

Elektrokonvulzif Tedavi : Bir Güncelleme

Electroconvulsive Therapy: An Update

Murat İlhan Atagün, Murat Serkan Yıldırım, Özge Canbek

ÖZET

Psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlandığından beri elektrokonvulzif tedavinin etki ve yan etkileri tartışılmaktadır. Antidepresan etki mekanizmaları birçok araştırmaya konu olmuş, önemli bulgular elde edilmiştir. Ancak yöntemsel farklılıklar ve uygulama protokolündeki değişiklikler araştırmaların ilerlemesinin önünde en büyük engel olmuşlardır. Birçok araştırmada antikonvülzan etki ve nöbet eşiğindeki yükselme ölçü olarak alınmış olmasına karşın bu durum kesinleştirilememiştir. Hastalıklarla ilgili değişkenlerin araştırma bulgularını etkilemiş olma olasılığı bulunmaktadır. Bu yazıda elektokonvulzif tedavinin uygulama biçimleri ve etki mekanizmalarıyla ilgili güncel literatür incelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: EKT, etki mekanizması, nöbet eşiği, antikonvülzan etki

ABSTRACT

Effects and side effects of electroconvulsive therapy have been a subject of debate since the beginning of its use to treat psychiatric disorders. As its antidepressant mechanism of action has been topic of many researches, many valuable findings were obtained ever since. However, methodological differences and different application protocols limited the accumulation of scientific data. Anticonvulsant effect and elevation of seizure threshold have been taken as outcome measures in many researches although it is still controversial. Some variables of treated disorders also may have affected researches. The aim of this article was to investigate current literature regarding application protocols and mechanism of action of electroconvulsive therapy.

Keywords: ECT, mechanism of action, seizure threshold, anticonvulsant effect

Elektrokonvulsif terapi (EKT) beynin elektriksel uyarımıyla jeneralize konvülsiyonlar oluşturulması esasına dayanan en eski biyolojik tedavi yöntemlerinden birisidir. 1938 yılından beri psikiyatrik hastalıkların sağaltımında kullanılmaktadır.[1] Psikotrop ilaçların kullanılmaya başlanma-

sıyla EKT uygulanması daha az tercih edilmeye başlanmışsa da, 1980'li yıllardan sonra bazı hastalıklarda psikotrop ilaçlarla yeterli terapötik etkinlik sağlanamadığından, EKT kullanımı tekrar artmaya başlamıştır.[2]

Psikotik depresyon, özkiyım riski, tedaviye yanıt vermeyen manik eksitasyon, katatonik eksitasyonlu şizofreni, şizoaffektif bozukluk, organik etiyojili katatonik durumlar, deliryum, nöroleptik malign sendrom (NMS) gibi çeşitli ruhsal ve nörolojik bozukluklar EKT'nin birincil kullanım alanlarıdır.[3,4] İkinci ve üçüncü trimestr gebelikte EKT bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.[5] Bunun dışında EKT, eşlik eden tıbbi ya da nörolojik durumları bulunan yaşlı hastalarda da etki başlangıcındaki hızı ve güvenilirliği nedeniyle ilk tercih edilen tedavi yöntemi konumundadır.[6]

Halen psikiyatrik bozuklukların tedavilerinde EKT'nin önemli yeri vardır ve EKT ile ilgili araştırmaların ilerlemesi ile uygulama protokolleri gelişmektedir. Uygulama biçimi geliştikçe tedaviye alınan cevap artmış ve yan etkileri azalmış olacaktır. Diğer taraftan EKT'nin tedavi edici etki mekanizmalarının anlaşılabilmesi, hastalıkların etyopatogenezlerinin anlaşılması anlamında önemli olabilir. Bu yazıda EKT uygulamaları ve nörobiyolojisi ile ilgili güncel araştırmalar incelenmiş ve yeni gelişmeler derlenmiştir.

EKT Uygulamaları

Elektrot yerleşimine göre EKT uygulaması bilateral veya unilateral olarak adlandırılmaktadır. EKT'nin ilk kullanılmaya başlandığı dönemlerde uygulanan bilateral yerleşim, günümüzde halen kullanılmakta olan standart uygulama biçimidir. Elektrotlar başın her iki yanında dış kulak yolundan göz çukuru çizilen çizginin orta noktasından 3 cm yukarıya yerleştirilir. Bifrontal yerleşimde her iki elektrot önde alın iki yanına yerleştirilir. Unilateral uygulamada elektrodun birisi non-dominant hemisferde bilateral uygulamada tarif edildiği şekilde temporal bölgeye yerleştirilir. Diğer elektrodun yerleşim şekline göre farklı unilateral EKT teknikleri bulunmaktadır (Sağ Unilateral, Sol Unilateral, Klasik Lancaster, Muller, Temporal Verteks elektrod yerleşimli vb.).[7,8]

Unilateral EKT'ye göre bilateral EKT'de diensefalik yapılar (özellikle hipotalamik bölge) daha fazla uyarılmakta, prolaktin salınımı daha çok artmaktadır. Diğer bir görüşe göre, unilateral EKT ile bilateral EKT arasında uygulanan stimülasyon dozunun dağılımı ve nöbet aktivitesinin dağılımı bakımından da farklar bulunmaktadır. Unilateral EKT düşük dozlu uyarıyı hemisferin ön 2/3'üne verir, bilateral EKT ise daha çok prefrontal bölgeleri

uyarır.[9] Hızlı yanıt alınmak istenen ağır olgularda daha çok tercih edilen yöntem bilateral uygulama olmaktadır, ancak unilateral EKT'ye kıyasla bu yöntemde bilişsel yan etkiler daha fazla görülmektedir.[10]

Modifiye EKT uygulamalarında hastanın genel anestezisi sağlandıktan sonra EKT uygulamasına geçilir. Ayarlanan dozda akım, unilateral veya bilateral yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla beyne iletilir. Her bir uyarı, bir grup nöronda depolarizasyona yol açar. Yeterli miktarda uyarı alındığında kümülatif etki sonucu nöbet ortaya çıkar. Oluşturulan nöbetin terapötik etkinliği, uyarının tüm beyinde nöbet aktivitesi yaratmasına bağlıdır.[11] Akım kesildikten sonra genellikle önce tonik, daha sonra frekansı yavaş yavaş azalan klonik kasılmalar başlar. Nöbet aktivitesi elektroensefalografi (EEG) ve elektromyografi (EMG) ile izlenir. Günümüzde kullanılan modern cihazlar, iki kablolu frontal-mastoid kurgu ile iki kanallı EEG monitörizasyonu yapabilecek donanıma sahiptir.[12,13]

EKT uygulamaları ilk başladığında sinüs dalga formu kullanılmaktaydı. Ancak sinüs dalganın çizgisel frekansının yavaş yükselip düştüğü, bunun fizyolojik olarak nöbet oluşumu açısından yeterince etkin olmadığı ve yan etkilere yol açtığı görülünce, günümüzde de halen kullanılmakta olan kare dalga formuna geçilmiştir.[14] 50/60 Hz'lik sinüs dalga formuna kıyasla kare form uyarının nöronal eksitabilite açısından çok daha uygun bir model olduğu çalışmalarla gösterilmiştir.[15] Kare dalga vurumlu uygulama sayesinde akımın dik iniş çıkışı ile tüm enerji milisaniyeler içerisinde verilebilmekte, nöbet oluşumuna katkısı olmayan ve yan etkilere yol açan eşik altı uyarılar (sinüs dalga forumda olduğu gibi) uygulanmamaktadır. Günümüzde kullanılan modern EKT cihazları kare dalga (square wave) ve çok kısa vurum dalga (ultra brief pulse, 0,25-1,0 ms) teknik donanımına sahip olup, 25-1024 milicoulomb aralığında uyarın enerjisi verebilmektedirler. Sabit akımlıdır, ancak yüksek direnç durumunda istenen elektrik yükünü uygulayabilmek için voltajı önceden belirlenen güvenli maksimum limite kadar yükseltebilmektedirler.[13]

