Psykologtidsskriftet

OVERSIKT

Elektrokonvulsiv behandling ved alvorlig depresjon – i konflikt med den hippokratiske eden?

Roar Fosse [1], John Read og Richard Bentall

[1]Klinikk for psykisk helse og rus, Vestre Viken

roar.fosse@vestreviken.no

Publisert: 04.12.2011

Electroconvulsive treatment (ECT) often is described as particularly effective with severe depression. We argue that available placebo-controlled evidence does not support this contention, instead showing marginal effects of ECT at treatment end and the absence of positive long term effects. In contrast, the literature on neuropsychological effects suggests that ECT weakens cognitive functions, in particular memory, for weeks or months in most participants. Neurophysiologically, ECT lowers the regional activation level and slows down neural firing in the frontal and temporal lobes (deceleration). ECT also blocks long term potentiation necessary for memory formation, and it activates the hypothalamus-pituitary-adrenal stress axis. The frontotemporal deceleration following ECT empirically is associated with changes in the patients' behavior viewed as «therapeutic response» by clinicians, such as improved appetite and sleep. Increased «doses» of ECT are associated with a stronger «therapeutic response» as well as with gradually increased neurophysiological deficits and memory problems. It may appear that the response to ECT seen in the clinic reflects the neurophysiological deficits that the treatment incurs, indicating a violation of the Hippocratic oath – first, do no harm.

Keywords: ECT, eletroconvulsive treatment, depression, efficacy, placebo, simulated ECT, neuropsychological impairment, mechanisms of effect, Hippocratic oath

Det er lite støtte for påstanden om at elektrokonvulsiv behandling (ECT) er effektivt for alvorlig depresjon. Behandlingen ser ut til å svekke nevropsykologisk funksjon i frontal og temporallappene, herunder hukommelse, og denne svekkelsen synes knyttet til atferdsendringer som fagfeltet har

oppfattet som terapeutisk respons. Dette aktualiserer spørsmålet om ikke ECT er i strid med det første budet i den hippokratiske eden – om først og fremst å ikke gjøre skade.

ILLUSTRASJON: JILL MOURSUND

Deler av artikkelen er basert på en litteraturgjennomgang av Read og Bentall (2010) om placebo-kontrollert forskning på effekten av ECT for depresjon, suicidalitet og schizofreni: The effectiveness of electroconvulsive therapy: a review. Epidemiologia e Psichiatria Sociale, 19, 333–47.

Elektrokonvulsiv behandling (ECT) er blant de mest kontroversielle intervensjonene i psykisk helsevern. Kritikere hevder at intervensjonen virker negativt på kognisjon, særlig hukommelse, og at en følge kan være irreversible hjerneskader (e.g. Breggin, 2007; Frank, 1990; Friedberg, 1977; Warner, 2006). Motsatt hevdes det at kognitive vansker er en kortvarig og uvesentlig bivirkning og at ECT er livreddende for alvorlig psykisk lidende brukere der annen behandling ikke har virket eller finnes (Abrams, 1997; Fink, 1979; Kellner, 2007). Typiske mottakere av intervensjonen i Norge og internasjonalt er brukere med alvorlig depresjon, eventuelt psykotiske trekk, med en overvekt av kvinner og eldre (Glen & Scott, 1999; Moksnes et al., 2006; Read, 2004; Statistical Bulletin, 2003; Weitz, 1997). ECT gis også for andre lidelsesbilder som bipolar lidelse/ mani, schizofreni og katatoni. Bruken varierer sterkt både mellom land og behandlingsinstitusjoner i samme land. Dette er i tråd med til dels begrenset statlig regulering og faglig kontroll (Breggin, 1998; Savithasri & McLoughlin, 2003). Norge har ingen offentlig statistikk over bruken av ECT, men i følge Moksnes et al. (2006) synes det å ha vært en betydelig økning fra 1980-tallet og frem til i dag. En nylig gjennomgang av ECT i Norge konkluderte med at nasjonale retningslinjer er nødvendig ettersom det er en betydelig variasjon i bruk (Schweder et al., 2011). I denne artikkelen fokuserer vi på hva forskningen sier om virkningen av behandlingsformen for dens primære målgruppe, alvorlig deprimerte personer.

Kritikere hevder at elektrokonvulsiv (ECT) behandling virker negativt på kognisjon, særlig hukommelse, og at en følge kan være irreversible hjerneskader

Fagfeltet som forestår ECT, hevder ofte at 80 %–90 % av mottakere med alvorlig depresjon oppnår en umiddelbar terapeutisk respons etter en behandlingsserie (Fink, 2011). Samtidig anses effekten å være kortvarig for de fleste, med 60 % til 90 % tilbakefallsrate i løpet av de første månedene, slik at det ofte er nødvendig med vedlikeholdsbehandling med ECT (Moksnes, 2011; Sienaert, 2011). Så vel responsrate som tilbakefallsrate og kognitive bivirkninger anses samtidig å variere med tekniske aspekter ved administreringen, noe som tilsier variasjon i ECT-dose. De høyeste dosene og sterkeste terapeutiske konsekvensene anses som regel å være knyttet til bruken av tosidig elektrodeplassering kombinert med administrering av bølgepulser med relativt lang varighet. Mens tosidig pulsadministrering lenge har vært oppfattet som gullstandarden i feltet (Abrams, 1986), har det de siste årene vært en økt bruk i flere land, herunder i Norge, av varianter som tilsier en lavere

dose, særlig ved elektrodeplassering på kun høyre side av hjernen kombinert med korte strømpulser (McCormick et al., 2009). Det synes ikke å foreligge noen konsensus i fagfeltet om mekanismene for hvordan ECT som sådan og ulike varianter av intervensjonen påvirker nevropsykologisk funksjon og atferd (e.g. Bolwig, 2011).

ECT har nylig blitt vurdert av et utvalg i det amerikanske helsedepartementets Food and Drug Administration (FDA) med tanke på effekt og skadevirkninger. På grunn av faren for hukommelsessvikt og en mangel på longitudinelle oppfølgingsdata anbefalte FDA-utvalget å beholde ECT som en såkalt kategori 3 høyrisikometode (FDA, 2011; Goodman, 2011). Hvis FDA aksepterer utvalgets anbefaling, betyr det at produsenter av ECT-maskiner i USA for første gang i historien vil måtte gjennomføre (placebo-)kontrollerte studier som viser at metoden er både effektiv og uten skadevirkninger. Kravene som fremmes av FDA til fremtidig dokumentasjon om effekt og skadevirkninger synes basert på de samme innvendingene som ulike kritikere har reist mot intervensjonen.

Vi vil ved vår gjennomgang av forskningslitteraturen legge frem en hypotese om at den antatte effekten av ECT ved depresjon først og fremst handler om hvordan intervensjonen på kort og lang sikt påvirker nevral aktivitet i frontal- og temporallappene. Vi gjennomgår først kontrollert forskning om behandlingseffekt med fokus på studier som har sammenliknet ECT med placebo (simulert ECT, SECT). Denne forskningen ser ikke ut til å understøtte at ECT er en effektiv behandlingsform for depresjon, i tråd med FDA-utvalgets vurdering. Dernest gjennomgår vi studier om effekten av ECT på hukommelse som indikerer særlig retrograd amnesi men også anterograd amnesi for en betydelig andel av mottakerne. Vi gjengir deretter forskning om nevrofysiologiske effekter av ECT, herunder (1) nevral aktivitet i frontal og temporallappene, (2) langtidspotensiering nødvendig for læring og hukommelse og (3) hypothalamus-hypofyse-binyreaksen (HPA-aksen) for stressprosessering. Etter dette gjengis forskning om sammenhengen mellom den nevrofysiologiske effekten av ECT, kognitiv svikt etter behandlingen og atferdsendringer som fagfeltet har oppfattet som «terapeutisk respons», herunder økt søvn og appetitt og økt deltakelse i aktiviteter på sykehusposten. Basert på denne gjennomgangen spør vi om atferdsendringer etter ECT forstått som terapeutisk respons av fagfeltet, kan handle om skadevirkninger.

Virkning ved alvorlig depresjon: ECT versus SECT

I evidensbasert medisin og psykologi anses placebokontrollerte studier som best egnet til å gi holdbar evidens om behandlingseffekt (Cipriani et al., 2009; Devereux & Yusuf, 2003). Forholdsvis få studier har imidlertid sammenliknet ECT med placebo (simulert ECT, SECT). Et større antall har sammenliknet ECT med psykofarmaka, særlig «antidepressiva», men også psykoaktive medikamenter er omstridt for depresjon, med tvil om virkningsmekanismer, effekt og skadevirkninger (Fournier et al., 2010; Kirsch et al., 2008). Medikamenteffekter kan handle om generell mental sløving, tap av kontakt med følelser og endringer i bevissthetstilstand (Moncrieff, 2007, 2008). Å sammenlikne ECT med antidepressiv medisinering vil derfor være å sammenlikne to kontroversielle intervensjoner som begge kan ha skadevirkninger. Når ECT sammenliknes med psykofarmaka og ikke SECT, kan også forhold som bruken av narkose og økt omsorg fra behandlingspersonalet ved ECT bidra til effektforskjeller. For å vurdere om forskningslitteraturen robust støtter en klinisk effekt av ECT ved alvorlig depresjon, fokuserer vi derfor på studier som har sammenliknet ECT med SECT.

