

# Terapia elettroconvulsivante. Razionale per lo sviluppo di future linee guida da parte dell'Associazione Italiana per la Terapia Elettroconvulsivante (AITEC)

## *Electroconvulsive therapy. Rationale for the development of future guidelines by the Italian Association for Electroconvulsive Therapy (AITEC)*

A. CONCA<sup>1</sup>, R. PYCHA<sup>2</sup>,  
G. GIUPPONI<sup>3</sup>, G. SANI<sup>4</sup> <sup>5</sup>,  
A. KOUKOPOULOS<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Psichiatria, Ospedale di Rankweil; Dipartimento di Psichiatria, Università di Innsbruck;  
<sup>2</sup> Dipartimento di Psichiatria, Brunico;  
<sup>3</sup> Trento; <sup>4</sup> Centro Lucio Bini, Roma;  
<sup>5</sup> Dipartimento di Psichiatria, Ospedale Sant'Andrea, Sapienza Università Roma, Italy

### Key words

*Electroconvulsive therapy • Indications • Side effects • Mechanisms of action • Forensic considerations • Consensus*

Correspondence: Prof. Athanasios Koukopoulos, Centro "Lucio Bini", via Crescenzo 42, 00193 Roma, Italy  
Tel. +39 06 6874415  
Fax +39 06 68802345  
a.koukopoulos@fastwebnet.it

### Summary

#### Background

*Many guidelines describe the theory and practice of electroconvulsive therapy (ECT). From a scientific and clinical point of view, ECT is an effective treatment for severe depressive episodes and depressive syndromes resistant to other treatments. Furthermore, ECT has been proven useful in schizophrenic, schizoaffective disorders and in manic episodes resistant to other treatments.*

*ECT has an important indication in malignant catatonia. It causes transient adverse effects. Of special importance for the patient are memory disturbances which sometimes persist after the end of the treatment.*

#### Results

*The new methods of administering the electric stimulus, its continuous adaptation during the treatment cycle and the discontinuation of medications that potentially might interfere with cognitive processes reduce the intensity and frequency of memory loss. In any case, they are always reversible. ECT has a high safety profile and does not cause structural brain damage, according to the most recent studies. There are no absolute contraindications to ECT.*

#### Conclusion

*The risk of mortality is linked to risks inherent in anaesthesia and it is, however, very low, i.e., 1:30,000. The combined administration of ECT and psychotropic drugs is considered essentially safe. ECT comprises various specific and selective mechanisms of action. Specific neurobiological and neurochemical changes take place in precise brain areas, induced by the epileptic seizure and conditioned by the wave shape of the electrical stimulus, the charge used, the position of the electrodes and the number of treatments.*

### Introduzione

La terapia elettroconvulsivante (TEC) è stata introdotta nel 1938 da due psichiatri italiani, Ugo Cerletti e Lucio Bini <sup>1</sup> a Roma, come trattamento delle psicosi endogene e ha raggiunto presto una diffusione mondiale per la sua efficacia. L'introduzione dell'anestesia generale e del miorellassamento col curaro negli anni '40 <sup>2</sup> e con la più sicura succinilcolina negli anni '50 <sup>3</sup> ha evitato il pericolo di fratture ossee e la terapia è diventata più accettabile per il paziente. L'introduzione degli psicofarmaci e di altre terapie biologiche in psichiatria ha ristretto le indicazioni della TEC senza renderla mai obsoleta. L'efficacia

e la sicurezza della TEC è documentata in maniera più ampia e consistente rispetto a ogni altra terapia in psichiatria.

Tra i soli lavori pubblicati su riviste indicizzate e riportate su *Pubmed*, abbiamo trovato 405 studi sulla TEC quale trattamento della depressione, 94 sulla TEC come terapia della schizofrenia, 63 sull'utilizzo della TEC nelle mania, 51 sull'utilizzo della TEC nella catatonia, 8 sull'utilizzo della TEC nelle sindromi schizoaffettive.

La TEC ha un campo d'azione molto vasto ed è caratterizzata da effetti terapeutici rapidi e affidabili e da un profilo di sicurezza molto alto, come confermato da studi nazionali e internazionali svolti in oltre 60

anni. Perciò la TEC assume un ruolo terapeutico particolare in presenza di disturbi psichiatrici acuti, gravi e resistenti ad altre terapie.

Questa terapia è apprezzata particolarmente nei paesi anglosassoni e nordeuropei, ma si è diffusa sempre più anche nell'Europa Centrale e nei paesi confinanti con l'Italia. Una ricerca nazionale austriaca ha evidenziato come la TEC sia accettata e indicata come trattamento dal 75% di tutti gli psichiatri austriaci e venga eseguita sia in tutte le cliniche universitarie austriache che in 6 altre cliniche specializzate<sup>4</sup>.

## Indicazioni ed efficacia della TEC

### EFFICACIA SCIENTIFICAMENTE DIMOSTRATA IN MANIERA ECCELLENTE

Per le seguenti indicazioni esistono ricerche metodologicamente ineccepibili, vale a dire studi prospettici, randomizzati e controllati condotti su un vasto campione (Tab. I).

Per il grave episodio depressivo con agitazione o inibizione psicomotoria e/o sintomi psicotici, la TEC è riconosciuta quale approccio terapeutico molto affidabile ed efficace. Independentemente, dalla presenza di un singolo episodio depressivo, di una sindrome monopolare ricorrente o di una sindrome bipolare, il successo atteso varia dal 70 al 90%<sup>5-9</sup>. In presenza di deliri, allucinazioni o di stupore depressivo, la TEC ha una probabilità di successo dell'82%. In paragone, gli antipsicotici inducono un miglioramento clinico solo nella metà, gli antidepressivi solo in un terzo

dei casi. Soltanto la combinazione di antidepressivi con antipsicotici porta approssimativamente alle probabilità di successo ottenute con la TEC<sup>8-12</sup>. Grazie alla sua pronta efficacia, la TEC è raccomandata nei pazienti con alto rischio di suicidio o che rifiutano di alimentarsi.

La depressione resistente presenta anche numericamente l'apice dell'utilizzo della TEC. Manca una definizione della depressione resistente accettata a livello internazionale (riteniamo superfluo cadere nella trappola delle definizioni stabilite a seconda delle diverse associazioni psichiatriche). In pratica, la "resistenza" a terapia antidepressiva viene spesso definita come tale quando gli approcci terapeutici ottengono un effetto parziale ma non soddisfacente e abbisognano perciò di un ulteriore miglioramento.

I tassi di miglioramento della TEC nei pazienti depressi refrattari ad altre terapie sono del 50-70% e, pur essendo ovviamente più bassi che nei pazienti per nulla o non adeguatamente pretrattati<sup>6 13 14</sup>, rappresentano un grande risultato terapeutico. Considerate le limitazioni metodologiche, è da ritenere che la TEC superi altre strategie biologiche nei pazienti con depressione resistente<sup>8 15-19</sup>.

### EFFICACIA DIMOSTRATA IN PARTE SCIENTIFICAMENTE, IN PARTE CLINICAMENTE

Le indicazioni successive si basano in parte su ricerche randomizzate, controllate, prospettive e in parte su studi retrospettivi comunque con un campione sufficientemente vasto.

L'efficacia della TEC nella mania è ben documentata. Alcuni dei primi casi che indicavano l'efficacia della terapia elettroconvulsivante erano casi di mania.

Mukherjee et al.<sup>20</sup> hanno trovato una percentuale di risposta dell'80%. Complessivamente più della metà dei pazienti resistenti alla farmacoterapia rispondono alla TEC<sup>20-22</sup>, anche se spesso si rende necessaria una combinazione con un antipsicotico o con uno stabilizzatore dell'umore i cui dosaggi possono essere abbassati.

Lo stupore catatonico di qualsiasi natura, inclusa la catatonìa pernicioso, una condizione morbosa rarissima con esito potenzialmente letale, è un'indicazione immediata alla TEC, anche con applicazioni quotidiane fino al miglioramento che si raggiunge in una percentuale del 98%<sup>1 16 17 23-26</sup>.

Un'alternativa terapeutica alla TEC consiste nella somministrazione di benzodiazepine ad alto dosaggio. Rispetto alla TEC, questa opzione comporta gli svantaggi di un inizio ritardato dell'effetto e di probabili recidive nel momento in cui la dose viene ridotta<sup>26 27</sup>. Esami alterati della funzionalità epatica, un aumento della creatinfosfochinasi, leucocitosi, ipoalbuminemia, carenza di ferro, febbre e alterazione del sistema vegetativo possono caratterizzare la sindrome maligna da neurolettici (SMN), una diagnosi differenziale da considerare

Tab. I. Indicazioni della TEC. <i>Indications for ECT.</i>
<b>Basate sull'evidenza scientifica</b>
Episodio depressivo grave
Depressione resistente alle terapie
<b>Basate in parte sull'evidenza scientifica, in parte su esperienze cliniche</b>
Catatonìa pernicioso
Schizofrenia resistente alle terapie
Sindromi schizoaffettive resistenti alle terapie
Episodio maniacale resistente alle terapie
<b>Basate prevalentemente su esperienze cliniche</b>
Sindrome ossessivo-compulsiva resistente alle terapie
Sindrome ansiosa resistente alle terapie
Morbo di Parkinson resistente alle terapie
Sindrome maligna da neurolettici
Status epilepticus
Sindrome catatonica su base organica

nell'emergenza. L'obnubilamento della coscienza, rigidità muscolare, discinesie o ipercinesie sono tipiche della SMN, mentre *stupor*, *flexibilitas cerea*, catalessia e agitazione psicomotoria indicano la catatonìa. La differenziazione clinica può essere difficile nella situazione d'emergenza con pericolo di vita<sup>28 29</sup>. Nel "dilemma catatonico" è da prediligere la TEC quale terapia potenzialmente salvavita della catatonìa maligna e trattamento adeguato della SMN.

Nella schizofrenia acuta la TEC può figurare quale strategia aggiuntiva alla terapia antipsicotica o essere una considerevole alternativa in caso di documentata intolleranza ai farmaci. La percentuale di miglioramento è intorno all'80% e viene paragonata in alcuni studi addirittura all'efficacia di farmacoterapie ad alto dosaggio<sup>30</sup>. In presenza di sintomi catatonici come agitazione, stereotipie motorie o stupor senza sbandamenti neurovegetativi, la TEC è di comprovata efficacia<sup>30-32</sup>, anche se le benzodiazepine rappresentano la terapia di prima scelta<sup>26</sup>.

Nella schizofrenia cronica refrattaria alla terapia con costante sintomatologia positiva, la TEC è altrettanto valida come terapia aggiuntiva agli antipsicotici. Questo caso può richiedere anche 20-30 trattamenti fino al risultato desiderato. A volte è necessario ricorrere alla TEC continuativa e di mantenimento combinata regolarmente con antipsicotici<sup>30 33 34</sup>.

I disturbi schizoaffectivi completano il raggio d'impiego saldamente documentato della TEC. I pochi studi effettuati hanno trovato una percentuale di risposta superiore al 50%. Contrariamente a timori precedenti, la combinazione con la clozapina o con lo stabilizzatore dell'umore litio non sembra aumentare la tossicità di queste sostanze quando viene rispettata la posologia adeguata<sup>35-37</sup>.

## POPOLAZIONI SPECIALI

### Donne in gravidanza

In gravidanza la TEC può essere applicata anche quando i disturbi psichiatrici (episodi depressivi o maniacali, disturbi schizofrenici) compaiono nel primo trimestre o quando sussistono gravidanze a rischio<sup>16 17 38 39</sup>. In questi casi le combinazioni farmacologiche possono comportare rischi elevati di teratogenità o di aborto che vanno considerati.

Secondo le linee guida dell'Agenzia Nazionale Francese per la Sanità (*Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé* [ANAES]), la TEC può essere utilizzata durante tutta la gravidanza incluso il primo trimestre. Ciò comporta, comunque, la presenza obbligatoria della consulenza ginecologico-ostetrica, un rapido accesso ai trattamenti di emergenza per il feto, la presenza obbligatoria del ginecologo durante la terapia elettro-convulsiva in caso di gravidanza a rischio e di gravidanza a termine, la monitoraggio

fetale durante ogni trattamento elettro-convulsivo e sino al completo risveglio della paziente<sup>40</sup>.

Miller<sup>39</sup> ha effettuato il più vasto studio sull'utilizzo della TEC in gravidanza. Ha raccolto i dati di 300 casi clinici tra il 1942 e il 1991, di cui 28 casi hanno condotto a complicazioni associate alla TEC. L'autore conclude che la TEC è una terapia efficace e sicura in gravidanza, se vengono rispettate le precauzioni volte a minimizzare i potenziali rischi. Ancora alcuni dubbi sussistono sull'uso della TEC durante il primo trimestre di gravidanza. L'ANAES afferma che la TEC può essere utilizzata durante tutta la gravidanza, e che, durante il primo trimestre, la TEC può essere preferita ad altre terapie considerato il rischio teratogeno di litio e benzodiazepine<sup>40</sup>.

Le linee guida australiane e inglesi invece affermano che la sicurezza della TEC durante il primo trimestre di gravidanza non può essere confermata sulla base e sul numero dei dati clinici attualmente disponibili<sup>41 42</sup>.

Comunque le incertezze che persistono sulla sicurezza del trattamento durante la gravidanza devono essere considerate in relazione alla sua comprovata e rapida efficacia.