EKT'ye Yanıtın Değerlendirilmesi

Etkin bir nöbetin süresi en az 25 saniye olarak kabul edilmektedir. Nöbet süresi tek başına etkinliği değerlendirmede yetersiz bir parametre olmakla birlikte, 15 saniyeden kısa süren konvülsiyon ve 25 saniyeden kısa süren EEG'de izlenen nöbet aktivitesinin terapötik etkinlik açısından yetersiz olduğu düşünülmektedir.[13] Uyarın dozu ayarlanırken, nöbet oluşturacak mini-

mum uyaran miktarının tercih edilmesi, yan etki riskini en aza indirecektir. Bu aşamada nöbet eşliğini yükselten ve düşüren faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo.1).[16]

Tablo.1. Nöbet Eşliğine Etki Eden Faktörler

Nöbet Eşliğini Yükselten Faktörler	Nöbet Eşliğini Düşüren Faktörler
Kadın cinsiyet	Klozapin
İleri yaş	Klorpromazin
Kemik kalınlığı	Olanzapin
Elektrotların yetersiz teması	Teofilin
Bilateral uygulama	Kafein
EKT seans sayısı	Etomidat
Yakın zamanda EKT uygulanmış olması (1 ay)	Hiperventilasyon, düşük CO ₂ saturasyonu
Antikonvülanlar (valproat, karbamazepin, lamotrijin gibi)	
Benzodiazepinler	
Propofol	

Birbirinden farklı ruhsal bozuklukların EKT'ye iyi cevap vermesi, EKT'nin monoaminergic iletide artış, antikonvulsan etki, nörotrofik etki, kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde ve serebral kan akımında artış ve başka değişik etki mekanizmaları ile açıklanmaya çalışılmaktadır.[17] EKT'de ciddi morbidite ve mortalite nadir olmakla birlikte; kalp-damar bozuklukları, oluşmamış, uzamış, gecikmiş ya da yetersiz nöbet, bellek sorunları, kas ağrıları, sağaltımın neden olduğu mani ve konfüzyon, nöbet içi ya da nöbet sonrası deliryum en sık rastlanan yan etkiler olarak sayılabilir.[18,19] EKT'nin beyin hasarına yol açtığı günümüze kadar gösterilememiştir.[20,21]

EKT uygulamalarının erken dönemlerinde önemli olanın nöbet oluşturulması olduğu, elektriksel uyarının parametrelerinin klinik duruma etki etmediği yaygın bir düşüneydi.[22] Günümüze kadar geçen sürede edinilen tecrübeler, elektriksel uyarın parametrelerinin etkinlik ve yan etkiler açısından ne kadar önemli olduğunu göstermiştir. EKT dozunu belirleyen parametreler, elektrotların pozisyonu, büyüklüğü, elektrik akımının dalga biçimi, frekansı, polaritesi gibi değişkenler içermektedir.[22]

Peterchev ve arkadaşları ise bu konuda kanıtların yeterli olmadığını, araştırmalarla parametrelerin hastalıkların akut tedavisi ve izlemde tedavi sonrası seyirleri ile ilgili bilgi toplanması gerektiğini belirtmişlerdir.[11] Perugi ve arkadaşları EKT'ye yanıtızlığın nedenlerini inceledikleri çalışmalarında, bipolar bozukluğun tipi, karma belirtiler görülmesi, depresyonun şiddetinin hafif olması ve nöbetin süresinin kısa olması gibi faktörlerin EKT'ye yanıt

vermeme ile ilgili olduğunu tespit etmişlerdir.[23] Medda ve arkadaşları bipolar I bozukluğu olan depresif (n=46) ve karma (n=50) dönem geçiren ve ilaç tedavisine dirençli hastalarda EKT'nin etkinliğini karşılaştırmış, karma dönemlerinde depresif dönemler kadar tedaviden faydalandıklarını, yalnızca karma dönem geçiren hastalarda ajitasyonun ve psikotik belirtilerin devam edebileceğini göstermişlerdir.[24] Daly ve arkadaşları bipolar depresif hastaların (n=66) unipolar depresif hastalara (n=162) göre EKT'ye anlamlı derecede daha erken yanıt verdiklerini, ancak neticede verilen yanıtın iki grupta aynı düzeyde olduğunu bildirmişlerdir.[25] Bu bulgu daha sonra Sienaert ve arkadaşları tarafından da elde edilmiştir.[26]

EKT'nin Beyin Yapısı ve Dinamiğine Etkileri

Uzun yıllar EKT'nin mikropeteşilere yol açtığı ve noktasal enfarktüsler oluşumuna neden olduğu iddia edilmiştir.[27] Bu iddialar EKT için dezavantaj oluşturmuş olsa da yeri doldurulamamasından dolayı endikasyonlarında kullanılmaya devam edilmiştir. Postmortem çalışmaların bu noktasal enfarktüsleri görmesi mümkün olmadığından ve de bilgisayarlı tomografinin (BT) yeterli bilgi verememesi nedeni ile uzun süre bu iddialar çürütülememişlerdir. Nörogörüntüleme yöntemlerinin gelişmesinin ardından, EKT'nin bu tip peteşial hemorajilere ve noktasal enfarktüslere neden olmadığı magnetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları ile gösterilmiştir.[28,29]

Nöral belirteçlerden nöron spesifik enolaz ve protein s-100 beyinde doku hasarı ve nöron ölümü olması durumlarında yükselir. Bu belirteçlerin kan düzeylerinin incelenmesi ile EKT'nin bir doku hasarına ve nöron ölümüne neden olup olmadığı çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.[30-33] Bu çalışmalardan yalnız Greffe ve arkadaşlarının çalışmasında bu belirteçlerin kan düzeylerinde artma olduğu tespit edilmiş, diğer 3 çalışmada yükselme tespit edilmiştir.[33] Greffe ve arkadaşlarının çalışmasına alınan hastaların aynı zamanda epileptik olmaları bunun bir nedeni olabilir. Daha sonra Dwork ve arkadaşları EKT'nin ve magnetik nöbet terapisinin primatlarda histolojik lezyona neden olmadığını bildirmişlerdir.[34] Dwork ve arkadaşları diğer bir hayvan çalışmalarının sonucunda EKT ile frontal korteks ve hipokampusün hacminde, nöron veya glia yoğunluklarında bir kayıp olmadığını saptamışlardır.[35] Böylelikle EKT'nin doku ve hücre boyutunda da tahrip edici etkilerinin olmadığı kanıtlanmıştır.

