kognitivního postižení by mohl být premorbidní intelekt či tzv. kognitivní rezerva (tj. vztah mezi roky vzdělání a funkční kapacitou), jak naznačují některé studie.^{55,56}

Další studie, ve shodě s naší klinickou zkušeností, zdůrazňují možné zvýšení rizika souvislosti preexistujícího mírného kognitivního postižení u starších nemocných (např. v rámci zhoršeného cerebrovaskulárního stavu) a výskytu nežádoucích kognitivních účinků.^{40,57}

Výsledky hodnocení kognitivních funkcí po EKT mohou být ovlivněny také samotným psychiatrickým onemocněním. Bylo opakovaně prokázáno, že depresivní i psychotické příznaky (čím těžší tím více) ovlivňují kognitivní funkce (zhoršená pozornost, snížená schopnost učení, zhoršení paměti a v důsledku nižších kognitivních funkcí ovlivnění řídicích (exekutivních) funkcí).^{58,59} Mohou tak maskovat nežádoucí účinky EKT při hodnocení po léčbě. U nemocných schizofrenií, a někdy také bipolární poruchou, se snížení kognitivních schopností ukazuje být „trait“ korovým příznakem nemoci i u nemocných bez aktuální přítomnosti psychopatologie. Snížení nacházíme před propuknutím příznaků nemoci (před první epizodou) a některé studie ukázaly i snížení schopností také u zdravých příbuzných v první linii.⁶⁰

Obecně se zdá být výskyt kognitivních nežádoucích účinků ovlivněn zejména parametry spojenými s aplikací metody jako takové. Studie vyhodnotily jako nejvíce ovlivňující umístění elektrod, tvar a délku elektrického pulzu, trvání pulzu, jeho dávku a frekvenci aplikace. Současný výzkum došel k závěru, že bitemporální přiložení elektrod má větší léčebný efekt než unilaterální (right-unilateral placement, RUL), ale RUL je spojeno s menším výskytem nežádoucích účinků.⁶¹ V poslední době se objevilo několik studií, které preferují s ohledem na výskyt nežádoucích účinků také jiné umístění elektrod – například individuální umístění elektrod – metoda FEAST (focally electrical administered seizure therapy).^{62,63} Do 70. let 20. století se používal elektrický impulz tvaru sinusové vlny, v dalších letech se zkracovala délka pulzu (krátké 0,5–2 ms až ultrakrátké pod 0,5 ms). Dnes je jednoznačně podloženo, že ultrakrátké pulzy (pod 0,5 ms) jsou stejně léčebně efektivní, ale výskyt kognitivních nežádoucích účinků se při jejich aplikaci ve srovnání s delšími pulzy výrazně snížil.^{28,64,65} Nejvýhodnější pro neuronální depolarizaci se zdá být délka pulzu 0,1–0,2 ms.⁶⁶ Navíc se zdá, že vliv délky pulzu na výskyt nežádoucích kognitivních příznaků je zásadnější než umístění elektrod (bitemporálně, bifrontálně, unilaterálně).²⁸ Důležitým modifikujícím faktorem se ukazuje být také dávka pulzu, která vyvolá záchvat. Zdá se, že větší energie v rámci léčby může souviset s vyšším postižením kognice bezprostředně po záchvatu.^{20,67} Snížení amplitudy pulzu (nyní 0,8–0,9 Amps) o 100 i více mA by mohlo být také

dostatečně terapeuticky účinné a vést tak k menšímu výskytu nežádoucích účinků.⁶⁸

Důležitým faktorem, který bychom chtěli zmínit ve spojitosti s bezpečností EKT s ohledem na výskyt kognitivních nežádoucích účinků, je anestezie před zákrokem. Druh anestetika může sám o sobě ovlivnit kognitivní funkce – výsledky studií provedených v posledních letech ukazují, že propofol by mohl být vhodnější variantou než například běžně používaný thiopental. Luo ve své studii⁶⁹ na krysách sledoval preventivní efekt propofolu (regulací synaptické plasticity a ovlivnění GABA-ergní aktivity) na poruchy paměti vyvolané EKT. Protektivní efekt propofolu byl znatelný také v dvojité slepé randomizované studii sledující rozdíly v kognici po anestezii propofolem a thiopentalem.⁷⁰ Zvažovalo se také používání ketaminu, jakožto blokátoru NMDA receptorů, jehož využití by mohlo minimalizovat kognitivní nežádoucí účinky, ale na druhé straně je komplikací jeho psychomimetický efekt.⁷¹ Retrospektivní studie Jankeho et al.⁷² však ukázala v anestezii před EKT spolehlivý a bezpečný profil ketaminu.

