

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Der Zusammenhang zwischen elektrophysiologischen Wirksamkeitsparametern,
Begleitmedikation und Behandlungsergebnissen der Elektrokonvulsionstherapie bei
Patienten mit Schizophrenie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Roman Mathias Molz
aus
Deggendorf
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Cornelius Schüle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Alkomiet Hasan
Prof. Dr. Michael Landgrebe

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Elektrokonvulsionstherapie	1
1.1.1	Die Elektrokonvulsionstherapie im 20. Jahrhundert	1
1.1.2	Aktueller Stand in Deutschland	2
1.1.3	Wirkungsweise	3
1.1.4	Nebenwirkungen	5
1.1.5	Indikationen	8
1.1.6	Kontraindikationen	10
1.2	Elektrokonvulsionstherapie bei Patienten mit Schizophrenie	10
1.2.1	Aktuelle Datenlage	10
1.3	Zielsetzung und Fragestellung	12
2	Material und Methoden	14
2.1	Patientenkollektiv	14
2.2	Datenerhebung und Einverständnis der Patienten zur pseudonymisierten Verwendung von klinischen Routinedaten	15
2.3	Durchführung der Elektrokonvulsionstherapie	15
2.3.1	Einwilligung	17
2.3.2	Vorbereitung	17
2.3.3	Elektrodenpositionierung	18
2.3.4	Narkose	19
2.3.5	Technische Daten und Stimulationsparameter	20
2.3.6	Stimulation und Stimulusintensität	21
2.3.7	Dauer und Frequenz der EKT-Behandlung	22
2.3.8	Psychotrope Begleitmedikation	22
2.4	Elektrophysiologische Wirksamkeitsparameter	23
2.4.1	Krampfdauer im EEG	23
2.4.2	Postiktaler Suppressionsindex	24
2.4.3	Average Seizure Energy Index	24
2.4.4	Maximale Herzfrequenz	24
2.4.5	Maximum Sustained Coherence	25
2.5	Klinischer Wirksamkeitsparameter	25
2.5.1	Clinical Global Impression Score	25
2.6	Bewertung der Qualität des Krampfgeschehens	26
2.7	Statistische Methoden	27
3	Ergebnisse	27
3.1	Outcome der Behandlung	27
3.2	Demographische und klinische Daten	28
3.2.1	Alter	29
3.2.2	Geschlecht	30
3.2.3	Diagnosen	30
3.2.4	Anzahl EKT-Behandlungen pro Serie	31
3.2.5	Dauer und Frequenz der EKT-Behandlung	32
3.2.6	Dauer der aktuellen Episode und Anzahl der Episoden	32
3.2.7	Dauer des stationären Aufenthaltes und Anzahl stationärer Aufenthalte in psychiatrischen Einrichtungen	33

3.2.8	Elektrodenpositionierung.....	33
3.3	Elektrophysiologische Wirksamkeitsparameter	34
3.3.1	Krampfdauer im EEG.....	35
3.3.2	Postiktaler Suppressionsindex	36
3.3.3	Average Seizure Energy Index	38
3.3.4	Maximale Herzfrequenz	39
3.3.5	Maximum Sustained Coherence.....	40
3.4	Summenscore der elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter	41
3.5	Psychotrope Begleitmedikation.....	44
3.5.1	Clozapin.....	45
3.5.2	Klassische Antipsychotika.....	47
3.5.3	Atypische Antipsychotika.....	49
4	Diskussion	51
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	51
4.1.1	Outcome der Behandlung	51
4.1.2	Einfluss klinischer und demographischer Basisvariablen auf das Outcome der Behandlung	52
4.1.3	Zusammenhang zwischen elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter und Outcome der Behandlung	54
4.1.4	Einfluss der psychotropen Begleitmedikation auf die elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter und das Outcome der Behandlung	59
4.2	Limitationen und Ausblick	61
5	Zusammenfassung	63
6	Abkürzungsverzeichnis	65
7	Abbildungsverzeichnis/Tabellenverzeichnis.....	66
7.1	Abbildungsverzeichnis	66
7.2	Tabellenverzeichnis	66
8	Literaturverzeichnis.....	68
9	Danksagung	74
10	Eidesstattliche Versicherung	75

1 Einleitung

1.1 Elektrokonvulsionstherapie

Die Elektrokonvulsionstherapie ¹ (EKT) bietet eine sichere und wirkungsvolle Behandlungsmöglichkeit für verschiedene psychische Erkrankungen wie Depression, Schizophrenie oder die potenziell lebensbedrohliche perniziöse Katatonie [1-5]. Durch den Stromfluss zwischen zwei am Kopf des Patienten angebrachter Elektroden wird ein epileptischer Anfall ausgelöst, der aufgrund einer gleichzeitig stattfindenden Kurznarkose und Muskelrelaxation für den Patienten unbemerkt bleibt. Bei erfolgreichem Ansprechen der Therapie kommt es durch das Krampfgeschehen und den dadurch ausgelösten physiologischen Prozessen zu einer deutlichen Besserung der psychischen Symptome [2]. Die Tatsache, dass die EKT auch bei zuvor therapieresistenten Patienten eine Erfolgsaussicht verspricht und in Notfällen lebensrettend sein kann, macht sie zu einem unverzichtbaren Bestandteil des psychiatrischen Behandlungsspektrums [5].

1.1.1 Die Elektrokonvulsionstherapie im 20. Jahrhundert

Der ungarische Psychiater Ladislas Joseph Meduna (1896–1964) erforschte 1934 in Budapest die Wirkungsweise von generalisierten Krampfanfällen bei Patienten mit Schizophrenie. Zu den weniger erfolgreichen Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankung gehörten bis dato beispielsweise die Schlafkur [6], die Psychochirurgie [7] oder die Insulin-Therapie [8]. Die von Meduna konzipierte Therapie basierte nun auf der Auslösung epileptischer Anfälle, künstlich provoziert durch eine intramuskuläre Injektion von Campher und Pentylentetrazol [9-11]. Die Tatsache, dass durch diese neue Anwendungsart in 40-50 % der Fälle eine Besserung der schizophrenen Symptomatik beobachtet werden konnte, führte zu einer raschen Verbreitung der Behandlungsform und zu weiterführenden Forschungsaktivitäten im Bereich der Konvulsionstherapie [11].

Schon 1938 optimierten die beiden italienischen Psychiater Ugo Cerletti (1877–1963) und Lucio Bini (1908–1964) die Durchführung, indem sie anstelle von Campher oder Pentylentetrazol elektrischen Strom zur Auslösung der Krampfanfälle verwendeten [12]. Diese Methode hatte den Vorteil, dass sich das Verfahren durch die Möglichkeit der

¹ Früher war die Behandlung auch als „Elektrokrampftherapie“ oder „Elektroschock“ bekannt. Aufgrund der mittlerweile bestehenden negativen Assoziation dieser Begriffe ist heute international die Bezeichnung „Elektrokonvulsionstherapie“ üblich.

präzisen Einstellung der Stromstärke als genauer steuerbar und somit auch reproduzierbarer darstellte. Ein weiterer Vorteil war die Eliminierung von Nebenwirkungen wie zum Beispiel lokale Abszesse und Übelkeit, die bei der Injektion von Campher üblicherweise auftraten [10-12].

Durch den technischen Fortschritt ist die Elektrokonvulsionstherapie und ihre Durchführung seit ihrer Erfindung vor knapp 90 Jahren stetig verbessert und den neusten medizinischen Kenntnissen angepasst worden. Eine der wichtigsten Entwicklungen war hierbei die 1951 stattgefundenene Einführung des Muskelrelaxans Succinylcholin [13]. Mit dessen Hilfe konnte eine durch die plötzliche Kontraktur der Muskulatur bedingte und bis dahin regelmäßig auftretende Fraktur der Wirbelsäule weitestgehend verhindert werden [13]. Da eine Muskelrelaxation aufgrund der einhergehenden Atemlähmung für den behandelten Patienten trotz künstlicher Beatmung ein beängstigendes Ereignis darstellt, wurde zu diesem Zeitpunkt zudem eine begleitende Kurznarkose als Verfahren eingeführt. Zur deutlichen Kennzeichnung dieser veränderten Anwendungsform der EKT mithilfe einer Kurznarkose und gleichzeitiger Muskelrelaxation wurde der Begriff „modifizierte Elektrokonvulsionstherapie“ gebräuchlich [14].

Die anfängliche Beliebtheit der EKT als Therapie gegen Schizophrenie nahm Mitte des 20. Jahrhunderts ab, als es zur Entwicklung der ersten Generation von Psychopharmaka wie Chlorpromazin und Promethazin kam [11]. Die harmloser erscheinenden Behandlungsformen der Pharmakotherapie oder der Psychoanalyse führten, verstärkt durch eine allgemeine Anti-Psychiatrie-Bewegung in den 1960er Jahren, sowohl zu einer Stigmatisierung als auch zu einem Bedeutungsverlust der EKT [11, 91]. Erst in den 1990er Jahren erlebte die Behandlungsform einen erneuten Aufschwung [15, 16], der auf die Optimierung der Anwendung durch eine neue und für die Patienten schonendere Form der Stromapplikation anhand von Ultra-/Kurzwellenpulstechnik zurückzuführen ist. Bis heute gilt diese als standardisierte Form der EKT [16].

1.1.2 Aktueller Stand in Deutschland

In Deutschland wurden von 1992 bis 1994 im Mittel pro Jahr 2,6 Personen pro 100.000 Einwohner per EKT behandelt [15]. Im Jahr 2008 waren es bereits 3,4 Personen pro 100.000 Einwohner [17]. Trotz dieses Anstieges um ca. 30 % liegt Deutschland mit diesen Behandlungszahlen im internationalen Vergleich weit hinter den Spitzenpositionen [18]. In den USA wurden 1992 laut Rosenbach et al. 51 Personen pro 100.000 Einwohner per EKT

behandelt [19], in Belgien waren es in den Jahren 2003 und 2004 43,7 pro 100.000 Einwohner [20].

Die Tatsache, dass die EKT in Deutschland so selten angewandt wird, ist unter anderem auf ihre geringe Verfügbarkeit zurückzuführen. So gaben von 423 psychiatrischen Einrichtungen nur 183 an, EKT-Behandlungen im eigenen Hause durchzuführen. Dies entspricht einem Anteil von 43 % [17]. Dieses begrenzte Angebot in Deutschland hat eine mangelnde Aufklärung der Patienten und damit eine generell eher skeptische Haltung gegenüber der Behandlungsform zur Folge. In einer Studie von Wilhelmy et al. von 2018 gaben von 1000 befragten Personen lediglich 29 % an, die EKT als Therapiemöglichkeit gegen Depression zu kennen und nur 5 % vertrauten ihrer Effektivität. Passend dazu waren laut Umfrage auch nur 17 % der befragten Personen bereit, sich im Fall einer schwerwiegenden Depression per EKT behandeln zu lassen [21]. Aktuell wird die EKT in den S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) jedoch ausdrücklich als Therapiemöglichkeit zur Behandlung von verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen empfohlen [22].² In der gesellschaftlichen Wahrnehmung spielt jedoch weiterhin eine Mischung aus mangelnder Aufklärung und daraus resultierendem Argwohn gegenüber dieser Behandlungsform eine große Rolle [21].

1.1.3 Wirkungsweise

Die exakte Wirkungsweise der EKT ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Die Ergebnisse der seit Jahrzehnten andauernden wissenschaftlichen Erforschung dieses Gebiets beschreiben den Einfluss verschiedener biologischer Prozesse, wie zum Beispiel eine variierende Konzentration von Neurotransmittern und neurotrophen Substanzen im Gehirn, hormonelle Veränderungen oder einen gesteigerten Metabolismus [23].

Grundsätzlich kann das Prinzip damit beschrieben werden, dass elektrische Impulse das Areal zwischen zwei Elektroden durchlaufen und dabei dazwischenliegende Neuronen stimulieren. Dies führt zur gleichzeitigen Depolarisierung einer großen Gruppe von Neuronen und folglich zu einem Krampfanfall, der eine therapeutische Wirksamkeit gegen eine Reihe von psychischen Krankheiten mit sich bringt [23]. Anzunehmen ist hierbei, dass der Effekt der EKT nicht allein durch den applizierten Strom, sondern vor allem durch den dadurch ausgelösten generalisierten Krampfanfall verursacht wird. Diese Vermutung lässt sich dadurch erklären, dass auch schon vor der Benutzung von elektrischem Strom eine

² Siehe Kapitel 1.1.5 Indikationen.

medikamentöse Krampftherapie durch Campher oder Pentylentetrazol möglich war [10, 11]. Andere wissenschaftliche Arbeiten betonen hingegen die Relevanz der Strommenge und belegen dies durch die positive Korrelation zwischen der Höhe der Ladung und der Effektivität der EKT [24]. Laut Nuninga et al. sei das Erreichen tieferer Hirnstrukturen durch den ictalen Prozess entscheidend [27]. Dazu gehören das limbische System und speziell der Hippocampus, der an der Entwicklung psychischer Krankheiten wie Depression, Schizophrenie oder bipolare Störungen beteiligt ist [25-27].

Es ist außerdem davon auszugehen, dass nicht allein der Krampfanfall an sich für die entscheidenden Wirkmechanismen der EKT verantwortlich ist, sondern eher die Fähigkeit des Gehirns, den Krampf zeitlich zu limitieren. Durch Parameter wie dem Postiktalen Suppressionsindex (PSI), welcher mit einer guten Ansprechrate der EKT assoziiert ist, lässt sich diese inhibitorische Leistung messen [28, 29].

Im Folgenden werden vier gängige Hypothesen, die die Wirkungsweise der EKT genauer erklären, kurz beschrieben:

Die neurophysiologische Hypothese:

Im Zuge eines ausgelösten Krampfanfalles kommt es während des ictalen Geschehens zu einer Erhöhung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) und einem damit einhergehenden gesteigerten Metabolismus [30]. Da bei Patienten mit Depression oder Schizophrenie ein verringerter rCBF beobachtet werden kann [31, 32], geht man von einem positiven Effekt der EKT bei diesen Patienten aus.

Die Neurotransmitterhypothese:

Sie beschreibt die Regulierung der Konzentration und Aktivität von Neurotransmittern, die an der Entstehung von psychischen Krankheiten beteiligt sind. In Tierexperimenten konnte nachgewiesen werden, dass sich die Konzentration von Noradrenalin im Frontalkortex und von Dopamin im Striatum nach acht EKT-Behandlungen signifikant steigerte [33, 34]. Ebenso kam es zu einem Anstieg des Serotoninspiegels im Hippocampus [35], der Konzentration und Aktivität von γ -Aminobuttersäure (GABA) [36], sowie des Glutamat-/Glutaminspiegels im anteriorem Cingulum [37]. All diese Phänomene sind mit einem positiven Effekt auf den Heilungsprozess psychischer Krankheiten verbunden.

Die neuroendokrine Hypothese:

Sie befasst sich mit dem positiven Einfluss der EKT auf die Behebung von neuroendokrinen Dysregulationen bei Patienten mit Depression. Eine wichtige Rolle spielt

hierbei die Regulierung der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) [34] sowie der gesteigerten Synthese des Thyrotropin-Releasing-Hormons (TRH) in der HPA-Achse durch die EKT [38].

Die Neuroplastizitätshypothese:

Eine EKT-Behandlung hilft erwiesenermaßen bei der Modifikation und Optimierung von Synapsen, Nervenzellen oder ganzen Hirnarealen und trägt somit zur Behebung von pathologischen Mechanismen bei psychischen Krankheiten bei [27, 39]. Ein wichtiger Baustein scheint hierbei die Erhöhung der Konzentration des bei Patienten mit Schizophrenie oder Depression oft verminderten Brain-Derived Neurotrophic Factors (BDNF) zu sein [40]. Dieser ist für das Wachstum, die Proliferation, die Regeneration und das Überleben eines Neurons verantwortlich [41-43]. Weitere Faktoren, welche durch die EKT vermehrt produziert werden und dadurch die Umgestaltung des neuronalen Netzwerkes unterstützen, sind der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) der Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor (GDNF) und der Fibroblast Growth Factor 2 (FGF-2) [44-47].

Anhand der großen Bandbreite von Wirkmechanismen lässt sich auch die Vielzahl verschiedenster Krankheitsbilder erklären, für die eine Behandlung durch die EKT indiziert ist.

1.1.4 Nebenwirkungen

Somatische Nebenwirkungen:

Kurz nach einer EKT-Behandlung können bei Patienten diverse körperliche Beschwerden auftreten. Unter Berücksichtigung verschiedener Studienergebnisse sind hierbei Kopfschmerzen bei ca. 20-45 % der Patienten [48, 49], Übelkeit bei 1-23 % der Patienten [48, 50, 51] oder Muskelschmerzen bei etwa 9-19 % der Patienten zu nennen [49, 50]. Diese Symptome sind meist selbstlimitierend oder lassen sich effektiv symptomatisch behandeln. Da es bei einem Krampfanfall zu einer unwillkürlichen Kontraktion des Kiefers kommen kann, ist auf den Gebrauch eines Bisschutzes zu achten. Anhand einer vorangehenden Evaluation des Zahnstatus, etwaiger Zahnprothesen oder Implantate können Schäden im Zuge der Behandlung vermieden werden [52].

Kardiovaskuläre Nebenwirkungen:

Im Laufe eines Krampfanfalls kommt es zunächst zu einer Aktivierung des parasympathischen und anschließend des sympathischen Systems. Dies kann dazu führen, dass in der Frühphase der EKT Bradykardien oder auch kurze Asystolen auftreten können und später, wenn das sympathische Nervensystem aktiv ist, Tachykardien und ein erhöhter Blutdruck [52]. Zudem kann es zu ventrikulären und supraventrikulären Arrhythmien kommen [52]. Da das Anfallsgeschehen in der Regel nur kurz andauert, sind diese Phänomene auch meist von geringer Dauer und werden bei gesunden Patienten gut toleriert. Im Regelfall ist hierbei keine Intervention erforderlich. Personen mit bekannter Herzerkrankung sollten jedoch vor der ersten Therapie sorgfältig auf ihre kardiale Belastbarkeit untersucht und bei Bedarf medikamentös eingestellt werden. Somit kann die Gefahr der Entwicklung von Arrhythmien oder Ischämien verringert werden [52-54].

Die Anwendung einer EKT bei bestehendem Vorhofflimmern wurde als ungefährlich eingestuft. Da es aber während der Durchführung regelmäßig zu einem Umspringen in einen Sinusrhythmus kommt, ist zur Vermeidung von Thromboembolien auf eine ausreichende Antikoagulation zu achten [55].

Status epilepticus:

Dauert ein generalisierter Krampfanfall über fünf Minuten an, spricht man von einem Status epilepticus. Dieser sollte leitliniengerecht medikamentös beendet werden. Zum Einsatz kommen hierfür zunächst Benzodiazepine wie Lorazepam, Diazepam oder Clonazepam [56]. Besteht keine Möglichkeit für einen venösen Zugang, ist die Gabe intramuskulär, rektal, bukkal oder intranasal möglich [56].

Konnte der Status epilepticus nicht beendet werden, so wird nach maximal 30 Minuten die intravenöse Gabe von Antikonvulsiva wie Levetiracetam, Valproat oder das Narkotikum Phenobarbital empfohlen. Nach maximal 60 Minuten ist eine unter Intubation und kontinuierlicher EEG-Überwachung stattfindende Behandlung auf Intensivstation notwendig. Als Therapieoptionen kommen Narkotika wie Propofol, Midazolam oder Thiopental zum Einsatz [56].

Switch:

Hierbei handelt es sich um die Entwicklung eines hypomanischen oder manischen Zustandes aus einer Depression heraus. Dies wurde bei bis zu ca. 10 % aller unipolar depressiven Patienten und bei ca. 38 % aller bipolar affektiv Erkrankten beobachtet [57]. Da sich dieser Zustand im Normalfall nach ein paar Tagen wieder von selbst umkehrt und

die EKT laut Grözinger et al. auch eine antimanische Wirksamkeit besitzt, kann die EKT-Serie hier in der Regel normal fortgeführt werden [57].

Neurokognitive Nebenwirkungen:

Die wichtigsten kognitiven Nebenwirkungen einer EKT können nach ihren häufigsten Erscheinungen in vier Gruppen unterteilt werden [58]:

1. Vorübergehende postiktale Desorientierung:

Sie betrifft Patienten direkt nach der EKT-Behandlung und wird zum einen durch den erlittenen Krampfanfall und zum anderen durch die stattgefundenen Kurznarkose ausgelöst. Die Symptomatik klingt je nach Schweregrad innerhalb weniger Minuten bis einiger Stunden wieder ab. Nach erfolgter EKT beschrieben 40 % der Patienten einen leichten Verwirrtheitszustand [50].

2. Anterograde Amnesie:

Bei einer anterograden Amnesie ist die Fähigkeit, Informationen während oder nach der EKT-Behandlung aufzunehmen und zu speichern, eingeschränkt. Auch hier können in der Forschung unterschiedlich starke Ausprägungen beobachtet werden [58].

3. Kurzzeitige retrograde Amnesie:

Sie äußert sich durch das Auftreten von Gedächtnislücken, welche die Zeit der letzten Wochen bis Monate vor der EKT-Behandlung betreffen. Üblicherweise verbessert sich dieser Zustand innerhalb von wenigen Monaten [58].

4. Gravierende retrograde Amnesie:

Hierbei kommt es zu einem starken und anhaltendem Gedächtnisverlust, der speziell persönlich erlebte Ereignisse vergessen lässt, die schon mehrere Monate bis Jahre vor der EKT-Behandlung stattgefunden haben [59, 60].

Wissenschaftliche Untersuchungen fanden heraus, dass das generelle Risiko von kognitiven Nebenwirkungen von der jeweilig angewendeten Methode abhängig ist. So führte beispielsweise eine Behandlung per unilateraler Kurzpulsstimulation zu weniger Nebenwirkungen als eine bitemporalen Sinuswellenstimulation [61, 62]. Es konnte außerdem nachgewiesen werden, dass aufgetretene Erinnerungslücken sowie allgemeine kognitive Nebenwirkungen, wie zum Beispiel Konzentrationsschwächen oder eine Beeinträchtigung der Sprachflüssigkeit vollständig reversibel waren [63-65].

Als wesentlicher Punkt muss abschließend auch betont werden, dass eine Schädigung der Hirnstruktur durch die Anwendung einer EKT nicht nachgewiesen werden konnte [66, 67].

1.1.5 Indikationen

Wie bereits beschrieben kann die EKT aufgrund ihrer vielfältigen Wirksamkeit variabel eingesetzt werden und wirkt laut Grözinger et al. antidepressiv, antimanisch, antipsychotisch, antikonvulsiv, antisuizidal, stimmungsstabilisierend und antikaton [8].

Unabhängig von der genauen Indikation nennen deutsche und internationale Richtlinien folgende grundsätzliche Kriterien, die für die Durchführung einer EKT sprechen [1, 48, 68, 69]:

- **Therapieresistenz:** Eine Therapie mit Medikamenten und begleitender Psychotherapie führt nicht zur gewünschten Symptomverbesserung. Ein genaues Schema zum Einsatz der EKT zur Behandlung von Schizophrenie bei pharmakologischer Therapieresistenz ist in Abbildung 1 aufgezeichnet. Dieses Behandlungsschema wurde unter Berücksichtigung der neuen S3-Leitlinie für Schizophrenie 2019 erstellt und ordnet der Durchführung einer Augmentation (= EKT + Clozapin) nach erfolgloser Monotherapie mit drei Antipsychotika den Empfehlungsgrad „B“ zu [22, 70]. Dies bedeutet, dass die Augmentation in einem entsprechenden Fall 75-95 % der Patienten angeboten werden sollte [70]. Eine Kombinationstherapie aus zwei Antipsychotika hat den Empfehlungsgrad „Klinischer Konsenspunkt“ (KKP), ist also allgemeinübliche klinische Praxis.