Yapısal görüntüleme çalışmaları biri hariç EKT'nin beyinde yapısal değişikliklere neden olmadığını göstermiştir.[36-38] Yalnız bir çalışmada

hipokampal hacim artışı olduğunu saptanmıştır.[39] MRG çalışmaları EKT'nin akut dönem etkileri ile ilgili bilgi vermiştir. Mander ve arkadaşları T1 relaksasyon zamanında 4-6 saat süren geçici bir artış tespit etmişlerdir.[40] Aynı grup bir tekrar çalışmasında ayrıca T2 relaksasyon zamanında bir değişiklik olmadığını bildirmiştir.[41] Diehl ve arkadaşları EKT'den 2 saat sonra talamusta T2 relaksasyon zamanında uzama tespit etmiş ve bunun sözel bellekte bozulma ile paralel olduğunu belirtmişlerdir.[42] Kunigiri ve arkadaşları EKT seansından 2 saat sonra T2 relaksasyon zamanında uzama olmadığını gözlemlemişlerdir.[43] Özellikle T2 relaksasyon zamanının beyin ödeminin ölçüsü olması nedeni ile EKT'nin etkilerinin değerlendirilmesinde önemi büyüktür. T1 ve T2 relaksasyon zamanındaki bu değişiklikler beyin su içeriğinin artması anlamına gelebilir ve bu da hayvan çalışmalarında gözlenmiş olan nöbet esnasında ve hemen sonrasında kan-beyin bariyerinde geçici olarak ortaya çıkan işlev kaybının bir neticesi olabilir.[44]

EKT seansının ardından serebral kan akımı ve metabolizma nöbetten hemen sonra 2-4 kat artar. Bu artış 1. dakikada maksimuma ulaşmakta ve 10. dakikada bazale dönmektedir.[45] Uzun vadede ise metabolizma ve kan akımı yavaşlamaktadır.[46] Bu nedenle kan akımı sinyal değişikliklerinin izlenmesi amacıyla EKT uygulanan hastalarla PET (pozitron emission tomography; pozitron emisyon tomografisi) ve SPECT (single photon emission tomography; tek foton emisyon tomografisi) çalışmaları yapılmıştır. Fakat bu çalışmaların yöntemlerinde farklılıklar bulunmaktadır. EKT uygulamaları bile araştırmadan araştırmaya geçişebilmektedir. Örneğin eski araştırmalar daha çok sine-dalga tekniği ile yapılmışlardır, fakat 1980'lerden itibaren daha çok kısa pulse (vuru) EKT uyarım tekniği kullanılmaktadır.[47] Araştırmalar arasında hastaların EKT seansı sırasında veya sonrasında değişen sürelerde çekime alınmış olması, uygulanan EKT biçimi, kullanılan farmakolojik ajanların farklı olması gibi farklar bulunmaktadır.

Serebral Kan Akım Hızlarının İncelendiği Araştırmalar

Bir teknesyum-99m-heksametil propilenamin oksim (99mTc-HMPAO) SPECT çalışmasında EKT'den bir hafta sonra beyin perfüzyon hızının sağ temporal ve bilateral pariyetal bölgelerde arttığı ve GABAerjik nörotransmisyonun arttığı belirlenmiştir.[48] Bajc ve arkadaşları EKT sırasında frontotemporal bölgelerde ve bazal ganglionlarda çalışmanın başlangıcına oranla izlenen madde tutulumunda artma olduğunu bildirmişlerdir.[49]

Bonne ve arkadaşları 5-8 gün içinde anterior ve posterior singulat kortekste HMPAO tutulumunda nispi artma olduğunu tespit etmişlerdir.[50]

Xenon133 (Xe133) dinamik SPECT ile yapılan araştırmalarında Rosenberg ve arkadaşları EKT seansından 24 saat sonra bütün beyinde kan akımında genel bir azalma tespit etmişlerdir.[51] Aynı SPECT tekniği ile Silfverskiöld ve Risberg sağ tek taraflı ve iki taraflı EKT tedavilerinin ardından 3 aylık izlem sonunda tek taraflı sağ tek taraflı EKT uygulanan hastalarda sağ frontal kortekste, iki taraflı uygulanan hastalarda iki frontal kortekste de kan akımında azalma olduğunu göstermişlerdir.[52]

Nobler ve arkadaşları Xe133 inhalasyon tekniği ile yaptıkları PET çalışmasında randomize olarak sağ tek taraflı ve iki taraflı EKT tedavisine alınan 54 hastanın serebral kan akımı değişikliklerini incelemişlerdir.[53] Kortikal kan akımının 50. dakikada EKT'den 30 dakika öncesine göre azaldığını ve klinik iyileşmenin buna paralel olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca yazarlar bilateral uygulamaya tabi tutulan hastaların simetrik biçimde anterior frontal ve anterior temporal bölgelerinde değişiklikler olduğunu, buna karşın sağ tek taraflı uygulamaya tabi tutulan hastaların yalnız sağ hemisferde anterior bölgelerinde bu değişikliklerin izlendiğini bildirmişlerdir.

Enev ve arkadaşları hastaları EKT uyarımıyla birlikte ve 30 dakika sonrasında izleme materyalini uyguladıkları iki gruba ayırmışlar.[54] Kontrast maddenin erken enjekte edildiği hastalarda uyarımın yapıldığı elektrotların etrafında, talamik ve bazal ganglion bölgelerinde izleme materyalinin daha çok tutulduğunu, 30 dakika sonra enjeksiyon yapılan hastalarda ise pariyetal ve oksipital bölgelerde izleme materyalinin daha çok tutulduğunu gözlemişlerdir. Yazarlar bulgularının EKT'nin etkilerinin uygulama bölgelerinden tüm kortekse yaygın biçimde etkilendiğini gösterdiğini belirtmişlerdir.[54]

Serebral Metabolizmanın İncelendiği Araştırmalar

Nobler ve arkadaşları, EKT'nin serebral bölgesel glukoz kullanım hızına olan etkilerini inceledikleri PET çalışmalarında başta frontal ve pariyetal bölgeler olmak üzere ön ve arka singulat girus ve sol temporal kortekste glukoz metabolizma hızının azaldığını tespit etmişlerdir.[46] Araştırmacılar EKT'nin antikonvulzan etkilerinin, neden olduğu bu metabolizma yavaşlamasından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Serebral glukoz tüketiminin değerlendirildiği araştırmaların derlemesinde, Schmidt ve arkadaşları çalışmaların genellikle küçük örneklemlili ve homojen olmayan (bipolar ve unipolar depresyon karışık gruplar gibi) gruplardan oluştuğunu, bununla birlikte en tutarlı

verilerin frontal lob ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir.[55] Sermet ve arkadaşları karbon 11 ile işaretlenmiş methionin enjekte ederek bölgesel protein sentezinde değişiklik olup olmadığını PET ile inceledikleri çalışmalarında EKT sonrasında bütün kortekste protein sentezinde artış olduğunu belirlemiştir.[56]

Bir magnetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışmasında, Woods ve Chiu lipid sinyalinde artma olduğunu, bunun kan beyin bariyerinin geçirgenliğinde artma göstergesi olarak yorumlanabileceğini öne sürmüşlerdir.[57] Öte yandan Felber ve arkadaşları ise EKT seansından sonraki 11 ve 30 dakikalarda sonrasında beyin metabolizmasında bir değişiklik bulamamışlardır.[58]

Bu çalışmalarda genel olarak EKT seansı sırasında serebral kan akımı hızlarında artma ve sonrasında bu artışta geri dönme, uzun vadede ise serebral kan akım hızlarında ve metabolizmada yavaşlama olduğu çıkarılabilir. Uzun vadedeki bu yavaşlama günlerce ve hatta haftalarca devam edebilmektedir. Nobler ve arkadaşları depresyonda artmış olan hipermetabolik süreçlerin EKT ile geri döndürüldüğünü ve EKT'nin tedavi edici etkilerinin nedenlerinden birinin de bu olduğunu öne sürmüşlerdir.[53]

EKT'nin Elektrofizyoloji Üzerine Etkileri

Nöbet Sırasında

Başlangıçta standart olarak bazal (baseline) EEG aktivitesi görüntülenir.[59] Bu aşamada anestetik maddelerin uygulanması EEG aktivitesini etkilemektedir. Uygulama sırasında EEG kaydı yapılmamaktadır. Sonrasında elektriksel uyarı kesilir ve nöbet oluşumuna kadar çoğunlukla düşük amplitüdü hızlı aktivite izlenir. Bazen bu evrede düşük veya orta derecede alfa veya beta aktivitesi preiktal aktivite olarak izlenebilir ve bu fenomenin nöbetin yayılması esnasında talamo-kortikal projeksiyonların senkronizasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir.[60] Nöbetin erken evresinde sıklıkla yüksek frekanslı çoklu spike (diken) aktivite izlenir. Bu aşama tonik-klonik motor yanıtla aynı zamanda gerçekleşir ve yaklaşık 10-15 saniye kadar sürer. Yavaş dalga, çoklu spike kompleksleri motor nöbetin klonik fazı esnasında ortaya çıkar ve klonik evrenin ilerlemesi ile frekansı azalır.