Co se týká spolupůsobení medikace, z klinického sledování a z dosavadních znalostí nežádoucích účinků medikace je zřejmé, že řada antipsychotik, anxiolytik a antidepressiv může ovlivňovat kognitivní výkon (například snížení psychomotorického tempa). V poslední době se objevily studie, které sledují přechodné podávání kognitiv, které může preventivně zabránit zhoršení paměti i dalších kognitivních funkcí. Dvojité slepá studie Donahue et al.⁷³ sledovala podávání kognitiva memantinu (antagonista NMDA receptorů) v dávce 5 mg před každou elektrokonvulzí, kdy se významně snížilo riziko výskytu nežádoucích kognitivních účinků (například v oblasti paměti) proti kontrolám. Obdobné studie s obdobným závěrem byly provedeny také s inhibitory acetylcholinesterázy – s galantaminem (blokátor acetylcholinesterázy) a rivastigminem (duálně působící blokátor acetylcholinesterázy a antagonist NMDA receptorů).^{74,75} Opět byla potvrzena pravděpodobná účast cholinergního systému v mechanismu narušení paměti při EKT.

ZÁVĚR

Závěrem tohoto přehledu bychom chtěli shrnout možnosti snížení rizika negativního ovlivnění kognitivních funkcí v důsledku elektrokonvulzivní terapie.

Pokud odhlédneme od nutnosti správné indikace léčby a vyloučení somatických stavů, které jsou částečnou nebo úplnou kontraindikací této léčby, můžeme se z našeho předchozího výčtu zaměřit na několik oblastí:

1. Technické parametry léčby + anestezie

Nežádoucí efekt na kognici minimalizujeme, pokud budeme používat přístroj, který generuje ultrakrátké pulzy, pokud stanovíme individuální práh záchvatu, pokud umístíme elektrody u rizikových osob unilaterálně nebo bifrontálně. Ke snížení nechtěného vlivu na kognici dojde také při použití propofolu, přičemž se ketamin zdá být také perspektivní. Propofol sice indukuje kratší záchvat, ale je spojen s obdobnou terapeutickou odpovědí a možná snižuje efekt na kognitivní funkce.⁷⁶

2. Pravidelné sledování kognitivních funkcí

U všech pacientů podstupujících EKT bychom měli v průběhu léčby sledovat kognitivní funkce a nadále setrvat v sledování i po ukončení EKT. Ke sledování lze použít testy v českém prostředí standardně používané k diagnostice kognitivních funkcí. Ke stanovení prognózy doporučujeme využít informace z výše uvedených studií a metaanalýz, které používaly tytéž testy. Nedílnou součástí je brát v úvahu subjektivní vnímání nemocných a jejich stížnosti.

3. Přídavné metody – léky, nácvik kognitivních funkcí

Zkušebně bylo prokázáno, že podávání některých kognitiv má protektivní efekt na kognici během elektrokonvulzivní léčby (viz výše). Choi et al.⁷⁷ vyzkoušeli u pacientů po EKT úspěšně trénink kognitivních dovedností, který vycházel z programů pro nemocné s temporální epilepsií.

4. Obecně

Je vhodné standardizovat léčebný postup podle nejnovějších poznatků a tyto pravidelně shrnovat v doporučených postupech léčby platných pro celou ČR.

LITERATURA

1. Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive Therapy Part I: A Perspective on the Evolution and Current Practice of ECT. *J Psychiatr Pract* 2009; 15 (5): 346–368.
2. Cerletti U. Old and new information about electroshock. *Am J Psychiatry* 1950; 107: 87–94.
3. Anders M. Biologická léčba – elektrokonvulzivní léčba. In: Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, Anders M, Šusta M (eds). *Doporučené postupy psychiatrické péče IV*. PS ČLS JEP, 2014: 185–190.
4. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*: 2003; 361 (9360): 799–808.
5. Prudic J. Electroconvulsive therapy. In: Saddock BJ, Saddock VA, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 3285–3300.
6. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: Current status. *J ECT* 1999; 15: 5–26.
7. Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell C, Sackheim HA, Mann JJ. Decreased regional brain metabolism after ECT. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 305–308.
8. Swartz CM. Neuroendocrine effects of electroconvulsive therapy. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33 (2): 265–271.
9. Lyden H, Espinoza RT, Pirnia T, Clark K, Joshi SH, Leaver, AM, Narr KL. Electroconvulsive therapy mediates neuroplasticity of white matter microstructure in major depression. *Translational psychiatry* 2014; 4 (4): 380.
10. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ et al. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104–9110.
11. Shiwach RS, Reid W, Carmody TJ. An analysis of reported deaths following electroconvulsive therapy in Texas,