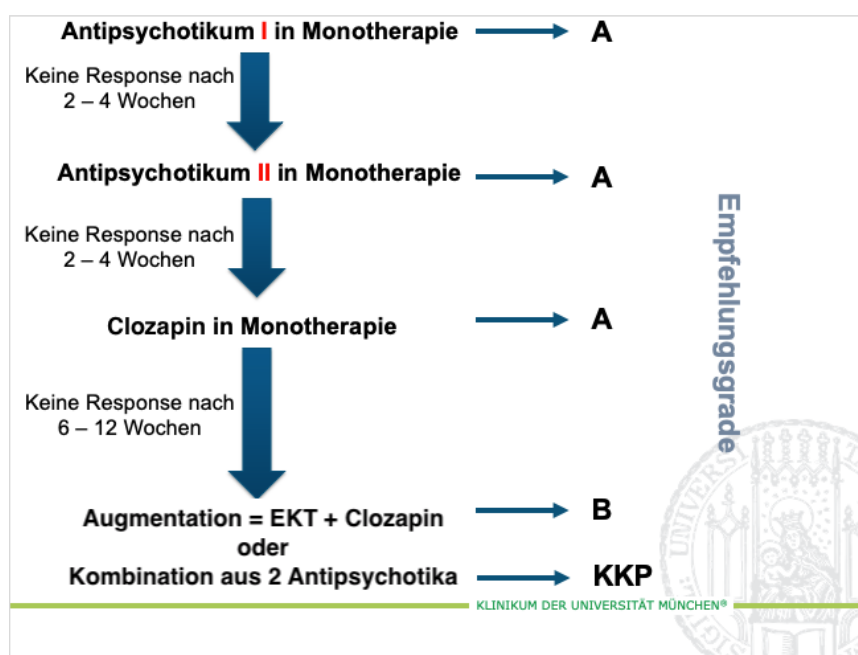


Abbildung 1: Behandlungsschema der Schizophrenie bei pharmakologischer Therapieresistenz, abgeleitet aus der S3-Leitlinie für Schizophrenie 2019 [22, 70, 112]

Weitere grundsätzliche Kriterien, die für eine EKT-Behandlung sprechen [1, 48, 68, 69]:

- Es besteht eine Kontraindikation zur medikamentösen Behandlung.
- Lebensbedrohlicher Verlauf: Bei akuter Eigen- oder Fremdgefährdung ist ein rasches Einschreiten durch eine schnell wirksame Therapie notwendig.
- Nutzen-versus-Risiko-Abwägung: Positive Erfahrungen aus der vergangenen Krankheitsgeschichte sprechen für ein gutes Ansprechen der EKT. Andere Therapiemöglichkeiten bringen ein größeres Risiko oder stärkere Nebenwirkungen mit sich.
- Patientenwunsch: Der Patient wünscht sich ausdrücklich eine Behandlung per EKT.

Aus der „Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme“ der Bundesärztekammer lassen sich folgende zwingende Indikationen übernehmen, für die die Durchführung einer EKT empfohlen wird [68]:

EKT als Therapie der ersten Wahl:

- Wahnhafte Depression, depressiver Stupor, schizoaffektive Psychose mit schwerer depressiver Verstimmung
- Major Depression mit hoher Suizidalität oder Nahrungsverweigerung
- Akute, lebensbedrohliche (perniziöse) Katatonie

Weitere Einsatzgebiete der EKT:

- Therapieresistente (pharmakoresistente) Major Depression
- Therapieresistente schizophrene Psychosen
- Therapieresistente Manien nach erfolgloser Behandlung mit Antipsychotika, Lithium oder Carbamazepin
- Therapieresistente, nicht lebensbedrohliche Katatonien
- Therapieresistente schizophreniforme Störungen
- Therapieresistente schizoaffektive Störungen
- Therapieresistente Parkinson-Syndrome
- Malignes neuroleptisches Syndrom

In den westlichen Industrieländern sind depressive Störungen die häufigste Indikation, auf sie fallen ca. 80 % der EKT-Behandlungen [58]. Sämtliche Indikationen stützen sich auf

die Ergebnisse wissenschaftlicher Arbeiten (Wirksamkeitsnachweise im Quellenverzeichnis z.B. bei 4 und 24).

1.1.6 Kontraindikationen

Die EKT gilt mit einer Mortalitätsrate von 2,1 pro 100.000 Anwendungen als eine sehr sichere Therapieform [71]. Die Risiken und die damit verbundenen Kontraindikationen entsprechen somit prinzipiell den allgemeinen Narkoserisiken [68].

Absolute Kontraindikationen:

- kürzlich überstandener Herzinfarkt (3 Monate) oder Hirninfarkt (1 Monat)
- schwerste kardiopulmonale Funktionseinschränkung (fehlende Narkosefähigkeit)
- schwerer arterieller Hypertonus (hypertensive Krise)
- erhöhter Hirndruck
- intrazerebrale Raumforderung mit Begleitödem
- akuter Glaukomanfall

Relative Kontraindikationen:

- zerebrales Aneurysma
- zerebrales Angiom
- Bein- und Beckenvenenthrombosen mit erhöhtem Embolierisiko

Keine Kontraindikationen [72-74]:

- höheres Lebensalter
- Schwangerschaft
- Herzschrittmacher

1.2 Elektrokonvulsionstherapie bei Patienten mit Schizophrenie

1.2.1 Aktuelle Datenlage

Die aktuelle Leitlinie der DGPPN zur Behandlung von Schizophrenie empfiehlt die Durchführung einer EKT bei therapieresistenten Patienten mit dem Empfehlungsgrad „B“ (s. Kapitel 1.1.5) und schreibt: „Bei eindeutiger medikamentöser Behandlungsresistenz nach adäquater Therapie in ausreichender Dosis und Zeitdauer, sollte eine EKT zur Augmentierung mit dem Ziel der Verbesserung des klinischen Gesamtzustands angeboten werden [22].“

Diese Empfehlung stützt sich auf das Ergebnis verschiedener wissenschaftlicher Arbeiten, in denen einer solchen augmentativen Therapie per EKT im Falle einer frustranen Pharmakotherapie bedeutende Erfolgsaussichten eingeräumt werden [75-77]. Der therapeutische Vorteil konnte insbesondere bei Clozapin-resistenten Patienten beobachtet werden [78-80].

Des Weiteren wiesen in einer umfangreichen Studie Patienten mit Schizophrenie ein Jahr nach erhaltener EKT-Behandlung eine geringere Hospitalisierungsrate auf als Patienten, die rein medikamentös behandelt wurden [81]. Eine Tatsache, die neben einer gesteigerten Lebensqualität für die Patienten auch die Möglichkeit einer langfristigen Kosteneinsparung für das Gesundheitssystem mit sich bringt.

Nachdem schon länger bekannt war, dass Patienten vor allem durch eine Besserung ihrer Positivsymptomatik (z.B. Halluzinationen, Wahn, Denkstörungen) von einer EKT-Behandlung profitieren können [82], heben die Ergebnisse aktueller Forschungen auch den positiven Effekt auf die Negativsymptomatik (z.B. Verminderung von Antrieb, Affekt, Psychomotorik) der behandelten Patienten hervor [83, 84]. Besonders bei schweren Krankheitsfällen, bei Eigen- oder Fremdgefährdung könnte durch einen zeitnahen Beginn der Therapie größeres Leid abgewandt werden [1].

Aktuelle Studien kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass eine EKT-Behandlung nicht zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen muss [85] und eventuell auftretende kognitive Nebenwirkungen wenige Monate nach Behandlung bereits wieder rückgängig waren [86].

In Anbetracht dieser Erkenntnisse fordert die DGPPN den frühen und konsequenten Einsatz der EKT und sieht eine umfassende Aufklärung über die EKT als Therapieoption bei schweren Krankheitsverläufen von Rechts wegen gar als verpflichtend an [1].

Die auf den genannten Gründen basierende wachsende Akzeptanz der EKT als erfolgsversprechende Therapie von schizophrenen Störungen lässt sich an einer global steigenden Durchführungsrate ablesen. So erhöhte sich in China der Anteil der per EKT behandelten Schizophreniepatienten zwischen 2006 und 2012 von 4,7 % auf 7,7 %, also um knapp zwei Drittel [87]. In fünf von elf untersuchten osteuropäischen Ländern galt Schizophrenie im Beobachtungszeitraum sogar als Hauptindikation für die Behandlung per EKT [88].³

Ein Review über die aktuellen Erkenntnisse der Forschung im Gebiet EKT bei Patienten mit Schizophrenie wurde von Sanghani, Petrides und Kellner zusammengestellt [89].

³ Dazu gehören Ungarn, Tschechien, Estland, Litauen und Kroatien.

1.3 Zielsetzung und Fragestellung

Die Therapie schizophrener Störungen mit Hilfe von künstlich ausgelösten, generalisierten Krampfanfällen wird schon seit vielen Jahrzehnten praktiziert. Im Vergleich zur Anwendung der EKT bei Patienten mit Depression wurden jedoch weitaus weniger wissenschaftliche Studien veröffentlicht. Es stellt sich daher auch heute noch die Frage nach der optimalen Anwendung dieser Therapieform bei Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung und wie dadurch eine bestmögliche Wirksamkeit erreicht werden kann.

In der folgenden Studie wurde auf ein von Grözinger et al. implementiertes Schema zurückgegriffen, das sich auf die Auswertung von fünf Parametern zur Bewertung der Qualität eines ausgelösten Anfallgeschehens konzentriert [8]. Dazu gehören die Krampfdauer im EEG, der Postiktale Suppressionsindex, der Average Seizure Energy Index, die maximale Herzfrequenz und die Maximum Sustained Coherence.⁴ Diese Qualitätsparameter werden im Verlauf jeder Behandlung durch das EKT-Gerät ermittelt und ausgedruckt. Je nachdem, ob diese fünf Parameter jeweils einen erforderlichen Mindestwert erreichen oder nicht, lässt sich für die Behandlung ein Summenscore zwischen null und fünf bilden.⁵ Dieser Summenscore beschreibt die Qualität des stattgefundenen Krampfgeschehens und lässt idealerweise auf ein entsprechendes Ergebnis der Behandlung schließen.

Zur Feststellung, ob ein Patient tatsächlich von der Therapie profitierte, wurde der Clinical Global Impression Score (CGI) verwendet. Der CGI-Score beschreibt den klinischen Gesamteindruck des Patienten und wird nach jeder erfolgten Behandlung von den behandelnden Ärzten ermittelt. Kam es gemäß den Kriterien des CGI-Scores, die in Kapitel 2.5.1 genauer erläutert werden, bis zur zwölften EKT zur Verbesserung um mindestens einen Punkt, so wurde dies als positives Ansprechen, beziehungsweise als Response des Patienten auf die Behandlung gewertet. Dieses Verfahren ist angelehnt an ein von Petrides et al. angewandtes Modell zur Beurteilung des Erfolges einer EKT-Behandlung [78].

Auf diese Weise wurden in dieser retrospektiven Studie die an der Psychiatrischen Klinik der LMU München im Zeitraum von 2010 bis 2014 durchgeführten Elektrokonvulsionstherapien bei schizophrenen Patienten analysiert. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen Wirksamkeitsparametern und Begleitmedikation mit den Behandlungsergebnissen zu untersuchen und die Anwendung

⁴ Zur näheren Beschreibung der fünf Parameter siehe Kapitel 2.4.

⁵ Zur näheren Beschreibung des Summenscores siehe Kapitel 2.6.

der Elektrokrampftherapie anhand der gewonnenen Erkenntnisse zu optimieren. Dabei ergaben sich folgende Fragestellungen.

Fragestellung:

- 1) Welchen Einfluss haben klinische und demographische Basisvariablen (z.B. Alter, Geschlecht, Anzahl der durchgeführten Behandlungen) auf das oben genannte Responsekriterium einer EKT-Behandlung von Patienten mit akuter Schizophrenie?
- 2) **A)** Unterscheiden sich bei einer EKT-Behandlung von Patienten mit akuter Schizophrenie Responder und Non-Responder hinsichtlich der jeweiligen Ausprägung der fünf o.g. Qualitätsparameter?
B) Unterscheiden sich bei einer EKT-Behandlung von Patienten mit akuter Schizophrenie Responder und Non-Respondern hinsichtlich des Summenscores aus den fünf o.g. Qualitätsparametern?
- 3) **A)** Welchen prädiktiven Wert haben die fünf o.g. Qualitätsparameter auf das o.g. Responsekriterium nach CGI bei einer EKT-Behandlung von Patienten mit akuter Schizophrenie?
B) Welchen prädiktiven Wert hat der Summenscore aus den fünf o.g. Qualitätsparametern auf das o.g. Responsekriterium nach CGI bei einer EKT-Behandlung von Patienten mit akuter Schizophrenie?
- 4) **A)** Lässt sich für die fünf o.g. Qualitätsparameter anhand einer ROC Analyse ein Cut-Off Wert etablieren, mit dessen Hilfe das Outcome nach o.g. Responsekriterium genauer vorhergesagt werden kann?
B) Lässt sich für den Summenscore der fünf Qualitätsparameter ein Cut-Off Wert etablieren, mit dessen Hilfe das Outcome nach o.g. Responsekriterium genauer vorhergesagt werden kann?
- 5) **A)** Welchen Einfluss haben Antipsychotika, unterteilt in Clozapin, andere atypische Antipsychotika und hochpotente klassische Antipsychotika, auf die Ausprägung der fünf o.g. Qualitätsparameter bei einer EKT-Behandlung von Patienten mit akuter Schizophrenie?
B) Welchen Einfluss haben Antipsychotika, unterteilt in Clozapin, andere atypische Antipsychotika und hochpotente klassische Antipsychotika, auf das o.g. Responsekriterium nach CGI bei einer EKT-Behandlung von Patienten mit akuter Schizophrenie?

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv wurde anhand von Patienten erstellt, die zwischen 2010 und 2014 in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München per Elektrokonvulsionstherapie behandelt wurden.⁶ Eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten jeglichen Alters.

Folgende Ein- oder Ausschlusskriterien wurden dabei berücksichtigt:

Einschlusskriterien:

- Stationäre Behandlung
- Akutbehandlung
- Hauptdiagnose nach ICD-10: F20, F25, F31, F32 und F33
- Anwendung von mindestens acht EKT-Behandlungen

Ausschlusskriterien:

- Ambulante Behandlung
- Erhaltungstherapie
- Hauptdiagnose nach ICD-10: alle außer F20, F25, F31, F32 und F33
- Anwendung von weniger als acht EKT-Behandlungen

Das Patientenkollektiv umfasste ursprünglich, wie oben genannt, Patienten mit depressiven (F31, F32 und F33 nach ICD-10) und schizophrenen (F20 und F25 nach ICD-10) Erkrankungen. In dieser Arbeit wird im Folgenden lediglich auf die Patienten mit einer schizophrenen Störung eingegangen. Die Auswertung der Daten von Patienten mit depressiver Erkrankung wird von meiner Kollegin Johanna Mailänder durchgeführt und in ihrer Dissertation „Der Einfluss von Stimulationsparametern und Begleitmedikation auf die Behandlungsergebnisse der Elektrokrampftherapie bei depressiven Patienten“ beschrieben.⁷ Da es das Ziel der vorliegenden Studie war, keine einzelnen EKT-Behandlungen, sondern ganze EKT-Serien zu untersuchen, wurden nur Daten von Patienten gesammelt, die mindestens acht Behandlungen erhielten.

⁶ Die erste in die Studie aufgenommene EKT fand am 27.01.2010 statt, die letzte am 20.02.2014.

⁷ Arbeit zum heutigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen.

2.2 Datenerhebung und Einverständnis der Patienten zur pseudonymisierten Verwendung von klinischen Routinedaten

Als Grundlage für die Erhebung der Patientendaten diente das in der psychiatrischen Abteilung der LMU München geführte EKT-Verzeichnis, das sämtliche im Hause stattfindenden EKT-Behandlungen beinhaltet. Aus diesem Verzeichnis wurden alle relevanten Informationen derjenigen Patienten herausgesucht, die die in 2.1 genannten Einschlusskriterien erfüllten.

Anschließend wurden mit Hilfe der jeweiligen Krankenakten aus dem Archiv der Klinik zusätzliche Daten zu den Patienten gesammelt und pseudonymisiert in eine Tabelle übertragen.

Zu den gesammelten Informationen gehörten:

Biographische Daten:

Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht

Medizinische Daten:

Hauptdiagnose, Krankheitsdauer, Behandlungsdauer, Anzahl der Episoden, Begleitmedikation

Daten zur EKT allgemein:

Indikation, Datum und Anzahl der EKT-Behandlungen, Stimulationsart (unilateral oder bitemporal), Outcome der EKT laut Arztbrief und laut CGI-Score

Wirksamkeitsparameter der EKT:

Krampfdauer im EEG, Postiktaler Suppressionsindex, Average Seizure Energy Index, Peak Heart Rate, Maximum Sustained Coherence, Clinical Global Impression Score

EKT-spezifische Angaben der Anästhesie:

Art und Dosis des verwendeten Allgemeinanästhetikums, Art und Dosis des verwendeten Muskelrelaxans, Kreislaufparameter während der Narkose

Diese Daten wurden in einer Tabelle zusammengefasst, die mit Hilfe des Programms „Microsoft Office Excel 2010©“ erstellt wurde.

Für alle Patienten, deren Daten in der vorliegenden Studie untersucht wurden, galten die „Allgemeinen Vertragsbedingungen (AVB) der LMU, mit denen sich die zu behandelnde

Person bei Aufnahme im Rahmen des Behandlungsvertrags schriftlich einverstanden erklärt und in denen Folgendes zu „Aufzeichnung und Daten“ festgehalten ist [113]:

„4. Die Verarbeitung der Daten einschließlich ihrer Weitergabe erfolgt unter Beachtung der gesetzlichen Regelungen, insbesondere der Bestimmungen über den Datenschutz, der ärztlichen Schweigepflicht und des Sozialgeheimnisses.

Zur Erfüllung der Aufgaben des Klinikums in der Krankenversorgung und zur Behandlungsabrechnung sowie zu Zwecken der Lehre und Forschung werden Patientendaten verarbeitet und genutzt, insbesondere mit Hilfe der Datenverarbeitung gespeichert, verändert, übermittelt, gesperrt und gelöscht.

Die Verarbeitung und Nutzung von Patientendaten erfolgt unter Beachtung der Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und der Datenschutzgesetze, insbesondere im Rahmen des Art. 27 Bayer. Krankenhausgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 28.03.2007 (GVBI S. 288 BayRS 2126-8-A). Auf die von Patienten erhobenen Daten (ggf. auch Bilddaten) kann für wissenschaftliche und statistische Zwecke, zu Zwecken der Forschung und Lehre vom Klinikum dann zurückgegriffen werden, wenn diese anonymisiert bzw. pseudonymisiert (ohne einfachen Bezug zu meiner Person) verarbeitet oder genutzt werden...“

Die Erhebung der Daten zur Bewertung des Allgemeinzustandes der Patienten mit Hilfe eines etablierten Messinstruments (Clinical Global Impression-Scores (CGI-Score) gilt als klinische Verlaufsroutine und dient der allgemeinen Qualitätskontrolle der Behandlung psychiatrischer Patienten. Die Verpflichtung zur Qualitätssicherung ergibt sich aus § 135a SGB V – Verpflichtung zur Qualitätssicherung („Die Leistungserbringer sind zur Sicherung und Weiterentwicklung der Qualität der von ihnen erbrachten Leistungen verpflichtet. Die Leistungen müssen dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und in der fachlich gebotenen Qualität erbracht werden.“) [114]. Die Erhebung der Daten erfolgte ausschließlich im Rahmen der stationären Behandlung der untersuchten Patienten, es erfolgte keine Follow-up Untersuchung, die über die stationäre Behandlung der Patienten hinausging. Gemäß dem retrospektiven Aspekt der vorliegenden Studie gab es durch die Erhebung der Daten keinen Einfluss auf die Behandlung der Patienten. Diese wurden nach üblichem klinischem Standard therapiert. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns, der jeweils erbrachten schriftlichen Einverständniserklärung der Patienten mit den AVB der LMU München sowie der Erhebung und Auswertung ausschließlich routinemäßiger klinischer Parameter bestand keine ethische Beratungspflicht.

2.3 Durchführung der Elektrokonvulsionstherapie

Wird von einem Facharzt für Psychiatrie für einen Patienten eine Indikation gestellt, die zu den in Kapitel 1.1.5 genannten psychiatrischen Erkrankungen zählt und werden die dort ebenfalls erwähnten allgemeinen Kriterien für die Durchführung einer EKT erfüllt, so sollte der Arzt die zu behandelnde Person in einem aufklärenden Gespräch mit der Art der Behandlung im Allgemeinen vertraut machen. Entscheidet sich der Patient für die Durchführung einer EKT, folgt, wie bei medizinischen Behandlungen üblich, ein ausführliches und auf die Fragen des Patienten eingehendes Aufklärungsgespräch. In diesem werden der zu behandelnden Person u. a. der genaue Ablauf sowie die Risiken und Nebenwirkungen einer EKT-Behandlung erklärt.

2.3.1 Einwilligung

Vor der ersten Durchführung einer EKT-Behandlung ist eine detaillierte Aufklärung mit schriftlicher Einverständniserklärung des Patienten obligatorisch. Im Falle einer Einwilligungsunfähigkeit erfolgt dies durch einen gesetzlichen Vertreter. Im vorliegenden Studienzeitraum wurde die EKT stets von einem Facharzt für Psychiatrie durchgeführt, für die begleitende Narkose war ein Anästhesist zuständig. Die Aufklärung über den Ablauf der EKT erfolgte daher durch einen Psychiater und die Einschätzung der Narkosefähigkeit durch einen Anästhesisten.

2.3.2 Vorbereitung

Folgendes Schema wurde an der Ludwig-Maximilians-Universität München zur Vorbereitung der Patienten vor Therapiebeginn standardisiert angewandt:

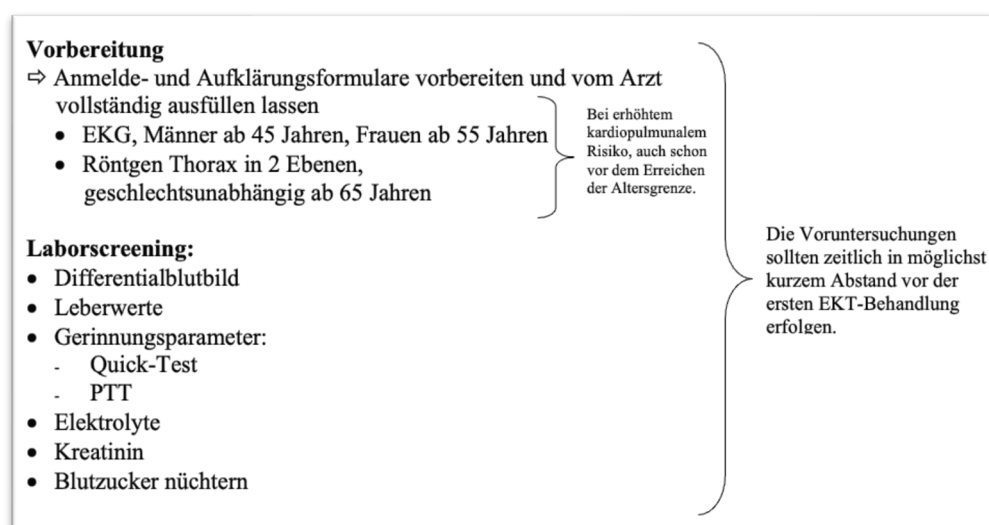


Abbildung 2: Vorbereitungsmaßnahmen vor der EKT-Behandlung laut Arbeitsanweisung Elektrokonvulsionstherapie der LMU München [90]

Zur EKT selbst sollte der Patient mit entleerter Blase und nüchtern erscheinen, also sechs Stunden vor Narkose auf feste Nahrung verzichtet haben sowie zwei Stunden vorher auf Flüssigkeiten und Nikotin. Nicht getragen werden sollten Zahnprothesen, Nagellack, Lippenstift, Schmuck, Haarspray oder Haargel [90].

