

Kognitive bivirkninger af ECT

Jeff Zarp Petersen^{1,2} & Kamilla Woznica Miskowiak^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Center
København, Rigshospitalet
2) Institut for Psykologi,
Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V09170688

Elektrokonvulsiv terapi (ECT) blev introduceret i 1930'erne og anvendes i dag til behandling af svære psykiatriske lidelser, herunder behandlingsresistent depression og psykotiske lidelser [1]. Behandlingen er imidlertid kontroversiel pga. kognitive bivirkninger og offentligt stigma. Formålet med denne artikel er at karakterisere de kognitive bivirkninger af ECT og belyse de metodemæssige udfordringer i undersøgelsen af kognition hos ECT-behandlede patienter.

ECT – EN EFFEKTIV, MEN FRYGTET BEHANDLING

Ved ECT gives der en elektrisk impuls i hjernen via elektroder, som er anbragt på hovedbunden [2]. Der induceres et kortvarigt generaliseret krampeanfald, når stimulusintensiteten overskrider krampetærsklen og synkroniserer hjernens elektriske aktivitet via neuronal depolarisering [2]. Behandlingen er noninvasiv og har akut klinisk effekt på depression med responsrater på op til 75% ($\geq 50\%$ reduktion i depressionssymptomer) [3]. Virkningsmekanismerne er endnu uklare, men kliniske og dyreeksperimentelle studier tyder på opregulering af neurotrofiske faktorer, neurogenese, angiogenese samt strukturel vækst og neurale aktivitetsændringer i hippocampus, amygdala og frontallappen [2, 4]. Kognitive bivirkninger er imidlertid en af de største hindringer for anvendelsen af ECT. Mange patienter frygter især tab af autobiografiske erindringer, som er forbundet med personlig identitet [5, 6]. Derfor er ECT forbeholdt patienter, som er akut suicidaltruede, psykotiske, svært agiterede, og/eller hvor respons på farmakologisk og psykoterapeutisk behandling er udeblevet [2, 7]. Til trods for kognitive bivirkninger er der ingen evidens for ECT-induceret beskadigelse af hjernevævet [8]. Alligevel bidrager offentligt stigma til patienters frygt for og hyppige afvisning af behandlingen [9]. Baggrunden herfor er mediernes fremstilling af ECT som symbol på psykiatriens overmagt som i filmen *Gøgereden* med *Jack Nicholson* samt uklarhed om de kognitive bivirkningers karakter [6, 10].

gelse af hjernevævet [8]. Alligevel bidrager offentligt stigma til patienters frygt for og hyppige afvisning af behandlingen [9]. Baggrunden herfor er mediernes fremstilling af ECT som symbol på psykiatriens overmagt som i filmen *Gøgereden* med *Jack Nicholson* samt uklarhed om de kognitive bivirkningers karakter [6, 10].