Motsatt hevdes det at kognitive vansker er en kortvarig og uvesentlig bivirkning og at elektrokonvulsiv behandling er livreddende for alvorlig psykisk lidende brukere

Metodeforhold. For å sikre en god inkludering av studier søkte vi i MEDLINE og PsychINFO med kombinasjoner av følgende søkeord: «electroconvulsive therapy» OR «elektroconvulsive treatment» OR «electroshock therapy» OR «electroshock treatment» OR «ECT» AND «placebo» OR «sham» OR «simulated». For å øke tilfanget av studier gjennomgikk vi også oversiktsartikler og metaanalyser ettersom disse kan identifisere sammenhenger i en serie av studier uten signifikante funn når de opprinnelige studiene har hatt lav statistisk styrke. Vi identifiserte kun fire originale depresjonsstudier med oppfølgingsdata etter behandlingsslutt, som vanligvis er en betingelse for å demonstrere effektivitet, og inkluderte derfor også studier med data kun for behandlingsperioden (se tabell 1).

Tabell 1. Studier som har sammenliknet effekten av ECT og simulert-ECT for depresjon

Studie	År	Signifikant forskjell ved behandlingsslutt	Signifikant forskjell ved oppfølging
Brill et al.	1959	[Ingen data]	nei – 1 måned
Harris & Robin	1960	nei	[Ingen data]
Fahy et al.	1963	nei	[Ingen data]
Wilson et al.	1963	nei 1	[Ingen data]

Tabell 1. Studier som har sammenliknet effekten av ECT og simulert-ECT for depresjon

Freeman et al.	1978	ja 2	[Ingen data]
Lambourn & Gill	1978	nei	[Ingen data]
Johnstone et al.	1980	ja 3 – «vrangforestillinger» 4 nei – «opphissede» nei – «tilbakestående»	nei – 1 måned nei – 6 mnd
West	1981	ja 5	[Ingen data]
Brandon et al.	1984	ja – «vrangforestillinger» 4 ja – «tilbakestående» nei – «nevrotiske»	nei – 2 mnd nei – 5 mnd
Gregory et al.	1985	ja 6	nei7–1 måned nei – 3 mnd nei – 6 mnd

1. Ikke signifikant for mål av aktuell depresjon, signifikant for mål på depressiv personlighetstype. Gjennomgangen av studien i regi av «UK review group» konkluderte med at funnene ikke er statistisk signifikante
2. Studien ble ugyldiggjort etter en uke ved at ECT ble gitt til deltakere i SECT-gruppen. Gjennomgangen av studien i regi av «UK ECT Review Group» konkluderte med at funnene ikke er statistisk signifikante
3. Forskjell oppfattet av psykiatere, men ikke av sykepleiere eller pasientene
4. Undertyper som ble definert for depresjon
5. Studien ble ugyldiggjort etter tre uker ved at ECT ble gitt til deltakere i SECT-gruppen.
6. Signifikant forbedring i både ECT- og SECT-gruppen; signifikant større bedring med ECT.
7. Studien ble ugyldiggjort ift oppfølgingsdata ved at ECT ble gitt til SECT-gruppen i måneden etter behandlingsslutt

På 1930- og 40 tallet ble elektrokonvulsiv behandling gitt uten narkose og muskelavslappende midler, hvilket gjorde det umulig å bruke placebogrupper i forskningen fordi det ikke lot seg skjule hvorvidt pasienten mottok ECT eller SECT. I den vestlige verden ble narkose og muskelavslappende midler innført på begynnelsen av 1950-tallet og det ble da enklere å skjule de eksperimentelle betingelsene. De neste 50 årene sviktet imidlertid de fleste studier i å følge en kontrollert fremgangsmåte som inkluderte en SECT-gruppe. Begrunnelser for dette har vært at det er uetisk ikke å gi en antatt effektiv behandlingsform, og, til tross for påstander om at ECT er trygt, at en ikke ønsket å påføre kontrollgrupper «a treatment which involves repeatedly rendering a control group unconscious» (Kendell, 1981). *Antakelsen* om at ECT er effektivt har her vært brukt til å legitimere at en ikke bruker den forskningsmetoden som best kan avgjøre om intervensjonen faktisk *er* effektiv. Istedenfor å bruke placebogrupper har en ofte brukt antidepressiva som kontrollbetingelse, da en har antatt at dette er en effektiv behandlingsform. Som nevnt ovenfor oppfatter vi dette som en tvilsom påstand, blant annet ettersom antidepressiva kan påvirke pasienten gjennom ikke-terapeutiske mekanismer (e.g. bevissthetsendring, følelsesmessig sløving) og i seg selv representere en skadevirkning.

I perioden før 1940 hadde en rekke psykiatere blitt begeistret for den da nye behandlingsmetoden. Både for biologiske og psykologiske behandlinger er pasient *og* behandlers håp og tro på metoden sentrale placebo-faktorer. Håp kan påvirke både bedring i seg selv og oppfatningen av hva det vil si å bli bedre (Harris & DeAngelis, 2008). At effekter av ECT kan tilskrives forhold som inngår som placebo, ble erkjent allerede fra starten av (se Brill et al., 1959). Nevrolog John Friedberg (1976) antydet at i tidlige dager påvirket ECT først og fremst psykiateres oppfatninger og førte til optimisme og tidligere utskrivelser. Men i motsetning til denne optimismen fant tidlige effektstudier (uten adekvate kontrollgrupper) lavere bedringsgrad eller ingen forskjell mellom ECT-mottakere og pasienter som fikk annen behandling (Karagulla, 1950; Scherer, 1951).

Den nevrobiologiske svekkelsen som elektrokonvulsiv behandling forårsaker, kan ligge til grunn for både kognitiv svikt etter behandlingen og endringer i pasientens atferd, av fagfeltet betraktet som «terapeutisk respons»

Virkning under behandlingsforløpet. Vi fant ti studier publisert i forskningslitteraturen som sammenliknet ECT med SECT for pasienter med depresjon (tabell 1). Fem av studiene fant ingen signifikante forskjeller i utfall mellom gruppene. En av disse fem (Lambourn & Gill, 1978) konkluderte med at en viktig terapeutisk effekt oppnås på bakgrunn av selve prosedyrene som administreres før ECT.

Positive funn til støtte for ECT ble rapportert fra fem studier og gjennomgås nedenfor.

En av de fem kontrollerte studiene som rapporterte om positive funn, ofte omtalt som Northwick Park studien (Johnstone et al., 1980), er vurdert som den grundigste og mest omfattende uttestingen av ECT i Storbritannia (Kendell, 1981). Studien fant ingen signifikante forskjeller for to av tre undergrupper som forfatterne hadde definert for depresjon, henholdsvis «agitated» (opphissede) og «retarded» (tilbakestående) deprimerte (The Nortwick Park ECT Trial, 1984). Psykiaterne (men ikke sykepleierne eller pasientene) i studien mente at det var en forskjell i favør ECT for en tredje undergruppe som de hadde definert, deprimerte med «vrangforestillinger». Forskerne konkluderte; «the therapeutic benefits of electrically induced convulsions in depression were of lesser magnitude and were more transient than sometimes has been claimed» og «The results confirm that many depressive illnesses although severe may have a favourable outcome with intensive nursing and medical care even if physical treatments are not given» (Johnstone et al., 1980).

Den andre av de kontrollerte studiene som sammenliknet ECT med SECT, og som rapporterte om en fordel for ECT, var Brandon et al. (1984). Disse rapporterte om en signifikant større bedring i

løpet av selve behandlingsforløpet (mellom første behandling og like etter den siste) for ECT enn for SECT for to av tre undergrupper som de hadde definert for depresjon, «retarded» (tilbakestående) og «deluded» (forvirrede). Ingen forskjell ble funnet for en tredje undergruppe, «nevrotisk» deprimerte.

Den tredje studien (Gregory et al., 1985) gir muligens den beste støtten til ECT. Studien fant bedring i både ECT og SECT-gruppen etter to uker med til sammen fire behandlingsøkter. Bedringen ble vurdert som større i ECT enn SECT-gruppen av bedømmere som brukte Hamiltons depresjonsskala og MADRS.

De to siste studiene som rapporterte om positive effekter, var Freeman et al (1978) og West (1981). Begge studiene brøt imidlertid den placebo-kontrollerte forskningsprotokollen ved å gi reell ECT til SECT-gruppen underveis i behandlingsserien, etter henholdsvis en uke med to behandlingsøkter (Freeman et al., 1978) og tre uker med seks behandlingsøkter (West, 1981). Studiene fratok seg dermed også muligheten til å vurdere vedvarende effekter av ECT. West (1981) rapporterte om en signifikant større bedring tre uker ut i studien blant 11 ECT mottakere sammenliknet med kontrollgruppen som frem til da kun var gitt SECT. Freeman et al. (1978) rapporterte om en fordel for ECT-gruppen sammenliknet med SECT etter en uke, vurdert med Becks depresjonsskala, selv om senere metaanalyser har beskrevet funnene som ikke-signifikante (Carney et al., 2003). I denne studien ble også deltakerne i begge gruppene gitt psykoaktive medikamenter (antidepressiva) – som også diskvalifiserer studien som placebo-kontrollert.

Vedvarende virkning etter behandlingsslutt. Ingen av de ti kontrollerte studiene for depresjon fant signifikante effektforskjeller mellom ECT og SECT i tiden etter avsluttet behandlingsserie (tabell 1). Seks av de 10 studiene fulgte ikke opp deltakerne etter ferdigstilt ECT-serie. Av de resterende fire studiene fant Brill et al. (1959) ingen signifikante forskjeller mellom intervensjonene en måned etter behandlingsslutt. Brill et al. konkluderte med at den psykologiske betydningen som behandlingen har for pasienten, godt kunne være den primære terapeutiske faktoren og fremhevet den uvanlige graden av omsorg og oppmerksomhet som er involvert.

Northwick Park studien (Johnstone et al., 1980) fant at selv den ene forskjellen som ble identifisert ved behandlingsslutt (identifisert for en av tre undergrupper med depresjon av en av tre grupper med bedømmere), var forsvunnet etter fire uker. På dette tidspunktet fant studien til og med en liten fordel (om enn ikke-signifikant) for SECT-gruppen.

Den tredje studien som fulgte pasientene utover behandlingsslutt (Brandon et al., 1984), fant ingen forskjeller mellom ECT og SECT ved åtte eller 24 uker. Den siste studien med oppfølgingsdata

ugyldiggjorde seg selv som en oppfølgingsstudie, ved å gi i snitt 4.7 økter med elektrostøt til pasientene i SECT-gruppen den første måneden etter avsluttet hovedstudie (Gregory et al., 1985).

Metaanalyser. Vi identifiserte seks metaanalyser om ECT versus SECT for pasienter med depresjon (Carney et al., 2003; Greenhalgh et al., 2005; Janicak et al., 1985; Kho et al., 2003; Pagnin et al., 2004; van der Wurff et al., 2003). Ingen av metaanalysene fant bedre effekt av ECT i perioden etter behandlingsslutt. Alle, med unntak av Greenhalgh et al. (2005), hevdet imidlertid at ECT er overlegent SECT under selve behandlingsforløpet og umiddelbart etter avsluttet ECT-serie. Granskning av metaanalysene indikerer at dette er en tvilsom påstand. For eksempel inkluderte Kho et al. (2003) kun to studier, Brandon et al. (1984) og Lambourn og Gill (1978). Brandon et al. (1984) fant en bedre effekt under selve behandlingen for enkelte undergrupper som var definert for depresjon, mens Lambourn og Gill (1978) ikke fant noen forskjeller.

Metaanalysen til Janicak et al. (1985) inkluderte seks studier, der kun to ble beskrevet som å frembringe evidens i favør av ECT. Den ene var West (1981) der ECT ble gitt til medlemmer av SECT-gruppen i løpet av behandlingsperioden. Videre rapporterte denne metaanalysen feilaktig fra den andre studien med «betydelige funn», Ulett et al. (1956). Sistnevnte inkluderte pasienter med flere typer diagnoser og bør derfor utelukkes fra gjennomganger om effekter for depresjon. Studien sammenlignet også fotosjokkterapi, ECT og SECT og blandet funnene fra disse gruppene i sin resultatpresentasjon (se Read & Bentall, 2010). Dette er langt den største studien som Janicak et al. inkluderte i sin metaanalyse, og deres påstand om bedre effekt av ECT synes basert på feilrapportering av denne (kombinert med studien til West, 1981).

Metaanalysen til Pagnin et al. (2004) inkluderte både West (1981) og Ulett et al. (1956) studiene (og rapporterte korrekt Ulett-funnene som ikke-signifikante) blant til sammen syv studier. De fant at kun én av de syv studiene hadde identifisert en signifikant forskjell (West, 1981), men også at sammenslåing av studiene viste at ECT var mer effektivt enn SECT ved behandlingsslutt. Spørsmålet om forskjeller utover behandlingsslutt ble ikke berørt.

Metaanalysen i regi av den britiske UK ECT Review Group (Carney et al., 2003) inkluderte seks studier. Tre ble angitt å støtte ECT, herunder West (1981), der ECT ble gitt til pasienter i SECT-gruppen under behandlingsperioden. Metaanalysen ekskluderte fire av studiene i tabell 1 (Brandon et al 1984; Brill et al 1959; Fahy et al. 1963; Harris & Robin, 1960), der tre ikke hadde funnet noen fordel for ECT selv under behandlingsperioden. På bakgrunn av de seks studiene som ble inkludert, konkluderte Carney et al. (2003) med en signifikant fordel for ECT like etter behandlingsslutt som

vurdert med Hamiltons depresjonsskala. Vedrørende varige effekter trakk gruppen frem Johnstone et al. (1980) og deres funn om en liten, ikke-signifikant fordel for SECT-gruppen etter seks måneder.

Påstanden om at elektrokonvulsiv behandling er en effektiv behandling for alvorlig depresjon, synes å ha marginal støtte i den placebo-kontrollerte forskningen

Det britiske National Health Service Research and Development Health Technology Assessment Programme presenterte en gjennomgang om ECT i 2005 (Greenhalgh et al., 2005). Rapporten på 170 sider konkluderte med at det foreligger lite evidens om kliniske (langtids)effekter av ECT. De la til at kortsiktige gevinster kan oppnås ved å bruke høye doser ECT, som tosidig heller enn ensidig elektrodeplassering, men kun på bekostning av økt risiko for kognitiv svekkelse. Gjennomgangen fant ingen randomisert evidens om effekt i spesifikke undergrupper, herunder for eldre mennesker, barn og unge, psykotisk katatone og kvinner med psykologiske vansker etter å ha født.

En av de seks metaanalysene, en Cochrane-gjennomgang, fokuserte på effekten av ECT for sin primære målgruppe, den «deprimerte eldre» (van der Wurff et al., 2003). Gjennomgangen identifiserte én kontrollert studie som sammenliknet ECT med SECT for eldre (O'Leary et al., 1996). Dette var en re-analyse av Gregory et al. (1985), som er omtalt ovenfor. Cochrane-gruppen beskrev studien som å ha alvorlige metodiske mangler. De konkluderte med at ingen av målsetningene for gjennomgangen kunne bli møtt, ettersom det manglet konkret, randomisert evidens for eldre med depresjon.

Virkning på hukommelse

Deprimerte som gis ECT har i utgangspunktet ofte kognitive svekkelser. Karakteristisk er at stimuli og situasjoner knyttet til belønning ikke oppleves som en forsterker av atferd. Dette har i grunnforskningen blitt tilskrevet lav motivasjon og en redusert «hedonisk tone» (Nestler & Carlezon, 2005). Den depressive tilstanden er empirisk knyttet til endringer (reduksjon, svekkelse) i kognitiv aktivitet som fordrer mental innsats (Austin et al., 2001; Purcell et al., 1997; Sweeney et al., 2000; Tremblay et al., 2005; Weingartner et al., 1981). Kognitiv testing har funnet svekkelser i eksekutivfunksjoner som oppmerksomhet, arbeidshukommelse, kognitiv fleksibilitet, planlegging og problemløsning, selv om funn ikke har vært konsistente på tvers av studier og avhenger av faktorer som graden av depresjon og komorbide lidelser (Baudic et al., 2004; Landrø et al., 2001,

McClintock et al., 2010). Også hukommelsesfunksjoner rapporteres ofte å være svekket ved depresjon, som episodisk hukommelse, eksplisitt verbal og visuell hukommelse, implisitt hukommelse og korttidsminne (Austin et al., 2001; Porter et al. 2003; Wang et al., 2006). Kognitive svekkelser er ofte mest uttalt hos eldre pasienter (Wilkins et al., 2010).

Metodeproblemer preger også forskningen på kognitive virkninger av ECT. En rekke studier har brukt globale, generelle mål for kognisjon, som «Mini mental state examination» (e.g. Hausner et al., 2011) som har lav sensitivitet for spesifikke kognitive utfall (e.g. Robertson & Pryor, 2006). Få studier har kontrollert for test-retest effekter; både en tilsynelatende forbedring og et fravær av forverring i testskårer over tid kan skyldes effekten av gjentatt testing som sådan. Studier som har undersøkt autobiografisk hukommelse kan illustrere dette problemet (e.g. Lisanby et al., 2000). Slike studier har gjerne kartlagt konkrete episodiske minner ved baseline (før ECT) og undersøkt pasientenes hukommelse for de samme hendelsene ved behandlingsslutt og oppfølging. Dette gir rom for åpenbare treningseffekter som kan kamuflere svekkelser grunnet ECT (Ingram et al., 2008). Kontrollgrupper som gis placebo, kan brukes til å kontrollere for repeteringseffekter, men slike studier har sjelden vært gjennomført. I tillegg har majoriteten av studiene undersøkt kognitiv virkning kun like etter behandlingsslutt, uten å inkludere en oppfølgingsperiode.

Flere studier som har unngått ovennevnte metodeproblemer, indikerer at hukommelsesfunksjoner svekkes av ECT, både umiddelbart og på sikt, som omtalt nedenfor. Forholdsvis lite forskning har fokusert på eksekutivfunksjoner (Ingram et al., 2008), men enkeltstudier indikerer at reaksjonstid og romlig persepsjon kan være svekket i uker til måneder etter behandlingsslutt (Falconer et al., 2009; Sackeim et al., 2007). Det foreligger samtidig en akseptering av en gradert sammenheng mellom dosen ECT som gis og hukommelsessvikt, der den mest uttalte svikten ses ved de høyeste dosene (Goodman, 2011; Weiner, 2000).

Tre fakta er generelt aksepterte om retrograd amnesi (hukommelsestap for tidligere hendelser) etter ECT: (i) det ses hos de aller fleste mottakerne, (ii) minner om hendelser tett opp mot behandlingen er sterkest berørt, og (iii) det ses en viss reduksjon i svekkelsene over tid, der fjerne minner vender tilbake før nyere minner (APA, 2001). APA (2001) konkluderte med at for en del av pasientene, vil et resultat være vedvarende, permanent hukommelsestap.

I 1950 samlet Janis personlige minner fra barndommen og frem til nåtid for 30 personer, der 19 senere ble gitt ECT. Hele gruppen ble fire uker etter behandlingsslutt for ECT-gruppen spurt om personlige minner. Alle 19 i ECT-gruppen ble da beskrevet som å lide av alvorlige, omfattende

hukommelsesproblemer, særlig for hendelser de siste seks månedene før behandling, men i enkelte tilfeller for hendelser mer enn 10 år tilbake i tid.

Tredve år etter Janis (1950) fant Squire et al. (1981) retrograd amnesi umiddelbart etter ECT for en periode som strakk seg mer enn 25 år tilbake i tid. Syv måneder etter behandlingsslutt var perioden for gjennomsnittlig hukommelsestap redusert til tre år (Squire et al., 1981), mens den etter tre år var redusert til de siste seks månedene før behandlingen (Squire & Slater, 1983).

Den første store prospektive studien om kognitive utfall etter ECT ble publisert så sent som i 2007. Harold Sackeim og kollegaer studerte 347 pasienter ved syv behandlingsinstitusjoner i New York. De fant at sammenliknet med før behandlingsstart, var selvbiografisk hukommelse signifikant ($p < 0.0001$) verre like etter ECT (i snitt 4.4 dager etter behandlingsslutt) og også seks måneder senere (Sackeim et al., 2007). Svikten var mest uttalt hos eldre og hos de mottakerne som i utgangspunktet hadde en begrenset kognitiv funksjon. De kognitive utfallene varierte samtidig mellom de ulike behandlingsstedene som var inkludert i studien, noe som i stor grad kunne tilskrives forskjeller i ECT-teknikk. Både rett etter ECT og seks måneder senere korrelerte graden av hukommelsessvikt med antall elektrostøt som var gitt og med bruken av ECT-parametre som tilsa en større dose, med den mest uttalte svekkelsen knyttet til bruken av tosidig elektrodeplassering og sinusbølge-stimulering. Sackeim et al. (2007) la til at funnene ikke indikerer at mer skånsomme behandlingsvarianter er uten kognitive langtidseffekter.

En betydelig andel ECT-mottakere påføres svikt i evnen til å huske ny informasjon (anterograd amnesi). Studien av Sackeim et al. (2007) som fant signifikant retrograd amnesi seks måneder etter ECT, rapporterte om anterograd amnesi umiddelbart etter behandlingslutt, igjen slik at graden av svekkelse var assosiert til ECT-dose. APA Task Force rapporten fra 2001 siterte 11 studier som fant anterograd amnesi i ukene etter ECT. I rapporten ble det advart mot at pasienter i disse ukene kun i begrenset grad bør vende tilbake til arbeid, kjøre bil eller ta viktige økonomiske og personlige avgjørelser. Det hevdes også i APA-rapporten at ingen studier har dokumentert anterograd amnesi i mer enn «noen få uker» etter ECT. Studier som har dokumentert anterograd amnesi fire uker (Feliu et al., 2008), to måneder (Porter et al. 2008; Squire & Slater, 1983) og tre måneder (Halliday et al., 1968) etter behandlingsslutt, kan kanskje betraktes som forenlig med «noen få uker.» To andre studier fant imidlertid anterograd amnesi over et betydelig lengre tidsrom. I den ene ble ECT-mottakerne som gruppe funnet å være betydelig svekket i evnen til å kode inn, lagre og huske ny informasjon (som det å gjenta et avsnitt med tekst) i snitt 8.4 år etter behandlingsslutt (Freeman et al., 1980). I

den andre studien presterte ECT mottakerne verre enn en kontrollgruppe på hukommelsestester brukt til å vurdere hjerneskade, både 10 år og 15 år etter behandlingsslutt. Forfatterne av denne studien konkluderte med at evidensen tyder på at ECT gir irreversible hjerneskader (Goldman et al., 1972).

Nevropsykologisk virkning

Studier som har brukt «single photon emission computed tomography» (SPECT), positron emisjons tomografi (PET) og funksjonell magnetisk resonans avbildning (fMRI), har dokumentert at depresjon i seg selv er knyttet til redusert aktivitet i hjerneprosesser som støtter eksekutiv kognisjon og hukommelse (Bench et al., 1993; Goodwin, 1997; Mayberg et al., 1994). Både ved ytelse på krevende kognitive oppgaver og ved hvile («grunnleggende hviletilstand») har en funnet redusert blodstrøm (mindre energiforbruk og nevral aktivitet) i strukturer i fremre korteks ved depresjon som er sentrale for fokusert oppmerksomhet, arbeidshukommelse, beslutningsprosesser, årvåkenhet, bruk av langtidshukommelsen mv. Dette inkluderer anterior cingulate som ligger medialt og dypt i fremre korteks og laterale deler av prefrontal korteks, begge områder som har overordnede roller i kognisjon (Baxter et al., 1989; Drevets et al., 1997; Elliot et al., 1997). Også typisk for depresjon er redusert eller endret størrelse og funksjonalitet i hippocampus, noe som antas å være knyttet til de kognitive vanskene i lidelsen (Campbell et al., 2004; Drevets, 2001; Harvey et al., 2006; Neumeister et al., 2005; Videbeck & Ravnkilde, 2004).

Studier som har brukt PET, har dokumentert *deaktivering* i frontal- og temporallappene etter ECT sammenliknet med før ECT hos pasienter med depresjon. PET-studiene viser en markant deaktivering særlig dorsolateralt i prefrontal korteks og i anterior cingulate (Enev et al., 2007; McNally & Blumenfeld, 2004; Schmidt et al., 2008). PET-studiene har dokumentert deaktivering også i den bakre midtre parietale korteks etter ECT (Henry et al., 2001; Nobler et al., 2001; Volkow et al., 1988), et område for viktige eksekutivfunksjoner som evnen til perseptuell overvåkning av den ytre verden.

EEG-studier har dokumentert et karakteristisk mønster av redusert fyringsfrekvens (oscillering, hyppighet, fart) i nervecellene i frontal og temporallappene etter ECT, tilsvarende deaktivering og funksjonell svekkelse. Dette gjelder uansett hvilken psykisk lidelse eller tilstand ECT gis for og er en karakteristisk, allmenn effekt av intervensjonen. ECT reduserer nevral fyring i frekvenser over 20 Hz i korteks (beta, gamma) og øker samtidig fyringsaktiviteten innenfor

langsomme frekvenser under 10 Hz, dvs i theta (4–8 Hz) og særlig delta-spekteret (1–4 Hz), slik at nervecellene henfaller til en felles langsom aktivitet som sprer seg over korteks (Bagchi et al., 1945; Fink & Khan, 1957; Kennard & Willner, 1948; Levy, Serota & Grinker, 1942; Moscovich & Katzenelbogen, 1948; Pacella, Barrera og Kalinowski, 1942; Proctor & Goodwin, 1945). En spredning av deltabølger i korteks i våken tilstand oppfattes som regel som patologisk (e.g. Steriade et al., 1990). Deaktiveringen av korteks, herunder økningen i delta, er rapportert å vare i uker til måneder (Fink, 1979; Kolbeinsson & Petursson, 1988; Pacella et al. 1942; Rosen & Silverskiold, 1987; Sperling et al., 2000; Weiner, 1980). Reduksjonen i nevral aktivitet har en fremre – bakre gradient over korteks, med maksimal delta over de fremre områdene, dvs. de evolusjonsmessig nyeste og mest avanserte, integrative områdene i hjernen (Fink & Kahn, 1957; Ottosson, 1962; Roth, 1952; Roth et al. 1957; Sackeim et al., 1996).

Funnene fra hjerneavbildningsstudiene og den elektroencefalografiske forskningen tyder på at ECT svekker nevrobiologiske prosesser for eksekutivfunksjon og hukommelse i fremre korteks og temporallappene. Dette er i tråd med hukommelsessvikten som ses etter behandlingen og det indikerer at svekket eksekutivfunksjon også er sannsynlig. At den nevrobiologiske svekkelsen etter ECT underligger svikten i hukommelse, er bekreftet ved direkte sammenlikninger i flere studier. Denne forskningen har dokumentert at økningen i langsomme fyringsmønstre (deaktivering) i fremre korteks og temporallappene korrelerer med graden av kognitiv svekkelse som forvirring og hukommelsessvikt etter intervensjonen (f.eks. retrograd amnesi, Heikman et al., 2001; Sackeim et al., 1996, 2000; Weiner et al., 1982).

Nevropsykologisk svikt kan inngå som en komponent i mer omfattende skadevirkninger etter ECT enn det vi har gjennomgått ovenfor. Sentralt i dette kan være den sterke aktiveringen som ECT forårsaker, av hjernens hovedsystem for stressprosessering, hypothalamus-hypofyse-binyreaksen (HPA-aksen), herunder en sterk økning i stresshormoner som kortisol/ kortikosteroider (Zis et al., 1996). En sterk og gjentakende HPA-aktivering som følge av ECT, kan bidra til svekket frontotemporal nevropsykologisk funksjon (e.g. Aperia et al., 1985; Neylan et al., 2001) så vel som til belastninger på kroppen via immunsystemet mv. (e.g. Fluitman et al., 2011). Alvorlig deprimerte mennesker kan være spesielt sårbare for stressbelastninger av ECT ettersom stress ofte har vært et markant innslag i deres forhistorie, med svekket regulering av HPA-aksen som en konsekvens (Gold et al., 2002; Heninger & Delgado, 1996).