### Bambini e adolescenti

Se l'uso della TEC nella popolazione adulta è soggetta a contestazioni sociali, l'uso della TEC nei bambini e negli adolescenti ha ricevuto reazioni totalmente ostili. Dal 1994, una legge del Texas ha proibito l'uso della TEC in ogni paziente con meno di 16 anni di età<sup>43</sup>. Una revisione sistematica delle pubblicazioni inerenti l'uso della TEC nei bambini ha identificato 60 studi per un totale di 396 pazienti<sup>44</sup>. Il 63% delle pubblicazioni erano *case reports* e nessuno era uno studio randomizzato. Gli autori hanno concluso che l'efficacia e gli effetti collaterali della TEC erano simili tra i bambini e tra gli adulti, ma hanno evidenziato come queste conclusioni non si basassero su dati statisticamente solidi.

L'ANAES ha riconosciuto come eccezionale l'uso della TEC nei bambini al di sotto dei 15 anni di età e ha affermato che deve essere limitato a quei casi in cui nessun'altra terapia si sia manifestata efficace o possa essere somministrata in piena sicurezza<sup>40</sup>.

Gli autori avvertono che i rischi di effetti collaterali su un cervello in via di maturazione di un bambino non sono stati studiati. Ma concludono che l'uso della TEC negli adolescenti è supportato da una grande esperienza clinica. Nel 2000 Cohen et al. riportano un studio sulle capacità mnesiche intatte a medio termine (3,5 anni) su 10 adolescenti trattati con stimolazione bilaterale in passato paragonandoli a un gruppo di adolescenti di stessa età e sesso sofferenti della medesima malattia<sup>45</sup>.

### Anziani

La TEC è indicata anche nei pazienti anziani, la cui efficacia è stata dimostrata in uno studio controllato con trattamento simulato<sup>46</sup>.

In uno studio retrospettivo su 76 pazienti con più di 75 anni, l'uso della TEC si è dimostrato sicuro<sup>47</sup>. In un altro studio retrospettivo su 34 pazienti con più di 85 anni, solo piccole complicazioni sono state osservate, nonostante la maggior parte dei pazienti soffrisse di problemi cardiovascolari<sup>48</sup>. In uno studio retrospettivo su una coorte di 192 pazienti anziani affetti da depressione maggiore, il tasso di mortalità dei pazienti trattati con TEC è risultato inferiore a quello dei pazienti trattati con terapia psicofarmacologica<sup>49</sup>. Tuttavia, la probabilità di comorbidità internistica nei pazienti anziani aumenta il rischio di effetti collaterali.

Pochi studi sono stati condotti sugli effetti neurocognitivi a lungo termine. In uno studio prospettico, gli autori hanno constatato che dei 40 pazienti osservati, il 31% ha manifestato confusione nel periodo immediatamente successivo al trattamento e tra questi, il 10% manifestava confusione al momento della dimissione dall'ospedale<sup>50</sup>.

Il trattamento di una patologia mentale deve essere scelto sulla base dell'efficacia considerando le condizioni generali del paziente. A questo riguardo, la popolazione anziana rappresenta il gruppo col più alto rischio di comorbidità.

#### ULTERIORI INDICAZIONI

Quando i pazienti stessi chiedono l'applicazione della TEC in base a esperienze positive nel corso di precedenti episodi della malattia, tale volontà andrà possibilmente rispettata e assecondata.

Anche una buona risposta alla TEC in precedenza e/o una risposta insufficiente al trattamento farmacologico fanno parte delle indicazioni clinicamente ben fondate.

Quando comorbidità organiche, età avanzata o intolleranza ai medicinali limitano l'utilizzo di psicofarmaci, la TEC si propone come alternativa efficace e sicura<sup>15 31 51</sup>.

#### EFFICACIA DIMOSTRATA PREVALENTEMENTE DALLA CLINICA

I seguenti campi d'applicazione sono documentati solo da studi aperti con pochi casi o da relazioni su singoli casi. Sussiste, quindi, solo un consenso parziale sull'efficacia della TEC. Questa terapia perciò è da applicare solo dopo il fallimento di tutti i trattamenti standard, considerando individualmente situazioni particolari e valutando accuratamente benefici e rischi inerenti.

Nei disturbi psichici accompagnati da comportamento aggressivo patologico, nei disturbi ossessivo-compulsivi e nei disturbi d'ansia, la TEC è nettamente di terza scelta rispetto alla farmaco- e/o psicoterapia. Successi si riscontrano quasi esclusivamente in presenza di una componente depressiva<sup>14 52</sup>.

Esistono relazioni su casi singoli con l'utilizzo della TEC in disturbi psicotici e affettivi su base organica e resistenti alla terapia, ad esempio nella sclerosi a

placche, nelle psicosi esogene come quelle causate dalla fenilciclidina, in disturbi catatonici da tifoidi e da lupus eritematoso, in deliri nel contesto di altre malattie somatiche e in marcati disturbi comportamentali causati da traumi cranici<sup>17 53-57</sup>.

Un'altra indicazione estrema per la TEC, limitata a situazioni eccezionali, riguarda il morbo di Parkinson<sup>58-62</sup>.

Nella sindrome maligna da neurolettici la TEC è considerata l'ultima *ratio* dopo la sospensione degli antipsicotici e nel caso di resistenza a dantrolene, bromocriptina, amantadina, L-Dopa e/o benzodiazepine nonostante si sia dimostrata efficacissima soprattutto in molti casi resistenti ad altre terapie. Un vantaggio della TEC consiste tuttavia nel fatto che i sintomi psicotici aggravati dalla sospensione dei farmaci vengano trattati efficacemente. La letteratura presenta solo 41 casi di SMN trattata con la TEC e pertanto non è particolarmente attendibile. Suggestisce però che l'effetto terapeutico si verifichi precocemente (il sesto giorno) rispetto al trattamento farmacologico (il nono giorno). Inoltre la TEC sembra comportare un indice di mortalità nettamente inferiore<sup>28 30 63-65</sup>.

La TEC vale anche come ultimo approccio terapeutico e potenziale salvavita nello *status epilepticus* resistente alla terapia farmacologica<sup>66 67</sup>.

Sull'impiego della TEC in altre malattie neurologiche esistono solo documentazioni di casi singoli: 3 casi di utilizzo della TEC nella distonia tardiva sono riportati in letteratura e descrivono delle remissioni parziali con una durata tra due e sei mesi<sup>60 68</sup>.

In teoria la TEC dovrebbe peggiorare la discinesia tardiva. In pratica raramente ci fu un miglioramento clinico<sup>69</sup>, ma anche l'esordio di una discinesia orobuccale transitoria<sup>70</sup>.

### Profilo di sicurezza e di tollerabilità della TEC

#### EFFETTI COLLATERALI E RISCHI

Tra gli effetti collaterali della TEC, i disturbi cognitivi hanno la maggiore rilevanza clinica. Essi si manifestano al massimo nel 30% di tutti i trattamenti e nel 5-7% di questi ultimi risultano gravi. Le manifestazioni più frequenti sono le amnesie antero-e/o retrograde, i disturbi d'attenzione post-epilettici e gli stati confusionali. Più raramente si osservano perdite di contenuti della memoria autobiografica e sintomi neurologici come afasia, agnosia e aprassia. Tutti i disturbi sopra indicati sono generalmente transitori (Tab. II)<sup>14 71-73</sup>.

I disturbi mnescici (amnesia antero- e/o retrograda, amnesia parziale) sono considerati gli effetti indesiderati più frequenti<sup>74-76</sup>. Nel caso singolo può essere difficile delimitarli dalle turbe di memoria e di concentrazione causati dalla depressione<sup>74 77</sup>. I disturbi di memoria

**Tab. II.** Rischi ed effetti collaterali di rilievo. *Risks and major side effects.*

Rischio di mortalità: 1:30.000 durante l'anestesia
Turbe mnesiche transitorie (< 30%)
Cefalea, dolori muscolari, nausea o vomito transitori (< 30%)
Disturbi cognitivi reversibili (< 20%)
Viraggio maniaco (< 15%)
Stato confusionale post-convulsivo transitorio (< 10%)
Effetti collaterali cardiovascolari (< 5%)

attribuibili alla TEC sono transitori e regrediscono di solito completamente entro poche ore o pochi giorni, in casi meno propizi entro i sei mesi<sup>16,78</sup>. In casi molto rari può manifestarsi una mancanza di certi contenuti della memoria autobiografica oppure un disturbo di memoria soggettivo irreversibile<sup>74,79-81</sup>, eventi estremamente rari nel posizionamento unilaterale degli elettrodi<sup>73,78</sup>. Amnesie anterograde sono praticamente irrilevabili dopo una settimana<sup>82</sup>, mentre i disturbi di memoria retrograda perdurano spesso più a lungo<sup>71,83,84</sup>. Il posizionamento degli elettrodi (uni- o bilaterale), la modulazione di fase (impulso sinusoidale o rettangolare) e di larghezza dello stesso impulso, e infine il dosaggio dello stimolo sono parametri di trattamento fondamentali che influiscono sui disturbi cognitivi<sup>78-80,85,86</sup>. La TEC unilaterale all'emisfero non dominante con impulsi brevi e rettangolari incide meno sulla memoria che non la TEC bilaterale<sup>73,87-89</sup>. Ulteriori provvedimenti per la prevenzione e terapia dei disturbi cognitivi vengono trattati nel paragrafo relativo.

Danni alle funzioni cognitive complesse come l'intelligenza, la capacità di astrazione o l'apprendimento non sono mai stati osservati né correlati alla TEC<sup>90-92</sup>. Cefalea, nausea o vomito possono insorgere subito dopo l'applicazione della TEC, si verificano in un terzo dei pazienti e sono facilmente trattabili con applicazioni locali di calore o di freddo, con dei massaggi o tramite la somministrazione di analgesici e antiemetici. Dall'introduzione dei miorellassanti anche i dolori muscolari sono divenuti rari. Le leggere dolenze muscolari sono dovute alla succinilcolina.

Eventuali stati di agitazione e confusione o stati crepuscolari post-convulsivi regrediscono di solito rapidamente. Nella TEC unilaterale il riorientamento completo avviene in media dopo 8 minuti, nella TEC bilaterale dopo 26 minuti<sup>83</sup>. Generalmente circa il 10% di tutti i pazienti presenta stati di agitazione<sup>78</sup>. Nella maggior parte dei casi l'agitazione è leggera e dura pochi minuti.

Il viraggio ipomaniaco o maniaco è riportato in letteratura al massimo in un decimo di tutti i paziente

con depressione unipolare e in un terzo di tutti i pazienti con disturbo bipolare. La sintomatologia è regolarmente reversibile dopo alcuni giorni, solo in singoli casi è stata prolungata la pausa tra i singoli trattamenti o è stato aggiunto uno stabilizzatore dell'umore<sup>93</sup>.

Tra i possibili disturbi neurologici causati dalla TEC si considerano afasie, apraxie e agnosie transitorie. Questi sintomi di regola regrediscono completamente dopo 30 minuti e non esigono ulteriori terapie<sup>94</sup>.

Anche convulsioni protratte e in casi estremi stati epilettici fanno parte dei rischi assai rari. Le concause individuate possono essere terapie con farmaci che abbassano la soglia convulsivante come il litio o la teofillina, una tendenza patologica a crisi epilettiche preesistente o un'iponatremia indotta ad esempio da eccessiva ingestione di acqua. In ogni caso la convulsione deve essere interrotta farmacologicamente dopo una persistenza di 120 secondi, operazione di regola coronata da successo con la somministrazione endovenosa di benzodiazepine.

Anche rallentamenti psicomotori o irritabilità sono eventi transitori e rari.

Con l'applicazione delle tecniche moderne il rischio di mortalità connesso alla TEC è di 1:30.000 trattamenti mentre il rischio dell'anestesia generale è 1:10.000<sup>95,96</sup>.

Con ciò la TEC si posiziona tra i trattamenti in anestesia generale più sicuri. I casi di decesso a causa della TEC sono estremamente rari e derivano da incidenti anestesiológicos con arresto cardio-respiratorio<sup>78</sup>.

Gli effetti collaterali cardiovascolari come vagotonie, bradiaritmie e altri disturbi cardioritmici comportano, data la presenza obbligatoria di un anestesista, un rischio relativo e tempestivamente risolvibile<sup>14,17,31,78,97</sup>. Da considerare attentamente sono le patologie cardioritmiche e la prescrizione contemporanea di farmaci potenzialmente cardiotoxici (vedi paragrafo "controindicazioni relative").

Considerati il digiuno preoperatorio, l'astinenza dal fumo e le tecniche di trattamento moderne, la probabilità di una polmonite *ab ingestis* è minima. Il rischio aumenta lievemente nei fumatori a causa dell'escrezione maggiore di succo gastrico, condizione che a questi pazienti va comunicata.

Un'apnea prolungata dopo la TEC è un ulteriore rischio per pazienti carenti di colinesterasi. Grazie alla preventiva analisi della colinesterasi nel siero, alle misure farmacologiche preventive e all'assistenza respiratoria prolungata, si ricorre solo in casi rarissimi all'intubazione.

Con l'applicazione corretta di una protezione dentale, il paziente non dovrebbe riportare lesioni ai denti, alle labbra, al palato o alla lingua.

La rottura della vescica nel corso della TEC è stata documentata in due casi in cui la vescica non era stata evacuata prima dell'intervento nonostante la relativa indicazione.

## CONTROINDICAZIONI

Nella letteratura scientifica non appaiono delle controindicazioni assolute per la TEC, ma solo relative. Tuttavia, alcune situazioni cliniche rendono di fatto inapplicabile la terapia (Tab. III).

Innanzitutto, il rischio è alto in uno stato di ipertensione endocranica dovuto a edema cerebrale. Nel caso di tumori cerebrali benigni, piccoli o di crescita lenta senza particolare aumento della pressione intracerebrale il rischio è basso. Finora sono noti dieci casi di pazienti con tumori cerebrali senza segni di pressione cerebrale trattati con la TEC senza complicazioni. Soltanto in due casi venne somministrato il dexametasone <sup>78 98</sup>.

Un alto rischio comporta un infarto miocardico recente: il rischio è maggiore nei primi 10 giorni dopo l'avvenimento e si minimizza dopo i tre mesi <sup>99</sup>.

Altre controindicazioni relative sono un recente ictus cerebrale ischemico o emorragico. In singoli casi però la TEC fu applicata senza complicanze anche a pochi giorni dall'avvenimento. Nonostante ciò, si consiglia di rispettare l'intervallo di un mese a causa dell'aumento della pressione arteriosa durante la crisi comiziale e dei rischi concomitanti, quali il potenziamento di un edema cerebrale o la provocazione di un'emorragia cerebrale <sup>51</sup>.

Anche le malformazioni vascolari, come l'aneurisma cerebrale, non sono considerate controindicazioni assolute. Fino al 1999 sono stati pubblicati 5 casi trattati con TEC, alcuni dei quali dopo somministrazione di beta-bloccanti e altri antipertensivi. Tutti i pazienti hanno risposto al trattamento senza complicazioni. Dato il fatto che gli aneurismi cerebrali si manifestano nell'1-2% della popolazione, è da considerare statisticamente plausibile che vari trattamenti su pazienti con aneurismi occulti si siano svolti senza problemi <sup>100</sup>. Riassumendo, se la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca sono sottoposte a controlli continui e attenti, il rischio della TEC è quasi nullo.

Tab. III. Controindicazioni relative. *Relative contraindications.*

Lesione cerebrale occupante spazio o ipertensione endocranica
Infarto miocardico recente con instabilità funzionale del cuore
Emorragia cerebrale recente
Anomalie vascolari, aneurismi, trombosi delle vene del bacino
Distacco retinico
Feocromocitoma
Ipertensione arteriosa trattata insufficientemente
Rischio anestesilogico aumentato

Pazienti affetti da ipertensione arteriosa necessitano di una sorveglianza intensa. Con un trattamento sufficiente della pressione prima della TEC si minimizza il rischio di marcati picchi pressori e di tachicardie durante la convulsione <sup>19</sup>.

Trombosi all'arto inferiore e al bacino con rischio elevato di embolie nonché coagulopatie in pazienti in trattamento anticoagulante, vengono considerate controindicazioni relative. Nella letteratura sono stati descritti 13 pazienti in terapia con anticoagulanti sottoposti alla TEC senza alcuna emorragia o complicanza tromboembolica. Due pazienti con trombi nel ventricolo sinistro del cuore, premedicati semplicemente con beta-bloccanti, sono stati addirittura trattati con successo senza anticoagulanti e non hanno subito complicazioni <sup>78</sup>. Bisogna considerare a rischio di complicazioni i casi di *ablatio* della retina (distacco retinico) e di feocromocitoma.

I rischi anestesilogici vengono valutati dagli anestesisti. Un'attenzione particolare va prestata alla potassiemia, che può condizionare il rischio di interazioni col miorelaxante succinilcolina. Ugualmente sono da rilevare i fattori di rischio respiratori e cardiovascolari incombenti durante la convulsione a causa del contrasto tra simpaticotonia e parasimpaticotonia.

L'età giovanile o molto avanzata, i pacemaker, la gravidanza, l'osteoporosi, il glaucoma o infarti miocardici remoti non rappresentano di per sé delle controindicazioni per la TEC.

## TEC E DANNO NEURONALE

Pur prendendo in considerazione un altissimo numero di trattamenti, non si trovano descrizioni di effetti negativi a lungo termine o di disturbi cognitivi persistenti causati dalla TEC. Al livello delle conoscenze attuali, la TEC non provoca nessun danno cerebrale strutturale. Anche esami funzionali non hanno mostrato danni persistenti. Si calcolano e applicano cariche elettriche che non danneggiano il cervello biofisicamente <sup>101</sup>.

## POSSIBILI MECCANISMI PATOGENI

### Il flusso della carica elettrica

La stimolazione della TEC libera una corrente elettrica pari a 900 mA per una durata che varia da 0,5 a 8 secondi. A causa dell'incalcolabilità della resistenza dinamica vi risultano quantità di energia elettrica variabili da 2 a 381 Joule; inoltre il cuoio capelluto e il grande volume del cervello umano sono considerati dei buoni conduttori elettrici, e rappresentano quindi ulteriori fattori di sicurezza neuronale <sup>102</sup>. In studi con animali un flusso minimo d'energia di 1800 mA alla tensione di 520 V per la durata di 5 secondi causa un danno neuronale irreversibile e corrisponde a un'energia di 4680 Joule secondo la formula  $J = I^2(A) \times R(\text{Ohm}) \times t(\text{sec})$ .

Ricerche sperimentali dimostrano che la stimolazione elettrica continua per una durata di quattro ore con una densità di carica di 20  $\mu\text{Coul}/\text{cm}^2$  (40  $\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{ph}$ ) possiede un effetto neuropatogeno. A seconda del posizionamento degli elettrodi durante una TEC vengono utilizzati al massimo 1,4  $\mu\text{Coul}/\text{cm}^2$  (unilateralmente) risp. 2,2 (bilateralmente) per una durata assai minore di 0,5-8 secondi.

La durata massima della convulsione con la TEC è di 2-3 minuti e avviene in condizioni di adeguata assistenza anestesiológica, mentre solo una convulsione ininterrotta di sei ore danneggia il tessuto cerebrale <sup>103</sup>.

#### L'effetto termico

Un singolo stimolo elettroconvulsivante riscalda il cervello in media di 0,0026°C, di gran lunga meno di una lieve infezione del tratto respiratorio superiore, la quale comporta un aumento della temperatura cerebrale da 0,5 a 1°C <sup>104</sup>.

#### Il disturbo di permeabilità

Il disturbo nella barriera ematoencefalica fisicamente indotto comporta una permeabilità temporaneamente elevata e induce un edema minimo con un aumento della concentrazione idrica fino a un massimo dell'1%. Questo aumento della componente liquida è completamente reversibile entro 6-24 ore <sup>105</sup>. Ricerche cliniche dimostrano che l'edema non correla nel tempo con la sindrome psico-organica transitoria. Studi su animali non hanno evidenziato cambiamenti neuropatologici causati da un modesto disturbo di permeabilità <sup>106</sup>.

#### La TEC causa disturbi funzionali o morfologici?

Le indagini con TAC cerebrale non indicano danni morfologici causati dalla TEC <sup>107 108</sup>. Neanche la migliore risoluzione della risonanza magnetica nucleare cerebrale ha evidenziato cambiamenti della struttura <sup>105 109</sup>. Una ricerca prospettica su 35 pazienti ha escluso danni strutturali cerebrali a sei mesi di distanza dalla TEC tramite la risonanza magnetica <sup>108</sup>. Secondo uno studio condotto con la MR-spettroscopia (MRS) la TEC non influisce sul metabolismo del lattato cerebrale <sup>110</sup>. Ende et al. hanno dimostrato mediante l'MRS che la TEC non provoca danno sulle regioni dell'ippocampo né subito dopo un ciclo di trattamenti né dopo un periodo di osservazione di più di un anno <sup>111 112</sup>.

Inoltre il metabolismo e la per fusione cerebrale analizzate tramite SPECT (*Single-Photon Emission Computed Tomography*) – FDG (*18F-fluorodeoxyglucose*) e HMPAO (*99mTc-Hexamethyl Propyleneamine Oxime*) – hanno dimostrato che non sussistono cambiamenti che possano essere correlati a disturbi cognitivi <sup>113</sup>.

Esistono solo pochi risultati di autopsie: due documentazioni eccezionali descrivono due pazienti che ricevettero 355 e 1250 applicazioni di TEC per un

periodo di 8 e 25 anni. I due cervelli erano privi di danni istologici o neuroanatomici <sup>114 115</sup>.

Ricerche su pazienti epilettici hanno portato alla conclusione che per provocare danni dimostrabili del cervello è necessaria un'attività di convulsione continua per una durata di 30-60 minuti nei bambini e di 6 ore negli adulti <sup>116 117</sup>.

Solo l'utilizzo di cariche elettriche di elevatissime intensità in scimmie, topi e suini ha causato cambiamenti neuroistologici irreversibili quali la cromatolisi neuronale, la proliferazione della microglia con possibile formazione di rosette gliali, inclusioni intranucleari e intracitoplasmatiche e le reazioni perivascolari <sup>118-120</sup>.

Ricerche controllate su ratti che hanno utilizzato il metodo di calcolo citologico hanno dimostrato che non vi fu alcuna perdita di neuroni né con un'intensità abitualmente utilizzata nella pratica clinica, né con un'altissima quantità di energia, e neppure con una stimolazione effettuata 3 volte al giorno per un periodo di un mese e mezzo <sup>106</sup>.

## PREMESSE TEORICHE E TECNICA DELLA TEC

### Fondamenti elettrofisici

#### *Quale forma d'onda producono gli apparecchi di TEC?*

Gli apparecchi utilizzati oggi producono una corrente a impulsi brevi, rettangolari e bidirezionali che, rispetto all'onda sinusoidale (anche se modificata in forma triangolare), ha sicuramente meno effetti collaterali cognitivi. Tutti gli apparecchi moderni possiedono un'intensità di corrente fissa con la possibilità di adattare la tensione elettrica alla rispettiva resistenza dinamica.

#### *Quali unità vengono indicate per le dosi elettriche?*

La carica elettrica viene calcolata con la seguente formula:

$$\text{carica (mCoul)} = \text{intensità di corrente (mA)} \times \text{tempo effettivo del flusso di corrente (sec)}$$

La carica elettrica viene calcolata in milli-coulomb (mC o mCoul) e l'energia elettrica in Joule (J).

Il tempo effettivo del flusso di corrente è dato dalla larghezza d'impulso (che va calcolato in secondi anziché in millisecondi) per frequenza per tempo di stimolazione (in secondi). Con questo la frequenza va calcolata giustamente in Hz (= oscillazione al secondo) x 2 a causa della configurazione di corrente bidirezionale. Il calcolo dell'energia elettrica al contrario si ottiene con la formula:

$$\text{energia elettrica (J)} = \text{tensione (U)} \times \text{intensità di corrente (I)} \times \text{durata di stimolazione (in secondi)}$$

Con l'applicazione della legge di Ohm (tensione [U] = resistenza [R] x intensità di corrente [I]) la tensione U può essere espressa mediante  $R \times I$ , cosa che cambia la formula come segue:

energia elettrica (J) = intensità di corrente (I)<sup>2</sup> x resistenza elettrica (R) x durata di stimolazione (in secondi)

Ovviamente dall'energia elettrica si può dedurre la carica elettrica adottata: carica (Coul) = energia elettrica (J): tensione (U). Relativamente alla legge di Ohm ( $U = R \times I$ ) la tensione può essere espressa tramite resistenza elettrica e intensità di corrente, cosa che cambia la formula nuovamente: carica (Coul) = energia elettrica (J): (intensità di corrente [A] x resistenza [Ohm]).

Siccome la resistenza dinamica è sottoposta a grandi oscillazioni è preferita l'indicazione della carica. La quantità scarsa di carica comporta l'uso dell'unità di misura milli-Coulomb<sup>31 85 121</sup>.

*Cosa si intende per intensità di stimolazione?*

La risposta neuronale dipende anche dalla forma dell'onda elettrica. Mentre l'onda sinusoidale è relativamente lenta nel raggiungere la sua massima intensità, l'onda rettangolare la raggiunge istantaneamente, conducendo a una più veloce depolarizzazione neurale. A causa della brevità dell'impulso, il neurone non viene stimolato durante il suo periodo refrattario. In questo modo si riescono a provocare convulsioni terapeutiche efficaci con dosi molto basse di elettricità, abbassando anche gli effetti collaterali cognitivi. L'intensità di stimolazione viene indicata con mCoul/secondo<sup>31 121</sup>.

*Cosa sono l'impedenza dinamica e l'impedenza statica?*

Mentre il cervello (~220 Ohm/cm) e il cuoio capelluto (~222 Ohm/cm) sono dei buoni conduttori elettrici, l'osso del cranio con ~17760 Ohm/cm non lo è. Queste tre componenti influiscono sull'impedenza dinamica che non è misurabile in anticipo<sup>121</sup>.

L'impedenza statica invece può essere definita esattamente in anticipo e risulta dal circuito chiuso di corrente che in questo caso comprende gli elettrostimolatori e i loro conduttori, l'apparecchio stesso e la testa del paziente. Un'alta impedenza statica causata da contatti laschi tra i conduttori dei cavi, da capelli fitti, da pelle sporca o grassa oppure da poco gel di contatto, possono causare delle tensioni elettriche alte. Di conseguenza possono crearsi lesioni cutanee e/o cariche di corrente troppo basse che non garantiscono più una stimolazione terapeutica efficiente. Gli apparecchi moderni di TEC possiedono un sistema di misura dell'impedenza statica e impediscono automa-

ticamente la stimolazione nel caso di un'impedenza statica inadeguatamente alta<sup>31</sup>.

### L'APPLICAZIONE DELLA TEC

La TEC viene effettuata da un'*équipe* qualificata composta almeno da uno psichiatra, un anestesista e un infermiere di entrambe le specialità.

Nella Tabella IV sono riportati i procedimenti che guidano alla somministrazione della TEC.

#### Luogo di trattamento e dotazione

Il luogo di trattamento deve essere dotato di apparecchiature per l'anestesia generale, di maschera per la respirazione a ossigeno, di sistema di intubazione, di respiratore e di defibrillatore. La TEC avviene in anestesia breve assistita con maschera d'ossigeno e sotto rilassamento muscolare. Le funzioni vitali vengono monitorate mediante ECG, misurazione della pressione arteriosa e dell'ossigenazione sanguigna.

#### Intensità ideale di stimolo

Durante la convulsione viene derivato un EEG onde documentare e valutare la qualità della convulsione<sup>122</sup>. L'intensità di stimolo ideale è di 1,5-2 volte la soglia convulsiva nella TEC bifrontotemporale e di 2,5-4 volte nella TEC unilaterale. La soglia convulsiva è definita come carica elettrica minima capace di provocare in una persona una crisi comiziale della durata di almeno 20-30 secondi registrata all'EEG<sup>85 123</sup>. Tale soglia varia da individuo a individuo ed è influenzata da molti fattori. Negli uomini è mediamente del 50% più alta che nelle donne, aumenta con l'età e durante un ciclo di TEC e dipende anche dal posizionamento degli elettrodi, dalla scelta dell'anestetico e dalla comedicazione<sup>66 85 124-129</sup>. Si sa per esperienza che la soglia nella maggior parte degli individui è tra i 50 e 100 mCoul<sup>130</sup>.

Gli apparecchi Thymatron (Somatics, Inc.), molto diffusi in Italia e nei paesi confinanti, emettono la loro energia in forma di onde rettangolari a impulso breve bidirezionale e riescono a dare una carica massima di 504 mCoul. Per individuare la soglia convulsiva, Folkerts consiglia di iniziare il primo trattamento con il 5% (25 mCoul) della carica massima se si tratta di un uomo sotto i 20 anni o di una donna sotto i 65 anni; con il 10% (50 mCoul) se il paziente è un maschio tra i 20-65 anni e con il 15% (75 mCoul) se l'età del paziente, indipendentemente dal sesso, supera i 65 anni<sup>16</sup>. In seguito a una convulsione insufficiente con durata inferiore ai 20 secondi, mancata sincronizzazione degli *spikes* e *slow waves* nell'EEG, bassa ampiezza delle onde e una soppressione post-epilettica insufficiente nell'EEG<sup>124</sup>, si possono eseguire nel corso della stessa anestesia al massimo due ulteriori tentativi a intervalli di 30-90 secondi raddoppiando l'energia di stimolazione fino all'individuazione della



<b>Tab. IV.</b> Attuazione della TEC. <i>Procedure for ECT.</i>
<b>Fase preparatoria</b>
Équipe qualificata, indicazione accurata, documentazione base e di decorso, consenso informato, valutazione anestesiológica, digiuno preoperatorio (minimo 6 ore, incluso il fumo), svuotamento della vescica urinaria, sgrassamento e lavaggio di tempie e capelli, asportazione di protesi dentarie, protezione dentaria durante la convulsione
<b>Equipaggiamento</b>
Sala di trattamento, apparecchio a impulsi rettangolari brevi, misurazione della resistenza elettrica, EEG, ev. anche EMG, monitoraggio tramite ECG e ossigenazione sanguigna transcutanea, maschera per la respirazione assistita a ossigeno, disponibilità di sistema di intubazione, respiratore e defibrillatore per eventuali incidenti
<b>Posizionamento degli elettrodi</b>
Nella TEC unilaterale in posizione frontotemporale destra e alta parietale destra (emisfero non dominante nei destrimani e nella maggioranza dei mancini) Nella TEC bilaterale in posizione bifrontotemporale
<b>Dose di stimolazione:</b>
Primo trattamento = individuazione della soglia convulsiva: applicazione di cariche gradualmente aumentate, 10% (ev. 5%), 20%, 40%, 60% della carica massima (504 mC) fino al raggiungimento della soglia convulsiva (= durata minima della convulsione 20 sec.); al massimo 3 stimolazioni nel corso di un'anestesia (= titolazione) Trattamenti seguenti: 1,5-2 volte la soglia nel posizionamento bilaterale 2,5-5 volte la soglia nell'unilaterale
<b>Effetto terapeutico</b>
Crisi epilettica della durata di almeno 20 sec. nel EEG, altrimenti al massimo 2 restimolazioni a dose 1,5 volte la precedente
<b>Orario</b>
Trattamento acuto: frequenza 3x o 2x la settimana durata: di solito 6-15 trattamenti, sospensione del ciclo a miglioramento soddisfacente subentrato TEC di proseguimento: settimanale e in seguito ogni due settimane, generalmente per 6 mesi TEC di mantenimento: trattamenti ogni tre settimane o mensili o ancora più rari in dipendenza dalla diagnosi e dal decorso di malattia

soglia convulsiva. Questo metodo viene definito "titolazione" <sup>16 19 131 132</sup>.

In alternativa è possibile seguire la regola della dose fissa alta (375-55 mCoul) nel trattamento unilaterale, come suggerito da Abrams nel 1997, oppure la regola pratica della somministrazione dell'energia in modo proporzionale all'età nel caso di trattamenti bilaterali: il paziente trentenne riceve il 30% della carica massima, il settantenne il 70% e così via. Uno svantaggio degli ultimi due approcci consiste nella possibilità di applicare dosaggi errati, un loro vantaggio è l'applicazione semplice <sup>78</sup>.

#### Posizionamento degli elettrodi

Grazie al più rapido e più efficace effetto terapeutico, la *task force* dell'*American Psychiatry Association* (2001) consiglia il posizionamento bilaterale sin dal-

l'inizio <sup>8 9 17</sup>. Abrams invece ha insistito per una stimolazione unilaterale dell'emisfero non dominante perché questa tecnica comporta di gran lunga meno effetti collaterali cognitivi. In caso di inefficacia dopo 4-6 trattamenti, il posizionamento dovrebbe essere cambiato nel senso bitemporale <sup>78</sup>. Le linee guida dell'associazione psichiatrica tedesca (DGPPN) del 1996 suggeriscono un posizionamento degli elettrodi a seconda della gravità del disturbo. In caso di inefficacia si consideri un cambio del posizionamento dall'unilaterale al bilaterale <sup>130</sup>. I pazienti anziani dovrebbero trarre benefici maggiori dalla stimolazione bilaterale <sup>133</sup>. Per il trattamento della schizofrenia, una ricerca indica il vantaggio del trattamento bilaterale <sup>34</sup>, un'altra invece l'equivalenza alla stimolazione unilaterale <sup>134</sup>. I possibili vantaggi del posizionamento bifrontale degli elettrodi sono al momento oggetto di ricerche cliniche <sup>135</sup>.

Le linee guida dell'Emilia-Romagna indicano invece: "Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono di utilizzare la TEC unilaterale a un livello elevato di stimolo elettrico. Almeno nella depressione maggiore, è chiaro che l'efficacia della TEC unilaterale è dipendente dal dosaggio di corrente elettrica rispetto alla soglia convulsiva. A dosaggi che sono, relativamente alla soglia convulsiva, sufficienti (ossia da 2,5 a 5 volte superiori alla soglia convulsiva, dato il limite di carica massima di 1000 mCoul, la difficoltà però sta nel effettuare una stimolazione unilaterale adeguata), la TEC unilaterale è efficace quanto la TEC bilaterale. Indipendentemente dal dosaggio, la TEC bilaterale conduce a effetti collaterali di tipo cognitivo più gravi e persistenti. Pertanto, è raccomandato l'impiego della TEC unilaterale a dosaggi da moderatamente a marcatamente al di sopra della soglia convulsiva. Con la TEC bilaterale, gli elettrodi possono essere posizionati su entrambi i lati della testa, con il punto centrale di ogni elettrodo approssimativamente un pollice sopra la metà di una linea che va dal trago dell'orecchio all'angolo esterno dell'occhio".

#### Frequenza di trattamento

Il trattamento viene eseguito di regola 2-3 volte alla settimana in giorni non consecutivi<sup>136</sup>, pur essendovi comunque differenze regionali: negli Stati Uniti viene eseguito di norma 3 volte, in Gran Bretagna, in Germania e sempre di più anche in Austria di solito 2 volte la settimana. Molti autori preferiscono questo approccio visto che ottengono lo stesso effetto terapeutico con un tempo di latenza solo leggermente più lungo ed evitano importanti effetti collaterali cognitivi<sup>137</sup>. Da un'ampia ricerca risulta che con il trattamento bisettimanale, rispetto a quello trisettimanale, mantenendo lo stesso risultato clinico, la memoria visiva verrebbe meno compromessa, la quantità di trattamenti necessari calerebbe (6,5 rispetto a 8,9 nella TEC eseguita 3 volte la settimana) e la carica elettrica complessiva sarebbe minore<sup>138</sup>. Ciò nonostante si consiglia di aumentare la frequenza del trattamento nel caso di urgente richiesta di miglioramento in pazienti gravemente ammalati.

#### Durata del trattamento

La durata del trattamento dipende dal numero di applicazioni che in genere variano da 6 a 12. Il trattamento è da concludere quando è stato raggiunto un miglioramento sufficiente e 1-2 applicazioni aggiuntive non provocano più nessun ulteriore effetto terapeutico. Nella terapia della depressione, l'indicazione va riesaminata se dopo 12 trattamenti (bilaterali) non si sono ancora manifestati miglioramenti clinici. L'opinione di aggiungere diversi trattamenti dopo il raggiungimento del successo clinico "per ragioni di sicurezza" è superata. Tale continuazione non comporta ulteriori vantaggi se paragonata alla conclusione rapida della

terapia. Nella quotidianità clinica, i successi terapeutici evidenti si osservano nel più delle volte dopo il sesto-ottavo trattamento. Gli stati catatonici hanno la tendenza a regredire più velocemente, le manie al contrario necessitano di un trattamento più lungo. La schizofrenia refrattaria alle terapie con sintomi positivi necessita del più alto numero di trattamenti<sup>16 17 31 33 78</sup>.

#### TEC continuativa e di mantenimento

Secondo l'*American Psychological Association* (APA), *task force* 1990 e 2001, il Royal College (1995), Folkerts (1995), Frey (2001), Andrade & Kurlinji (2002) e Willeit (2003), un riemergere precoce di sintomi di malattia dopo un ciclo efficace di TEC, ricadute frequenti non controllabili nel decorso precedente della malattia, un'intolleranza o una risposta insufficiente a terapie di mantenimento farmacologiche<sup>8 16 17 19 31 139 140</sup> valgono come indicazioni per una terapia di mantenimento con la TEC.

Le schizofrenie devono essere trattate a seconda dello stadio di malattia almeno per 1-5 anni<sup>141 142</sup>.

Durata e frequenza della TEC di mantenimento vanno adattate individualmente. Di solito si inizia con intervalli settimanali e nel caso di successo persistente l'intervallo tra i singoli trattamenti viene dilazionato "scorrevolmente" di una settimana<sup>37</sup>. Spesso i pazienti vengono trattati, in seguito, una volta al mese per mezz'anno<sup>62</sup>. Solo nei pazienti accolti nel programma TEC per schizofrenia resistente alla terapia gli intervalli non devono superare le tre settimane<sup>141</sup>. Nella TEC di mantenimento di lunga durata l'indicazione va riesaminata ogni tre mesi e i rischi e benefici vanno rivalutati. Inoltre viene consigliata una documentazione periodica delle capacità mnesiche.

Gli elettrodi possono essere posizionati unilateralmente nella terapia di mantenimento per la minimizzazione degli effetti collaterali cognitivi anche nel caso in cui il miglioramento clinico è stato raggiunto nella fase acuta solo mediante la stimolazione bilaterale. Sembra però, che la stimolazione bilaterale nella fase di mantenimento sia più efficace nei pazienti schizofrenici<sup>141</sup>.

Una ricerca retrospettiva dimostra che il 93% dei pazienti depressi che si sono sottoposti a una combinazione di trattamento farmacologico e TE, ha evitato le recidive per due anni. In paragone soltanto il 52% dei pazienti sottoposti a terapie di mantenimento farmacologiche non soffriva di recidive. Dopo 5 anni la differenza col 73% paragonato al 18% era ancora più evidente<sup>143</sup>. Nel 2001 Sackeim et al. dimostrarono che tra i pazienti che avevano tratto beneficio dalla TEC, l'84% subì una ricaduta entro 24 settimane nella fase di mantenimento se trattati con placebo, solo il 60% se trattati con l'antidepressivo triciclico nortriptilina e addirittura soltanto il 39% con la combinazione di nortriptilina e litio<sup>144</sup>. Anche se mancano delle ricerche prospettiche sull'efficacia della TEC di mantenimen-

to, le documentazioni di casi e le ricerche retrospettive suggeriscono che il 10-15% dei depressi sofferenti di ricadute sotto profilassi farmacologica, possono trarre beneficio dalla TEC di mantenimento <sup>78</sup>.

#### PREVENZIONE E TERAPIA DEI DISTURBI COGNITIVI

La prevenzione migliore è l'ottimizzazione dei parametri di stimolazione e delle cure farmacologiche concomitanti.

Poche ricerche cliniche hanno esaminato sostanze che riescono a diminuire i disturbi cognitivi e mnesici <sup>145 146</sup>, anche se esistono diverse ipotesi su processi protettivi. È noto l'aumento della scarica di glutammato nelle regioni cerebrali mediali e prefrontali in seguito alla TEC e la loro relazione alle perdite mnesiche <sup>147</sup>. L'uso di un antagonista della N-metil-D-aspartato (NMDA), per esempio della ketamina quale anestetico al posto dei soliti barbiturici a emivita breve, potrebbe influire in maniera selettiva e protettiva su questo meccanismo.

In Tabella V vengono riportati alcuni suggerimenti per ottimizzare la terapia.

Quali farmaci possono essere combinati in modo razionale con la TEC?

#### TEC e benzodiazepine

Le benzodiazepine aumentano la soglia convulsiva e possono rendere le convulsioni inefficaci.

La somministrazione di benzodiazepine la sera precedente porta a risultati terapeutici peggiori nella TEC

unilaterale <sup>148</sup>. Perciò si cerca di sospendere le benzodiazepine prima della TEC, correndo però il rischio dell'insorgenza di eventuali sintomi di astinenza o di ansie forti. Se indispensabile, è consigliabile il passaggio a una benzodiazepina a emivita breve onde evitare l'accumulo e il conseguente effetto anticonvulsivo <sup>78</sup>. Anche l'utilizzo di un'antagonista benzodiazepinico come il flumazenil durante l'anestesia e immediatamente prima del trattamento è possibile <sup>149</sup>.

#### TEC e antidepressivi

Nella pratica la TEC e gli antidepressivi (AD) vengono spesso combinati. Questa combinazione è tanto poco sostenibile quanto disapprovabile <sup>150</sup>.

In una ricerca, pazienti depressi anziani con terapia combinata hanno avuto una probabilità di guarigione più alta e hanno avuto bisogno di un minor numero di trattamenti elettroconvulsivi, con durata complessiva di trattamento più breve, rispetto a gruppi di controllo sottoposti alla sola TEC <sup>151</sup>. Nonostante ciò, vi è un rischio più alto: vi sono stati due casi di decesso su 166 pazienti sotto terapia combinata con triciclici (entrambi i pazienti erano anziani e subirono un infarto miocardico) <sup>152</sup>. La combinazione di TEC e imipramina è più efficace di TEC e paroxetina che, invece, secondo alcuni autori, previene meglio dell'imipramina possibili ricadute <sup>153</sup>. La precedente resistenza agli AD diminuisce la probabilità di successo della TEC soprattutto per quanto riguarda i triciclici e gli inibitori irreversibili delle monoamino-ossidasi (IMAO) <sup>6</sup>. Fluoxetina e paroxetina prolungano la durata delle convulsioni <sup>154 155</sup>. Generalmente risulta da ricerche farmacologiche che tutti gli AD possiedono proprietà proconvulsive.

#### TEC e antipsicotici

Dagli anni 60 è documentato che la combinazione di TEC e antipsicotici (AP) nel trattamento della schizofrenia agisce più rapidamente e con una probabilità di successo più alta che non le rispettive monoterapie.

Childers confrontò le monoterapie TEC, flufenazina e clorpromazina e la combinazione di clorpromazina e TEC, e constatò un miglioramento del 45% nei pazienti con AP, un 55% nei casi con TEC, e un 80% nei casi con la combinazione <sup>32</sup>. Smith et al. paragonarono nel 1967 la sola somministrazione di clorpromazina e la combinazione tra clorpromazina e TEC: la combinazione ottenne nel periodo di un anno miglioramenti e remissioni più rapide e meno ricoveri ripetuti, ma causò, in un periodo variabile tra 3 e 6 settimane, più problemi di memoria e orientamento <sup>30 156</sup>. Sikdar nel 1994 ha dimostrato su 30 pazienti maniacali la supremazia della combinazione rispetto al solo uso di clorpromazina in termini di rapido miglioramento <sup>22</sup>. La combinazione di AP e TEC diminuisce il rischio degli effetti collaterali motori acuti degli AP, mentre rispetto alle discinesie tardive esistono risultati con-

Tab. V. Ottimizzazione della terapia. *Treatment optimization.*

#### Aumento dell'efficacia

Impulsi ultrabrevi rettangolari

Dosaggio della carica individualizzato (titolazione), aumento della dose

Posizionamento bilaterale degli elettrodi

3 o più volte la settimana

Augmentazione della TEC con antipsicotici, antidepressivi, litio, stabilizzatori dell'umore

Cambio del narcotico

#### Riduzione di effetti collaterali cognitivi

Impulsi rettangolari, durata < 1 ms

Posizionamento unilaterale degli elettrodi (di regola a destra)

Dosaggio di stimolazione individualizzato (titolazione)

Frequenza di trattamento 2x la settimana

Riduzione o sospensione di litio, benzodiazepine, antipsicotici, antidepressivi, stabilizzatori dell'umore

Cambio del narcotico

trastanti<sup>60</sup>. Ricerche recenti documentano l'innocuità della combinazione<sup>17 30 31</sup>.

Gli AP possono prolungare la durata della narcosi e, in combinazione con barbiturici, aumentare il rischio di un arresto respiratorio. In più gli AP anticolinergici aumentano assai la probabilità di stato confusionale post-convulsivo. In questo caso può essere consigliato il glicopirrolato al posto dell'atropina<sup>157</sup>.

In molte ricerche retrospettive la combinazione tra TEC e clozapina è stata considerata sicura<sup>158-161</sup>. Precedentemente Masiar & Jones descrissero, nella documentazione di un caso, una convulsione durante una TEC durata due minuti e due ulteriori crisi di grande male nei giorni seguenti, nonostante la clozapina fosse stata sospesa quattro giorni prima. Per questo motivo gli autori consigliarono la sospensione della clozapina 7-10 giorni prima del trattamento<sup>162</sup>. Tuttavia la combinazione di TEC e clozapina venne applicata con successo nel trattamento acuto, nella terapia di mantenimento e di aumento dell'efficacia (*augmentation*) dei disturbi schizoaffettivi<sup>35</sup>. Nella depressione psicotica trattata con la stessa combinazione si è manifestata spesso una tachicardia reversibile con i beta-bloccanti<sup>163</sup>. Il nostro consiglio è di eseguire un EEG prima della TEC per escludere potenziali convulsivi indotti dalla clozapina e di ridurre la dose di clozapina se ci dovessero essere delle anomalie nell'EEG.

#### *TEC e litio*

Di norma la combinazione tra litio e TEC è possibile. La litiemia va misurata (se questo non è possibile, bisogna sospendere il litio il giorno prima della TEC) e poi definita la soglia convulsiva individuale. Il litio ha la capacità sia di alzare che di abbassare la soglia convulsiva.

Sia la *consensus conference* di Toronto del 1985 sia l'APA *task force* del 1990 sconsigliarono la combinazione tra TEC e litio<sup>164</sup>. Gli argomenti in proposito sono un prolungamento del rilassamento muscolare indotto dalla succinilcolina, un aumento di effetti collaterali cerebrali incluso il delirium e alterazioni dell'EEG sotto l'influenza del litio. Durante la narcosi a breve termine della TEC però non si manifestano interazioni cliniche d'importanza, anche se il litio è sinergico ai miorellassanti. Tra il 1970 e il 1980 ricerche retrospettive e documentazioni di casi indicano che dalla combinazione tra TEC e litio risultino spesso stati confusionali, disturbi comportamentali come il mutismo, e anomalie nell'EEG. Mukherjee esaminò ogni singolo caso e constatò in parte una litiemia chiaramente elevata, in parte addirittura tossica<sup>36</sup>. Dal 1980 in poi nessuna ricerca documenta la tossicità della combinazione del litio con la TEC. Small et al. non trovarono nessuna differenza significativa tra questa combinazione e il solo uso della TEC in una ricerca retrospettiva su 50 pazienti (includendo EEG e test

psicologici). Nondimeno descrissero che nel gruppo di terapia combinata si erano manifestati più frequenti perdite di memoria e sintomi neurologici atipici<sup>21 165</sup>. L'unico studio prospettico in doppio cieco di Coppen et al. accertò che non vi furono complicanze più numerose nella combinazione. Nell'arco di un anno lo stato dei pazienti sotto il trattamento combinato era apparentemente migliore<sup>166</sup>. Esistono quattro documentazioni di casi nei quali il litio, in pazienti bipolari, sopprime episodi maniacali sorti durante un trattamento della depressione con la TEC. Lippman e Tao documentano più di 70 TEC di mantenimento efficaci e senza complicanze applicate in combinazione con litio (litiemia a livelli terapeutici, uso di impulsi rettangolari e ricorso alla titolazione della soglia convulsiva)<sup>167</sup>.

#### *TEC e stabilizzatori dell'umore/antepilettici*

Sulla base di ampie esperienze cliniche e pochissime ricerche la combinazione è definita sicura ed è attuabile nei pazienti che necessitano una protezione anticonvulsiva, una profilassi farmacologica e/o un potenziamento dell'effetto di una terapia psichiatrica in corso. Infatti prescrivere gli stabilizzatori dell'umore, soprattutto la carbamazepina, il valproato e la lamotrigina, concomitanti alla TEC pare essere usanza divulgata.

Il quesito se, e in caso affermativo in quale misura, la comedicazione anticonvulsiva riduce la risposta alla TEC, non può essere risolto con lo stato di conoscenza attuale. Se sostenibile è consigliata la sospensione di carbamazepina e valproato durante un ciclo di TEC: ad esempio, quando la combinazione terapeutica precedente alla TEC è mancata di efficacia o in caso di decorso unipolare. La carbamazepina e il valproato elevano la soglia convulsiva da definire perciò individualmente. L'anticonvulsivo carbamazepina abbrevia la durata della convulsione<sup>168</sup> riducendone potenzialmente anche la qualità terapeutica. Precedenti controlli dei livelli sierici degli stabilizzatori sembrano perciò tanto indicati quanto la riduzione delle dosi al livello possibilmente più basso<sup>169</sup>. Ciò nonostante va ricordato che non sussistono dei dati di ricerca sufficientemente affidabili per dare una raccomandazione unica e chiara. Nella pratica clinica, però, si constata un forte effetto anticonvulsivo di tutti gli antiepilettici e, pertanto, ne viene sconsigliato l'uso durante il ciclo di terapia TEC.

#### **COME AGISCE LA TEC?**

##### *Effetti terapeutici*

Gli effetti della TEC vengono differentemente descritti negli ambiti della neuroendocrinologia, neurobiochimica, elettrofisiologia e genetica molecolare<sup>170</sup>. Rispetto agli effetti degli psicofarmaci sussistono notevolmente più conoscenze tra loro diverse, cosa che non stupisce

prendendo in considerazione il largo utilizzo terapeutico della TEC. La TEC si dimostra una strategia terapeutica efficace nella fase acuta e nella prevenzione di recidive di diverse malattie psichiatriche (quali i disturbi affettivi ed episodi psicotici acuti di diversa natura), oltre che nel morbo di Parkinson e nella sindrome maligna da neurolettici. Perciò si presume che la TEC unisca in se diversi meccanismi d'azione specifici e selettivi. Infatti risultano dei cambiamenti neurobiochimici specifici in regioni cerebrali circoscritte che variano con la configurazione di corrente, con la densità di carica, con il posizionamento degli elettrodi e con la durata della terapia <sup>171</sup>.

### QUALI SONO I MECCANISMI D'AZIONE DELLA TEC?

La proprietà antidepressiva

Il presupposto per l'effetto antidepressivo della TEC è una convulsione cerebrale generalizzata di una certa qualità. Dal punto di vista neurofisiologico si intravedono dei cambiamenti transitori dell'EEG sia interconvulsivi sia intraconvulsivi che comportano un innalzamento della soglia convulsiva e la diminuzione della durata dell'attacco. Questi fenomeni aggiunti forse alla diminuzione della circolazione sanguigna cerebrale e del metabolismo nella corteccia prefrontale sono correlati all'effetto antidepressivo della TEC <sup>14 17 31 66 111 172 173</sup>.

Il rapido inizio dell'effetto antidepressivo durante una serie di TEC coincide con la riduzione della densità dei recettori beta 1 e l'abbassamento di concentrazione del beta 1-mRNA <sup>173</sup>. Al contrario, l'antidepressivo triciclico imipramina porta alla diminuzione di concentrazione del beta 1-mRNA appena dopo tre settimane, il che spiega l'inizio ritardato dell'effetto nel trattamento farmacologico <sup>173 174</sup>. La TEC causa un aumento dell'attività della tirosina idrossilasi e del mRNA nel *locus coeruleus* <sup>174</sup>. Un aumento della concentrazione di noradrenalina può essere osservata già dopo la prima stimolazione. Questo cambiamento immediato e la diminuzione della densità dei recettori beta si notano soprattutto nella corteccia e nell'ippocampo. In entrambe le regioni, l'elettrostimolazione ripetuta induce anche una diminuzione di densità dei recettori muscarinici che si correla direttamente con l'effetto antidepressivo della TEC <sup>170</sup>. Anche le vie serotoninergiche vengono influenzate specificamente. A differenza degli antidepressivi, la TEC induce un aumento dei recettori 5-HT2 <sup>170 173</sup>.

Gli effetti antipsicotici e antimaniacali

Al contrario del blocco dei recettori D2, causato dagli antipsicotici di prima generazione, e del blocco dei recettori 5-HT2 degli antipsicotici di seconda generazione, la TEC esercita la sua azione antipsicotica modulando i recettori D1 e aumentando la densità dei recettori 5-HT2 post-sinaptici <sup>173 174</sup>. Particolare

attenzione meritano anche i cambiamenti specifici di due neuropeptidi: il neuropeptide Y (NPY), ubiquitario nel cervello, regola sia la tirosina idrossilasi sia la dopamina idrossilasi ed è immagazzinato nelle vescicole presinaptiche insieme alla noradrenalina e la dopamina; la somatostatina si trova nella corteccia e nell'ippocampo soprattutto nei neuroni gabaergici che contengono anche il NPY, ed è contenuta nelle vescicole insieme alla dopamina. La concentrazione di entrambi i neuropeptidi e della neurokinina A cambia nell'ambito di un ciclo di TEC solo nella corteccia frontale e nell'ippocampo, mentre stimolazioni singole non comportano tali effetti <sup>174 175</sup>. Al contrario il litio aumenta selettivamente gli stessi neuropeptidi nello *striatum*. L'aloiperidolo invece induce un simile cambiamento del NPY solo nella corteccia frontale <sup>174 175</sup>. I cambiamenti di concentrazione sono dimostrabili a 7-10 giorni dalla serie di TEC <sup>175</sup>. La concentrazione della noradrenalina coesistente diminuisce dopo ripetute stimolazioni nel corso di un ciclo di TEC, parallelamente ai cambiamenti NPY nella regione frontale, mentre quella della dopamina aumenta <sup>176</sup>. Questi cambiamenti biochimici selettivi sono correlati agli effetti antimaniacali e parzialmente anche antipsicotici della TEC. Dei test con animali dimostrarono inoltre, che la mancanza di NPY generata da sostanze psicotomimetiche quali la fenilciclidina (PCP) e la cocaina nella corteccia frontale e nel *nucleo accumbens*, viene specificamente equilibrata con ripetute elettrostimolazioni <sup>175 176</sup>.

La proprietà anticonvulsiva e stabilizzante dell'umore

I cicli di TEC innalzano la soglia convulsiva e possono abbreviare la singola convulsione <sup>7</sup>. Studi dimostrano che l'elettrostimolazione cambia in modo selettivo la soglia convulsiva in base a un aumento della concentrazione del GABA (acido gamma-aminobutirrico) e della densità dei recettori GABA B in regioni specifiche come l'ippocampo e il cervelletto <sup>173</sup>. La specificità del processo viene sottolineata dal fatto che la TEC non aumenta l'attività inibitoria della glicina né diminuisce l'attività eccitatoria della serotonina <sup>14 66 173</sup>. Un altro ruolo importante nella modulazione della sollecitazione cerebrale è svolto dall'adenosina che abbrevia la durata della convulsione. In ambito clinico, questo meccanismo viene sfruttato vantaggiosamente somministrando un antagonista dell'adenosina come la caffeina o la teofillina per prolungare la durata della convulsione. L'elettrostimolazione comporta esclusivamente un aumento della densità dei recettori adenosina A1 nell'amigdala e nell'ipotalamo <sup>170</sup>.

La neurofisiologia della convulsione indotta

La TEC causa delle crisi comiziali con generalizzazione secondaria. Il focolaio d'origine, a differenza dell'epilessia, è extracranico e risponde a condizioni

controllate. Secondo Sackeim l'attacco si espande nella stimolazione bilaterale dalle regioni prefrontali, mentre la zona d'origine nella stimolazione unilaterale sarebbe la regione della fessura rolandica dotata della soglia convulsiva più bassa. In ambito clinico la crisi si manifesta in primo luogo tonica (eccitazione) per poi passare a un processo tonico-clonico, La fase clonica (inibizione) conclude l'attacco. Il rilassamento muscolare durante la TEC impedisce le scariche muscolari tipiche e fase dipendente. Quest'alternarsi tra eccitazione e inibizione è anche visibile nell'EEG. Nella fase di eccitazione si aprono i canali nei dendriti apicali. Il forte afflusso di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$  corrisponde nell'EEG agli *spikes* negativi. Nella fase di inibizione invece il neurone viene iperpolarizzato tramite la forte permeazione dei ioni  $\text{K}^+$  e  $\text{Cl}^-$  nel soma. Questo processo genera gli *slow waves* nell'EEG. Dal punto di vista della durata, la convulsione indotta è sostanzialmente autolimitata. La durata dell'attacco, l'attività degli *spikes* e degli *slow waves*, la loro sincronizzazione, la loro espansione e la loro ampiezza fanno comprendere se l'intensità di stimolazione ha oltrepassato la soglia convulsiva e se può avere un effetto terapeutico <sup>66 121</sup>.

Quali aspetti legali sono da considerare?

La TEC, come ogni trattamento, viene eseguita in pazienti capaci di acconsentire, e solo dopo la loro accurata informazione su indicazioni, rischi e benefici, procedimenti clinici e con il loro consenso documentato. La raccomandazione e l'attuazione della TEC non creano problemi legali quando un paziente capace di acconsentire approva il trattamento. La capacità di acconsentire è data quando l'interessato, nonostante il suo disturbo psichiatrico, possiede o conserva la consapevolezza del senso e delle conseguenze del trattamento e della sua situazione patologica, e quando ha una riconosciuta capacità di decisione intelligibile, aderente alla realtà, ragionevole e adeguata <sup>177</sup>. La TEC in Italia è considerata un trattamento curativo. Nel caso di pazienti incapaci di acconsentire è soggetta ad autorizzazione del tribunale di sorveglianza.

Fa eccezione l'indicazione vitale della TEC, ad esempio nel caso di catatonìa pernicioso la quale viene regolata dall'articolo 54 del codice penale, stato di necessità (in caso di rischio di morte o danni gravi per interessati o terzi ogni specialista è tenuto ad attuare tutte le misure a disposizione sua per salvare le vite o evitare i danni).

Nella circolare ministeriale del 14 febbraio 1999 emanata dall'allora ministro della Sanità Rosi Bindi si legge: "Rispetto all'epoca in cui fu inventata e proposta la TEC (1938), oggi tutta la letteratura che ne propone l'utilizzazione è concorde nel ritenere che si debba praticare in situazioni cliniche ben circoscritte e secondo protocolli specifici, mirati alla massima tutela del paziente, con anestesia generale

e miorilassamento, per evitare complicanze di ordine muscolo-scheletriche" <sup>178</sup>. La stessa circolare riporta le forti evidenze sperimentali controllate che fanno della TEC un'opzione terapeutica per pazienti affetti da episodio depressivo grave con sintomi psicotici e rallentamento psicomotorio nel caso di intolleranza o resistenza alle cure farmacologiche o nei casi in cui l'uso degli psicofarmaci è controindicato. La circolare cita altre 3 indicazioni di evidenza scientifica più limitata quali l'episodio maniacale resistente alla terapia farmacologica, la sindrome maligna da neurolettici e la catatonìa maligna, e sconsiglia l'uso della TEC al di fuori di tali indicazioni. Inoltre descrive dei procedimenti e degli standard per l'applicazione che fungono da fondamenta per queste linee guida.

Osservazioni riassuntive

La TEC è una terapia scientificamente e clinicamente ben accertata per episodi depressivi gravi ed è, secondo i dati attuali, di centrale importanza nel trattamento delle depressioni resistenti alle terapie. L'efficacia della TEC nella schizofrenia resistente alle terapie, nei disturbi schizoaffettivi e maniacali è ben documentata. Nonostante ciò, la TEC gioca un ruolo tendenzialmente subordinato nei trattamenti di queste patologie anche a causa della più bassa frequenza di resistenza alle terapie farmacologiche e viene quindi attuata quasi esclusivamente come potenziamento del trattamento. Nella catatonìa pernicioso invece, la TEC può essere considerata vitale. Nel considerare l'indicazione, vanno valutate, oltre all'acuzie e alla gravità del disturbo, anche il desiderio del paziente di sottoporsi alla TEC e le esperienze precedenti rispetto al decorso morboso, alla risposta terapeutica e alla TEC stessa.

La TEC ha effetti collaterali reversibili. I disturbi mnesici non sono rari e possono perdurare temporaneamente anche dopo la fine del trattamento. La tecnica di stimolazione, la sua continua ottimizzazione durante un ciclo di TEC e la sospensione di farmaci che possono influire sulla capacità di memoria sfavorevolmente, riducono l'incidenza e l'entità dei disturbi mnesici comunque sempre reversibili. Proprio in questo contesto è da menzionare l'alto profilo di sicurezza della TEC. Secondo le conoscenze attuali, la TEC non provoca nessun danno alle strutture cerebrali. Anche ricerche funzionali non sono indicative per disturbi duraturi. Vengono calcolate e attuate cariche elettriche che non danneggiano il cervello.

Considerato che la TEC oggi avviene con l'assistenza di un anestesista e con il monitoraggio delle funzioni vitali, non esistono controindicazioni assolute per questa terapia. Età infantile o molto avanzata, cardiostimolatori, gravidanza, osteoporosi o glaucoma non consistono delle controindicazioni per la TEC.

Sono da considerare comunque controindicazioni relative le patologie cardiovascolari e respiratorie e danni cerebrali precedenti che vanno sottoposte a

un accurato esame tra rischi e benefici. Il rischio del trattamento viene definito quasi esclusivamente dal rischio dell'anestesia generale. L'indice di mortalità è relativamente basso (1:30.000).

L'indicazione e l'attuazione della TEC richiedono un'equipe qualificata e interdisciplinare. Le direttive per la scelta della dose di stimolazione, del posizionamento degli elettrodi, della frequenza e della durata del trattamento nel disturbo depressivo sono clinicamente e scientificamente ben fondate. I parametri di stimolazione per ulteriori indicazioni si basano soprattutto su ricerche cliniche. Ciò vale anche per la TEC di proseguimento e di mantenimento.

La combinazione di TEC e psicofarmaci è ritenuta sicura in linea di massima. Mentre le benzodiazepine possono diminuire l'efficacia antidepressiva della TEC, gli antipsicotici ne aumentano l'effetto antima-

niacale e antipsicotico. Nonostante in pratica la TEC e gli AD vengano spesso combinati, la loro combinazione non è consigliabile.

La TEC congiunge in se diversi meccanismi d'azione selettivi e specifici. Cambiamenti neurobiochimici definiti in regioni cerebrali circoscritte sono individuabili in dipendenza della configurazione di corrente, della densità di carica, del posizionamento degli elettrodi e della durata della terapia. Il processo di convulsione può essere visto come epifenomeno di questi processi biochimici assai complessi. La qualità della convulsione correla con l'effetto terapeutico della TEC. La TEC viene considerata in Italia un trattamento curativo a indicazioni tendenzialmente limitate da una circolare ministeriale ed è, nel caso di pazienti incapaci di acconsentire, soggetta ad autorizzazione del tribunale di sorveglianza.

## Bibliografia

- 1 Cerletti U, Bini L. *Un nuovo metodo di shockterapia "l'elettro-shock"*. Boll Accad Med Roma 1938;64:136-8.
- 2 Bennett AE. *Preventing traumatic complications in convulsive shock therapy by curare*. JAMA 1940;114:332-4.
- 3 Holmberg G, Thesleff S. *Succinyl-choline-iodide as a muscular relaxant in Electroshock therapy*. Am J Psychiatry 1952;108:842-6.
- 4 Hofmann P, Wieselmann G, Herzog G, Zapotoczky HG. *Elektrokonvulsionstherapie (EKT) in Österreich. Eine Umfrage*. Neuropsychiatrie 1993;7:204-6.
- 5 Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Ericksen S, Chang S, Gallagher P. *Efficacy of ECT: a meta-analysis*. Am J Psychiatry 1985;142:297-302.
- 6 Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S, et al. *Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT*. Am J Psychiatry 1996;153:985-92.
- 7 Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M, et al. *ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE*. J ECT 2001;17:244-53.
- 8 The UK ECT Review Group. *Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis*. Lancet 2003;8:799-808.
- 9 Kho KH, van Vreeswijk MF, Simpson S, Zwinderman AH. *A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression*. J ECT 2003;19:139-47.
- 10 Kroessler D. *Relative efficacy rates for therapies of delusional depression*. Convuls Ther 1985;1:173-82.
- 11 Parker G, Roy K, Hadzi-Pavlovic D, Pedic F. *Psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments*. J Affect Disord 1992;24:17-24.
- 12 Mulsant B, Haskett R, Prudic J, Thase M, Malone K, Mann J, et al. *Low use of neuroleptic drugs in treatment of psychotic major depression*. Am J Psychiatry 1997;154:559-61.
- 13 Joffe RT, Kellner CH. *The role of ECT in refractory depression*. Convuls Ther 1995;11:77-9.
- 14 Sackeim HA, Devanand DP, Nobler MS. *Electroconvulsive therapy*. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press 1995, p. 1123-41.
- 15 Tew JD Jr, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Thase ME, Crowe RR, et al. *Acute efficacy of ECT in the treatment of major depression in the old-old*. Am J Psychiatry 1999;156:1865-70.
- 16 Folkerts H. *Elektrokrampftherapie*. Dt Ärztebl 1995;92:358-64.
- 17 American Psychiatric Association. *The practice of ECT: recommendations for treatment, training and privileging*. 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Press 2001.
- 18 Dinan TG, Barry S. *A comparison of electroconvulsive therapy with a combined lithium and tricyclic combination among depressed tricyclic nonresponders*. Acta Psychiatr Scand 1989;80:97-100.
- 19 Frey R, Schreiner D, Heiden A, Kasper S. *Einsatz der Elektrokrampftherapie in der Psychiatrie*. Nervenarzt 2001;72:661-76.
- 20 Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. *Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience*. Am J Psychiatry 1994;151:169-76.
- 21 Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, et al. *Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states*. Arch Gen Psychiatry 1988;45:727-32.
- 22 Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A, Singh H. *Combined chlorpromazine and the electroconvulsive therapy in mania*. Br J Psychiatry 1995;164:207-23.
- 23 Häfner H, Kasper S. *Akute lebensbedrohliche Katatonie*. Nervenarzt 1982;53:385-94.
- 24 Mann SC, Caroff SN, Bleier HR. *Lethal catatonia*. Am J Psychiatry 1986;143:1374-81.
- 25 Geretsegger C, Rochowski E. *Electroconvulsive therapy in acute life-threatening catatonia with associated cardiac and respiratory decompensation*. Convuls Ther 1987;3:291-5.
- 26 Bush G, Fink M, Petrides G, Dowling F, Francis A. *Catatonia II: treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy*. Acta Psychiatr Scand 1996;93:137-43.

- 27 Malur C, Francis A. *Emergence of catatonia during ECT*. J ECT 2001;17:201-4.
- 28 Keck PE Jr, Caroff SN, McElroy SL. *Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: end of a controversy?* J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995;7:135-44.
- 29 Fink M. *Catatonia: syndrome or schizophrenia subtype? Recognition and treatment*. J Neural Transm 2001;108:637-44.
- 30 Krueger RB, Sackeim HA. *Electroconvulsive therapy and schizophrenia*. In: Hirsch SR, Weinberger DR, editors. *Schizophrenia*. Oxford-Cambridge: Blackwell Science, Carlton 1996, p. 503-45.
- 31 Freemann CP, editor. *The ECT Handbook. The second report of the Royal College of Psychiatrists' Special committee on ECT*. Dorchester: Dorset Press 1995.
- 32 Childers R. *Comparison of four regimes in newly admitted female schizophrenics*. Am J Psychiatry 1964;120:1010-1.
- 33 Conley RR, Kelly DL. *Management of treatment resistant schizophrenia*. Biol Psychiatry 2001;50:898-911.
- 34 Chanpattana W, Chakrabhand ML, Kongsakon R, Techakasem P, Buppanharun W. *Short-term effect of combined ECT and neuroleptic therapy in treatment resistant schizophrenia*. J ECT 1999;15:129-39.
- 35 Klapheke MM. *Clozapine, ECT, and schizoaffective disorder, bipolar type*. Convuls Ther 1991;7:36-9.
- 36 Mukherjee S. *Combined ECT and lithium therapy*. Convuls Ther 1993;9:274-84.
- 37 Swoboda E, Conca A, König P, Waanders R, Hansen M. *Maintenance ECT in affective and schizoaffective disorder*. Neuropsychobiol 2001;43:23-8.
- 38 Ferill MJ, Kehoe WA, Jacisin JJ. *ECT during pregnancy: physiologic and pharmacologic considerations*. Convuls Ther 1992;8:186-200.
- 39 Miller LJ. *Use of electroconvulsive therapy during pregnancy*. Hosp Community Psychiatry 1994;45:444-50.
- 40 Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante. <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/conf&rm/rpc/ECT.html>.
- 41 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. *Guidelines for the administration of electroconvulsive therapy*. Clinical Memorandum 12. Carlton: Blackwell Science Asia 1999.
- 42 Royal College of Psychiatrists. *The ECT Handbook. The Second Report of The Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT. Council Report (CR39)*. London: Royal College of Psychiatrists 1995.
- 43 Kellner CH. *Health care reform and ECT*. Convuls Ther 1994;10:1-3.
- 44 Rey JM, Walter G. *Half a century of ECT use in young people*. Am J Psychiatry 1997;154:595-602.
- 45 Cohen D, Taieb O, Flament M, Benoit N, Chevret S, Corcos M, et al. *Absence of cognitive impairment at long-term follow-up in adolescents treated with ECT for severe mood disorder*. Am J Psychiatry 2000;157:460-2.
- 46 O'Leary D, Gill D, Gregory S, Shawcross C. *The effectiveness of real versus simulated electroconvulsive therapy in depressed elderly patients*. Int J Geriatr Psychiatry 1994;7:567-71.
- 47 Gormley N, Cullen C, Walters L, Philpot M, Lawlor B. *The safety and efficacy of electroconvulsive therapy in patients over age 75*. Int J Geriatr Psychiatry 1998;13:871-4.
- 48 Tomac TA, Rummans TA, Pileggi TS, Li H. *Safety and efficacy of electroconvulsive therapy in patients over age 85*. Am J Geriatr Psychiatry 1997;5:126-30.
- 49 Philibert RA, Richards L, Lynch CF, Winokur G. *Effect of ECT on mortality and clinical outcome in geriatric unipolar depression*. J Clin Psychiatry 1995;56:390-4.
- 50 Mulsant BH, Rosen J, Thornton JE, Zubenko GS. *A prospective naturalistic study of electroconvulsive therapy in late-life depression*. J Geriatr Psychiatry Neurol 1991;4:3-13.
- 51 Zwil AS, McAllister TW, Price TR. *Safety and efficacy of ECT in depressed patients with organic brain disease: review of a clinical experience*. Conv Ther 1992;8:103-9.
- 52 Van Waarde JA, Stolker JJ, Van der Mast RC. *ECT in mental retardation: a review*. J ECT 2001;17:236-43.
- 53 Mac DS, Pardo MP. *Systemic lupus erythematosus and catatonia: a case report*. J Clin Psychiatry 1983;44:155-6.
- 54 Hafeiz HB. *Psychiatric manifestations of enteric fever*. Acta Psychiatr Scand 1987;75:69-73.
- 55 Dinwiddie SH, Drevets WC, Smith DR. *Treatment of phenylcyclidine-associated psychosis with ECT*. Convuls Ther 1988;4:230-5.
- 56 Lohmann T, Nishimura K, Sabri O, Klosterkötter J. *Erfolgreiche Elektrokampftherapie bei Cotard-Syndrom mit bitemporaler Minderperfusion*. Nervenarzt 1996;67:400-3.
- 57 Strömgen LS. *ECT in acute delirium and related clinical states*. Convuls Ther 1997;13:10-7.
- 58 Balldin J, Granerus AK, Lindstedt G, Modigh K, Walinder J. *Predictors for improvement after electroconvulsive therapy in parkinsonian patients with on-off symptoms*. J Neural Transm 1981;52:199-211.
- 59 Andersen K, Balldin J, Gottfries CG, Granerus AK, Modigh K, Svennerholm L, et al. *A double-blind evaluation of electroconvulsive therapy in Parkinson's disease with "on-off" phenomena*. Acta Neurol Scand 1987;76:191-9.
- 60 Faber R, Trimble MR. *Electroconvulsive therapy in Parkinson's disease and other movement disorders*. Mov Disord 1991;6:293-303.
- 61 Zwil AS, Plechat RJ. *ECT in the treatment of patients with neurological and somatic disease*. Int J Psychiatry 1994;24:1-29.
- 62 Kramer BA. *Naturalistic review of maintenance ECT at a university setting*. J ECT 1999;15:262-9.
- 63 Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D. *Case-control study of neuroleptic malignant syndrome*. Am J Psychiatry 1997;154:1156-8.
- 64 Nisijima K, Ishiguro T. *Electroconvulsive therapy for the treatment of neuroleptic malignant syndrome with psychotic symptoms: a report of five cases*. J ECT 1999;15:158-63.
- 65 Trollor JN, Sachdev PS. *Electroconvulsive treatment of neuroleptic malignant syndrome: a review and report of cases*. Aust NZ J Psychiatry 1999;33:650-9.
- 66 Sackeim HA. *The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status*. J ECT 1999;15:5-26.
- 67 Lisanby SH, Bazil CW, Resor SR, Nobler MS, Finck DA, Sackeim HA. *ECT in the treatment of status epilepticus*. J ECT 2001;17:210-5.
- 68 Postolache TT, Londono JH, Halem RG, Newmark MD. *Electroconvulsive therapy in tardive dystonia*. Convuls Ther 1995;11:275-9.



- <sup>69</sup> Yassa R, Hoffmann H, Canakis M. *The effect of electroconvulsive therapy on tardive dyskinesia: a prospective study.* *Convuls Ther* 1990;6:194-8.
- <sup>70</sup> Liberzon I, DeQuardo JR, Sidell G, Mazzara C, Tandon R. *Post-ECT dyskinesia.* *Convuls Ther* 1991;7:40-4.
- <sup>71</sup> Squire LR, Slater PC, Miller PL. *Retrograde amnesia and bilateral electroconvulsive therapy: long-term follow-up.* *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:89-95.
- <sup>72</sup> Frith CD, Stevens M, Johnstone EC, Deakin JF, Lawler P, Crow TJ. *Effects of ECT and depression on various aspects of memory.* *Br J Psychiatry* 1983;142:1-8.
- <sup>73</sup> Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, Devanand DP, Sackeim HA. *The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events.* *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:581-90.
- <sup>74</sup> Coleman EA, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, McElhiney MC, Moody BJ. *Subjective memory complaints before and after electroconvulsive therapy.* *Biol Psychiatry* 1996;39:436-56.
- <sup>75</sup> Sackeim HA, Stern Y. *The neuropsychiatry of memory and amnesia.* In: Yudofsky SC, Hales RE, editors. *The American Psychiatric Press textbook of neuropsychiatry.* Washington, DC: American Psychiatric Press 1997, pp. 501-18.
- <sup>76</sup> Hasse-Sander I, Müller H, Schurig W, Kasper S, Möller HJ. *Auswirkungen der Elektrokampftherapie auf die kognitiven Funktionen bei therapieresistenten Depressionen.* *Nervenarzt* 1998;69:609-16.
- <sup>77</sup> Jones BP, Henderson M, Welch CA. *Executive functions in unipolar depression before and after electroconvulsive therapy.* *Int J Neurosci* 1988;38:287-97.
- <sup>78</sup> Abrams R. *Electroconvulsive therapy.* 3rd ed. New York: Oxford University Press 1997.
- <sup>79</sup> Weiner RD, Rogers HJ, Davidson JR, Kahn EM. *Effects of electroconvulsive therapy upon brain electrical activity.* *Ann NY Acad Sci* 1986;462:270-81.
- <sup>80</sup> Weiner RD, Rogers HJ, Davidson JR, Squire LR. *Effects of stimulus parameters on cognitive side effects.* *Ann NY Acad Sci* 1986;462:315-25.
- <sup>81</sup> Nadel L, Moscovitch M. *Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex.* *Curr Opin Neurol* 1997;7:217-27.
- <sup>82</sup> Korin H, Fink M, Kwalwasser S. *Relation of changes in memory and learning to improvement in electroshock.* *Confin Neurol* 1956;16:83-96.
- <sup>83</sup> Sobin C, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Moody BJ, McElhiney MC. *Predictors of retrograde amnesia following ECT.* *Am J Psychiatry* 1995;152:995-1001.
- <sup>84</sup> Squire LR. *Memory functions as affected by electroconvulsive therapy.* *Ann NY Acad Sci* 1986;46:307-14.
- <sup>85</sup> Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, et al. *Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy.* *N Engl J Med* 1993;328:839-1326.
- <sup>86</sup> Damasio AR, Eslinger BJ, Damasio H, Van Hoesen GW, Cornell S. *Multimodal amnesic syndrome following bilateral temporal and basal forebrain damage.* *Arch Neurol* 1985;42:252-9.
- <sup>87</sup> McCall MV, Reboussin DM, Weiner RD, Sackeim HA. *Titrated moderately suprathreshold vs fixed high dose right unilateral electroconvulsive therapy.* *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:438-44.
- <sup>88</sup> Kellner CH. *The cognitive effects of ECT: bridging the gap between research and clinical practice.* *Convuls Ther* 1996;12:133-5.
- <sup>89</sup> Kellner CH, McCall WV. *Novel electrode placements: time to reassess.* *J ECT* 1999;15:115-7.
- <sup>90</sup> Sackeim HA. *The cognitive effects of electroconvulsive therapy.* In: Moos WH, Gamzu ER, Thal LJ, editors. *Cognitive disorders: pathophysiology and treatment.* New York: Marcel Dekker 1992.
- <sup>91</sup> Sackeim HA, Freeman J, McElhiney M, Coleman E, Prudic J, Devanand DP. *Effects of major depression on estimates of intelligence.* *J Clin Exp Neuropsychol* 1992;14:268-88.
- <sup>92</sup> Sackeim HA. *Antidepressant properties of ECT and TMS: modulation of prefrontal cortex function.* *Int J Neuropsychopharmacol* 2000;3:27.
- <sup>93</sup> Devanand DP, Sackeim HA, Decina P, Prudic J. *The development of mania and organic euphoria during ECT.* *J Clin Psychiatry* 1988;49:69-71.
- <sup>94</sup> Miller AR, Isenberg KE. *Reversible ischemic neurologic deficit after ECT. Case report.* *J ECT* 1998;14:42-8.
- <sup>95</sup> Abrams R. *The mortality rate with ECT.* *Convuls Ther* 1997;13:125-7.
- <sup>96</sup> Beinlich I. *Anaesthesia-related morbidity and mortality.* *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991;26:177-85.
- <sup>97</sup> McCall WV, Reid S, Ford M. *Electrocardiographic and cardiovascular effects of subconvulsive stimulation during titrated right unilateral ECT.* *Convuls Ther* 1994;10:25-33.
- <sup>98</sup> Maltbie AA, Wingfield MS, Volow MR, Weiner RD, Sullivan JL, Cavenar JO Jr. *Electroconvulsive therapy in the presence of brain tumor: case reports and an evaluation risk.* *J Nerv Ment Dis* 1980;168:400-5.
- <sup>99</sup> Applegate RJ. *Diagnosis and management of ischemic heart disease in the patient scheduled to undergo electroconvulsive therapy.* *Convuls Ther* 1997;13:128-44.
- <sup>100</sup> Hunt SA, Kaplan E. *ECT in the presence of a cerebral aneurysm.* *J ECT* 1998;14:123-4.
- <sup>101</sup> Devanand DP, Dwork AJ, Hutchinson ER, Bolwig TG, Sackeim HA. *Does ECT alter brain structure?* *Am J Psychiatry* 1994;151:957-70.
- <sup>102</sup> Alexander L, Löwenbach H. *Experimental studies on electroshock treatment: the intracerebral vascular reaction as an indicator of the path of the current and the threshold of early changes within the brain tissue.* *J Neuropathol Exp Neurol* 1944;3:139-71.
- <sup>103</sup> Agnew WF, McCreery DB. *Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials.* *Neurosurgery* 1987;20:143-7.
- <sup>104</sup> Weaver LA, Williams RW. *The electroconvulsive therapy stimulus.* In: Abrams R, Essman WB, editors. *Electroconvulsive therapy: biological foundations and clinical applications.* New York: Spectrum Publications 1982, p. 129-56.
- <sup>105</sup> Scott AI, Douglas RH, Whitfield A, Kendell RE. *Time course of cerebral magnetic resonance imaging study of ECT-treated depressed patients.* *Biol Psychiatry* 1990;27:102-4.
- <sup>106</sup> Laursen H, Gjerris A, Bolwig TG, Barry DI. *Cerebral edema and vascular permeability to serum proteins following electroconvulsive shock in rats.* *Convuls Ther* 1991;7:237-44.

- 107 Bergsholm P, Larsen JL, Rosendahl K, Holsten F. *Electroconvulsive therapy and cerebral computed tomography: a prospective study*. Acta Psychiatr Scand 1989;80:566-72.
- 108 Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, et al. *Quantitative cerebral anatomy in depression: a controlled magnetic resonance imaging study*. Arch Gen Psychiatry 1993;50:7-16.
- 109 Puri BK, Oatridge A, Saeed N, Ging JE, McKee HM, Likh SK, et al. *Does electroconvulsive therapy lead to changes in cerebral structure?* Br J Psychiatry 1998;173:267-72.
- 110 Felber SR, Pycha R, Hummer M, Aichner FT, Fleischhacker WW. *Localized proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy following electroconvulsive therapy*. Biol Psychiatry 1993;33:651-4.
- 111 Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA. *The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:937-43.
- 112 Obergriesser T, Ende G, Braus DF, Henn FA. *Long-term follow-up of magnetic resonance-detectable choline signal changes in the hippocampus of patients treated with electroconvulsive therapy*. J Clin Psychiatry 2003;64:775-80.
- 113 Conca A, Prapotnik A, Peschina W, König P. *Simultaneous pattern of rCBF and rCMRGlut in continuation ECT. Case reports*. Psychiatry Res 2003;124:191-8.
- 114 Heyck H. *Über einen Hirnbefund ohne Ganglienzellausfälle nach 355 Elektrokampf-behandlungen*. Monatsschrift Psychiatrie und Neurologie 1955;129:128-37.
- 115 Lippman S, Manshadi M, Wehry M, Byrd R, Past W, Keller W, et al. *1250 electroconvulsive treatments without evidence of brain injury*. Br J Psychiatry 1985;147:203-4.
- 116 Holmes GL. *Do seizures cause brain damage?* Epilepsia 1991;32:14-28.
- 117 Lado FA, Laureta EC, Moshe SL. *Seizure-induced hippocampal damage in the mature and immature brain*. Epileptic Disord 2002;4:83-97.
- 118 Fetterman JL. *Electrocoma therapy of psychoses*. Ann Intern Med 1942;17:775-89.
- 119 Windle WF, Krieg WJ, Arieff AJ. *Failure to detect structural changes in the brain after electrical shock*. Quarterly Bull Northwest University Med School 1945;19:181-8.
- 120 Wasterlain CG, Plum F. *Vulnerability of developing rat brain to electroconvulsive seizures*. Arch Neurol 1973;29:38-45.
- 121 Sackeim HA, Long J, Lubner B, Moeller JR, Prohovnik I, Devanand DP, et al. *Physical properties and quantification of ECT stimulus: I. Basic principles*. Convuls Ther 1994;10:93-123.
- 122 Swartz CM. *Beyond the seizure duration as a measure of treatment quality*. Convuls Ther 1993;9:1-7.
- 123 Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisnaby SH, Peyser S, et al. *A prospective, randomised, double-blind comparison of bilateral and right unilateral ECT at different stimulus intensities*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:425-34.
- 124 Swartz CM. *Repeated ECT stimuli and the seizure threshold*. Convuls Ther 1990;6:181-7.
- 125 Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M. *Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT): I. Initial seizure threshold*. Biol Psychiatry 1995;37:1183-7.
- 126 Coffey CE, Lucke J, Weiner RD, Krystal AD, Aque M. *Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT) II. The anticonvulsant effect of ECT*. Biol Psychiatry 1995;37:777-88.
- 127 Kellner CH. *Seizure interference by medications: how big a problem?* Convuls Ther 1997;13:1-3.
- 128 Geretsegger C, Rochowanski E, Kartnig C, Unterrainer AF. *Propofol and methohexital as anesthetic agents for electroconvulsive therapy (ECT): a comparison of seizure-quality measures and vital signs*. J ECT 1998;14:28-35.
- 129 Conca A, Germann R, König P. *Etomidate vs thiopentone in electroconvulsive therapy. an interdisciplinary challenge for anaesthesiology and psychiatry*. Pharmacopsychiatry 2003;36:94-7.
- 130 Gaebel W, Falkai P. *Entwurf von DGPPN-Leitlinien zur Indikation und Durchführung der Elektrokampftherapie (EKT)*. Nervenarzt 1996;67:509-14.
- 131 Weiner RD. *Stimulus dosing in ECT: the debate. Stimulus dosing with ECT: to titrate or not to titrate-that is the question*. Convuls Ther 1997;13:7-9.
- 132 Fink M. *Stimulus dosing in ECT: the debate. Energy dosing in ECT: threshold stimulation or formula?* Convuls Ther 1997;13:4-6.
- 133 Pettinati HM, Mathisen KS, Rosenberg J, Lynch JF. *Meta-analytical approach to reconciling discrepancies in efficacy between bilateral and unilateral electroconvulsive therapy*. Convuls Ther 1986;2:7-17.
- 134 Gujavarty K, Greenberg LB, Fink M. *Electroconvulsive therapy and neuroleptic medication in therapy resistant positive symptom psychosis*. Convuls Ther 1987;11:483-96.
- 135 Bailine SH, Rifkin A, Kayne E, Selzer JA, Vital-Herne J, Blika M, et al. *Comparison of bifrontal and bitemporal ECT for major depression*. Am J Psychiatry 2000;157:121-3.
- 136 Kellner CH. *Defining a course of ECT*. Convuls Ther 1995;11:229-31.
- 137 Lerer B, Shapira B, Calev A, Tubi N, Drexler H, Kindler S, et al. *Antidepressant and cognitive effects of twice - versus three-times-weekly ECT*. Am J Psychiatry 1995;152:564-70.
- 138 McAllister DA, Perri MG, Jordan RC, Rauscher FP, Sattin A. *Effects of ECT given two vs. three times weekly*. Psychiatry Res 1987;21:63-9.
- 139 Andrade C, Kurinji S. *Continuation and maintenance ECT: a review of recent research*. J ECT 2002;18:149-52.
- 140 Willeit M, Praschak-Rieder N, Kasper S. *Elektrokampftherapie als Erhaltungstherapie und Rezidivprohylaxe bei psychiatrischen Störungen und Morbus Parkinson*. Wien Klein Wochenschr 2003;115:281-90.
- 141 Chanpattana W, Chakrabhand ML. *Factors influencing treatment frequency of continuation ECT in schizophrenia*. J ECT 2001;17:190-4.
- 142 Katschnig H, Donat H, Fleischhacker WW, Meise U. *Empfehlungen zur Behandlung von Schizophrenie*. Linz edition pro mente 2000.
- 143 Gagne GG Jr, Furman MJ, Carpenter LL, Price LH. *Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long term antidepressants alone in depressed patients*. Am J Psychiatry 2000;157:1960-5.
- 144 Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, Pettinati HM, et al. *Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy*. JAMA 2001;285:1299-307.
- 145 Stern RA, Nevels CT, Shelhorse ME, Prohaska ML, Mason GA, Prange AJ Jr. *Antidepressant and memory effects of*

- combined thyroid hormone treatment and electroconvulsive therapy: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1991;30:623-7.
- <sup>146</sup> Krueger RB, Sackeim HA, Gamzu ER. *Pharmacological treatment of the cognitive side effects of ECT: a review.* *Psychopharmacol Bull* 1992;28:409-24.
- <sup>147</sup> Chamberlin E, Tsai GE. *A glutamatergic model of ECT-induced memory dysfunction.* *Harv Rev Psychiatry* 1998;5:307-17.
- <sup>148</sup> Pettinati HM, Stephens SM, Willis KM, Robin SE. *Evidence for less improvement in depression in patients taking benzodiazepines during unilateral ECT.* *Am J Psychiatry* 1990;147:1029-35.
- <sup>149</sup> Krystal AD, Watts BV, Weiner RD, Moore S, Steffens DC, Lindahl V. *The use of flumazenil in the anxious and benzodiazepine dependent ECT patient.* *J ECT* 1998;14:5-14.
- <sup>150</sup> Kellner CH, Bourgon LN. *Combining ECT and antidepressants: time of reassess.* *J ECT* 1998;14:65-7.
- <sup>151</sup> Nelson JP, Benjamin L. *Efficacy and safety of combined ECT tricyclic antidepressant therapy in the treatment of depressed geriatric patients.* *Convuls Ther* 1989;5:321-9.
- <sup>152</sup> Freeman CP, Kendell RE. *ECT, I: patients' experiences and attitudes.* *Br J Psychiatry* 1980;137:8-16.
- <sup>153</sup> Lauritzen L, Odgaard K, Clemmesen L, Lunde M, Öhrström J, Black C, et al. *Relapse prevention by mean of paroxetine in ECT-treated patients with major depression: a comparison with imipramine and placebo in medium-term continuation therapy.* *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:241-51.
- <sup>154</sup> Pritchett JT, Bernstein HJ, Kellner CH. *Combined ECT and antidepressant drug therapy.* *Convuls Ther* 1993;9:256-61.
- <sup>155</sup> Curran S. *Effect of paroxetine on seizure length during electroconvulsive therapy.* *Acta Psychiatr Scand* 1995;92:239-40.
- <sup>156</sup> Smith K, Surphlis WR, Gynther MD, Shimkunas AM. *ECT chlorpromazine and chlorpromazine compared in the treatment of schizophrenia.* *J Nerv Ment Dis* 1967;144:284-90.
- <sup>157</sup> Janowsky EC, Risch C, Janowsky DS. *Effects of anesthesia on patients taking psychotropic drugs.* *J Clin Psychopharmacol* 1981;1:14-20.
- <sup>158</sup> Frankenburg FR, Supps T, McLean PE. *Combined clozapine and electroconvulsive therapy.* *Convuls Ther* 1993;9:176-80.
- <sup>159</sup> Klapheke MM. *Combining ECT and antipsychotic agents: benefits and risks.* *Convuls Ther* 1993;9:241-55.
- <sup>160</sup> Cardwell BA, Nakai B. *Seizure activity in combined clozapine and ECT: a retrospective view.* *Convuls Ther* 1995;11:110-3.
- <sup>161</sup> Fink M. *ECT and clozapine in schizophrenia.* *J ECT* 1998;14:223-6.
- <sup>162</sup> Masiar SJ, Johns CA. *ECT following clozapine.* *Br J Psychiatry* 1991;158:135-6.
- <sup>163</sup> Landy DA. *Combined use of clozapine and electroconvulsive therapy.* *Convuls Ther* 1991;17:218-21.
- <sup>164</sup> Frankel FH. *The 1978 and 1990 APA task force reports.* *Convuls Ther* 1990;6:79-81.
- <sup>165</sup> Small JG, Milstein V. *Lithium interactions: lithium and electroconvulsive therapy.* *J Clin Psychopharmacol* 1990;10:346-50.
- <sup>166</sup> Coppen A, Abou-Saleh MT, Milln P, Bailey J, Metcalfe M, Burns BH, et al. *Lithium continuation therapy following electroconvulsive therapy.* *Br J Psychiatry* 1981;139:284-7.
- <sup>167</sup> Lippman SB, Tao CA. *Electroconvulsive therapy and lithium: safe and effective treatment.* *Convuls Ther* 1993;9:54-7.
- <sup>168</sup> Taub E, Londstrom S, Klem V. *A new injectable carbamazepine solution: antiepileptic effects and pharmacological properties.* *Epilepsy Res* 1990;7:59-64.
- <sup>169</sup> Zerateca J, Tohen M, Baraibar G. *Combined valproate or carbamazepine and electroconvulsive therapy.* *Ann Clin Psychiatry* 1997;3:19-25.
- <sup>170</sup> Nutt DJ, Glue P. *The neurobiology of ECT. Animal studies.* In: Coffey CE, editor. *The clinical science of electroconvulsive therapy.* Washington, DC: American Psychiatric Press 1993, p. 213-34.
- <sup>171</sup> Fochtmann LJ. *What do rodents and test tubes teach us about ECT?* *Convuls Ther* 1994;10:287-97.
- <sup>172</sup> Nobler M, Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller J, Mukherjee S, Schnur D, et al. *Regional cerebral blood flow in mood disorders, III; treatment and clinical response.* *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:884-1007.
- <sup>173</sup> Newman ME, Gur E, Shapira B, Lerer B. *Neurochemical mechanisms of action of ECS: evidence from in vivo studies.* *J ECT* 1998;14:113-8.
- <sup>174</sup> Mann JJ. *Neurobiological correlates of the antidepressant action of electroconvulsive therapy.* *J ECT* 1998;14:172-80.
- <sup>175</sup> Mathé AA. *Neuropeptides and electroconvulsive therapy.* *J ECT* 1999;15:60-75.
- <sup>176</sup> Stenfors C, Bjellerup P, Mathé AA, Theodorsson E. *Concurrent analysis of neuropeptides and biogenic amines in brain tissue of rats treated with electroconvulsive stimuli.* *Brain Res* 1995;698:39-45.
- <sup>177</sup> Neubauer H. *Kriterien für die Beurteilung der Einwilligungsfähigkeit bei psychisch Kranken.* *Psychiatr Prax* 1993;20:166-71.
- <sup>178</sup> Ministero della Sanità, Dipartimento della Prevenzione, Ufficio VI. *La terapia elettroconvulsivante (TEC).* Circolare del 15 febbraio 1999.