- 1993–1998. Psychiatr Serv 2001; 52: 1095–1097.
12. Devanand DP, Fitzsimons L, Prudic J et al. Subjective side effects during electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* 1995; 11: 232–240.
 13. Ingram A, Saling MM, Schweitzer I. Cognitive side effects of brief pulse electroconvulsive therapy: A review. *J ECT* 2008; 24: 3–9.
 14. Rami-González L, Bernardo M, Boget T, Salamero M, Gil-Verona JA, Junque C. Subtypes of memory dysfunction associated with electroconvulsive therapy. Characteristics and neurobiological bases involved. *Journal of ECT* 2001; 17: 129–135.
 15. Daniel WF, Crowitz HF. Disorientation during electroconvulsive therapy: technical, theoretical, and neuropsychological issues. *Annals of NY Academy Science* 1986; 462 (1): 293–306.
 16. Retti IM, Krishnan A, Podlisky A, Sharp A, Melinda W, Neufeld KJ, Hayat MJ. Predictors of Electroconvulsive Therapy Postictal Delirium. *Psychosomatics* 2014; 55 (3): 272–279.
 17. Donel MM, Galvez V, Loo CK. Predicting Retrograde Autobiographical Memory Changes Following Electroconvulsive Therapy: Relationships between Individual, Treatment, and Early Clinical Factors. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2015; 1–8.
 18. Sobin C, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Moody BJ, McElhiney MC. Predictors of retrograde amnesia following ECT. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 995–1001.
 19. Warren EW, Croome DH. Memory test performance under three different wave forms of ECT for depression. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 370–375.
 20. Semkowska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 568–577.
 21. Kessler U, Schoeyen H, Andreassen O, Eide G, Malt U, Oedegaard K, Morken G, Sundet K, Vaaler A. The Effect of Electroconvulsive Therapy on Neurocognitive Function in Treatment-Resistant Bipolar Disorder Depression. *J Clin Psychiatry* 2014; 75 (11): 1306–1313.
 22. Meeter M, Murre J, Janssen S, Birkenhager T, van den Broek W. Retrograde amnesia after electroconvulsive therapy: A temporary effect? *Journal of Affective Disorders* 2011; 132: 216–222.
 23. Verwijk E, Comijs HC, Kok RM, Spans HP, Stek ML, Scherder EJ. Neurocognitive effects after brief pulse and ultrabrief pulse unilateral electroconvulsive therapy for major depression: a review. *J Affect Disord* 2012; 140 (3): 233–243.
 24. Falconer DW, Cleland J, Fielding S, Reid IC. Using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) to assess the cognitive impact of electroconvulsive therapy on visual and visuospatial memory. *Psychological medicine* 2010; 40 (06): 1017–1025.
 25. Dybedal G, Tanum L, Sundet K, Gardén T, Bjølseth T. Cognitive side-effects of electroconvulsive therapy in elderly depressed patients. *The Clinical Neuropsychologist* 2014; 28 (7): 1071–1090.
 26. Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keilp J, Lavori P W, Olfson M (2007). *The Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy in Community Settings*. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 244–254.
 27. Martin DM, Galvez V, Loo CK. Predicting retrograde autobiographical memory changes following electroconvulsive therapy: relationship between individual, treatment and early clinical factors. *Int J Neuropsychopharmacology* 2015; 67: 1–8.