Terminasyon evresinde (post-iktal supresyon) çoklu spike ve yavaş dalgaların amplitüdüleri (büyüklükleri) ve düzenleri giderek azalır, bazı hastalarda bu kesilme aniden de olabilir. Post-iktal dönem EEG'de nöbetin bitimiyle başlar ve amplitüd ve frekans yavaş biçimde artmaya başlar ve anestezi öncesi bazal EEG'ye döner.[59,60]

Nöbet Sonrası

Post-iktal dönemde ortaya çıkan yavaş dalga aktivitesi (delta ve theta dalgaları) inhibisyonun daha fazla nöronu etkisi altına aldığını ve yayıldığını göstermektedir.[61,62] Bu yavaşlamanın (delta aktivitesinde artış ve serebral kan akımında azalmanın) EKT'nin etkililiği ile ilgili olduğu da tespit edilmiştir.[63] Bilateral EKT ile uyarılan nöbetlerin amplitüdlerinin daha büyük olduğu, simetrik, koheran (tutarlı), morfolojik düzene sahip olduğu ve post-iktal basılanmanın daha belirgin olduğu bildirilmiştir.[20,64] Buradan post-iktal supresyonun derinliği nöbetin etkililiğinin değerlendirilmesi anlamında bir ölçü olabileceği sonucu çıkarılabilir.

EKT'nin Nörofizyoloji Üzerine Etkileri

Mann EKT'nin etki mekanizmalarıyla ilgili nörofizyolojik kuramları üç başlık altında toplamıştır. Bunlar; nörotransmitter sistemler üzerindeki etkileri, antikonvülsan etki ve nörotrofik (nöroplastik) etkidir.[65]

Nörotransmitterler ve Nöropeptidler üzerine etkileri

EKT'nin farklı nörotransmitter sistemleri üzerinde etkisi olduğu bilinmekle birlikte, potansiyel antidepresan etkinliğinde serotonerjik sistemin önemli rolü olduğuna ilişkin kanıtlar bu bölümde tartışılacaktır. EKT'nin beyin-omurilik sıvısında serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) düzeylerinde belirgin bir değişiklik yapmadığına dair çalışmalar çoğunluktadır.[65] Ancak antidepresan ilaçların aksine, EKT uygulamasının serotonin-2 (5-HT₂) reseptörlerinde down-regülasyona yol açtığı bildirilmiştir.[66] Tekrarlayan EKT uygulamaları sonrasında postsinaptik nöronlarda 5HT_{1A} reseptör duyarlılığında artış gerçekleşirken, presinaptik nöronlarda bir değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir.[67]

EKT'nin norepinefrin döngüsü (turnoveri) üzerine, plazma ve beyin omurilik sıvısında norepinefrin metaboliti olan 3-metoksi-4 hidroksifenilglükol (MHPG) düzeylerinde belirgin değişikliklere yol açmamaktadır.[65] Bununla birlikte, EKT'nin lokus seruleusta tirozin hidroksilaz aktivitesini arttırdığını bildiren sıçan deneyleri bulunmaktadır.[68] Ayrıca yalnızca bir seans EKT uygulamasından çok tekrarlayan seanslarda farelerde strese bağlı yükselen c-fos ve NGFI [nerve growth factor I-A (Sinir büyüme faktörü I-A)] mRNA düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir. Bunun antidepresan etkinlikle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çünkü seçici serotonin geri alım inhibitörleri

(SSRI) ve serotonin noradrenalin gerialım inhibitörlerinin (SNRI) uzun süreli kullanımında da benzer bir etki görülmektedir.[69]

Beyin omurilik sıvısında dopamin metaboliti olan homovalinik asit (HVA) düzeylerinin arttığını bildiren son çalışmalar, EKT uygulaması ile dopamin salınımının arttığı yönünde yorumlanabilir.[65] Bu etkinin EKT ile substantia nigra'da bulunan dopaminerjik otoresptör fonksiyonlarının baskılanması sonucu ortaya çıktığı, sinaptik aralıkta dopamin seviyesindeki artışın da antidepresan etkinlik sağladığı düşünülmektedir.[67]

Depresyonda plazma ve beyin omurilik sıvısında GABA düzeyleri düşük bulunmuştur. EKT'nin antikonvülsan mekanizmalarla antidepresan etki gösterdiği yönünde hipotezler öne sürülmüştür.[70-72] EKT'nin beyinde GABA düzeylerini ve GABAerjik işlevleri arttırdığı, GABA antagonistlerinin konvülsan etkilerini azalttığı, eksitator nörotransmitterleri azalttığı düşünülmektedir.[73,74] EKT sırasında ortaya çıkan epileptik nöbetin bir sonucu olarak beyindeki homeostatik yanıtlar aracılığıyla, nöbet eşiği yükselmektedir. EKT uygulamasında nöbet eşiğinde yükselmenin iyi klinik yanıtla, tersine nöbet eşiğinin artmamasının EKT'ye kötü yanıtla ilişkili olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır.[75]

Depresyonda GABAerjik disfonksiyon hipotezi, EKT, Transkraniyal magnetik uyarım (TMU) ve antidepresanlar gibi farklı tedavi uygulama biçimlerinin ortak biçimde kortikal inhibisyonu sağlamaları ile desteklenmiştir.[76-79] Ayrıca proton MRS ile depresyonda kortikal GABA'nın azalmış olduğunun gösterilmiş olması kortikal inhibisyonun azaldığını göstermektedir.[80] Ülkemizde yapılan Eşel ve arkadaşlarının çalışmasında, depresyondaki hastalarda azalan GABA seviyelerinin EKT sonrası normale döndüğü tespit edilmiştir.[81] Azalmış GABA düzeyleri hem EKT, hem de antidepresanlarla normale dönmektedir.[82,83] Diğer taraftan EKT'nin sinaptik plastisiteyi etkilediği de bilinmektedir. Örneğin uzun dönem güçlendirme (long term potentiation-LTP) EKT'den etkilenmektedir. [84]

Antikonvülsan Etki

EKT santral sinir sisteminde pek çok peptit ve hormon salınımına yol açmaktadır. Ancak bunlardan hangilerinin antidepresan etkinliğe katkıda buldukları tam olarak bilinmemektedir. Nöbet eşiğinin gittikçe yükselmesi ve nöbet süresinin gittikçe kısalması, EKT'nin antikonvülsan etkinliği olduğunu göstermektedir. [85,86]

Nöropeptid Y'nin ve onunla ilişkili olan somatostatinin (gen ekspresyonunun) tekrarlayan EKT uygulamaları ile arttığı hayvan çalışmalarından bilinmektedir.[87,88] Bu etkinin insanlarda olup olmadığına ilişkin kanıt ulaşılamamıştır; bununla birlikte epilepsi literatüründen nöropeptid Y'nin (ve somatostatinin) antikonvülzan etkilerinin olduğu öğrenilmiştir.[89,90] Buradan yola çıkarak EKT'nin antikonvülzan ve antidepresan etkilerinin nöropeptid Y ve somatostatin adlı peptidler üzerinden olabileceği gösterilmiştir.[91,92]