Synaptisk langtids potensiering. Langtids potensiering (LTP) synes å være en sentral synaptisk prosess for læring og hukommelse (Cook og Bliss, 2006). LTP bidrar til læring ved å styrke den synaptiske signaloverføringen mellom nevroner på en måte som er spesifikk for informasjonen som blir behandlet. Særlig veldokumentert er betydningen av LTP for hukommelsesfunksjoner i hippocampus, med NMDA- og AMPA-reseptorer for glutamat som sentrale komponenter (Cook & Bliss, 2006). Betingelser som hindrer LTP er funnet å blokkere læring og hukommelse i temporallappene så vel som i neokorteks og fylogenetisk eldre områder som hjernestammen (Fox, 2002; Ji et al., 2003; Moser et al., 1998).

Forskning på rotter indikerer at elektrosjokk (ECS, electroconvulsive stimulation) svekker og blokkerer LTP i hippocampus for flere uker, i en studie konkretisert til 40 dager (Chamberlain & Tsai, 1998; Reid & Stewart, 1997). Gjentatt ECS øker LTP på en dramatisk måte hos dyr som overskrider reseptorenes og nevronenes fortsatte LTP-kapasitet (Reid & Steward, 1997). Konsekvensen av ECS-behandling ala det som gis mennesker ved ECT er en utmattet LTP-funksjon i hippocampus, med redusert læring og økt amnesi som resultat (Reid & Steward, 1997; Steward, Jeffery & Reid, 1994; Trepel & Racine, 1999).

I den generelle forskningslitteraturen antas dyreforskningen å tilsi at ECT svekker LTP i frontotemporale nettverk og dermed læring og hukommelse også hos mennesket (Dong et al., 2010; Gregory-Roberts et al., 2010; Meador, 2007). Denne antakelsen styrkes ved at LTP-blokkering normalt kan inntre ved vedvarende høye nivåer av stresshormoner i hjernen, noe som ses ved ECS og ECT (Zis et al., 1996). En intens økning i kortisolnivå over tid er kjent å kunne føre til kognitive vansker, der en komponent virker å være blokkert LTP (Chamberlain & Tsai, 1998).

Dose-respons

Den nevrobiologiske svekkelsen som ECT forårsaker, kan ligge til grunn for både kognitiv svikt etter behandlingen og endringer i pasientens atferd, av fagfeltet betraktet som «terapeutisk respons». Siden 1940-tallet kan det synes som ECT-psykiatrien har forstått terapeutisk respons som atferdsendringer så som bedre søvn og appetitt, redusert agitasjon og økt deltakelse i sykehusets aktiviteter. For eksempel, i en sentral studie om sammenhengen mellom nevral oscillering og klinisk effekt ble kvalifiserende atferdsendringer beskrevet som «being able to sleep without medication, better appetite, and improved capacity to get a long with others and participate in hospital activities» (Fink

& Kahn, 1957). Slike atferdsendringer inngår også som items i depresjonsinstrumenter som Hamilton og Becks depresjonsskalaer, som ofte har vært brukt i ECT-forskningen.

Allerede på 1950-tallet dokumenterte forskningen at atferdsendringer oppfattet som terapeutisk respons, utvikles som følge av svekkelser i frontal- og temporallapp-funksjon etter ECT (Fink, 1960; Fink & Kahn, 1957; Roth, 1951; Roth et al., 1957). Denne forskningen tok utgangspunkt i at ECT deaktiverer EEG ved å indusere langsomme svingningsmønstre i korteks. Atferdsendringer oppfattet som terapeutisk respons, ble funnet å være sterkt positivt knyttet til en spredning av deltabølger i særlig fremre korteks etter ECT (Fink & Kahn, 1957; Heikman et al., 2001; Kolbeinsson & Petursson, 1988; Ottosson, 1962; Roth et al. 1957; Sackeim et al., 1996; Silverskiold et al., 1987; Strömgren & Juul-Jensen, 1975). Jo mer omfattende deltabølger i fremre korteks etter ECT, dess mer fremtredende var de vurderte atferdsendringene («terapeutisk respons»). Hos pasienter der intervensjonen ikke førte til deltabølger i fremre korteks så en heller ikke slike atferdsendringer. Max Fink oppsummerte i 2006 betydningen av disse sammenhengene:

> The presence of EEG slowing in the inter-seizure EEG was considered necessary for behavioral clinical improvement and the absence of such patterns was associated with a poor clinical outcome.

I en oppsummeringsartikkel fra 2010 spesifiserte han (Fink, 2010):

> the greater the slowing of EEG-rhythms, the greater the increase in amplitudes (of the delta waves) and the earlier their appearance, the greater the induced behavioural change. Slowing of EEG rhythms was necessary for clinical improvement in ECT.

De nevropsykologiske funnene indikerer at endringer i atferd som fagmiljøet har oppfattet som terapeutisk respons, er en følge av at ECT svekker funksjonalitet i frontal- og temporallappene. Dette er i tråd med et annet og ofte rapportert funn i forskningslitteraturen, forekomsten av en dose-respons sammenheng mellom mengden strøm som gis ved ECT (eventuelt mengden strømenergi som overstiger grensen for epileptoforme kramper hos den enkelte pasient) og både «terapeutisk respons» og kognitiv svikt. En rekke variasjoner i metoden tilsier økt strømdose, som administrering av flere behandlingsøkter, økt frekvens i behandlingsøktene, bruk av tosidig fremfor ensidig

elektrodeplassering, direkte økning i strømstyrken og variasjoner i stimuleringparametre – som sinusbølger fremfor korte pulser. Økt ECT-dose er generelt knyttet til at flere pasienter oppnår en vurdert terapeutisk respons, så vel som til raskere respons i løpet av en behandlingsserie og til økt kognitiv svikt – særlig retrograd amnesi (Andrade, 2010; Daniel & Crovitz, 1983; Daniel et al., 1985; Framm-Auch, 1982; Gangadhar & Thirthalli, 2010; Horne et al., 1985; Krystal et al., 1992; Prudic et al., 1994; Squire, 1977; Weiner et al., 1986). Økt ECT-dose er også knyttet til økning i deltabølger i korteks, særlig frontalt, som indikert ovenfor (Heikman et al., 2001; Hoy & Fitzgerald, 2010; Luber et al., 2000; Sackeim et al., 1996).

Diskusjon

Påstanden om at ECT er en effektiv behandling for alvorlig depresjon, synes ut fra denne gjennomgangen å ha marginal støtte i den placebo-kontrollerte forskningen. Blant 10 studier som vi identifiserte i forskningslitteraturen og som sammenliknet ECT med simulert ECT, fant fem ingen forskjeller ved behandlingsslutt. Blant de fem studiene som rapporterte om en fordel for ECT ved behandlingsslutt fant to studier en fordel kun for enkelte undergrupper av deltakerne og to studier var preget av metodiske svakheter som diskvalifiserte dem som placebo-kontrollerte. Fire av de 10 studiene presenterte oppfølgingsdata, men ingen rapporterte om en vedvarende positiv effekt etter behandlingsslutt for depresjon. Imidlertid har forfatterne av flere av studiene så vel som forfattere av oversiktsartikler påpekt at det å tro at man mottar ECT kan ha placeboeffekter.

Evidensen som er gjennomgått kan tyde på at ECT fører til atferdsendringer hos en del mottakere, forstått som terapeutisk respons i litteraturen, ved at intervensjonen svekker nevropsykologisk funksjon. En effekt av behandlingen synes å være at nevrale nettverk i frontal og temporallappene blir deaktivert, demonstrert tydeligst ved en decellerering av nevral fyringsaktivitet. Samtidig synes intervensjonen å svekke langtidspotensiering i strukturer som hippokampus, et sentralt biologisk grunnlag for læring og hukommelse. Disse funnene er i tråd med studier som indikerer kognitiv svikt etter behandlingen, særlig i hukommelsesfunksjoner, med retrograd amnesi som den mest veldokumenterte konsekvensen. Slike funn er videre i tråd med at ECT gir en sterk aktivering av HPA-aksen, noe som også er dokumentert å kunne føre til kognitive svekkelser (Beluche et al., 2010). Litteraturen indikerer i tillegg at frontotemporal deaktivering så vel som hukommelsessvikt

og atferdsendringer som økt søvn og appetitt, står i et dose-respons forhold til intensiteten av den elektrokonvulsive behandlingen som gis.

Karakteristiske trekk ved alvorlig depresjon, særlig blant eldre, er kognitiv svikt inkludert hukommelse og frontotemporal dysfunksjon. Depresjon er også dokumentert å være knyttet til tidligere stresseksponering, der en vedvarende høy aktivering av HPA-aksen ofte har vært en komponent (Thomson & Craighead, 2008). Ved alvorlig depresjon kan slike nevropsykologiske endringer representere et grunnlag for bekymring for pasientens prognose og som et insitament til bruken av medisinske og biologiske behandlinger. Litteraturen som vi har gjennomgått, indikerer imidlertid at ECT ikke balanserer og retter opp de nevropsykologiske endringene som ses ved alvorlig depresjon, men snarere fører til en ytterligere forverring.