2.3.3 Elektrodenpositionierung

Zur Durchführung einer EKT kamen in der psychiatrischen Abteilung der LMU München zwei verschiedene Möglichkeiten für die Positionierung der Stimulationselektroden am Kopf des Patienten zum Einsatz.

Bei der rechts unilateralen Positionierung (RUL) platziert man die erste Elektrode 1,5-2,5cm oberhalb der Mitte der rechten Meatokanthallinie, einer gedachten Linie zwischen Meatus acusticus externus und dem Epikanthus lateralis (äußerer Lidwinkel), während die zweite Elektrode ca. 1cm rechts versetzt vom Vertex aufgesetzt wird. Dies wird auch „Elektrodenposition nach d’Elia“ genannt [91].

Bei der bitemporalen Platzierung (BIT) positioniert man jeweils eine Elektrode links und eine Elektrode rechts 1,5-2,5cm oberhalb der Mitte der Meatokanthallinie [8].

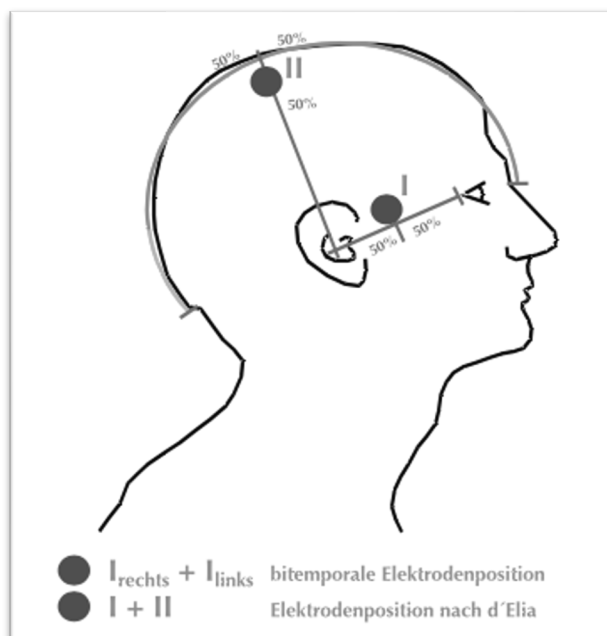


Abbildung 3: Elektrodenplatzierung bitemporal und rechts unilateral (nach d’Elia) [91]

Bei den Anwendungen im vorliegenden Studienzeitraum wurde üblicherweise zunächst mit einer unilateralen Stimulation begonnen. Kam es nach mehreren Behandlungen nicht zur gewünschten Symptomverbesserung, führte man die Serie mit einer bitemporalen Elektrodenpositionierung fort.

Neben den Stimulationselektroden wurden noch vier weitere, sogenannte Monitoring-Elektroden verwendet.

Funktion und Art der Ableitung der Monitoring-Elektroden [92]:

Kanal 1: EEG rechts (bipolare Ableitung Stirn rechts – Mastoid rechts)

Kanal 2: EEG links (bipolare Ableitung Stirn links – Mastoid links)

Kanal 3: EMG (rechter Unterarm, Musculus flexor carpi ulnaris)

Kanal 4: EKG (~ Ableitung II, unterhalb der Clavicula rechts – Herzspitze)

Um einen besseren Kontakt und somit weniger elektrischen Widerstand zwischen Elektroden und Haut zu erzeugen, wurde die Haut an den entsprechenden Stellen mit Hilfe eines Alkoholtupfers entfettet und die Oberflächenspannung mit einer Peelingpaste gesenkt. Die Elektroden wurden zudem mit Elektrodengel versehen.

2.3.4 Narkose

Die für die Studie relevanten Elektrokonvulsionstherapien fanden immer unter Einsatz einer Allgemeinanästhesie mit Muskelrelaxation statt. Dies sollte für den Patienten eine schmerz- und angstfreie Behandlung garantieren und Verletzungen vorbeugen.

Das begleitende Monitoring bestand aus EKG, Pulsoxymetrie und einer nichtinvasiven Blutdruckmessung. Falls noch nicht vorhanden, wurde ein venöser Zugang gelegt.

Die eigentliche EKT begann jeweils mit einer etwa fünfminütigen Präoxygenierung mit 100 % Sauerstoff unter vorgehaltener Maske. Anschließend erfolgte die intravenöse Gabe des Allgemeinanästhetikums. Hierfür wurde im Studienverlauf meist Disoprivan (Propofol®) und gelegentlich Etomidat (Hypnomidate®) oder Thiopental (Trapanal®) verwendet. Bei ausreichender Narkosetiefe wurde dem Patienten nun nach 30-60 Sekunden (s) ein Muskelrelaxans verabreicht. Im Studienverlauf handelte es sich hierbei meist um Succinylcholin, in wenigen Fällen wurde Mivacurium oder Suxamethonium eingesetzt. Der Patient erhielt zur Vermeidung von Schädigungen im Mund- und Kieferbereich außerdem bei jeder Behandlung einen Zahnschutz und zur Sicherung der Atemwege bei Bedarf eine Larynxmaske. Um die Krampfschwelle durch eine Hypokapnie herabzusetzen, wurde eine moderate Hyperventilation durchgeführt.

2.3.5 Technische Daten und Stimulationsparameter

Zur Durchführung der Elektrokonvulsionstherapie wurde in der psychiatrischen Abteilung der LMU München während des für diese Studie relevanten Untersuchungszeitraumes das Thymatron System IV™ der Firma Somatics verwendet.

Technischen Daten [93]:

- Kurzpuls-Stimulation durch bipolare Rechteckimpulse
- Stimulusbreite: 0,25 oder 0,3 Millisekunden (ms), 0,5-1,5 ms in 0,25 ms-Schritten
- Maximale Stromflusszeit: 8 Sekunden (s)
- Stromstärke (konstant): 900 Milliampere (mA)
- Maximale Stromspannung: 450 Volt (V)
- Maximale dynamische Impedanz: 500 Ohm (Ω)
- Ladung: 52,2-1008 Millicoulomb (mC)
- Energie: 5-200 Joule (J)
- Frequenzbereich: 10-70 Hertz (Hz)
- 4-Kanal-Monitoring

Stimulationsparameter:

Zu den einstellbaren Stimulationsparametern gehört unter anderem die Stimulationsstärke (in Prozent), also die Menge an Energie, die zur Auslösung eines generalisierten Krampfanfalles aufgebracht werden muss. Sie beträgt je nach Patienten zwischen 5 % und 100 % der Maximalladung, in Einzelfällen auch bis zu 200 %. Da sich die Krampfschwelle individuell unterscheidet, muss sie vor Durchführung der ersten EKT ermittelt werden.⁸

Die abgegebene elektrische Ladung (mC) errechnet sich aus Frequenz (Hz) x 2 x Stimulationsdauer (ms) x Pulsbreite (ms) x Strom (A) und beträgt in Deutschland maximal 504 mC [91]. Das Gerät stimuliert in einem Frequenzbereich zwischen 10 und 70 Hz, was bedeutet, dass alle 100 ms (bei 10 Hz) bzw. alle 14 ms (bei 70 Hz) ein Rechteckimpuls abgegeben wird [8]. Unter der Impuls- oder Stimulusbreite (ms) versteht man die Dauer eines einzelnen Impulses. Mit Hilfe des EKT-Geräts war eine schonende Stimulation durch bipolare Rechteckimpulse mit einer sehr kurzen Pulsdauer von minimal 0,25 ms durchführbar. Der Vorteil gegenüber der früher verwendeten Form der Stromapplikation mit Hilfe eines Sinuswellengenerators liegt hierbei in der deutlichen Reduktion von Nebenwirkungen. Bei einer Phasendauer von ca. 8,3 ms liegt bei der Nutzung von Sinuswellen ein Großteil der Stimulation unterhalb der Krampfschwelle. Dieser Anteil trägt nicht zur besseren Krampfqualität bei, sondern erhöht lediglich das Risiko für kognitive Nebenwirkungen [91, 94].

⁸ Eine detaillierte Beschreibung der Ermittlung der Krampfschwelle folgt in Kapitel 2.3.6.

Generell ist die Einstellung der Stimulationsparameter, wie z.B. der Stimulationsdauer oder der Ladung, von Patient zu Patient unterschiedlich. Bei den Behandlungen wurde stets versucht, ein möglichst hohes Maß an Effektivität zu erreichen und gleichzeitig das Auftreten von Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten. Überwogen bei einem Patienten die Nebenwirkungen, wurden die Stimulationsparameter in der Folge zum Teil auf Kosten der Effektivität angepasst.

Zur Beurteilung der Krampfqualität und dem damit einhergehenden therapeutischen Effekt verfügt das EKT-Gerät über ein umfangreiches Monitoring. Damit ist es möglich, anhand von Wirksamkeitsparametern bereits während der EKT-Behandlung eine Einschätzung zu erhalten, ob der Patient durch den Krampfanfall voraussichtlich eine Besserung seines Zustandes erfahren wird oder ob möglicherweise eine Restimulation mit veränderten Stimulationsparametern durchgeführt werden muss.⁹

2.3.6 Stimulation und Stimulusintensität

Zu Beginn einer neuen Behandlungsserie erfolgte zunächst die Ermittlung der Krampfschwelle des Patienten. Diese steht für die Energie, die minimal nötig ist, um einen Krampfanfall auszulösen und wird in Prozent angegeben. In der psychiatrischen Abteilung der LMU München wurden im Laufe der Studie folgende Methoden zur Bestimmung der Krampfschwelle angewandt [92]:

Altersmethode:

Von einer Maximalladung von 504 mC (=100 %) ausgehend, verwendet man eine dem jeweiligen Alter des Patienten angepasste Stimulationsdosis. Ein 50-jähriger Patient würde bei einer unilateralen Stimulation eine Dosis von 50 % von 504 mC erhalten, ein 60-Jähriger 60 % von 504 mC usw. Bei bilateraler Stimulation wird die Prozentzahl halbiert. Bei erstmaliger Behandlung wird eine Einstellung zwischen 30 % und 60 % empfohlen [95].

Titrationmethode:

Auch hier setzt man den maximalen Ladungswert von 504 mC voraus und beginnt zunächst mit einer Stimulation mit 5-10 % der Maximalladung. Bei insuffizienter Stimulation, also bei einer Krampfdauer von unter 25 s im EEG, erhöht man nun im Abstand von je einer Minute die Dosis entweder um mindestens 10 % oder man verdoppelt

⁹ Die Qualitätskriterien zur Beurteilung einer erfolgreichen Stimulation werden in Kapitel 2.4 beschrieben.

sie, bis ein suffizienter Anfall erfolgt. Es ist darauf zu achten, dass bei der ersten Behandlung nicht mehr als vier Stimulationen durchgeführt werden sollten [92].

Beispiel einer Stimulationsreihe per Titrationsmethode: 5 % → 10 % → 20 % → 40 %.

Die Krampfschwelle ist hierbei die Dosis, mit der erstmals ein suffizienter Krampfanfall ausgelöst werden kann. Die folgenden EKT-Sitzungen werden bei unilateraler Behandlung mit Dosiswerten der 2,5-6-fachen Krampfschwelle durchgeführt, bei bilateraler Behandlung mit einem Dosiswert, der mindestens 5 % über der Krampfschwelle liegt [91].

Fixdosismethode:

Hierbei wird eine Dosis von 75 % der Maximalladung verwendet, was einer Ladungsabgabe von 378 mC entspricht. Anhand des anästhesiologischen Monitorings und des EEG ließ sich während der Stimulation das Anfallsgeschehen beobachten und mittels verschiedener Qualitätskriterien beurteilen (s. 2.4). Wurde der Anfall gemäß diesen Kriterien als nicht effizient eingestuft, konnten einzelne Behandlungsparameter variiert und nach einer Refraktärzeit von mindestens einer Minute eine Restimulation durchgeführt werden [96].

2.3.7 Dauer und Frequenz der EKT-Behandlung

Die Anzahl der Einzelbehandlungen, die ein Patient pro Behandlungsserie erhielt, variierte im Studienzeitraum zwischen 8 und 25 und wurde von verschiedenen Umständen beeinflusst. Dabei spielten das Ansprechen der Behandlung, die Motivation des Patienten und das Auftreten von Nebenwirkungen eine entscheidende Rolle. Folglich unterschied sich die Gesamtdauer einer Serie zwischen den Patienten zum Teil erheblich und betrug zwischen 18 und 86 Tage. In der Regel erhielten die zu behandelnden Personen innerhalb einer Serie zwei bis drei Behandlungen pro Woche. Auch dies war hauptsächlich von der Verträglichkeit der Therapie und vom Leidensdruck des Patienten abhängig.

2.3.8 Psychotrope Begleitmedikation

Da es sich bei den untersuchten Patienten ausschließlich um Patienten mit schizophrenen Störungen handelte, beschränkte man sich bei der Betrachtung der Begleitmedikation auf die Einnahme von Antipsychotika. Hierbei unterschied man je nach Medikation zwischen drei verschiedenen Gruppen. Patienten mit Clozapin als Begleitmedikation, Patienten mit atypischen Antipsychotika, die kein Clozapin einnahmen und Patienten mit hochpotenten klassischen Antipsychotika. Die Clozapin-Gruppe nahm dabei eine vorrangige Stellung ein. Dies bedeutete, dass Patienten mit Clozapin als Begleitmedikation in die Clozapin-

Gruppe gezählt wurden, unabhängig ihrer restlichen Medikation. Zur besseren Beurteilung des klinischen Effekts wurden nur Patienten gewertet, die eine Mindestdosis von 75 mg Clozapin täglich einnahmen. Die untersuchten Personen wurden außerdem nur einer bestimmten Gruppe zugeteilt, wenn sie das Medikament über die ganze Behandlungs-Serie eingenommen haben.

2.4 Elektrophysiologische Wirksamkeitsparameter

Zur Beurteilung der Qualität des Krampfgeschehens wurden fünf Parameter genauer betrachtet, die während der Behandlung durch EEG- und EKG-Ableitungen entweder direkt oder anhand eines im EKT-Gerät integrierten Algorithmus ermittelt wurden. Das Augenmerk lag dabei darauf, ob diese fünf Parameter jeweils ihren festgesetzten Mindestwert erreichten oder nicht. Die Überschreitung dieser Mindestwerte wird in der Literatur mit einer guten Qualität des Krampfgeschehens und folglich mit einem guten Outcome der EKT-Behandlung in Verbindung gebracht. Zu diesem Ergebnis waren u.a. Nobler, Folkerts und Kranaster et al. durch klinische Studien gekommen [29, 97, 98]. Es ist hierbei anzumerken, dass die klinische Beurteilung der Symptomatik des Patienten durch die behandelnden Ärzte immer einen höheren Stellenwert einnahm als die Bewertung einzelner Parameter.

2.4.1 Krampfdauer im EEG

Die zerebrale Krampfdauer war im ictalen EEG des Patienten anhand von bilateral synchronen Spike-Wave Wellen abzulesen, der gewünschte Mindestwert betrug 25 s. Bei einer kürzeren Krampfzeit erfolgte eine Restimulation mit veränderter Stimulationsintensität (s. 2.3.5 und 2.3.6). Einen länger als fünf Minuten andauernden Krampf behandelte man als einen prolongierten Anfall, dem man pharmakologisch wie einem Status epilepticus entgegenwirkte (s. 1.1.4). Die motorische Krampfdauer, die in der Literatur ebenfalls als möglicher Qualitätsparameter genannt wird, wurde bei der vorliegenden Studie nicht bestimmt, da die dafür notwendige Cuff-Methode von den Patienten stets als sehr unangenehm empfunden wurde.¹⁰

¹⁰ Durch das Anbringen und Aufpumpen einer Blutdruckmanschette (= Cuff) über den systolischen Blutdruck wird bei der Cuff-Methode die arterielle Durchblutung und das Einströmen des Muskelrelaxans in das distale Versorgungsgebiet einer Extremität unterbunden, sodass im betroffenen Gebiet eine Muskelkontraktion in der Dauer des Krampfanfalls beobachtet werden kann

2.4.2 Postiktaler Suppressionsindex

Der Postiktale Suppressionsindex (PSI) beschreibt das Ausmaß der Verringerung der Amplitude im EEG kurz nach dem Krampfanfall und weist auf die Fähigkeit des Gehirns hin, den Anfall zu unterdrücken. Diese Eignung gilt als zentrale Inhibitionsleistung des Gehirns und spricht möglicherweise direkt für eine antidepressive Effektivität [8, 29]. Im EEG stellt sich der PSI anhand einer Abflachung der EEG-Amplitude kurz nach dem Krampfanfall dar. Er lässt sich aus dem Quotienten der mittleren Amplitude in einem 3-Sekunden-Abschnitt ab 0,5 s nach Anfallsende und der mittleren Amplitude aus einem 3-Sekunden-Abschnitt während der Konvulsion berechnen und wird in Prozent angegeben [91]. Beträgt der PSI weniger als 80 % wird vom Hersteller Somatics eine Restimulation empfohlen [91].

2.4.3 Average Seizure Energy Index

Der Average Seizure Energy Index (ASEI) ist in der Literatur auch als Konvulsions-Energie-Index (KEI) bekannt und beschreibt die Stärke der iktalen Reaktion auf die elektrische Stimulation [100, 101]. Berechnet wird der ASEI, indem man das Integral der mittleren iktalen EEG-Amplitude mit der Krampfanfallsdauer multipliziert [8, 91]. Ein Wert von mindestens $550 \mu\text{V}^2$ gilt hierbei als effektiv. Wird dieser Wert nicht erreicht, so empfiehlt der Hersteller Somatics eine Restimulation [91].

Anstelle des ASEI wird in der Literatur auch die maximale Amplitude des EEGs als möglicher Qualitätsparameter genannt [8]. Da die Werte der maximalen Amplitude auf dem Ausdruck von dem für die Studie genutztem EKT-Gerät nicht angegeben waren, wurde für weitere Berechnungen der ASEI verwendet.

2.4.4 Maximale Herzfrequenz

Vegetative Reaktionen, die den Puls deutlich ansteigen lassen, sind ein Zeichen dafür, dass durch den Krampfanfall auch tiefe Hirnstrukturen erfasst wurden [8]. Dies deutet wiederum auf eine hohe Effektivität der EKT-Behandlung hin [25, 26]. Als Mindestwert für ein Krampfgeschehen von hoher Qualität gilt dabei eine Herzfrequenz von über 120 Schlägen pro Minute. Bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung und/oder Therapie mittels

[8]. In der Literatur wird von Frakturen in Zusammenhang mit der Cuff-Methode in vereinzelten Fällen berichtet, ein bedeutender Grund gegen den Einsatz dieser Methode [99].

Betablocker wird eine Frequenz von 110 Schlägen pro Minute als ausreichend angesehen [8].

2.4.5 Maximum Sustained Coherence

Eine effektive EKT-Behandlung ist dadurch gekennzeichnet, dass beide Hirnhemisphären zu möglichst gleichen Teilen am Anfallsgeschehen teilnehmen [8]. Dies wird durch den Parameter Maximum Sustained Coherence (MSC) ausgedrückt, welcher auch als Hirnhemisphären-Synchronizität oder ictale Kohärenz bezeichnet wird. Der Wert dafür wird aus dem EEG ermittelt und wird in Prozent angegeben. Er sollte mindestens 90 betragen, sprich, beide Hemisphären sollten dem EEG zufolge zu 90 % synchron am Krampfgeschehen teilnehmen [8].

2.5 Klinischer Wirksamkeitsparameter

2.5.1 Clinical Global Impression Score

Der Verlauf des Clinical Global Impression-Scores (CGI-Score) diene in der Studie der Einschätzung des Behandlungserfolgs einer EKT. Der CGI-Score beschreibt den klinischen Allgemeinzustand eines Patienten und wird anhand der unten aufgeführten Skala nach jeder stattgefundenen EKT vom behandelnden Arzt dokumentiert. Er wurde zum ersten Mal 1976 vom National Institute of Mental Health publiziert und besteht aus vier Items [102]. Zur Beurteilung des Therapieerfolges einer Behandlungsserie wurde der Verlauf des Item 1 des CGI-Scores betrachtet, welcher den Schweregrad der Erkrankung beschreibt und definitionsgemäß in folgender Skala von 0-7 eingeordnet wird: ¹¹

0 = nicht beurteilbar	4 = mäßig krank
1 = überhaupt nicht krank	5 = deutlich krank
2 = grenzwertig psychiatrisch krank	6 = schwer krank
3 = leicht krank	7 = extrem schwer krank

Jeder Patient, bei dem es anhand dieser Bewertung bis zur zwölften EKT zu einer Verbesserung um mindestens einen Punkt kam, wurde als Responder gewertet. Patienten ohne Verbesserung des Item 1 des CGI-Scores oder mit einer Verbesserung erst nach der zwölften EKT-Behandlung galten als Non-Responder. Bei Patienten, die weniger als zwölf

¹¹ Item 1 wird in der englischen Literatur auch CGI-S (S = Severity) genannt.

EKT-Behandlungen erhielten, wurden die CGI Werte, die sie nach ihrer letzten Behandlung erhielten, im Sinne der Last Observation Carried Forward-Methode (LOCF) für weitere Berechnungen bis zur zwölften Behandlung fortgeführt. Dies traf auf zwölf in die Studie eingeschlossene Patienten zu.

2.6 Bewertung der Qualität des Krampfgeschehens

Um die Qualität des stattgefundenen Anfalls möglichst einfach beurteilen zu können, orientierte sich die Studie an einem von Grözinger et al. entwickelten Modell [8]. Dabei wurde jeder der fünf in Kapitel 2.4 beschriebenen elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter mit einem oder null Punkten bewertet, je nachdem, ob der jeweils gewünschte Mindestwert erreicht wurde oder nicht. Das Erreichen des Mindestwertes sprach jeweils für eine suffiziente Qualität des Krampfanfalles und ging somit idealerweise mit einer höheren Chance für ein positives Outcome der Behandlung einher.

Wirksamkeitsparameter und ihre Mindestwerte [8]:

- Krampfdauer im EEG: 25 s
- Postiktaler Suppressionsindex: 80 %
- Average Seizure Energy Index: $550 \mu V^2$
- Maximale Herzfrequenz: 120/min
- Maximum Sustained Coherence: 90 %

Da in der Auswertung nicht einzelne Behandlungen, sondern eine Behandlungsserie von zwölf Sitzungen analysiert werden sollte, wurde für jeden der fünf Qualitätsparameter der Durchschnittswert der Serie ermittelt und dieser mit eins oder null bewertet. Die Bewertung eines Parameters mit eins bedeutete somit, dass dieser, über die gesamte Behandlungsserie betrachtet, durchschnittlich über dem geforderten Mindestwert lag.

Zur Beurteilung der Krampfqualität der Serie wurden nun die Werte der fünf Parameter summiert und daraus ein Score von null bis fünf Gesamtpunkten gebildet. Von Grözinger et al. wurde folgendes Schema zur Bewertung eines Krampfgeschehens über die Dauer einer Serie übernommen [8]:

Idealer Anfall: vier bis fünf Parameter liegen über dem Mindestwert

Suffizienter Anfall: mindestens drei Parameter liegen über dem Mindestwert

Insuffizienter Anfall: zwei oder weniger Parameter liegen über dem Mindestwert

2.7 Statistische Methoden

Zur statistischen Bearbeitung wurde auf Basis der Daten aus Kapitel 2.2 eine Excel-Tabelle erstellt und anschließend in das Statistikprogramm Statistical Package für Social Science (SPSS 22, IBM©) übertragen. Zur deskriptiven Betrachtung isolierter Merkmale erfolgte eine univariate Analyse. Hierzu gehörte die Berechnung des Mittelwertes, der Standardabweichung, des Minimums und des Maximums. In der bivariaten Analyse mittels Pearson's Chi-Quadrat-Test, Exaktem Test nach Fisher, t-Test (bei Normalverteilung), Mann-Whitney U-Test (ohne Normalverteilung) und binärer logistische Regression wurde der Zusammenhang zwischen zwei Merkmalen überprüft: Ergab der Pearson's Chi-Quadrat-Test zwei Zellen mit einer erwarteten Häufigkeit kleiner fünf, wurde der Exakte Test nach Fisher angewandt. Die Testung auf Normalverteilung wurde bei einer vorliegenden Studienpopulation von 51 Patienten mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests durchgeführt. Anhand der Anfertigung einer ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristics) wurden Cut-off-Werte auf das Optimum ihrer Sensitivität und Spezifität überprüft. Es wurden Korrelationen dargestellt, die auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant sind.