Nöroplastik Etki

Tekrarlı uygulama ile etkili olması EKT'nin beyinde değişikliklere (gen ekspresyonuyla ilgili değişiklikler, nöroplastik etkiler) neden olması ile ilgili gibi görünmektedir. Bu durumda nöroplastisite hipotezi ilgi çekici hale gelmektedir.[93] Buna göre duygudurum bozuklukları morfolojik kayıplara bağlıdır. Morfolojik kayıplar arasında dendritik arborizasyonun (tomurcuklanmaların) kötü olması veya serebral kortekste (ve hipokampusta) nöron sayılarında azalma olması yer alır. Bu kayıplar beynin strese duyarlılığını artırmaktadır ve normal bir beynin kaldırabileceği bir stres etkeni etkilenmiş beyinlerde duygudurum dönemlerine neden olabilmektedir. Bu varsayımlara göre, büyüme faktörleri dendritik kayıpları ve akson gelişimini uyararak ve hücre ölümlerinin önüne geçerek nöronal yapıyı destekler ve hastalığın etkileri en aza indirilmiş olur. Bu bağlamda beyin kaynaklı büyüme faktörü (brain derived growth factor-BDNF) en çok üzerinde durulmuş proteinlerdendir. BDNF'nin EKT uygulaması ile up-regülasyonu olduğunu bildiren birçok araştırma bulunmaktadır.[94-96] Buna karşın yalnız bir araştırma EKT'ye cevap ile serum BDNF düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını belirtmektedir.[97] BDNF dışı büyüme faktörlerinin up-regüle edildiği de mikroarray analizi ile çalışılarak gösterilmiştir.[98-100] Bu büyüme faktörlerinden bazıları nörojenezi (nöron gelişimi) uyarırken, bazıları ise vaskülotrofik etkiler (yeni damar gelişimi) gösterirler. Nitekim EKT'nin neden olduğu yeni kan damarı oluşumu Newton ve arkadaşlarınca da gözlenmiştir.[101]

Depresyonda hipokampal ve kortikal atrofi gerçekleştiğine dair veriler bulunmaktadır.[102] Kronik elektrokonvulsif nöbetlerin BDNF ekspresyonunu arttırdığı, hipokampusta nöronal liflerde yosunsu filizlenmelere yol açarak antidepresan etkinliğini gerçekleştirdiği de EKT ile ilgili nöroplastisite kuramları arasında yer almaktadır.[103] Bazı çalışmalarda EKT uygulamaları sonucunda hipokampus hacminde artış olduğu bildirilmiştir.[104]

Nörotrofik faktörlerin nöronların yaşamlarını sürdürmelerinde ve bağlanmalarını devam ettirebilmelerinde büyük önemi vardır. Angelucci ve arkadaşları sıçan beyinde EKT uygulaması sonrası nöral büyüme faktörü BDNF ve glial hücre kaynaklı büyüme faktörü konsantrasyonlarını incelemiştir.[105] Sekiz gün üst üste günde bir kez EKT uygulanmış ve son EKT'den 1 gün sonra yaptıkları incelemelerde glial hücre kaynaklı büyüme faktörü düzeyinde düşme, diğer büyüme faktörlerinin arttığını tespit etmişlerdir. BDNF mRNA'sının EKT sonrası 1. saatte arttığı ve bazal seviyesine yaklaşık 6. saatte döndüğü saptanmıştır.[106] BDNF'nin aynı zamanda depresyon patofizyolojisi ile de ilgili olduğu ve tedavisinde önemli olduğu düşünülmektedir. EKT'nin yanında antidepresanlarında dentate girus ve CA3 hipokampal nöronlarda BDNF düzeylerini artırdıkları bilinmektedir.[94]

Antidepresan ilaçların etkilerini hipokampus ve serebral kortekste adenil siklaz sisteminin etkinliğini artırarak BDNF ekspresyonunda artışa yol açarak sağladığının öne süren hipotezler bulunmaktadır.[107] Elektrokonvulsif stimülasyonun ratlarda BDNF mRNA'yı arttırdığı, hareketsizlik stresine bağlı ortaya çıkan BDNF mRNA düşüşünü önlediği gösterilmiştir.[65] Elektrokonvulsif stimülasyonun ratlardaki diğer bir etkisi de, nükleus accumbens ve ventral tegmentumda enkefalinler ve proenkefalin mRNA düzeylerini yükseltmesidir. Enkefalinlerin mesolimbik dopaminerjik yolak aktivitesini etkileyerek antidepresan etkinlik sağlayabileceği düşünülmektedir.[108]

Duman ve Vaidya EKT'nin moleküler ve hüresel etkileri ile ilgili araştırmaları inceledikleri derlemelerinde, EKT'nin BDNF ve onun reseptörü tirozin kinaz B (TrkB) düzeylerinin ilk EKT uygulaması ile birlikte arttığını ve bu faktörler ile nöronların daha dayanıklı ve işlevsel hale geldiklerini belirtmişlerdir.[109] Bu etki ikincil haberci sistemler üzerinde meydana gelen değişiklikler neticesinde gerçekleşmektedir. Diğer taraftan EKT uyarımı ile nöronlarda depolarizasyon olmaktadır ve depolarizasyon yoğun biçimde nörotransmitter (noradrenalin, serotonin, glutamat gibi) salınımına neden olmaktadır. Birçok hücre içi haberci sistem (cAMP döngüsü, adenilat siklaz sistemi gibi) up-regüle olmakta ve BDNF düzeyleri artmaktadır. BDNF düzeylerinin artması sinaptik plastisiteyi ve nöronal yapılanmada değişiklikler olabileceğini düşündürmektedir.

Bunlardan sinaptik plastisite deney hayvanlarında çalışılmıştır.[110,111] LTP sinaptik plastisitenin en önemli örneğidir ve uzun süre devam edebilen sinaptik uyarılmanın güçlendirildiğine bir işarettir. Hipokampüste EKT'nin çeşitli bölgelerde LTP'yi azalttığı gösterilmiştir. Bunlar arasında dentat girusta

yer alan granüler hücreler, CA1 bölgesinde yer alan piramidal nöronlar bulunmaktadır.[111,112] Fakat daha sonra Stewart ve Davies [113] Anwyl ve arkadaşlarının [112] çalışmasındaki bulguları değerlendirdiklerinde LTP'de azalma bulamamışlardır. Bununla birlikte LTP'deki azalmanın uzun süreli EKT uyarımının ardından uyarılmış (evoked) yanıtların güçlenmesine bağlı olduğunu öne sürülmüştür.[113] Duman ve Vaidya ise granüler hücrelerin zaten LTP durumunda olduğunu ve EKT uyarımı ile daha fazla indüklenebilecekleri şeklinde açıklamışlardır.[109] LTP'nin doyumluğu ve sinaptik plastisitenin bellek bozukluklarının ve kognitif kayıpların nedeni olabilecekleri iddia edilmektedir.[114]

Sinaptik plastisite çalışmaları bulunmakla birlikte EKT'nin nöronal yapılanma, bağlantılanma gibi boyutlarının değerlendirilebileceği yapısal plastisite henüz çok az çalışılmıştır. Coffe ve arkadaşlarının yapısal MRG çalışmalarında EKT'nin beyinde yapısal değişikliklere neden olmadığı bulunmuştur. Nordansgog ve arkadaşları ise EKT küründen önce ve sonra çekimler yaptıkları MRG çalışmalarında, EKT uygulaması sonrası sol hipokampus hacminin arttığını belirlemişlerdir.[115]