PROFIL OG VARIGHED AF KOGNITIVE BIVIRKNINGER

I et stort antal studier har man undersøgt de kognitive bivirkninger af ECT med objektive, standardiserede neuropsykologiske test. Ud over forbigående desorientering ved opvågning efter hver behandlingssession er der påvist forværring af flere kognitive domæner inklusive psykomotorisk (mental bearbejdnings)hastighed, opmærksomhed, verbal og visuel hukommelse, arbejds-hukommelse og styringsfunktioner (dvs. evnen til at planlægge, multitaske, hæmme impulser m.m.), om end bivirkningernes sværhedsgrad og varighed varierer [11, 12]. I en metaanalyse med 84 studier med i alt 2.981 ECT-behandlede patienter, der blev undersøgt før og efter ECT, fandt man, at objektive kognitive bivirkninger var afgrænset til de første tre dage efter ECT [11]. I metaanalysen fandt man sågar en kognitiv forbedring efter 15 dage på $> 50\%$ af de kognitive effektmål. Det er dog sandsynligt, at dette afspejler en indirekte positiv virkning af symptomlindring på kognition givet sammenhængen mellem depressionssymptomer og kognitive vanskeligheder [13, 14]. Metaanalysens fund bør imidlertid tolkes med varsomhed, da den inkluderede adskillige studier, hvor man anvendte den kognitive screeningstest for demens, Mini Mental State Examination. Dette er et inadækvat instrument til måling af kognition hos patienter med depression pga. loftseffekt og dermed manglende sensitivitet for ændring (forværring eller bedring) i kognition [15]. I nyere studier, hvor man har anvendt mere sensitive kognitive test, såsom the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), indikeres der således længerevarende kognitive bivirkninger [15, 16]. I flere af sådanne studier har man f.eks. påvist forringet anterograd visuel hukommelse i 6-12 uger efter ECT [15-18]. I ét studie fandt man endda bivirkninger på styringsfunktioner i op til et år, mens hukommelsen var normaliseret efter seks måneder, og psykomotorisk hastighed, opmærksomhed og arbejds-hukommelse var upåvirket [19]. Samlet tyder de nyere studier således på, at de kognitive bivirkninger kan vare i uger til må-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Elektrokonvulsiv terapi (ECT) er den mest effektive og den hurtigst virkende behandling ved svær, behandlingsresistent depression, men kognitive bivirkninger er en hindring for behandlingens udbredelse.
- ▶ Resultaterne af nyere studier tyder på, at bivirkninger inden for hukommelses- og styringsfunktioner kan vare i flere måneder, mens psykomotorisk hastighed og opmærksomhed synes at være mindre påvirket.
- ▶ Bedre afdækning af kognition hos ECT-behandlede patienter med inklusion af objektive kognitionsmaal vil bidrage til optimering af patientinformation og behandlingsprocedurer. Et anvendeligt kort, objektivt neuropsykologisk screeningsbatteri er the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry, som kan administreres af plejepersonale efter minimal træning og erhverves omkostningsfrit ved henvendelse til forfatterne.

neder efter endt behandling, om end fundene er heterogene.

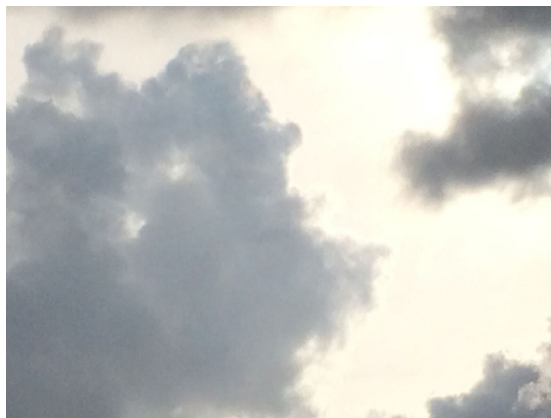
METODEMÆSSIGE UDFORDRINGER

En overordnet metodemæssig udfordring i afdækning af ECT's kognitive bivirkninger er diskrepansen mellem patienternes subjektive gener og de objektive vanskeligheder målt med neuropsykologiske test [15]. Det er således ikke nødvendigvis de patienter, som har flest subjektive gener, der har mest udtalte objektive vanskeligheder og omvendt. I overensstemmelse hermed fandt man i et nyt studie, at klager over reducerede kognitive evner aftog parallelt med symptomlindring kort efter ECT trods evidens for længerevarende objektive kognitive bivirkninger [15]. Det er derfor muligt, at subjektivt oplevede kognitive problemer efter ECT afspejler depressive restsymptomer snarere end objektive kognitive bivirkninger. En anden mulig forklaring er, at subjektive mål bedre afspejler kognitive vanskeligheder i patientens daglige liv end neuropsykologiske test, som gennemføres i et højt struktureret setup med lav økologisk validitet [20]. En anden komplicerende faktor i afdækning af bivirkningerne ved ECT er, at kognitive vanskeligheder er et kernefænomen ved depression og bipolar lidelse i sig selv. Disse vanskeligheder varer ved i symptomfrie faser hos 20-50% af patienterne med affektive lidelser (uanset behandling) [21, 22] og kan fejlagtigt tilskrives ECT.