3 Ergebnisse

Im Zeitraum vom 27.01.2010 bis 20.02.2014 wurden im Rahmen der vorliegenden Studie an der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München die EKT-Serien von 51 verschiedenen Patienten untersucht. Insgesamt wurden dabei unter Berücksichtigung der in 2.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien Daten aus 715 Einzelbehandlungen analysiert.

3.1 Outcome der Behandlung

Nach der in 2.5.1 dargestellten Form der Bewertung kam es im Laufe der ersten zwölf EKT-Behandlungen bei 33 Patienten zu einer Verbesserung des Item 1 des CGI-Scores, der den Schweregrad der Erkrankung widerspiegelt. Diese Patienten wurden als Responder gewertet. Bei 18 Patienten blieb die Therapie gemäß dieser Bemessung ohne Erfolg, eine Verbesserung des CGI-Wertes blieb aus. Diese Patienten galten als Non-Responder.

Outcome der Behandlungsserie nach CGI-Score Item 1	Häufigkeit	Prozent
Responder	33	64,7
Non-Responder	18	35,3
Gesamt	51	100,0

Tabelle 1: Outcome der Behandlungsserie nach Responder und Non-Responder bis zur zwölften EKT

Zwischen dem Outcome gemäß der Verbesserung des Item 1 des CGI-Wertes und den Aussagen über das Outcome der Behandlung aus dem Arztbrief konnte ein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden (Exakter Test nach Fisher; $p=0,015$). Da sich die Angaben aus dem Arztbrief auf den ganzen Aufenthalt bezogen und nicht nur auf die ersten zwölf Behandlungen, wurden hierfür auch beim CGI-Score jeweils Verbesserungen bis zur letzten erhaltenen Behandlung berücksichtigt.

3.2 Demographische und klinische Daten

Die allgemeinen klinischen und demographischen Daten des Patientenkollektives werden in Tabelle 2 zusammengefasst:

Kriterium	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter (a) (n=51)	18	71	42,92	12,77
Anzahl EKT-Behandlungen pro Serie (n=51)	8	25	14,02	4,47
Dauer der EKT-Behandlung (d) (n=51)	18	86	38,98	15,63
Tage zwischen den einzelnen EKT-Sitzungen (d) (n=51)	2	4	2,76	0,48
Anzahl der Episoden (n=51)	1	26	7,78	5,23
Dauer der aktuellen Episode bis zum Beginn der EKT-Behandlung (m) (n=49) *	1	48	7,72	7,78
Dauer des stationären Aufenthalts (d) (n=51)	45	363	145,82	84,75
Anzahl stationärer Aufenthalte in psychiatrischen Einrichtungen (n=51)	1	25	7,55	5,11

*Abweichende Patientenzahlen wegen fehlender Angaben in der Patientenakte

Tabelle 2: Allgemeine klinische und demographische Daten des Patientenkollektivs

Des Weiteren erfolgte ein Vergleich der klinischen und demographischen Daten zwischen den Gruppen der Responder und Non-Responder sowie eine Analyse des statistischen Zusammenhangs zwischen Zugehörigkeit zu einer dieser Gruppen und Ausprägung eines Merkmals. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt.

Kriterium	Alle Patienten (n=51)	Responder (n=33)	Non-Responder (n=18)	p
Alter (a) (SD)	42,92 (12,77)	40,39 (12,58)	47,56 (12,09)	0,055
Weibliches Geschlecht (%)	58,8	54,5	66,7	0,401
Anzahl EKT- Behandlungen pro Serie (SD)	14,02 (4,47)	13,82 (4,19)	14,39 (5,05)	0,920
Dauer der EKT- Behandlung (d) (SD)	38,98 (15,63)	38,88 (15,53)	39,17 (16,27)	0,969
Tage zwischen den einzelnen EKT- Sitzungen (SD)	2,76 (0,48)	2,79 (0,47)	2,69 (0,50)	0,412
Anzahl der Episoden (SD)	7,78 (5,23)	8,00 (5,97)	7,39 (3,60)	0,651
Dauer der aktuellen Episode bis zum Beginn der EKT- Behandlung (m) (SD)	7,72 (7,78) (n=49) *	7,94 (8,64) (n=33) *	7,28 (5,85) (n=16) *	0,940
Dauer des stationären Aufenthalts (d) (SD)	145,82 (84,75)	154,91 (84,97)	129,17 (84,15)	0,187
Anzahl stationärer Aufenthalte in psychiatrischen Einrichtungen (SD)	7,55 (5,11)	7,55 (5,33)	7,56 (4,84)	0,851

*Abweichende Patientenzahlen wegen fehlender Angaben in der Patientenakte

Tabelle 3: Allgemeine klinische und demographische Daten im Vergleich Gesamtkollektiv, Responder und Non-Responder

Eine detailliertere Auswertung der klinischen und demographischen Daten erfolgt in den folgenden Unterkapiteln.

3.2.1 Alter

Das Alter der in die Studie aufgenommenen Patienten betrug zwischen 18 und 71 Jahre (s. 3.2, Tabelle 2). Das Durchschnittsalter lag bei 42,92 Jahren und die Standardabweichung bei 12,77. In der Gruppe der Non-Responder konnte ein höherer Altersdurchschnitt (M=47,56, SD=12,09) beobachtet werden als in der Gruppe der

Responder (M=40,39, SD=12,58). Dieser Unterschied war knapp nicht signifikant ($t(49)=1,969, p=0,055$).

3.2.2 Geschlecht

Von 51 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 30 weiblich und 21 männlich.

Geschlecht	Häufigkeit	Prozent
weiblich	30	58,8
männlich	21	41,2
Gesamt	51	100,0

Tabelle 4: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

Es konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der Patienten und dem klinischen Outcome gemäß CGI-Wert Item 1 bis zur zwölften EKT nachgewiesen werden ($\chi^2(2)=0,706, p=0,401$).

3.2.3 Diagnosen

Die Diagnosen wurden aus den Arztbriefen der jeweiligen Patienten übernommen, in denen sie gemäß dem Diagnoseschlüssel ICD-10 erfasst wurden. In die Studie wurden nur Patienten mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis aufgenommen. Eine spezifischere Unterteilung ergab, dass 26 Patienten an paranoider Schizophrenie erkrankt waren (F20.0), 14 an schizoaffektiver Störung (F25.1), fünf an katatonen Schizophrenie (F20.2), drei an hebephrener Schizophrenie (F20.1) und jeweils ein Patient an undifferenzierter Schizophrenie (F20.3), sonstiger Schizophrenie (F20.8) oder einem schizophrenen Residuum (F20.5). Tabelle 5 führt alle Diagnosen inklusive der prozentualen Verteilung auf.

Diagnose	Häufigkeit	Prozent
F20.0 paranoide Schizophrenie	26	51,0
F20.1 hebephrene Schizophrenie	3	5,9
F20.2 katatone Schizophrenie	5	9,8
F20.3 undiff. Schizophrenie	1	2,0
F20.5 schizophrenes Residuum	1	2,0
F20.8 sonstige Schizophrenie	1	2,0
F25.1 schizoaffektive Störung	14	27,5
Gesamt	51	100,0

Tabelle 5: Prozentuale Verteilung der Diagnosen des Patientenkollektivs nach ICD-10

Zur weiteren Analyse wurde aus den beiden am häufigsten vertretenen Diagnosen F20.0 und F25.1 jeweils eine eigene Gruppe gebildet und diese mit dem Rest des Patientenkollektivs verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der individuellen Diagnose und dem Outcome der Behandlung nach CGI-Score Item 1 bis zur zwölften EKT ($\chi^2(2)=0,483$, $p=0,487$).

3.2.4 Anzahl EKT-Behandlungen pro Serie

Im gesamten Patientenkollektiv ($n=51$) variierte die Anzahl der erhaltenen EKT-Behandlungen in einer Serie zwischen 8 und 25. Der Mittelwert betrug 14,02 Behandlungen und die Standardabweichung 4,47 (s. 3.2, Tabelle 2). Der Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern ergab hinsichtlich der Anzahl der erhaltenen EKT-Behandlungen pro Serie keinen signifikanten Unterschied ($U=292$, $Z=-0,101$, $p=0,920$). Des Weiteren wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Diejenigen, die bis zu zwölf EKT-Behandlungen erhielten und diejenigen, die mehr als zwölf Behandlungen erhielten. Von den insgesamt 21 Patienten, bei denen mehr als zwölf EKT-Behandlungen durchgeführt wurden, konnte bei sieben, also bei jedem dritten Patienten, nach der zwölften EKT eine Response festgestellt werden. Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Erhalt von mehr oder weniger als zwölf Behandlungen und dem Outcome der Behandlungsserie nach CGI-Score Item I ($\chi^2(2)=3,062$, $p=0,080$).

Anzahl EKT-Behandlungen	Häufigkeit	Prozent
8	1	2,0
9	5	9,8
10	2	3,9
11	4	7,8
12	18	35,3
13	3	5,9
14	1	2,0
15	4	7,8
16	1	2,0
17	1	2,0
18	2	3,9
20	3	5,9
21	1	2,0
22	2	3,9
25	3	5,9
Gesamt	51	100,0

Tabelle 6: Prozentuale Verteilung der Anzahl der EKT-Behandlungen

3.2.5 Dauer und Frequenz der EKT-Behandlung

Zur Berechnung der Dauer der EKT-Behandlung wurde die Zeitspanne zwischen der ersten und der letzten Behandlung in Tagen ermittelt. Das Minimum lag bei 18 Tagen und das Maximum bei 86 Tagen. Der Mittelwert betrug 38,98 und die Standardabweichung 15,63 (s. 3.2, Tabelle 2). Zwischen den Gruppen der Responder und Non-Responder konnte kein signifikanter Unterschied in der Dauer der EKT-Behandlungen beobachtet werden ($U=295$, $Z=-0,039$ $p=0,969$). Die Zeitspanne der EKT-Behandlung in Tagen geteilt durch die Anzahl der erhaltenen EKT-Sitzungen ergab die Anzahl der Tage zwischen den einzelnen EKT-Behandlungen.¹² Hierbei betrug bei einem Mittelwert von 2,76 und einer Standardabweichung von 0,48 das Minimum 2 Tage und das Maximum 4 Tage (s. 3.2, Tabelle 2). Zwischen den Gruppen der Responder und Non-Responder konnte kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Tage zwischen den einzelnen EKT-Sitzungen beobachtet werden ($U=255,5$, $Z=-0,821$ $p=0,412$). Für das Gesamtkollektiv wurde ein Ergebnis von 2,5 EKT-Behandlungen pro Woche errechnet.

3.2.6 Dauer der aktuellen Episode und Anzahl der Episoden

Die Dauer der aktuellen Krankheitsepisode bis zum Beginn der ersten EKT-Sitzung wurde in Monaten berechnet. Unter den 49 erfassten Patienten (zwei Patienten ohne Angaben im Arztbrief) befand sich der Mittelwert bei 7,72, das Minimum bei 1 und das Maximum bei 48. Die Standardabweichung betrug 7,78. Zwischen Respondern und Non-Respondern zeigte sich, die Dauer der aktuellen Episode bis zur ersten EKT-Behandlung betreffend, kein signifikanter Unterschied ($U=260,500$ $Z=-0,075$ $p=0,940$). Im Vergleich hatten jene Patienten, die ihre erste EKT bereits nach 2,5- bzw. 5-monatiger Krankheitsepisode erhielten, kein besseres Outcome als die Patienten, bei denen die EKT-Behandlung später begann (1. EKT nach 2,5-monatiger Episode: Exakter Test nach Fisher $p=0,649$; 1. EKT nach 5-monatiger Episode ($\chi^2(2)=0,900$, $p=0,343$)).

Die Anzahl der Krankheitsepisoden der Patienten ($n=51$) variierte zwischen 1 und 26. Der Mittelwert betrug 7,78 und die Standardabweichung 5,23. In der Gruppe der Responder wurden höhere Werte ($M=8,00$, $SD=5,97$) beobachtet als in der Gruppe der Non-Responder ($M=7,39$, $SD=3,60$). Dieser Unterschied konnte jedoch nicht als signifikant nachgewiesen werden ($t(49)=4,312$, $p=0,651$).

¹² Es wurde von einem regelmäßigem Erhalt der Behandlung ausgegangen.

3.2.7 Dauer des stationären Aufenthaltes und Anzahl stationärer Aufenthalte in psychiatrischen Einrichtungen

Die Dauer des stationären Aufenthaltes betrug im Mittel 145,82 Tage (d) mit einer Standardabweichung von 84,75. Das Minimum waren 45 d und das Maximum 363 d (s. 3.2, Tabelle 2). Zwischen den Gruppen der Responder und Non-Responder konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dauer des stationären Aufenthaltes beobachtet werden ($U=230$, $Z=-1,321$ $p=0,187$). Bei der Anzahl der bereits stattgefundenen Aufenthalte in psychiatrischen Einrichtungen variierte die Zahl zwischen 1 und 25. Der Mittelwert lag bei 7,55 und die Standardabweichung bei 5,11 (s. 3.2, Tabelle 2). Zwischen den Gruppen der Responder und Non-Responder konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden was die Anzahl der bereits erfolgten stationären Aufenthalte in psychiatrischen Einrichtungen betraf ($U=287,5$ $Z=-0,188$ $p=0,851$). Mit 78,4 % war ein Großteil der behandelten Personen bereits über fünf Jahre und somit chronisch erkrankt. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Outcome der Behandlung und der Dauer der Erkrankung, aufgeteilt in akut und chronisch mit einem Grenzwert von fünf Jahren ($\chi^2(2)=0,395$, $p=0,530$).

3.2.8 Elektrodenpositionierung

Bei der Elektrodenpositionierung wurde zwischen zwei Gruppen unterschieden: Eine Gruppe enthielt alle Patienten, die über die ganze Serie eine unilaterale Stimulation erhielten. In der zweiten Gruppe waren Patienten vertreten, die entweder über die ganze Serie eine bitemporale Stimulation bekamen oder im Laufe der Serie von einer unilateralen auf eine bitemporale Stimulation umgestellt wurden. Voraussetzung war jedoch, dass hierbei mindestens fünf Behandlungen mit bitemporaler Elektrodenpositionierung erfolgten.

Elektrodenpositionierung	Häufigkeit	Prozent
Unilateral	37	72,5
Bitemporal oder Umstellung (mind. fünf bitemporale Behandlungen)	14	27,5
Gesamt	51	100,0

Tabelle 7: Prozentuale Verteilung der Elektrodenpositionierung unterteilt in unilateral und bitemporal oder Umstellung

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der jeweiligen Elektrodenpositionierung und dem klinischen Outcome gemäß CGI-Wert Item 1 bis zur zwölften EKT beobachtet werden ($\chi^2(2)=1,827$, $p=0,176$).

3.3 Elektrophysiologische Wirksamkeitsparameter

Die Ergebnisse der deskriptiven Datenanalyse der elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Wirksamkeitsparameter	Mindestwert	Mittelwert (n=51)	Minimum (n=51)	Maximum (n=51)	Standardabweichung (n=51)
Krampfdauer im EEG (s)	25	27,57	13,75	50,67	8,12
Postiktaler Suppressionsindex (%)	80	70,85	30,90	92,43	13,34
Average Seizure Energy Index (μV^2)	550	4224,03	430,83	11844,94	2495,64
Maximale Herzfrequenz in Schlägen (pro min)	120	105	81	142	13,54
Maximum Sustained Coherence (%)	90	83,69	60,82	93,86	7,36
Summenscore aller fünf Wirksamkeitsparameter		2,17	0	4	1,08

Tabelle 8: Die fünf elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter und ihr Summenscore – jeweils berechnet aus den Durchschnittswerten des Patientenkollektivs über eine Serie von maximal zwölf Behandlungen

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist es, die Therapie per EKT nicht anhand einzelner Behandlungen, sondern anhand einer ganzen Behandlungsserie zu analysieren. Dafür wurde pro Patient von jedem elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter zunächst der Durchschnittswert der Behandlungsserie berechnet und anschließend eine explorative Datenanalyse der Ergebnisse des Patientenkollektivs angefertigt.

Aufgrund der Festlegung, dass für ein positives Outcome (=Response) eine Verbesserung des Item 1 des CGI-Scores bis zur zwölften EKT erforderlich sei, erfolgte die weitere statistische Berechnung mit den Durchschnittswerten aus den ersten zwölf EKT-Behandlungen.

Die Ergebnisse des Vergleichs der Mittelwerte der elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter werden in Tabelle 9 aufgeführt.

Wirksamkeitsparameter	Mindestwert	Alle Patienten (n=51)	Responder (n=33)	Non-Responder (n=18)	Signifikanz
Krampfdauer im EEG in Sekunden (SD)	25	27,6 (8,1)	28,7 (8,9)	25,5 (6,1)	p=0,180
Postiktaler Suppressionsindex in Prozent (SD)	80	70,85 (13,3)	72,1 (12,4)	68,6 (15,0)	p=0,384
Average Seizure Energy Index in μV^2 (SD)	550	4224,0 (2495,6)	4300,7 (2323,6)	4089,2 (2850,4)	p=0,776
Max. Herzfrequenz in Schlägen pro Minute (SD)	120	105 (13,5)	106 (14,2)	104 (12,6)	p=0,638
Maximum Sustained Coherence in Prozent (SD)	90	83,7 (7,4)	83,9 (7,6)	82,7 (9,1)	p=0,287
Summenscore aller 5 Wirksamkeitsparameter (SD)		2,17 (1,08)	2,42 (1,06)	1,71 (0,96)	p=0,028

Tabelle 9: Vergleich der fünf elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter zwischen Respondern und Non-Respondern – jeweils berechnet aus den Durchschnittswerten über eine Serie von maximal zwölf EKT-Behandlungen

3.3.1 Krampfdauer im EEG

Der Mittelwert der Krampfdauer im EEG über eine Serie von maximal zwölf EKT-Behandlungen betrug innerhalb des Patientenkollektivs 27,57 s (SD=8,12). Das Minimum lag bei 13,75 s und das Maximum bei 50,67 s (s. 3.3, Tabelle 8). In der Gruppe der Responder konnten höhere Werte (M=28,71, SD=8,93) beobachtet werden als in der Gruppe der Non-Responder (M=25,50, SD=6,07). Dieser Unterschied konnte jedoch nicht als signifikant nachgewiesen werden ($t(49)=1,889$, $p=0,180$). Der Mindestwert, der für eine effektive EKT-Behandlung erreicht werden soll, beträgt bei der Krampfdauer im EEG 25 s. Dieser Wert wurde von 29 Patienten (56,9 % der Gesamtpopulation) im Durchschnitt über die ganze Serie erreicht. Von diesen wurden 22 Patienten (75,86 %) zu Respondern.

Krampfdauer im EEG - Mindestwert	Häufigkeit	Prozent
<25 s	22	43,1
>=25 s	29	56,9
Gesamt	51	100,0

Tabelle 10: Krampfdauer im EEG – Prozentuale Verteilung der Ausprägung des Mindestwertes

Der Zusammenhang zwischen dem Erreichen des Mindestwertes und dem Outcome nach Item 1 des CGI Wertes bis zur zwölften EKT war knapp nicht signifikant ($\chi^2(2)=3,664$, $p=0,056$). Durch eine binäre logistische Regression konnte ein signifikanter Effekt durch das Erreichen des Mindestwertes ebenfalls ausgeschlossen werden. Bei Erreichen des Mindestwertes von 25 s stieg die Chance, von einem Non-Responder zu einem Responder zu werden, nicht signifikant um den Faktor von $OR=3,1$ [95%KI 0,95–10,36], $p=0,060$.

Anhand einer ROC-Kurve konnte der Cut-off-Wert mit der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Dieser stimmte mit 24,58 s relativ genau mit dem vorgegebenen Mindestwert von 25 s überein (AUC: 0,601, Sensitivität: 69,7 %, Spezifität: 61,1 %).

Tabelle 11 zeigt die Anzahl der erfassten Werte pro Serie. Sie variierte je nach Patient zwischen sechs und zwölf, wobei bei 66,7 % der Patienten alle zwölf Werte der Serie aufgezeichnet werden konnten. Insgesamt wurden 573 von 612, also 93,63 % der möglichen Werte, erfasst. Die restlichen Werte konnten retrospektiv nicht erfasst werden.

Krampfdauer im EEG - Anzahl der erfassten Werte pro Serie	Häufigkeit	Prozent
6	1	2,0
8	2	3,9
9	4	7,8
10	3	5,9
11	7	13,7
12	34	66,7
Gesamt	51	100,0

Tabelle 11: Krampfdauer im EEG – Prozentuale Verteilung der Anzahl der erfassten Werte pro Serie

3.3.2 Postiktaler Suppressionsindex

Der Mittelwert des Postiktalen Suppressionsindex (PSI) über eine Serie von maximal zwölf EKT-Behandlungen lag bei 70,85 % (SD=13,34). Das Minimum betrug 30,90 % und das Maximum 92,43 % (s. 3.3, Tabelle 8).

In der Gruppe der Responder konnten höhere Werte (M=72,07, SD=12,43) beobachtet werden als in der Gruppe der Non-Responder (M=68,63, SD=14,98). Dieser Unterschied konnte nicht als signifikant nachgewiesen werden ($t(49)=0,746$, $p=0,384$).

Der Mindestwert, der für eine effektive EKT-Behandlung erreicht werden soll, beträgt beim PSI 80 %. Dieser Wert wurde von 14 Patienten im Durchschnitt über die ganze Serie erreicht, 37 Patienten blieben darunter (s. 3.3.2, Tabelle 12).

PSI - Mindestwert	Häufigkeit	Prozent
<80 %	37	72,5
>=80 %	14	27,5
Gesamt	51	100,0

Tabelle 12: Postiktaler Suppressionsindex – Prozentuale Verteilung der Ausprägung des Mindestwertes

Der Zusammenhang zwischen dem Erreichen des Mindestwertes und dem Outcome nach Item 1 des CGI Wertes bis zur zwölften EKT war nicht signifikant ($\chi^2(2)=0,382$, $p=0,537$). Durch eine binäre logistische Regression konnte ein signifikanter Effekt durch das Erreichen des Mindestwertes ausgeschlossen werden. Bei Erreichen des Mindestwertes von 80 % stieg die Chance, von einem Non-Responder zu einem Responder zu werden, nicht signifikant um den Faktor von $OR=1,5$ [95%KI 0,40–5,79], $p=0,538$.

Anhand einer ROC-Kurve konnte der Cut-off-Wert mit der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Dieser wich mit 65,16 % stark vom vorgegebenen Mindestwert von 80 % ab (AUC: 0,561, Sensitivität: 75,8 %, Spezifität: 44,4 %). Die Anzahl der erfassten Werte pro Serie variierte je nach Patienten stark. Nur bei 5,9 % der Patienten konnten alle zwölf Werte der Serie erfasst werden (s. 3.3.2, Tabelle 13). Bei insgesamt knapp der Hälfte der Patienten (47,1 %) waren retrospektiv nur sechs oder weniger Werte verfügbar. Lediglich 336 von 612, das heißt 54,9 % der möglichen Werte, wurden vom Algorithmus des EKT-Geräts erfasst und aufgezeichnet.