Sonuç

EKT'nin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. Dirençli hastaların tedavisindeki yeri halen doldurulammıştır. Teorik ve yöntemsel birçok faktör EKT'nin etki mekanizmalarının anlaşılabilmesini engellemiştir. Örneğin nöbet eşiğinin artışı birçok araştırmada sonuç ölçülerindedir ancak yeterli bir ölçü değildir. Hastaların klinik izlemleri de hastalıkların seyriyle ilgili farklılıklardan, eş zamanlı olarak kullanılan ilaçlardan, seans sayısından, hastalarla ilgili kişisel faktörlerden etkilenmektedir. Nörobiyolojik birçok etkileri olduğu bilinmektedir fakat bütün bu fizyolojik ve biyokimyasal etkileri birlikte değerlendirilmelidir. Serebral metabolizmada yavaşlama, nöbet eşiğinin yükselmesi ve antikonvülzan etkinlik ve de nöroplastik etkiler bugün EKT'nin etki mekanizmaları ile ilgili bilinen faktörlerin önde gelenleridir. Sinaptik plastisite üzerine olan etkiler yan etkilerle (öğrenme ve bellek problemleri) ilişkili görünmektedir. Gelecekte geliştirilebilecek farklı uygulama uygulama biçimlerinin bu yan etkileri azaltmayı ve etkililiği artırmayı hedeflemesi gerekmektedir.[116] Diğer taraftan ilaçlarla etkileşimle ilgili çalışmalar çoğunlukla ilaçların EKT parametreleri (nöbet eşiği, nöbet süresi gibi) dikkate almıştır. Oysa EKT tedavisinin önemli bir sorunu da sürdürümde EKT'nin yerini farklı bir

tedavinin (ilaçlar) almasıdır. Bu da dikkate alınması gereken konular arasında görünmektedir.

Kaynaklar

1. Scott AF. Electroconvulsive therapy, practice and evidence. *Br J Psychiatry* 2010; 196:171-172.
2. Akdeniz F, Noyan MA. Elektrokonvulsif tedavinin diğer endikasyonları. *Ege Psikiyatri Dergisi* 1998; 3:279-284.
3. Cimilli C. EKT'nin alışılmışın dışında kullanım alanları. *Türk Psikiyatri Derg*, 1994; 5:279-282.
4. American Psychiatric Association (APA) Task Force on ECT. The practice of ECT: recommendations for treatment, training and privileging. Washington DC, American Psychiatric Association Press, 1990.
5. Rabheru K. The use of electroconvulsive therapy in special patient populations. *Can J Psychiatry* 2001; 46:710-719.
6. Kısa C, Aydemir Ç. Elektrokonvulsif tedavinin etki mekanizması. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2003; 11(Ek 4):7-11.
7. Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive therapy: Part I a perspective on the evolution and current practice of ECT. *J Psychiatr Pract* 2009; 15:346-368.
8. Kellner CH, Pritchett JT, Beale MD, Coffey, CE. Handbook of ECT. Washington DC, American Psychiatric Press, 1997.
9. Abrams R. Electroconvulsive therapy, 4th edition. New York, Oxford University Press, 2002.
10. Nobler MS, Sackeim HA. Neurobiological correlates of cognitive side effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2008; 24:40-45.
11. Peterchev AV, Rosa MA, Deng ZD, Prudic J, Lisanby SH. Electroconvulsive therapy stimulus parameters: rethinking dosage. *J ECT* 2010; 26:159-174.
12. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry (Synopsis of Psychiatry), 10th ed. Philadelphia, PA; Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
13. Tomruk NB, Kutlar MT, Mengeş OO, Canbek O, Soysal H. Elektrokonvulsif Tedavi Klinik Uygulama El Kitabı 1.Baskı, İstanbul, TC Sağlık Bakanlığı, 2007.
14. Maxwell RD. Electrical factors in ECT. *Acta Psychiatry Scand* 1968; 44:436-448.
15. Weinar RD. ECT and seizure threshold: effects of stimulus wave form and electrode placements. *Biol Psychiatry* 1980; 15:225-241.
16. Petrides G, Braga RJ, Fink M, Knapp MMR, Husain M, Rummans T et al. Seizure threshold in a large sample: implications for stimulus dosing strategies in bilateral ECT. *J ECT* 2009; 25:232-237.
17. Caley A, Nigal D, Shapira B, Tubi N, Chazan S, Ben-Yehuda Y et al. Early and long-term effects of ECT and depression on memory and other cognitive functions. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179:526-533.
18. Öztürkoglu M, Evlice YE, Özpozraz N, Ünal M, Fettahlıoğlu M. Elektrokonvulsif tedavinin antidepresan etkinliği ve yan etkileri. *Türk Psikiyatri Derg* 1994; 5:109-112.

19. Friedberg J. Shock treatment, brain damage and memory loss: a neurological perspective. *Am J Psychiatry* 1977; 134:1010-1014.
20. Fink M. Convulsive therapy: a review of first 55 years. *J Affect Disord* 2001; 63:1-5.
21. American Psychiatric Association. *The Practice of ECT: Recommendations for Treatment, Training and Privileging*. 2nd ed. Washington, DC, American Psychiatric Press, 2001.
22. Kalinowsky LB, Hippus H. *Pharmacological, Convulsive and Other Somatic Treatments in Psychiatry*. New York, Grune & Stratton, 1969.
23. Perugi G, Medda P, Zanella S, Toni C, Cassano GB. Episode length and mixed features as predictors of ECT nonresponse in patients with medication-resistant major depression. *Brain Stimul* 2011 doi:10.1016/j.brs.2011.02.003
24. Medda P, Perugi G, Zanella S, Ciuffa M, Rizzato S, Cassano GB. Comparative response to electroconvulsive therapy in medication-resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *J ECT* 2010; 26:82-86.
25. Daly JJ, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S et al. ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar Disord* 2001; 3:95-104.
26. Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J. Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. *Bipolar Disord* 2009;11:418-424.
27. Breggin PR. *Brain disabling treatments in psychiatry: Drugs, Electroshock, and the role of FDA*. Springer, New York, 1997.
28. Sackeim HA, Lisanby SH, Nobler MS, Van Heertum RL, DeLaPaz RL, Mense B. MRI hyperintensities and the vascular origins of the late life depression. In *Progress in Psychiatry* (Ed C Andrade):73-116. Yeni Delhi, Oxford University Press, 2000.
29. Nobler MS, Teneback CC, Nahas Z, Bohning DE, Shastri A, Kozel FA et al. Structural and functional neuroimaging of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety* 2000; 12:144-56.
30. Greffe J, Lemoine P, Lacroix C, Brunon AM, Terra JL, Dalery J et al. Increased serum levels of neuron-specific enolase in epileptic patients and after electroconvulsive therapy--a preliminary report. *Clin Chim Acta* 1996; 244:199-208.
31. Berrouschot J, Rolle K, Kühn HJ, Schneider D. Serum neuron-specific enolase levels do not increase after electroconvulsive therapy. *J Neurol Sci* 1997; 150:173-176.
32. Agelink MW, Andrich J, Postert T, Würzinger U, Zeit T, Klotz P et al. Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:394-396.
33. Palmio J, Huuhka M, Laine S, Huhtala H, Peltola J, Leinonen E et al. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein. *Psychiatry Res* 2010; 177:97-100.
34. Dwork AJ, Arango V, Underwood M, Ilievski B, Rosoklija G, Sackeim HA et al. Absence of histological lesions in primate models of ECT and magnetic seizure therapy. *Am J Psychiatry* 2004; 161:576-578.