 28. Sackeim HA, Prudic J, Nobler MS, Fitzsimons L, Lisanby SH, Payne N, Berman RM, Brakemeier EL, Perera T, Devanand DP. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimul* 2008; 1 (2): 71–83.
 29. Tor PC, Bautovich A, Wang MJ, Martin D, Harvey SB, Loo C. A systematic review and meta-analysis of brief versus ultrabrief right unilateral electroconvulsive therapy for depression. *J Clin Psychiatry* 2015; 8 (2): 310–320.
 30. Fraser LM, O'Carroll RE, Ebmeier KP. The effect of electroconvulsive therapy on autobiographical memory: a systematic review. *The journal of ECT* 2008; 24 (1): 10–17.
 31. Rose D, Fleischmann P, Wykes T, Lee M, Bindman J. Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 1363.
 32. Squire L, Slater P. Electroconvulsive therapy and complaints of memory dysfunction: a prospective three-year follow up study. *Br J Psychiatry* 1983; 16 (142): 1–8.
 33. O'Connor M, Lebowitz BK, Ly J, Panizzon MS, Elkin-Frankston S, Bloomingdale DK, Thall M, Pearlman C. A dissociation between anterograde and retrograde amnesia after treatment with electroconvulsive therapy: a naturalistic investigation. *Journal of ECT* 2008; 24: 146–151.
 34. Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57: 581–590.
 35. Donahue AB. Electroconvulsive therapy and memory loss: a personal journey. *J ECT* 2000; 16: 133–143.
 36. Squire LR, Chase PM, Slater PC. Retrograde amnesia following electroconvulsive therapy. *Nature* 1976; 260: 775–777.
 37. McElhiney MC, Moody BJ, Sackeim HA. *Manual for administration and scoring the Columbia University Autobiographical memory Interview – Short form, Version 3*. New York: New York State Psychiatric Institute; 2001.
 38. Berman RM, Prudic J, Brakemeier EL, Olfson M, Sackeim HA. Subjective evaluation of the therapeutic and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimul* 2008; 1: 16–26.
 39. Brakemeier EL, Berman R, Prudic J, Zwillenberg K, Sackeim HA. Self-evaluation of cognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2011; 27: 59–66.
 40. Calev A, Nigal D, Shapira B, Tubi N, Chazan S, Ben-Yehuda Y, Lerer B. Early and long-term effects of electroconvulsive therapy and depression on memory and other cognitive functions. *The Journal of nervous and mental disease* 1991; 179 (9): 526–533.
 41. Semkowska M, Noone M, Carton M, McLoughlin DM. Measuring consistency of autobiographical memory recall in depression. *Psychiatry Res* 2012; 197 (1–2): 41–48.
 42. Sackheim HA. *Autobiographical Memory and Electroconvulsive Therapy*. Do not throw out the baby. *J ECT* 2014; 30 (3): 177–186.
 43. Bezdiček O, Nikolai T, Michalec J, Harsa P, Kališová L. Komplexní posouzení kognitivních funkcí u nemocných schizofrenií – česká verze standardizovaného nástroje MATRICS. *Čes a slov Psychiat* 2015; 111 (2): 79–86.
 44. McClintock SM, Choi J, Deng ZD, Appelbaum G, Krystal AD, Lisanby SH. Multifactorial Determinants of the neurocognitive Effects of Electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014; 30 (2): 165–176.
 45. Nagaraja N, Andrade C, Sudha S et al. Glucocorticoid mechanisms may contribute to ECT induced retrograde amnesia. *Psychopharmacology* 2007; 190: 73–80.
 46. Casarotto S, Canali P, Rosanova M, Pigorini A, Fecchio M, Mariotti M, Lucca A, Colombo C, Benedetti F, Massimini M. Assessing the effects of electroconvulsive therapy on cortical excitability by means of transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Brain Topogr* 2013; 26 (2): 326–337.