PSI - Anzahl der erfassten Werte pro Serie	Häufigkeit	Prozent
1	3	5,9
2	1	2,0
3	2	3,9
4	5	9,8
5	7	13,7
6	6	11,8
7	7	13,7
8	9	17,6
9	4	7,8
10	3	5,9
11	1	2,0
12	3	5,9
Gesamt	51	100,0

Tabelle 13: Postiktaler Suppressionsindex – Prozentuale Verteilung der Anzahl der erfassten Werte pro Serie

3.3.3 Average Seizure Energy Index

Der Mittelwert des Average Seizure Energy Index (ASEI) über eine Serie von maximal zwölf EKT-Behandlungen lag bei 4224,03 μV^2 (SD=2495,64). Das Minimum betrug 430,83 μV^2 und das Maximum 11844,94 μV^2 (s. 3.3, Tabelle 8).

In der Gruppe der Responder konnten höhere Werte (M=4300,65, SD=2323,61) beobachtet werden als in der Gruppe der Non-Responder (M=4089,21, SD=2850,35). Dieser Unterschied konnte jedoch nicht als signifikant nachgewiesen werden ($t(49)=0,793$, $p=0,776$).

Der Mindestwert, der für eine effektive EKT-Behandlung erreicht werden muss, beträgt beim ASEI 550 μV^2 . Dieser Wert wurde von 49 Patienten im Durchschnitt über die ganze Serie erreicht, nur 2 Patienten blieben darunter (s. 3.3.3, Tabelle 14).

ASEI - Mindestwert	Häufigkeit	Prozent
<550 μV^2	2	3,9
$\geq 550 \mu\text{V}^2$	49	96,1
Gesamt	51	100,0

Tabelle 14: Average Seizure Energy Index – Prozentuale Verteilung der Ausprägung des Mindestwertes

Der Zusammenhang zwischen dem Erreichen des Mindestwertes und dem Outcome nach Item 1 des CGI Wertes bis zur zwölften EKT war nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher: $p=0,120$).

Eine logistische Regression konnte aufgrund der ungünstigen Aufteilung zwischen Responder ($n=49$) und Non-Responder ($n=2$) nicht durchgeführt werden.

Anhand einer ROC-Kurve konnte der Cut-off-Wert mit der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Dieser wich mit 2619 μV^2 stark vom vorgegebenen Mindestwert von 550 μV^2 ab (AUC: 0,542, Sensitivität: 81,8 %, Spezifität: 38,9 %).

Bei zehn Patienten (19,6 %) wurden alle zwölf Werte der Serie aufgezeichnet. Bei 35 Patienten (68,6 %) konnten aus den Akten zehn oder mehr Werte erfasst werden (s. 3.3.3, Tabelle 15). Insgesamt konnten 507 von 612, also 82,84 % der möglichen Werte retrospektiv erfasst und bewertet werden.

ASEI - Anzahl der erfassten Werte pro Serie	Häufigkeit	Prozent
5	2	3,9
6	3	5,9
7	3	5,9
8	1	2,0
9	7	13,7
10	8	15,7
11	17	33,3
12	10	19,6
Gesamt	51	100,0

Tabelle 15: Average Seizure Energy Index – Prozentuale Verteilung der Anzahl der erfassten Werte pro Serie

3.3.4 Maximale Herzfrequenz

Der Mittelwert der maximalen Herzfrequenz über eine Serie von maximal zwölf EKT-Behandlungen lag bei 105/min (SD=13,54). Das Minimum betrug 81/min und das Maximum 142/min (s. 3.3, Tabelle 8).

In der Gruppe der Responder konnten ähnliche Werte (M=105,96, SD=14,19) beobachtet werden wie in der Gruppe der Non-Responder (M=104,07, SD=12,56). Der Unterschied konnte somit auch nicht als signifikant nachgewiesen werden ($t(49)=0,073$, $p=0,638$).

Der Mindestwert, der für eine effektive EKT-Behandlung erreicht werden muss, beträgt bei der maximalen Herzfrequenz 120/min. Dieser Wert wurde nur von 8 Patienten im Durchschnitt über die ganze Serie erreicht, 43 Patienten blieben darunter (s. 3.3.4, Tabelle 16).

Maximale Herzfrequenz - Mindestwert	Häufigkeit	Prozent
<120/min	43	84,3
>=120/min	8	15,7
Gesamt	51	100,0

Tabelle 16: Maximale Herzfrequenz – Prozentuale Verteilung der Ausprägung des Mindestwertes

Der Zusammenhang zwischen dem Erreichen des Mindestwertes und dem Outcome nach Item 1 des CGI Wertes bis zur zwölften EKT war nicht signifikant ($\chi^2(2)=0,020$, $p=0,887$). Durch eine binäre logistische Regression konnte ein signifikanter Effekt durch das Erreichen des Mindestwertes ebenso ausgeschlossen werden. Bei Erreichen des Mindestwertes von 120 Schlägen pro Minute hatten die Patienten sogar eine verminderte

Chance, von einem Non-Responder zu einem Responder zu werden (OR=0,893 [95%KI 0,187–4,260], p=0,887).

Anhand einer ROC-Kurve konnte der Cut-off-Wert mit der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Dieser wich mit 103 Schlägen pro Minute stark vom vorgegebenen Mindestwert von 120 Schlägen pro Minute ab (AUC: 0,539, Sensitivität: 60,6 %, Spezifität: 55,6 %).

Bei knapp der Hälfte der Patienten (47,1 %) konnten zwölf Werte erhoben werden (s. 3.3.4, Tabelle 17). Insgesamt wurden 564 von 612, also 92,16 % der möglichen Werte erfasst.

Maximale Herzfrequenz - Anzahl der erfassten Werte pro Serie	Häufigkeit	Prozent
7	1	2,0
8	1	2,0
9	5	9,8
10	4	7,8
11	16	31,4
12	24	47,1
Gesamt	51	100,0

Tabelle 17: Maximale Herzfrequenz – Prozentuale Verteilung der Anzahl der erfassten Werte pro Serie

3.3.5 Maximum Sustained Coherence

Der Mittelwert der Maximum Sustained Coherence (MSC) über eine Serie von maximal zwölf EKT-Behandlungen lag bei 83,69 % (SD=7,36). Das Minimum betrug 60,82 % und das Maximum 93,86 % (s. 3.3, Tabelle 8). Zwischen den Gruppen der Responder und Non-Responder konnte kein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der Maximum Sustained Coherence beobachtet werden (U=243, Z=-1,064 p=0,287).

Der Mindestwert, der für eine effektive EKT-Behandlung erreicht werden muss, beträgt bei der MSC 90 %. Dieser Wert wurde nur von 8 Patienten im Durchschnitt über die ganze Serie erreicht, 43 Patienten lagen unter dem Mindestwert (s. 3.3.5, Tabelle 18).

MSC - Mindestwert	Häufigkeit	Prozent
<90 %	43	84,3
>=90 %	8	15,7
Gesamt	51	100,0

Tabelle 18: Maximum Sustained Coherence – Prozentuale Verteilung der Ausprägung des Mindestwertes

Der Zusammenhang zwischen dem Erreichen des Mindestwertes und dem Outcome nach Item 1 des CGI Wertes bis zur zwölften EKT war nicht signifikant ($\chi^2(2)=2,159$, $p=0,142$). Durch eine binäre logistische Regression konnte ein signifikanter Effekt durch das Erreichen des Mindestwertes ausgeschlossen werden. Bei Erreichen des Mindestwertes von 90 % erhöhte sich die Chance, von einem Non-Responder zu einem Responder zu werden, nicht signifikant um den Faktor von $OR=4,6$ [95%KI 0,516–40,596], $p=0,172$. Anhand einer ROC-Kurve konnte der Cut-off-Wert mit der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Dieser stimmte mit 88,57 % in etwa mit dem vorgegebenen Mindestwert von 90 % überein (AUC: 0,591, Sensitivität: 33,3 %, Spezifität: 55,6 %).

Bei neun Patienten (17,6 %) konnten aus den vorliegenden Daten zwölf Werte erfasst werden, bei 34 Patienten (66,6 %) lagen zehn oder mehr Werte vor (s. 3.3.5, Tabelle 19). Insgesamt wurden 83,5 % (511 von 612) der möglichen MSC-Werte erfasst.

MSC - Anzahl der erfassten Werte pro Serie	Häufigkeit	Prozent
4	1	2,0
6	2	3,9
7	2	3,9
8	2	3,9
9	10	19,6
10	8	15,7
11	17	33,3
12	9	17,6
Gesamt	51	100,0

Tabelle 19: Maximum Sustained Coherence – Prozentuale Verteilung der Anzahl der erfassten Werte pro Serie

3.4 Summenscore der elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter

Zur Berechnung des Summenscores der elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter nach dem von Grözinger et al. verwendeten Schema (s. 2.6) wurde für jeden dieser fünf Parameter zunächst der Durchschnitt der Serie aus maximal zwölf EKT-Behandlungen berechnet.¹³ Dieser Durchschnittswert wurde bei Erreichen des geforderten Mindestwertes

¹³ Da bei drei Patienten retrospektiv jeweils nur ein PSI-Wert erfasst werden konnte und somit kein Durchschnitt ermittelbar war, vielen diese drei Patienten aus der weiteren Berechnung des Summenscores heraus.

mit einer 1 bewertet, ansonsten mit 0. Die Summe der fünf Qualitätsparameter ergab dann, über die Serie betrachtet, einen Summenscore zwischen 0 und 5.

Der Mittelwert lag hier bei 2,17 mit einer Standardabweichung von 1,08. Das Minimum betrug 0 und das Maximum 4 (s. 3.3, Tabelle 8).

Summenscore der fünf elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter	Häufigkeit	Prozent
0	1	2,1
1	13	27,1
2	19	39,6
3	7	14,5
4	8	16,7
5	0	0,0
Gesamt	48	100,0

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung des Summenscores der fünf elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter

Zwischen den Gruppen der Responder und Non-Responder konnte ein signifikanter Unterschied in der Ausprägung des Summenscores der Qualitätsparameter beobachtet werden ($U=166,5$, $Z=-2,191$ $p=0,028$), wobei der Mittelwert bei Respondern 2,42 ($SD=1,06$) betrug und der Mittelwert bei Non-Respondern 1,71 ($SD=0,99$).

Nach Vorbild des Schemas nach Grözinger et al. wurde das Patientenkollektiv anhand des jeweiligen Summenscores weiter unterteilt. 0 bis 2 Punkte standen hierbei für eine insuffiziente Qualität, 3 Punkte für eine suffiziente und 4 bis 5 Punkte für eine ideale Qualität des Krampfgeschehens. Zur Vereinfachung wurden auch die Gruppen der suffizienten und idealen Qualität miteinander kombiniert, sodass schließlich zwischen den Gruppen „insuffiziente Qualität“ (Summenscore 0-2) und „suffiziente Qualität“ (Summenscore 3-5) unterschieden werden konnte (s. 3.4, Tabelle 21).

Qualität des Krampfgeschehens	Häufigkeit	Prozent
Insuffizient (= Summenscore: 0,1,2)	33	68,8
Suffizient (= Summenscore: 3,4,5)	15	31,2
Gesamt	48	100,0

Tabelle 21: Häufigkeitsverteilung der Qualität des Krampfgeschehens nach Summenscore

Anhand der Aufteilung in diese zwei Gruppen konnte kein Zusammenhang zwischen der Qualität des Krampfgeschehens gemäß Summenscore der Wirksamkeitsparameter und dem Outcome der Behandlungsserie nach Item 1 des CGI-Wertes beobachtet werden ($\chi^2(2)=2,267$, $p=0,132$).

Durch eine binäre logistische Regression wurde ein signifikanter Effekt der Qualität des Krampfgeschehens auf das Outcome der Behandlung ebenfalls ausgeschlossen. Dennoch zeigte sich tendenziell, dass die Chance, von einem Non-Responder zu einem Responder zu werden, um den Faktor von $OR=2,9$ [95%KI 0,697–12,455], $p=0,142$ stieg, wenn der Patient eine suffiziente statt einer insuffizienten Krampfqualität erfuhr.

Anhand einer ROC-Kurve (s. Abbildung 4) wurde für den Summenscore zudem ein Cut-off-Wert mit der höchsten Sensitivität und Spezifität berechnet. Dieser lag bei 1,5 (AUC: 0,684, Sensitivität: 80,6 %, Spezifität: 47,1 %). Bei einer Einteilung nach diesem neu berechneten CUT-off-Wert (Summenscore: 0-1 = insuffiziente Qualität, Summenscore: 2-5 = suffiziente Qualität), kann im Chi-Quadrat Test ein signifikanter Zusammenhang zwischen suffizienter/insuffizienter Krampfqualität und dem Outcome der Behandlungsserie beobachtet werden ($\chi^2(2)=4,079$, $p=0,043$). Nach dieser Berechnung erhielten von 31 Respondern 25 eine suffiziente Behandlungsqualität.

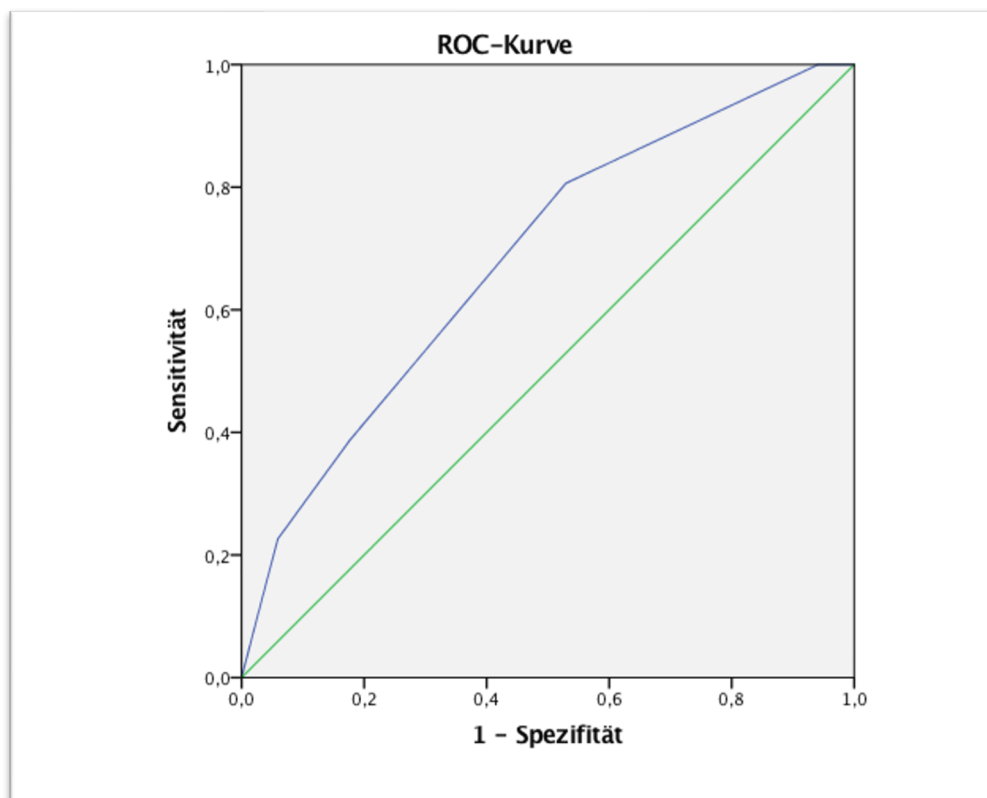


Abbildung 4: ROC-Kurve für einen Summenscore der Wirksamkeitsparameter von 1,5

3.5 Psychotrope Begleitmedikation

Das Studienkollektiv wurde in drei Gruppen unterteilt, um die Auswirkung der erhaltenen Begleitmedikation auf die Qualitätsparameter und das Outcome der Behandlungsserie nach Item 1 des CGI-Scores untersuchen zu können:¹⁴

1. Clozapin: alle Patienten mit Clozapin als Begleitmedikation
2. Klassische Antipsychotika (KAP): alle Patienten mit klassischen Antipsychotika als Begleitmedikation
3. Atypische Antipsychotika (AAP): alle Patienten ohne Clozapin und ohne klassische Antipsychotika, aber mit einem anderen Medikament aus der Gruppe der atypischen Antipsychotika als Begleitmedikation

Dabei zeigte sich die in Abbildung 5 dargestellte Verteilung:

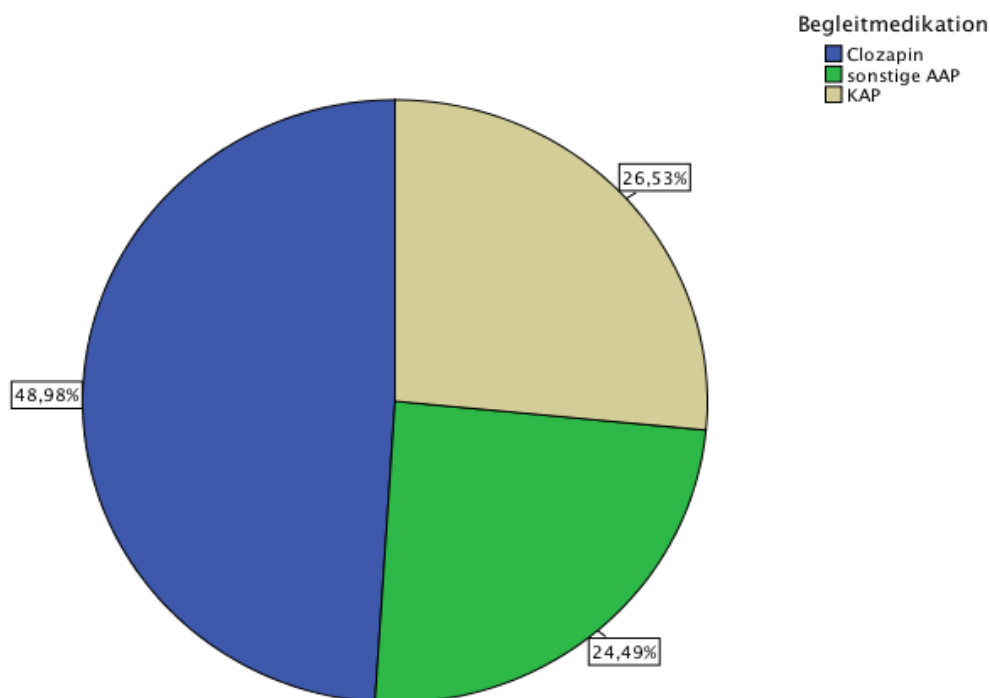


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Begleitmedikation unterteilt in Clozapin, klassische Antipsychotika und atypische Antipsychotika ohne Clozapin

Zur Überprüfung des Effekts einer der drei Begleitmedikationen auf das Outcome der Behandlung nach Item 1 des CGI-Scores, wurde jeweils eine Gruppe mit dem Rest des

¹⁴ Zwei Patienten erhielten keine Begleitmedikation und wurden somit aus den weiteren Berechnungen ausgeschlossen.

Kollektivs verglichen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (s. 3.5, Tabelle 22).

Begleitmedikation	Häufigkeit (n=49)	Responder (n=31)	Non-Responder (n=18)	Signifikanz
Clozapin	24	15	9	p=0,913
KAP	13	10	3	p=0,233
AAP	12	6	6	p=0,273

Tabelle 22: Verteilung der Begleitmedikation unterteilt in Clozapin, klassische Antipsychotika und atypische Antipsychotika ohne Clozapin innerhalb des gesamten Patientenkollektivs und aufgeteilt in die Gruppe der Responder und Non-Responder

Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen der Einnahme einer bestimmten Gruppe von Antipsychotika und den fünf elektrophysiologischen Wirksamkeitsparametern nachgewiesen werden, weder in ihrer einzelnen Ausprägung noch in ihrem gemeinsamen Summenscore (0-2 = insuffiziente Krampfqualität, 3-5 = suffiziente Krampfqualität). Die Auswirkung der einzelnen Antipsychotikaklassen auf die fünf Wirksamkeitsparameter wird in den folgenden Kapiteln zusammengefasst.

3.5.1 Clozapin

Ein Einfluss von Clozapin auf das Outcome der EKT-Behandlungsserie nach CGI-Score Item 1 konnte nicht festgestellt werden (s. 3.5, Tabelle 22). Die Auswirkung der Clozapin-Einnahme auf die verschiedenen Qualitätsparameter wird im Folgenden aufgezeigt:

Krampfdauer im EEG

In der Gruppe der Patienten mit Clozapin als Begleitmedikation konnte ein ähnlicher Mittelwert der Krampfdauer (M=27,71, SD=9,80) beobachtet werden wie in der Gruppe der Patienten ohne Clozapin als Begleitmedikation (M=27,41, SD=5,89). Es konnte somit kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($t(49)=5,807$, $p=0,898$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen einer Clozapin-Einnahme und dem Erreichen des Mindestwertes der Krampfdauer von 25 s konnte ebenso keine Signifikanz beobachtet werden ($\chi^2(2)=1,776$, $p=0,183$).

Postiktaler Suppressionsindex

In der Gruppe der Patienten mit Clozapin als Begleitmedikation konnte ein höherer Mittelwert des PSI beobachtet werden (M=73,40, SD=12,62) als in der Gruppe der Patienten ohne Clozapin als Begleitmedikation (M=68,59, SD=13,78). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($t(49)=0,011$, $p=0,201$). Bei der Analyse des Zusammenhangs

zwischen einer Clozapin-Einnahme und dem Erreichen des Mindestwertes des PSI von 80 % konnte ein signifikantes Ergebnis beobachtet werden ($\chi^2(2)=4,600$, $p=0,032$). Dabei stieg bei der Einnahme von Clozapin die Chance, den Mindestwert des PSI zu erreichen, um den Faktor $OR=3,8$ [95%KI 0,980–14,355], $p=0,054$.

Average Seizure Energy Index

In der Gruppe der Patienten mit Clozapin als Begleitmedikation konnte ein ähnlicher Mittelwert ($M=4293,97$, $SD=2157,86$) beobachtet werden wie in der Gruppe der Patienten ohne Clozapin als Begleitmedikation ($M=4165,63$, $SD=2801,83$). Es konnte somit kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($t(49)=1,618$, $p=0,857$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen einer Clozapin-Einnahme und dem Erreichen des Mindestwertes des ASEI von $550 \mu V^2$ konnte ebenso keine Signifikanz beobachtet werden (Exakter Test nach Fisher: $p=0,216$).

Maximale Herzfrequenz

In der Gruppe der Patienten mit Clozapin als Begleitmedikation konnte ein ähnlicher Mittelwert ($M=105,10$, $SD=13,57$) beobachtet werden wie in der Gruppe der Patienten ohne Clozapin als Begleitmedikation ($M=105,46$, $SD=13,77$). Es konnte somit kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($t(49)=0,000$, $p=0,926$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen einer Clozapin-Einnahme und dem Erreichen des Mindestwertes der maximalen Herzfrequenz von 120 Schlägen pro Minute konnte ebenso keine Signifikanz beobachtet werden. Unter den acht Patienten, die den Mindestwert überschritten, nahmen vier Clozapin ein und vier nicht (Exakter Test nach Fisher: $p=1,000$).

Maximum Sustained Coherence

Zwischen den Gruppen der Patienten mit Clozapin als Begleitmedikation und ohne Clozapin als Begleitmedikation konnte kein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der Maximum Sustained Coherence beobachtet werden ($U=323,000$ $Z=-0,019$ $p=0,985$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen einer Clozapin-Einnahme und dem Erreichen des Mindestwertes der Maximum Sustained Coherence von 90 % konnte ebenso keine Signifikanz beobachtet werden. Auch hier nahmen von den acht Patienten, die den Mindestwert überschritten, vier Clozapin ein und vier nicht (Exakter Test nach Fisher: $p=1,000$).