FOKUS PÅ MEDIERENDE FAKTORER

Den kognitive bivirkningsprofil ved ECT har vist sig at afhænge af en række demografiske og kliniske faktorer. Patienter med lav præmorbid kognitiv reserve (lav IQ og lavt uddannelses- og beskæftigelsesniveau) har f.eks. værre kognitive bivirkninger end patienter med høj kognitiv reserve efter ECT [12]. Ligeledes har patienter med præeksisterende kognitive vanskeligheder øget risiko for at få langvarige kognitive bivirkninger af ECT [23]. Særligt patienter med psykotiske symptomer og/eller svær depression har udtalte kognitive vanskeligheder inden for psykomotorisk hastighed, episodisk hukommelse og styringsfunktioner [13, 23]. Det er en udfordring at gennemføre neuropsykologisk udredning af disse dårlige patienter, som også hyppigere dropper ud af undersøgelser [24]. Dette kan resultere i en tendens til inklusion af de bedre fungerende patienter og dermed underestimering af kognitive bivirkninger ved ECT. Årsager til dropout bør derfor rapporteres i fremtidige studier.

Givet den kliniske heterogenitet af depression vil man ved subgruppeanalyser på basis af kliniske og demografiske karakteristika kunne klarlægge, hvilke patienter der er i særlig risiko for at få kognitive bivirkninger af ECT, og hvilke, der har lav risiko. Patienternes medicinstatus bør også tages i betragtning, da farmako-



Elektrokonvulsiv terapi (ECT) har en veldokumenteret klinisk effekt på svær depression, men er forbundet med kognitive bivirkninger, der øger risikoen for tilbagefald efter endt behandling. Den præcise kognitive bivirkningsprofil er imidlertid uklar og influeres af demografiske, kliniske og behandlingsrelaterede faktorer. Der er i fremtiden behov for større indsigt i patienternes kognition før og efter ECT for optimering af behandlingsprocedurer og udvikling af tillægsbehandlinger, som er målrettet de kognitive bivirkninger.

logisk behandling kan have både indirekte positiv effekt på kognition (qua symptomlindring) og direkte negativ effekt ved f.eks. polyfarmaci og højdosis antipsykotisk medicin [23, 25]. I studier bør man endvidere kontrollere for effekt af alder, da højere alder er associeret med ringere kognition efter ECT [12], hvilket kan være influeret af komorbid neurodegenerativ og/eller cerebrovaskulær sygdom [23]. ECT med unilaterale elektrodeplacering, bølgeformer med kortere pulsbredde samt færre og mindre hyppige (to ugentlige) sessioner giver færre bivirkninger end bilateral elektrodeplacering samt flere og hyppigere (tre ugentlige) sessioner [7, 11]. De intense behandlingsforløb anbefales dog, når akut symptomlindring er afgørende, idet disse er klinisk effektive og hurtigtvirkende [7]. Risikoen for kognitive bivirkninger kan være en lille pris at betale i betragtning af den mere robuste virkning af bilateral ECT, der kan være livreddende for suicidaltruede patienter.

DISKUSSION

Kognitive bivirkninger af ECT kan vedvare i uger til måneder efter behandlingsafslutning og influeres af depressionsværhedsgrad, psykotiske symptomer, præmorbid kognitiv reserve, medicinstatus, alder og ECT-behandlingsparametre. Kognition er et centralt mål i den opfølgende behandling, da vedvarende kognitive vanskeligheder efter remission generelt kan øge risikoen for tilbagefald [23, 26]. Implementeringen af et kort, klinisk anvendeligt neuropsykologisk screeningsbatteri til at monitorere kognition før og efter ECT vil muliggøre identifikation af patienter med hhv. høj og lav risiko for at få kognitive bivirkninger ud fra deres

kognitive reserve og kognitive status før ECT. Dette vil kunne bidrage til bedre målretning og dermed større anvendelse af ECT til dem, der vil kunne få gavn af behandlingen og kun er i lille risiko for at få bivirkninger.

Vi har for nyligt oversat og valideret the Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP), som er fundet sensitiv til screening for kognitive vanskeligheder ved depression [27] og bipolar lidelse [28]. Dette screeningsbatteri har kort administrationstid (< 20 min) og eksisterer i tre versioner, hvilket minimerer indlærings-effekten ved gentagen testning. På denne baggrund synes SCIP at være velegnet til monitorering af kognition før og efter ECT. Ved anvendelse af SCIP før og efter ECT vil man også kunne identificere patienter med længerevarende (> tre måneder) kognitive bivirkninger, så der kan tages højde for vanskelighederne i tilrettelæggelsen af patientens opgaver på arbejde og i hjemmet.

Der er endnu ingen klinisk anvendt behandling med dokumenteret effekt på kognitive vanskeligheder ved depression og bipolar lidelse. Forskning i ny mulig farmakologisk behandling for kognitive vanskeligheder med effekt på neuroplasticitet har imidlertid vist lovende effekt. Vi har i to kliniske, randomiserede forsøg fundet gavnlige effekt af erythropoietin (EPO) [29]. Dette videreundersøges i et igangværende klinisk forsøg på Psykiatrisk Center København, Rigshospitalet, hvor vi undersøger effekten af tillægsbehandling med EPO på kognitive bivirkninger af ECT.

De metodemæssige udfordringer i undersøgelsen af ECT's bivirkningsprofil bør adresseres med inklusion af både objektive og subjektive kognitionsmål. Selvom autobiografisk hukommelsestab er den hyppigste gene efter ECT [6], har man ikke i forskningen kunnet påvise negativ effekt af behandlingen på denne hukommelsesfunktion. Dette skyldes sandsynligvis mangel på valide metoder til vurdering af ændring i autobiografiske erindringer, som ikke er påvirket af konfunderende faktorer som almindelig glemsel samt negativ tænkning og hukommelsesvanskeligheder ved depressionen i sig selv [5, 30]. Disse forhold understreger, at patienters klager over reduceret hukommelse efter ECT bør anerkendes trods manglende objektiv evidens for sådanne bivirkninger. På den anden side er objektiv screening og monitorering nødvendig for at kunne bekræfte tilstedeværelsen af reelle kognitive bivirkninger (frem for klager over reduceret kognition, hvilket kan skyldes depressive restsymptomer). For patienter uden objektive kognitive bivirkninger vil påvisning af et fravær heraf være beroligende og danne grundlag for optimeret behandling af depressive restsymptomer. Et særligt klinisk anvendeligt redskab er SCIP, som er sensitivt over for kognitive vanskeligheder ved affektive og psykotiske lidelser.

Kognitive bivirkninger er den største hindring for ordination af ECT. Der er dog behov for flere longitudi-

nelle undersøgelser med brug af sensitive objektive mål af kognition, såsom SCIP, og analyser af kliniske og demografiske prædiktorer samt medierende faktorer for kognitive bivirkninger. I klinisk behandling vil det også være fordelagtigt at implementere SCIP til identifikation af patienter med hhv. høj og lav risiko for at få kognitive bivirkninger og til monitorering af kognition ved behandlingen. Dette vil kunne føre til bedre patientinformation og mere personaliseret behandling, der mindsker risikoen for kognitive bivirkninger ved ECT.

SUMMARY

Jeff Zarp Petersen & Kamilla Woznica Miskowiak:

Cognitive side effects of electroconvulsive therapy

Ugeskr Læger 2018;180:V09170688

Electroconvulsive therapy (ECT) is the most effective treatment for severe depression, but is associated with cognitive side effects. Side effects on executive function and memory may persist for months. Patients with a low cognitive reserve and/or poor cognition before ECT seem to be at greater risk of cognitive side effects than patients with a high cognitive reserve. However, better understanding of the nature and predictors of these side effects is needed. We recommend implementing a cognition assessment tool to monitor cognition during ECT. This may improve patient information and provide a basis for more personalised treatments.