35. Dwork AJ, Christensen JR, Larsen KB, Scalia J, Underwood MD, Arango V et al. Unaltered neuronal and glial counts in animal models of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy. *Neuroscience* 2009; 164:1557-15564.
36. Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Sullivan DC, Herfkens RJ, Weiner RD. Effects of ECT on brain structure: a pilot prospective magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 1988; 145:701-706.
37. Coffey CE, Weiner RD, Djang WT, Figiel GS, Soady SA, Patterson LJ, Holt PD et al. Brain anatomic effects of electroconvulsive therapy: a prospective magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:1013-1021.
38. Bergsholm P, Larsen JL, Rosendahl K, Holsten F. Electroconvulsive therapy and cerebral computed tomography: a prospective study. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80:566-572.
39. Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, Larsson EM, Knutsson L, Johanson A. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *J ECT* 2010; 26:62-67.
40. Mander AJ, Whitfield A, Kean DM, Smith MA, Douglas RH, Kendell RE. Cerebral and brain stem changes after ECT revealed by nuclear magnetic resonance imaging. *Br J Psychiatry* 1987; 151:69-71.
41. Scott AI, Douglas RH, Whitfield A, Kendell RE. Time course of cerebral magnetic resonance changes after electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry* 1990; 156:551-553.
42. Diehl DJ, Keshavan MS, Kanal E, Nebes RD, Nichols TE, Gillen JS. Post-ECT increases in MRI regional T2 relaxation times and their relationship to cognitive side effects: a pilot study. *Psychiatry Res* 1994; 54:177-184.
43. Kunigiri G, Jayakumar PN, Janakiramaiah N, Gangadhar BN. MRI T(2) relaxometry of brain regions and cognitive dysfunction following electroconvulsive therapy. *Indian J Psychiatry* 2007; 49:195-199.
44. Bolwig TG, Hertz MM, Holm-Jensen J. Blood-brain barrier during electroshock seizures in the rat. *Eur J Clin Invest* 1977;7:95-100.
45. Saito S, Yoshikawa D, Nishihara F, Morita T, Kitani Y, Amaya T et al. The cerebral hemodynamic response to electrically induced seizures in man. *Brain Res* 1995; 673:93-100.
46. Nobler MS, Oquendo MA, Kegeles LS, Malone KM, Campbell CC, Sackeim HA et al. Decreased regional brain metabolism after ect. *Am J Psychiatry* 2001; 158:305-308.
47. Robin A, Binnie CD, Copas JB. Electrophysiological and hormonal responses to three types of electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry* 1985; 147:707-712.
48. Mervaala E, Könönen M, Föhr J, Husso-Saastamoinen M, Valkonen-Korhonen M, Kuikka JT et al. SPECT and neuropsychological performance in severe depression treated with ECT. *J Affect Disord* 2001; 66:47-58.
49. Bajc M, Medved V, Basic M, Topuzovic N, Babic D, Ivancevic D. Acute effect of electroconvulsive therapy on brain perfusion assessed by Tc99m-hexamethylpropyleneamineoxim and single photon emission computed tomography. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80:421-426.

50. Bonne O, Krausz Y, Shapira B, Bocher M, Karger H, Gorfine M et al. Increased cerebral blood flow in depressed patients responding to electroconvulsive therapy. *J Nucl Med* 1996; 37:1075-1080.
51. Rosenberg R, Vorstrup S, Andersen A, Bolwig TG. Effect of ECT on cerebral blood flow in melancholia assessed with SPECT. *Convuls Ther* 1988; 4:62-73.
52. Silfverskiöld P, Risberg J. Regional cerebral blood flow in depression and mania. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:253-259.
53. Nobler MS, Sackeim HA, Prohovnik I, Moeller JR, Mukherjee S, Schnur DB et al. Regional cerebral blood flow in mood disorders, III: treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:884-897.
54. Enev M, McNally KA, Varghese G, Zubal IG, Ostroff RB, Blumenfeld H. Imaging onset and propagation of ECT-induced seizures. *Epilepsia* 2007; 48:238-244.
55. Schmidt EZ, Reininghaus B, Enzinger C, Ebner C, Hofmann P, Kapfhammer HP. Changes in brain metabolism after ECT-positron emission tomography in the assessment of changes in glucose metabolism subsequent to electroconvulsive therapy-lessons, limitations and future applications. *J Affect Disord* 2008; 106:203-208.
56. Sermet E, Grégoire MC, Galy G, Lavenne F, Pierre C, Veyre L et al. Paradoxical metabolic response of the human brain to a single electroconvulsive shock. *Neurosci Lett* 1998; 254:41-44.
57. Woods BT, Chiu TM. In vivo ¹H spectroscopy of the human brain following electroconvulsive therapy. *Ann Neurol* 1990; 28:745-749.
58. Felber SR, Pycha R, Hummer M, Aichner FT, Fleischhacker WW. Localized proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy following electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 1993; 33:651-654.
59. Weiner RD, Coffey CE, Krystal AD. The monitoring and management of electrically induced seizures. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14:845-869.
60. Sánchez González R, Alcoverro O, Pagerols J, Rojo JE. Electrophysiological mechanisms of action of electroconvulsive therapy. *Actas Esp Psiquiatr* 2009; 37:343-351.
61. Sackeim HA, Luber B, Moeller JR, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS. Electrophysiological correlates of the adverse cognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2000; 16:110-120.
62. Neuhaus AH, Gallinat J, Bajbouj M, Reischies FM. Interictal slow wave focus in left medial temporal lobe during bilateral electroconvulsive therapy. *Neuropsychobiology* 2005; 52:183-189.
63. Sackeim HA, Luber B, Katzman GP, Moeller JR, Prudic J, Devanand DP et al. The Effects of electroconvulsive therapy on quantitative electroencephalograms: relationship to clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:814-824.
64. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT* 1999; 15:5-26.
65. Mann JJ. Neurobiological correlates of the antidepressant action of ECT. *J ECT* 1998; 14:172-180.

66. Yatham LN, Liddle PF, Lam RW, Zis AP, Stoessl AJ, Sossi V et al. Effect of electroconvulsive therapy on brain 5-HT(2) receptors in major depression. *Br J Psychiatry* 2010; 196:474-479.
67. Ishihara K, Sasa M. Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy on depression. *Jpn J Pharmacol* 1999; 80:185-189.
68. Kapur S, Austin MC, Underwood MD, Arango V, Mann JJ. Electroconvulsive shock increase tyrosine hydroxylase and neuropeptit Y gene expression in the locus coeruleus. *Mol Brain Res* 1993; 18:121-126.
69. Morinobu S, Nibuya M, Duman RS. Chronic antidepressant treatment down-regulates the induction of c-fos mRNA in response to acute stres in rat frontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12:221-228.
70. Berrettini WH, Nurnberg JI Jr., Hare T, Gershon ES, Post RM. Plasma and CSF GABA in affective illness. *Br J Psychiatry* 1982; 141:483-487.
71. Gold BI, Bowers MB Jr., Roth RH, Sweeney DW. GABA levels in CSF of patients with psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 1980; 137:362-364.
72. Petty F, Kramer GL, Dunnam D, Rush AJ. Plasma GABA in mood disorders. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26:157-161.
73. Gren AR. Changes in GABA biochemistry and seizure threshold. *Ann NY Acad Sci* 1986; 462:105-119.
74. Gren AR, Vincent ND. The effect of repeated electroconvulsive shock on GABA synthesis an release in regions of rat brain. *Br J Pharmacol* 1987; 92:19-24.
75. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ et al. Effect of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of ECT. *N Engl J Med* 1993; 328:839-846.
76. Petty F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *J Affect Disord* 1995; 34:275-281.
77. Bajbouj M, Lang UE, Neu P, Heuser I. Therapeutic brain stimulation and cortical excitability in depressed patients. *Am J Psychiatry* 2005;162:2192-2193.
78. Bajbouj M, Lang UE, Niehaus L, Hellen FE, Heuser I, Neu P. Effects of right unilateral electroconvulsive therapy on motor cortical excitability in depressive patients. *J Psychiatr Res* 2006; 40:322-327.
79. Chistyakov AV, Kaplan B, Rubichek O, Kreinin I, Koren D, Hafner H et al. Effect of electroconvulsive therapy on cortical excitability in patients with major depression: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:386-392.
80. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Petroff OA et al. Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56:1043-1047.
81. Esel E, Kose K, Hacimusalar Y, Ozsoy S, Kula M, Candan Z et al. The effects of electroconvulsive therapy on GABAergic function in major depressive patients. *J ECT* 2008; 24:224-228.
82. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Hyder F, Ciarcia JJ, Ostroff RB et al. Increased cortical GABA concentrations in depressed patients receiving ECT. *Am J Psychiatry* 2003; 160:577-579.

83. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Krystal JH. Increased occipital cortex GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2002; 159:663-665.
84. Hesse GW, Teyler TJ. Reversible loss of hippocampal long term potentiation following electroconvulsive seizures. *Nature* 1976; 264:562-564.
85. Sackeim HA. The anticonvulsant hypothesis of the mechanisms of action of ECT: current status. *J ECT* 1999; 15:5-26.
86. 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; 37:777-788.
87. Kragh J, Tønder N, Finsen BR, Zimmer J, Bolwig TG. Repeated electroconvulsive shocks cause transient changes in rat hippocampal somatostatin and neuropeptide Y immunoreactivity and mRNA in situ hybridization signals. *Exp Brain Res* 1994; 98:305-313.
88. Jiménez-Vasquez PA, Diaz-Cabiale Z, Caberlotto L, Bellido I, Overstreet D, Fuxe K et al. Electroconvulsive stimuli selectively affect behavior and neuropeptide Y (NPY) and NPY Y(1) receptor gene expressions in hippocampus and hypothalamus of Flinders Sensitive Line rat model of depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17:298-308.
89. Vezzani A, Schwarz C, Lothman EW, Williamson J, Sperk G. Functional changes in somatostatin and neuropeptide Y containing neurons in the rat hippocampus in chronic models of limbic seizures. *Epilepsy Res* 1996; 26:267-279.
90. Tønder N, Kragh J, Finsen BR, Bolwig TG, Zimmer J. Kindling induces transient changes in neuronal expression of somatostatin, neuropeptide Y, and calbindin in adult rat hippocampus and fascia dentata. *Epilepsia* 1994; 35:1299-1308.
91. Bolwig TG, Woldbye DP, Mikkelsen JD. Electroconvulsive therapy as an anticonvulsant: a possible role of neuropeptide Y (NPY). *J ECT* 1999; 15:93-101.
92. Mikkelsen JD, Woldbye DP. Accumulated increase in neuropeptide Y and somatostatin gene expression of the rat in response to repeated electroconvulsive stimulation. *J Psychiatr Res* 2006; 40:153-159.
93. Manji HK, Duman RS. Impairments of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35:5-49.
94. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995; 15:7539-7547.
95. Angelucci F, Mathe' AA, Aloe L. Neurotrophic factors and CNS disorders: findings in rodent models of depression and schizophrenia. *Prog Brain Res* 2004;146:151-165.
96. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M et al. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16:620-624.

97. Fernandes B, Gama CS, Massuda R, Torres M, Camargo D, Kunz M et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not associated with response to electroconvulsive therapy (ECT): a pilot study in drug resistant depressed patients. *Neurosci Lett* 2009; 453:195-198.
98. Altar CA, Laeng P, Jurata LW, Brockman JA, Lemire A, Bullard J et al. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. *Neurosci* 2004; 24:2667-2677.
99. Ploski JE, Newton SS, Duman RS. Electroconvulsive seizure-induced gene expression profile of the hippocampus dentate gyrus granule cell layer. *J Neurochem* 2006; 99:1122-1132.
100. Conti B, Maier R, Barr AM, Morale MC, Lu X, Sanna PP et al. Region-specific transcriptional changes following the three antidepressant treatments electroconvulsive therapy, sleep deprivation and fluoxetine. *Mol Psychiatry* 2007; 12:167-189.
101. Newton SS, Girgenti MJ, Collier EF, Duman RS. Electroconvulsive seizure increases adult hippocampal angiogenesis in rats. *Eur J Neurosci* 2006; 24:819-828.
102. Ende G, Braus DF, Walter S, Fahr WW, Henn FA. The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:937-943.
103. Chen AC, Shin KH, Duman RS, Sanacora G. ECS-Induced mossy fiber sprouting and BDNF expression are attenuated by ketamine pretreatment. *J ECT* 2001; 17:27-32
104. Moksnes KJ, Ilnes SO. Electroconvulsive therapy –efficacy and side-effects. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2010; 130:2460–2464.
105. Angelucci F, Aloe L, Jiménez-Vasquez P, Mathé AA. Electroconvulsive stimuli alter the regional concentrations of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and glial cell line-derived neurotrophic factor in adult rat brain. *J ECT* 2002; 18:138-143.
106. Lindfors N, Brodin E, Metsis M. Spatiotemporal selective effects on brain-derived neurotrophic factor and trkB messenger RNA in rat hippocampus by electroconvulsive shock. *Neuroscience* 1995; 65:661-670.
107. Duman RS, HeningerGR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:597-606.
108. Dziedzicka-Wasylewska M, Rogoz R. The effect of prolonged treatment with imipramine and ECT on the levels of endogenous enkephalins in the nucleus accumbens and ventral tegmentum of the rat. *J Neural Transm* 1995; 102:221-228.
109. Duman RS, Vaidya VA. Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures. *J ECT* 1998; 14:181-193.
110. Stewart C, Reid I. Electroconvulsive stimulation and synaptic plasticity in the rat. *Brain Res* 1993; 620:139-141.
111. Stewart C, Jeffery K, Reid I. LTP-like synaptic efficacy changes following electroconvulsive stimulation. *Neuroreport* 1994; 5:1041-1044.
112. Anwyl R, Walshe J, Rowan M. Electroconvulsive treatment reduces long-term potentiation in rat hippocampus. *Brain Res* 1987; 435:377-379.

113. Stewart CA, Davies SN. Repeated electroconvulsive stimulation impairs synaptic plasticity in the dentate gyrus in vivo but has no effect in CA1 in vitro. *Neurosci Lett* 1996; 213:177-180.
114. Barnes CA, Jung MW, McNaughton BL, Korol DL, Andreasson K, Worley PF. LTP saturation and spatial learning disruption: effects of task variables and saturation levels. *J Neurosci* 1994; 14:5793-5806.
115. Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, Larsson EM, Knutsson L, Johanson A. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study. *J ECT* 2010; 26:62-67.
116. Bilgi MM, Eker Ç, Gönül AS. İdame elektrokonvulziv tedavi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2:421-442.

Murat İlhan Atagün, Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul; **Murat Serkan Yıldırım**, Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul; **Özge Canbek**, Dr., Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul

Yazışma Adresi/Correspondence: Murat İlhan Atagün, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Turkey. E-mail: muratilhanatagun@gmail.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol4/no3/

Çevrimiçi yayım / Published online 09 Haziran/June 09, 2012; doi:10.5455/cap.20120421