Summenscore der fünf Qualitätsparameter

Zwischen den Gruppen der Patienten mit Clozapin als Begleitmedikation und ohne Clozapin als Begleitmedikation konnte kein signifikanter Unterschied in der Ausprägung des Summenscores der fünf Qualitätsparameter beobachtet werden ($U=231,500$ $Z=-1,211$ $p=0,226$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Clozapin-Einnahme und dem Erleben eines suffizienten Krampfgeschehens (Summenscore 3-5) konnte ebenso keine Signifikanz beobachtet werden ($\chi^2(2)=1,276$, $p=0,259$).

3.5.2 Klassische Antipsychotika

Ein Einfluss von klassischen Antipsychotika auf das Outcome der EKT-Behandlungsserie nach CGI-Score Item 1 konnte nicht nachgewiesen werden (s. 3.5, Tabelle 22). Die Auswirkung der Einnahme von klassischen Antipsychotika auf die verschiedenen Qualitätsparameter wird im Folgenden aufgezeigt:

Krampfdauer im EEG

Hier konnte in der Gruppe der Patienten mit klassischen Antipsychotika als Begleitmedikation ein höherer Mittelwert ($M=29,33$, $SD=8,61$) beobachtet werden als in der Gruppe der Patienten ohne klassische Antipsychotika als Begleitmedikation ($M=26,98$, $SD=7,98$). Der Unterschied konnte jedoch nicht als signifikant nachgewiesen werden ($t(49)=0,015$, $p=0,373$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von klassischen Antipsychotika und dem Erreichen des Mindestwertes der Krampfdauer von 25 s konnte ebenso keine Signifikanz beobachtet werden ($\chi^2(2)=1,088$, $p=0,297$).

Postiktaler Suppressionsindex

Bei den Gruppen der Patienten mit und ohne klassische Antipsychotika als Begleitmedikation konnte ein fast identischer Mittelwert beobachtet werden ($M=70,91$, $SD=10,43$) und ($M=70,84$, $SD=14,32$). Der jeweilige Zusammenhang war somit nicht signifikant ($t(49)=1,949$, $p=0,987$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von klassischen Antipsychotika und dem Erreichen des Mindestwertes des PSI von 80 % konnte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis beobachtet werden ($\chi^2(2)=1,276$, $p=0,259$).

Average Seizure Energy Index

Hier konnte in der Gruppe der Patienten mit klassischen Antipsychotika als Begleitmedikation ein höherer Mittelwert ($M=5174,13$, $SD=3344,03$) beobachtet werden als in der Gruppe der Patienten ohne klassische Antipsychotika als Begleitmedikation

(M=3901,68, SD=2089,47). Der Unterschied konnte jedoch nicht als signifikant nachgewiesen werden ($t(49)=4,844$, $p=0,217$). Da bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von klassischen Antipsychotika und dem Erreichen des Mindestwertes des ASEI von $550 \mu V^2$ nur zwei Patienten unter dem Mindestwert lagen und 49 darüber, war die statistische Berechnung hierbei nicht auswertbar.

Maximale Herzfrequenz

In der Gruppe der Patienten mit klassischen Antipsychotika als Begleitmedikation konnte ein höherer Mittelwert (M=107,95, SD=13,81) beobachtet werden als in der Gruppe der Patienten ohne klassische Antipsychotika als Begleitmedikation (M=104,38, SD=13,51). Es konnte jeweils kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($t(49)=0,025$, $p=0,418$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von klassischen Antipsychotika und dem Erreichen des Mindestwertes der maximalen Herzfrequenz von 120 Schlägen pro Minute konnte ebenso keine Signifikanz beobachtet werden ($\chi^2(2)=0,001$, $p=0,972$).

Maximum Sustained Coherence

Bezüglich der Gruppen der Patienten mit klassischen Antipsychotika als Begleitmedikation und ohne klassische Antipsychotika als Begleitmedikation konnte jeweils kein signifikanter Zusammenhang mit der Ausprägung der Maximum Sustained Coherence beobachtet werden ($U=180,000$ $Z=-1,448$ $p=0,148$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen einer Einnahme von klassischen Antipsychotika und dem Erreichen des Mindestwertes der Maximum Sustained Coherence von 90 % konnte ebenso keine Signifikanz beobachtet werden ($\chi^2(2)=3,001$, $p=0,083$).

Summenscore der fünf Qualitätsparameter

Bei den Gruppen der Patienten mit und ohne klassische Antipsychotika als Begleitmedikation konnte jeweils kein signifikanter Zusammenhang in der Ausprägung des Summenscores der fünf Qualitätsparameter beobachtet werden ($U=174,000$ $Z=-1,048$ $p=0,295$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von klassischen Antipsychotika und dem Erleben eines suffizienten Krampfgeschehens (Summenscore 3-5) konnte ebenso keine Signifikanz beobachtet werden ($\chi^2(2)=0,808$, $p=0,369$).

3.5.3 Atypische Antipsychotika

Zu dieser Gruppe wurden alle Patienten gezählt, die während der EKT-Behandlung ein Medikament aus der Gruppe der atypischen Antipsychotika als Begleitmedikation einnahmen, vorausgesetzt, es handelte sich hierbei nicht um Clozapin. Nahmen die Patienten außerdem gleichzeitig ein klassisches Antipsychotikum, so wurden sie zu der Gruppe mit klassischen Antipsychotika gezählt.

Ein signifikanter Einfluss von atypischen Antipsychotika auf das Outcome der EKT-Behandlungsserie nach CGI-Score Item 1 konnte nicht nachgewiesen werden (s. 3.5, Tabelle 22). Die Auswirkung der Einnahme von atypischen Antipsychotika auf die verschiedenen Qualitätsparameter wird im Folgenden aufgezeigt:

Krampfdauer im EEG

In der Gruppe der Patienten ohne atypische Antipsychotika als Begleitmedikation konnte ein höherer Mittelwert ($M=28,53$, $SD=7,59$) beobachtet werden als in der Gruppe der Patienten mit atypischen Antipsychotika als Begleitmedikation ($M=24,46$, $SD=9,31$). Der Unterschied konnte nicht als signifikant nachgewiesen werden ($t(49)=0,490$, $p=0,130$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen einer Einnahme von atypischen Antipsychotika und dem Erreichen des Mindestwertes der Krampfdauer von 25 s konnte ein signifikantes Ergebnis beobachtet werden ($\chi^2(2)=6,495$, $p=0,011$). Es zeigte sich, dass durch die Einnahme von atypischen Antipsychotika die Chance, eine Mindestkrampfdauer von 25 s zu erreichen, deutlich sank ($OR=0,2$ [95%KI 0,037–0,701], $p=0,015$).

Postiktaler Suppressionsindex

Bei der Gruppe der Patienten ohne atypische Antipsychotika als Begleitmedikation konnte ein höherer Mittelwert beobachtet werden ($M=72,00$, $SD=12,34$) als in der Gruppe der Patienten mit atypischen Antipsychotika als Begleitmedikation ($M=67,11$, $SD=16,20$). Der Unterschied war nicht signifikant ($t(49)=0,857$, $p=0,270$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von atypischen Antipsychotika und dem Erreichen des Mindestwertes des PSI von 80 % konnte ebenfalls kein signifikantes Ergebnis beobachtet werden ($\chi^2(2)=0,916$, $p=0,338$).

Average Seizure Energy Index

Hier konnte in der Gruppe der Patienten ohne atypische Antipsychotika als Begleitmedikation ein höherer Mittelwert ($M=4478,57$, $SD=2621,02$) beobachtet werden als in der Gruppe der Patienten mit atypischen Antipsychotika als Begleitmedikation

(M=3405,25, SD=1901,91). Der Unterschied konnte nicht als signifikant nachgewiesen werden ($t(49)=0,444$, $p=0,196$). Die Analyse des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von atypischen Antipsychotika und dem Erreichen des Mindestwertes des ASEI von $550 \mu V^2$ war statistisch nicht aussagekräftig, da nur zwei Patienten unter dem Mindestwert lagen und 49 darüber.

Maximale Herzfrequenz

In der Gruppe der Patienten mit atypischen Antipsychotika als Begleitmedikation konnte ein ähnlicher Mittelwert (M=104,58, SD=14,22) beobachtet werden wie in der Gruppe der Patienten ohne atypische Antipsychotika als Begleitmedikation (M=105,51, SD=13,51). Es konnte somit auch kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($t(49)=0,132$, $p=0,838$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von atypischen Antipsychotika und dem Erreichen des Mindestwertes der maximalen Herzfrequenz von 120 Schlägen pro Minute konnte ebenso keine Signifikanz beobachtet werden ($\chi^2(2)=0,011$, $p=0,915$).

Maximum Sustained Coherence

Zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne ein atypisches Antipsychotikum als Begleitmedikation konnte kein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der Maximum Sustained Coherence beobachtet werden ($U=183,500$ $Z=-1,121$ $p=0,262$). Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen einer Einnahme von atypischen Antipsychotika und dem Erreichen des Mindestwertes der Maximum Sustained Coherence von 90 % wurde ebenso keine Signifikanz beobachtet ($\chi^2(2)=2,919$, $p=0,088$).

Summenscore der fünf Qualitätsparameter

Zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne atypische Antipsychotika als Begleitmedikation konnte ein signifikanter Unterschied in der Ausprägung des Summenscores der fünf Qualitätsparameter beobachtet werden ($U=122,500$ $Z=-2,082$ $p=0,037$). Bei der Einnahme von atypischen Antipsychotika verringerte sich die Chance auf den Anstieg des Summenscores (OR=0,47 [95%KI 0,221–1,036], $p=0,061$) im Vergleich zur Einnahme von Clozapin oder eines typischen Antipsychotikums.

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von atypischen Antipsychotika und dem Erleben eines suffizienten Krampfgeschehens (Summenscore 3-5) konnte keine Signifikanz beobachtet werden ($\chi^2(2)=3,261$, $p=0,071$). Allerdings zeigte sich, dass Patienten mit atypischen Antipsychotika im Trend eine nur 0,16-mal so große

Chance haben, ein suffizientes Anfallsgeschehen zu erleben, als Patienten ohne atypische Antipsychotika (OR=0,16 [95%KI 0,019–1,425], p=0,101). Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant.

4 Diskussion

Die Behandlung von Patienten mit Schizophrenie durch Elektrokonvulsionstherapie wird als Teil des psychiatrischen Behandlungskonzeptes in der 2019 erschienen S3-Leitlinie Schizophrenie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN) in ihrer Anwendung vor allem bei medikamentöser Behandlungsresistenz empfohlen [22]. Wie in Kapitel 1.1.3 beschrieben, gibt es diverse Wirkmechanismen, die zu einem Therapieerfolg führen können. Während jeder EKT-Behandlung werden verschiedene klinische und elektrophysiologische Parameter erfasst, mit deren Hilfe eine objektive Einordnung der Behandlungsqualität und somit eine Aussicht auf den Behandlungserfolg ermöglicht wird.

In dieser Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen den erfassten elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter sowie der Begleitmedikation und dem Outcome der Behandlung untersucht. Dies geschah anhand retrospektiv gesammelter Daten aus insgesamt 715 EKT-Behandlungen, die zwischen 2010 und 2014 in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt wurden. Hierfür wurden die Behandlungsserien von 51 Patienten, die in diesem Zeitraum eine EKT-Akuttherapie erhielten, analysiert. Als Grundlage der Datenerhebung dienten die im EKT-Buch der Abteilung erfasste Behandlungsdokumentation sowie die Patientenakten aus dem Archiv der Klinik.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Outcome der Behandlung

Bezüglich des Outcomes der Behandlung gemäß Item 1 des Clinical Global Impression Score kam es bei 64,7 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten zu einer Verbesserung der allgemeinen Krankheitssymptomatik innerhalb der ersten zwölf EKT-Behandlungen. Diese Patienten wurden als Responder gewertet. Verglichen mit der Beurteilung des Behandlungserfolgs anhand der Information aus dem jeweiligen Entlassungsbrief der Patienten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Behandlungserfolg nach Item 1 des CGI-Score und dem Behandlungserfolg laut Arztbrief (p=0,015), sodass man in der vorliegenden Studie von einer validen Beurteilung des

Outcomes der Behandlung durch den CGI-Score ausgehen kann. Verglichen mit anderen Studien, die sich mit der EKT-Behandlung von Patienten mit Schizophrenie befassten, stellte sich die Responderate etwas geringer dar. So beschreiben Kaster et al. in ihrer groß angelegten retrospektiven Studie von 2017 eine Rate von 76,7 % Respondern gemäß CGI-Score [4]. Eine mögliche Ursache für die im Vergleich geringere Responderate könnte sein, dass im beobachteten Studienzeitraum bei weniger als der Hälfte der zu behandelnden Personen zum in der Fachliteratur empfohlenen Zeitpunkt der Episodendauer mit einer EKT-Serie begonnen wurde. Im folgenden Kapitel 4.1.2 wird auf diesen Umstand näher eingegangen werden.

Im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie zeigt sich die in dieser Studie untersuchte Augmentationstherapie durch Elektrokonvulsions- und Pharmakotherapie in Hinblick auf die Responderate bei schizophrenen Erkrankungen deutlich im Vorteil. So beschreibt eine im Jahr 2017 erschienene Langzeitstudie von Leucht et al. hinsichtlich einer rein medikamentösen Therapie eine Response bei 51 % der Patienten mit chronischer Schizophrenie [103]. Der Vorteil einer Augmentationstherapie gegenüber einer rein medikamentösen Therapie von Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie wurde auch von Petrides et al. in einer prospektiven, randomisierten Studie von 2015 dargestellt, in der 50-60 % der zuvor therapieresistenten Patienten von der Behandlung profitierten [104].

4.1.2 Einfluss klinischer und demographischer Basisvariablen auf das Outcome der Behandlung

Im Hinblick auf das Patientenalter wiesen die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass jüngere Patienten tendenziell eher von einer EKT-Behandlung profitierten: In der Gruppe der Responder konnte ein niedriger Altersdurchschnitt ($M=40,39$) beobachtet werden als in der Gruppe der Non-Responder ($M=47,56$). Dieser Zusammenhang war knapp nicht signifikant ($p=0,055$). Die Altersverteilung der gesamten Studienpopulation lag mit einem Durchschnittsalter von 42,92 und einer Altersspanne von 18 bis 71 Jahren im Bereich der bereits erwähnten groß angelegten Studie von Kaster et al. (Durchschnittsalter 45 Jahre, Spanne 20–83 Jahre), in der ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Outcome der Behandlung festgestellt werden konnte [4].

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Outcome der Behandlung und weiterer klinischer und demographischer Daten wie dem Geschlecht oder der Anzahl der EKT-Behandlungen pro Serie. Von 18 Patienten ohne Response bis zur zwölften EKT haben neun Patienten maximal zwölf Behandlungen erhalten und neun mehr als zwölf Behandlungen. Es schien demnach in der Psychiatrischen Abteilung der LMU München

keine feste Maßgabe zu bestehen, ob bei Non-Respondern die Serie nach zwölf Behandlungen beendet oder fortgeführt werden sollte. Dabei muss beachtet werden, dass nicht erfasst wurde, ob etwaige Nebenwirkungen oder der Patientenwunsch hierbei einen Einfluss auf die Länge der Behandlungsserie hatten. Von den insgesamt 21 Patienten, bei denen mehr als zwölf EKT-Behandlungen durchgeführt wurden, konnte bei sieben, also bei jeder dritten Person, nach der zwölften EKT eine Response festgestellt werden. Es lässt sich also für die vorliegende Studie zusammenfassen, dass die Wahrscheinlichkeit auf ein positives Outcome bis zur zwölften EKT-Behandlung mit 64,7 % bei knapp zwei Drittel lag und nach der zwölften Behandlung auf ein Drittel sank. Diese Erkenntnis bildet unter Berücksichtigung des Patientenwillens und des Nebenwirkungsprofils eine Grundlage zur Abwägung, ob die EKT-Serie nach der zwölften EKT fortlaufen oder abgebrochen werden sollte.

Im Beobachtungszeitraum wurde pro Patient und Serie maximal 25 EKT-Behandlungen mit durchschnittlich zwei bis drei Anwendungen pro Woche durchgeführt. Diese Werte decken sich mit den Anweisungen zur Durchführung einer EKT-Serie der American Psychiatric Association und Grözinger et al., wonach bei Patienten mit Schizophrenie 2 bis 3 Behandlungen wöchentlich und bis zu 30 Behandlungen insgesamt empfohlen werden [8, 48].

Wie bereits in Studien bei Patienten mit Depression [101, 105, 106] zeigte sich auch in dieser Arbeit bezüglich des Outcomes kein Vorteil einer bitemporalen (BIT) gegenüber einer rechts-unilateralen (RUL) Elektrodenpositionierung. Diese Erkenntnis sollte hinsichtlich des allgemein beschriebenen höheren Nebenwirkungsprofils bei bilateraler Elektrodenpositionierung bei der Wahl der Elektrodenposition beachtet werden. Zur BIT-Gruppe wurden im Studienzeitraum jene Patienten gezählt, die entweder von Beginn an eine bitemporale Elektrodenpositionierung erhielten oder nach Umstellung von RUL auf BIT noch mindestens fünf Behandlungen per BIT bekamen.

Die durchschnittliche Dauer der akuten Krankheitsepisode bis zum Start der EKT-Behandlung betrug im Gesamtkollektiv 7,7 Monate mit einem Maximum von 48 Monaten. Gemäß dem Behandlungsschema der Schizophrenie nach Prof. Dr. Alkomiet Hasan und der neuen S3-Leitlinie für Schizophrenie von 2019 wird bei pharmakologischer Therapieresistenz jedoch bereits nach 2,5-5-monatiger medikamentöser Therapie eine Augmentation der Behandlung mittels EKT empfohlen (s. 1.1.5, Abb. 1). Dies war nur bei 28,6-46,9 % des beobachteten Gesamtkollektivs der Fall. Entgegen dieser Empfehlung hatten jene Patienten, die ihre erste EKT bereits nach 2,5-5-monatiger Krankheitsepisode

erhielten, kein besseres Outcome als die Patienten, bei denen die EKT-Behandlung später begann. Es ist dabei anzunehmen, dass chronisch erkrankte Patienten schon unter medikamentöser Therapie standen, bevor ihre akute Episode begann und diesen Patienten leitliniengerecht noch frühzeitiger eine Augmentationstherapie angeboten werden hätte sollen.

Innerhalb der untersuchten Studienpopulation variierte die Anzahl der bereits erlittenen Krankheitsepisoden der einzelnen Patienten zwischen 1 und 26 und die Anzahl der stationären Aufenthalte in psychiatrischen Einrichtungen zwischen 1 und 25. Diese große Spannweite legt nahe, dass die EKT-Behandlung sowohl bei akut als auch bei chronisch Erkrankten angewendet wurde. Unter Annahme eines Grenzwertes zwischen akuter und chronischer Schizophrenie von fünf Jahren, war mit 78,4 % ein Großteil des Studienkollektivs bereits über fünf Jahre und somit chronisch erkrankt. Es bestand hierbei kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Outcome der Behandlung und der Aufteilung in akut und chronisch erkrankte Personen.

Die Dauer des stationären Aufenthaltes der Patienten betrug im Mittel knapp 146 Tage und hatte in seiner Länge, wie auch von Folkerts et al. beschrieben, keinen Effekt auf das Outcome der Behandlung [97].

Der allgemein fehlende Einfluss klinischer und demographischer Basisvariablen auf das Outcome der EKT-Behandlung wurde auch von Minelli et al. 2016 beobachtet [107] und kann als Bestätigung angesehen werden, dass jede Patientengruppe gleich stark und unabhängig dieser Variablen von einer EKT-Behandlung profitieren kann.

4.1.3 Zusammenhang zwischen elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter und Outcome der Behandlung

Die Untersuchung, ob sich die Ausprägung der fünf elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter (Krampfdauer im EEG, Postiktaler Suppressionsindex (PSI), Average Seizure Energy Index (ASEI), Maximale Herzfrequenz und Maximum Sustained Coherence (MSC)) bei Respondern und Non-Respondern unterscheidet, soll uns bei der Einschätzung helfen, inwiefern diese Parameter als mögliche Prädiktoren für das Outcome einer EKT-Behandlung dienen können. Dementsprechend könnten die behandelnden Ärzte im klinischen Alltag rascher auf eine möglicherweise mangelhafte Behandlungsqualität reagieren und die fortlaufende EKT-Serie mit modifizierten Stimulationsparametern oder geänderter Elektrodenpositionierung fortsetzen. Die fünf Parameter wurden nach einem Schema von Grözinger et al. ausgewählt und schließlich sowohl einzeln als auch nach einem ebenfalls von Grözinger et al. implementierten Summenscore mit dem Outcome der

EKT-Behandlung in Verbindung gebracht (s. 2.6). Zur Berechnung wurden zum einen die Absolutwerte der jeweiligen Parameter verwendet, zum anderen fand eine dichotome Gruppenunterteilung statt, je nachdem ob ein für jeden der fünf Parameter festgelegter Mindestwert erreicht wurde oder nicht. Der Summenscore von 0-5 berechnete sich danach, wie viele der fünf Wirksamkeitsparameter in einer Serie von maximal zwölf EKT-Behandlungen im Durchschnitt den gewünschten Mindestwert erreichten.

Bei der Krampfdauer im EEG in Sekunden konnten in der Gruppe der Responder höhere Durchschnittswerte ($M=28,71$) beobachtet werden als in der Gruppe der Non-Responder ($M=25,50$), wobei kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Krampfdauer und dem Outcome der Behandlung bestand. Dies entspricht den Erkenntnissen der Studien von Nobler et al. und Folkerts et al. [29, 97] und ist damit zu erklären, dass selbst die Gruppe der Non-Responder den erwünschten Mindestwert von 25 s im Durchschnitt erreichten. Dieser Mindestwert wurde insgesamt von 29 Patienten (56,9 % der Gesamtpopulation) überschritten, davon wurden 22 Patienten (75,86 %) zu Respondern. Verglichen mit der allgemeinen Responserate von 64,7 % der Studienpopulation bestand also zwischen dem Erreichen des Mindestwertes der Krampfdauer und dem Outcome der Behandlung ein erkennbarer Trend jedoch knapp kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,056$). Bei Erreichen des Mindestwertes von 25 s stieg die Chance, von einem Non-Responder zu einem Responder zu werden, um den Faktor von $OR=3,1$. Dies spricht wie von Grözinger und Baghai empfohlen dafür, im Falle einer Krampfdauer unter 25 s eine Restimulation mit veränderten Stimulationsparametern durchzuführen [8, 91]. Anhand einer ROC-Kurve konnte der Cut-off-Wert mit der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Dieser stimmte mit 24,58 s relativ genau mit dem von der Bundesärztekammer sowie von Grözinger et al. und Baghai et al. empfohlenen Mindestwert von 25 s überein [3, 8, 91].

Hinsichtlich des Postiktalen Suppressionsindex (PSI) konnten ebenfalls in der Gruppe der Responder höhere Durchschnittswerte ($M=72,07$) beobachtet werden als in der Gruppe der Non-Responder ($M=68,63$). Die Ausprägung des PSI-Wertes, bzw. das Erreichen des Mindestwertes von 80 % zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Outcome der Behandlung. Bei Erreichen des Mindestwertes stieg die Chance, von einem Non-Responder zu einem Responder zu werden, um den Faktor von $OR=1,5$, wobei das Ergebnis nicht als signifikant nachgewiesen werden konnte. In der Literatur lassen sich diesbezüglich unterschiedliche Aussagen ableiten. Während Folkerts et al. [97] ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des PSI-Werts und dem Outcome der

Behandlung fanden, beschreiben sowohl Suppes et al. als auch Nobler et al. [28, 29] einen statistischen Zusammenhang. Dieser Dissens bietet eine Grundlage für weitere Forschungen.