KORRESPONDANCE: Kamilla Woznica Miskowiak. E-mail: kamilla.woznica.miskowiak@regionh.dk

ANTAGET: 3. januar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. april 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterne ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. American Psychological Association. The practise of ECT: recommendations for treatment. training and privileging. 2nd ed. American Psychiatric Press, 2001.
2. Kellner CH. Brain stimulation in psychiatry: ECT, DBS, TMS and other modalities. Cambridge University Press, 2012.
3. Husain MM, Rush AJ, Fink M et al. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. J Clin Psychiatry 2004;65:485-91.
4. Bouckaert F, Sienaert P, Obbels J et al. ECT: its brain enabling effects: a review of electroconvulsive therapy-induced structural brain plasticity. J ECT 2014;30:143-51.
5. Williams JMG, Barnhofer T, Crane C et al. Autobiographical memory specificity and emotional disorder. Psychol Bull 2007;133:122-48.
6. Sackeim HA. Autobiographical memory and ECT: don't throw out the baby. J ECT 2014;30:177-86.
7. The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003;361:799-808.
8. Swartz CM. Electroconvulsive and neuromodulation therapies. Cambridge University Press, 2009.
9. Bertram RM, Prudic J, Brakemeier E-L et al. Subjective evaluation of the therapeutic and cognitive effects of electroconvulsive therapy. Brain Stimul 2008;1:16-26.
10. Semkovska M, McLoughlin DM. Retrograde autobiographical amnesia after electroconvulsive therapy: on the difficulty of finding the baby and clearing murky bathwater. J ECT 2014;30:187-8.
11. Semkovska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. Biol Psychiatry 2010;68:568-77.
12. Sackeim HA, Prudic J, Fuller R et al. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. Neuropsychopharmacology 2007;32:244-54.

13. McDermott LM, Ebmeier KP. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *J Affect Disord* 2009;119:1-8.
14. Keefe RS, McClintock SM, Roth RM et al. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2014;75:864-76.
15. Fernie G, Bennett DM, Currie J et al. Detecting objective and subjective cognitive effects of electroconvulsive therapy: intensity, duration and test utility in a large clinical sample. *Psychol Med* 2014;44:2985-94.
16. Falconer D, Cleland J, Fielding S et al. Using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) to assess the cognitive impact of electroconvulsive therapy on visual and visuospatial memory. *Psychol Med* 2010;40:1017-25.
17. Sinclair JE, Fernie G, Bennett DM et al. Assessing the association between electrical stimulation dose, subsequent cognitive function and depression severity in patients receiving bilateral electroconvulsive therapy for major depressive disorder. *J ECT* 2016;32:159-63.
18. Mohn C, Rund BR. Significantly improved neurocognitive function in major depressive disorders 6 weeks after ECT. *J Affect Disord* 2016;202:10-5.
19. Nordanskog P, Larsson M, Larsson EM et al. Hippocampal volume in relation to clinical and cognitive outcome after electroconvulsive therapy in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2014;129:303-11.
20. van der Elst W, van Boxtel MP, van Breukelen GJ et al. A large-scale cross-sectional and longitudinal study into the ecological validity of neuropsychological test measures in neurologically intact people. *Arch Clin Neuropsychol* 2008;23:787-800.
21. Jensen JH, Knorr U, Vinberg M et al. Discrete neurocognitive subgroups in fully or partially remitted bipolar disorder: associations with functional abilities. *J Affect Disord* 2016;205:378-86.
22. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44:2029-40.
23. McClintock SM, Choi J, Deng Z-D et al. Multifactorial determinants of the neurocognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014;30:165-76.
24. Obbels J, Vanbrabant K, Bouckaert F et al. The clinical practice of assessing cognitive function in adults receiving electroconvulsive therapy: whom are we missing? *J ECT* 2016;32:99-103.
25. McClintock SM, Husain MM, Greer TL et al. Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology* 2010;24:9-34.
26. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 2013;30:515-27.
27. Ott CV, Bjertrup AJ, Jensen JH et al. Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: validation and evaluation of objective and subjective tools. *J Affect Disord* 2016;190:607-15.
28. Jensen JH, Støttrup MM, Nayberg E et al. Optimising screening for cognitive dysfunction in bipolar disorder: validation and evaluation of objective and subjective tools. *J Affect Disord* 2015;187:10-9.
29. Kjær K, Hageman I, Wörtwein G et al. Erythropoietinbehandling kan forbedre kognition ved neuropsykiatriske lidelser. *Ugeskr Læger* 2017;179:V01170037.
30. Semkovska M, McLoughlin DM. Measuring retrograde autobiographical amnesia following electroconvulsive therapy: historical perspective and current issues. *J ECT* 2013;29:127-33.