47. Hesse GW, Teyler TJ. Reversible loss of hippocampal long term potentiation following electroconvulsive seizures. *Nature* 1976; 264 (5586): 562–564.
48. Nordanskog P, Larsson MR, Larsson EM, Johanson A. Hippocampal volume in relation to clinical and cognitive outcome after electroconvulsive therapy in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129: 303–311.
49. Agelink MW, Andrich J, Postert T, Würzinger U, Zeit T, Klotz P, Przuntek H. Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 394–396.
50. Palmio J, Huuhka M, Laine S, Huhtala H, Peltola J, Leinonen E, Suhonen J, Keränen T. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein. *Psychiatry Res.* 2010; 177 (1–2): 97–100.
51. Nordgren M, Karlsson T, Svensson M, Koczy J, Josephson A, Olson L., Tingstro A, Brene S. Differential concerted activity induced regulation of Nogo receptors (1–3), LOTUS and Nogo mRNA in mouse brain. *PLoS ONE* 2013; 8 (11).
52. Reid IC, Stewart CA. Seizures, memory and synaptic plasticity. *Seizure* 1997; 6 (5): 351–359.
53. Tanis QK, Duman RS, Newton SS. CREB Binding and Activity in Brain: Regional Specificity and Induction by Electroconvulsive Seizure. *Biol Psychiatry* 2008; 63 (7): 710–720.
54. Prudic J, Fitzsimons L, Mitchell S, Nobler MS, Sackeim HA. Naloxone in the Prevention of the Adverse Cognitive Effects of ECT: A Within-Subject, Placebo Controlled Study. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 285–293.
55. Bayless JD, McCormick LM, Brumm MC, Espe-Pfeifer PB, Long JJ, Lewis JL. Pre-and-post electroconvulsive therapy multidomain cognitive assessment in psychotic depression: Relationship to premorbid abilities and symptom improvement. *J ECT* 2010; 26 (1): 47–52.
56. Legendre SA, Stern RA, Solomon DA, Furman MJ, Smith KE. The influence of cognitive reserve on memory following electroconvulsive therapy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15 (3): 333–339.
57. Brodaty H, Hickie I, Mason C, Prenter L. A prospective-follow up study of ECT outcome in older depressed patients. *J Affect Disord* 2000; 60 (2): 101–111.
58. McDermott LM, Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord* 2009; 119 (1–3): 1–8.
59. Stordal KI, Lundervold AJ, Egeland J, Mykletun A, Asbjørnsen A, Landrø NI, Roness A, Rund BR, Sundet K, Oedegaard KJ, Lund A. Impairment across executive functions in recurrent major depression. *Nord J Psychiatry* 2004; 58 (1): 41–47.
60. Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schiz Res* 2005; 74 (1): 15–26.
61. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, McElhiney MC, Coleman EA, Settembrino JM. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *New England Journal of Medicine* 1993; 328: 839–846.
62. Dunne RA, McLoughlin DM. Systematic review and meta-analysis of bifrontal electroconvulsive therapy versus bilateral and unilateral electroconvulsive therapy in depression. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13 (4): 248–258.
63. Spellman T, Peterchev AV, Lisanby SH. Focal electrically administered seizure therapy: a novel form of ECT illustrates the roles of current directionality, polarity, and electrode configuration in seizure induction. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34 (8): 2002–2010.
64. Mayur P, Byth K, Harris A. Autobiographical and subjective memory with right unilateral high-dose 0.3-millisecond ultrabrief-pulse and 1-millisecond brief-pulse electroconvulsive therapy: a double-blind, randomized controlled trial. *J ECT* 2013; 29 (4): 277–282.
65. Loo CK, Sainsbury K, Sheehan P, Lyndon B. A comparison of RUL ultrabrief pulse (0.3 ms) ECT and standard RUL ECT. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11 (7): 883–890.
66. Weiner RD, Rogers HJ, Davidson JR, Squire LR. Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Ann NY Acad Sci* 1986; 462: 315–325.
67. Peterchev AV, Rosa MA, Deng ZD, Prudic J, Lisanby SH. ECT stimulus parameters: rethinking dosage. *J ECT* 2010; 26 (3): 159.
68. Rosa MA, Abdo GL, Lisanby SH, Peterchev A. Seizure induction with low-amplitude-current (0.5 A) electroconvulsive therapy. *J ECT* 2011; 27 (4): 341–342.
69. Luo J, Min S, Wei K, Cao J, Wang B, Li P, Dong J, Liu Y. Propofol prevents electroconvulsive-shock-induced memory impairment through regulation of hippocampal synaptic plasticity in a rat model of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014; 10: 1847–1859.
70. Bauer J, Hageman I, Dam H, Báez A, Bolwig T, Roed J, Olsen NV, Jørgensen MB. Comparison of propofol and thiopental as anesthetic agents for electroconvulsive therapy: a randomized, blinded comparison of seizure duration, stimulus charge, clinical effect, and cognitive side effects. *J ECT* 2009; 25 (2): 85–90.
71. Gregory-Roberts EM, Naismith SL, Cullen KM, Hickie IB. Electroconvulsive therapy-induced persistent retrograde amnesia: Could it be minimised by ketamine or other pharmacological approaches? *J affect disord* 2010; 126 (1): 39–45.
72. Janke C, Bumb JM, Aksay SS, Thiel M, Kranaster L, Sartorius A. Ketamine as anesthetic agent in electroconvulsion therapy. *Anaesthetist* 2015; 64 (5): 357–364.
73. Donahue AB. Electroconvulsive therapy and memory loss. *JAMA* 2007; 298 (16): 1862.
74. Matthews JD, Siefert CJ, Blais MA, Park LT, Siefert CJ, Welch CA, Dubois CM, van Nieuwenhuizen AO, Rooney KO, Seabrook RC, Durham LE, Adams HC, Fava M. A double-blind, placebo-controlled study of the impact of galantamine on anterograde memory impairment during electroconvulsive therapy. *J ECT* 2013; 29 (3): 170–178.
75. Stryjer R, Ophir D, Bar F, Spivak B, Weizman A, Strous RD. Rivastigmine treatment for the prevention of electroconvulsive therapy-induced memory deficits in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35 (4): 161–164.
76. Rasmussen KG. Propofol for ECT anesthesia a review of the literature. *J ECT* 2014; 30 (3): 210–215.
77. Choi J, Lisanby SH, Medalia A, Prudic J. A conceptual introduction to cognitive remediation for memory deficits associated with right unilateral electroconvulsive therapy. *J ECT* 2011; 27 (4): 286–291.