

Behandling av unipolar depresjon med Elektrokonvulsiv terapi

– En systematisk litteraturgjennomgang av studier på Elektrokonvulsiv terapi og dens innvirkning på anterograd hukommelse hos pasienter med unipolar depresjon.

Alexandra Sundt



Masterprogram i psykologi

**Studieretning: Psykologisk vitenskap ved
UNIVERSITETET I BERGEN
DET PSYKOLOGISKE FAKULTET**

VÅR 2016

Lin Sørensen, Institutt for Biologisk og medisinsk psykologi.
Åsa Hammar, Institutt for Biologisk og medisinsk psykologi.

Abstract

The aim of the present study is to map anterograde memorydysfunction among patients with unipolar depression following terminated treatment using electroconvulsive therapy (ECT). ECT represents one of the most important medical methods to treat depression worldwide. Thus, mapping potential sideeffects using ECT; contextualized also within a psychologically oriented framework is an essential contribution. This study presents a systematic literature review composed by published research papers which targets ECT, unipolar depression and anterograde memory. This methodological approach resulted in overall 4 studies which are included in this study, carefully selected using the inclusion criterions appropriate for further analysis.

It was predicted that the studies would show that anterograde amnesia could appear as a result of treatment, but of a transient character. It is hypothesized that treatment would cause neuroplastic improvement, which can be observed by improvement in memory performances. Results in this study show differences in some of the tested variables concerning learning and consolidation-capacity, which might indicate inconsistent findings among previous research. Main trait between all 4 studies show that no data which confirms lasting anterograde memory disorders are found as result of ECT treatment, although some studies suggests a possibility for temporary memory dysfunction. 3 studies validates current studys hypothesis regarding neuroplastic improvement. Current study concludes that improvement of performances realated to anterograde memory could be caused by ECT, independent on how this is attributed to symptom remission or treatment method itself.

Key words: Electroconvulsive therapy, ECT, depression, unipolar depression, cognition, memory.

Sammendrag

Studiens siktemål er å kartlegge anterograd hukommelsesforstyrrelser hos pasienter med unipolar depresjon etter endt behandling med elektrokonvulsiv terapi (ECT). ECT er en av de viktigste medisinske behandlingsmetodene for depresjon verden over og det er derfor vesentlig å kartlegge mulige bivirkninger, også innenfor et psykologifaglig teoretisk rammeverk.

Denne studien disponerer en systematisk litteraturgjennomgang av publiserte forskningsartikler som omhandler ECT, unipolar depresjon og anterograd hukommelse. Denne metodologiske tilnærmingen resulterte i i alt 4 studier som passet inklusjonskriteriene for videre analyse.

Det ble predikert at studiene ville vise at anterograd hukommelsesforstyrrelser kunne forekomme som et resultat av behandlingen, men at dette ville være av forbigående karakter. Det hypotiseres også at behandlingen vil kunne gi nevroplastisk fremgang, som vil kunne observeres gjennom en forbedring av hukommelsesprestasjoner. Resultatene fra studiene viser ulikheter i noen av de testede variablene for innlærings- og konsolideringskapasitet, noe som kan tyde på inkonsistente funn mellom studiene. Hovedtrekket ved alle de 4 studiene er at det ikke fremsettes data som kan bekrefte vedvarende anterograd hukommelsessvikt som følge av behandling med ECT, selv om studiene i noen tilfeller anslår en mulighet for en midlertidig forstyrrelse. 3 av studiene gir støtte til hypotesen om nevroplastisk fremgang. Denne undersøkelsen konkluderer derfor med at forbedringen av hukommelsesprestasjoner gjenspeiler at det ikke foreligger anterograd amnesi som følge av ECT, uavhengig av hvorvidt denne fremgangen kan attribueres til symptomlette eller behandlingsmetoden.

Nøkkelord: *Elektrokonvulsiv terapi, ECT, depresjon, unipolar depresjon, kognisjon, hukommelse.*

Forord

Bakgrunnen for den valgte tematikken baserer seg på min erfaring med pasienter som har mottatt og mottar elektrokonvulsiv terapi (ECT) som del av sitt behandlingsforløp.

Gjennom jobben som terapeut på DPS Strømme i Kristiansand møter jeg daglig pasienter, innlagt på frivillig døgnpost, med varierte diagnoser, mange av dem lider av ulike typer depresjoner. For store deler av denne pasientgruppen har og er behandlingsmetoden ECT avgjørende for deres sykdomslindring og symptomlette – noe både fagpersonalet og pasientene selv bemerker.

Det var først da jeg møtte en ung kvinne i tyveårene som mottok ECT at min oppmerksomhet ble rettet mot bivirkninger av behandlingen.

Pasienten beskrev forvirring og kognitive utfordringer i forhold til hukommelsen like i etterkant av hver prosedyregjennomføring.

Pasienten fortalte også at hun et par år tidligere hadde mottatt ECT, men at hun denne gangen ikke hadde opplevd tilsvarende positiv effekt på sine depresjonssymptomer. Pasienten beskrev at hun den gang hadde vært svært sedert av medikamentell behandling i perioden rett før ECT behandlingen, og attribuerte dette som nærliggende årsak til manglende behandlingseffekt. Pasienten var på dette tidspunktet heller ikke i stand til å registrere mulige endringer i sine hukommelsesferdigheter.

Hennes, og andres historie, har gjort meg svært nysgjerrig på ECT som behandlingsform. Denne interessen angår spesielt fascinasjon for behandlingens virkningsmekanismer og terapeutiske effekt. Samtidig er det vesentlig å ta i betraktning eventuelle negative bivirkninger av enhver behandlingsform man presenterer for en pasientgruppe. I forhold til ECT er hukommelsesforstyrrelser den mest alvorlige og mest vanlige bivirkningen behandlingen gir.

Den unge kvinnens inngående beskrivelser av både de positive og negative aspektene ved behandlingsformen har vekket en genuin og sterk interesse for å tilegne meg mer kunnskap omkring begge aspektene. Samtidig har jeg opparbeidet en nysgjerrighet for de nevrologiske prosessene som ligger til grunn, og anser at disse har en avgjørende innvirkning både for effekten og bivirkningene behandlingsformen kan gi.

Det må ikke glemmes at nøyaktig visshet om hva som er virkningsmekanismene og de nevralt responskorrelatene foreløpig ikke foreligger, i så henseende kan det derfor sies at det også er vanskelig å utelukkende betrakte hukommelsesforandringene som negative

bivirkninger. Dette da disse potensielt kan være uttrykk for viktige dekonstruksjoner og rekonstruksjoner av sammenkoblinger som har vært eller vil være relevante for symptomene eller symptomlette ved unipolar depresjon. Disse faktorene har gjort oppgaven svært spennende og utfordrende å arbeide med.

Jeg ønsker å takke mine veiledere, Lin Sørensen og Åsa Hammar, for tilgjengelighet og utholdenhet i dette arbeidet. Spesielt takk til Lin, min sta og støttende veileder, som har vært oppegående selv når jeg har vært nedadgående, og som har turt å være ærlig til enhver tid. Alltid tilgjengelig, kristisk og inspirerende.

Ansatte i administrasjonen ved psykologisk fakultet ved UIB fortjener en applaus, spesielt Toril Salen og Vanja Haugland, for personlig og profesjonell tilstedeværelse gjennom disse årene.

Arbeidskollegaer og pasienter ved DPS Strømme i Kristiansand har beriket mitt liv med mange magiske øyeblikk og jeg er takknemlig for alt jeg har lært av dere.

Mine medstudenter har gitt meg givende bekjentskap og økt lyst til å hele tiden strekke meg enda lengre enn jeg trodde var mulig, et verdifullt bidrag i studiehverdagen.

Dyp takknemlighet også til mine foreldre, Hans og Rita, som har sørget for at mitt liv har bestått av elementer fra hele opplevelsbarometeret. Dette har gitt meg mange gleder og utfordringer som nok har bidratt til denne oppgaven på utallige plan.

Jeg takker også alle mine gode, nære venner som har vist tålmodighet og uvuderlig støtte i de mest kritiske faser av denne oppgaveprosessen, spesielt Sara Røe, Lene Lauvdal, Berit Iversen og Berit Torsdatter Nygaard.

Petter Andre Pilgaard fortjener også et kjærlig takk, hadde det ikke vært for den ferieturen i 2010 ville jeg ikke skjønt at det er psykologien som er mitt virkelige kall - det har skapt meg.

Takk Gud for alle dere viktige bidragsyttere, dere har betydd mye ikke bare for denne oppgaven, men dere har også gjort viktige inntrykk i livet mitt.

Tusen takk!

Innholdsfortegnelse

INNLEDNING.....	7
Bakgrunn.....	7
Stemningslidelser.....	8
Depresjon.....	9
<i>Diagnostiske Kriterier.....</i>	9
<i>Differensial diagnoser.....</i>	10
<i>Komorbiditet ved MDD.....</i>	11
<i>Biologiske faktorer ved depresjon.....</i>	11
Kognitive dysfunksjoner.....	12
Hukommelse.....	14
<i>Eksplisitt hukommelse og amnesi.....</i>	16
<i>Implisitt hukommelse og amnesi.....</i>	17
<i>Nevropsykologisk testing av hukommelse.....</i>	18
<i>Nevropsykologisk tolkning av hukommelsestester.....</i>	18
<i>Hukommelse og LTP.....</i>	19
Behandling av depresjon.....	20
<i>ECT.....</i>	22
<i>Historie.....</i>	23
<i>Prosedyre.....</i>	24
<i>Behandlingseffekt.....</i>	25
<i>Indikasjoner for ECT.....</i>	26
<i>Kontraindikasjoner for ECT.....</i>	26
ECT og Hukommelse.....	27
<i>Influerende faktorer ved ECT og hukommelsesfunksjon.....</i>	28
<i>Metodologiske svakheter ved studier av ECT og hukommelse.....</i>	29
<i>Nevrobiologiske korrelater ved ECT og hukommelsesdysfunksjon.....</i>	30
<i>ECT og LTP.....</i>	30
HYPOTESER.....	31
METODE.....	31
Søkestrategi.....	31

<i>Psycinfo</i>	32
<i>Pubmed</i>	33
Inklusjon og Eksklusjonskriterier.....	33
Redegjørelse for kriterier.....	36
<i>Redegjørelse for eksklusjon</i>	36
<i>Redegjørelse for inklusjon</i>	38
RESULTATER.....	39
Maric et al. 2010.....	39
Falconer et al. 2016.....	39
Meeter et al. 2011.....	41
Calev et al. 1991.....	41
Oppsummering.....	46
DISKUSJON.....	47
SRM - Falconer et al (2010) Vs. Maric et al (2016).....	47
Prestasjonsøkning.....	49
CANTAB.....	51
Motivasjon og oppmerksomhet.....	52
Cost & Benefit ved hukommelsesdysfunksjoner etter ECT.....	53
Elektrodeplassing.....	55
Begrensninger.....	55
Konklusjon.....	56
REFERANSER.....	57
SLUTTORD.....	58

BAKGRUNN

I denne oppgaven vil en systematisk gjennomgang gjøres av studier på effekt av ECT på hukommelsesfunksjoner. Kognitive- og hukommelsesfunksjoner ved unipolar depresjon vil derfor vektlegges, med en kort gjennomgang av andre faktorer enn ECT som kan påvirke anterograd hukommelsesfunksjoner hos disse pasientene. Med anterograd hukommelse menes evnen til å lagre ny informasjon i langtidsmindet.

Vår identitet og individualitet avhenger i stor grad av vår innlæring og hukommelse, det betyr at vi er svært avhengige av vår evne til å prosessere og tilegne oss ny informasjon, samt lagre og gjenkalle denne informasjonen. Forhold som kan hemme hukommelsen er spesielt truende, da det kan forhindre et normalt liv og skape distanse til egen identitet (Breedlove, Rosenzweig & Watson, 2007 s. 513). Det påvirker vår funksjon til å kunne ta en utdanning, til å kunne fungere som forventet i arbeidslivet, samt ivareta familiære forpliktelser.

Depresjon er ansett som en av mange lidelser som kan forårsake svikt i hukommelsesapparatet, og i de kognitive prosessene generelt. Dette kan bli en stor belastning for personen som opplever depresjonen, samt menneskene rundt som blir berørt av den deprimertes manglende evne til å prestere på samme nivå som tidligere. Det er samtidig hevdet at en av de viktigste metodene for behandling av depresjon, Elektrokonvulsiv terapi, også kan forårsake hukommelsesproblemer hos pasientene som mottar denne type behandling.

Dette betyr at pasienter med alvorlige depresjoner, som derav allerede befinner seg i en svært sårbar posisjon hva angår hukommelsesutfordringer, potensielt kan oppleve en forverring av sin tilstand som et utslag av selve behandlingsforløpet, noe som vil gi anledning til å kunne forverre pasientens livskvalitet. Livskvaliteten kan i stor grad forringes, ikke bare på bakgrunn av utfordringer med hukommelsen, men den fortvilelsen over at ECT, som er et sisteledds behandlingsalternativ, ikke har ført til et adekvat bedringsutfall.

Det kan være vanskelig å skille mellom hvilke hukommelsesutfordringer som er forårsaket av depresjonen og hvilke som er forårsaket av ECT. Dette er fordi man ikke utelukkende kan anse bedring av hukommelsesprestasjoner som et tegn på symptomlette, samtidig som en forverring av hukommelsesprestasjoner ikke nødvendigvis vil være en bivirkning knyttet til ECT behandlingen. Det kan være andre faktorer som gir pasienter en opplevelse av å ikke huske, som vansker med konsentrasjon og oppmerksomhet hvor den primære vansken ikke er å huske, men å få med seg informasjonen i utgangspunktet. Det er

også mulig at positive, biologiske virkningsmekanismer kan kortsiktig gi en opplevelse av at hukommelsen fungerer svakere enn til vanlig.

I denne studien er det et mål å gi en oversikt over de viktigste funn for hvordan ECT påvirker hukommelsen hos pasienter med unipolar depresjon. Det vil legges vekt på å studere forholdet mellom hukommelsesutfordringer og depressive symptomer, andre kognitive funksjon som oppmerksomhet, medikamentell behandling og ECT-behandling. Dette vil gjøres ved å peke på positive virkningsmekanismer, samt de mulige bivirkninger ved ECT som kan modulere hukommelsesprestasjonene hos pasientgruppen.

Oltedal, Kessler, Ersland, Gruner, Andreassen, Haavik, Hoff, Hammar, Dale, Hugdahl & Ødegaard (2015) påpeker hvor viktig det er med nyvunnet kunnskap, gjennom vitenskapelige undersøkelser, for å bidra til å viske ut stigma, bedre pasientinformasjon, og legge til rette for at klinikere kan optimalisere disponeringen av ECT som behandlingsmetode. En økt forståelse for virkningsmekanismene ved ECT vil også kunne bedre pasientenes forståelse av de opplevde bivirkningene (Oltedal et.al. 2015).

STEMNINGSLIDELSER

Forstyrrelser i humør er et uunngåelig faktum for alle mennesker, og de fleste vil gjennom et livsløp oppleve perioder av tristhet som vil kunne ha karakteristikk liknende en depresjon. Det er derfor viktig å skille mellom normal variasjon i stemningsleie og en abnormal forstyrrelse av affektive tilstander. For noen individer vil denne tristheten manifestere seg som noe mer enn en forbigående fase, og vil kunne oppstå gjentakende med syklisk regularitet. Denne tilstanden er mest vanlig hos de over 40 år, og rammer flest kvinner, likevel kan individer i alle aldre og begge kjønn bli berørt av slike lidelser (Breedlove, et al. 2007, s. 494).

ICD – 10 beskriver affektive lidelser som en tilstand der den fundamentale forstyrrelsen er en endring i affekt eller stemningsleie til depresjon, med eller uten ledsagende angst, eller heving av stemningsleiet. Stemningsendringene ledsages vanligvis av en forandring i det generelle aktivitetsnivået. De fleste andre symptomene er enten sekundære eller kan lett forstås i sammenheng med endringen i stemningsleie og aktivitet. De fleste av disse lidelsene har tilbakevendende tendens, og enkeltepisodene blir ofte utløst av belastende livshendelser eller situasjoner. Depresjon er den mest utbredte av alle stemningslidelser, og

for store deler av denne pasientgruppen vil det dreie seg om et kronisk sykdomsforløp. Det er estimert at omkring 50 % av pasientene med depresjon vil oppleve et tilbakefall av en depressiv episode innen 2 år og at 80 % vil oppleve mer enn en depressiv episode i løpet av livet (Mueller et al., 1999; Solomon et al., 2000; Stegenga et al., 2012, ref. Schmidt, 2015).

DEPRESJON

Ifølge Verdens Helseorganisasjon (WHO, 2012) er depresjon den ledende årsaken til nedsatt funksjon på verdensbasis, og rammer til enhver tid 350 millioner mennesker. WHO har identifisert depresjon som den ledende årsaken til sykdom på verdensbasis, innen år 2030 (Lepine & Briley, 2011). Livstidsrisikoen for depresjon er mellom 10 og 25% for kvinner og mellom 5 og 12% for menn (Landrø & Andersson, 2008).

Depresjon er en kompleks og heterogen lidelse som manifesteres gjennom tre omfattende kliniske domener; stemningslidelse, kognitiv funksjon og nevrovegetativ funksjon, eksempelvis; energi, søvnmønster og appetitt. Årsakene til depresjon er således like kompleks, og inkluderer genetiske variasjoner, utviklings- og miljømessige faktorer (Lisanby, 2007).

Å gå med en alvorlig depresjon over tid er i seg selv helsefarlig, med økt fare for morbiditet og mortalitet (Ilnér & Moksnes, 2010). Selvmordsrisikoen hos deprimerte pasienter er mer enn 20 ganger så stor som i befolkningen generelt (Lepine & Briley, 2011). Preventive tiltak og behandling av depresjon må derfor anses som en prioritert medisinsk utfordring i tiden vi lever i (Lepine & Briley, 2011). Det er en overhengende fare for at depresjoner som ikke blir behandlet, kan bli kraftigere, mer intense og fremstå hyppigere (Mayberg, Brannan, Tekell, Silva, Mahurina, McGinnisa & Jerabeka, 2000). Det er også slik at graden av depresjonssymptomer ofte er relatert til den psykososiale funksjonsnedsettelsen pasienten opplever som et resultat av en langtidsforløpende og kronisk depresjon (Lepine & Briley, 2011).

Depresjon er i hovedsak ansett som en kronisk, tilbakevendende og remitterende sykdom, men også enkeltstående depresjonsepisoder kan forekomme (Mayberg et al. 2000). Det er symptomenes antall og alvorlighetsgrad som bestemmer hvorvidt en depressiv episode kan klassifiseres som mild, moderat eller alvorlig (ICD – 10).

Diagnostiske kriterier

De diagnostiske kriteriene for unipolar depresjon, alvorlig depressiv lidelse, MDD (major depressive disorder), i henhold til DSM – 5 (APA 2014), består av 9 ledd hvorav minst 5 av dem må være tilstede gjennomgående i en periode på minst 2 uker for å kunne klassifiseres som en depresjon. Symptomer; (1) deprimerert humør mesteparten av dagen, nesten alle dager, (2) tap av interesse og glede for alle eller nesten alle aktiviteter gjennom dagen, nesten alle dager, (3) betydelig vekttap, uten aktiv slanking, eller vektøkning, (4) svært forstyrret søvnatferd, sover ikke eller sover for mye, nesten daglig, (5) psykomotorisk agitasjon eller retardasjon, nesten daglig, (6) tretthet og tap av energi, (7) følelser av verdiløshet, eller overdreven skyldfølelse, nesten daglig, (8) konsentrasjonsvansker og ubeslutsomhet, nesten daglig, (9) gjentakende tanker om døden, suicidale tanker, med eller uten konkrete suicidale hensikter, eller suicidforsøk.

1 av de 5 fremtredende symptomene må omfatte ovenfor nevnte ledd (1) eller ledd (2). Det er også situert i manualen at symptomene må forårsake klinisk signifikant ubehag eller hemming av sosial, yrkesmessig eller annen viktig del av daglig fungering. Den depressive episoden må ikke være forårsaket av misbruk eller medisinske tilstander. Fremtredenen av symptomer kan ikke bedre forklares ved schizoaffektive lidelser, schizofreni, schizofreniform lidelse, vrangforestillingslidelser eller annen spesifisert eller uspesifisert lidelse i schizofrenisprekteret eller andre psykotiske lidelser. Det kan heller ikke ha vært en manisk episode eller hypomani.

I følge Norsk Legemiddelhandbok skiller ICD – 10 derimot mellom grunnsymptomer og tilleggssymptomer. Grunnsymptomene er depressivt stemningsleie, manglende interesse eller glede av lystbetonte aktiviteter, nedsatt energi. Minst to av disse symptomene må være aktive for å kvalifisere for en depressiv episode etter ICD – 10. Tilleggssymptomene er dårlig selvtillit, skyldfølelse, tanker om død og selvmord, nedsatt konsentrasjonsevne, lite initiativ, forandret matlyst og søvn, psykomotorisk agitasjon eller retardasjon. Antall tilleggssymptomer vil øke med depresjonsdybden.

En del av symptomene som er gjeldende ved depresjon MDD kan også fremkomme som et resultat av andre lidelser, eller tilstander som prege pasientens liv. Dyp sorg og sorgprosesser som kan ledes tilbake til naturlige årsaker, som ved dødsfall eller samlivsbrudd. Dette kan føre til depresjon og tilstander preget av depresjonssymptomer, men vil ikke nødvendigvis gjenspeile en patologisk tilstand, og kan derfor heller ikke behandles fra et slikt

utgangspunkt. Dette fremhever viktigheten av nøyaktig vurdering og overveielse av de diagnostiske kriteriene.

Differensial diagnoser

Det er viktig å skille MDD fra symptomer som kan være forårsaket av somatiske tilstander. Disse symptomene kan være forårsaket av spesifikke somatiske lidelser, bivirkninger av medisiner, alkohol eller rusmisbruk, eller nevrodegenerative sykdommer som demens (Hammar, 2002). Det kan også være tilstander relatert til hormonelle forstyrrelser, ved for eksempel hypotyreose som har mange felles symptomer med depresjon. Hypotyreose forekommer 4 – 5 ganger hyppigere hos kvinner enn hos menn (Haug, 2002). Det må derfor etableres med sikkerhet at det ikke er andre organiske eller nevrologiske faktorer som har initiert eller forårsaket de aktuelle symptomene (Schmidt, 2015).

Komorbiditet ved MDD

Det er vanlig at pasienter som lider av depresjon også opplever andre psykiske sykdommer, dette kan gjelde angstlidelser, psykosetilstander eller ulike typer personlighetsforstyrrelser (Hammar, 2002). Posttraumatisk stresslidelse, rusmisbruk og utviklingsforstyrrelser kan også være tilstander som opptrer parallellt med en depresjon (APA, 2000).

Forekomsten av depresjon er høyere hos personer med komorbide medisinske tilstander enn de som ikke har noen komorbiditeter. (Yohannes & Baldwin, 2008). Dersom det foreligger komorbide tilstander vil dette være faktorer som bør tas i betraktning når man anser de biologiske faktorene ved pasientens lidelse for å kunne bidra med en adekvat behandling.

Biologiske faktorer ved depresjon

Depresjon ser også ut til å påvirke biologiske systemer som neurotransmittersystemer i hjernen, stresshormoner og nevralt plastisitet. En avtakende aktivitet i synapser som benytter seg av monoamintransmitterne norepinefrin og serotonin er forbundet med depresjon (Breedlove, et al. 2007 s. 495). Videre er serotonin en annen neurotransmitter som er forbundet med lavere stemningsleie. Det for eksempel estimert at 80 % av alle suicidale forsøk begås i depressiv tilstand, hvor det er vist at suicidofre har lavere konsentrasjoner av serotonin i hjernen. Av personer med ufullførte suicidforsøk, er det vist at de med lave nivåer

av serotonin har 10 ganger større sjanse for å gjennomføre suicid senere i livet enn de med høyere nivåer av serotonin (Breedlove et al., s. 495).

Suicidofre viser også høye nivåer av sirkulerende kortisol (Roy, 1992 ref. i Breedlove et al, 2007, s. 495)

Kortisol er en av flere glucocorticoider som slippes ut av adrenalinkjertlene som respons både på cirkadianske rytmer og stressrelaterte hendelser i forbindelse med HPA-Aksen. HPA – aksen består av hypotalamus, hypofysen og binyrebarken. Hypotalamus er antatt å ha en nøkkelrolle i patofysiologien ved depresjon, og en hyperaktivitet i HPA-Aksen er den mest velkjente nevroendokrine dysfunksjonen ved depresjon (Nordenskjold, 2013) Med hyperaktivitet menes at det skilles ut for mye kortisol fra binyrebarken, dette vil over tid potensielt kunne inhibere reseptorene på hippocampus, ved at disse vil bli mindre sensitive for nivåer av kortisol, og vil derfor ikke adekvat kunne mestre oppgaven med å gi signal til HPA-aksen om å hemme utskillelsen av kortisol (Sapolsky, Krey & McEwen, 1986). Dette kan indikere at det eksisterer en sammenheng mellom stressende livshendelser, forstyrrelser i de cirkadianske rytmer og utviklingen av depresjon.

Forstyrrelser i cirkadianske rytmer, vil kunne gi søvnproblemer som videre er hevdet å kunne medføre kognitive dysfunksjoner. Søvnforstyrrelser er et vanlig symptom ved depresjon. En studie av Van Dongen, Maislin, Mullington, & Dinges (2003) viste at de som hadde gått 2 uker i strekk med henholdsvis 4 og 6 timer søvn hver natt, utviste de samme kognitive dysfunksjonene som forsøkspersonene som hadde vært totalt søvndepriverte i 3 dager.

Nevrokognitive svekkelser, inkludert hukommelse, kan fremme risikoen for en nedregulering av HPA aksen som et resultat av kronisk psykologisk stress fremkommet av repeterte vanskeligheter med å navigere daglige krav som krever bruk av hukommelse og andre nevrokognitive egenskaper (Lupien, Fiocco, Wan, Maheu, Lord, Schramek, & Tu, 2005). Repetert stressaktivert utskillelse av glukokortikoider kan dynamisk forverre det nevrokognitive utgangspunktet, inkludert hukommelse, grunnet den ødeleggende effekten glukokortikoider har på hippocampus (Lupien & Lepage, 2001). Hippocampus er ansett som en viktig struktur for hukommelse og læring, og flere studier har vist at størrelsen på hippocampus er redusert ved alvorlig depresjon (Kempton et al., 2011; McKinnon et al., 2009; Campbell et al., 2004. ref. Oltedal et al., 2015). Kronisk depresjon kan også medføre en reduksjon av amygdalavolum (Kronenberg et al., 2009), som også er en viktig nevr

komponent ved emosjonsregulering og hukommelsesprosesser. Et redusert hippocampalvolum, samt forminking av amygdala, er ansett å være relatert til svekkelsen i HPA-aksen som fører til overproduksjon av kortisol (Mayberg et al., 2000).

Nevrokognitive svakheter kan øke subjektiv og fysiologisk opplevelse av stress, noe som vil føre til en aktivering av HPA aksen. Samtidig er det slik at økte kortisolnivåer igjen kan predikere kognitive dysfunksjoner, spesielt i forhold til både verbal og visuell hukommelse. Det kan bety at det eksisterer en gjensidighetseffekt mellom nevrokognitive funksjoner og HPA aksen.

KOGNITIVE DYSFUNKSJONER

Kognitive dysfunksjoner kan oppstå som et direkte resultat av ulike affektive lidelser. Nedsatte kognitive funksjoner er et av diagnosekriteriene for lidelsen depresjon (APA, 2000). Med kognisjon menes «funksjoner som har med informasjonsbearbeiding å gjøre. Det dreier seg om å motta informasjon fra omgivelsene gjennom sansene, om å identifisere og lagre informasjonen, og eventuelt om å kode informasjon inn i mer abstrakte symbolsystemer» (Reinvang, 2010).

MDD kan forårsake utpreget nedsettelse av kognitive funksjoner, og studier ved hjelp av nevropsykologiske testbatterier har dokumentert dysfunksjoner primært ved oppmerksomhet, hukommelse, og psykomotorisk tempo, det er også vist problemer med komplekse eksekutivfunksjoner som arbeidsminnet, kognitiv planlegging, problemløsning og konseptualisering. Studier av kognitiv fungering hos MDD pasienter viser svikt i flere kognitive domener, både i den akutte fasen, og i faser av symptomreduksjon og remisjon (Schmidt, 2015).

En meta-analyse har vist at deprimerte pasienter gjør det dårligere på oppgaver der pasienten må prestere på tid, dette kan skyldes at de kognitive prosessene går saktere ettersom pasienten har sitt fokus rettet mot tankekjøret forårsaket av lidelsen (Christensen et.al 1997 ref. i Beblo, Sinnamon, og Baune, 2011). Et tidspres vil i så måte kunne virke som en ekstra belastning for en pasient som allerede er overveldet av inntrykk fra sine omgivelser. Det er også hevdet at MDD pasienter primært viser dysfunksjoner når det kommer til krevende oppgaver, som fordrer økt oppmerksomhet og eksekutive ressurser (Hasher & Zacks, 1979 ref. i Beblo, Sinnamon, og Baune, 2011). En norsk studie av MDD pasienter viser likevel at dersom pasienten blir presentert med en fordypende struktur, gjennom tydelige

instruksjoner, som utleder forventninger, visshet, repetisjon og klare rammer, blir prestasjonene normalisert ved testing av henholdsvis visuelle og verbale hukommelsesprestasjoner (Hammar, Isaksen, Schmid, Årdal & Strand, 2011). Dette kan gjenspeile den usikkerheten og manglende tiltro pasienten har til seg selv i situasjoner der vedkommende føler seg overveldet og uten situasjonskontroll, noe som kan føre til manglende motivasjon og tiltakslust, som igjen vil være emosjoner som vil bidra til å svekke pasientens prestasjoner. Det betyr at når pasienten gis innsikt og oversikt, bedres de kognitive prestasjonene, som et resultat av at pasienten finner mening med oppgaven, samt finner tiltro til egen mestring av oppgaven. Dette vil kunne gi næring til økt oppmerksomhet og konsentrasjon, samt svekke følelser av test-angst.

Kognitiv dysfunksjon er konseptualisert som et tilstandsavhengig fenomen ved MDD, men det er økende bevis for at noen typer dysfunksjoner kan vedvare selv etter remisjon av sykdom (Hasselbalch et.al, 2011). Nedsatte kognitive funksjoner er vist i akutte faser av depresjon, i tillegg til i faser av symptomreduksjon og remisjon (oppfyller ikke kriteriene for en depressiv lidelse men har fremdeles symptomer (Schmidt, 2015). Også komorbide lidelser ved depresjon kan påvirke den kognitive funksjonen. For eksempel har studier funnet at MDD pasienter med komorbid angst, gjør det signifikant dårligere på målinger av kognitiv fungering enn de uten komorbiditet (Kizilbash et.al. 2002; Lyche, Jonassen, Stiles, Ulleberg & Landrø, 2010, ref. i Schmidt 2015).

Det er indikasjoner på at MDD pasienter med kognitive dysfunksjoner har en økt risiko for selvmord (Westheide et.al, 2008, ref. i Beblo, Sinnamon & Baune, 2011). Dette understreker at kognitive dysfunksjoner har en stor klinisk relevanse for fungeringen til pasienten. Det bør derfor være et behandlingsmål at pasienten også får hjelp til bedring på dette området. Dette er viktig fordi det er vist at selv om pasienten opplever sykdomsbedring, er ikke remisjon nødvendigvis forbundet med frafall av alle de depressive symptomene. Residualsymptomer, spesielt kognitiv svikt eller sosial dysfunksjon, kan fortsatt hemme yteevnen (Lepine & Briley, 2011). Det er imidlertid viktig å vise til at ikke alle pasienter med depresjon opplever nedsatt kognitiv fungering. Dette indikerer at det er en variasjon i kognitive funksjoner innad i gruppen av pasienter, med ulike kognitive profiler (Hammar & Årdal, 2009). Det ser likevel ut til at faser der symptomene er sterke, har det en svært uheldig virkning på kognitiv fungering. En alvorlig depresjonslidelse tenderer til å gi sterkere

utfordringer for kognitiv fungering og hukommelse enn lett eller moderat depresjon (Nordenskjold, 2013).

HUKOMMELSE

Hukommelsesforstyrrelser forårsaket av alvorlige depresjoner er ansett som et vanlig symptom på lidelsen. Det er likevel uklart hvilke type hukommelse som er svekket og mekanismene bak dem (Hammar & Årdal 2009). Burt, Zembar & Niederehe (1995), utførte en metaanalyse av 122 studier av alvorlig deprimerte pasienter i alderen 19 – 84 år, resultatene av denne dataanalysen konkluderte med at depresjon er relatert til hukommelsessvikt.

Nyere studier av hukommelse viser at det finnes en rekke ulike hukommelsessystemer som kan bli affektert av en depresjonslidelse, og at pasienter med hukommelsessvikt ofte har svært selektive dysfunksjoner som påvirker distinkte typer av hukommelse (Gurd, Kirschka og Marshall, 2010). Hukommelse involverer flere ulike ferdigheter, som, oppmerksomhet, konsentrasjon, sensorisk hukommelse, korttidshukommelse, arbeidshukommelse, koding, langtidslagring, gjenkalling og gjenkjennelse. Pasienter med hukommelsesvanskeligheter har oftest problemer med en eller flere av disse funksjonene involvert i læring og gjenkalling, eller problemer med å erindre ny informasjon – dette kalles anterograd amnesi, eller nylig hukommelsesforringelse, og påvirker hukommelse for materiale lært etter en bestemt hendelse.

Nylige nevroavbildningsstudier har vist at hukommelsesdysfunksjoner forårsaket av psykologiske traumer kan føre til varige endringer i metabolismen i hjernevevet, og at det kan være store likheter med endringene i nevralt metabolisme som er funnet ved hukommelsessvikt forårsaket av organisk hjerneskade og den som kan registreres ved psykiatriske lidelser (Markowitsch 1999a,b; 2000; 2003, ref. i Gurd et al. 2010). Hukommelsessvikt som følge av psykisk sykdom er som regel forårsaket av stabile eller midlertidige endringer i nervesystemet, forårsaket av tilgangen på eller distribueringen av neurotransmittere, eller det kan også være endringer i hormonnivået i hjernen (Gurd, et al. 2010).

Det er vist at økte nivåer av stresshormonet kortisol er forbundet med både gjentakende depressive episoder og hukommelses dysfunksjoner. Økte nivåer av stresshormoner over tid er hevdet å være en medvirkende årsak til et redusert hippocampalvolum, som er et av de mest konsekvente trekkene ved unipolar depresjon

(Davidson et.al. 2009). En metaanalyse av Videbech & Ravnkilde (2004) har vist at pasienter med unipolar depresjon kan ha et mindre hippocampalvolum. Et redusert hippocampalvolum er ikke bare forårsaket av endringer i HPA Aksen, men kan også ha sin bakgrunn i stressindusert reduksjon av nevrotrofiske faktorer, spesielt brain-derived neurotrophic factors (BDNF), og stressindusert reduksjon av nevrogenese (Sheline, 2011). Det er hevdet at denne type stress og økt frislipp av glukokortikoider som reduserer hjernens produksjon av nevrotrofiske faktorer kan lede til nevralt atrofi, celledød, som igjen fører til depresjon (Duman et.al. 1997). Det er også dette aspektet som har bidratt til indikasjoner for en sammenheng mellom depresjon og demens (Berntzen & Bystad 2015).

Denne mekanismen kan ha særlig betydning for hukommelsen hos deprimerte, ettersom hippocampus er en av de viktigste områdene for hukommelse, da det er her sanseinntrykk mottas og bearbeides, før det sendes videre til neocortex som representerer hele hukommelsen. Det betyr at dersom det oppstår en svikt i hippocampus, vil det forringe evnen til å erverve nye minner, denne formen for hukommelsessvikt er kjent som anterograd amnesi. Dersom denne strukturen skades, kan fortsatt den retrograde hukommelsen være intakt. Det er fordi strukturene i medial temporallappene kun er essensielle for etableringen av den deklorative langtidshukommelse, samtidig som de binder sammen de ulike lagringskapasitetene som blir distribuert av neocortex, men over tid blir minner som er lagret i neocortex gradvis uavhengige av strukturene i medialtemporallappene (Squire & Zola – Morgan, 1991). Indirekte kan dette bety at også relativt ferske minner er utsatt dersom det skulle forekomme en negativ påvirkning i medialtemporallsstrukturene. Det betyr at dersom det er slik at en pasient opplever anterograd hukommelsesforstyrrelse, men ikke har problemer med den retrograde hukommelsen, er det likevel en fare for at de aller nyeste minnene som tilhører den retrograde hukommelsen kan være påvirket.

En overproduksjon av glukokortikoider, som nevnt ovenfor, er indikert å ha sammenheng med svekkelser primært i visuell og verbal hukommelse, samt korttidshukommelsen hos MDD pasienter (Beblo, Sinnamon & Baune, 2010).

Eksplisitt hukommelse og amnesi

Eksplisitt hukommelse refererer til kunnskap om hendelser (episodisk hukommelse) eller fakta om omverdenen (semantisk hukommelse), (Ullman, 2004). Informasjon som lagres i

eksplisitte hukommelsesstrukturer argumenteres for å være tilgjengelig for multiple mentale systemer (Squire & Zola - Morgan, 1996).

Episodisk minne viser til den delen av et menneskets hukommelse hvor dets erfaringer og spesifikke minner finner sted (Tulving & Markowitsch, 1998). Autobiografisk hukommelse er en del av det episodiske minnet, hvilket tillater oss å ha en oppfatning av vårt utviklende selv over tid. Slike minner er relevant for selvet, og kan ha ulike emosjonelle ladninger tilknyttet seg (Conway & Pleydell-Pearce, 2000). Episodisk minne innebærer ofte å gjenkalle hendelser fra fortiden, hvor det semantiske minnet dreier seg mer om faktisk kunnskap om verden rundt oss (Tulving & Markowitsch, 1998). Konsolidering og gjenhenting av personlige minner er en dynamisk prosess som endres over tid, noe som resulterer i at autobiografisk hukommelse er mer kontinuerlig konstruert og rekonstruert der episodisk autobiografisk hukommelse er mer sårbar for tidsaspekter enn semantisk autobiografisk hukommelse (Semkovska, 2011). Det betyr at både det episodiske og semantiske minnet vil kunne være nedsatt ved anterograd amnesi. Nedsettelsen av både det episodiske og semantiske minnet, er foreslått proporsjonalt til omfanget av påvirkninger i hippocampale strukturer (Squire & Zola, 1996, ref. i: Tulving & Markowitsch, 1998), en struktur som er svært utsatt ved en depresjonslidelse. Denne beskrivelsen er i tråd med prinsippet om et medialtemporallapps minnesystem (MIT), hvorav det viktigste nevralt området i hovedsak dreier seg om hippocampus og tilhørende strukturer (Squire & Zola - Morgan, 1991).

Der hvor deklorative forklaringsmodeller foreslår at det episodiske og semantiske minnet vil bli tilsvarende nedsatt ved anterograd amnesi, postulerer episodisk forklaringsteori en annen modell. Episodisk forklaringsmodell foreslår at evnen til huske ulike hendelser kan være svært nedsatt i tilfeller hvor evnen til å lære faktisk informasjon ikke er svært nedsatt ved anterograd amnesi (Tulving & Markowitsch, 1998). I denne sammenheng er en plausibel nevrobiologisk forklaring at hippocampus ikke er like vesentlig for det semantiske minnet, som for det episodiske (Vargha-Khadem et al., 1997, ref. Tulving & Markowitsch, 1998). Dette kan forklare hvorfor deprimerte pasienter oftere opplever svekkelse av episodisk hukommelse.

Implisitt hukommelse og amnesi

Pasienter med anterograd amnesi virker tilsynelatende inkapable til å danne nye minner, hvorav andre kognitive funksjoner fortsatt kan være intakt. Undersøkelser av pasienter med

anterograd amnesi har vist at deres prestasjon var helt normal ved oppgaver som vektløst korttidshukommelse. Dette står i kontrast til pasienter med depresjon, ettersom korttidshukommelsen er et av de kognitive områdene som er mest svekket hos denne gruppen (Mayberg et al. 2000). Dysfunksjoner i implisitt hukommelse og korttidshukommelse kan bidra til den nevropsykologiske profilen ved depresjon (Beblo, Sinnamon & Baune, 2010). Beblo, Sinnamon og Baune (2010) påpeker at flere studier har vist visuospatial hukommelsesforstyrrelse både for gjenkalling og gjenkjenning hos deprimerte pasienter. Nevropsykologiske tester vil også kunne bidra til å skille hvorvidt hukommelsesforstyrrelsen skyldes øvrige faktorer enn hukommelse i seg selv.

Nevropsykologiske tester av hukommelse

Det er utviklet en betydelig andel nevropsykologiske tester som er ment å undersøke ulike aspekter ved hukommelse. De mest vesentlige tester som kan disponeres for å kartlegge anterograd amnesi vil være WAIS-batteriene som inkluderer Digit-Span- delprøven, som vurderer korttidshukommelsen. Det mest anvendte hukommelsesbatteriet er WMS og er revidert og utvidet (WMS-R og WMS-III0). Det finnes utallige tester, RAVLT, the Rey-Osterreith Complex figure og CVLT er eksempler på disse. Et nyere testbatteri, som også kan benytte seg av computer vurderinger, er CANTAB batteriet (Robbins et al. 1994), som inneholder visuospatiale tester og tester for arbeidsminnet.

Etttersom hukommelsesforstyrrelser hos deprimerte pasienter er svært sammensatt, og samtidig kan affekteres av øvrige kognitive utfordringer, understreker dette et viktig aspekt ved tolkningen av testresultater.

Nevropsykologisk tolkning av hukommelsestester

En stemningslidelse, herunder depresjon, kan alltid ha signifikant påvirkning på prestasjonene ved kognitiv testing, dette må i alle tilfeller tas i betraktning ved tolkningen av et resultat (Gurd, Kirschka & Marshall, 2010, s.19). Dersom en pasient opplever en dyp depresjon kan tankene være så innrettet mot egne psykiske vansker at evnen til å konsentrere seg om en testoppgave blir påvirket. Deprimerte pasienter kan være mer skjøre for forandringer i omgivelser og tilstand, og slike faktorer kan lettere ramme den deprimerte, noe som potensielt vil kunne påvirke utfallet av en test, og føre til ulike resultater på ulike tidspunkt.

For å kunne foreta en korrekt måling av hukommelse, vil det være avgjørende med tilstedeværelse av tre grunnelementer hos testpersonen: Konsentrasjon, forståelse og motivasjon. Pasienten må være i stand til å kunne konsentrere seg i det tidsrommet testingen tar, (Gurd et al. 2010, s.19) og ulike faktorer påvirket av depresjonslidelsen kan forringe denne konsentrasjonen, sånn som søvnforstyrrelser eller tankekjør. Samtidig er det viktig at pasienten forstår de elementene testene baserer seg på. Eksempelvis er verbale hukommelsestester avhengige av at pasienten har adekvat språkforståelse, slik at det å huske detaljer i fra en kort historie innebærer at pasienten må kunne klare å håndgripe innholdet, hvis ikke vil resultatene kun reflektere pasientens språkproblemer og ikke teste hukommelsesfunksjonen. (Gurd et al. 2010 s.19). Personer med depresjon kan slite med å finne motivasjon i testsammenheng. Tester av hukommelse ved hjelp av gjengivelse av informasjon er mer sensitive til motivasjonsproblemer enn tester som benytter seg av gjenkjenning av informasjon (Gurd et al. 2010, s.19).

Reinvang (2010) påpeker at det er legitimt å anta at forventninger skapt omkring hvilke plager som kan følge ulike påvirkninger, kan ha konsekvens for personens opplevelse av sine symptomer, og at omtale av de hyppigste kognitive utfordringene, kan påvirke personens funksjon også i en testsituasjon. Det er også en betydelig forskjell mellom en testsituasjons strukturelle natur og hverdagslivets ustrukturelle natur (Hammar, et al. 2011). Dette må tas i betraktning ikke bare i vurderingen av enkeltindivider, men også når man vurderer grupperesultater. Det er generelt et viktig poeng å etablere i hvilke sammenhenger hukommelsesproblemene opptrer. Samtidig må man også vurdere hvorvidt vanskeligheter i testsituasjonen kan tilskrives problemer som f.eks test – angst eller manglende motivasjon.

Kløve (1995) har påpekt at både en lokalisatorisk tilnærming og en holistisk helhetstilnærming må være tilstede dersom man skal kunne integrere tilsynelatende motstridende funn. Noe som kan være tilfellet dersom man betrakter for eksempel en persons subjektive opplevelse av hukommelse, i lys av både nevropsykologiske og medisinske undersøkelsesmetoder. Noen kognitive funksjoner er komplekse i så stort omfang at det kreves svært inngående undersøkelsesmetoder, hvilket hukommelsesapparatet er et eksempel på (Reinvang, 2010). Nevropsykologisk testing er en nødvendig ressurs for å stadfeste hvilke hukommelsesutfordringer som er gjeldene og hvordan disse interagerer. På et nevrobiologisk nivå er disse prosessene hevdet å kunne relateres til biologiske prinsipper om synaptisk plasititet.

LTP og hukommelse

Det er hevdet at langtidspotensiering og eller langtidsdepression er mekanismer delaktig i minneformasjon på bakgrunn av likheten mellom disse endringene i synaptisk styrke som i eksempler på læring og hukommelse. (Frankland et.al, 2001; Rampton et.al, 1993; Tang et.al, 1999; Whitlock et.al, 2006, ref. Mogensen, 2011).

LTP kan induseres i løpet av sekunder og det kan vare i dager eller uker, og det viser en labil konsolideringsperiode som varer i flere minutter etter indusering. Disse karakteristikkene ved LTP har gjort at flere forskere hevder at LTP er en type synaptisk plastisitet som underligger i bestemte former læring og hukommelse. (Breedlove et al. 2007 s. 557).

Langtidspotensialet er en stabil og vedvarende økning av en synapses effektivitet i kjølevannet av en sterk stimulering. Dyrestudier har vist at synaptisk plastisitet er et nevrobiologisk grunnelement for læring og hukommelse, og at dette hovedsakelig skjer i hippocampus (Elvsåshagen & Malt, 2008). Hippocampus er involvert i medieringen av flere ulike typer læring og hukommelse (Mogensen, 2011).

En endring i synaptiske sammenkoblinger relatert til hebbianske synapser og langtidspotensiale er en viktig mekanisme som kan være involvert i reorganiserende strukturelle forandringer. Den voksne menneskehjernens plastisitet er ikke kun forbeholdt modifikasjoner i konnektiviteten mellom allerede eksisterende nevroner. Nevrogenese, altså fremveksten av nye nevroner, foregår gjennom hele livet (Ming & Song, 2005; Suh et.al. 2009 ref. i Mogensen 2011). Dette er en synaptisk signaloverføring mellom nevroner, som kan styrkes gjennom LTP aktivering, og dermed øke innlæringspotensialet (Cook & Bliss, 2006) En blokkering av LTP, eller en utmattelse av LTP funksjonen vil hindre innlærings og hukommelsespotensialet i temporrallappene og i neocortex (Fox, 2002; Ji et.al. 2003; Moser et.al. 1998 ref. i Fosse et.al. 2011).

Den funksjonelle signifikansen av nevrogenese er udefinert. Studier indikerer at hippokampal-avhengige læringsoppgaver og eksponering for enriched environment øker nevrogenese. Varigheten av den induserte LTP effekten kan likne den varigheten som er beskrevet som minnedysfunksjon som følge av f.eks ECT (Reid & Stewart, 1991; Burnham, Cottrell, Diosy, 1995, ref. i Rami – Gonzalez et.al. 2001), som er kjent kanskje som den viktigste behandlingsmetoden mot alvorlig og kronisk depresjon.

BEHANDLING AV DEPRESJON

ECT er en sisteledds behandlingsmetode for pasienter med depresjon. Det betyr at kognitiv atferdsterapi (CBT) og antidepressiv medikamentell behandling kan være en effektiv behandlingsmetode for mange pasienter med depresjon, men at dette ikke gjelder alle. For noen pasienter med behandlingsresistent depresjon, er ECT den eneste behandlingsmetoden som kan gi bedringseffekt (Oltedal et al. 2015).

Farmakologisk behandling av unipolar depresjon er basert på de føringer som har dominert patofysiologien ved depresjon i lang tid, og er således rettet mot de monoaminergiske neurotransmitterne serotonin, norepinefrin og dopamin (Niciu, Ionescu & Richards, 2014). Det finnes ulike farmakologiske preparater som henvender seg til de ulike monoaminergiske neurotransmitterne, disse kan deles i 3 hovedgrupper: Monoamine oksidasehemmere, trisykliske og hetrocykliske hemmere, samt selektive serotonin reopptakshemmere. De mest vanlig disponerte antidepressive medikamentene er selektiv serotonin reopptakshemmere (SSRI) og selektiv noradrenalin reopptakshemmere (SNRI).

Det er vist at antidepressiva i alle de tilgjengelige farmakologiske typene er omtrent likeverdige i deres effektivitet til å behandle depressive symptomer hos pasienter med mild til moderat depresjon (Mayberg et al. 2000). Men en tredjedel av pasientgruppen deprimerte lider av en behandlingsresistent undertype av depresjon (Tendolkar et al. 2013) og nesten halvparten av disse pasientene opplever ikke en tilfredsstillende respons på medikamentell behandling (Rush et al. 2006). Depresjon er en tilstand som hos noen pasienter kan være forårsaket av en dysregulering i det neuroendokrine systemet, blant annet forårsaket av økt kortisolutskillelse, det kan være en forklaring på hvorfor medikamentell behandling rettet mot monoaminsystemet ikke har effekt (Nyhuis, Specka & Gastpar, 2006). Dette beskriver viktigheten av riktig medikamentell behandling, og gir støtte til føringene om at det må prøves ut antidepressiva fra en annen gruppe dersom den som først blir gitt ikke har effekt. Det er vanlig at pasienter som ikke responderer tilfredsstillende på et gitt antidepressiva blir satt over på en annen type, for eksempel ved at en pasient som først blir medisintert med SSRI uten effekt, blir satt over på en SNRI, og at dette kan gi en bedringseffekt. (Papakostas et al. 2008). Det anses å være en behandlingsresistent depresjon dersom pasienten ikke opplever remisjon etter minst 2 forsøk med antidepressiv medikamentell behandling fra 2 ulike farmakologiske grupper (Knoth, Bolge, Kim & Tran, 2010).

I en studie av 5988 voksne pasienter diagnostisert med MDD som mottok medikamentell antidepressiv behandling responderte 30,9 % godt til behandlingen, 31,2 % opplevde delvis bedring, mens 37,9 % ikke oppnådde behandlingseffekt. (Knoth, et.al. 2010). Pasienter som ikke responderer på medikamentell behandling har dårligere helse og disponerer mer helsehjelp enn de som responderer adekvat på bruken av antidepressiva, det er også vist at denne gruppen har mindre sannsynlighet for å være i arbeid og har mer nedsatt arbeidseffektivitet enn de som opplever respons på medikamentell behandling (Knoth et.al. 2010).

En norsk studie av Schoeyen, Kessler, Andreassen, Auestad, Bergsholm, Malt, Morken, Oedegaard, Vaaler (2015), har vist at ECT også er signifikant mer effektivt enn farmakologisk behandling i den akutte fasen av behandling av pasienter med behandlingsresistent bipolar depresjon. Her viste det seg at depresjonsscoren på MADRS etter 6 uker var på 6.6 poeng lavere i ECT gruppen noe som utgjorde en signifikant betydning sammenliknet med medikamentell behandling ($p = 0.002$).

SSRI øker synaptisk serotoninnivå innen få timer etter administrering, likevel tar det gjerne flere uker før pasientene føler seg bedre. Denne kontradiksjonen kan skyldes at det er hjernens responser til økt synaptisk serotonin som gir symptomlette, og at denne prosessen tar tid (Breedlove, et al. 2007, s. 496). Pasienter som responderer positivt til behandling med ECT vil oppleve bedring allerede kort tid etter behandlingen starter, og for noen pasienter vil denne bedringen være merkbar allerede etter et par behandlinger.

ECT

ECT er den mest virkningsfulle biologiske behandlingsmetoden for depresjon (Tendolkar, 2013). ECT blir oftest benyttet ved behandlingsresistent depresjon (Husain et.al. 2004 ref i Tendolkar 2013) og fører til bedring hos hele 50 – 70 % av denne pasientgruppen (Tendolkar, 2013). Den kan også disponeres som en akuttbehandling ved høy suicidalfare.

ECT har lenge vært ansett som en svært effektiv behandlingsmetode for depresjon, dette tross for at behandlingen har skapt bekymring både blant fagkyndige og andre (Devanand et.al. 1994). Bekymringene knyttet til ECT som behandlingsform, grunnet negative bivirkninger, kan i mange tilfeller begrense bruken (Calev et.al. 1991). Fosse, Read og Bentall (2011) har også argumentert med at det i evidensbasert medisin og psykologi er placebokontrollerte studier som best egnet til å gi holdbar evidens om behandlingseffekt

(Cipriani et al., 2009; Devereux & Yusuf, 2003 ref. Fosse, Read & Bentall 2011), og at dette fremsetter en utfordring med å stadfeste den reelle virkningsmekanismen, ettersom svært få studier har sammenliknet ECT med placebo (simulert ECT, SECT).

ECT Historie

Prinsippet ved ECT, er induseringen av et kort epilepsilignende anfall ved hjelp av elektrisk stimulering.

De første forsøkene på å behandle mentale lidelser ved å fremprovosere epilepsilignende krampeanfall, ble utført av legen Paracelcus ved hjelp av kamferindusering så tidlig som på 1500-tallet, men den moderne konvulsivterapien kan spores tilbake til 1930 tallet da psykiateren Meduna behandlet en Katantoni-pasient frisk ved hjelp av en serie kamferinduserte krampeanfall. (Nordenskjold, 2013). Overgangen fra kjemisk indusering av konvulsiver, til elektrisk indusering av konvulsiver ble første gang utprøvd på et menneske i 1938, og ble administrert av nevrologene Cerletti og Bini. (Nordenskjold, 2013).

Dette tiltross for at Benjamin Franklin nesten 200 år tidligere var den første som oppfattet at elektrisk strømtilførsel til hodet kunne fasilitere hukommelsesendringer. Dette fremkommer av hans brevvekslinger på midten av 1700 – tallet, med flere ledende naturfilosofer i både Europa og Usa, der i blant Doktor Jan Ingenhousz. Doktor Ingenhousz responderte tilbake med beretning om bekreftende observasjoner, der han formulerte å ha opplevd hukommelsestap i forbindelse med elektrisk støt og beskrev forvirring i kjølevannet av dette, men samtidig påpekte han også en ekstrem følelse av glede og skarphet dagen etter (Finger & Zaromb, 2006, s. 240)

De positive effektene av behandlingen kan likevel anses å ha falt i skyggen av tidligere tiders uheldige og ubehagelige fremgangsmåter. I begynnelsen ble ECT utført uten anestesi eller muskelavslappende preparater. Dette fremmet høy risiko for benfrakturer, samt sene- og muskelskader. (Schweder, 2011). Prosedyren medførte store fysiske smerter for pasienten og kan ha forårsaket negative holdninger og stigmatisering av behandlingsprosessen.

Ect er en metode benyttet hovedsakelig for behandling av depresjon, men ble opprinnelig forsøkt som en behandlingsmetode for schizofreni. Et par år før ECT ble introdusert som behandlingsmetode mot schizofreni i 1938, ble det utviklet en annen velkjent behandlingsform mot psykosetilstander, lobotomi. Det var Egas Moniz som i 1936 utviklet

leukotomy teknikken, og fikk i 1949 Nobelprisen for sitt arbeid med psykokirurgisk behandling (Wright & Bruce, 1990).

Det er nærliggende å anta at mange av motforestillingene mot ECT handler om parallellene som ble trukket mellom denne behandlingen og Lobotomibehandlingene i den tidsepoken metodene ble introdusert.

Medienes fremstillinger av ECT behandlingen er gjerne svært uttrykksfull, fryktinngytende og forbundet med tvang, hospitalisering, overdimensjonering av sinnslidelse og fysisk smerte for pasientene. Mest kjent er kanskje filmen Gjøkeredet fra 1975. Assosiasjonene som vekkes er således av negativ karakter og bildet som skapes av behandlingsformen er gjerne svært fremmed fra prosedyrens natur og dagens pasienters realitet.

Det er gjennomgått et tydelig skifte i hvordan ECT betraktes i klinisk forskning i dag, i forhold til tidligere. Når man leser forskningsartikler fra 70 – og 80 – tallet refererer disse en mer skeptisk holdning til metoden, der det i størst grad vektlegges de potensielle skadeeffektene ved å provosere frem anfall i hjernen. Kognitive utfordringer og innvirkning på hukommelse har fått en betydelig plass i ECT litteraturen. Dagens forskningsprodukter derimot har en mer eksplorativ holdning til ECT som et hjernemoduleringsverktøy der man i større grad ønsker å utforske ECT behandlingens nevroplastiske effekter og hvilke positive potensialer som kan fremmes av behandlingen. Man kan anta at dette holdningsskiftet er kommet som et resultat av nye hjerneavbildningsteknikker. Disse teknikkene har vist at ECT ikke medfører synlig skade på nevralt strukturer. Et bredt spekter av både dyrestudier og menneskestudier har i en litteraturreview av Devanand et.al. (1994) vist at ECT ikke forårsaker strukturell skade.

Den første nasjonale rapporteringen av ECT bruk i Norge fremkom i 1982, denne viste at det så sent som i perioden 1968 – 1978, ble utført ECT uten narkose ved et norsk sykehus. (Volden og Gøtestam, 1982, ref. Schweder, 2011). I noen utviklingsland, gjennomføres ECT fortsatt uten anestesi (Nordenskjold, 2013)

ECT Prosedyre

I dag gjennomføres behandlingen i alle norske tilfeller under anestesi, fremkalt av et hurtigvirkende innsovingsmiddel. Når pasienten sover, gir anestesilegen et muskelavslappende middel, for å unngå sterke muskelrykninger. Pasienten ventileres med oksygen de få minuttene vedkommende ikke puster selv. Den elektriske stimuleringen må

være tilstrekkelig til å utløse et krampeanfall av minst 25 sekunders varighet. Stimulus består av kortvarige, modifiserbare elektriske impulser gitt av legen ved hjelp av to runde elektroder, som plasseres enten på høyre side av hodet (unilateral ECT) eller på hver side (bilateral ECT). Hele prosedyren tar 10-15 minutter fra innsovning til oppvåkning. (Moksnes, 2006)

En større undersøkelse fra 2004 har vist at ECT her i Norge oftest distribueres unilateralt, og at bilateralt som regel kun disponeres i de tilfeller der unilateral behandling er forsøkt, men uten klinisk effekt. (Schweder, 2011). I Norge blir som regel ECT kun foreskrevet til pasienter som ikke har respondert på medikamentell behandling mot sin depresjon (Schweder, 2011). Behandlingen kan også disponeres akutt ved høy suicidalfare.

ECT behandlingseffekt

Noen studier har indikert at opptil 90 % av pasientene med alvorlig depresjon opplever bedring som følge av behandling med ECT (Getz, Edner & Nickell, 2014).

Det er presentert ulike teorier omkring virkningsmekanismene ved ECT behandling.

Monoaminhypotesen fremsetter at den terapeutiske effekten av ECT oppnås gjennom dens innvirkning på monoamine transmittersystemer. Strøminduseringen fører til anfall som frigjør monoamine transmittere, noe som endrer den kortikale aktiviteten (Jansson, 2011). Induseringen fører til sensitisering av serotonergiske og dopaminergiske resptorer, samt nedsatt frislipp av noradrenalin og en normalisering av noradrenergisk reseptorsensitivitet. Dette tilsvarer disponering av de samme transmittersystemer som ved antidepressiv medikamentell behandling. ECT er også hevdet å indusere en restaurering av HPA-aksens abnormaliteter.

Antikonvulsanthypotesen foreslår at ECT oppnår sin terapeutiske effekt gjennom en økning av hemmende GABA neurotransmittere. Sammenhengen mellom kliniske forbedringer og vedvarende postical undertrykkelse – en undertrykkelse av elektriske hjerneimpulser umiddelbart etter ECT – støtter antikonvulant hypotesen. (Janson, 2011).

Nevroplasisitetshypotesen påpeker at det er vist en økt gliogenese i hippocampus, amygdala og prefrontal cortex, samt en økt hippocampal endothelial celle profilasjon – altså cellene i vevet kan formere seg – som neurobiologisk respons på ECT behandling (Jansson, 2011). Noranskog et. al (2010) viser i sin studie av pasienter som mottok ECT behandling at disse fikk økt hippocampalvolum. En struktur som blant annet spiller en viktig rolle for hukommelse. Dyremodeller på ECT behandling har vist å øke det totale antallet av synapser

(Chen et al., 2009, ref i Jansson, 2011), samt stimulere axonal sprouting (Vaidya et al., 1999; Lamont et al., 2001, ref. i Jansson, 2011).

Tsaltas et.al (2011) har foreslått at pasienter som mottar ECT på bakgrunn av sin manglende respons på farmakologisk behandling, har en kognitiv profil som er annerledes enn pasienter som responderer på farmakologisk behandling. Denne nevropsykologiske profilen kan ha en større frontostatal og mindre temporo-hippocampal involvering enn de som responderer medikamentelt. Disse pasientene kan også ha en dysfunksjonell amygdala-prefrontal cortex konektivitet (Tsaltas, et.al. 2011). Slike resultater bidrar til å støtte opp under et behov for nevropsykologisk subtypiering av pasientgruppen deprimerte, når man evaluerer de terapeutiske effektene og negative bivirkningene ved ECT behandling (Tsaltas, et.al. 2011), da det vil være nærliggende å anta at dette også kan relevans for ulikhetene i hukommelsesprestasjoner og kognitive funksjoner forøvrig. Et aspekt som må anses av stor betydning for hvorvidt behandlingen skal distribueres til den enkelte pasient eller ikke.

Indikasjoner for ECT

Beslutningen om å benytte ECT mot depresjon avhenger av flere ulike faktorer, herunder: alvorlighetsgraden og varigheten av depresjonen, effektsannsynligheten av andre behandlingsformer, pasientens preferanser og ønske om en slik type behandling, samt en individuell overveielse av risikofaktorer vektet mot nyttegevinsten av denne behandlingen. American Psychological Association (APA) retningslinjer situerer følgende indikasjoner for bruken av ECT hos pasienter med depresjon:

- Behovet for en rask og avgjørende respons
- Manglende respons på, eller intoleranse for medikamentell antidepressiv behandling
- Bakgrunnshistorie med tidligere god effekt av ECT eller dårlig effekt av antidepressiva
- Når risikoen ved andre behandlingsformer er større enn risikofaktorene ved ECT
- Pasientens preferanser

Kontraindikasjoner for ECT

Behandling med ECT er ansett å ha høy suksessrate hos gruppen deprimerte pasienter, men den er likevel ikke tilrådelig for deprimerte pasienter der lidelsen er forårsaket av naturlige sorgreaksjoner, og kan her være direkte kontraproduktiv. Behandlingsmetoden er samtidig

assosiert med signifikante risikofaktorer som eksponeringen for anestesi, kardiokulær stress og kognitive svekkelser. (Abbott et.al 2014). Hyppigst rapportert er utfordringer knyttet til hukommelse.

ECT OG HUKOMMELSE

Hukommelsesforstyrrelser er ansett som en alvorlig og potensiell bivirkning ved ECT (Schat, Van Den Broek, Mulder, Birkenhager, Van Tuijl & Murre, 2007). Vanligvis oppleves noe kognitiv forbedring fra pre-behandling til post-behandling, som et resultat av at depresjonssymptomene som har påvirket kognitive funksjoner negativt, har forsvunnet (Kho, Van Vreeswijk & Murre, 2006), men det er hevdet at dette ikke gjelder for hukommelsesfunksjoner (Schat et.al.2007). Det er hevdet at selv etter remisjon av den akutte desorienteringsfasen som følger umiddelbart etter ECT, vil både retrograd og anterograd amnesi være mulige bivirkninger av behandlingen (Rami – Gonzalez, Bernardo, Boget, Salamero, Gil – Verona & Junque, 2001). Deprimerte pasienter som behandles med ECT kan ha problemer med ny innlæring og hukommelse for hendelser i etterkant av et behandlingsforløp med ECT .

En meta-analyse av 84 studier, utført av Semkovska og McLoughlin (2010), inkluderte 2981 pasienter og fremsatte at kognitiv svikt, herunder hukommelsesforstyrrelser, som følge av ECT er hovedsakelig knyttet til de 3 første dagene post behandling. Denne studien påpekte at det er mangler i litteraturen når det gjelder anterograd hukommelse og ECT og at data er sprikende. Det påpekes her at det er vanskelig å stadfeste hvorvidt resultatene for anterograd hukommesssvikt er forårsaket av vanskeligheter med innlæring av nytt materiale eller bevaringen av nytt materiale. Dette betyr at det er usikkert hvorvidt pasienten i den umiddelbare perioden etter ECT har et innlæringsproblem eller et konsolideringsproblem. Semkovska og McLoughlin (2010) hevder det ikke finnes bevis i den eksisterende litteraturen for at disse mulige hukommelsesforstyrrelsene varer lengre enn 15 dager etter ECT.

En nyere studie av Fernie, Bennett, Currie, Perrin & Reid (2014) gjengir derimot data som kan tyde på at anterograd hukommelsesforstyrrelse kan vare så lenge som 3 mnd etter ECT. De testet spatial recognition memory (SRM) før ECT, samt 1, 3 og 6 måneder etter siste ECT. Data viste signifikant forverring fra før ECT testen til testene utført 1 og 3 måneder etter siste ECT. Det interessante funnet i denne studien var at etter 6 måneder viste testresultatene en betydelig fremgang fra testene før ECT.

Devanand, Verma, Tirumalasetti og Sackeim (1991) Utførte en studie av både objektiv og subjektiv hukommelse hos 8 pasienter som hadde mottatt over 100 ECT behandlinger, og sammenliknet disse med en kontrollgruppe bestående av 8 personer som aldri hadde mottatt behandlingen. Antergograd hukommelse ble eksaminert med Buschke test og data stadfestet at det ikke var forskjell i prestasjonene mellom gruppene. Dette fremlegger potensiell evidens for at ECT, selv i et massivt omfang ikke påvirker antergograd hukommelse, selv ikke når det distribueres gjentakende over tid. Interessant nok var selvrapporteringsdata for gruppen ECT pasienter variabel, 2 pasienter hevdet hukommelsen var forverret, 2 beskrev uendret, mens 4 påpekte at ECT hadde forbedret hukommelsen.

Det er vist at selvrapportering av hukommelsesproblemer korrelerer med depresjonssymptomene hos deprimerte pasienter, og det kan derfor tenkes at negativ selvrapportering er forårsaket av lidelsen. Det er derfor også blitt hevdet at de øvrige negative kognisjonsaspektene ved depresjon kan forårsake de inkonsistente hukommelsesproblemene mer som et resultat av depresjonssymptomer enn som en bivirkning av ECT (Getz, Edner & Nickell, 2014).

En studie av Legendre, Stern, Solomon, Furman & Smith (2003) undersøkte 50 deprimerte pasienter behandlet med bialteral ECT, og delte disse inn i to grupper, høye kognitive reserver og lave kognitive reserver, basert på antall år med utdanning og yrkesretning. Det ble utført verbale hukommelsesmål, Randt historier med 30 minutters forsinkelse. Testene på baseline viste ingen forskjeller mellom gruppene, men etter 3 ECT behandlinger ble det vist en signifikant forskjell der gruppen med høye kognitive reserver husket betydelig bedre enn gruppen med lave kognitive reserver. Kognitive reserver er derfor hevdet å være en underliggende faktor ved det differensielle hukommelsestapet ved ECT (Legendre et al. 2003).

Influerende faktorer ved ECT og hukommelsesfunksjon

Det er mangfoldige faktorer som kan ha en medvirkende årsak til tidsaspektet fra en pasient mottar ECT til pasienten opplever full gjenopprettelse av kognitiv orientering (Devanand, Dwork, Hutchinson, Bolwig, & Sackeim, 1994). I forhold til modifiserbare elementer ved selve utførelsen vil disse faktorene være: type elektrodeplassing (Covitz & Daniel, 1983, 2), type stimulus waweform (Crovitz & Daniel, 1983,1), antallet og hyppigheten av

induseringene (Sackeim, 1992) og den elektriske stimuli intensiteten som kreves for at den enkelte pasienten oppnår seizure threshold (Sackeim et.al. 1993).

Sackeim et al. (1993) testet anterograd og retrograd amnesi opp mot elektrodeplassing ved bruk av høye unilateral og bilateral elektrodeplassing. Studien kom frem til at bilateral elektrodeplassing forårsaket en lengre periode desorientering, samt svekket anterograd og retrograd hukommelse, og at de som hadde mottatt unilateral ECT ikke demonstrerte den samme graden av kognitive sideeffekter. En studie av forskjellen mellom bilateral og unilateral elektrodeplassing, der pasientene mottok personspezifikk ECT behandling viste resultatene kun signifikant forskjell i hukommelsen som ble testet umiddelbart etter ECT, ikke i oppfølgingsstudiet 1 måned etter ECT (Schat et.al. 2007).

Dette betyr at det foreligger konsensus for at variabler knyttet til selve induseringsmetoden har potensialet til å modulere hukommelsesprestasjoner hos deprimerte. Samtidig viser det viktigheten av å modulere induseringen ut i fra den enkelte pasient. En utfordring knyttet til helhetsvurderingen av slike parametre er selvsagt den manglende tilgangen til etisk forsvarlig bruk av kontrollgrupper i disse studiene.

Metodologiske svakheter ved studier av ECT og hukommelse

Studier på virkningene av ECT har ofte inkludert små utvalg, og fokusert hovedsakelig på korttidseffektene av behandlingen, samtidig som de ofte har kombinert pasienter med ulike psykiatriske diagnoser (Schat et.al. 2007). Ulike psykiatriske diagnoser i samme studien vil potensielt kunne hemme validiteten av et studie, da det er en faktor som kan påvirke hukommelsesfunksjoner både forut for og etter behandlingen, samtidig kan det ha noe å si for behandlingseffekten – som igjen vil ha noe å si for restaureringen av hukommelsesfunksjoner på sikt.

Det er også en utfordring at få studier inkluderer ikke-ECT kontrollgrupper for nevropsykologisk testing. Det er også observert at studier som faktisk benytter seg av ikke-ECT kontrollgrupper ikke tester kontrollgruppen i samme sammenliknbare intervaller som ECT- gruppene, og gjerne kun utfører de enkelte testene en gang. Dette betyr at man gjerne ikke har sammenliknbart data som kan fange opp naturlig endring eller variasjoner.

Hindmarch, Kimbler & Cockle (2000) har rapportert kognitive vansker hos pasienter i etterkant av seponering av SSRI, referert som SSRI Discontinuation Syndrome. Landrø og Andersson (2008) skriver at dette er et relevant forhold som kan ha konsekvenser for

tolkningen av resultater i studier der medisiner seponeres forut for datainnsamling. Et stort antall studier av ECT og hukommelse har avsluttet den medikamentelle behandlingen før oppstart av ECT, dette ble gjort i både Meeter, Murre, Janssen, Birkenhager & Van Den Broek,(2011) og Calev, Nigal, Shapira, Tubi, Chazan, Ben-Yehuda, Kugelmass, & Lerer (1991), sine studier som begge er tatt med i denne undersøkelsen. Ettersom deprimerte ofte lider av hukommelsessvikt uavhengig av ECT, påpeker Calev et.al. (1991) viktigheten av å sammenlikne de samme pasientenes hukommelsesfunksjon når de er deprimerte og fri for medikamentbruk, med deres resultater post-ECT etter bedring av depresjonen, samt også i tiden etter at depresjonssymptomer og mulige bivirkninger av ECT har avtatt.

Nevrobiologiske korrelater ved ECT og hukommelsesdysfunksjon

Strukturell skade i den menneskelige hjernen, som resultat av ECT, er så langt ikke kjent eller dokumentert (Oltedal et.al. 2015). Hjerneavbildningsstudier har vist at ECT ikke forårsaker morfologisk hjerneskade. Derfor må minnedysfunksjonene som kan oppstå etter en slik behandling anses som en forstyrrelse av de mekanismene som er nødvendige for å konsolidere, innhente og oppbevare informasjon. (Rami – Gonzalez, et al. 2001).

Bouckaert et al. (2014) gjorde en systematisk gjennomgang av all litteratur på ECT og nevroplastisitet. De fant 3 nyere studier som viste økning i hippocampalvolum etter ECT behandling, og konkluderte med at dette vitner om at det finnes indikasjoner på at en nevroplastisitetshypotese for ECT er mulig. De påpeker likevel at det fortsatt er uklart hvorvidt strukturelle endringer forklarer terapeutisk effekt og/eller om dette er relatert til den forbigående anterograde hukommelsesforstyrrelsen. Det er foreslått at den forbigående forstyrrelsen i plastisitetmekanismene som trengs for minneminnekonsolidering og hukommelse er årsaken til de negative bivirkningene ved ECT, og at disse ikke er forårsaket av permanente strukturelle endringer (Lidsky & Slotnick, 1970; Sackeim, 1988, ref. i Devanand et.al. 1994).

ECT og LTP

En blokkering av LTP, eller en utmattelse av LTP funksjonen vil hindre innlærings og hukommelsespotensialet i temporrallappene og i neocortex (Fox, 2002; Ji et.al. 2003; Moser et.al. 1998 ref. i Fosse, Read & Bentall, 2011). En unormal LTP fungering, økt frislipp av eksitatoriske aminosyrer og deres aktivering av NMDA, synkende kolinergisk transmissjon og

økt cerevral flux trykk kan være bidragsytere til den forbigående dysfunksjonen i hukommelsen i etterkant av ECT (Rami – Gonzales, et al. 2001). Deklarative minnefunksjoner, som er avhengige av mediale temporal strukturer er mest påvirket. Minneprosesser med informasjonskonsolidering og gjenhenting avhenger av medialtemporallappsområdet og av hippocampal-diencepal funksjonskretser. Det er i disse områdene den massive LTP aktiveringen finner sted og er nærliggende den bitemporale elektrodeplasseringen av ECT. Det er hevdet at det er innvirkningen på disse områdene som fører til forbigående hukommelsesdysfunksjon. Mottakeligheten for disse anatomiske områdene til å utløse en massiv LTP induksjon kan forårsake en forbigående inkapasitet til å tilegne seg ny informasjon. (Rami – Gonzalez, et al. 2001).

Studier av dyremodeller av ECT (ECS) har også vist at forstyrrelsene av LTP kan være en av de nevrofysiologiske prosessene som bidrar til antidepressiv og kognitiv effekt av ECT. ECT er derfor en behandlingsmetode som potensielt fremsetter ulike typer utfordringer knyttet til både biologiske og kognitive aspekter ved hukommelse. Det er avgjørende med økt innsikt til patofysiologien ved depresjon, så vel som virkningsmekanismene og bivirkningene ved ECT for å kunne bedre behandlingsutsiktene (Oltedal et.al. 2015).

HYPOTESER

Formålet med dette studiet er å se på om hukommelsesprestasjonene hos gruppen ECT pasienter endrer seg gjennom behandlingsforløpet. Det er ønskelig å sammenlikne resultater fra studier på anterograd hukommelse, der denne er testet i følgende intervaller; før ECT, rett etter ECT og en tid etter ECT, for å se om det foreligger endringer. Det vil også vurderes om det er mulig å utlede svar på hvor i løpet disse utfordringene er størst, samt om de forsvinner, eller om de blir bedre. Med bakgrunn i nevroplatisitetshypotesen predikeres det at studiene vil komme frem til at de deprimerte pasientene vil oppleve en bedring av sine hukommelsesevner over tid, både på bakgrunn av symptomlette, og som resultat av den nevroplastiske fremgangen som er vist at ECT potensielt kan ha. Det predikeres også at alle mulige tegn til svekket innlærings- og konsolideringskapasitet vil være av forbigående art og således være av ubetydelig karakter i et langtidsperspektiv.

METODE

Søkestrategi

Det er benyttet søkemonitoren Psycinfo og Pubmed.

Det er gjort mye forskning på ECT behandlingers innvirkning på hukommelse, antallet artikkelpublikasjoner omkring emnet er derfor høyt.

På bakgrunn av det høye antallet publikasjoner ble det i første omgang naturlig å forsøke å stadfeste om det var laget noe identisk produkt tidligere som omfavner tematikken i denne masteroppgaven. Dersom dette fantes vil det være relevant å se på publikasjonsår, for å se om de eventuelle litterære produktene da ikke innbefatter nyere forskning på feltet.

Psycinfo og pubmed ble benyttet som søkekilde for dette.

Det ble først søkt i psycinfomed søkeordene Meta – analysis or Review, and ECT or Electroconvulsive Therapy, and Memory or Cognition. Samtidig ble det lagt inn en publikasjonsgrense, hvorav kun publikasjoner i perioden 2010 - present ble tatt med. Dette søket resulterte i 37 artikler. Disse ble systematisk gjennomgått, og abstract ble lest. Av disse ble det funnet 1 relevant artikkel fra 2010 – med datainnsamling i Januar 2009. Dette var et litteraturstudie som sammenliknet objektive og subjektive karakteristikk av hukommelsesproblemer etter ECT, den fulle teksten forelå kun på fransk i søkemonitoren. Det ble derfor valgt å fjerne publikasjonsgrense, men søkeordene ble beholdt likt, slik at artikler fra alle år ble tatt med, dette resulterte i 112 treff. Disse ble systematisk gjennomgått og abstract ble lest. Det ble i dette søket funnet flere relevante reviewartikler som omhandler ECT og hukommelse, men disse er datert tilbake til henholdsvis 1977, 1982 og 1983.

Det ble videre søkt i Pubmed med søkeordene ECT or Electroconvulsive therapy, and memory or cognition and depression, søkefilter: Review. Samtidig ble det lagt inn en publikasjonsgrense, hvorav kun publikasjoner i perioden 2010 - present ble tatt med. Dette søket resulterte i 38 treff. Da publikasjonsgrensen ble fjernet, resulterte søket i 112 treff.

Det ble funnet at de litterære reviewene som finnes på området, hovedsakelig er knyttet opp mot et ytterligere biprodukt i sin analyse, det være seg eksempelvis: Elektrodeplassing, medikamentell behandling. Kontinuasjonsbehandlinger, Komorbiditet m.m.

Det konkluderes derfor med at det ikke foreligger en systematisk litteraturgjennomgang av nyere dato av studier som utelukkende omhandler anterograd hukommelsesforstyrrelser hos pasienter med unipolar depresjon etter behandling med ECT.

PsycInfo

Søkeord:

ECT and Memory ga 634 treff

ECT or Electroconvulsive therapy and Memory 698 treff

ECT or Electroconvulsive therapy, and Memory or Cognition ga 765 treff

På bakgrunn av det høye antallet treff var det legitimt å tilføye ytterligere et søkekriterie som omfatter oppgavens tematikk, det var naturlig å spesifisere med den diagnosen flest ECT pasienter har, ettersom denne lidelsen falt som et naturlig utgangspunkt for undersøkelsen av hukommelsesendringer.

ECT and memory and Depression gav 398

ECT or Electroconvulsive therapy and memory and Depression ga 424

ECT or Electroconvulsive therapy and Memory or Cognition and Depression ga 478.

Pubmed

Søkeord:

ECT and Memory ga 552 treff

ECT or Electroconvulsive therapy and Memory 1067 treff

ECT and Memory or Cognition ga 760 treff

Electroconvulsive therapy and Memory or Cognition 1155 treff.

Memory or Cognition and ECT and Depression, 511.

Memory or Cognition and electroconvulsive therapy and depression 675

Memory or Cognition and ECT or electroconvulsive therapy and depression 697.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Studier ble inkludert i analysen dersom de:

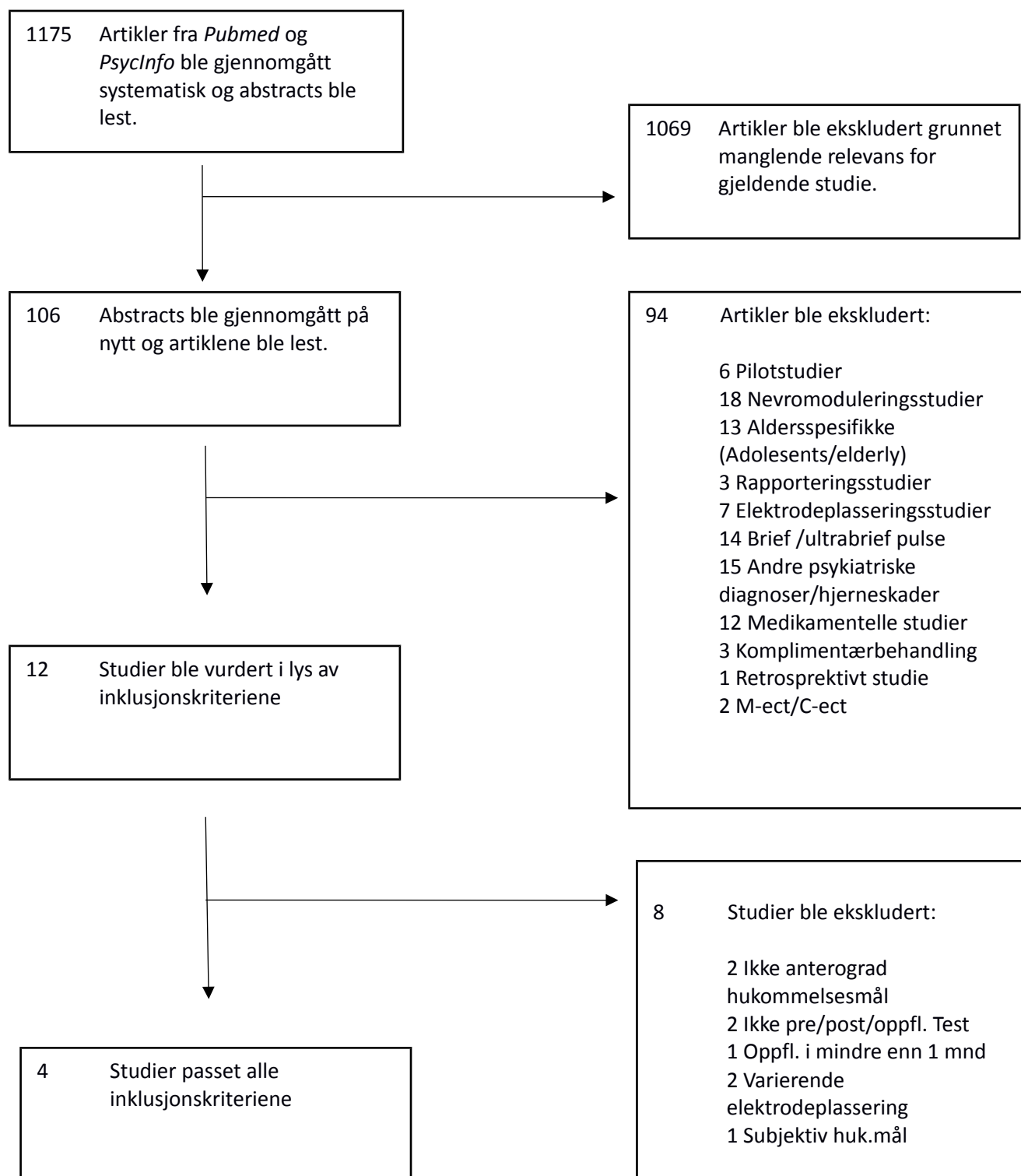
1. Involverte ECT behandling av pasienter med utelukkende unipolar depresjon
2. Disponerte pasienter mellom 18 – 65 år
3. Målte hukommelse på minst 3 stadier
 - Pre - ECT
 - Post – ECT
 - Oppfølging (tidligst 1 mnd etter siste behandling)
4. Målte hukommelse objektivt, eller objektivt og subjektivt.

5. Målte anterograd amnesi, eller målte anterograd amnesi og retrograd amnesi
6. Disponerte samme type elektrodeplassing for alle testpersonene i sin studie, uavhengig av om dette var bifrontalt, unilateralt, bilateralt, eller en kombinasjon av disse.

Studier ble ekskludert fra analysen dersom de:

1. Inkluderte flere diagnoser enn unipolar depresjon
2. Disponerte kun middelaldrende og eldre pasienter
3. Ikke målte hukommelse pre – ECT, eller hadde oppfølgingsmål som ble foretatt tidligere enn 1 mnd etter siste behandling.
4. Målte kun subjektiv hukommelse
5. Målte kun retrograd amnesi
5. Disponerte ulike typer elektrodeplassing for testpersonene i studien, for så å knytte resultatene opp mot dette som en variabel for kognitivt utfall.

Figur 1. Viser strategisk oversikt av fremgangsmetoden.



Redegjørelse for kriterier

I arbeidet med å utarbeide gode eksklusjonskriterier ble det avgjørende å først kartlegge hva som ønskes inkludert i studien. For å begrense oppgavens omfang ble det naturlig å selektere en enkelt diagnose der ECT gis som behandlingsform. Det ble naturlig å velge unipolar depresjon, da dette er den mest utbredte psykiske lidelsen på verdensbasis. Det falt seg også naturlig å holde fokus på aldersgruppen 18 - 60, ettersom dette omfavner den største andelen i befolkningen, samtidig som man utelater gruppen med høy alder der hukommelsesutfordringer kan forekomme som resultat av andre påvirkninger/innvirkninger. Studier ble i første omgang ekskludert dersom de var: Pilotstudier, Dyrestudier, DBS – (Deep Brain Stimulation) Studier, TMS – (Transcranial Magnetic Stimulation) Studier, Aldersspesifikke – (eldre pasientgrupper) studier, Studier som fokuserer på andre diagnoser og tilstander enn depresjon (eks. Schizofreni, demens, parkinsons og Katatoni), Studier av helsepersonell som administrerer behandlingen, Enkeltkasus – studier, Letters.

Dette resulterte videre i studier som ble evaluert på bakgrunn av eksklusjonskriterier fastsatt på bakgrunn av hvordan den enkelte studien er bygd opp. Den største utfordringen i kartleggingen av hukommelsesutfordringer etter endt ECT behandling, er å være i stand til å ta i betraktning alle de multiple faktorene som kan mediere utfallet av behandlingsforløpet.

Det er nærliggende å betrakte det som at både gener, medikamentell behandling, elektrodeplassing, elektrodepuls, oppfølging, komorbiditet, alder, komplimentærbehandlinger, livsstil, og rusatferd – enten enkeltstående eller i samvirkning med hverandre, bidrar til utfallet av et behandlingsforløp hos pasientgruppen. Det ble derfor naturlig å ekskludere studier i to faser, der første fasen etablerte eksklusjon i forhold til ECT og den andre fasen etablerte eksklusjon i forhold til undersøkelsesmetodikken av hukommelse.

Redegjørelse for eksklusjon

En redegjørelse for de mest fremtredende gruppene av ekskluderte studier.

Det er gjort mange spennende og viktige studier på dyremodeller av ECT, men det ble innlysende nok valgt å se bort i fra disse, av flere årsaker. Den menneskelige hjernen er ubestridt det minst forståtte organet, tross for at det finnes en rekke metoder som tillater detaljerte studier av en levende hjerne, gjennom ulike nevroimagingsteknikker. Derfor er velkontrollerte studier som disponerer og manipulerer levende dyrehjerner ofte benyttet som

nevrovitenskapelig utgangspunkt for mer inngripende undersøkelser (Hau & Van Hoosier, 2003, s. 95) Denne bruken av dyremodeller fremsetter både teoretiske, praktiske og etiske problemstillinger, men kan likevel være uunnværlige bidragsyttere i vitenskapelig sammenheng. Den viktigste årsaken til å ekskludere dyrestudier er at oppgaven først og fremst ønsker å si noe om mennesker. Jesper Mogensen påpeker i sitt bidrag til Hau & Van Hoosier (2003) sin bok, at det i nevrovitenskapelig sammenheng ikke er konsensus omkring utstrekningen av likhet mellom hjernen hos mennesker og andre arter og at strukturelle og funksjonelle variasjoner er hovedutfordringen i bruken av dyremodeller når man studerer sykdom i den menneskelige hjerne.

Det må derfor kunne sies at dyremodeller har potensialet til å kunne åpne opp for viktige funn, men uten at disse er uttømmende og ubestridte sannheter som kan overføres til menneskelige mekanismer. Det er derfor mer relevant å betrakte funn fra slike studier i et mer teoretisk perspektiv.

Depresjon forekommer ofte sammen med fysiske lidelser som er vanlige hos eldre, som for eksempel hjerneslag og andre hjerte- og karsykdommer, Parkinsons sykdom og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (Yohannes & Baldwin, 2008) På bakgrunn av dette er studier som fokuserer på høy alder og hukommelsesutfall post-ECT ekskludert.

Alle studier som omfatter medikamentell distribusjon som variabel, er ekskludert fra denne litteraturanalysen. Eks. studier som utforsker bruken av SSRI som avhengig variabel for hvorvidt minnedistribusjon forringes post-ECT eller ikke.

Dersom man distribuerer preparater som har som hensikt å modulere et spesifikt neurotransmittersystem, kan man ikke forhindre effekter andre steder. Selv om en neurotransmitter kan være involvert i den samme spesifikke mekanismen i hele hjernen, vil den kognitive effekten variere med lokasjonen. Det gjør at det er nærliggende at et preparat kan ha flere effekter.

Det som må anses som normalmedisinering for pasienter med lidelsen unipolar depresjon, herunder; antidepressiva og i noen tilfeller benzodiazepiner, er faktorer man gjerne ikke kan komme utenom i en behandlingssammenheng for å lette pasientens lidelsestrykk. Ettersom ECT benyttes som en behandlingsform i kategorien av å være en siste utvei, er det nærliggende å anta at mange studier vil befatte seg med pasienter som har disponert slike preparater over et kortere eller lengre tidsrom. Selv om bruken av slike medikamenter kan være utslagsgivende for kognitive funksjoner, kan disse studiene paradoksalt nok ikke

inkluderes da de undersøker en ytterligere variabel som vil umuliggjøre stadfestelsen av ECT induseringens minnepåvirkning isolert sett.

Det er et potensiale i at elektrodeplassing kan påvirke hukommelsesutfall, likevel er det mest hensiktsmessig å ekskludere studier som fremsetter elektrodeplassing som avgjørende undersøkelsesmodul, ettersom dette ikke uten videre kan betraktes som en ubestridt og utelukkende faktor som medierer hukommelsesutfallet. Det er også slik at noen pasienter ikke responderer optimalt til unilateral elektrodeplassing, og det kan da være aktuelt å benytte seg av bilateral elektrodeplassing for å oppnå en mer adekvat behandlingseffekt. Det vil derfor i noen tilfeller være kontraproduktivt å si noe om hvorvidt elektrodeplassing er av betydning for hukommelsesutfall, dersom bilateral plassing kan være den eneste fremgangsmetoden som vil kunne fremme sykdomslindring for den enkelte pasient. Det er også en sammenheng mellom elektrodeplassing og antallet ECT behandlinger som er nødvendig for å oppnå effekt.

Redegjørelse for inklusjon

Studier som undersøkte Anterograd amnesi. Det er et formål med studien at den skal si noe om hukommelsesverktøyene i etterkant av ECT. Ettersom minner forut for ECT kan forsvinne i en overgangsperiode, og med tiden komme tilbake og det er etablert konsensus omkring dette. Var det ønskelig å betrakte den hukommelsen som ikke er innkodet, ervervet, prosessert, konsolidert før ECT, men der denne prosessen skal ta til i etterkant dette vil ha noe å si for hvordan personen kan erverve ny kunnskap og skape nye minner etter et behandlingsforløp. Det setter et perspektiv på hva som er verst – å ikke huske det du gjorde for et år siden, eller ikke vite om du vil minnes det som skjer i morgen?

Utelukkende unipolar depresjon: Det var mange studier med relevant materiale, men der utvalget ikke utelukkende bestod av pasienter med MDD. Det var et formål med denne studien, at den skulle være diagnosespesifikk. Derfor ble studier som også inneholdt andre diagnoser utelatt.

Subjektiv hukommelse: Det er foreslått at mennesket aldri er klar over de kognitive prosessene, kun produktene av dem. Det betyr at mange former for hjerneaktivitet ikke bidrar til resultater tilgjengelige for introspeksjon. Det betyr at data som er samlet gjennom introspeksjon kan gi andre resultater enn data som er funnet gjennom å måle atferd. Det betyr

at en person som opplever å ha hukommelsesvansker, kan være ledet til denne antakelsen av andre kognitive årsaker enn hukommelse isolert.

De fleste tilfeller av selvopplevde hukommelsesvansker skyldes uoppmerksomhet og varierende konsentrasjon (Reinvang, 2010). Dette fremsetter en betydelig utfordring ved selvrappoteringsdata, da disse kan differere betydelig fra den objektive sannheten omkring f.eks en persons hukommelsesevner. Derfor ble det valgt å kun inkludere studier som benyttet objektiv testing.

RESULTATER

Maric, et al. (2016)

Maric, Stojanovic, Soldatovic, Dolic & Spiric (2016) testet 30 pasienter med MDD, disse ble behandlet med bitemporal ECT og testet med CANTAB, ved hjelp av et testbatteri som undersøkte visuell hukommelse. Dette inkluderte PRM, DMS, PAL og SRM. Målingene ble utført rett før første ECT, 1 dag etter siste ECT og 1 mnd etter siste ECT.

Pattern recognition test scorene viste ingen signifikant variasjon over de testede målingstidspunktene ($p = 0.92$).

Det var en signifikant forskjell i det totale antall av feil i PAL testen gjennom testperioden, men med en signifikant reduksjon av totale feil i PAL mellom baseline og oppfølgingstest etter 1 mnd ($p = 0.03$). Det var ingen signifikant forskjell mellom det totale antall feil mellom baseline og umiddelbar post ECT test ($p = 0.85$), men ved observasjon av de justerte prosentfeilene, går disse ned allerede på dette nivået fra henholdsvis 56.17 % på baseline til 46.7 % på 1 dag post ECT testen.

Falconer, et al. (2010)

Falconer, Cleland, Fielding & Reid (2010) Testet 24 pasienter med MDD, disse ble behandlet med bilateral ECT og testet med Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (Cantab), ved hjelp av et testbatteri som undersøkte visuell hukommelse. Dette inkluderte spatial og mønster gjenkjennelses hukommelse, mønster lokasjonsassosisjons læring og en delayed matching til sample test. Testene ble utført før ECT, etter 4 ECT og umiddelbart etter siste ECT og 1 mnd etter siste ECT. Alle pasientene mottok også behandling med

antidepressiva, og alle hadde tidligere opplevd å ikke respondere til minst en type medikamentell behandling.

Det var en signifikant forskjell i pattern recognition scorene gjennom de ulike målingene. Pattern recognition test scorene falt mellom baseline og etter fire ECT behandlinger, men uten å nå statistisk signifikans ($p = 0.054$), etter den siste behandlingen med ECT hadde scoren sunket ytterligere sammenliknet med baseline og var statistisk signifikant ($p = 0.028$). Likevel viste oppfølgingsmålene 1 mnd etter siste behandling at målene ikke varierte signifikant fra baseline ($p = 0.32$). Det betyr at det negative utslaget på pattern recognition scorene er et midlertidig utslag, som ikke er synlig etter 1 mnd. Samtidig kan det indikere at det ligger en forskjell i antallet behandlinger og innvirkning på pattern recognition, ettersom det ikke ble vist signifikant endring etter 4 behandlinger, men var det etter endt behandlingsrunde.

Spatial recognition test scorene viste signifikant forverring i alle ledd, både etter 4 behandlinger ($p < 0.001$), etter endt behandling ($p < 0.001$) og 1 mnd etter behandlingen ($p = 0.042$).

Signifikant forskjell mellom totalforsøk på baseline og på scorene etter 4 ECT behandlinger ($p < 0.001$), og baseline og scorene etter den siste behandlingen ($p < 0.021$). Det var ingen signifikant forskjell i scorene mellom baseline og 1 mnd etter siste behandling ($p = 0.85$). Det var også signifikant forskjell i feilforsøk over de 4 testene. Antallet feilforsøk økte signifikant mellom baseline og etter 4 ECT behandlinger ($p = 0.014$), men det var ingen signifikant forskjell i feilforsøk etter den siste behandlingen ($p = 0.073$) eller etter 1 mnd ($p = 0.084$) sammenliknet med baseline. Scoren på feilforsøk bedret seg 1 mnd etter ECT sammenliknet med pre ECT scoren, men differansen var ikke stor nok til å nå statistisk signifikans ($p = 0.084$), men indikerer at det kan foreligge en forbedring.

Hukommelsesresultatene endret seg ikke signifikant mellom baseline scorer og noen av post ECT scorene, verken etter 4 ECT ($p = 0.23$), etter siste behandling ($p = 0.78$) eller etter 1 mnd ($p = 0.45$).

Det var ingen signifikante forskjeller mellom noen av scorene på simultaneous matching i forhold til baseline, verken etter 4 ECT ($p = 0.25$), etter siste behandling ($p = 0.57$), eller etter 1 mnd ($p = 0.57$).

Det var kun en signifikant forskjell funnet på delayed matching, funnet på sammenlikningen av baseline score og etter 4 ECT behandlinger på 12 sekunders delay, der scoren gikk fra 0.69

til 0.61, denne forskjellen på 0.08 var signifikant ($p = 0.033$), scoren etter siste behandling og 1 mnd oppfølging var på henholdsvis 0.74 og 0.66 og var derfor ikke påvirket signifikant.

Meeter, et al. (2011)

Meeter, Murre, Janssen, Birkenhager & Van Den Broek (2011), testet 21 pasienter med MDD, disse ble behandlet med bilateral ECT 2 ganger i uken, disse ble testet med 10-WT for anterograd hukommelse. Tester ble utført 1 dag før ECT, 1 – 3 dager etter siste ECT og 3 mnd etter siste ECT

10-WT testen indikerte en nedgang i score fra pre ECT til post ECT ($p = 0.021$), testene mellom post ECT og oppfølgingstest viste en statistisk signifikant økning av anterograd hukommelsesytelse ($p = 0.003$). Oppfølgingstestene etter 3 mnd viste at hukommelsesprestasjonene var restaurert til samme nivå som ved pre-testingen.

Calev, et al. (1991)

Calev, Nigal, Shapira, Tubi, Chazan, Ben-Yehuda, Kugelmass & Lerer (1991), testet 27 pasienter med MDD, disse ble behandlet med bilateral frontotemporal ECT, og ble undersøkt med 5 tester som måler anterograd hukommelse. Tester ble utført 3 dager før ECT, dagen etter siste ECT, 1 mnd etter siste ECT og 6 mnd etter siste ECT.

Anterograd hukommelsesprestasjon ble testet ved hjelp av:

Complex Figure Reproduction testen viste signifikant høyere andel glemsomhet umiddelbart post ECT enn pre ECT ($p < 0.009$), men viste en tydelig tendering mot bedring i 6 mnd post ECT, og fremskaffet en endring i ytelsesnivå sammenliknet med baseline ($p < 0.084$).

Immediate Recall Performance viste også bedring på 6 mnd post ECT sammenliknet med de to andre post ECT målingene ($p < 0.05$), men var ikke annerledes enn baselinetestene pre ECT.

Paired-Associates Recall and Recognition viste en signifikant hyppighet av glemsomhet på post ECT, sammenliknet med pre ECT testene ($p < 0.05$). Det var en gjenkallingssvikt, men ikke en gjenkjennelsestest på dette nivået ($p < 0.007$). Resultatene av 1 mnd post ECT på overall recall performance var liknende det som ble observert på baseline pre ECT, men ved sammenlikning av 1 mnd post ECT og 6 mnd post ECT var hukommelseskvalitetene på denne testen signifikant bedret ($p < 0.008$).

Categorized Word List Recall ble testet dagen etter siste ECT. På denne verbale assosiasjons gjenkallingstesten viste pasientene signifikante gjenkallingsvansker både på umiddelbar gjenkalling ($p < 0.05$) og på forsinket gjenkalling ($p < 0.0042$).

Verbal versus Visuospatial Recall testen ble også testet dagen etter siste ECT. Det var ingen signifikant forskjell mellom verbal og visuospatial gjenkalling verken på umiddelbar måling ($p = 0.52$) eller på forsinket måling ($p = 0.84$).

Immediate Memory Span ble testet både 1 dag etter ECT, og ved to oppfølginger. Det var ingen prestasjonsforskjell på umiddelbar gjenkalling av tallrekke, verken på tallrekke fremover eller tallrekke reversert, fra pre til umiddelbart post ECT. Men på 1 mnd og 6 mnd post ECT hadde prestasjonene forbedret seg både på tall forward ($p < 0.035$) og på tallrekke reversert ($p < 0.02$).

Tabell 1: Distribusjon av ECT

Studie	Antall ECT pasienter	Gjennomsnittsalder	ECT administrering	Kontrollgruppe	Medikamentell behandling
Manc et al 2016	30	47.3	Bilateral 3 x uke	Nei	Benzodiazepiner Antidepressiva Antipsykotikum Stemningsstabilisatorer
Falconer et al 2010	24	52	Bilateral 2 x uke	Nei	Antidepressiva
Meeter et al 2011	21	51.8	Bilateral 2 x uke	Ja (N = 131) *	Medikamentfri i minst 5 dager
Calev et al 1991	14	54.1	Bilateral 3 x uke	Nei	Medikamentfri i minst 2 uker

Note: *Kontrollgruppen ble brukt i forbindelse med data knyttet til retrograd amnesi og angår derfor ikke resultatene i denne undersøkelsen.

Tabell 2: Tester og testintervaller

Studie	Test intervaller i studien	Neuropsykologiske tester	Testmal for depresjon
Mare et al (2016)	1-3 dager pre ECT 1 dag post siste ECT 4 uker post siste ECT	PAL (CANTAB) * SRM(CANTAB) * PRM(CANTAB) *	CGI * HAM-D * DASS *
Falkoner et al (2010)	1 dag pre ECT 1-3 dager post fjerde ECT 1-7 dager post siste ECT 1 mnd post siste ECT	PAL (CANTAB) * SRM(CANTAB) * PRM(CANTAB) *	CGI ** MADRS **
Meyer et al (2011)	1 dag pre ECT 3 dager post siste ECT 3 mnd post siste ECT	10-WT *	HDRS ***
Calev et al (1991)	3 dager pre ECT 1 dag post siste ECT 1 mnd post siste ECT 6 mnd post siste ECT	Complex Figure Reproduction **** Verbal Paired- Associates Recall & Recognition * Categorized Word List Recall * Verbal vs. Visuospatial Recall ***** Intra date Memory/Span (WAIS) *	HADS *

Note: * Testen ble ved alle nevnte testintervaller i studien. ** Testen ble kun utført 1 dag pre ECT og 1-7 dager post siste ECT. *** Testen ble utført 1 gang pr mnd gjennom studien
**** Testen ble ikke utført 1 mnd post siste ECT. ***** Testen ble kun utført 1 dag post siste ECT

Tabell 3: Resultater

Studie	Test	Resultat Pre ECT vs. Post ECT *	Resultat Pre ECT vs. Oppfølging **	Resultat Pre ECT vs. Oppfølging ***
Moric et al. (2016)	PRM (CANTAB)	Ingen signifikant variasjon	Ingen signifikant variasjon	
	SRM (CANTAB)	Ingen signifikant variasjon	Ingen signifikant variasjon	
	PAL (CANTAB)	Ingen signifikant variasjon	Signifikant forbedring	
Falconer et al. (2010)	PRM (CANTAB)	Signifikant forverring	Ingen signifikant variasjon	
	SRM (CANTAB)	Signifikant forverring	Signifikant forverring	
	PAL (CANTAB)	Signifikant forverring	Ingen signifikant variasjon	
Meeter et al. (2011)	10WT	Signifikant forverring		Ingen signifikant variasjon
Cahver et al. (1991)	Complex Figure Reproduction	Signifikant forverring		Signifikant forbedring
	Verbal Paired-Associates Recall & Recognition	Signifikant forverring	Ingen signifikant variasjon	Signifikant forbedring
	Categorized Word List Recall	Signifikant forverring		
	Verbal vs. Visuospatial Recall	Ingen signifikant variasjon		
	Immediate Memory Span (WAIS)	Ingen signifikant variasjon	Signifikant forbedring	Signifikant forbedring

Note: Ikke alle tester ble utført i alle intervaller. Noen intervaller fra de enkelte studiene er ute fra denne tabellen. *Post ECT gjelder for som tester utført 1-7 dager etter siste ECT, **Oppfølgingstester utført 1. måned etter siste ECT, ***Oppfølgingstester 3 - 6 måned etter siste ECT.

Oppsummering av resultater

Studien av Falconer et al (2010), viste at hukommelse for visuell mønstergjenkjenning og spatial lokasjon var svekket både under ECT behandlingen og i dagene etter behandlingen. Denne svekkelsen ble også funnet ved visouspatiale læringsoppgaver. Disse svekkelsene var ikke tilstede 1 mnd etter behandlingen verken når det gjaldt mønstergjenkjenning og visouspatial læring, likevel vedvarte svekkelsene for spatial lokasjon, tiltross for en beviselig bedring fra forutgående testintervaller. Den signifikante svekkelsen av hukommelse for spatial lokasjon, indikerer at studien kan vise til at det foreligger anterograd hukommelsessvikt 1 mnd etter behandlingen.

Maric et al (2016) viste en gradvis bedring av hukommelse for visouspatiale læringsoppgaver, og resultatet nådde signifikans ved sammenlikning av pretest og oppfølgingstest. Denne studien detekterte ingen hukommelsessvekkelse ved testing av visuell mønstergjenkjenning. Resultatene for spatial hukommelse, viste heller ingen svekkelser, men data tenderte til å kunne vise en forbedring, men uten at dette nådde statistisk signifikans. Studien indikerer at det ikke foreligger anterograd hukommelsessvikt etter ECT behandling, samtidig bygger resultatene opp under en mulighet for bedring av hukommelsesprestasjoner som resultat av behandlingsforløpet.

Calev et al. (1991) testet visouspatial hukommelse også 6 mnd etter behandlingen, og resultatene viste her en forbedret hukommelse sammenliknet med testene tatt før behandlingen. Likevel var testresultatene like etter behandlingen dårligere enn testene før behandlingen. Alle testene tenderte til å kunne vise en forbedring etter 6 mnd, selv om resultatene var dårligere umiddelbart etter behandlingen. Studien indikerer at prestasjonsnivåene er høyere etter rekonvalens fra ECT sammenliknet med prestasjonsnivået ved ubehandlet depressiv tilstand.

Data fra Meeter et al. (2011) studien gjenspeiler ingen forringelse av anterograd hukommelsesprestasjoner. Testverktøyet fanget opp en tendring mot nedsatt evne umiddelbart etter ECT, men data kunne ikke fremsette signifikant forstyrrelse av hukommelsesprestasjoner verken umiddelbart etter ECT eller etter 3 mnd. Studien viser en valid bedring av anterograd hukommelse etter 3 mnd.

De overnevnte studier fremsatte også data relatert til retrograd hukommelse og subjektiv hukommelse, disse er ekskludert som resultater i denne oppgaven.

DISKUSJON

Resultatene fra de inkluderte studiene er inkonsekvente og peker i ulike retninger på noen områder. Alle konkluderer likevel med at anterograd hukommelsesforstyrrelse er raskt forbigående, selv om det likevel presenteres variasjoner i tidsaspektet.

Det bemerkes at det var indikasjoner på at pasientene hadde flere utfordringer ved hukommelsen på post ECT testene sammenliknet med pre ECT testene i alle fire studiene, men at dette ikke gjelder for alle testene i de enkelte studiene.

Dette var likevel bedret ved oppfølgingstestene post ECT. Det er derfor nærliggende å anta at sykdomsbedringen, fulgt av remisjon av symptomer kan spille avgjørende rolle for denne observasjonen.

Dette kan indikere at selv om ECT bidrar til å forverre det som måtte anses å være et sykdomssymptom i en periode, samtidig er årsaken til at dette symptomet på sikt reduseres på bakgrunn av behandlingseffekten ECT er vist å ha i alle 4 studiene. Det gjenspeiler viktigheten av oppfølgingstester og at disse bør utføres på senere tidspunkt enn det som er blitt gjort i tidligere studier.

Bakgrunnen for å adressere anterograd hukommelsesmål ved oppfølging 1 måned eller mer etter siste ECT var relevant for å poengtere hvorvidt det foreligger et forbedringspotensiale i tillegg til forverringspotensialet som tidligere litteratur har stadfestet indikasjoner for. Tidligere studier har fokusert på å adressere tiden det tar fra pasienten har gjenopprettet funksjonsnivå til nivå av ECT pretestingsnivå, og har funnet at denne perioden er kort. Det er derfor vel så relevant å følge opp pasienten for å se om det kan foreligge indikasjoner på en videre fremgang utover gjenoppretting av prestasjonsnivå til pre ECT testnivå.

SRM - Falconer et al. (2010) Vs. Maric et al.(2016)

Falconer et al (2010) fant at ECT har en signifikant negativ effekt på hukommelse for spatial lokasjon 1 mnd post ECT ($p = 0.042$). Det påpekes at dette er en av få studier som har målt anterograd hukommelsessvikt mer enn 2 uker post behandling.

Det som er interessant er at Maric et al. (2016), utførte samme prosedyre uten å finne de samme resultatene. Her var observasjonen at SRM resultatene tenderte mot en bedring fra pretest til oppfølgingstest, men uten at det nådde statistisk signifikans ($p = 0.09$). Dette er et svært spennende funn, ettersom studiene samsvarer både i testbatteri og testintervall. Det som

skiller de to studiene er ECT distribusjon, der Maric et al distribuerer bilateral ECT 3 ganger i uken, distribuerer Falconer et al 2 ganger i uken. En observasjon som rent intuitivt skulle tilsi at resultatene i studiene burde være motsatt, ettersom pasienten da blir mer eksponert for ECT og derav også burde blitt mer eksponert for bivirkningene. Det er også beskrevet i en meta-analyse av Semkovska & McLoughlin (2010) at ECT behandling 3x pr.uke fører til verre kognitive bivirkninger enn behandling 2x pr.uke

En mulig forklaring til denne kontradiktoriske observasjonen vil derfor kunne ligge i at det foreligger en sterke behandlingseffektivitet ved 3x uken kontra 2 x uken, noe som igjen vil tilsi at pasienten raskere blir symptomfri, hvilket igjen vil føre til raskere bedring av hukommelsesprestasjoner. Denne bedringen vil også da raskere gjenspeiles ved testing.

Et annet aspekt ved resultatene i Falconer et al (2010) er at disse står i sammenheng med en studie av Fernie et al. (2014) som viste de samme SRM resultatene. Populasjonen i denne studien inkluderte også bipolar depresjon. Fernie et al. (2014) viste statistisk signifikant negativ effekt på SRM rett etter siste behandling ($p = 0.013$), på 1 mnd oppfølging ($p = 0.015$) og på 3 mnd oppfølging ($p = 0.016$). Den interessante observasjonen er at ECT også i denne studien ble distribuert 2 x uken i likhet med Falconer et al. (2010), noe som igjen kan indikere at induseringsintervall er av relevans for anterograd hukommelse som følge av ECT. Falconer et al. (2010) utførte siste oppfølgingstest 1 mnd etter siste ECT, og viste negativ bedring på SRM , i likhet med Fernie et al (2014). Forskjellen er at Fernie et al. (2014) i tillegg utførte siste oppfølgingstest 6 mnd etter. Her ble det vist en signifikant forbedring på samme testen på 6 mnd oppfølgingstest sammenliknet med baseline ($p = 0.017$). Dette er i tråd med den samme tendensen som er observert i Maric et.al (2016), men som ikke nådde statistisk signifikans.

Identifiseringen av at økt distribusjonsintervall potensielt fremskynder restaureringen av anterograd amnesi i etterkant av ECT, fremsetter et behov for videre studier av en slik hukommelsesprogresjon, ettersom den kan være kontradiktorisk til den som er funnet ved retrograd amnesi.

Selve observasjonen kan ha sitt opphav i 2 mulige forklaringer, som enten kan stå for seg eller i sammenheng. Forbedringen kan i seg selv være forårsaket av symptomlette og sykdomsbedring, som resultat av at behandlingen har vært effektiv og gjort det den er ment å gjøre. Det er også en mulighet for at årsaken til fremgangen, ettersom denne tenderer til å overgå baseline, at det her er snakk om en nevroplastisk fremgang .

Dette understøtter i så måte nevroplastisitetshypotesen som mulig forklaringsmodell for ECT behandlingseffekt.

Studien til Calev et al. (1991) understøtter hypotesen om at forbedring av hukommelsesprestasjoner ikke utelukkende kan tilskrives sykdomsbedring og symptomlette: I denne studien viste det ingen endringer i nivået av depressive symptomer fra 1 mnd post ECT til 6 mnd post ECT. Calev et al. (1991) påpeker derfor at hukommelsesprestasjoner og symptomlette er basert på to parallelle, men urelaterte prosesser. Dette indikerer at bedringen som er observert i hukommelsesprestasjoner fra 1 mnd post ECT til 6 mnd post ECT er forårsaket av andre mekanismer enn sykdomsbedring.

Man må likevel ikke glemme at sykdomsbedring og symptomlette før 1 mnd post ECT kan være en forutsetning for den positive fremgangen mellom 1 mnd og 6 mnd, som potensielt kan være basert på nevroplastisk fremgang. Calev et al. (1991) påpeker at prestasjonsnivået etter ECT, på sikt, er høyere enn det er ved en ubehandlet depressiv tilstand. Dette understreker igjen utfordringene ved å skille mellom de to variablene symptomlette og nevroplastisk fremgang som årsaksforklaring til hukommelsesprestasjoner, samtidig fremsetter det eksplisitt viktigheten av å utfordre dette aspektet som eget forskningsområde innenfor domenet av ECT studier. Dette underbygges av studien til Devanand et al. (1991), der det ikke ble funnet hukommelsesvekkelser selv etter 100 induseringer, samtidig som 4 av disse pasientene rapporterte forbedring av hukommelsen. Disse argumentene indikerer at det foreligger en mulighet for at behandlingen fremmer prestasjonsnivået på sikt, det er derfor viktig med videre forskning på dette for å stadfeste konsensus om hvorvidt det kan hevdes over tvil. Dette vil også kunne gagne pasientene dersom forskning kommer frem til at det også finnes bevis for prestasjonsøkning som kan tilskrives behandlingsmetoden, dette kan bidra til å vaske ut stigma, og gjøre at man ser behandlingen i et nytt lys. Det kan være viktig i forhold til pasienter som blir forespeilet en slik behandling, men som er skeptiske og redde og derfor unngår å benytte seg av medisinsk hjelp som kan være viktig for dem. Dette er det viktigste argumentet for hvorfor man bør etterstrebe å også finne positive innfallsvinkler i ECT forskningen. Det kan være å gjøre pasientgruppen en bjørnetjeneste å kun forske på negative bivirkninger, når vi vet at sykdomsbedring i seg selv bidrar til prestasjonsøkning.

Prestasjonsøkning

Maric et al. (2016) kom frem til at det var signifikant prestasjonsøkning for visuell hukommelse og læring mellom pre-test og oppfølgingstest 1 mnd etter, og at det ikke var forskjell mellom disse prestasjonene på pre-test og post-test. Denne studien indikerer derfor at det ikke er forringelse av denne type hukommelse. Dette resultatet på PAL testen skiller seg fra de data som blir presentert i Falconer et al. (2010) som viste at pasientene scorete dårligere på tester utført under behandlingsperioden og like etter fullført behandlingsperiode. Ettersom Maric et al. (2016) ikke presenterer tester tatt under behandlingsforløpet foreligger det her ikke noe sammenlikningsgrunnlag, det blir derfor resultatene på post-ECT som sammenliknes, disse skiller seg fra hverandre i disse studiene. Det kan tenkes at en mulig forklaring også her kan relateres til distribusjonsintervall. Denne observasjonen fremsetter iallefall at det ikke kan sies å være uttømmende konsensus for at ECT svekker visuelle hukommelse og læring etter behandlingsforløpet er avsluttet.

I likhet med Maric et al. (2016), fremsetter også Falconer et al. (2010) dataresultater som tenderer til at det foreligger en bedring i visuell hukommelse og læring mellom pre-test og oppfølgingstest 1 mnd etter. Det betyr at det foreligger indikasjoner på at ressurser for visuell hukommelse og læring kan øke gradvis i perioden etter ECT. Det er nærliggende å anta at denne prestasjonsøkningen kan relateres til sykdomsbedring. Det vil være vanskelig å stadfeste eksakt hva som kan relateres til sykdomsbedring og hva som potensielt kan vektlegges ECT i seg selv, ettersom man ikke vet noe om pasientens prestasjonsnivå før sykdommen inntraff.

Meeter et al. (2011) sine data derimot fremviser ingen prestasjonsøkning, verken i tendens eller signifikans i pre-test og oppfølgingstest av verbal læring. Data i Meeter et al. (2011) sin studie fremviser en nedgang i verbal læring fra pre-test til post-test, men gjengir ingen signifikant forskjell mellom pre-test og oppfølgingstest. Dette resultatet indikerer, i likhet med Falconer et al. (2010) sin studie at innlæringskapasitet umiddelbart etter avsluttet behandlingsforløp kan være forringet som resultat av ECT indusering. Samtidig gir resultatet støtte til at dette er av forbigående karakter, i likhet med studiene til Falconer et al. (2010) Begge riktignok i kontrast til Maric et al. (2016) som ikke observerer noen nedgang. Det må på dette grunnlaget kunne hevdes at ECT ikke hindrer visuell hukommelse, verbal hukommelse eller innlæring over lengre tid. Dette støtter opp under eksisterende litteratur som har indikert at anterograd hukommelsesforstyrrelse i verste fall er en raskt forbigående bivirkning av ECT behandling. Dette må likevel ikke tilsidesette observasjoner som indikerer

en prestasjonsøkning over tid. Ettersom pasienter som opplever en midlertidig svekkelse av hukommelse, ikke bare vil få gjenopprettet sitt prestasjonsnivå, men oppleve at det vil bli gradvis bli bedre enn utgangspunktet. Dette er viktig å formidle, ettersom det er nivået på prestasjonsøkningen som er det vedvarende element over tid, ikke den midlertidige/kortvarige svekkelsen, noe som betyr at det er prestasjonsøkningen som har høyest potensiale til å affektere langt større deler av pasientens hverdagsliv dersom man betrakter det i et langtidsperspektiv. Calev et al (1991) viser tendens til prestasjonsbedring på alle sine tester for anterograd amnesi etter 6 mnd sammenliknet med pre-tester. Dette understreker igjen viktigheten av oppfølgingstester.

ECT kan ikke forbedre hukommelsen for minner du allerede har, altså vil ikke kunne fremme retrograd hukommelse i annen form enn å bedre tilgangen til det allerede eksisterende, gjennom å fjerne sykdomssymptomer som bidrar til å svekke denne. Derfor er det et langt mer vesentlig potensiale i den anterograde hukommelsen, ettersom det er denne som legger føringer for innlæring, konsolidering og ervervelsen av nye minner. Et element som er essensielt for fremdrift i det menneskelige liv. Anterograd hukommelse er mindre studert enn retrograd hukommelse i ECT litteraturen, og det kan tenkes at de data som eksisterer derfor er utilstrekkelige. De data som eksisterer tenderer likevel til å peke i samme retning, men ettersom det også eksisterer definerte forskjeller på noen elementære områder, kan man ikke anse at feltet er nok utforsket. Det trengs derfor ytterligere bidrag til ECT litteraturen gjennom studier av anterograd hukommelse hos ECT pasienter med bruk av gode nevropsykologiske tester.

CANTAB

På bakgrunn av det ovenfornevnte er det høy sannsynlighet for at CANTAB er et testbatteri som er sensitiv for målinger av ECT påvirkning på anterograd hukommelse (Falconer et.al, 2010; Maric et.al. 2016). Likevel må man ta i betraktning at 2 relativt identiske studier gjengir såpass ulike resultater, det ville potensielt kunne gjenspeile at det er noe med testbatteriet som ikke er optimalt, men ettersom dette er en computerisert test, er det mindre sannsynlig. Gjennom å finne strukturelt valide testmetoder, og disponere disse i flest mulige studier av ECT, vil man også være et bedre skritt nærmere å finne svar som lettere kan ses i sammenheng med hverandre, enn ved at ulike studier disponerer ulike testmetoder, noe som gjerne har vært tendensen i ECT litteraturen. Dette kan være av særlig relevans hva angår

anterograd amnesi, ettersom det foreligger langt mindre litteratur på dette området enn retrograd amnesi og ECT.

Selve testsituasjonen kan også ha hatt betydning for variasjonen. Hvordan man informerer og støtter pasienten fremfor en utfordrende oppgave kan ha særdeles viktighet spesielt når man vet at dette er pasienter som i utgangspunktet sliter med motivasjon og oppmerksomhet.

Motivasjon og oppmerksomhet

Motivasjon kan være en medvirkende faktor til forskjellene i posttest og oppfølgingstest. Det vil være nærliggende å anta at deprimerte pasienter kjenner manglende motivasjon, tiltaksløst eller følelse av manglende evne til å kunne mestre gitte oppgaver. Etter sykdomsbedring og symptomlette vil pasienten oppleve endringer også på disse områdene, noe som vil kunne fremme pasientens potensiale og yteevne i en testsituasjon. Dette vil kunne anses som en plausibel medvirkende årsak til variasjonen i testscorene på posttest og oppfølgingstester, men kan ikke anses som en eneste uttømmende årsak til differansen. Dette fordi det foreligger pretestings resultater som indikerer at prestasjonene pre ECT er bedre enn post ECT, og derfor ikke samsvarer med at motivasjon som forklarende faktor for svekket hukommelsesprestasjon i posttesten.

Det er derfor vesentlig å også betrakte oppmerksomhetsproblemer, som en mulig påvirkningsfaktor. Hukommelsesprestasjoner baserer seg i stor grad på evnen til å holde på oppmerksomhet og konsentrasjon, noe som vil gi seg til kjenne dersom motivasjonen er svekket, samtidig vil svekket oppmerksomhet og konsentrasjon potensielt kunne medføre lavere motivasjon. Dette er vist å være en svært vanskelig utfordring for mange deprimerte, ettersom det er vist at de har et økt hukommelsespotensiale for emosjonelt negativt materiale. En økt fokusering på negative inntrykk vil kunne forringe helhetsforståelsen av en situasjon eller en hendelse, ved at oppmerksomheten blir ledet i andre retninger eksempelvis under en testsituasjon. Det kan tenkes at en pasient opplever et økt lidelsestrykk og derav en økning av negative emosjoner som tar over store deler av oppmerksomheten, i en periode der depresjonsbehandlingen er intens. Det kan ses i sammenheng med både angst for selve behandling og frykt for at den ikke skal bidra til ønsket effekt – dette kan forbigående øke pasientens lidelsestrykk, noe som må anses å også kunne øke graden av kognitive dysfunksjoner, da også gjeldende hukommelsesfunksjoner, som vil gjøre det vanskelig å

tilegne seg ny læring og erverve nye minner på en adekvat måte. Fordi sterke inntrykk i omgivelsene eller i situasjonen opptar mer plass enn vanlig.

Det er derfor viktig å være klar over hvilken situasjon pasienten er i når tester og målinger av hukommelse utføres. Det er nærliggende å anta at en testadministrasjon umiddelbart eller i kort tid etter en behandling av ECT kan være mer preget av uro og forstyrrelser enn en testsituasjon som forekommer en tid etter behandlingsforløpet med ECT. Det er viktig at hukommelsesmål og øvrige tester av kognitive evner også adresserer de omkringliggende medierende faktorene for endringer som kan oppleves i kjølevannet av ECT, da disse varierer, ikke bare mellom pasienter, men også innad hos den enkelte pasienten gjennom et behandlingsforløp.

Cost & Benefit ved hukommelsesdysfunksjoner og ECT

Det er viktig at man forstår den prosessen som pasientene er i gjennom et slikt behandlingsløp, og for å kunne finne frem til kjernen av en slik kunnskap og innsikt er det vesentlig at fagpersoner videreutvikler potensielle og nye forklaringsmodeller for de ulike fenomen pasienten opplever, selv i de studier der det ikke er den subjektive hukommelsen som er blitt testet. Ikke bare må det foreligge et intellektuelt mål om innsikt, men det bør forankres i en genuin opplevelse av at man i praksis kan utgjøre en forskjell for den pasientgruppen det gjelder.

For å kunne få en presis forståelse av pasientens hukommelses dysfunksjoner, er det vesentlig at man tar i betraktning alle potensielt medvirkende årsaker, inkludert de eksterne faktorene som for eksempel medikamentell behandling. Det er viktig at man klarer å kartlegge og beskrive hvilken type hukommelses dysfunksjon som opptrer, uavhengig av om pasienten subjektivt er bevisst dette. Det er avgjørende å danne et skille mellom hva som er forårsaket av sykdomsbildet og hva som potensielt kan være forårsaket av ECT. Gjennom en slik utelukkning av visse elementer, er det mulig å betrakte hva som faktisk kan være årsaken. Dersom man finner at ECT er en nærliggende årsaksforklaring til hukommelsesdysfunksjonen hos en pasient, må man videre se på hvilken kurs det tar. Er dette en plutselig respons, eller kommer den gradvis og blir stadig forverret? Er det en forbigående tilstand, og hvor raskt kan man se tilbaketrekning av den negative responsen til behandlingen?

Viktigst av alt er å kartlegge om behandlingen faktisk har gjort det den er ment å gjøre, uavhengig av en potensiell bivirkning. Er pasienten blitt behandlet for det han eller hun skulle behandles for, er dette observerbart både objektivt og subjektivt?

I så tilfelle vil det bli en avveining av hvorvidt de svekkede anterograd hukommelsesprestasjonene, som er hevdet å vare i tidsrom på noen få dager, er å anse som negative, når man veier de opp mot en økning av evnen på sikt, og at dette er vedvarende. Rent intuitivt vil man si at de vedvarende positive effektene har en klar forrang foran de negative som er kortvarige, men slike avveininger må gjøres på et individuelt grunnlag, basert på innvirkningene dette har hatt for den enkelte pasientens liv. Slike evalueringer av «cost & benefit» er det vanskelig å fange opp statistisk fordi det krever en dypere innsikt, som vil fordre en rangering av en rekke forhold i et menneskes liv som et hukommelsesstudie av ECT sjelden vil kunne fange opp.

Det kan være vanskelig å skille mellom hvilke hukommelsesforstyrrelser som er forårsaket av depresjonslidelsen og hvilke som er forårsaket av ECT behandlingen. Dette henger sammen med at det vil være metodologisk vanskelig å å få tilgang på en pasients hukommelsesfunksjon før selve depresjonslidelsen ble fremtredende, noe som gjør det vanskelig å fastsette graden av hukommessvikt hos pasienten som er forårsaket av lidelsen i seg selv. Hvis man tester hukommelse før ECT og rett etter ECT og finner at det er dårligere resultater etter ECT. Vil man kunne si at det ligger et potensiale til at ECT forårsaker hukommelsesforstyrrelser. Dersom man videre foretar en oppfølgingstest og disse resultatene ikke er dårligere enn testingen før ECT, men på et tilsvarende nivå, vil man kunne konkludere med at hukommessvikten er forbigående. Dersom resultatene på en oppfølgingstest er signifikant forbedret kontra pretest, vil man likevel ikke kunne konkludere med at ECT i seg selv forbedrer hukommelsesprestasjoner. For å kunne komme frem til et slikt resultat måtte man disponert predepresjonstester av hukommelsesprestasjoner. Dette kan vanskelig foreligge. Derfor må enhver form for hukommelsesprestasjoner relatert til ECT alltid ses i lys av depresjonsgraden og vice versa.

Et dilemma ved alle studier av ECT er at det utelukkende berører mennesker som allerede er i en belastende livssituasjon, det bør alltid tas i betraktning om deltakelse vil kunne ytterligere forsterke de belastninger som allerede foreligger, og om situasjonen vil kunne påvirker resultatene i målingene man gjør. Selv om alle deltakere vil være frivillige og anonyme, betyr det ikke at pasientene understøtter eller fullt ut kan kjenne seg igjen i de funn

som utledes av undersøkelsen i sin helhet – dette vil i verste fall kunne oppleves urettferdig for noen enkeltpersoner, og disse kan oppleve å føle seg ytterligere stigmatisert.

Elektrodeplassing

Studiene i denne undersøkelsen referer til bilateral elektrodeplassing. Det er tidligere hevdet at dette gir mer hukommelsessvikt enn den unilaterale elektrodeplassing. Det kan derfor tenkes at resultatene i de enkelte studiene ville blitt annerledes dersom denne undersøkelsen hadde basert seg på studier med unilaterale elektrodeplassing. Likevel viser denne undersøkelsen manglende bevis for at ECT bilateral elektrodeplassing forårsaker anterograd amnesi utover det å være en høyst forbigående bivirkning. Ettersom unilaterale elektrodeplassing er ansett som mindre invasiv vil man kunne konkludere med at denne metoden heller ikke ville bidratt til et annet resultat. Selv om det er hevdet at unilaterale elektrodeplassing kan produsere mindre hukommelsessvikt enn bifrontal, er det også slik at unilaterale ECT i noen tilfeller kan være mindre virkningsfull, eller ikke ha særlig effekt (Sackeim et.al. 1993). I så tilfelle ville man på bakgrunn av en slik manglende behandlingseffekt potensielt funnet et annet resultat.

Begrensninger

Studiens største begrensning er det lave antallet inkluderte studier. Dette er forårsaket av at det var få studier som nådde inklusjonskriteriene. Mange studier ble ekskludert selv om de inneholdt svært relevante opplysninger, men ble utelatt på bakgrunn av at de ikke inneholdt oppfølgingsmål tidligst 1 mnd etter siste ECT som var et av de avgjørende inklusjonskriteriene. Blandede diagnostiske kriterier i en del studier var også en avgjørende årsak til at svært mange øyensynlig relevante studier ble ekskludert fra analysen.

De inkluderte studiene består alle av små utvalgsstørrelser, dette kan begrense den statistiske effekten av resultatene i de enkelte studiene. Dette er svært relevant, ettersom studiene fremviser flere tendenser i sine dataanalyser, men som ikke oppnår statistisk signifikans.

Et annet limitasjonsmoment kan være at man ikke har klart å få oversikt over eller fange opp alle relevante studier, som et resultat av den valgte fremgangsmåten, og at man potensielt kunne benyttet seg av andre metoder for å skanne det aktuelle materialet.

Studiens viktigste fordel er at den betrakter litteratur fra relativt nye studier. Dette er et svært viktig aspekt, ettersom det nærmest har vært et «paradigmeskrifte» i ECT litteraturen de siste 10 årene.

KONKLUSJON

Dette studiet bekrefter, i likhet med tidligere observasjoner, at hukommelsesaspektet har et potensiale til å bli midlertidig utfordret av ECT indusering. Samtidig bekrefter denne studien at det ikke er nærliggende å anse at ECT forårsaker vedvarende anterograd hukommelsessvikt eller at pasientene har problemer med innlæring og konsolidering av nye minner som resultat av behandlingen. Studien viser at det heller ikke er grunn til å anta at bilateral ECT fører til alvorlig anterograd hukommelsessvikt. På bakgrunn av nevnte faktorer fremsettes det en mulighet for at ECT, på sikt, kan bedre hukommelsesprestasjonene til pasientgruppen. Det trengs videre studier på hvorvidt denne bedringen kan tilskrives til symptomlette eller behandlingsmetoden. Videre forskning bør fokusere på å definere et mer tydelig skille mellom disse variablene.

Sluttord

Gjennom hele livet vårt har hjernen vår mulighet, i varierende grad, til å forme og skape nye nevroner og synapser. Det som møter oss i livet bestemmer hvilke nevralkretser som aktiveres og hvilke vi er tjent med at deaktiveres. Hjernens eneste oppgave gjennom våre liv er å innstille seg, med de ressurser den har tilgjengelig, til å forme seg etter de forutsetninger den til enhver tid står ovenfor. Hjernens paradoks er at den til enhver tid vet hva den skal gjøre og hvorfor, mens personen som er den, ofte holdes utenfor.

Gjennom å forske på mekanismene bak de ulike behandlingstilnærmingene i psykiatrien vil det lede til en dypere forståelse for hvordan høyere hjernefunksjoner oppstår. Det er vesentlig at man tar i betraktning de underliggende mekanismene og kjemiske endringene i hjernen i forståelsen av tankemessige og emosjonelle lidelser. Forskning på virkningene av, for eksempel ECT indusering er en mulig inngangsportale til å få kunnskap om den menneskelige hjernens nevroplastiske omfang, noe som kan lede til viktig innsikt i kjernefunksjoner ved mental organisering, også utenfor et diagnoseperspektiv.

LITTERATUROVERSIKT:

- Abbott, C.C., Gallegos, P., Rediske, N., Lemke, N.T., Quinn, D.K., (2014). A Review of Longitudinal Electroconvulsive Therapy: Neuroimaging Investigations. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27 (1), 33 -46.
Doi: 10.1177/0891988713516542
- Beblo, T., Sinnamon, G., & Baune, B.T. (2011). Specifying the Neuropsychology of Affective Disorders: Clinical, Demographic and Neurobiological Factors. *Neuropsychological Review*, 21, 337 – 359.
DOI: 10.1007/s11065-011-9171-0
- Berntzen, M. L., & Bystad, M. (2015). Depression – a risk factor for dementia? *Scandinavian Psychologist*, 2, e7.
<http://dx.doi.org/10.15714/scandpsychol.2.e7>
- Bouckaert, F., Sienaert, P. Obbels, J., Dols, A., Vandenbulcke, M., Stek. M., & Bolwig, T, (2014). ECT: Its Brain Enabling Effects. A review of Elektroconvulsive Therapy – Induced Structural Brain Plasticity. *Journal of ECT*, 30 (2), 143 – 151.
- Breedlove, S. Marc; Rosenzweig, Mark R. & Watson, Neil V. (2007). *Biological Psychology, An Introduction to Behavioral, Cognitive and Clinical Neuroscience* (5th edition). Massachusetts: Sinauer Associates, Inc.
- Burt, D.B., Zembar, M.J., Niederehe, G., (1995). Depression and memory impairment: A Meta-analysis of the association, it's pattern and specificity. *Psychological Bulletin*, 117, 285 – 305.
- Calev, A., Nigal, D., Shapira, B., Tubi, N., Chazan, S., Ben-Yehuda, Y., Kugelmass, S., & Lerer, B., (1991). Early and Long-Term Effects of Electroconvulsive Therapy and Depression on Memory and Other Cognitive Functions. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 179 (9), 526 – 533.
- Conway, M. A., & Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychological review*, 107(2), 261.
- Devanand, D.P, Verma, A.K., Tirumalasetti, F., & Sackeim, H.A., (1991). Absence of Cognitive Impairment After More Than 100 Lifetime ECT treatments. *The American Journal of Psychiatry*, 148 (7), 929 – 932.

- Devanand, D.P., Dwork, A.J., Hutchinson, E.R., Bolwig, T.G., & Sackeim, H.A., (1994). Does ECT Alter Brain Structure? *The American Journal of Psychiatry*, 151 (7), 957 – 970.
- Duman, R.S., Heninger, G.R., & Nestler, E. (1997). A Molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 54, 597 – 606.
- Elvsåshagen, T. & Malt, U.F. (2008). Strukturell plastisitet I det voksne sentralnervesystemet. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 128 (3), 298 – 302.
- Falconer, D.W., Cleland, J., Fielding, S., Reid, I.C., (2010). Using the Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) to assess the cognitive impact of electroconvulsive Therapy on visual and visuospatial memory. *Psychological Medicine* 40, 1017 – 1025.
Doi:10.1017/S0033291709991243
- Fernie, G., Bennett, D.M., Currie, J., Perrin, J.S., Reid, I.C., (2014). Detecting objective and subjective cognitive effects of electroconvulsive therapy: intensity, duration and test utility in a large clinical sample. *Psychological Medicine* 44, 2985 – 2994.
Doi:10.1017/S0033291714000658
- Finger, S., Zaromb, F. (2006) Benjamin Franklin and Shock-Induced Amnesia. *American Psychological Association* 61 (3), 240–248.
Doi: 10.1037/0003-066X.61.3.240
- Fosse, R., Read, J., Bentall, R., (2011). Elektrokonvulsiv behandling ved alvorlig depresjon – I konflikt med den hipokratiske eden? *Tidsskrift for norsk psykologforening*, 48, 1160 – 1171.
- Getz, G.E., Edner, B.J., Nickell, P.V., (2014). The Effect of Electroconvulsive Therapy on executive Functioning in a treatment-Resistant Man with Depression. A case report. *Journal of ECT*, 30 (1), e11-e12.
Doi: 10.1097/YCT.0000000000000086.
- Gurd, J.M., Kischka, U. & Marshall, J.C., (2010). *The handbook of Clinical Neuropsychology (2nd edition)*. New York: Oxford University Press Inc.
- Hamilton, M., (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 23, 56-62
Doi:10.1136/jnnp.23.1.56 PMID 14399272

- Hammar, Å., (2002). *Major depression and cognitive dysfunction An experimental study of the cognitive effort hypothesis*. (Doktorgradsavhandling, UIB). Psykologisk fakultet, Universitetet i Bergen, Bergen.
- Hammar, Å., & Årdal, G., (2009). Cognitive Functioning in Major Depression – A Summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3 (26).
PMCID: PMC2759342
- Hammar, Å., Isaksen, L., Schmid, M., Årdal, G., & Strand, M., (2011). Patients with Major Depression Show Intact Memory Performance Given Optimal Conditions. *Applied Neuropsychology*, 18, 191 – 196.
- Hau J., & Van Hoosier, Jr. G.L (Red.). (2003) *Handbook of Laboratory Animal Science. Second Edition*. Florida: CRC Press LLC.
- Haug, E. (2002) Behandling av hypotyreose. *Tidsskrift for Norsk Legeforening*, 122 (9), 935 – 937.
- Jansson, Linda (2011). *Studies on cellular changes and amnesia in a rat model of electroconvulsive therapy*. Molecular Psychiatric Unit, Department of Clinical Sciences, Lund University, Lund, Sweden.
- Kho, K.H. Van Vreeswijk, M.F. Murre, J.M., (2006). A retrospective controlled study into memory complaints reported by depressed patients after treatment with electroconvulsive therapy and pharmacotherapy or pharmacotherapy only. *Journal of ECT*, 22 (3), 199 – 205.
- Kløve, H., (1995). Clinical Neuropsychology. *Tidsskriftet Norsk Legeforening*, 16 (115), 1947 – 1951.
- Knoth, R.L., Bolge, S.C., Kim, E., Tran, Q.V., (2010). Effect of inadequate response to treatment in patients with depression. *American journal of Managed Care*, 16 (8), 188 - 196.
PMID: 20690785
- Landrø, N.I., Andersson, S., (2008). Nevropsykologiske aspekter ved stemningslidelser. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, 45 (9), 1155-1163.
- Legendre, S.A., Stern, R.A., Solomon, D.A., Furman, M.J., Smith, K.E., (2003). The influence of cognitive reserve on memory following electroconvulsive therapy. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 15 (3), 333 - 339.

- Lépine, J.P. Briley, Mike. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7 (1), 3–7.
Doi: 10.2147/NDT.S19617
- Lisanby, S. (2007). Electroconvulsive Therapy for Depression. *New England Journal of Medicine*, 357, 1939 - 1945
Doi: 10.1056/NEJMct075234
- Liang, K.C., Hon, W., Tyan, Y.M., Liao, W.L., (1994). Involvement of hippocampal NMDA and AMPA receptors in acquisition, formation and retrieval of spatial memory in the Morris water maze. *Chinese Journal of Physiology* 37 (4), 201– 212.
PMID 7796636.
- Lupien, S.J. & Lepage, M., (2001). Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. *Behavioural Brain Research* 127 (1-2), 137 – 158.
- Lupien, S.J., Fiocco, A., Wan, N., Maheu, F., Lord, C., Schramek, T. & Tu, M.T., (2005). Stress hormones and human memory function across the lifespan. *Psychoneuroendocrinology*, 3, 225 – 242.
- Maric, N.P., Stojanovic, Z., Andric, S., Soldatovic, I., Dolic, M., Spiric, Z., (2016). The acute and medium-term effects of treatment with electroconvulsive therapy on memory in patients with major depressive disorder. *Psychological Medicine* 46, 797 – 806.
Doi:10.1017/S0033291715002287
- Mayberg, H.S., Brannan, S.K., Tekell, J.L., Silva, J.A., Mahurina, R.K., McGinnisa, S., & Jerabeka, P.A. (2000). Dysfunction in neural circuits involved in the pathophysiology of mood disorders. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biological Psychiatry* 48 (8), 830 – 843.
Doi:10.1016/S0006-3223(00)01036-2
- Meeter, M., Murre, J.M.J., Janssen, S.M.J., Birkenhager, T., & Van Den Broek, W.W. (2011). Retrograde amnesia after electroconvulsive Therapy: A temporary effect? *Journal of Affective Disorders*, 132, 216 – 222.
- Mogensen, J. (2011). Almost unlimited potentials of a limited neural plasticity. *Journal of Consciousness Studies*, 18, (7).
- Moksnes, K.M., Vatnaland, T., Eri, B., Torvik, N.H., (2006). Elektrokonvulsiv terapi i Ullevål sektor i Oslo 1988 – 2002. *Tidsskrift Norsk Lægeforening* 126, 1750 -1753.

- Moksnes, K.M., & Iler, S.O. (2010). Elektrokonvulsiv terapi – virkninger og bivirkninger. *Tidsskrift Norsk Legeforening* 130, 2460 – 2464.
Doi: 10.4045/tidsskr.09.1102
- Morris, R.G.M., Anderson, E., Lynch, G.S., Baudry, M., (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319 (6056), 774–776.
Doi:10.1038/319774a0. PMID 2869411.
- Murray, J.L. Lopez, A.D., (1997). Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 – 2020: Global burden of disease study. *Lancet* 349, 1498 – 1504.
- Niciu, M.J., Ionescu, D.F., Richards, E.M., Zarate, C.A., (2014). Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *Journal of Neural Transmission*, 121, 907 – 924.
Doi: 10.1007/s00702-013-1130-x
- Nordenskjold, A., (2013). *Electroconvulsive therapy for depression*. Ørebro Universitet, Ørebro, Sverige.
- Nyhuis, P.W. Specka, M. Gastpar, M., (2006). Affective disorders and antidepressants - Affective disorders - Does the antidepressive response to opiate treatment describe a subtype of depression? *European Neuropsychopharmacology* 16 (4), 309
Doi:10.1016/S0924-977X(06)70328-5
- Oltedal, L., Kessler, U., Ersland, L., Gruner, R., Andreassen, O.A., Haavik, J., Hoff, P.I., Hammar, Å., Dale, A.M., Hugdahl, K., & Ødegaard, K.J., (2015). Effects of ECT in treatment of depression: study protocol for a prospective neuroradiological study of acute and longitudinal effects on brain structure and function. *BioMedCentral Psychiatry*, 15 (94).
DOI:10.1186/s12888-015-0477-y
- Rami – Gonzalez, L., Bernardo, M., Boget, T., Salamero, M., Gil – Verona, J.A., Junque, C., (2001). Subtypes of Memory Dysfunction Associated with ECT: Characteristics and Neurobiological Bases. *The journal of ECT* 17 (2), 129 – 135.
- Reinvang, I. (2010) Nevropsykologisk undersøkelse. Hestad, K.A & Egeland, J. (Red.), *Klinisk Nevropsykologi* (s. 111 - 117) Trondheim: Tapir Akademiske forlag.

- Roediger, H. L. (1990). Implicit memory: Retention without remembering. *American psychologist*, 45(9), 1043.
- Sackeim, H.A., Prudic, J., Devanand, D.P., Kiersky, J.E., Fitzsimons, L., Moody, B.J., McElhiney, M.C., Coleman, E.A., Settembrino, J.M., (1993). Effects of Stimulus Intensity and Electrode Placement on the Efficacy and Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy. *New England Journal of Medicine* 328, 839-846.
Doi: 10.1056/NEJM199303253281204
- Sapolsky, R.M., Krey, L.C., & McEwen, B.S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7 (3), 284 – 300.
- Schat, A., Van Den Broek, W.W., Mulder, P.G.H., Birkenhager, T.K., Van Tuijl, R., & Murre, J.M.J. (2007). Changes in Everyday and Semantic Memory Function After Electroconvulsive Therapy for Unipolar Depression. *Journal of ECT*, 23 (3), 153 – 157.
- Schmidt, M.T., (2015). *Executive Functioning in recurrent and first episode Major Depressive Disorder*. (Doktorgradsavhandling, UIB). Psykologisk fakultet, Universitetet I Bergen, Bergen.
- Schoeyen, H.K., Kessler, U., Andreassen, O.A., Auestad, B.H., Bergsholm, P., Malt, U.F., Morken, G., Oedegaard, K.J., Vaaler, A., (2015). Treatment-Resistant Bipolar Depression: A Randomized Controlled Trial of Electroconvulsive Therapy Versus Algorithm-Based Pharmacological Treatment. *American Journal of Psychiatry* 172, 41–51.
Doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13111517
- Schweder, L.J., Lydersen, S., Wahlund, B., Bergsholm, P., & Linaker, O.M., (2011). Electroconvulsive therapy in Norway: rates of use, clinical characteristics, diagnoses, and attitude. *Journal of ECT*, 27 (4), 292 – 295.
Doi: 10.1097/YCT.0b013e318208e24b.
- Semkovska, M. & McLoughlin, D.M., (2010). Objective Cognitive Performance Associated with Electroconvulsive Therapy for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Biological Psychiatry*, 68, 568 – 577.
Doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.009
- Sheline, Y.I., (2011). Neural Connectivity, Ruminations, and Suicide. Depression and the Hippocampus: Cause or Effect? *Biological Psychiatry*, 70 (4), 308–309.
Doi: 10.1016/j.biopsych.2011.06.006

- Squire, L.R., Zola – Morgan, S., (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science* 253 (5026), 1380-1386
Doi: 10.1126/science.1896849
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13515-13522.
- Tendolkar, I. Van Beek, M. Van Oostrom, I. Mulder, M. Janzing, J. Voshaar, R.O. Van Eijnhovden, P., (2013). Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: A longitudinal pilot study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 214, 197 – 203.
- Tsaltas, E., Kalogerakou, S., Papakosta, V.M., Kontis, D., Theochari, E., Koutroumpi, M., Anyfandi, E., Michopoulos, I., Papadimitriou, G., & Oulis, P. (2011). Contrasting patterns of deficits in visuospatial memory and executive function in patients with major depression with and without ECT referral. *Psychological medicine*, 41, 983 – 995.
- Tulving, E., & Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8(3), 198-204.
- Ullmann, M.T., (2004) Contributions of memory circuits to language: the declarative/procedural model. *Cognition* 92, 231–70.
- Van Dongen, H.P., Maislin, G., Mullington, J.M., & Dinges, D.F. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep*, 26 (2), 117 – 126.
- Videbech, P. & Ravnkilde., (2004). Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry*, 161 (11), s. 1957–66.
Doi:10.1176/appi.ajp.161.11.1957. PMID 15514393.
- Vogel, G. W. Vogel, C. & McAbee, R. S. (1980). Improvement of depression by REM sleep deprivation. *Archives of General Psychiatry*, 57, 247–253.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277 (5324), 376-380.

Williams, J. B.W., Kobak, K. A., (2008). Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (SIGMA). *The British Journal of Psychiatry* 192 (1), 52–58.

Doi:10.1192/bjp.bp.106.032532. PMID 18174510.

Wright, M.D., & Bruce A. (1990). An Historical Review of Electroconvulsive Therapy. *Jefferson Journal of Psychiatry* 8 (2), Article 10.

Yohannes, A.M. & Baldwin, R.C., (2008). Medical comorbidities in Late-Life Depression. *Psychiatric Times*.

<http://www.psychiatrictimes.com/articles/medical-comorbidities-late-life-depression#sthash.D6KpzJhb.dpuf>

Zaider, T.I., Heimberg, R.D., Fresco, D.M., Schneier, F.R., Leibowitz, M.R., (2003). Evaluation of the Clinical Global Impression Scale among individuals with social anxiety disorder. *Psychological Medicine*, 33, 611–622.

DOI: 10.1017/S0033291703007414