Auffällig war, dass hinsichtlich des PSI nur bei 27,5 % der Behandlungsserien (n=14) ein Erreichen des Mindestwertes von 80 % eintrat. Hierbei ergaben sich in der durchgeführten Analyse Aussichten auf Verbesserung. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme von Clozapin und dem Erreichen des Mindestwertes ($p=0,032$) und zwar erhöhte sich durch die Einnahme von Clozapin die Chance den Mindestwert zu erreichen um den Faktor $OR=3,8$. Eine weitere Möglichkeit zur Steigerung des PSI-Wertes wird in einer Studie von Steward J.T. beschrieben und zwar durch die Umstellung des Anästhesiepräparats auf Thiopental oder Propofol [108]. Da im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie Propofol das Standardpräparat der Anästhesie war und bei 42 von 51 Patienten in einer Standarddosis von 1,5-2,5 mg/kgKG gegeben wurde, bietet diese Methode hier jedoch kein ausgeprägtes Verbesserungspotential. Anhand einer ROC-Kurve konnte bzgl. des Mindestwertes des PSI der Cut-off-Wert mit der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Dieser wich mit 65,16 % stark von dem vom Hersteller Somatics vorgegebenen Mindestwert von 80 % ab [91, 93]. Während die berechneten Werte der ROC-Kurve mit einer AUC von 0,561 wenig aussagekräftig sind, beschreibt eine Studie von Folkerts et al. [97] vergleichbar niedrige PSI-Werte und bekräftigt somit den Ansatz, ein Herabsetzen der Grenze des PSI-Mindestwertes durch erweiterte Studien zu evaluieren.

Im Gegensatz zu einer Studie von Minelli et al. [107] konnte der Zusammenhang zwischen dem Average Seizure Energy Index (ASEI) und dem Outcome der Behandlung nicht als signifikant nachgewiesen werden. Hierbei ist anzumerken, dass sich Minellis Arbeit mit an Depression erkrankten Patienten beschäftigte. Die gemessenen Werte zeigten sich mit einem Mittelwert von $4224,03 \mu V^2$ im Vergleich zu dem in der Literatur [91] beschriebenen Mindestwert von $550 \mu V^2$ deutlich erhöht, waren aber niedriger als die Werte einer vergleichbaren Studie der Universitätsklinik Göttingen [100]. Der Mindestwert wurde von 49 Patienten im Durchschnitt über die gesamte Serie erreicht, nur zwei Patienten blieben darunter. Dies stellte eine ungünstige Grundlage für weitere statistische Berechnungen dar. Durch das große Ungleichgewicht zwischen den beiden Gruppen war die Voraussetzung der Berechnung einer binär logistischen Regression nicht gegeben und auch das Ergebnis der Berechnung eines neuen Cut-off Werts anhand einer ROC-Kurve war aufgrund einer AUC von 0,542 nicht aussagekräftig. Der berechnete Cut-off Wert von

2619 μV^2 wich stark vom vorgegebenen Mindestwert von 550 μV^2 ab. Somit scheint der aktuell geläufige Mindestwert keine geeignete Grundlage für die Analyse der bestehenden Behandlungsqualität zu bieten. Inwieweit der neu berechnete Cut-off Wert eine valide Aussage über die Krampfqualität der EKT-Behandlung erlaubt muss in weiteren Studien untersucht werden.

Bei der maximalen Herzfrequenz lag der Mittelwert des Gesamtkollektivs bei 105 Schlägen pro Minute. In der Gruppe der Responder wurden ähnliche Werte ($M=105,96$) gemessen wie in der Gruppe der Non-Responder ($M=104,07$). Der Zusammenhang zwischen maximaler Herzfrequenz und Outcome der Behandlung war dementsprechend nicht signifikant. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den Erkenntnissen der Studie von Abhishek et al., in der ein Zusammenhang zwischen der maximalen Herzfrequenz und dem klinischen Outcome bei der EKT-Behandlung bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen wurde [109]. Dieser Gegensatz kann möglicherweise mit der mangelhaften Ausprägung des gewünschten Mindestwertes in der vorliegenden Studie begründet werden. Der gewünschte Mindestwert beträgt bei der maximalen Herzfrequenz 120 Schläge pro Minute und wurde nur von acht Patienten im Durchschnitt über die ganze Serie erreicht, 43 Patienten blieben darunter. Da das Auslösen einer Herzfrequenz von über 120/min durch die Anregung tiefer Hirnstrukturen durch den Krampfanfall erfolgt [8], sollte untersucht werden, wie ein diese Strukturen stimulierender iktaler Zustand z.B. durch veränderte Stimulationsparameter erreicht werden kann. Ob möglicherweise eine frequenzsenkende Behandlung mit Betablockern oder eine kardiale Vorerkrankung vorlag, wurde in der vorliegenden Studie nicht erfasst. In diesem Falle wäre laut Grözinger et al. ein Mindestwert von 110 Schlägen pro Minute ausreichend [8]. Der Zusammenhang zwischen dem Erreichen des Mindestwertes und dem Outcome war nicht signifikant. Bei Erreichen des Mindestwertes von 120 Schlägen pro Minute hatten die Patienten tendenziell sogar eine verminderte Chance, von einem Non-Responder zu einem Responder zu werden ($OR=0,893$). Laut ROC-Kurve wich der Cut-off-Wert mit der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität mit 103 Schlägen pro Minute stark vom vorgegebenen Mindestwert von 120 Schlägen pro Minute ab. Diese beiden Berechnungen waren ebenfalls statistisch nicht signifikant und besitzen daher eine mangelhafte analytische Aussagekraft.

Hinsichtlich der Ausprägung der Maximum Sustained Coherence bestand im Gegensatz zur bereits erwähnten Studie von Minelli et al. [107] für die jeweiligen Gruppen der Responder und Non-Responder kein signifikanter Zusammenhang. Der Mindestwert, der

während einer effektiven EKT-Behandlung erreicht werden soll, beträgt bei der Maximum Sustained Coherence 90 %. Dieser Wert wurde nur von acht Patienten im Durchschnitt über die ganze Serie erreicht, 43 Patienten blieben darunter. Der Zusammenhang zwischen dem Überschreiten des Mindestwertes und dem Outcome der Behandlung war ebenfalls nicht signifikant. Bei Erreichen des Mindestwertes von 90 % erhöhte sich jedoch tendenziell die Chance, von einem Non-Responder zu einem Responder zu werden (OR=4,6). Anhand einer ROC-Kurve konnte der Cut-off-Wert mit der höchsten kombinierten Sensitivität und Spezifität ermittelt werden. Dieser stimmte mit 88,57 % in etwa mit dem vorgegebenen Mindestwert von 90 % überein, hatte aber mit seiner geringen Sensitivität (33,3 %) und damit niedrigeren Richtig-Positiv-Rate eine schwache Güte. Auch diese beiden Berechnungen besitzen bei fehlender Signifikanz und geringem AUC-Wert nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft.

Wie bereits bei Folkerts et al. und Perera et al. [97, 106] konnte auch in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter und dem Outcome der EKT-Behandlung nachgewiesen werden. Auffällig war, dass bei drei von fünf Parametern (Postiktaler Suppressionsindex, maximale Herzfrequenz und Maximum Sustained Coherence) der gewünschte Mindestwert im Durchschnitt über die Serie nicht erreicht wurde. Eine Möglichkeit, höhere Werte der elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter zu erreichen, wird von Bundy et al. beschrieben [110]: Dort zeigte sich, dass eine verringerte Stimulationsenergie und Narkosetiefe mit höheren Werten der Wirksamkeitsparameter korrelierte. Ein Effekt, der auch bei der Durchführung der EKT in der psychiatrischen Abteilung der LMU München erprobt werden sollte.

Die insgesamt niedrige Ausprägung der Werte der fünf Wirksamkeitsparametern spiegelte sich auch in der Auswertung ihres Summenscores wider. Betrachtet man diesen, waren 68,8 % (n=33) der Behandlungsserien als insuffizient zu werten (Summenscore 0-2), was im Widerspruch zu der Responderquote von 64,7 % steht. Dennoch konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ausprägung des Summenscores der Wirksamkeitsparametern und dem Outcome der Behandlung beobachtet werden (p=0,028), wobei der Mittelwert bei Respondern 2,42 betrug und der Mittelwert bei Non-Respondern 1,71.

Ein ähnliches Ergebnis wurde in einer bei Patienten mit Depression durchgeführten Studie von Kranaster et al. aus dem Jahre 2018 erzielt [111]. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den fünf einzelnen Wirksamkeitsparametern und

dem Outcome der EKT-Behandlung – die Ausprägung des Summscores der fünf Wirksamkeitsparameter korrelierte jedoch mit dem Behandlungserfolg. Im Detail stellt sich in der hier vorliegenden Studie dar, dass von den 15 Patienten mit suffizienter EKT-Behandlung zwölf (80 %) ein positives Outcome erzielten, von den 33 Patienten mit insuffizienter EKT-Qualität nur 19 (57,6 %). Es zeigte sich zudem, dass die Chance, von einem Non-Responder zu einem Responder zu werden, tendenziell um den Faktor von $OR=2,9$ stieg, wenn der Patient eine suffiziente statt einer insuffizienten Krampfqualität erreichte. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p=0,142$).

Anhand einer ROC-Kurve wurde für den Summscore ein Cut-off-Wert mit der summiert höchsten Sensitivität und Spezifität berechnet. Dieser lag bei 1,5 (AUC: 0,684, Sensitivität: 80,6 %, Spezifität: 47,1 %). Bei einer Einteilung nach diesem Cut-off-Wert (Summscore: 0-1=insuffiziente Qualität, Summscore: 2-5=suffiziente Qualität), konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen suffizienter/insuffizienter Krampfqualität und Outcome der Behandlungsserie beobachtet werden ($p=0,043$). Dies führt zu der Empfehlung, dass der behandelnde Arzt während der Durchführung einer EKT stets auf das Erreichen des erwünschten Mindestwertes von mindestens zwei der fünf Qualitätsparameter achten sollte und so mit einer Richtig-Positiv-Rate von 80,6 % ein positives Outcome erzielt werden könnte. Da laut den Berechnungen dieser Studie das Erreichen des Mindestwertes der Krampfdauer tendenziell den größten Einfluss auf ein positives Outcome der Behandlung zeigte, ist bei jeder EKT-Behandlung das Erreichen des Mindestwertes der Krampfdauer und mindestens eines weiteren Wirksamkeitsparameter anzustreben.

4.1.4 Einfluss der psychotropen Begleitmedikation auf die elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter und das Outcome der Behandlung

Zur Beurteilung des Einflusses der psychotropen Begleitmedikation auf das Ergebnis der EKT-Behandlung und auf die Ausprägung der elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter wurde die Studienpopulation je nach eingenommener Medikamenten-Wirkstoffklasse unterteilt und anschließend jeweils eine Gruppe mit dem Rest des Kollektivs verglichen.¹⁵ Clozapin nahm hierbei unter den atypischen Antipsychotika eine besondere Rolle ein und wurde in einer eigenen Gruppe untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass mit 24 von 49 Studienteilnehmern knapp die Hälfte der Patienten Clozapin einnahmen. Wie auch in der groß angelegten retrospektiven Studie von

¹⁵ Zwei Patienten nahmen keine psychotrope Begleitmedikation und wurden somit nicht in die Berechnung aufgenommen.

Kaster et al. [4] zeigte sich hierbei kein signifikanter Einfluss von Clozapin auf das Outcome einer EKT-Behandlung. Ein signifikanter Zusammenhang bestand jedoch zwischen der Einnahme von Clozapin und dem Erreichen des Mindestwertes des PSI ($p=0,032$): Bei der Einnahme von Clozapin stieg hier die Chance, den Mindestwert des PSI zu erreichen um den Faktor von $OR=3,8$. Auf den Summenscore der Wirksamkeitsparameter hatte die Einnahme von Clozapin jedoch keinen signifikanten Einfluss.

Die Einnahme klassischer Antipsychotika wie Haloperidol oder Pipamperon hatte ebenfalls keinen wesentlichen Effekt auf das Outcome der Behandlung. Es zeigten sich in dieser Gruppe tendenziell höhere Werte im Bereich der Krampfdauer, des ASEI und der maximalen Herzfrequenz, jedoch jeweils statistisch nicht signifikant. Es bestand auch kein Zusammenhang zwischen der Einnahme klassischer Antipsychotika und dem Summenscore der Wirksamkeitsparameter bzw. dem Erreichen einer suffizienten Krampfqualität.

Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen der Einnahme atypischer Antipsychotika (Clozapin nicht eingeschlossen) wie Quetiapin oder Olanzapin und dem Erreichen des Mindestwertes der Krampfdauer ($p=0,011$). Es zeigte sich, dass durch die Einnahme von atypischen Antipsychotika die Chance, die Mindestkrampfdauer von 25 s zu erreichen, deutlich sank ($OR=0,2$; $p=0,015$). Auch bei den anderen vier Qualitätsparameter PSI, ASEI, maximale Herzfrequenz und MSC zeigten sich jeweils in der Gruppe ohne atypische Antipsychotika höhere Durchschnittswerte als in der Gruppe mit atypischen Antipsychotika.

Folglich konnte ein signifikanter Unterschied in der Ausprägung des Summenscores der fünf Qualitätsparameter beobachtet werden ($p=0,037$): Im Vergleich zur Einnahme von klassischen Antipsychotika oder der Einnahme von Clozapin musste bei der Einnahme von anderen atypischen Antipsychotika tendenziell mit einer Verringerung des Summenscore gerechnet werden ($OR=0,47$; $p=0,061$). Ebenso zeigte sich, dass Patienten mit atypischen Antipsychotika eine nur 0,16-mal so große Chance haben, ein suffizientes Anfallsgeschehen (Summenscore 3-5) zu erleben, als Patienten mit anderer psychotroper Begleitmedikation, wobei dieses Ergebnis nicht signifikant war ($OR=0,16$ $p=0,101$).

Insgesamt lässt sich also kein positiver Einfluss einer bestimmten Medikamenten-Wirkstoffklasse auf das Outcome der Behandlung oder den Summenscore der Wirksamkeitsparameter nachweisen, eine Erkenntnis zu der auch Bundy et al. kamen [110]. Die Feststellung, dass andere atypische Antipsychotika im Vergleich zu Clozapin

den Behandlungserfolg eher einschränken, bestätigt die von Prof. Dr. Alkomiet Hasan und der neuen S3-Leitlinie für Schizophrenie für die Indikation einer EKT empfohlene Vorgehensweise [112]. Demnach erfolgt bei Patienten mit Schizophrenie zunächst ein Therapieversuch anhand zweier verschiedener Antipsychotika jeweils als Monotherapie. Stellt sich hierbei kein Behandlungserfolg ein, wird auf Clozapin umgestellt (s. Kapitel 1.1.5, Abb. 1). Erst bei hierunter andauernder Therapieresistenz ist eine EKT-Behandlung indiziert, wobei bei gleichzeitiger Clozapintherapie bessere Ergebnisse der Wirksamkeitsparameter nachgewiesen werden können als unter der Therapie mit anderen atypischen Antipsychotika.

4.2 Limitationen und Ausblick

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie gingen viele der gesichteten wissenschaftlichen Arbeiten nach der Methodik vor, nur die Werte einzelner EKT-Behandlungen für weitere Berechnungen zu verwenden. Beispielsweise verwendeten Minelli et al. zur Analyse ihrer Fragestellung lediglich die Werte der vierten und sechsten EKT-Behandlung einer Serie [107]. Diese Vorgehensweise unterliegt der Einschränkung, die Qualität einer EKT-Behandlung, welche stets als gesamte Serie gesehen werden sollte, anhand zweier einzelner Behandlungen zu untersuchen. Da das Ziel der vorliegenden Studie nicht die Bewertung einzelner EKT-Behandlungen, sondern die Beurteilung ganzer EKT-Serien war, wurde zur Berechnung der Parameter jeweils deren Durchschnitt einer ganzen Serie verwendet. Somit konnte gewährleistet werden, dass alle aufgezeichneten Werte einer Serie in die Analyse der Fragestellung miteinfließen. Dem retrospektiven Studiendesign geschuldet, kam es hierbei jedoch aufgrund fehlender Werte zu einer ungleichen Aussagekraft zwischen verschiedenen Patienten und Wirksamkeitsparametern. So konnten für die Parameter Krampfdauer und Maximale Herzfrequenz auf eine Serie von maximal zwölf EKT-Behandlungen von 86,3 % der Patienten mindestens zehn von zwölf Werten in die Berechnung des Durchschnitts einbezogen werden. Für die Parameter Average Seizure Energy Index und Maximum Sustained Coherence waren bei etwa zwei Drittel (68,6 % und 66,6 %) der Patienten mindestens zehn von zwölf Werten verfügbar. Für die Berechnung des Durchschnitts des Postiktalen Suppressionsindex standen lediglich in 13,8 % der Serien zehn oder mehr Werte zur Verfügung, bei knapp der Hälfte der Serien (47,1 %) waren es sechs Werte oder weniger.

Die Tatsache, dass bei der Krampfdauer insgesamt 93,6 % der möglichen Werte vom EKT-Gerät erfasst und aufgezeichnet wurden und beim Postiktalen Suppressionsindex

lediglich 54,9 %, zeigt, dass die Durchschnittswerte der fünf Wirksamkeitsparameter eine unterschiedlich starke Berechnungsgrundlage boten.¹⁶ Eine mögliche Ursache für das Fehlen speziell von PSI-Werten ist die bei der Aufzeichnung durch das EEG entstehende Anfälligkeit für Artefakte durch Manipulation besonders gegen Ende der Sedierung. Eine Vermeidung dieser Artefakte kann durch das korrekte Anbringen der EEG-Elektroden und der Verwendung einer ausreichenden Dosis des Muskelrelaxans erfolgen. So schreibt Folkerts et al.: „A further problem for all studies dealing with EEG data is the presence of artifacts (e.g., caused by movements, underlying ECG signal). These artifacts confound especially the postictal measures. Moreover, low adherence of EEG electrodes (various artifacts) and low succinylcholine dosage (high-frequency muscle artifacts, especially for the first ECT could confound EEG measures)“ [97]. Für eine adäquate Aufzeichnung der Wirksamkeitsparameter ist also darauf zu achten, dass vom Beginn bis zum Ende jeder Durchführung die korrekte Ableitung durch die EEG-Elektroden gewährleistet ist.

Des Weiteren zeigte sich bei der Literaturrecherche, dass ein Großteil der Studien über EKT-Behandlung bei Patienten mit Depression angefertigt wurde. Es besteht also der Bedarf zur weiteren Erforschung der EKT-Behandlung bei Patienten mit Schizophrenie. Ein Ziel dieser zukünftigen Studien sollte sein, die Bedeutung der verschiedenen Wirksamkeitsparameter und deren Mindestwerte zwischen den beiden Patientengruppen zu vergleichen.

Die Tatsache, dass während der Literatursuche viele und vor allem oft zitierte Studien zum Thema EKT bereits vor Jahrzehnten angefertigt wurden (beispielsweise Folkerts et al. 1996 und Nobler et al. 1993), zeigt den Bedarf an neuen, groß angelegten Studien unter standardisierter Form und nach aktuellen Leitlinien.

¹⁶ Anteil aller möglichen vom EKT-Gerät erfassten Werte nach Wirksamkeitsparameter: Krampfdauer 93,6 %; Max. HF 92,2 %; MSC 83,5 %; ASEI 82,8 %; PSI 54,9 %;

5 Zusammenfassung

Die Elektrokonvulsionstherapie ist ein wirksames Therapieverfahren zur Behandlung von an Schizophrenie erkrankten Menschen und wird als solches bereits seit knapp 90 Jahren praktiziert. In Deutschland besteht bzgl. ihrer Anwendungshäufigkeit und auch ihrer Akzeptanz in der Bevölkerung im weltweiten Vergleich noch Verbesserungspotential. Während sich der überwiegende Teil der EKT-Studien mit der Anwendung bei Patienten mit Depression befasst, ist die Behandlungsweise bei Patienten mit Schizophrenie noch weniger ausführlich erforscht. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse des Zusammenhangs zwischen elektrophysiologischer Wirksamkeitsparameter, Begleitmedikation und dem Outcome der EKT-Behandlung bei Patienten mit Schizophrenie. Das Ergebnis soll zu einer Verbesserung der klinischen Anwendung und möglicherweise auch dadurch zu einer höheren Akzeptanz in der Bevölkerung beitragen. In einem retrospektiven Ansatz wurden die Daten aus den Behandlungsserien von 51 Patienten, die zwischen 2010 und 2014 in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München insgesamt 715 EKT-Behandlungen erhielten, mittels uni- und bivariater Analyse untersucht. Anhand einer ROC-Analyse wurde die Möglichkeit zur Implementierung neuer Cut-Off-Werte geprüft.

Durch ein gemäß CGI-Score Item 1 bewertetes positives Outcome in 64,7 % der betrachteten Serien wird die EKT in dieser Studie allgemein als wirksames Verfahren bei Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie bestätigt. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den klinischen und demographischen Grundvariablen des Patientenkollektivs und dem Outcome der Behandlung nachgewiesen werden, wobei der Trend darauf hindeutete, dass jüngere Patienten eher von einer EKT-Behandlung profitierten als ältere. Auch wenn sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem einzelnen der fünf untersuchten elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter und dem Outcome der Behandlung zeigte, so konnte dennoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Summenscore aller fünf Parameter und dem Outcome nachgewiesen werden. Unter Berücksichtigung eines neu implementierten Cut-Off-Wertes ergibt sich die Anweisung, während der Durchführung der EKT insbesondere bei der Krampfdauer und mindestens einem weiteren Wirksamkeitsparameter auf das Erreichen der erforderlichen Mindestwerte zu achten. Dadurch könnte ein Therapieerfolg mit einer Richtig-Positiv-Rate von 80,6 % erreicht werden. Eine wichtige Stellung in der Qualitätssicherung der Therapie

nimmt hierbei die Empfehlung ein, auf eine möglichst lückenlose Aufzeichnung der elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter durch das EKT-Gerät zu achten.

Bezüglich der Einnahme antipsychotischer Begleitmedikation zeigte sich eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer suffizienten Behandlungsqualität durch die Einnahme von anderen atypischen Antipsychotika außer Clozapin. Dies bekräftigt die in den Leitlinien ausgesprochene Empfehlung zur Einnahme von Clozapin als Begleitmedikation während der EKT-Behandlung.

In der Literatur wird die Aussagekraft der elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter weiterhin kontrovers diskutiert, weswegen weitere Studien zur Entwicklung von validen Behandlungsmaßstäben notwendig sind. Eine routinierte und evidenzbasierte Anwendung könnte durch seine verbesserte Behandlungsqualität mit begleitender Aufklärung der Bevölkerung zu einem Abbau der Stigmatisierung der Elektrokonvulsionstherapie beitragen.