Konklusjon

Forskningen som vi har gjennomgått, reiser spørsmål om den fortsatte bruken av ECT for dens primære målgruppe, alvorlig depresjon. Placebo-kontrollerte studier indikerer en mangel på støtte til påstanden om at metoden gir tilfriskning fra depresjon. Samtidig synes forskningen å ha demonstrert at ECT medfører nevropsykologiske svekkelser, herunder hukommelsessvikt. Det kan se ut som om virkningen av ECT, herunder atferdsendringer oppfattet som terapeutisk respons av klinikere, kan handle om skadevirkning. Praksisen med elektrokonvulsiv behandling kan stå i direkte motsetning til det første budet i den hippokratiske eden om først og fremst å ikke gjøre skade, primum non nocere.

Referanser

Abrams, R. (1986). Is unilateral electroconvulsive therapy really the treatment of choice in endogenous depression? *Annals of the New York Academy of Sciences, 462*, 50–55.

Abrams, R. (1997). *Electroconvulsive therapy*. Oxford: Oxford University Press.

Andrade, C. (2010). Dose calculation with brief-pulse ECT demystified. *Indian Journal of Psychiatry, 52*, 276–8.

American Psychiatric Association (2001). *The Practice of ECT, A Task Force Report*, 2. utgave, Washington, DC: A.P.A.

Aperia, A., Bergman, H., Engelbrektson, K., Thoren, M. & Wetterberg, L. (1985). Effects of electroconvulsive therapy on neuropsychological function and circulating levels of ACTH,

cortisol, prolactin and TSH in patients with major depressive illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 72*, 536–41.

Austin, M-P., Mitchell, P. & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression. *British Journal of Psychiatry, 178*, 200–6.

Bagchi, B. K., Howell, R. W. & Schmale, H. T. (1945). The electroencephalographic and clinical effects of electrically induced convulsions in the treatment of mental disorders. *American Journal of Psychiatry, 102*, 49–61.

Baudic, S., Tzortzis, C., Barba, G. D. & Traykov, L. (2004). Executive deficits in elderly patients with major unipolar depression. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology, 17*, 195–201.

Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Phepls, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B., et. al. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Archives of General Psychiatry, 46*, 243–50.

Beluche, I., Carriere, I., Ritchie, K., Ancelin, M. L. (2010). A prospective study of diurnal cortisol and cognitive function in community-dwelling elderly people. *Psychological Medicine, 40*, 1039–49.

Bench, C. J., Friston, K. J., Brown, R. G., Frackowiak, R. S. & Dolan, R. J. (1993). Regional cerebral blood flow in depression: The relationship with clinical dimensions. *Psychological Medicine, 23*, 579–590.

Bolwig, T. G. (2011). How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism. *Canadian journal of Psychiatry, 56*, 13–18.

Brandon, S., Cowley, P., McDonald, C., Neville, P., Palmer, R. & Wellstood-Eason, S. (1984). ECT results in depressive illness from the Leicestershire trial. *British Medical Journal 288*, 22–25.

Breggin, P. R. (2007). ECT damages the brain: disturbing news for patients and shock doctors alike. *Ethical Human Psychology and Psychiatry, 9*, 83–6.

Breggin, P. R. (1998). Electroshock: scientific, ethical, and political issues. *International journal of Risk & Safety in Medicine, 11*, 5–40.

Brill, N., Crumpton, E., Eiduson, S., Grayson, H., Hellman, L., & Richards, R. (1959). Relative effectiveness of various components of ECT. *A.M.A. Archives of Neurology and Psychiatry, 81*, 627–635.

Campbell, S., Marriott, M., Nahmias, C. & MacQueen, G. M. (2004). Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry 161*, 598–607.

Carney, S., et al. (The UK ECT Review Group) (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet, 361*, 799–808.

Chamberlain, E. & Tsai, G. E. (1998). A glutamatergic model of ECT-induced memory dysfunction. *Harvard Review of Psychiatry, 5*, 307–17.

Cipriani, A., Girlanda, F. & Barbui, C. (2009). Superiority, equivalence or non-inferiority. *Epidemiologia e Psichiatrica Sociale, 18*, 311–13.

Cooke, S. F. & Bliss, T. V. P. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain, 129*, 1659–73.

Daniel, W. F., Crovitz, H. F. (1983). Acute memory impairment following electroconvulsive therapy. 1. Effects of electrical stimulus waveform and number of treatments. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 67*, 1–7.

Daniel, W. F., Crovitz, H. F., Weiner, R. D., Swartzwelder, H. S. & Kahn, E. M. (1985). ECT-induced amnesia and postictal EEG suppression. *Biological Psychiatry, 20*, 329–52.

Devereaux, P. & Yusuf, S. (2003). The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence-based decision making. *Journal of Internal Medicine, 254*, 105–13.

Dong, J., Min, S., Wei, K., Li, P., Cao, J. & Li, Y. (2010). Effects of electrovonvulsive therapy and propofol on spatial memory and glutamatergic system in hippocampus of depressed rats. *Journal of ECT, 26*, 126–30.

Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology, 11*, 240–9.

Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Todd, R. D., Reich, T., Vannier, M. & Raichle, M. E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature, 386*, 824–827.

Elliott, R., Baker, S. C., Rogers, R. D., O'Leary, D., Paykel, E. S., Frith, C. D., Dolan, R. J. & Sahakian, B.J .(1997). Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: A study using positron emission tomography. *Psychological Medicine, 27*, 931–942.

Enev, M., McNally, K. A., Varghese, G., Zubal, I. G., Ostroff, R. B. & Blumenfeld, H. (2007). Imaging onset and propagation of ECT induced seizures. *Epilepsia, 48*, 238–244.

Fahy, P., Imlah, N. & Harrington, J. (1963). A controlled comparison of ECT, imipramine and thiopentone sleep in depression. *Journal of Neuropsychiatry, 4*, 310–314.

Falconer, D. W., Cleland, J., Fielding, S. & Reid, I.C. (2009). Using the Cambridge neuropsychological test automated battery (CANTAB) to assess the cognitive impact of electroconvulsive therapy on visual and visuospatial memory. *Psychological Medicine, 40*, 1017–25.

Feliu, M., Edwards, C., Sudhakar, S., McDougald, C., Raynor, R. & Johnson, S. (2008). Neuropsycholgical effects and attitudes in patients following ECT. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 4*, 613–617.

Fink, M. (2011). Electroconvulsive therapy resurrected: its successes and promises after 75 years. *Canadian journal of Psychiatry*, 56, 3–4.

Fink, M. (2010). Remembering the lost neuroscience of pharmaco-EEG. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 121*, 161–73.

Fink, M. *(1979). Convulsive therapy: theory and practice. NY: Raven Press*.

Fink, M. (1960). Effect of anticholinergic compounds on post convulsive electroencephalogram and behaviour of psychiatric patients. *EEG Clinical Neurophysiology, 12*, 359–69.

Fink, M. (2006). Interseizure EEG slowing after ECT is not NCSE. *Pharmacopsychiatry*, *39*, 119.

Fink, M. & Kahn, R. L. (1957). Relation of electroencephalographic delta activity to behavioral response in electroshock: quantitative serial studies. *Archives of Neurology & Psychiatry, 78*, 516–25.

Fluitman, S. B., Heijnen, C. J., Denys, D. A., Nolen, W. A., Balk, F. J. & Westenberg, H. G. (2011). Electroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine effects in patients with major depressive disorder. Journal of Affective Disorders, doi:10.1016/j.jad.2010.11.035.

Food and Drug Administration (2011). *Meeting to discuss the classification of electroconvulsive therapy devices (ECT). Executive summary*. http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMateria...

Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C. & Fawcett, J. (2010). Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *Journal of the American Medical Association, 303*, 47–53.

Fox, K. (2002). Anatomical pathways and molecular mechanisms for plasticity in the barrel cortex. *Neuroscience, 111*, 799–814.

Framm-Auch, D. (1982). Comparison of unilateral and bilateral ECT: evidence for selective memory impairment. *British Journal of Psychiatry, 141*, 608–13.

Frank, L. (1990). Electroshock: Death, brain damage, memory loss, and brain washing. *Journal of Mind and Behavior, 11*, 489–512.

Freeman, C., Basson, J. & Crighton, A. (1978). Double-blind controlled trial of electroconvulsive therapy (E.C.T.) and simulated E.C.T. in depressive illness. *Lancet*, 738–740.

Freeman, C. & Kendell, R. (1980). ECT: I. Patients' experiences and attitudes. *British Journal of Psychiatry, 137*, 8–16.

Friedberg, J. (1976). *Shock Treatment is Not Good for your Brain*. San Francisco: Glide.

Friedberg, J. (1977). Shock treatment, brain damage, and memory loss: A neurological perspective. *American Journal of Psychiatry, 134*, 1010–4.

Gangadhar, B. N. & Thirthalli, J. (2010). Frequency of electroconvulsive therapy sessions in a course. *Journal of ECT, 26*, 181–5.

Glen, T. & Scott, A. I. (1999). Rates of electroconvulsive therapy use in Edinburgh (1992–1997). *Journal of Affective Disorders, 54*, 81–5.

Gold, P.V., Drewets, W.C. & Charney, D.S. (2002). New insights into the role of cortisol and the glucocorticoid receptor in severe depression. *Biological Psychiatry, 52*, 381–5.

Goldman, H., Gomer, F. & Templer, D. (1972). Long-term effects of ECT upon memory and perceptual motor performance. *Journal of Clinical Psychology, 28*, 32–34.

Goodman, W. K. (2011). Electroconvulsive therapy in the spotlight. *The New England journal of Medicine, 364*, 1785–7.

Goodwin, G. M. (1997). Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *Journal of Psychopharmacology, 11*, 115–122.

Greenhalgh, J., Knight, C., Hind, D., Beverley, C. & Walters, S. (2005). Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: Systematic reviews and economic modelling studies. *Health Technology Assessment*, *9*, 1–170.

Gregory, S., Shawcross, C. & Gill, D. (1985). The Nottingham ECT study. *British Journal of Psychiatry, 146*, 520–524.

Gregory-Roberts, E. M., Naismith, S.L., Cullen, H. M. & Hickie, I. B. (2010). Electroconvulsive therapy-induced persistent retrograde amnesia: could it be minimized with ketamine or other pharmacological approaches? *Journal of Affective Disorders, 1–2*, 39–45.

Halliday, A., Davidson, K., Browne, M. & Kreeger, L. (1968). A comparison of the effects on depression and memory of bilateral ECT and unilateral ECT to the dominant and non-dominant hemispheres. *British Journal of Psychiatry, 114*, 997–1012.

Harris, J. & Robin, A. (1960). A controlled trial of phenelzine in depressive reactions. *Journal of Mental Science, 106*, 1432–1437.

Harris, J. C., DeAngelis, C. D. (2008). The power of hope. *Journal of the American Medical Association, 300*, 2919–20.

Harvey, P. D., Reichenberg, A. & Bowie, C. R. (2006). Cognition and aging in psychopathology: focus on schizophrenia and depression. *Annual Reviews in Clinical Psychology, 2*, 389–409.

Hausner, L., Damian, M., Sartorius, A. & Frølich, L. (2011). Efficacy and cognitive side effects of electroconvulsive therapy (ECT) in depressed elderly inpatients with coexisting mild cognitive impairment or dementia. *Journal of Clinical Psychiatry, 72*, 91–7.

Heikman, P., Salmelin, R., Makela, J. P., Hari, R., Katila, H. & Kuoppasalmi, K. (2001). Relation between frontal 3–7 Hz MEG activity and the efficacy of ECT in major depression. *Journal of ECT, 17*, 136–40.

Heninger, G.H., Delgado, P.L., Charney, D.S. (1996). The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry, 29*, 2–11.

Henry, M. E., Schmidt,M. E., Matochik, J. A., Stoddard, E. P. & Potter,W. Z. (2001). The effects of ECT on brain glucose: a pilot FDG PET study. *Journal of ECT, 17*, 33–40.

Horne, R. L., Pettinati, H. M., Sugerman, A. A. & Varga, E. (1985). Comparison of bilateral to unilateral electroconvulsive therapy in a randomized study with EEG monitoring. *Archives of General Psychiatry, 42*, 1087–92.

Hoy, K. E. & Fitzgerald, P. B. (2010). Brain stimulation in psychiatry and its effects on cognition. *Nature Reviews Neurology, 6*, 267–75.

Ingram, A., Saling, M. M. & Schweitzer I (2008). Cognitive side effects of brief pulse electroconvulsive therapy: a review. *Journal of ECT*, 24, 3–9.

Janicak, P., Davis, J., Gibbons, R., Eriksen, S., Chang, S. & Gallagher, P. (1985). Efficacy of ECT: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry, 142*, 297–302.

Janis, I. (1950). Psychological effects of ECT. *Journal of Nervous and Mental Disease, 111*, 359–397.

Ji, R. R., Kohno, T., Moore, K. A. & Woolf, C. J. (2002). Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in Neuroscience, 26*, 696–705.

Johnstone, E., Deakin, J., Lawler, P., Frith, C., Stevens, M., McPherson, K. & Crow, T. (1980). The Northwick Park ECT trial. *Lancet ii*, 1317–1320.

Karagulla, S. (1950). Evaluation of ECT as compared with conservative methods of treatment in depressive states. *Journal of Mental Science, 96*, 1060–1091.

Kellner, C. H. (2007). Electroconvulsive therapy in a perfect world. *Journal of ECT, 23*, 63–4.

Kendell, R. (1981). The present state of ECT. *British Journal of Psychiatry* 139, 265–293.

Kennard, M. A. & Willner, M. D. (1948). Significance of changes in electroencephalogram which result from shock therapy. *American Journal of Psychiatry, 105*, 40–45.

Kho, K., van Vreewijk, M., Simpson, S. & Zwinderman, A. (2003). A meta-analysis of electroconvulsive therapy in depression. *Journal of ECT, 19*, 139–147.

Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J. & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *Public Library of Sciences (PLoS) Medicine, 5*, e45 (260–8).

Kolbeinsson, H. & Petursson, H. (1988). Electroencephalographic correlates of electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 78*, 162–8.

Krystal, A. D., Weiner, R. D., Coffey, C. E., Smith, P., Arias, R. & Moffett, E. (1992). EEG evidence of more «intense» seizure activity with bilateral ECT. *Biological Psychiatry, 31*, 617–21.

Lambourn, J. & Gill, D. (1978). A controlled comparison of simulated and real ECT. *British Journal of Psychiatry, 133*, 514–519.

Landrø, N. I., Stiles, T. C. & Sletvold, H. (2001). Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology, 14*, 233–40.

Levy, N. A., Serota, H. M. & Grinker, R. R. (1942). Disturbances in brain function following convulsive shock therapy. *Archives of Neurology & Psychiatry, 47*, 1009–27.

Lisanby, S. H., Maddox, J. H., Prudic, J., Devanand, D. P. & Sackeim, H. A. (2000). The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events. *Archives of General Psychiatry, 57*, 581–90.

Luber, B., Nobler, M. S., Moeller, J. R., Katzman, G. P., Prudic, J., Devanand, D. P. et al. (2000). Quantitative EEG during seizures induced by electroconvulsive therapy: relations to treatment modality and clinical features.II. Topographic analyses. *Journal of ECT, 16*, 229–43.

Mayberg, H. S., Lewis, P. J., Regenold, W. & Wagner, H.M. (1994). Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *Journal of Nuclear Medicine, 35*, 929–934.

McClintock, S. M., Husain, M. M., Greer, T. L. & Munro Cullum, C. (2010). Association between depression severity and neurocognitive functions in major depressive disorder: A review and synthesis. *Neuropsychology, 24*, 9–34.

McCormick, L. M., brumm, M. C., Benede, A. K., Lewis, J. L. (2009). Relative ineffectiveness of ultrabrief right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy in depression. *Journal of ECT, 25*, 238–42.

McNally, K. A. & Blumenfeld, H., (2004). Focal network involvement in generalized seizures: new insights from electroconvulsive therapy. *Epilepsy & Behavior, 5*, 3–12.

Meador, K. J. (2007). The basic science of memory as it applies to epilepsy. *Epilepsia, S9*, 23–5.

Moksnes, K. M. (2011). Tilbakefall etter elektrokonvulsiv terapi. *Tidsskrift for Den Norske Legeforening, 131*, 1991–3.

Moksnes, K. M., Vatnaland, T., Eri, B. & Torvik, N. H. (2006): Elektrokonvulsiv terapi i Ullevålsektor i Oslo 1988–2002. *Tidsskrift for Norsk Lægeforening, 126*,: 13–14: 34–37.

Moncrieff, J. (2008). The creation of the concept of an antidepressant: an historical analysis. *Social Sciences & Medicine, 66*, 2346–55.

Moncrieff, J. (2007). Are antidepressants as effective as claimed? No, they are not effective at all. *Canadian Journal of Psychiatry, 52*, 96–7.

Moscovich, A. & Katzenelbogen, S. (1948). Electroshock therapy, clinical and electroencephalographic studies. *Journal of Nervous and Mental Disease, 107*, 517–30.

Moser, E. I., Krobert, K. A., Moser, M-B. & Morris, R. G. M. (1998). Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation. *Science, 281*, 2038–42.

Nestler, E. J. & Carlezon, W. A. (2005). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological Psychiatry, 59*, 1151–9.

Neumeister, A., Wood, S., Bonne, O., Nugent, A. C., Luckenbaugh, D. A., Young, T. et al. (2005). Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological Psychiatry, 57*, 935–7

New Zealands Helsedepartement (2004). Use of ECT in New Zealand: A Review of Efficacy, Safety and Regulatory Controls. Wellington, New Zealand, 2004.

Neyland, T., Canick, J., Hall, S., Reus, V., Sapolsky, R. & Wolkowitz, O. (2001). Cortisol levels predict cognitive impairment induced by ECT. *Biological Psychiatry, 50*, 331–6.

Ng, C., Schweitzer, I., Alexopoulos, P., Celi, E., Wong, L., Tuckwell, V., Sergejew, A. & Tiller, J. (2000). Efficacy and cognitive effects of right unilateral electroconvulsive therapy. *Journal of ECT, 16*, 370–9.

Nobler, M. S., Oquendo, M. A., Kegeles, L. S., Malone, K. M,. Campbell, C., Sackeim, H. A. & Mann, J. J. (2001). Decreased regional brain metabolism after ECT. *American Journal of Psychiatry, 158*, 305–308.

O'Leary, D., & Lee, A. (1996). Seven year prognosis in depression--Mortality and readmission rates in the Nottingham ECT cohort. *British Journal of Psychiatry, 169*, 423–429.

Ottosson, J. O. (1962). Seizure characteristics and therapeutic efficiency in electroconvulsive therapy: an analysis of the antidepressive efficiency of grand mal and lidocaine-modified seizures. *Journal of Nervous and Mental Disease, 135*, 239–51.

Pacella, B. L., Barrera, E. S. & Kalinowski, L. (1942). Variations in the electroencephalogram associated with electric shock therapy in patients with mental disorders. *Archives of Neurology & Psychiatry, 47*, 367–84.

Pagnin, D., de Queiroz, V., Pini, S. & Cassano, G. (2004). Efficacy of ECT in depression: A meta-analytic review. *Journal of ECT, 20*, 13–20.

Porter, R., Heenan, H. & Reeves, J. (2008). Early effects of ECT on cognitive function. *Journal of ECT, 24*, 35–39.

Porter, R. J., Gallagher, P., Thompson, J. M. & Young, A. H. (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depression. *British Journal of Psychiatry, 182*, 214–20.

Proctor, L. D. & Goodwin, J. E. (1945). Clinical and electrophysiological observations following electroshock. *American Journal of Psychiatry, 101*, 797–800.

Prudic, J., Sackeim, H. A., Devanand, D. P.,Krueger, R. B. & Settembrino, J. M. (1994). Acute cognitive effects of subconvulsive electrical stimulation. *Convulsive Therapy, 10*, 4–24.

Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M. et al. (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine, 27*, 1277–85.

Read, J. (2004). Electroconvulsive therapy. In *Models of Madness: Psychological, Social and Biological Approaches to Schizophrenia* (ed. J. Read, L. Mosher and R. Bentall), 85–99. Routledge: London.

Read, J. & Bentall, R. (2010). The effectiveness of electroconvulsive therapy: a literature review. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale. 19*, 333–47.

Reid, I. C. & Stewart, C.A. (1997). Seizures, memory and synaptic plasticity. *Seizure, 6*, 351–9.

Robertson, H. & Pryor, R. (2006). Memory and cognitive effects of ECT: informing and assessing patients. *Advances in Psychiatric Treatment, 12*, 228–38.

Rosen, I., Silverskiold, P. (1987). Quantification of EEG changes following electroconvulsive therapy in depression. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences, 236*, 209–13.

Roth, M. (1951). Changes in the EEG under barbiturate anesthesia produced by electro-convulsive treatment and their significance for the theory of ECT action. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 3*, 261–80.

Roth, M. (1952). A theory of ECT action and its bearing on the biological significance of epilepsy. *Journal of Mental Science, 98*, 44–59.

Roth, M., Kay, D. W. K., Shaw, J. & Green, J. (1957). Prognosis and pentothal induced electroencephalographic changes in electro-convulsive treatment: an approach to the problem of regulation of convulsive therapy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 9*, 225–37.

Sackeim, H. A., Luber, B., Katzman, G. P., Moeller, J. R., Prudic, J. Devanand, D. P. & Nobler, M. S. (1996). The effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalogram: relationship to clinical outcome. *Archives of General Psychiatry, 53*, 814–24.

Sackeim, H. A., Luber, B., Moeller, J. R., Prudic, J., Devanand, D. P. & Nobler, M. S. (2000). Electrophysiological correlates of the adverse cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Journal of ECT, 16*, 110–20.

Sackeim, H., Prudic, J., Fuller, R., Keilp, J., Lavori, P. & Olfson, M. (2007). The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropyschophamacology, 32*, 244–254.

Savithasri, V. E. & McLoughlin, D.M. (2003). Electroconvulsive therapy – state of the art. *British Journal of Psychiatry, 182*, 8–9.

Scherer, I. (1951). Prognoses and psychological scores in ECT, psychosurgery and spontaneous remission. *American Journal of Psychiatry, 107*, 926–931.

Schmidt, E. Z., Reininghaus, B., Enzinge, C., Ebner, C., Hofmann, P. & Kapfhammer, H. P. (2008). Changes in brain metabolism after ECT–Positron emission tomography in the assessment of changes in glucose metabolism subsequent to electroconvulsive therapy-Lessons, limitations and future applications. *Journal of Affective Disorders, 106*, 203–208.

Schweder, L. J., Wahlund, B., Bergsholm, P., Linaker, O. M. (2011). Questionnaire study about the practice of electroconvulsive therapy in Norway. Journal of ECT. doi: 10.1097/YCT.0b013e31821ff3bd.

Sienaert, P. (2011). What we have learned about electroconvulsive therapy and its relevance for the practising psychiatrist. *Canadian journal of Psychiatry, 56*, 5–12.

Silverskiold, P., Rosen, I., Risberg, J., Gustafson, L. (1987). Changes in psychiatric symptoms related to EEG and cerebral blood flow following electroconvulsive therapy in depression. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences, 236*, 195–201.

Sperling, P. (2000). ECT damage is easy to find if you look for it. *Nature, 403*, 242.

Squire, L. (1977). ECT and memory loss. *American Journal of Psychiatry, 134*, 997–1001.

Squire, L., Slater, P. & Miller, P. (1981). Retrograde amnesia and bilateral electroconvulsive therapy: Long-term follow-up. *Archives of General Psychiatry, 38*, 89–95.

Squire, L. & Slater, P. (1983). ECT and complaints of memory dysfunction. *British Journal of Psychiatry, 142*, 1–8.

Statistical Bulletin (2003). Electro convulsive therapy: survey covering the period from January 2002 to March 2002, England. London: det engelske Helsedepartementet, http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4023559.pdf

Steriade, M., Gloor, P. L., Lopes da Silva, F. H. & Mesulam, M-M. (1990). Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology, 76*, 481–508.

Steward, C., Jeffery, K. & Reid, I. (1994). LTP-like synaptic efficacy changes following electroconvulsive stimulation. *Neuroreport, 5*, 1041–4.

Strömgren, L. S. & Juul-Jensen, P. (1975). EEG in unilateral and bilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 51*, 340–60.

Sweeney, J. A., Kmiec, J. A. & Kupfer, D. J. (2000). Neuropsychological impairment in bipolar and unipolar mood disorder on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological Psychiatry, 48*, 674–84.

The Northwick Park ECT Trial (1984). Predictors of response to real and simulated ECT. *British Journal of Psychiatry, 144*, 227–237.

Thomson, F., Craighead, M. (2008). Innovative approaches for the treatment of depression: targeting the HPA-axis. *Neurochemical Research, 33*, 691–707.

Tremblay, L. K., Naranjo, C. A. Graham, S. J., Hermann, N., Mayberg, H. S., Hevenor, S. et al (2005). Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe. *Archives of General Psychiatry, 62*, 1228–36.

Trepel, C. & Racine, R. J. (1999). Blockade and disruption of neocortical long-term potentiation following electroconvulsive shock in the adult, freely moving rat. *Cerebral Cortex, 9*, 300–305.

Ulett, G., Smith, K. & Gleser, G. (1956). Evaluation of convulsive and subconvulsive shock therapies utilizing a control group. *American Journal of Psychiatry, 112*, 795–802.

van der Wurff, F., Stek, M., Hooogendijk, W. & Beekman, A. (2003). The efficacy and safety of ECT in depressed older adults: a literature review. *International journal of Geriatric Psychiatry, 18*, 894–904.

Videbech, P. & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry, 161*, 1957–1966.

Volkow, N. D., Bellar, S., Mullani, N., Jould, L. & Dewey, S. (1988). Effects of electroconvulsive therapy on brain glucose metabolism: a preliminary study. *Convulsive Therapy, 4*, 199–205.

Wang, C. E., Halvorsen, M., Sundet, K., Steffensen, A. L., Holte, A. & Waterloo, K. (2006). Verbal memory performance of mildly to moderately depressed outpatient younger adults. *Journal of Affective Disorders, 92*, 283–6.

Warner, R. A. (2006). Shock treatment: efficacy, memory loss, and brain damage – psychiatry's don't look, don't tell policy. http://www.ect.org/wp-content/uploads/2006/09/shock-treatment.pdf.

Weiner, R. D. (2000). Retrograde amnesia with electroconvulsive therapy: characteristics and implications. *Archives of General Psychiatry, 57*, 591–2.

Weiner, R. D. (1980). The persistence of electroconvulsive therapy-induced changes in the electroencephalogram. *Journal of Nervous and Mental Disease, 168*, 224–8.

Weiner, R. D., Rogers, H. J., Davidson, J. R. T. & Miller, R. D. (1982). Evluation of the central nervous system risks of ECT. *Psychopharmacology Bulletin, 18*, 28–31.

Weiner, R. D., Rogers, H. J., Davidson, J. R. T. & Squire, L. R. (1986). Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Annals of New York Academy of Sciences*, *462*, 315–25.

Weingartner, H., Cohen, R. M, Murphy, D. L., Martello, J. & Gerdt, C. (1981). Cognitive processes in depression. *Archives of General Psychiatry, 38*, 42–47.

Weitz, D. (1997). Electroshocking elderly people: Another psychiatric abuse. *Changes: An International Journal of Psychology and Psychotherapy, 15*, 118–123.

West, E. D. (1981). Electric convulsion therapy in depression: A double-blind controlled trial. *British Medical Journal, 282*, 355–357.

West, C. H. & Weiss, J. M. (2011). Effects of chronic antidepressant drug administration and electroconvulsive shock on activity of dopaminergic neurons in the ventral striatum. *International journal of Neuropsychopharmacology, 14*, 201–10.

Wilkins, V. M., Kiosses, D. & Ravdin, L. D. (2010). Late-life depression with comorbid cognitive impairment and disability: nonpharmacological interventions. *Clinical Interventions in Aging, 5*, 323–31.

Zis, A.P., Yatham, L.N., Lam, R.W., Clark, C.M., Srisurapanont, M. & McGarvey, K. (1996). Effects of stimulus intensity on prolactin and cortisol release indued by unilateral electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology, 15*, 263–70.

Publisert: 04.12.2011, Tidsskrift for Norsk psykologforening.