6 Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
a	Jahre
AAP	Atypische Antipsychotika
ASEI	Average Seizure Energy Index
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BIT	Bitemporale Elektrodenposition
CGI	Clinical Global Impression
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
EEG	Elektroenzephalogramm
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
FGF-2	Fibroblast Growth Factor 2
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GDNF	Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
Hz	Hertz
J	Joule
KAP	Klassische Antipsychotika
KEI	Konvulsions-Energie-Index
LOCF	Last Observation Carried Forward
MSC	Maximum Sustained Coherence
mA	Milliampere
mC	Millicoulomb
ms	Millisekunden
OR	Odds Ratio
Ω	Ohm
PSI	Postiktaler Suppressionsindex
rCBF	Regional Cerebral Blood Flow
ROC	Receiver Operating Characteristics
RUL	Rechts unilaterale Elektrodenposition
s	Sekunden
TRH	Thyrotropin-Releasing-Hormon
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

7 Abbildungsverzeichnis/Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Behandlungsschema der Schizophrenie bei pharmakologischer Therapieresistenz, abgeleitet aus der S3-Leitlinie für Schizophrenie 2019 [22, 70, 112].....	8
Abbildung 2: Vorbereitungsmaßnahmen vor der EKT-Behandlung laut Arbeitsanweisung Elektrokonvulsionstherapie der LMU München [90]	17
Abbildung 3: Elektrodenplatzierung bitemporal und rechts unilateral (nach d'Elia) [91]..	18
Abbildung 4: ROC-Kurve für einen Summenscore der Wirksamkeitsparameter von 1,5 ..	43
Abbildung 5: Begleitmedikation unterteilt in Clozapin, klassische Antipsychotika und atypische Antipsychotika ohne Clozapin	44

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Outcome der Behandlungsserie nach Responder und Non-Responder bis zur zwölften EKT	28
Tabelle 2: Allgemeine klinische und demographische Daten des Patientenkollektivs.....	28
Tabelle 3: Allgemeine klinische und demographische Daten im Vergleich Gesamtkollektiv, Responder und Non-Responder	29
Tabelle 4: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs	30
Tabelle 5: Prozentuale Verteilung der Diagnosen des Patientenkollektivs nach ICD-10 .	30
Tabelle 6: Prozentuale Verteilung der Anzahl der EKT-Behandlungen	31
Tabelle 7: Prozentuale Verteilung der Elektrodenpositionierung unterteilt in unilateral und bitemporal oder Umstellung.....	33
Tabelle 8: Die fünf elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter und ihr Summenscore – jeweils berechnet aus den Durchschnittswerten des Patientenkollektivs über eine Serie von maximal zwölf Behandlungen.....	34
Tabelle 9: Vergleich der fünf elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter zwischen Respondern und Non-Respondern – jeweils berechnet aus den Durchschnittswerten über eine Serie von maximal zwölf EKT-Behandlungen.....	35
Tabelle 10: Krampfdauer im EEG – Prozentuale Verteilung der Ausprägung des Mindestwertes	35
Tabelle 11: Krampfdauer im EEG – Prozentuale Verteilung der Anzahl der erfassten Werte pro Serie	36
Tabelle 12: Postiktaler Suppressionsindex – Prozentuale Verteilung der Ausprägung des Mindestwertes	37

Tabelle 13: Postiktaler Suppressionsindex – Prozentuale Verteilung der Anzahl der erfassten Werte pro Serie	37
Tabelle 14: Average Seizure Energy Index – Prozentuale Verteilung der Ausprägung des Mindestwertes	38
Tabelle 15: Average Seizure Energy Index – Prozentuale Verteilung der Anzahl der erfassten Werte pro Serie	39
Tabelle 16: Maximale Herzfrequenz – Prozentuale Verteilung der Ausprägung des Mindestwertes	39
Tabelle 17: Maximale Herzfrequenz – Prozentuale Verteilung der Anzahl der erfassten Werte pro Serie	40
Tabelle 18: Maximum Sustained Coherence – Prozentuale Verteilung der Ausprägung des Mindestwertes	40
Tabelle 19: Maximum Sustained Coherence – Prozentuale Verteilung der Anzahl der erfassten Werte pro Serie	41
Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung des Summenscores der fünf elektrophysiologischen Wirksamkeitsparameter	42
Tabelle 21: Häufigkeitsverteilung der Qualität des Krampfgeschehens nach Summscore	42
Tabelle 22: Verteilung der Begleitmedikation unterteilt in Clozapin, klassische Antipsychotika und atypische Antipsychotika ohne Clozapin innerhalb des gesamten Patientenkollektivs und aufgeteilt in die Gruppe der Responder und Non-Responder	45

8 Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, *Elektrokonvulsionstherapie; Psychiatrische Fachgesellschaften aus vier Ländern empfehlen einen rechtzeitigen und adäquaten Einsatz*. Der Nervenarzt, 2012. **83**(7): p. 919-925.
2. Folkerts, H.W., *Elektrokrampftherapie*. Der Nervenarzt, 2011. **82**(1): p. 93-103.
3. Folkerts, H.W., et al., *Bekanntmachungen: Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme*. Dtsch Arztebl, 2003. **100**(8): p. A-504-A-506.
4. Kaster, T.S., et al., *Clinical Effectiveness and Cognitive Impact of Electroconvulsive Therapy for Schizophrenia: A Large Retrospective Study*. J Clin Psychiatry, 2017. **78**(4): p. e383-e389.
5. Grözinger, M., et al., *Elektrokonvulsionstherapie ist ein etablierter therapeutischer Standard*. Der Nervenarzt, 2018. **89**(7): p. 841-842.
6. Kläsi, J., *Über die therapeutische Anwendung der „Dauernarkose“ mittels Somnifens bei Schizophrenen*. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 1922. **74**(1): p. 557-592.
7. Agarwal, P., et al., *Schizophrenia and neurosurgery: A dark past with hope of a brighter future*. J Clin Neurosci, 2016. **34**: p. 53-58.
8. Grözinger, M., et al., *Elektrokonvulsionstherapie kompakt. Für Zuweiser und Anwender*. 2013.
9. Wright, M. & A. Bruce, *An historical review of electroconvulsive therapy*. Jefferson Journal of Psychiatry, 1990. **8**(2): p. 10.
10. Endler, N.S., *The Origins of Electroconvulsive Therapy (ECT)*. Convulsive Therapy, 1988. **4**(1): p. 5-23.
11. Fink, M., *Meduna and the origins of convulsive therapy*. American Journal of Psychiatry, 1984. **141**(9): p. 1034-1041.
12. Cerletti, U., *Old and new information about electroshock*. Am J Psychiatry, 1950. **107**(2): p. 87-94.
13. Holmberg, G. & S. Thesleff, *Succinyl-choline-iodide as a muscular relaxant in electroshock therapy*. American Journal of Psychiatry, 1952. **108**(11): p. 842-846.
14. Whitwam, J.G., et al., *Clinical signs with modified electroconvulsive therapy*. Br J Psychiatry, 1963. **109**: p. 399-403.
15. Müller, U., et al., *Die Elektrokrampftherapie in psychiatrischen Kliniken der Bundesrepublik Deutschland 1995*. Der Nervenarzt, 1998. **69**(1): p. 15-26.
16. Lehnhardt, F.G., et al., *Anwendung der EKT bei pharmakoresistenter Schizophrenie*. Fortschr Neurol Psychiatr, 2012. **80**(9): p. 501-511.
17. Loh, N., et al., *Accessibility, standards and challenges of electroconvulsive therapy in Western industrialized countries: a German example*. World J Biol Psychiatry, 2013. **14**(6): p. 432-40.
18. Leiknes, K.A., et al., *Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide*. Brain Behav, 2012. **2**(3): p. 283-344.
19. Rosenbach, M.L., et al., *Use of electroconvulsive therapy in the Medicare population between 1987 and 1992*. Psychiatric Services, 1997. **48**(12): p. 1537-1542.

20. Sienaert, P., et al., *Electroconvulsive therapy in Belgium: A nationwide survey on the practice of electroconvulsive therapy*. Journal of Affective Disorders, 2006. **90**(1): p. 67-71.
21. Wilhelmy, S., et al., *Knowledge and attitudes on electroconvulsive therapy in Germany: A web based survey*. Psychiatry Research, 2018. **262**: p. 407-412.
22. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, *S3-Leitlinie Schizophrenie*. 2019.
23. Singh, A. & S. K. Kar, *How Electroconvulsive Therapy Works?: Understanding the Neurobiological Mechanisms*. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 2017. **15**(3): p. 210-221.
24. The UK ECT Review Group, *Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2003. **361**(9360): p. 799-808.
25. Soares, J.C. & J.J. Mann, *The anatomy of mood disorders - review of structural neuroimaging studies*. Biological Psychiatry, 1997. **41**(1): p. 86-106.
26. Zhuo, C., et al., *Brain structural and functional dissociated patterns in schizophrenia*. BMC Psychiatry, 2017. **17**(1): p. 45.
27. Nuninga, J.O., et al., *Volume increase in the dentate gyrus after electroconvulsive therapy in depressed patients as measured with 7T*. Molecular Psychiatry, 2020. **25**(7): p. 1559-1568.
28. Suppes, T., et al., *Is postictal electrical silence a predictor of response to electroconvulsive therapy?* Journal of Affective Disorders, 1996. **41**(1): p. 55-58.
29. Nobler, M.S., et al., *EEG manifestations during ECT: effects of electrode placement and stimulus intensity*. Biological Psychiatry, 1993. **34**(5): p. 321-330.
30. Takano, H., et al., *Changes in regional cerebral blood flow during acute electroconvulsive therapy in patients with depression: positron emission tomographic study*. Br J Psychiatry, 2007. **190**: p. 63-8.
31. Ota, M., et al., *Characteristic distributions of regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder patients: a pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) study*. J Affect Disord, 2014. **165**: p. 59-63.
32. Seok, J.H., et al., *Regional cerebral blood flow changes and performance deficit during a sustained attention task in schizophrenia: (15) O-water positron emission tomography*. Psychiatry Clin Neurosci, 2012. **66**(7): p. 564-72.
33. Glue, P., et al., *Regional neurotransmitter responses after acute and chronic electroconvulsive shock*. Psychopharmacology, 1990. **100**(1): p. 60-65.
34. Fosse, R. & J. Read, *Electroconvulsive Treatment: Hypotheses about Mechanisms of Action*. Frontiers in Psychiatry, 2013. **4**(94): p. 1-10.
35. Jacobsen, J.P.R. & A. Mørk, *The effect of escitalopram, desipramine, electroconvulsive seizures and lithium on brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the rat brain and the correlation to 5-HT and 5-HIAA levels*. Brain Research, 2004. **1024**(1): p. 183-192.
36. Esel, E., et al., *The effects of electroconvulsive therapy on GABAergic function in major depressive patients*. J ect, 2008. **24**(3): p. 224-8.
37. Pfeleiderer, B., et al., *Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients*. Psychiatry Res, 2003. **122**(3): p. 185-92.
38. Sattin, A., *The role of TRH and related peptides in the mechanism of action of ECT*. J ect, 1999. **15**(1): p. 76-92.
39. Holtzmann, J., et al., *ECT: de la neuroplasticité aux mécanismes d'action*. L'encephale, 2007. **33**(4 Pt 1): p. 572-8.

40. Vanicek, T., et al., *Acute and subsequent continuation electroconvulsive therapy elevates serum BDNF levels in patients with major depression*. Brain Stimulation, 2019. **12**(4): p. 1041-1050.
41. Brunoni, A.R., et al., *BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: a systematic review and meta-analysis*. World J Biol Psychiatry, 2014. **15**(5): p. 411-8.
42. Hu, Y., et al., *The level of serum brain-derived neurotrophic factor is associated with the therapeutic efficacy of modified electroconvulsive therapy in Chinese patients with depression*. J ect, 2010. **26**(2): p. 121-5.
43. Li, J., et al., *Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels following electroconvulsive therapy or antipsychotic treatment in patients with schizophrenia*. Eur Psychiatry, 2016. **36**: p. 23-8.
44. Kondratyev, A., et al., *The effects of repeated minimal electroconvulsive shock exposure on levels of mRNA encoding fibroblast growth factor-2 and nerve growth factor in limbic regions*. Neuroscience, 2002. **114**(2): p. 411-416.
45. Newton, S.S., et al., *Gene profile of electroconvulsive seizures: induction of neurotrophic and angiogenic factors*. J Neurosci, 2003. **23**(34): p. 10841-51.
46. Angelucci, F., et al., *Neurotrophic factors and CNS disorders: findings in rodent models of depression and schizophrenia*. Prog Brain Res, 2004. **146**: p. 151-65.
47. Zhang, X., et al., *Electroconvulsive therapy increases glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) serum levels in patients with drug-resistant depression*. Psychiatry Res, 2009. **170**(2-3): p. 273-5.
48. American Psychiatric Association, *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging: A Task Force Report of the American Psychiatric Association, 2nd ed.* 2001.
49. Haghighi, M., et al., *The Incidence and Predictors of Headache and Myalgia in Patients After Electroconvulsive Therapy (ECT)*. Anesth Pain Med, 2016. **6**(3): e33724.
50. Sackeim, H.A., et al., *Subjective Side Effects Acutely Following ECT: Associations with Treatment Modality and Clinical Response*. Convuls Ther, 1987. **3**(2): p. 100-110.
51. Gomez, J., *Subjective side-effects of ECT*. Br J Psychiatry, 1975. **127**: p. 609-11.
52. Datto, C.J., *Side effects of electroconvulsive therapy*. Depression and Anxiety, 2000. **12**(3): p. 130-134.
53. Zielinski, R.J., et al., *Cardiovascular complications of ECT in depressed patients with cardiac disease*. Am J Psychiatry, 1993. **150**(6): p. 904-9.
54. Rice, E.H., et al., *Cardiovascular morbidity in high-risk patients during ECT*. Am J Psychiatry, 1994. **151**(11): p. 1637-41.
55. Petrides, G. & M. Fink, *Atrial fibrillation, anticoagulation, and electroconvulsive therapy*. Convuls Ther, 1996. **12**(2): p. 91-8.
56. Rosenow, F. & J. Weber, *S2k-Leitlinie: Status Epilepticus im Erwachsenenalter*. Der Nervenarzt, 2021: p. 1-21.
57. Angst, J., et al., *ECT-Induced and Drug-Induced Hypomania*. Convulsive Therapy, 1992. **8**(3): p. 179-185.
58. Payne, N.A. & J. Prudic, *Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT*. J Psychiatr Pract, 2009. **15**(5): p. 346-68.
59. Sackeim, H.A., *Memory and ECT: From Polarization to Reconciliation*. J ECT, 2000. **16**(2): p. 87-96.
60. Donahue, A.B., *Electroconvulsive therapy and memory loss: a personal journey*. J ect, 2000. **16**(2): p. 133-43.

61. Sackeim, H.A., et al., *Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy*. Brain Stimul, 2008. **1**(2): p. 71-83.
62. Sackeim, H.A., et al., *The Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy in Community Settings*. Neuropsychopharmacology, 2006. **32**: p. 244.
63. Ghaziuddin, N., et al., *Cognitive Side Effects of Electroconvulsive Therapy in Adolescents*. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology, 2000. **10**(4): p. 269-276.
64. Cohen, D., et al., *Absence of Cognitive Impairment at Long-Term Follow-Up in Adolescents Treated With ECT for Severe Mood Disorder*. American Journal of Psychiatry, 2000. **157**(3): p. 460-462.
65. Ng, C., et al., *Efficacy and Cognitive Effects of Right Unilateral Electroconvulsive Therapy*. J ECT, 2000. **16**(4): p. 370-379.
66. Zachrisson, O.C.G., et al., *No evident neuronal damage after electroconvulsive therapy*. Psychiatry Research, 2000. **96**(2): p. 157-165.
67. Devanand, D.P., et al., *Does ECT alter brain structure?* Am J Psychiatry, 1994. **151**(7): p. 957-70.
68. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, *Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme*. 2003.
69. Conca, A., et al., *Die Elektrokrampftherapie: Theorie und Praxis*. 2008.
70. Gaebel, W., et al., *Leitliniengerechte Schizophrenietherapie – Die neue S3 Leitlinie*. 2019.
71. Torring, N., et al., *The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis*. Acta Psychiatr Scand, 2017. **135**(5): p. 388-397.
72. Dolenc, T.J., et al., *Electroconvulsive therapy in patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators*. Pacing Clin Electrophysiol, 2004. **27**(9): p. 1257-63.
73. Kok, R.M. and C.F. Reynolds, *Management of Depression in Older Adults: A Review*. Jama, 2017. **317**(20): p. 2114-2122.
74. Saatcioglu, O. & N.B. Tomruk, *The use of electroconvulsive therapy in pregnancy: a review*. Isr J Psychiatry Relat Sci, 2011. **48**(1): p. 6-11.
75. Tharyan, P. & C.E. Adams, *Electroconvulsive therapy for schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2).
76. Ahmed, S., et al., *Combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics (both clozapine and non-clozapine) in treatment resistant schizophrenia: A comparative meta-analysis*. Heliyon, 2017. **3**(11): e00429.
77. Zervas, I.M., et al., *Using ECT in schizophrenia: A review from a clinical perspective*. The World Journal of Biological Psychiatry, 2012. **13**(2): p. 96-105.
78. Petrides, G., et al., *Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study*. Am J Psychiatry, 2015. **172**(1): p. 52-8.
79. Kim, H.S., et al., *Effectiveness of Electroconvulsive Therapy Augmentation on Clozapine-Resistant Schizophrenia*. Psychiatry Investig, 2017. **14**(1): p. 58-62.
80. Grover, S., et al., *Combined use of clozapine and ECT: a review*. Acta Neuropsychiatr, 2015. **27**(3): p. 131-42.
81. Lin, H.T., et al., *Impacts of Electroconvulsive Therapy on 1-Year Outcomes in Patients With Schizophrenia: A Controlled, Population-Based Mirror-Image Study*. Schizophr Bull, 2018. **44**(4): p. 798-806.
82. Chanpattana, W., et al., *Short-term effect of combined ECT and neuroleptic therapy in treatment-resistant schizophrenia*. J ect, 1999. **15**(2): p. 129-39.

83. Davarinejad, O., et al., *A Pilot Study on Daily Intensive ECT over 8 Days Improved Positive and Negative Symptoms and General Psychopathology of Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia up to 4 Weeks after Treatment*. Neuropsychobiology, 2019. **77**(2): p. 83-91.
84. Pawelczyk, T., et al., *Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms*. Psychiatry Res, 2014. **220**(1-2): p. 175-80.
85. Cusa, B.V., et al., *The Effects of Electroconvulsive Therapy Augmentation of Antipsychotic Treatment on Cognitive Functions in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia*. J ect, 2018. **34**(1): p. 31-34.
86. Kumar, C.N., et al., *Resolution of Cognitive Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy in Persons with Schizophrenia: A Prospective Study*. Indian J Psychol Med, 2017. **39**(4): p. 488-494.
87. Li, Q., et al., *Electroconvulsive Therapy in Schizophrenia in China: A National Survey*. J ect, 2017. **33**(2): p. 138-142.
88. Gazdag, G., et al., *Use of Electroconvulsive Therapy in Central-Eastern European Countries: an Overview*. Psychiatr Danub, 2017. **29**(2): p. 136-140.
89. Sanghani, S.N., et al., *Electroconvulsive therapy (ECT) in schizophrenia: a review of recent literature*. Curr Opin Psychiatry, 2018. **31**(3): p. 213-222.
90. Baghai, T. & H.J. Möller, *Klinikleitfaden der LMU München – Arbeitsanweisung AW – Psych. 04 Elektrokonvulsionstherapie*. 2004. p. 1-4.
91. Baghai, T., et al., *Elektrokonvulsionstherapie – Klinische und wissenschaftliche Aspekte*. 2004.
92. Baghai, T., *Technische Kurzanleitung zur Elektrokonvulsionstherapie*. Klinikleitfaden der LMU München.
93. Somatics, LLC, *User Manual Thymatron® System IV*. 2019. http://thymatron.com/downloads/System_IV_Instruction_Manual_Rev21.pdf
94. Fochtmann, L.J., *Genetic Approaches to the Neurobiology of Electroconvulsive Therapy*. Journal of ECT, 1998. **14**(3): p. 206-219.
95. Petrides, G. & M. Fink, *The "Half-Age" Stimulation Strategy for ECT Dosing*. Convuls Ther, 1996. **12**(3): p. 138-146.
96. Kranaster, L., et al., *Rethinking Restimulation: A Case Report*. J ECT, 2012. **28**(4): p. 248-249.
97. Folkerts, H., *The ictal electroencephalogram as a marker for the efficacy of electroconvulsive therapy*. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 1996. **246**(3): p. 155-164.
98. Kranaster, L., et al., *Bispectral index monitoring and seizure quality optimization in electroconvulsive therapy*. Pharmacopsychiatry, 2013. **2**(04): p. 147-150.
99. Baethge, C. & T. Bschor, *Wrist fracture in a patient undergoing electroconvulsive treatment monitored using the "cuff" method*. European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience, 2003. **253**(3): p. 160-162.
100. Schreier, E., *Die Wirkung der EKT bei pharmakoresistenten affektiven und schizophreniformen Störungen*, in *Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie im Zentrum Psychosoziale Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen*. 2013, Georg-August-Universität Göttingen: Göttingen. <http://hdl.handle.net/11858/00-1735-0000-0001-bbde-2>
101. Rasmussen, K.G., et al., *Electrode Placement and Ictal EEG Indices in Electroconvulsive Therapy*. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 2007. **19**(4): p. 453-457.
102. Guy, W., et al., *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol,

- Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. 1976.
103. Leucht, S., et al., *Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors*. American Journal of Psychiatry, 2017. **174**(10): p. 927-942.
 104. Petrides, G., et al., *Electroconvulsive Therapy Augmentation in Clozapine-Resistant Schizophrenia: A Prospective, Randomized Study*. American Journal of Psychiatry, 2015. **172**(1): p. 52-58.
 105. Kellner, C.H., et al., *Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial*. Br J Psychiatry, 2010. **196**(3): p. 226-34.
 106. Perera, T.D., et al., *Seizure Expression During Electroconvulsive Therapy: Relationships with Clinical Outcome and Cognitive Side Effects*. Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(4): p. 813-825.
 107. Minelli, A., et al., *Seizure Adequacy Markers and the Prediction of Electroconvulsive Therapy Response*. J ect, 2016. **32**(2): p. 88-92.
 108. Stewart, J.T., *Management of poor postictal suppression during electroconvulsive therapy with propofol anesthesia: a report of two cases*. Journal of Anesthesia, 2012. **26**(6): p. 925-927.
 109. Abhishekh, H.A., et al., *Ictal EEG fractal dimension in ECT predicts outcome at 2 weeks in schizophrenia*. Psychiatry Res, 2013. **209**(2): p. 155-9.
 110. Bundy, B.D., et al., *Influence of anesthetic drugs and concurrent psychiatric medication on seizure adequacy during electroconvulsive therapy*. The Journal of clinical psychiatry, 2009. **71**(6): p. 775-777.
 111. Kranaster, L., et al., *A novel Seizure Quality Index based on ictal parameters for optimizing clinical decision making in electroconvulsive therapy. Part 1: development*. European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience, 2018. **268**(8): p. 819-830.
 112. Hasan, A., *Leitliniengerechte Schizophrenietherapie*. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie LMU München. Fortbildungsveranstaltung Universitätsklinikum Jena. 20.02.2019. p. 1-61.
 113. LMU – Klinikum der Universität München: Allgemeine Vertragsbedingungen. 2017. https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Haunerschen-Kinderspital/download/inhalt/fuer_eltern/AVB.pdf
 114. Bundesamt für Justiz – Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl I S. 2477) § 135a Verpflichtung der Leistungserbringer zur Qualitätssicherung. https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_135a.html

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation begleitet und unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Diese Arbeit wurde in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München durchgeführt. Zuerst gilt mein Dank deshalb Prof. Dr. med. Peter Falkai, dem Direktor der Klinik.

Meinem Doktorvater PD Dr. med. Cornelius Schüle danke ich für die Idee zur Durchführung dieser Studie sowie für die Betreuung während der gesamten Durchführung. Dr. med. Cornelius Döhmen möchte ich für die Beratung zur Durchführung des statistischen Teils der Arbeit danken.

Mein Dank gilt ebenso den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Archivs der psychiatrischen Abteilung der LMU München für die hilfsbereite Zusammenarbeit im Zuge der Datensammlung.

Ich bedanke mich außerdem herzlich bei meiner Mitdotorandin Johanna Mailänder für die hervorragende Zusammenarbeit und die freundschaftliche Unterstützung.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Der Zusammenhang zwischen elektrophysiologischen Wirksamkeitsparametern, Begleitmedikation und Behandlungsergebnissen der Elektrokonvulsionstherapie bei Patienten mit Schizophrenie“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 24.10.2023

Molz Roman

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand