

Aus dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg)

# Einfluss des Alters auf die Stimulationsdosisentwicklung im Verlauf einer akuten EKT-Serie

- Der antikonvulsive Effekt der EKT im Alter -

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Jana Annette Plemper

aus  
Meschede  
2024

Aus dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. Andreas Meyer-Lindenberg)

# Einfluss des Alters auf die Stimulationsdosisentwicklung im Verlauf einer akuten EKT-Serie

- Der antikonvulsive Effekt der EKT im Alter -

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Humanmedizin  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Jana Annette Plemper

aus  
Meschede  
2024

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerdts  
Betreuer: Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Alexander Sartorius

Für Papa, der stolz ist und  
Mama, die stolz wäre.

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| Inhaltsverzeichnis                                                     | 1  |
| Tabellenverzeichnis                                                    | 3  |
| Abbildungsverzeichnis                                                  | 4  |
| Abkürzungsverzeichnis                                                  | 5  |
| 1. Einleitung                                                          | 7  |
| 1.1 Elektrokonvulsionstherapie (EKT)                                   | 7  |
| 1.1.1 Indikationen und Effektivität                                    | 7  |
| 1.1.2 Komplikationen und unerwünschte Wirkungen                        | 9  |
| 1.1.3 Durchführung                                                     | 8  |
| 1.2 Krampfschwelle und Stimulationsdosis                               | 10 |
| 1.2.1 Einflussfaktoren auf die Krampfschwelle                          | 11 |
| 1.2.2 Der antikonvulsive Effekt der EKT                                | 12 |
| 1.2.3 Methoden zur Bestimmung von Krampfschwelle und Stimulationsdosis | 13 |
| 1.3 Hypothesen zum Wirkmechanismus der EKT                             | 15 |
| 1.3.1 Neurotransmitter und Hormone                                     | 15 |
| 1.3.2 Neurotrophe Faktoren und Neuroplastizität                        | 17 |
| 2. Zielsetzung                                                         | 18 |
| 3. Material & Methoden                                                 | 19 |
| 3.1. Studiendesign und Stichprobe                                      | 19 |
| 3.2. Durchführung der Elektrokonvulsionstherapie                       | 20 |
| 3.2.1 Bestimmung von Krampfschwelle und Stimulationsdosis              | 21 |
| 3.3 Datenerhebung                                                      | 23 |
| 3.4 Primärer Endpunkt: Stimulationsdosisentwicklung                    | 23 |
| 3.5 Sekundärer Endpunkt: Therapieansprechen                            | 23 |
| 3.6 Statistische Methoden                                              | 24 |
| 4. Ergebnisse                                                          | 26 |
| 4.1 Deskriptive Daten                                                  | 26 |
| 4.2 Grundlagenüberprüfung                                              | 27 |
| 4.3 Haupthypothese                                                     | 29 |
| 4.3.1 Sensitivitätsanalysen                                            | 30 |
| 4.4 Nebenhypothese                                                     | 32 |
| 4.4.1 Modifizierte Nebenhypothese                                      | 32 |
| 4.5 Zusammenfassung der Hauptergebnisse                                | 33 |
| 5. Diskussion                                                          | 34 |
| 5.1 Relevanz der Studie                                                | 34 |
| 5.2 Diskussion der Ergebnisse                                          | 36 |

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.2.1 Einfluss von Alter, Geschlecht und Elektrodenposition auf die Stimulationsdosis                              | 36 |
| 5.2.2 Einfluss des Alters auf Stimulationsdosissteigerung und<br>Krampfschwellenentwicklung                        | 38 |
| 5.2.3 Einfluss von Alter, Stimulationsdosissteigerung und Krampfschwellenentwicklung<br>auf das Therapieansprechen | 41 |
| 5.3 Diskussion der Methodik                                                                                        | 42 |
| 5.4 Klinische Bedeutung und Ausblick                                                                               | 43 |
| 6. Zusammenfassung                                                                                                 | 43 |
| Literaturverzeichnis                                                                                               | 45 |
| Eigenanteil an Datenerhebung und -Auswertung und eigene Veröffentlichungen                                         | 54 |
| Danksagung                                                                                                         | 55 |
| Eidesstattliche Versicherung                                                                                       | 56 |

# Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Kriterien eines adäquaten epileptischen Anfalls zur Bestimmung der Krampfschwelle

Tab. 2: Methodenübersicht zur Krampfschwellenbestimmung

Tab. 3: Kriterien eines adäquaten epileptischen Anfalls

Tab. 4: Beispiele für die Krampfschwellenbestimmung mittels linearer Interpolation

Tab. 5: Stimulationsdosis nach Bestimmung der Krampfschwelle (suprathreshold stimulation)

Tab. 6: Dokumentierte Werte einer EKT-Sitzung

Tab. 7: Einteilung des Clinical Global Impression Improvement-Scale (CGI-I)

Tab. 8: Bewertung des CGI-I bei Sonderfällen

Tab. 9: Deskriptive Daten zur Stichprobe

Tab. 10: Stimulationsdosisentwicklung innerhalb der ersten 10 EKT-Sitzungen

Tab. 11: Abhängigkeit der Stimulationsdosis von Alter, EKT-Sitzungszahl, Geschlecht und Elektrodenplatzierung; Verallgemeinernde Kleinstquadrat-Schätzung (generalized least square regression, GLS)

Tab. 12: Zusammenhang zwischen Stimulationsdosis und Alter; Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA)

Tab. 13: Abhängigkeit der Stimulationsdosis von Alter, EKT-Sitzungszahl, Geschlecht, Elektrodenplatzierung und Interaktion zwischen Alter und EKT-Sitzungszahl; Verallgemeinernde Kleinstquadrat-Schätzung (generalized least square regression analysis, GLS)

Tab. 14: Abhängigkeit der relativen Stimulationsdosis von Alter, EKT-Sitzungszahl, Geschlecht, Elektrodenplatzierung und Interaktion zwischen Alter und EKT-Sitzungszahl; Verallgemeinernde Kleinstquadrat-Schätzung (generalized least square regression, GLS)

Tab. 15: Abhängigkeit der Stimulationsdosis (ab der 2. EKT-Sitzung) von Alter, EKT-Sitzungszahl, Geschlecht und Interaktion zwischen Alter und EKT-Sitzungszahl; Verallgemeinernde Kleinstquadrat-Schätzung (generalized least square regression, GLS)

Tab. 16: Zusammenhang zwischen CGI-I, Alter, Stimulationsdosisentwicklung, Elektrodenposition und Geschlecht; Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA)

Tab. 17: Zusammenhang zwischen den benötigten EKT-Sitzungen bis zum Erreichen eines Therapieansprechens, Alter, Stimulationsdosisentwicklung, Elektrodenposition und

Geschlecht bei Patient\*innen mit klinischem Ansprechen ( $\text{CGI-I} \leq 3$ ); Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA)

## Abbildungsverzeichnis

Grafik 1: Stichprobenselektion Haupthypothese „Einfluss des Alters auf Anpassungen der Stimulationsdosis“

Grafik 2: Stichprobenselektion Nebenhypothese „Einfluss der erforderlichen Dosisanpassungen auf das Therapieansprechen bei affektiven Erkrankungen“

Grafik 3: Verteilung der mittleren Stimulationsdosis über das Alter, Streudiagramm

Grafik 4: Verteilung der Stimulationsdosiserhöhung ( $\Delta 1_7$ ) über die Altersgruppen, Streudiagramm

Grafik 5: Interaktion zwischen Alter, EKT-Sitzungszahl (0 – 14) und Stimulationsdosis, Kastendiagramm

## Abkürzungsverzeichnis

|            |                                                                                                  |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANOVA      | analysis of variance, Varianzanalyse                                                             |
| BDNF       | brain-derived neurotrophic factor                                                                |
| BL         | bilaterale Stimulation                                                                           |
| bzw.       | beziehungsweise                                                                                  |
| CGI-I      | Clinical Global Impression – Improvement scale                                                   |
| CI         | Konfidenzintervall                                                                               |
| ca.        | circa                                                                                            |
| DGPPN      | Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. |
| EEG        | Elektroencephalogramm                                                                            |
| EKG        | Elektrokardiogramm                                                                               |
| EKT        | Elektrokonvulsionstherapie                                                                       |
| EMG        | Elektromyogramm                                                                                  |
| et al.     | et alia, und andere                                                                              |
| FC         | funktionale Konnektivität                                                                        |
| fMRT       | funktionelle Magnetresonanztomographie                                                           |
| GABA       | Gamma-Aminobuttersäure                                                                           |
| GLS        | generalized least-square regression analysis, logistische Regressionsanalyse                     |
| HPA-Achse  | Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse                                                  |
| i.d.R.     | in der Regel                                                                                     |
| MDD        | major depression disorder                                                                        |
| mA         | milliampere                                                                                      |
| mC         | millicoulomb                                                                                     |
| ms         | millisekunden                                                                                    |
| NPY        | Neuropeptid Y                                                                                    |
| P          | P-Wert, Signifikanzwert                                                                          |
| PSI        | postiktaler Suppressionsindex                                                                    |
| R(root)MSE | root mean-square error, mittleres Abweichungsquadrat                                             |
| RUL        | rechts-unilaterale Stimulation                                                                   |
| s.         | siehe                                                                                            |

|      |                                          |
|------|------------------------------------------|
| Sd   | Stimulationsdosis (= Ladungsmenge)       |
| SD   | Standarddeviation                        |
| SE   | Standard Error, Standardfehler           |
| ST   | Seizure threshold, Krampfschwelle        |
| Tab. | Tabelle                                  |
| u.a. | unter anderem / und andere               |
| ugs. | umgangssprachlich                        |
| z    | Z-Wert, Standardwert                     |
| ZI   | Zentralinstitut für Seelische Gesundheit |

# 1. Einleitung

## 1.1 Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ist eine seit den 1930er Jahren angewandte und mit den Jahren zunehmend etablierte Therapie verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen. Die zu Beginn noch ohne Narkose oder Muskelrelaxation und unter Fixierung durchgeführten medikamentös hervorgerufenen Krampfanfälle waren in der Bevölkerung trotz guter Wirksamkeit lange verrufen (Fink 1984). Auch die Abkehr von der medikamentösen Anfallsinduktion mit Kampfer bzw. Cardiazol, hin zu der nebenwirkungsärmeren *Elektrokonvulsionstherapie* durch Stromapplikation konnte am negativen Image nur wenig ändern (Passione 2004). Erst mit der Etablierung einer Durchführung der EKT unter Kurznarkose und Muskelrelaxation in den 1960er Jahren und Einführung der besser verträglichen rechts-unilateralen Stimulation mit Kurzpulsstimulationsgeräten stieg die Akzeptanz (Goleman 1990; Baghai u. a. 2005).

Während es gute Erkenntnisse zu dem Einfluss des Alters auf die initial benötigte Stimulationsdosis zur Auslösung eines therapeutisch wirksamen epileptischen Anfalls gibt, liegen nur wenige Daten zu den Faktoren vor, die Stimulationsdosisschwankungen im Laufe einer EKT-Serie bedingen. Hier setzt die vorliegende Disseration an: Durch eine retrospektive Kohortenstudie soll geprüft werden, ob sich die Stimulationsdosis im Laufe einer EKT-Serie abhängig vom Alter verändert.

### 1.1.1 Indikationen und Effektivität

Heute ist die hohe Effektivität der Elektrokonvulsionstherapie nahezu unbestritten. Bei schweren Depressionen zeigt die EKT Remissionsraten von 70-90 % (95 % bei zusätzlich wahnhafter Symptomatik) und ist in diversen Metaanalysen als mindestens gleichwertig zu etablierten psychopharmakologischen Therapien zu betrachten (The UK ECT Review Group 2003a; Kennedy et al. 2001; Pagnin u. a. 2004; Petrides u. a. 2001; Sartorius 2009). Da die EKT im Vergleich zur Pharmakotherapie, bei der 4 - 6 Wochen bis zu einer Remission verstreichen, bereits nach durchschnittlich 3 Wochen (8 - 9 Sitzungen) ihre volle Wirkung entfaltet, wird sie vor allem bei akuten psychiatrischen Krankheitsbildern als First-Line-Therapie eingesetzt (Baghai u. a. 2005). Dies spiegelt sich auch in verschiedenen Leitlinien wider, welche die EKT insbesondere als First-Line- bzw. Notfalltherapie bei schweren Depressionen mit psychotischen Symptomen (auch im Rahmen schizoaffektiver Störungen), akuter Suizidalität, (perniziöser) Katatonie oder dem malignen neuroleptischen Syndrom empfehlen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde

(DGPPN) u. a. 2022). Weitaus geläufiger ist jedoch der Einsatz der EKT nach dem Versagen der psychopharmakologischen Therapie. In Deutschland ist die therapieresistente schwere Depression die führende EKT-Indikation. Die EKT ist jedoch (insbesondere in Kombination mit Antipsychotika) auch wirksam bei akuter Exazerbation einer Schizophrenie und psychotischen Krankheitsbildern (Baghai u. a. 2005; Sartorius 2009; Grover u. a. 2019). Die EKT scheint eine bessere Wirksamkeit mit fortschreitendem Alter aufzuweisen (Kranaster u. a. 2018; Wesson u. a. 1997).

### 1.1.2 Durchführung

Die Elektrokonvulsionstherapie erfolgt als eine Serie von ca. 6 - 12 Einzelbehandlungen. Diese werden zu Beginn mit einer Frequenz von drei Einzelsitzungen pro Woche durchgeführt und im Verlauf weiter reduziert (Baghai u. a. 2005). Zur Senkung der vergleichsweise hohen Rezidivrate von 80% in den ersten sechs Monaten wird die EKT mit einer sich nahtlos anschließenden bzw. überlappenden pharmakologischen Therapie oder einer Erhaltungs-EKT verbunden (Kellner u. a. 2006; H. A. Sackeim u. a. 2001).

Nach aktuellen Standards wird eine EKT nach 6-stündiger Flüssigkeits-, Nahrungs- und Nikotinkarenz unter Anwesenheit eines Facharztes bzw. einer Fachärztin für Psychiatrie und für Anästhesie unter Kurzzeinnarkose und Muskelrelaxation durchgeführt. Nach einer Präoxygenierung mit 100 %igem Sauerstoff zur Vermeidung hypoxischer Schäden, erfolgt die Narkoseeinleitung mit einem intravenösen Hypnotikum. Da die Narkose vor allem eine Abschirmung während der Muskelrelaxation zum Ziel hat und die Narkosetiefe durch die antikonvulsive Wirkung der meisten Narkotika mit einer reduzierten Effektivität der Behandlung korreliert, gilt die Prämisse „so tief wie nötig, so flach wie möglich“ (Sartorius u. a. 2006; Bd u. a. 2010). Die anschließende Muskelrelaxation erfolgt aufgrund seiner geringen Halbwertszeit in aller Regel mit Succinylcholin i.v.. Zur Überwachung des motorischen Anfalls wird das Muskelrelaxans häufig erst nach Anlegen eines Blutstaus an einem Arm (z.B. durch ein Tourniquet oder eine Blutdruckmanschette) injiziert, sodass sich bei Auslösung eines generalisierten epileptischen Anfalls motorische Entäußerungen an dem nicht-muskelrelaxierten Arm zeigen.

Der durch Anlegen einer elektrischen Ladung induzierte generalisierte epileptische Anfall ist in aller Regel nach 30 - 90 Sekunden selbstlimitierend. Die Stimulation erfolgt heutzutage meist rechts-unilateral an der Schläfe (RUL). Eine bilaterale Stimulation (BIL) gilt als effektiver, jedoch auch nebenwirkungsträchtiger und wird deshalb vor allem noch bei therapierefraktären Fällen oder in Akutsituationen eingesetzt. Historisch erfolgte die Anfallsinduktion mittels Sinuswellenstimulation. Heutzutage werden bidirektionale Kurzpulsgeneratoren (Impulsbreite

0,5 - 2 ms) verwendet. Diese bieten den Vorteil einer niedrigeren Ladungsabgabe und einer Reduktion der kognitiv-mnestischen Nebenwirkungen. Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass eine weitere Reduktion der Impulsbreite auf Ultrakurzwellen (0,25 – 0,5 ms) die Nebenwirkungsrate weiter optimieren könnte, wobei die Effektstärke deutlich sinkt (Loo u. a. 2008; Brunner und Grözinger 2018). Die Stromstärke liegt standardmäßig bei 900 mA. Aus historischen Gründen wird die applizierte Ladungsmenge (Stromstärke x Zeit) in Prozent angegeben, wobei in 5 % Schritten dosiert werden kann und 100 % 504 mC entsprechen. Im Zusammenhang mit einer EKT wird die abgegebene Ladungsmenge meist als „Stimulationsdosis“ bezeichnet, sodass dieser Terminus in dieser Arbeit bevorzugt wird. Die zur Auslösung eines adäquaten Anfalls benötigte Ladungsmenge bzw. Stimulationsdosis ist individuell, orientiert sich an der zuvor ermittelten Krampfschwelle und ist abhängig von verschiedenen Parametern (s. Kapitel 1.2.1).

Die Überwachung des epileptischen Anfalls erfolgt, neben einem Basis-Monitoring (EKG, Herzfrequenz, Pulsoxymeter), mittels fronto-mastoidalem EEG und EMG-Ableitung am nicht-muskelrelaxierten Arm. Typischerweise ist bei dem Patienten nach Auslösung des Anfalls zunächst eine vagale (bradykarde) Phase zu beobachten, gefolgt von einem Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg. Nach einer Überwachung der Vitalparameter im Aufwachraum bzw. auf Station sind die Patient\*innen nach ca. 2 Stunden wieder in der Lage am Stationsalltag teilzunehmen.

### 1.1.3 Komplikationen und unerwünschte Wirkungen

Das Komplikationsrisiko einer EKT ist vergleichbar mit kleineren operativen Eingriffen (Mortalitätsrate 1:50.000 bis 1:25.000) (Shiwach, Reid, und Carmody 2001; R. Abrams 1997). Neben den kardiovaskulären Komplikationen einer Narkose kann ein iktaler Status auftreten. Zur sicheren Detektion des Anfallsendes ist ein EEG-Monitoring unerlässlich (Aftab u. a. 2018). Bei Behandlung einer bipolaren Störung wird teilweise, ähnlich wie bei einer medikamentösen antidepressiven Therapie möglich, ein Umschlag in einen (hypo-) manischen Affekt beobachtet (Angst u. a. 1992; Devanand u. a. 1988). Durch eine vorherige Stimmungsstabilisation mit Lithium, Valproat oder Carbamazepin kann dieses Risiko verringert werden (Zarate, Tohen, und Baraibar 1997). Hier sollte jedoch eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen, da Lithium zu einer verlängerten Wirkung von Muskelrelaxantien an der motorischen Endplatte und der Notwendigkeit einer längeren Nachbeatmung führen kann (Hill, Wong, und Hodges 1977). Bis zu 45 % der Patient\*innen berichten von postiktalen Kopfschmerzen. Trotz zunehmend optimierter Stimulationsbedingungen (insb. Narkose und rechts-unilaterale Kurzpulsstimulation) treten bei 30 % der Patient\*innen vorübergehende

kognitive Störungen in verschiedenen Ausprägungen und Formen auf (Delir, retro-/anterograde Amnesie, subjektive Gedächtnisstörungen, Konzentrations-/Aufmerksamkeitsstörungen) (J. A. van Waarde und Stek 2001; Lisanby u. a. 2000; Brodaty u. a. 2001; Devanand u. a. 1995). Diese kognitiven Störungen sind, bis auf wenige Ausnahmen innerhalb des älteren Patientenkollektivs (Pettinati und Bonner 1984; Hausner u. a. 2011), innerhalb weniger Wochen reversibel (Ng u. a. 2000).

## 1.2 Krampfschwelle und Stimulationsdosis

Die Krampfschwelle (seizure threshold, ST) ist ein theoretisches Konstrukt, das die benötigte Erregung des Gehirns zur Auslösung eines epileptischen Anfalls bezeichnen soll. Die Krampfschwelle ist individuell unterschiedlich und kann u.a. durch Elektrolytverschiebungen, Medikamente oder hirnnorganische Veränderungen erhöht oder gesenkt werden, sodass eine variable Empfänglichkeit für anfallstriggernde Reize besteht.

Übertragen auf die Elektrokonvulsionstherapie ist die Krampfschwelle gleichbedeutend mit der niedrigsten Ladungsmenge (= Stimulationsdosis), bei der ein Grand-mal-Anfall gerade noch ausgelöst werden kann. Ein „adäquater Anfall“ wird über verschiedene ictale Charakteristika definiert, die über die letzten Jahrzehnte wiederholt mit einem positiven Therapieansprechen assoziiert werden konnten. Hierzu gehören u.a. die Dauer des Anfalls, die Konkordanz zwischen motorischen Entäußerungen und ictaler EEG-Aktivität sowie weitere spezifische EEG-Kriterien wie interhemisphärische Kohärenz, Amplitude und postiktale Suppression (s. Tab. 1) (Azuma u. a. 2007; Folkerts 1996; Mayur 2006; Alessandra Minelli u. a. 2016; Sartorius 2009).

| Tab. 1: Kriterien eines adäquaten epileptischen Anfalls zur Bestimmung der Krampfschwelle (Sartorius 2009; Zottmann 2016) |                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Iktale Potenziale im EEG                                                                                                  | > 20 - 30 Sekunden                                                          |
| Motorische Entäußerungen                                                                                                  | > 15 - 20 Sekunden                                                          |
| Konkordanz<br>$\left( \frac{\text{motorische Entäußerungen}}{\text{iktale Potenziale im EEG}} \right)$                    | > 0,9                                                                       |
| Postiktaler-Suppressions-Index (PSI)                                                                                      | > 80 %                                                                      |
| Spezifische EEG-Kriterien                                                                                                 | Interhemisphärische Kohärenz, Amplitude<br>i.d. ictalen Phase, time to peak |

Verkomplizierend beeinflussen auch dynamische Faktoren die Krampfqualität und somit das Outcome (Brunner und Grözingen 2018). Hierzu gehören das Ausmaß der Hyperventilation (Haeck u. a. 2011), die Elektrodenposition (Nobler u. a. 1993) und Narkotika (Hoyer u. a. 2014;

Kranaster u. a. 2011). Diese Parameter sollten deshalb über den Laufe einer EKT-Serie möglichst ähnlich beibehalten werden. Dies gilt insbesondere, wenn eine nachlassende Krampfqualität als Indikator für eine notwendige Stimulationsdosiserhöhung genutzt wird.

### 1.2.1 Einflussfaktoren auf die Krampfschwelle

Die naive Krampfschwelle liegt bei den meisten Individuen  $< 150\text{mC}$ . Sie kann interindividuell jedoch stark schwanken und vereinzelt Werte von bis zu  $1100\text{mC}$  erreichen (Poulet, Auriacombe, und Tignol 2003; Bredski 2012). Auch die individuelle Krampfschwelle ist keine statische Einheit. Sie unterliegt verschiedensten internen und externen Einflussfaktoren, die sich rasch ändern können und hierdurch eine standardisierte Vorhersage erschweren.

Der größte Einflussfaktor auf die Krampfschwelle ist das Alter, welches für 12 – 26% der Varianz verantwortlich ist (Poulet, Auriacombe, und Tignol 2003). Bereits in frühen EKT-Studien wurde gezeigt, dass ältere Personen eine höhere Stimulationsdosis zur Anfallsinduktion benötigen (H. Sackeim u. a. 1987). Diese Erhöhung der Krampfschwelle mit zunehmendem Alter wurde später wiederholt bestätigt (Salvador Sánchez u. a. 2017; Isenberg u. a. 2016; Nitturkar u. a. 2016). Mit zunehmendem Alter zeigt sich zudem ein besseres Ansprechen auf die EKT (Wesson u. a. 1997; Kranaster u. a. 2018). Deutlich widersprüchlicher ist die Datenlage für einen möglichen Zusammenhang zwischen dem biologisch männlichen Geschlecht und einer erhöhten Krampfschwelle (Jeroen A. van Waarde u. a. 2013; Girish u. a. 1998; H. Sackeim u. a. 1987; Coffey u. a. 1995; Petrides u. a. 2009). Keinen relevanten Einfluss auf die Krampfschwelle scheinen (psychiatrische) Diagnosen, Schwere der Erkrankung, psychotrope Medikation und Ethnie zu haben (Petrides u. a. 2009).

Da eine niedrige Stimulationsdosis mit weniger kognitiven Nebenwirkungen assoziiert ist (McCall u. a. 2000; H. A. Sackeim u. a. 1993), wurden gerätetechnische Einstellungen auf das Ziel einer möglichst niedrigen Krampfschwelle hin optimiert: Das anfallsauslösende und antidepressive Potenzial der EKT ist abhängig von Impulsbreite, Stromstärke, Stimulationsdosis (= Ladungsmenge), Impulsfrequenz und Anzahl der Impulse, d. h. der Dauer der Impulsfolge (Bergsholm und Bjølseth 2022). Diese Erkenntnisse spiegeln sich u.a. in der Abkehr von der historischen Sinuswellenstimulation hin zu einer (Ultra)Kurzpulsstimulation wider. Diese Stimulationen kommen mit niedrigeren Ladungsmengen aus und sind dadurch mit weniger Nebenwirkungen assoziiert (Loo u. a. 2008; Luccarelli u. a. 2021a). Den gleichen Vorteil bietet bei gleicher Ladungsmenge die rechts-unilaterale gegenüber einer bilateralen Stimulation – in diesem Fall jedoch möglicherweise zu Lasten der Effektivität (Isenberg u. a. 2016).

### 1.2.2 Der antikonvulsive Effekt der EKT

Die Elektrokonvulsionstherapie wirkt antikonvulsiv: Patient\*innen benötigen im Laufe einer EKT-Serie zunehmend höhere Stimulationsdosen zur Anfallsinduktion; auch die Krampfqualität nimmt ab (Chanpattana u. a. 2000; Nitturkar u. a. 2016; H. A. Sackeim 1999). Die externe elektrische Stimulation führt zu einer Erhöhung der Krampfschwelle um durchschnittlich 30-100 % (Coffey u. a. 1995; H. Sackeim u. a. 1987; H. A. Sackeim, Decina, Kanzler, u. a. 1987; H. A. Sackeim u. a. 1993; Shapira u. a. 1996). Als pathophysiologische Grundlage dieses antikonvulsiven Effekts wurde 1983 die **GABA-Hypothese** von Sackeim und Kollegen aufgestellt. Diese gilt weiterhin als eine der bedeutendsten Theorien über einen möglichen Wirkmechanismen der EKT (s. Kapitel 1.3.1). Wenige Jahre zuvor hatte man reduzierte GABA-Spiegel im Frontallappen bei Patient\*innen mit Major Depression detektiert (Emrich u. a. 1980). Die GABA-Hypothese besagt, dass der Körper zur Beendigung eines epileptischen Anfalls mit einer erhöhten Ausschüttung der inhibitorisch wirksamen Gamma-Aminobuttersäure (GABA) reagiert. Bei repetitiven epileptischen Anfällen würde es zu einer Erhöhung des inhibitorischen Grundtonus kommen und somit zu einem antikonvulsiven Effekt. Die antidepressive Wirkung basiert laut dieser Hypothese über die Normalisierung der GABA-Spiegel im Frontallappen (H. A. Sackeim 1999; H. A. Sackeim u. a. 1983; Seymour 2021). Nach dem Verständnis der GABA-Hypothese bildet somit die Auslösung eines adäquaten epileptischen Anfalls das Zentrum der therapeutischen Wirksamkeit, nicht die Verabreichung einer elektrischen Ladung. Für eine Korrelation zwischen Ausprägung des antikonvulsiven Effekts und Therapieansprechen ist die Studienlage jedoch widersprüchlich (Seymour 2021). Ebenfalls möglich scheinen Zusammenhänge mit der Ausschüttung des antikonvulsiv wirkenden Neuropeptid Y (s. Kapitel 1.3.). Aufgrund ihres antikonvulsiven Effekt wurde die EKT in diversen Fallberichten und kleineren Studien auch erfolgreich für die Behandlung der pharmakoresistenten Epilepsie und des suprarrefraktären Status epilepticus genutzt (Post u. a. 1986; Shah u. a. 2012; Zeiler u. a. 2016).

Coffey et al. untersuchten 1995 in einer prospektiven Studie mit 62 Patient\*innen die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Kovariablen und dem Ausmaß des Krampfschwellenanstiegs unter EKT-Behandlung. Sie zeigten eine positive Korrelation zwischen dem Krampfschwellenanstieg und dem Alter der Patient\*innen. Kein Zusammenhang konnte in Hinblick auf Geschlecht, Elektrodenplatzierung, initiale Krampfschwelle und therapeutischen Effekt (inkl. der Dauer bis zu einem Therapieansprechen) detektiert werden (Coffey u. a. 1995). Der Abhängigkeit von Alter und Krampfschwellenentwicklung wurde erneut 2016 in einer retrospektiven Auswertung von Nitturkar (n = 640) aufgezeigt. In einer Analyse der Krampfschwellenentwicklung bei

Patient\*innen mit Schizophrenie von Chanpattana (n = 93) hingegen konnte diese Abhängigkeit nicht nachvollzogen werden (Chanpattana u. a. 2000).

### 1.2.3 Methoden zur Bestimmung von Krampfschwelle und Stimulationsdosis

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln erwähnt, macht es die große Varianz sowie die Entwicklung der Krampfschwelle schwierig, diese mit standardisierten Methoden vorherzusagen. Mit dem Ziel des Beibehalts einer guten Krampfqualität, welche stimulationsdosisabhängig und mit einem guten Outcome assoziiert ist (Brunner und Grözinger 2018), kommen nun verschiedene Vorgehensweisen zur Bestimmung der Stimulationsdosis in Betracht:

Die historischste Methode zur Festlegung der initialen Ladungsmenge ist die des „**fixed-high-dosing**“ mit durchgehenden Stimulationsdosen von 50 – 100 % (227 – 504 mC). Diese nimmt eine Überstimulation zugunsten einer guten Krampfqualität billigend in Kauf. Die früh bekannte Abhängigkeit zwischen Krampfschwelle und Alter führte zu einer Modifikation hin zu sogenannten **altersbasierten Methoden**. Bei diesen wird die Stimulationsdosis (in Prozent) dem Alter („age-method“) bzw. dem Alter/2 („half-age-method“) entsprechend gewählt. Ein Kritikpunkt an diesen Methoden ist auch hier eine häufige Über- oder Unterstimulation durch große Krampfschwellenvarianzen; dafür spricht die einfache Anwendung (Petrides u. a. 2009).

Alternativ ist eine individuelle Krampfschwellenbestimmung in der ersten Sitzung durch langsame Stimulationsdosistitration bis zum Erreichen eines adäquaten epileptischen Anfalls möglich. In nachfolgenden Sitzungen erfolgt die therapeutisch wirksame Stimulation mit einem Vielfachen der bestimmten Krampfschwelle („supra-threshold stimulation“, überschwellige Stimulation). Die Vorstellung dieser **Titrationmethode** durch Sackeim et al. 1987 basierte auf der Annahme, dass sowohl Effektivität als auch Nebenwirkungen von dem Verhältnis von Krampfschwelle und Stimulationsdosis abhängen (H. Sackeim u. a. 1987; H. A. Sackeim, Decina, Kanzler, u. a. 1987). Spätere Studien bestätigten diese Zusammenhänge und machten die Notwendigkeit einer Balance zwischen Wirkung und Nebenwirkung durch Wahl der optimalen Stimulationsdosis deutlich (H. A. Sackeim u. a. 1993). Als „optimale“ Stimulationsdosis wird in Deutschland das 2,5 bis maximal 12 fache (USA: 5 – 6 fache) der Krampfschwelle bei rechts-unilateralen Stimulation und, aufgrund eines früheren ceiling-effects, auf das 1,5 – 2,5 fache bei bilateraler Stimulation betrachtet (Sartorius 2009). Um aufgrund des antikonvulsiven Effekts der EKT eine durchgehend effektive Stimulation zu gewährleisten, muss im Verlauf in aller Regel eine Anpassung der Stimulationsdosis erfolgen. Diese kann durch eine erneute Titration zu festgelegten Zeitpunkten (z.B. in der 6. EKT-Sitzung), aufgrund von Anfallsparametern und anhand von klinischen Parametern erfolgen.

Letzteres Vorgehen wird in manchen Veröffentlichungen „Clinical and Seizure based stimulation (CASBAS)“ genannt (Brunner und Grözinger 2018) und orientiert sich an einem Nachlassen der Krampfqualität im Sinne der in Kapitel 1.2 genannten Kriterien eines adäquaten Krampfanfalls. Den Vorzügen dieser individuellen Methode steht der Nachteil einer therapeutisch nicht-wirkungsvollen, unterschwelligen Stimulationen in der ersten Sitzung gegenüber. Kritiker der Methode bemängeln zudem, dass es bislang keine pathophysiologischen Rationale hinter der überschwelligen Stimulation gibt (Richard Abrams 2002; Swartz 2001). Dennoch hat sich die Titrationsmethode aufgrund ihrer hohen Effektivität flächendeckend durchgesetzt.

Viele psychiatrische Fachgesellschaften empfehlen inzwischen in ihren Leitlinien eher die Titrationsmethode, zudem sind altersbasierte Methoden geläufig (Weiss et al. 2019; Milev u. a. 2016; Fink 2002). Weitere Methoden zur Krampfschwellenbestimmung werden in Tabelle 2 dargestellt.

| Tab. 2: Methodenübersicht zur Krampfschwellenbestimmung |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Methode                                                 | Durchführung                                                                                                                                                                                                                           | Bewertung                                                                                                                                                                               |
| „fixed-high-dosing“                                     | Stimulation mit 50 – 100% (Thymatron 100% = 504mC)                                                                                                                                                                                     | - Historisch                                                                                                                                                                            |
| „Bottom-down“                                           | Initial Stimulation mit 100%, im Verlauf Reduktion bis zur niedrigstmöglichen Dosis                                                                                                                                                    | - Historisch                                                                                                                                                                            |
| Formel-/Altersbasiert                                   | Age-Method: Alter = SD in %<br>(70-j Pat. = 70 % = 35,28 mC)                                                                                                                                                                           | - Historisch                                                                                                                                                                            |
|                                                         | Half-Age-Method: Alter / 2 = SD in %<br>Ggf. Erhöhung im Verlauf                                                                                                                                                                       | - Gebräuchliche Methode                                                                                                                                                                 |
| Titration                                               | Stimulationsdosiserhöhung bis zur Induktion eines adäquaten Anfalls, beginnend mit niedrigster Dosis<br>- in folgenden Sitzungen:<br>Sd = 1,5 – 2,5 x ST (BL/RUL)                                                                      | - Gebräuchliche Methode<br>- Länderabhängige Unterschiede bzgl. der üblichen Stimulationsdosis                                                                                          |
| Zeit-Titration („Skandinavische Methode“)               | Variation der Stimulationsdosis (= Ladungsmenge) über Dauer der Impulsabgabe (Ladungsmenge = Stromstärke x Zeit): RUL-Stimulation einer langen Impulsfolge bis zum Erreichen der maximalen Extension einer Extremität i.R. des Anfalls | - Gebräuchlich in den 1980er Jahren<br>- vergleichbare Ergebnisse mit BIL (Bergsholm und Bjølseth 2022)<br>- Dauer der Impulsabgabe mit heutigen Geräten nicht bzw. erschwert steuerbar |

### 1.3 Hypothesen zum Wirkmechanismus der EKT

Die Forschung der letzten zehn Jahre hat zunehmend zu einem besseren Verständnis der Wirkungen der Elektrokonvulsionstherapie beigetragen. Nichtsdestotrotz konnte bislang kein singulärer Wirkmechanismus herausgearbeitet werden. Vielmehr macht es die schiere Menge der bereits nachgewiesenen EKT-induzierten neurobiologischen Veränderungen schwer, die therapeutisch relevanten zu identifizieren. Nachgewiesen werden konnte, neben Veränderungen im Neurotransmitter- und neuroendokrinen System (Haskett 2014), ein ausgeprägter Effekt auf die Neuroplastizität (Li u. a. 2020). Die EKT wirkt antidepressiv und antipsychotisch (Rosenquist, Miller, und Pillai 2014; Li u. a. 2020), anti-parkinsonoid (Cumper u. a. 2014), antikaton (Lloyd u. a. 2020) und antikonvulsiv (Coffey u. a. 1995). Mehrfach widerlegt wurden frühere Annahmen, nach denen die Wirksamkeit der EKT auf einer Hirnschädigung beruht (Read und Bentall 2010; Fosse und Read 2013; Jolly und Singh 2020). Erschwerend kommt hinzu, dass die pathophysiologischen Hintergründe der Hauptindikation der EKT, der unipolaren Depression, weiterhin nicht eindeutig geklärt sind und verschiedene Theorien umfassen (u.a. Monoamin-Mangel-Hypothese, cholinerg-aminerge Imbalance-Hypothese, Glutamat-Hypothese, Neurotrophin-Hypothese).

Im Anschluss wird auf die relevantesten EKT-induzierten Veränderungen eingegangen.

#### 1.3.1 Neurotransmitter und Hormone

Eine der bedeutendsten Hypothesen hinter dem Wirkmechanismus der EKT ist die bereits in Kapitel 1.2.2 erwähnte **GABA-Hypothese** mit einer EKT-induzierten Erhöhung des inhibitorischen Grundtonus. Diese wurde in enger Verknüpfung mit der antikonvulsiven Hypothese 1983 von Sackeim begründet, nachdem wenige Jahre zuvor ein Defizit der Aminosäure Gamma-Aminobuttersäure (GABA) im Frontallappen bei Patient\*innen mit Major Depression detektiert werden konnte (Emrich u. a. 1980; H. A. Sackeim u. a. 1983). Die inhibitorisch wirksamen GABA-Interneurone haben im Gehirn einen wichtigen neuromodulatorischen Effekt. Sie spielen als Gegenpart des exzitatorisch wirksamen Glutamats eine Schlüsselrolle bei der Aufrechterhaltung einer neuronalen Balance. Ätiologie und Therapie der genetischen und erworbenen Epilepsien sind eng verwoben mit Veränderungen der GABA-Spiegel (Bradford 1995; Khazipov 2016; Treiman 2001). Bei einem epileptischen Anfall kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung der inhibitorisch wirksamen GABA mit dem Ziel der intrinsischen Beendigung des Anfalls. Wiederholte epileptische Anfälle führen zu einer Erhöhung der inhibitorischen Grundaktivität durch GABA. Erhöhte GABA-Spiegel nach EKT konnten im Tiermodell bestätigt werden (Green 1986). Die GABA-Theorie besagt, dass die therapeutische Wirkung der EKT durch diese Normalisierung der

GABA-Spiegel erzielt wird. Die Studienlage zu einer Korrelation zwischen Ausprägung des antikonvulsiven Effekts und therapeutischem Ansprechen ist jedoch widersprüchlich und konnte bislang keinen eindeutigen Zusammenhang herstellen (Chanpattana u. a. 2000; Sánchez González u. a. 2009; Seymour 2021). Unterstützt wird die GABA-Hypothese dadurch, dass klassische Antikonvulsiva wie Carbamazepin und Valproinsäure bei affektiven Erkrankungen augmentativ therapeutisch wirksam sind. Zudem konnte man im Tiermodell Hinweise darauf finden, dass GABA stimulierend bei der Neuroplastizität wirkt und somit einen zusätzlichen Effekt haben könnte (Flores und Méndez 2014; Wolff, Joó, und Kása 1993). Die GABA-Hypothese erklärt zwar den antikonvulsiven Effekt der EKT und möglicherweise das Therapieansprechen von Major Depression, bietet jedoch keine Erklärung für das positive Ansprechen manischer, psychotischer und parkinsonoider Erkrankungen.

Ähnlich zu der Wirkweise typischer antidepressiver Medikamente nimmt die EKT Einfluss auch auf die Neurotransmission von Monoaminen wie **Serotonin- und Noradrenalin** (P u. a. 2014) sowie **Dopamin** (Cumper u. a. 2014). Patient\*innen mit Major Depression zeigen erhöhte **Cortisolspiegel** mit einer reduzierten Regulation der HPA-Achse durch den Hypothalamus (Stetler und Miller 2011). Hohe Cortisolspiegel führen zu einer Inhibition der Neuro- und Gliogenese und sind mit einem reduzierten Hippocampusvolumen assoziiert (s. Kapitel 1.1.2.2: Homer-1) (O'Brien u. a. 2004). Die EKT führt u.a. durch eine Reduktion des Cortisolspiegels zu einer Verbesserung der Neuroplastizität (Wennström u. a. 2006). Hierbei ist jedoch unklar, inwieweit die erhöhten Cortisolspiegel Ursache oder Folge einer depressiven Erkrankung sind.

**Neuropeptid Y (NPY)** ist ein Transmitter, der im zentralen und autonomen Nervensystem sezerniert wird. NPY spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation von Appetit und Hunger. Darüber hinaus wird eine Beteiligung an der Steuerung des circadianen Rhythmus, der emotionalen Regulation, von Libido und Angstreaktionen diskutiert. NPY wurde in reduziertem Maß bei verschiedenen neuropsychiatrisch erkrankten Patient\*innen vorgefunden (Ozsoy, Olguner Eker, und Abdulrezzak 2016). Für unsere Studie bedeutsam ist in diesem Zusammenhang die Rolle von Neuropeptid Y bei epileptischen Anfällen: Einerseits kommt es nach repetitiven spontanen epileptischen Anfällen zu einer Erhöhung der NPY-Spiegel (Altar u. a. 2004). Auch im Rahmen einer EKT-Behandlung bei Patient\*innen mit MDD normalisieren sich die NPY-Spiegel (Nikisch und Mathé 2008). Andererseits wirkt NPY durch eine Inhibition von glutamatergen Neuronen antikonvulsiv (Meurs u. a. 2007). Neuropeptid Y könnte somit ebenfalls eine neurophysiologische Grundlage der Krampfschwellenerhöhung über den Verlauf einer EKT-Behandlung bilden.

### 1.3.2 Neurotrophe Faktoren und Neuroplastizität

Durch eine EKT-Behandlung werden vermehrt neurotrophe Faktoren (VEGF, GDNF, basic FGF-2, BDNF) ausgeschüttet (Newton u. a. 2003; Kondratyev, Ved, und Gale 2002; A. Minelli u. a. 2014). **BDNF (brain-derived neurotrophic factor)** ist ein wichtiger neurotropher Faktor, der sowohl neuronales Wachstum mediert als auch neuroprotektiv wirkt. Die BDNF-Konzentration im Serum ist bei depressiven Patient\*innen reduziert und normalisiert sich durch eine EKT-Behandlung, wenn auch mit inkonsistenter Assoziation zum Therapieansprechen (Polyakova u. a. 2015). Es gibt zudem Hinweise auf eine Erhöhung der BDNF-Konzentration im Liquor nach EKT (Mindt u. a. 2020) und auf eine Assoziation zwischen BDNF-Konzentration im Serum, Anfallsqualität und Therapieansprechen.

Diskutiert wird auch die Rolle von **Homer-1**, einer u.a. im Hippocampus und im präfrontalen Cortex exprimierten Proteinfamilie. Homer-1 ist über die HPA-Achse eng mit dem Cortisolspiegel verknüpft und nimmt somit stressinduziert Einfluss auf die Neuroplastizität und die neuronale Erregbarkeit (Kaastrup Müller u. a. 2015; Shiraishi-Yamaguchi und Furuichi 2007). Durch epileptische Anfälle wird die Expression der Untergruppe Homer-1a induziert. Homer-1a führt durch eine Hyperpolarisation der Pyramidalneurone zu einer reduzierten neuronalen Erregbarkeit. In einer tierexperimentellen Studie von Kaastrup et. al. führte eine EKT-Behandlung zu einer erhöhten Homer-1a-Expression und weniger stressinduzierten morphologischen Veränderungen in der Hippocampus-Region (Kaastrup Müller u. a. 2015; Li u. a. 2020).

Sowohl in tierexperimentellen (Jonckheere et al. 2018) als auch in fMRT-Studien wurden wiederholt EKT-induzierte strukturelle Veränderungen in spezifischen Hirnbereichen mit Auswirkungen auf das Therapieansprechen nachgewiesen. So werden sowohl Outcome-relevante Größenzunahmen im dorsomedialen präfrontalen Cortex und im anterioren Cingulum verzeichnet (J. A. van Waarde u. a. 2015), als auch eine Abnahme exzitatorischer Neurone der Amygdala, über die u.a. Ängste und negativer Affekt gesteuert werden (Bouckaert u. a. 2014; Khaleel u. a. 2013). Besonders therapierelevant scheint eine mehrfach nachgewiesene Größenzunahme der grauen Substanz im Bereich des **Hippocampus** (insb. Gyrus dentatus) zu sein (Sartorius u. a. 2019). Der Hippocampus spielt eine wichtige Rolle in den Bereichen Gedächtnis und emotionales Lernen. Ein kleines Hippocampusvolumen vor EKT ist positiv prädiktiv für ein Therapieansprechen. Die EKT-induzierte Volumenzunahme korreliert mit einer Symptomverbesserung und ist stimulationsdosisabhängig (Joshi u. a. 2016; Nuninga u. a. 2020).

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass die EKT zu einer Normalisierung der Konnektivität sogenannter funktioneller Netzwerke (**functional networks**) mit Symptomverbesserung bei

Major Depression führt (Abbott u. a. 2014; Leaver u. a. 2016). Funktionelle Netzwerke sind Hirnareale, die über top-down-Mechanismen u.a. Aufmerksamkeit und Emotionsregulation steuern und bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen (Major Depression, Schizophrenie) beeinträchtigt sind (Kaiser u. a. 2015; Gudayol-Ferré u. a. 2015; Wang u. a. 2015). Da die durch EKT verbesserte funktionale Konnektivität (FC) im Hippocampus mit einer Symptomverbesserung bei MDD assoziiert ist (Leaver u. a. 2016), gibt es Theorien, dass vielmehr die Normalisierung der FC als die hippocampale Volumenzunahme therapieentscheidend ist.

## 2. Zielsetzung

Die Wirksamkeit der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) hängt von verschiedenen Parametern ab. Ein relevanter Parameter ist die Verwendung einer ausreichenden Stimulationsdosis (Ladungsmenge). Da mit steigender Dosis jedoch auch häufiger (kognitive) Nebenwirkungen beobachtet werden, kommt der Auswahl einer angemessenen Stimulationsdosis eine essenzielle Bedeutung zu. Die gewählte Stimulationsdosis basiert in aller Regel auf einer vorherigen Krampfschwellenbestimmung. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Krampfschwelle altersabhängig, d.h. mit fortschreitendem Alter höher anzulegen ist. Ferner ist bekannt, dass sich die Krampfschwelle im Laufe einer EKT-Serie nach oben reguliert.

Unsere Haupthypothese umfasst die Annahme, dass die Krampfschwelle unter elektrischer Stimulation im Alter rascher adaptiert als bei jungen Individuen. Da in unserem Datensatz eine Krampfschwellenbestimmung lediglich zu Beginn jeder EKT-Serie erfolgte, wurde hierfür die Stimulationsdosiserhöhung als Äquivalent für die Krampfschwellenentwicklung betrachtet:

---

Haupthypothese: Die Stimulationsdosiserhöhung ist abhängig vom Alter.

---

Diese altersabhängige Responsibilität des Gehirns auf externe elektrische Stimulation ist insofern interessant, als dass die pathophysiologischen Hintergründe von Krampfschwelle und EKT-Wirkweise größtenteils unbekannt sind. Unsere Nebenhypothese widmet sich deshalb der Frage, ob Individuen, die raschere Adaptationsvorgänge in Bezug auf die Krampfschwelle zu zeigen scheinen, besser auf die Elektrokonvulsionstherapie ansprechen:

---

Nebenhypothese: Die Stimulationsdosiserhöhung korreliert mit dem Therapieansprechen.

---

Die Beantwortung der Haupthypothese zielt auf eine weitere Optimierung der Behandlung von EKT-Patient\*innen. Ziel sollte sein, eine Unter- oder Überstimulation zu vermeiden, da diese mit einem unzureichenden Therapieansprechen bzw. vermehrten unerwünschten Wirkungen einhergehen können. Mit Erkenntnissen in Bezug auf den Einfluss der Stimulationsdosiserhöhung auf das Therapieansprechen hoffen wir einen Beitrag zum Grundverständnis eventuell therapierelevanter Anpassungsvorgänge des Gehirns unter der EKT zu liefern.

### 3. Material & Methoden

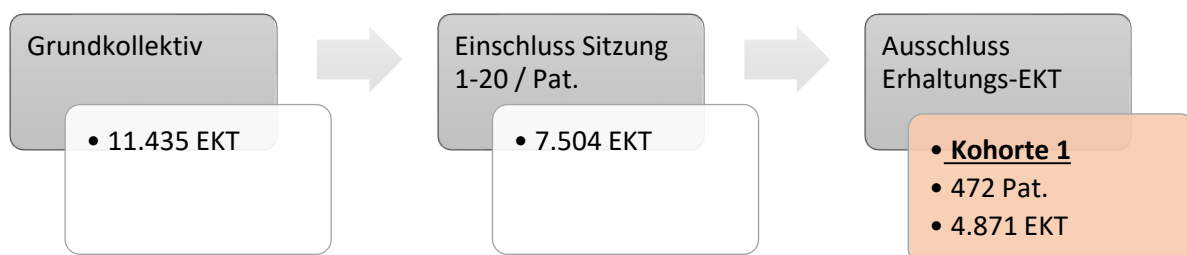
#### 3.1. Studiendesign und Stichprobe

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die Studie wurde vom Ethikkomitee II der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medizinischen Fakultät Mannheim, genehmigt. Als Grundlage der Auswertung dienten die kumulierten Daten von 11.435 EKT-Sitzungen, die von Januar 2010 bis zum März 2021 am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim erhoben wurden.

Da für die Beantwortung der Fragestellung lediglich die Eindosierungsphase einer erstmaligen EKT-Serie relevant war, wurden die Einschlusskriterien wie folgt definiert:

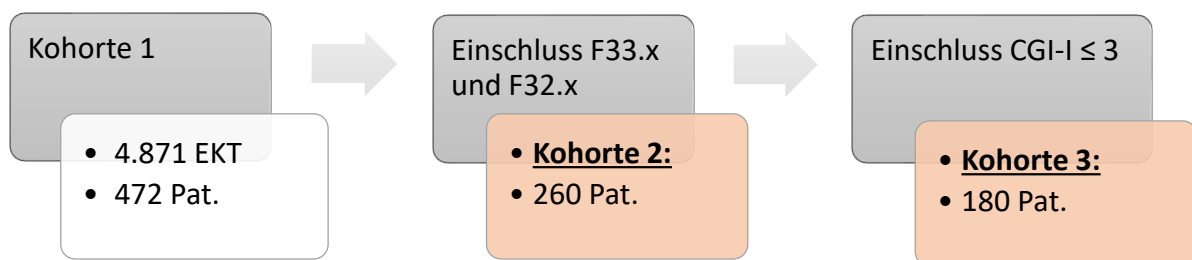
1. Einschluss der ersten 20 EKT-Sitzungen jeder Patienten-ID
2. Ausschluss von Erhaltungs-EKT

Als Erhaltungs-EKT wurden Sitzungen definiert, welche mit einer zeitlichen Latenz von über 14 Tagen aufeinanderfolgten. Nach dieser Bereinigung des Grundkollektivs verblieb zur Überprüfung der **zentralen Arbeitshypothese (Einfluss des Alters auf die Stimulationsdosiserhöhung)** eine Stichprobe von 472 Patient\*innen mit insgesamt 4.871 EKT-Sitzungen (Kohorte 1, Grafik 1).



Grafik 1: Stichprobenselektion Haupthypothese „Einfluss des Alters auf Anpassungen der Stimulationsdosis“

Die Überprüfung der **Nebenhypothese (Einfluss der Stimulationsdosiserhöhung auf das Therapieansprechen)** fand an Patient\*innen mit affektiven Erkrankungen statt. Hierfür wurden die Diagnosen F32.x (depressive Episode) und F33.x (rezidivierende depressive Störung) eingeschlossen. Die verbleibende Stichprobe umfasste 260 Patient\*innen, bei denen der CGI-I bestimmt wurde (Kohorte 2). In einer weiteren Analyse zur Prüfung der Einflussfaktoren auf die benötigte EKT-Sitzungszahl bis zum Erreichen eines Therapieansprechens, wurden Patient\*innen mit einem CGI-I  $\leq 3$  inkludiert. Diese Kohorte umfasste 180 Patient\*innen (Kohorte 3, Grafik 2).



Grafik 2: Stichprobenselektion Nebenhypothese „Einfluss der erforderlichen Dosisanpassungen auf das Therapieansprechen bei affektiven Erkrankungen“

### 3.2. Durchführung der Elektrokonvulsionstherapie

Nach klinischer Indikationsstellung und fachärztlicher Indikationsprüfung erfolgte eine psychiatrische und anästhesiologische Aufklärung. Vor der EKT war eine Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz notwendig.

Zur Stimulation wurde ein Kurzpulsstimulationsgerät vom Typ Thymatron IV (Somatics, LLC, Lake Bluff, Ill) im Programm „double dose“ verwendet. Die EKT erfolgte unter Standardmonitoring (nichtinvasive Blutdruckmessung, EKG, Pulsoxymetrie) und fronto-mastoidaler EEG-Ableitung. Eine Extremität wurde, mittels kurzzeitigen Blutstaus während der Verabreichung des Muskelrelaxans, von dessen depolarisierender Wirkung ausgenommen. Anhand dieser Extremität konnten visuell und durch Elektromyographie (EMG) die Dauer der motorischen Entäußerungen dokumentiert werden.

Nach einer Präoxygenierung mit 100 % Sauerstoff erfolgte die Narkoseeinleitung. Art und Dosierung des Narkotikums ((Es-)Ketamin, Propofol, Thiopental) wurden anhand anästhesiologischer Erfahrungswerte festgelegt und bei Bedarf im Verlauf angepasst. Es folgte eine Muskelrelaxation mit Succinylcholin (0.5 – 1 mg/kg KG). Nach dem Einsetzen eines Zahnschutzes erfolgte die Stromapplikation mit bidirektionalen Kurzstromimpulsen (s. Kapitel

3.1.1). Postiktale Blutdruckspitzen wurden i.d.R. mit Urapidil behandelt. Von der Narkoseeinleitung bis zum Wiedererreichen einer Spontanatmung wurde, ausgenommen von der iktalen Phase, mit 100 % Sauerstoff maskenbeatmet. Anschließend erfolgte eine mindestens halbstündige Überwachung durch Fachpersonal und unter Monitoring.

### 3.2.1 Bestimmung von Krampfschwelle und Stimulationsdosis

Die Anfangsdosis im Titrationsprozess wurde primär anhand des Patient:innenalters festgelegt. Hierbei erhielten Patient\*innen unter 46 Jahren zunächst die gerätetechnisch niedrigste mögliche Dosis (25,2 mC = 5 %). Patient\*innen über 46 Jahren erhielten eine höhere Initialdosis (50,4 – 75,6 mC). Eine höhere Dosierung wurde bei antikonvulsiv wirkenden Vormedikation oder hoher klinischer Dringlichkeit (Suizidalität, Katatonie, Malignes neuroleptisches Syndrom...) gewählt. Ziel war die Auslösung eines adäquaten, generalisierten, epileptischen Anfalls. Für einen adäquaten Anfall galten folgende Kriterien (Tab. 3):

| Tab. 3<br>Kriterien eines adäquaten epileptischen Anfalls |                                |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Motorische Entäußerungen                                  | > 15 Sekunden                  |
| EEG- Kriterien                                            |                                |
| Dauer der iktalen Aktivität                               | > 20 Sekunden (altersabhängig) |
| Maximale Amplitude                                        | > 150-200 $\mu V^2$            |
| Post-Suppressions-Index (PSI)                             | > 80 %                         |
| Konvulsions-Konkordanz-Index                              | < 90 %                         |

Wurde mit der Initialdosis kein adäquater Anfall induziert, erfolgten in der gleichen Sitzung bis zu zwei Re-Stimulationen in höheren Dosen. Die Dosistitration fand in Abstufungen von 25,2 mC (5 %) bis 50,4 mC (10 %) statt. Nach Auslösung eines Krampfanfalls wurde die Krampfschwelle durch lineare Interpolation festgelegt. Hierbei entsprach die Krampfschwelle dem Mittelwert zwischen der niedrigsten anfallsauslösenden Stimulationsdosis und der höchsten nicht-anfallsauslösenden Stimulationsdosis (Tab. 4).

| Tabelle 4<br>Beispiele für die Krampfschwellenbestimmung mittels linearer Interpolation |                                       |                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| Niedrigste anfallsauslösende Dosis                                                      | Höchste nicht-anfallsauslösende Dosis | Interpolierte Krampfschwelle |
| A                                                                                       | B                                     | $\frac{(A + B)}{2}$          |
| 25,2 mC                                                                                 | ∅                                     | 12,6 mC                      |
| 50,4 mC                                                                                 | 25,2 mC                               | 37,8 mC                      |

Nach Bestimmung der Krampfschwelle wurde die therapeutisch wirksame Stimulationsdosis für die folgenden Sitzungen wie folgt festgelegt (Tab. 5):

| Tabelle 5<br>Therapeutisch wirksame Stimulationsdosis nach Bestimmung der Krampfschwelle (suprathreshold stimulation) |                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Rechts unilaterale Stimulation (RUL)                                                                                  | <b>4,5 – 6 fache</b> der zuvor definierten Krampfschwelle (in mC) |
| Bilaterale Stimulation (BL)                                                                                           | <b>1,5 – 2 fache</b> der zuvor definierten Krampfschwelle (in mC) |

Im Laufe der EKT-Serie konnte es zu weiteren Anpassungen der Stimulationsdosis kommen. Der häufigste Grund für eine Dosiserhöhung war eine nachlassende Anfallsqualität. Als unzureichende Qualität wurde eine Nichterfüllung der adäquaten Anfallskriterien angesehen (Tab. 3). Bei Notfällen oder Therapieresistenz konnte es zu einer Erhöhung der Stimulationsdosis, unabhängig von einer vorherigen Abnahme der Krampfqualität, kommen. Die Abstufung der Dosiserhöhung wurde nach Einschätzung eines erfahrenden Facharztes bzw. -ärztin vorgenommen.

### 3.3 Datenerhebung

Folgende Daten wurden standardmäßig während jeder EKT-Sitzung erhoben (Tab. 6):

|                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tab. 6                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Dokumentierte Werte einer EKT-Sitzung                                                                                                                                                                                                                                       |
| Alter, Geschlecht, Körpergewicht                                                                                                                                                                                                                                            |
| Elektrodenplatzierung (RUL / BIL)                                                                                                                                                                                                                                           |
| Stimulationsdosis [ % ]                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Verabreichte Medikation (Wirkstoff, Dosis)                                                                                                                                                                                                                                  |
| Dauer des epileptischen Anfalls <ul style="list-style-type: none"><li>• Elektroenzephalographisch (EEG)</li><li>• Elektromyographisch (EMG)</li><li>• Anfalls-Konkordanz-Index = <math>\frac{\text{iktale Dauer im EMG}}{\text{iktale Dauer im EEG}}</math> [ % ]</li></ul> |
| Maximale interhemisphärische Kohärenz                                                                                                                                                                                                                                       |
| Iktale Amplitude im EEG                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Postiktaler Suppressionsindex (PSI)                                                                                                                                                                                                                                         |
| <u>Nicht</u> unmittelbar erfasst wurden folgende Werte: <ul style="list-style-type: none"><li>• Begleitmedikation</li><li>• Ursachen für Stimulationsdosisanpassung</li><li>• CGI-I</li></ul>                                                                               |

### 3.4 Primärer Endpunkt: Stimulationsdosisentwicklung

Die Stimulationsdosisentwicklung wurde für jede Patienten-ID anhand der dokumentierten Stimulationsdosen [ Ladungsmenge in % ] über die ersten 20 EKT-Sitzungen einer erstmaligen EKT-Serie abgeleitet.

### 3.5 Sekundärer Endpunkt: Therapieansprechen

Das klinische Outcome wurde über den CGI-I (Clinical Global Impression Improvement-Scale) definiert. Die Bestimmung des CGI-I erfolgte retrospektiv durch eine Rezensentin und bezog sich streng auf das dokumentierte Ansprechen auf die EKT. Für die Bestimmung wurden Entlassbriefe und die aufenthaltsbegleitende Dokumentation im Kliniksystem gesichtet. Ein CGI-I von 3 oder niedriger wurden als Ansprechen auf die Therapie gewertet.

Eine Übersicht über den CGI-I, inklusive Interpretation und Beispielen für die Einteilung nach Schlagworten in unserer Studie, ist in Tabelle 7 dargestellt.

| Tab. 7<br>Einteilung des Clinical Global Impression Improvement - Scale (CGI-I) |                            |                         |                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| CGI-I                                                                           |                            | Ansprechen<br>ja / nein | Einteilung nach klinikinterner<br>Dokumentation<br>(Beispiele für Schlagworte) |
| 1                                                                               | Starke Verbesserung        | Ja                      | „Vollremission“                                                                |
| 2                                                                               | Deutliche Verbesserung     | Ja                      | „Teilremission“                                                                |
| 3                                                                               | Leichte Verbesserung       | Ja                      | „lediglich leichte Besserung“                                                  |
| 4                                                                               | Kein Unterschied           | Nein                    | „keine eindeutige Besserung“                                                   |
| 5                                                                               | Leichte Verschlechterung   | Nein                    | „Verschlechterung der<br>Initialsymptomatik unter EKT“                         |
| 6                                                                               | Deutliche Verschlechterung | Nein                    |                                                                                |
| 7                                                                               | Starke Verschlechterung    | Nein                    |                                                                                |

Nicht eindeutig einzuordnende Fälle wurden wie folgt behandelt (Tab. 8):

| Tab. 8<br>Bewertung des CGI-I bei Sonderfällen                                 |       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                                                                                | CGI-I |
| Therapieabbruch vor Einsetzen einer eindeutigen Wirkung                        | 4     |
| Nebenwirkungen <u>mit</u> gleichzeitigem Ansprechen                            | 1 - 3 |
| Nebenwirkungen <u>ohne</u> gleichzeitiges Ansprechen                           | 5 - 7 |
| Auslösung einer (hypo-)manischen Episode <u>ohne</u> anschließendes Ansprechen | 4     |

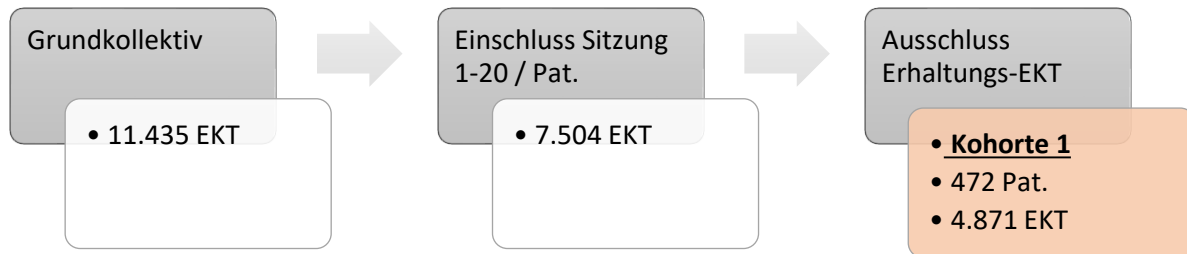
Um die Hauptwirkung der EKT gezielter beurteilen zu können, wurden (kognitive) Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Besserung der depressiven Symptomatik in der Festsetzung des CGI-I nicht als Verschlechterung gewertet (Tab. 8).

### 3.6 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm StataSE (StataCorp, Texas 77,845, USA, version 17) mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$ . Die deskriptiven Darstellung der Daten erfolgte als Mittelwert, Varianz und Standardabweichung.

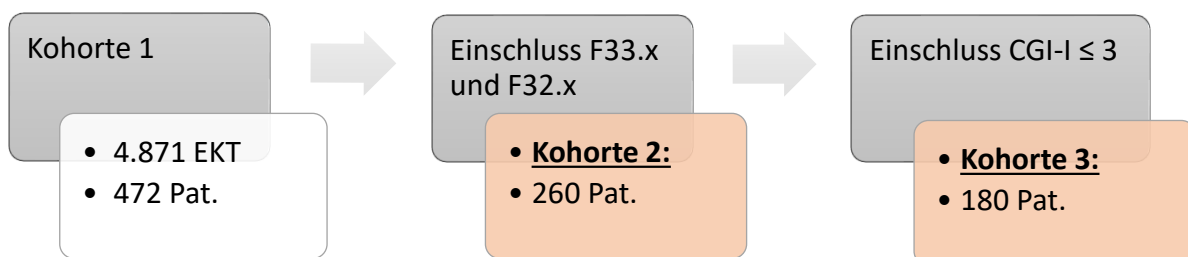
Die **Haupthypothese** (Einfluss des Alters auf die Stimulationsdosiserhöhung) wurde mit einer logistischen Regressionsanalyse (generalized least-square regression analysis (GLS)) an **Kohorte 1** getestet ( $n = 472$ , s. Grafik 1). Die Stimulationsdosis diente als abhängige Variable. Alter, Geschlecht, Elektrodenplatzierung und die EKT-Sitzungszahl dienten als unabhängige Variablen. In einem zweiten Schritt wurde die Interaktion zwischen Alter und EKT-Sitzungszahl als weitere unabhängige Variable hinzugenommen. Zur Überprüfung der Validität der Ergebnisse wurden diese verschiedenen Sensitivitätsanalysen unterzogen. Diese erfolgten

ebenfalls als Regressionsanalysen (GLS) mit verschiedenen Abwandlungen der Stichprobe (Ausschluss von Patient\*innen mit einer Stimulationsdosis > 100 %) bzw. der abhängigen Variable (Dosis als das Vielfache der ermittelten Krampfschwelle (ST); Dosis ab der 2. EKT-Sitzung).



Grafik 1: Stichprobenselektion Haupthypothese „Einfluss des Alters auf Anpassungen der Stimulationsdosis“

Die **Nebenhypothese** (Einfluss der Stimulationsdosiserhöhung auf das Therapieansprechen) wurde mit einer Varianzanalyse (analysis of variance (ANOVA)) an den kollabierten EKT-Daten von **Kohorte 2** überprüft (n = 260, s. Grafik 2). Der CGI-I diene als abhängige Variable. Unabhängige Variablen waren Stimulationsdosis, Alter, Geschlecht, Elektrodenplatzierung und die Stimulationsdosiserhöhung zwischen 1. und 7. EKT-Sitzung. Eine weitere Varianzanalyse überprüfte die Einflussfaktoren auf die benötigte EKT-Sitzungszahl zum Erreichen eines Therapieansprechens. Die Analyse wurde an der Kohorte mit einem Therapieansprechen (CGI-I ≤ 3) getestet, **Kohorte 3** (n = 180, s. Grafik 2). Die Zahl der erhaltenen EKT-Sitzungen bildete die abhängige Variable. Als unabhängige Variablen dienten Alter, Geschlecht, Elektrodenplatzierung und die Stimulationsdosiserhöhung zwischen der 1. und der 7. EKT-Sitzung.



Grafik 2: Stichprobenselektion Nebenhypothese „Einfluss der erforderlichen Dosisanpassungen auf das Therapieansprechen bei affektiven Erkrankungen“

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Daten

| <b>Tab. 9: Deskriptive Daten zur Stichprobe</b> |                |            |                    |         |      |
|-------------------------------------------------|----------------|------------|--------------------|---------|------|
| Stichprobe (n) = Patientenzahl                  |                |            |                    |         |      |
|                                                 | Stichprobe [n] | Mittelwert | Standardabweichung | Varianz |      |
|                                                 |                |            |                    | Min.    | Max. |
| EKT-Sitzungen pro PatientIn                     | 472            | 10.3       | 5.2                | 1       | 20   |
| Alter                                           | 472            | 56.6       | 19.7               | 13      | 91   |
| Elektrodenposition rechts-unilateral (RUL)      | 472            | 84.3 %     |                    |         |      |
| F31.x / F32.x: CGI-I                            | 260            | 2.03       | 0,9                |         |      |
| ○ CGI-I ≤ 2                                     | 204            | 78 %       |                    |         |      |
| ○ CGI-I ≤ 3                                     | 238            | 92 %       |                    |         |      |
| (= Ansprechen)                                  |                |            |                    |         |      |
| Geschlecht männlich                             | 472            | 42.2 %     |                    |         |      |
| Konvulsions-Konkordanz-Index                    | 472            | 64.3 %     | 14,3 %             |         |      |
| PSI (postictal suppression index)               | 441            | 76.9 %     | 17,6 %             |         |      |

Die Stichprobe unserer Studie umfasste EKT-Patient\*innen von 13 bis 91 Jahren (Durchschnittsalter  $56,6 \pm 19,7$ ) mit einem leicht überwiegender Frauenanteil (♀ 58 %, ♂ 42 %). Die EKT-Serien erfolgten größtenteils mit einer rechts-unilateralen Stimulation (84 %). Der Großteil der Patient\*innen erhielt die EKT aufgrund von affektiven (70,6 % F3x-) oder psychotischen (21,6 % F2x-) Diagnosen. Von den 260 Patient\*innen mit affektiven Diagnosen zeigten 92 % ein Ansprechen auf die EKT ( $\text{CGI} \leq 3$ ); 78 % zeigten ein gutes oder sehr gutes Ansprechen ( $\text{CGI} \leq 2$ ). Durchschnittlich wurde die Behandlung nach 10,3 EKT-Sitzungen eingestellt. Infolgedessen konzentrierte sich die Betrachtung der Stimulationsdosisentwicklung im Wesentlichen auf die ersten 10 Sitzungen (Tab. 10):

| <b>Tab. 10: Stimulationsdosisentwicklung innerhalb der ersten 10 EKT-Sitzungen</b> |                |                 |                         |              |       |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------|--------------|-------|
| Stichprobe (n) = Patientenzahl                                                     |                |                 |                         |              |       |
|                                                                                    | Stichprobe (n) | Mittelwert [mC] | Standardabweichung [mC] | Varianz [mC] |       |
|                                                                                    |                |                 |                         | Min.         | Max.  |
| Gesamte Stichprobe                                                                 |                |                 |                         |              |       |
| • 1. Sitzung                                                                       | 450            | 64,91           | 67,94                   | 25,2         | 604,8 |
| • 2. Sitzung                                                                       | 437            | 206,74          | 117,18                  | 25,2         | 806,4 |
| • 4. Sitzung                                                                       | 428            | 241,26          | 131,44                  | 50,4         | 705,6 |
| • 7. Sitzung                                                                       | 346            | 320,8           | 167,68                  | 75,6         | 907,2 |
| • 10. Sitzung                                                                      | 224            | 386,42          | 211,28                  | 55,44        | 1008  |
| Altersquartil 1                                                                    |                |                 |                         |              |       |
| • 1. Sitzung                                                                       | 114            | 51,76           | 42,74                   | 25,2         | 271,7 |
| • 2. Sitzung                                                                       | 113            | 126,20          | 51,36                   | 25,2         | 302,4 |
| • 4. Sitzung                                                                       | 108            | 160,07          | 76,20                   | 50,4         | 403,2 |
| • 7. Sitzung                                                                       | 98             | 216,01          | 107,30                  | 75,6         | 604,8 |
| • 10. Sitzung                                                                      | 77             | 241,52          | 116,88                  | 75,6         | 604,8 |

|                 |     |        |        |       |       |
|-----------------|-----|--------|--------|-------|-------|
| Altersquartil 2 |     |        |        |       |       |
| • 1. Sitzung    | 109 | 51,81  | 33,77  | 25,2  | 176,4 |
| • 2. Sitzung    | 110 | 148,58 | 62,14  | 25,2  | 302,4 |
| • 4. Sitzung    | 105 | 199,94 | 92,53  | 75,6  | 604,8 |
| • 7. Sitzung    | 76  | 288,79 | 143,94 | 100,8 | 756   |
| • 10. Sitzung   | 51  | 364,74 | 183,10 | 55,4  | 806,4 |
| Altersquartil 3 |     |        |        |       |       |
| • 1. Sitzung    | 103 | 74,44  | 72,27  | 25,2  | 409,5 |
| • 2. Sitzung    | 103 | 181,29 | 83,36  | 50,4  | 504   |
| • 4. Sitzung    | 101 | 293,43 | 128,82 | 75,6  | 604   |
| • 7. Sitzung    | 80  | 368,22 | 151,05 | 126   | 806   |
| • 10. Sitzung   | 47  | 513,63 | 191,63 | 201,6 | 1008  |
| Altersquartil 4 |     |        |        |       |       |
| • 1. Sitzung    | 123 | 81,04  | 96,67  | 25,2  | 604,8 |
| • 2. Sitzung    | 118 | 205,88 | 119,55 | 50,4  | 655,2 |
| • 4. Sitzung    | 115 | 310,06 | 148,13 | 75,6  | 705,6 |
| • 7. Sitzung    | 93  | 418,62 | 181,69 | 100,8 | 907,2 |
| • 10. Sitzung   | 48  | 512,92 | 223,07 | 126   | 1008  |

Im Laufe der EKT-Behandlung wurde die Stimulationsdosis bei 402 Patient\*innen (85,2 %) erhöht. Die Standardabweichung nahm mit zunehmender Sitzungszahl zu. In der Aufsplittung nach Altersquartilen ist eine höhere Startdosis sowie die Tendenz zur höheren Aufdosierung mit zunehmendem Alter zu erkennen.

## 4.2 Grundlagenüberprüfung

Zunächst wurde die Abhängigkeit verschiedener, wissenschaftlich relevanter Parameter von der Stimulationsdosis überprüft [Tab. 11]. In einer linearen Regressionsanalyse wurde gezeigt, dass die Stimulationsdosis mit steigender EKT-Sitzungszahl zunimmt und bei einer rechts-unilateralen Elektrodenposition höher ist ( $p = < 0,001$ ). Eine Abhängigkeit der Stimulationsdosis vom Geschlecht lag nicht vor. Für die Abhängigkeit der Stimulationsdosis vom Alter fand sich mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,086$  ein Trend. Zur weiteren Überprüfung der wissenschaftlich bekannten Korrelation zwischen Stimulationsdosis und Alter, wurde eine Varianzanalyse mit kollabierten Daten ergänzt [Tab. 12, Grafik 3]. Hier konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der gemittelten Stimulationsdosis und dem Alter bestätigt werden ( $p = 0,008$ ).

**Tab. 11: Abhängigkeit der Stimulationsdosis von Alter, EKT-Sitzungszahl, Geschlecht und Elektrodenplatzierung**

Verallgemeinernde Kleinstquadrat-Schätzung (generalized least square regression, GLS)

EKT-Anzahl = 4.796; Patientenzahl (n): 471

Abhängige Variable: Stimulationsdosis

| Stimulations-dosis | Koeffizient ( $\beta$ ) | Standardfehler (SE) | z     | P >  z           | [95% CI]   |          |
|--------------------|-------------------------|---------------------|-------|------------------|------------|----------|
| Alter              | 0,610754                | 0,3562363           | 1,71  | 0,086            | -0,0874564 | 1,308964 |
| EKT-Sitzungszahl   | 5,986194                | 0,1775445           | 33,72 | <b>&lt;0,001</b> | 5,638213   | 6,334175 |
| Geschlecht         | 2,225442                | 14,30903            | 0,16  | 0,876            | -25,81974  | 30,27063 |
| Unilateral         | 13,82293                | 1,458522            | 9,48  | <b>&lt;0,001</b> | 10,96428   | 16,68158 |

**Tab. 12: Zusammenhang zwischen Stimulationsdosis und Alter**

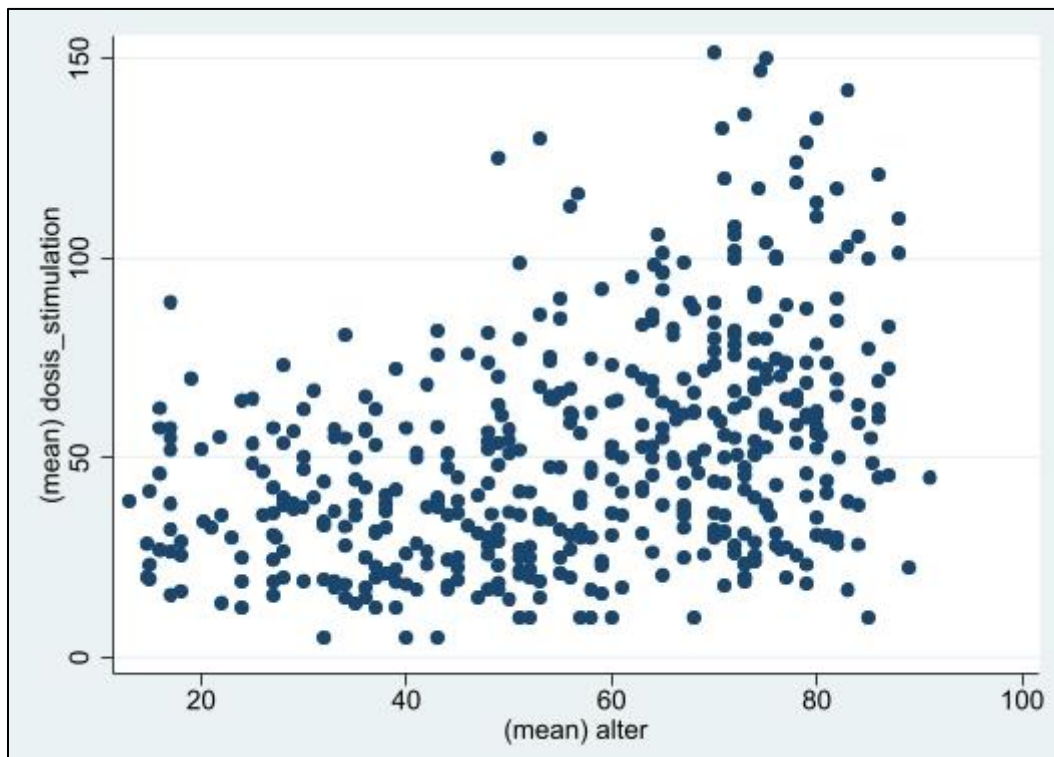
Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA)

Patientenzahl (n): 472

Abhängige Variable: Stimulationsdosis

R-squared = 0.1426, adj. R-squared = 0.1408, Root MSE = 26.2926

| Stimulationsdosis | Partial SS | Df | MS      | F     | P >  F            |
|-------------------|------------|----|---------|-------|-------------------|
| Alter             | 54029.2    | 1  | 54029.2 | 78.16 | <b>&lt; 0,001</b> |



**Grafik 3: Verteilung der mittleren Stimulationsdosis über das Alter**

(mean) dosis\_stimulation = mittlere Stimulationsdosis in %, wobei 100 % = 504 mC

### 4.3 Haupthypothese

---

Haupthypothese: Die Stimulationsdosiserhöhung ist abhängig vom Alter.

---

Die Haupthypothese umfasste die Annahme, dass mit fortschreitendem Alter eine raschere Steigerung der Stimulationsdosis über den Lauf einer EKT-Serie vorgenommen wurde.

Zur Überprüfung der Haupthypothese wurde die Interaktion zwischen Alter und EKT-Sitzungszahl als weitere unabhängige Variable hinzugenommen [Tab. 13]. Die Abhängigkeit der Stimulationsdosis von diesem Interaktionsterm war hochsignifikant und bestätigte damit die Haupthypothese. Nach Hinzunahme des Interaktionsterms Alter#EKT-Sitzungszahl zeigte sich keine Abhängigkeit der Stimulationsdosis vom Alter mehr.

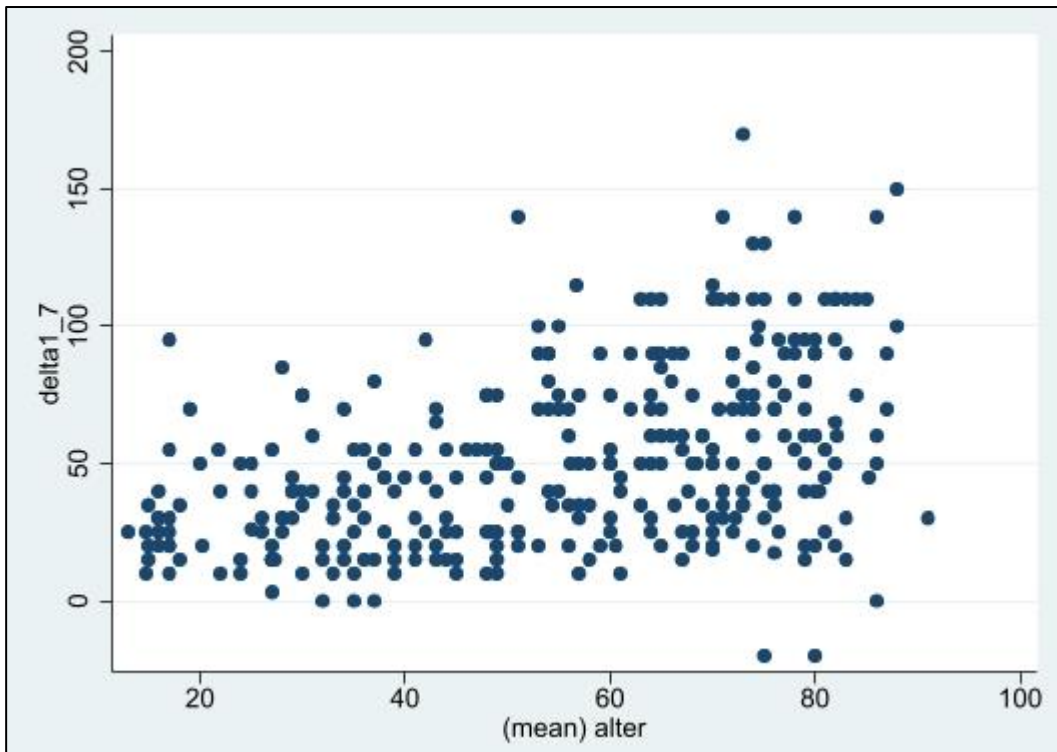
Im Streudiagramm konnte die Abhängigkeit der Stimulationsdosiserhöhung (hier als Stimulationsdosisdifferenz zwischen der 1. und 7. EKT-Sitzung) vom Alter ebenfalls bestätigt werden [Grafik 4]. In der Kastengrafik wurde zudem eine mit zunehmender Sitzungszahl größer werdende Standardabweichung und Varianz deutlich [Grafik 5].

**Tab. 13: Abhängigkeit der Stimulationsdosis von Alter, EKT-Sitzungszahl, Geschlecht, Elektrodenplatzierung und Interaktion zwischen Alter und EKT-Sitzungszahl**  
Verallgemeinernde Kleinstquadrat-Schätzung (generalized least square regression analysis, GLS)

EKT-Anzahl = 4.796; Patientenzahl (n): 471

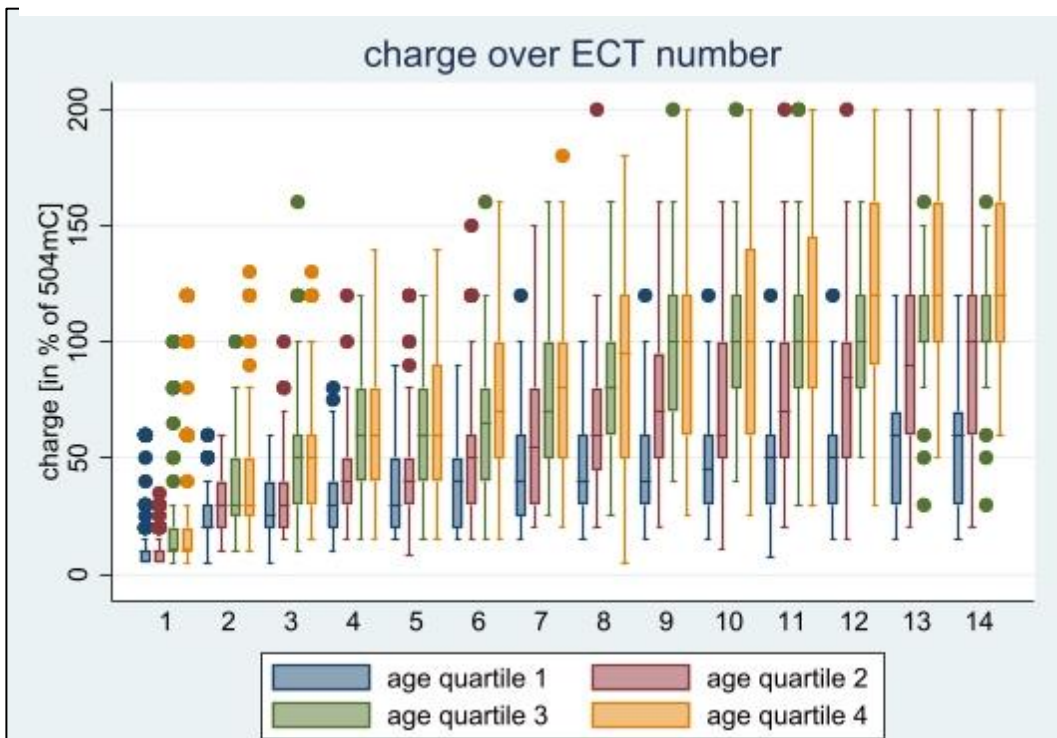
Abhängige Variable: Stimulationsdosis

| Stimulationsdosis        | Koeffizient ( $\beta$ ) | Standardfehler (SE) | z    | P >  z            | [95% CI] |        |
|--------------------------|-------------------------|---------------------|------|-------------------|----------|--------|
| Alter                    | 0,1156                  | 0.338               | 0,34 | 0,733             | - 0,5482 | 0,7795 |
| EKT-Sitzungszahl         | 1,706                   | 0.4828              | 3,53 | <b>&lt; 0,001</b> | 0,7601   | 2,652  |
| Geschlecht               | 1,446                   | 13.43               | 0,11 | 0,914             | -24,88   | 27,77  |
| Unilateral               | 14,16                   | 1.445               | 9,80 | <b>&lt; 0,001</b> | 11,33    | 16,99  |
| Alter # EKT-Sitzungszahl | 0,0791                  | 0.0082              | 9,57 | <b>&lt; 0,001</b> | 0,0629   | 0,0953 |



**Grafik 4 (Streudiagramm): Verteilung der Stimulationsdosiserhöhungen (delta 1\_7) über die Altersgruppen**

delta 1\_7 = Differenz der Stimulationsdosis der 1. und 7. EKT-Sitzung;  
Stimulationsdosis in %, wobei 100 % = 504 mC



**Grafik 5 (Kastendiagramm): Interaktion zwischen Alter, EKT-Sitzungszahl (0 – 14) und Stimulationsdosis**

Einteilung der Altersquartile: 1: < 42 J; 2: ≥ 42 - 59 J; 3: ≥ 59 - 73 J; 4: ≥ 73 J

95 % CI, z = 9.57; p = < 0.001

#### 4.3.1 Sensitivitätsanalysen

Um eine Datenverzerrung durch eine altersabhängig höhere Ausgangsdosis auszuschließen, prüften wir die Validität der Ergebnisse mittels verschiedener Sensitivitätsanalysen. Zunächst wurden die Berechnungen erneut mit der Stimulationsdosis in Relation zur Initialdosis durchgeführt [Tab. 14]. Außerdem erfolgte eine separate Analyse ab der 2. EKT-Sitzung zum Ausschluss des nicht-linearen Anstiegs zwischen 1. und 2. EKT-Sitzung [Tab. 15].

In beiden Analysen war die Stimulationsdosis unverändert hochsignifikant abhängig von EKT-Sitzungszahl, Stimulationsort und der Interaktion von Alter und EKT-Sitzungszahl. Die Haupthypothese wurde dementsprechend auch in den Sensitivitätsanalysen bestätigt.

**Tab. 14: Abhängigkeit der relativen Stimulationsdosis von Alter, EKT-Sitzungszahl, Geschlecht, Elektrodenplatzierung und Interaktion zwischen Alter und EKT-Sitzungszahl**  
Verallgemeinernde Kleinstquadrat-Schätzung (generalized least square regression, GLS)

EKT-Anzahl = 4.617; Patientenzahl (n): 449

Abhängige Variable: Relative Stimulationsdosis im Verhältnis zur Initialdosis

| Relative Stimulationsdosis | Koeffizient ( $\beta$ ) | Standardfehler (SE) | z    | P >  z            | [95% CI] |       |
|----------------------------|-------------------------|---------------------|------|-------------------|----------|-------|
| Alter                      | - 0,002                 | 0,085               | 0,03 | 0,978             | - 0,170  | 0,165 |
| EKT-Sitzungszahl           | 0,389                   | 0,063               | 6,16 | <b>&lt; 0,001</b> | 0,265    | 0,512 |
| Geschlecht                 | - 0,320                 | 3,464               | 0,09 | 0,926             | - 7,108  | 6,469 |
| Unilateral                 | 1,656                   | 0,185               | 8,95 | <b>&lt; 0,001</b> | 1,293    | 2,019 |
| Alter # EKT-Sitzungszahl   | 0,006                   | 0,001               | 5,75 | <b>&lt; 0,001</b> | 0,004    | 0,008 |

Alter und EKT-Sitzungszahl wurden zentriert.

**Tab. 15: Abhängigkeit der Stimulationsdosis (ab der 2. EKT-Sitzung) von Alter, EKT-Sitzungszahl, Geschlecht und Interaktion zwischen Alter und EKT-Sitzungszahl**  
Verallgemeinernde Kleinstquadrat-Schätzung (generalized least square regression, GLS)

EKT-Anzahl = 3.321; Patientenzahl (n): 347

Abhängige Variable: Stimulationsdosis

| Stimulationsdosis        | Koeffizient ( $\beta$ ) | Standardfehler (SE) | z      | P >  z            | [95% CI] |        |
|--------------------------|-------------------------|---------------------|--------|-------------------|----------|--------|
| Alter                    | - 0,466                 | 0,366               | - 1,27 | 0,203             | - 1,184  | 0,251  |
| EKT-Sitzungszahl         | 0,286                   | 0,068               | 4,20   | <b>&lt; 0,001</b> | 0,152    | 0,419  |
| Geschlecht               | - 0,491                 | 25,547              | - 0,02 | 0,985             | - 50,562 | 49,580 |
| Alter # EKT-Sitzungszahl | 0,009                   | 0,001               | 7,34   | <b>&lt; 0,001</b> | 0,007    | 0,113  |

Alter und EKT-Sitzungszahl wurden zentriert.

Patient\*innen mit bilateraler Elektrodenplatzierung wurden ausgeschlossen.

#### 4.4 Nebenhypothese

---

Nebenhypothese: Die Stimulationsdosiserhöhung korreliert mit dem Therapieansprechen.

---

Die Nebenhypothese umfasste die Annahme, dass Patient\*innen, die eine raschere Stimulationsdosissteigerung über den Lauf der EKT-Serie benötigten, ein anderes Outcome aufwiesen.

Zur Überprüfung der Hypothese wurde eine Varianzanalyse an Patient\*innen mit affektiven Diagnosen (F3x) durchgeführt [Tab. 16]. Es zeigte sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem Outcome (CGI-I) und dem Alter ( $p = 0,04$ ). Ein Zusammenhang zwischen dem Outcome (CGI-I) und der Dosissteigerung (delta 1\_7) bestand nicht. Ebenso wenig fand sich ein Zusammenhang zwischen Outcome und dem Geschlecht bzw. der Elektrodenposition.

Die Nebenhypothese konnte somit in der o.g. Form nicht bestätigt werden.

**Tab. 16: Zusammenhang zwischen CGI-I, Alter, Stimulationsdosisentwicklung, Elektrodenposition und Geschlecht**

Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA)

Patientenzahl (n): 194

Abhängige Variable: CGI-I

R-squared = 0.0246, adj. R-squared = 0.0039, Root MSE = 0.823062

|            | Partial SS | Df | MS         | F    | P >   F       |
|------------|------------|----|------------|------|---------------|
| Alter      | 2.7665497  | 1  | 2.7665497  | 4.08 | <b>0.0447</b> |
| Delta 1_7  | 0.10528049 | 1  | 0.10528049 | 0.16 | 0.6939        |
| Unilateral | 0.32863466 | 1  | 0.32863466 | 0.49 | 0.4870        |
| Geschlecht | 0.24121196 | 1  | 0.24121196 | 0.36 | 0.5514        |

##### 4.4.1 Modifizierte Nebenhypothese

---

Modifizierte Nebenhypothese: Patient\*innen, die auf eine EKT-Behandlung ansprechen, benötigen bei rascherer Stimulationsdosissteigerung weniger Einzelsitzungen.

---

Zur weiteren Verfolgung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Stimulationsdosisentwicklung und Outcome wurde die Nebenhypothese abgewandelt. Die modifizierte Nebenhypothese umfasste die Annahme, dass Patient\*innen, die eine raschere Stimulationsdosissteigerung über den Lauf einer EKT-Serie benötigten, weniger EKT-Sitzungen bis zu einem Therapieansprechen brauchten.

Zur Überprüfung der modifizierten Nebenhypothese, wurden in einer weiteren Varianzanalyse Fälle mit einem Therapieansprechen ( $\text{CGI} \leq 3$ ) eingeschlossen [Tab. 17]. Bei diesen

Patient\*innen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der insgesamt erhaltenen EKT-Sitzungen und der Stimulationsdosiserhöhung ( $p = 0,02$ ). Ebenfalls signifikant war der Zusammenhang der erhaltenen EKT-Sitzungen und einer rechts-unilateralen Elektrodenposition. Eine Abhängigkeit vom Geschlecht bestand nicht.

Die modifizierte Nebenhypothese konnte somit bestätigt werden.

| <b>Tab. 17: Zusammenhang zwischen den benötigten EKT-Sitzungen bis zum Erreichen eines Therapieansprechens, Alter, Stimulationsdosisentwicklung, Elektrodenposition und Geschlecht bei Patient*innen mit klinischem Ansprechen (CGI-I <math>\leq 3</math>)</b><br>Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA)<br><br>Patientenzahl (n): 180<br>Abhängige Variable: erhaltene EKT-Sitzungszahl<br>R-squared = 0.1314, adj. R-squared = 0.1143, Root MSE = 4.02073 |            |    |           |       |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|-----------|-------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Partial SS | Df | MS        | F     | P >   F           |
| Alter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 292.21609  | 1  | 292.21609 | 18.08 | <b>&lt; 0.001</b> |
| Delta 1_7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 85.29259   | 1  | 85.29259  | 5.28  | <b>0.0228</b>     |
| Unilateral                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 149.21929  | 1  | 149.21929 | 9.23  | <b>0.002</b>      |
| Geschlecht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2.2893591  | 1  | 2.2893591 | 0.14  | 0.7071            |

#### 4.5 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie wurde das Hauptaugenmerk auf die Frage gelegt welche Rolle das Alter auf die *Veränderung* der Krampfschwelle im Laufe einer EKT-Serie auswirkt. Da die verabreichte Stimulationsdosis (= Ladungsmenge) auf der anfänglich ermittelten Krampfschwelle beruht und die Behandlung nach durchschnittlich 10,3 EKT-Sitzungen beendet wurde, konzentrierten wir uns auf die Stimulationsdosisentwicklung innerhalb der ersten 10 EKTs von über 470 Patient\*innen im Alter von 13 bis 91 Jahren. Die Auswertungen erfolgten anhand eines Signifikanzniveaus von  $p < 5\%$ .

In einer linearen Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass die verabreichte Stimulationsdosis signifikant vom Alter abhing ( $p = < 0,008$ ). Dieser Zusammenhang war nach Hinzunahme der Interaktion zwischen Alter und fortlaufender EKT-Sitzungszahl nicht mehr nachweisbar ( $p = 0,733$ ). Stattdessen ließ sich nachweisen, dass die Stimulationsdosis hochsignifikant abhängig von diesem Interaktionstermin war ( $p = < 0,001$ ). Es konnte somit bestätigt werden, dass Patient\*innen mit fortschreitendem Alter eine raschere Stimulationsdosiserhöhung erhielten. Zwischen Stimulationsdosis und Geschlecht konnte keine Korrelation detektiert werden. Bei einer rechts-unilateralen Elektrodenposition war, im Vergleich zu einer bilateralen Stimulation, sowohl die durchschnittliche Stimulationsdosis höher als auch ihre Erhöhung rascher.

In einer zweiten Analyse sollte überprüft werden, ob Patient\*innen mit einer rascheren Krampfschwellenadaptation ein besseres Therapieansprechen aufweisen. Hierfür wurde das Outcome von 260 Patient\*innen mit affektiven Erkrankungen mittels nachträglicher Ermittlung des CGI-I objektiviert. Von 260 Patient\*innen mit affektiven Diagnosen zeigten 92 % ein Ansprechen auf die EKT ( $\text{CGI} \leq 3$ ); 78 % zeigten ein gutes oder sehr gutes Ansprechen ( $\text{CGI} \leq 2$ ). In einer Varianzanalyse fand sich kein Zusammenhang zwischen Stimulationsdosisentwicklung und CGI-I, hingegen zeigte sich eine Abhängigkeit des CGI-I vom Alter ( $p = 0,04$ ). Es fand sich keine Abhängigkeit des Therapieansprechens von Geschlecht oder Elektrodenposition. In einer weiteren Analyse konnten wir zeigen, dass erfolgreich behandelte Patient\*innen mit einem rascheren Stimulationsdosisanstieg weniger EKT-Sitzungen bis zu einem Therapieerfolg benötigten ( $p = 0,02$ ). Auch hier zeigte sich, dass ältere Patient\*innen mit einem Therapieansprechen weniger Einzelsitzungen als jüngere Patient\*innen benötigten ( $p = < 0,001$ ).

## 5. Diskussion

### 5.1 Relevanz der Studie

Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ist eine höchst effektive Behandlung verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen, vor allem der pharmakoresistenten Depression (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) u. a. 2022; Sartorius 2009; Espinoza und Kellner 2022). Die richtige Wahl der Stimulationsdosis ist dabei einer der maßgeblichen Faktoren für Therapieerfolg und Nebenwirkungen (McCall u. a. 2000). Ihr kommt somit eine essenzielle Bedeutung zu. Für eine effektive Elektrokonvulsionstherapie sollte die Stimulationsdosis idealerweise in einem konstanten überschwelligen Verhältnis zur Krampfschwelle gehalten werden (Brunner und Grözinger 2018). Schon in den 80er Jahren wurde ein antikonvulsiver Effekt der EKT beschrieben, d.h. eine Adaptation der Krampfschwelle auf regelmäßig verabreichte externe elektrische Stimuli mit der Notwendigkeit einer sukzessiven Erhöhung der Stimulationsdosis (H. A. Sackeim u. a. 1983). Die antikonvulsive Hypothese bildet mit ihrem pathophysiologischen Pendant, der Beeinflussung des GABA-Haushalts durch die EKT, eine der Theorien innerhalb der vermuteten Wirkmechanismen der EKT und ist therapeutisch relevant. Sie besagt, dass durch eine intrinsische Ausschüttung von GABA zur Beendigung der induzierten epileptischen Anfälle, die bei Major Depression reduzierten GABA-Spiegel im Frontallappen normalisiert werden. Durch diesen Effekt wirke die EKT antidepressiv und antikonvulsiv (H. A. Sackeim 1999). Mit ihren umfassenden pathophysiologischen Erklärungen sticht die GABA-Hypothese auch unter Einbezug neuerer Studien unter den vielen möglichen Wirkmechanismen der EKT

heraus. Es bleibt jedoch die weiterhin widerstreitende Studienlage bezüglich einer Assoziation zwischen Ausprägung des antikonvulsiven Effekts durch die vermutete GABA-erge Reaktion und einem positivem Outcome (Seymour 2021).

1995 zeigten Coffey und et al. in einer prospektiven Studie mit 63 Patient\*innen eine Abhängigkeit der Krampfschwellenentwicklung vom Alter innerhalb der ersten 6 EKT-Sitzungen. Die Aussagekraft dieser Studie wird dadurch eingeschränkt, dass sich diese altersabhängige Entwicklung nur anhand der 35 Patient\*innen (56 %) demonstrieren ließ, die überhaupt eine Krampfschwellenentwicklung aufwiesen (Coffey u. a. 1995). Die Altersabhängigkeit der Krampfschwellenentwicklung innerhalb der ersten 6 EKT-Sitzungen wurde erneut 2016 in einer großen retrospektiven Studie mit 640 Patient\*innen von Nitturkar et al. belegt. In dieser Studie erfolgte eine bilaterale Stimulation, die in Asien, im Gegensatz zu westlichen Ländern, verbreiteter als die rechts-unilaterale Stimulation ist. Hier wurde bei 27,8 % der Patient\*innen eine Krampfschwellenentwicklung detektiert. Teilte man die Patient\*innen in zwei Gruppen > bzw. < 45 Jahre ein, konnte man in der Gruppe der > 45-jährigen eine höhere initiale Krampfschwelle sowie einen rascheren Anstieg der dieser verzeichnen (Nitturkar u. a. 2016). Die niedrige Detektionsrate einer Krampfschwellenentwicklung könnte auf die auffällig hohe Festlegung der initialen Krampfschwellen von durchschnittlich 136,36 mC zurückzuführen sein. Erneut wurde der Sachverhalt 2020 im Rahmen einer prospektiven Studie (n = 93) von Chanpattana et al. betrachtet, wobei der Hauptfokus auf der Krampfschwellenentwicklung schizophrener Patient\*innen lag. Hier konnte innerhalb von 20 EKT-Sitzungen keine Abhängigkeit der Krampfschwellenentwicklung vom Alter detektiert werden, die Stimulation erfolgte ebenfalls größtenteils bilateral (Chanpattana u. a. 2000). Die widerstreitenden Ergebnisse von Chanpattana könnten möglicherweise auf Unterschiede in der Krampfschwellenentwicklung bei Patient\*innen mit Schizophrenie hinweisen. Insgesamt liegen mit der neuen Studie von Chanpattana gewisse Widersprüchlichkeiten in Bezug auf Faktoren, die die Krampfschwellenentwicklung beeinflussen, vor. Sollte der antikonvulsive Effekt der EKT im Alter tatsächlich unterschiedlich ausgeprägt sein und ggf. sogar mit einem anderen Therapieansprechen einhergehen, könnten diese Erkenntnisse einen neuen Beitrag zum Verständnis der GABA-Hypothese liefern.

Unsere Studie bietet den Vorteil eines sehr großen Datensatzes (n = 471), der über einen Zeitraum von 10 Jahren am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim gesammelt wurde. Dieser Datensatz umfasst alle Behandlungsindikationen der EKT und wurde mehrheitlich als rechts-unilaterale Stimulation durchgeführt, die in Europa und den USA gängigste Stimulationsform. Im klinischen Alltag ist eine mehrmalige Krampfschwellentitration sowohl unpraktikabel als auch potenziell problematisch, sodass gemeinhin im Sinne der

Titrationmethode eine einmalige Titration der Krampfschwelle zu Beginn der EKT-Serie erfolgt. Anschließend Anpassungen der Stimulationsdosis erfolgen in aller Regel aufgrund von Parametern, die auf eine Erhöhung der Krampfschwelle hindeuten und mit einem schlechteren Outcome assoziiert sind, wie einem Nachlassen der motorischen oder elektroencephalographischen Krampfqualität. Ein Vorteil unserer Studie ist, dass die ausgewerteten Daten diesem klinischen Alltag entspringen. Damit einher geht der Nachteil, dass lediglich eine einmalige Krampfschwellentitration zu Beginn der EKT-Serie erfolgte. Alle Rückschlüsse auf die Krampfschwelle zu einem späteren Zeitpunkt beruhen somit auf der Stimulationsdosisentwicklung. Dass diese Rückschlüsse begründet sind, zeigen Studien, in denen sich die Krampfschwelle sowohl in der EEG-Qualität (Gálvez u. a. 2017) als auch der Qualität der motorischen Entäußerungen (Brunner und Grözinger 2018) widerspiegelte. Die Krampfqualität wird am häufigsten durch den Postictal-Suppression-Index (PSI) gemessen, wobei bei Werten  $< 80\%$  vereinzelt sogar zu einer Re-Stimulation geraten wird (Weiner, Coffey, und Krystal 1991). Der PSI lag in unserer Studie bei durchschnittlich  $76,9\%$ . Dieser Wert liegt im Vergleich mit Studien anderer Institute über dem Durchschnitt ( $50\%$  bei Moulier et al, 2022), zumal bei der vorwiegend erfolgten, rechts-unilateralen Elektrodenposition niedrigere PSI als bei bilateraler Stimulation gemessen werden (Kranaster u. a. 2013; Moulier u. a. 2022). Für eine durchgehend hohe Krampfqualität spricht, dass in unserer Kohorte  $92\%$  der Patient\*innen ein Therapieansprechen zeigten ( $\text{CGI} \leq 3$ ), davon  $78\%$  ein gutes oder sehr gutes Ansprechen ( $\text{CGI} \leq 2$ ).

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 Einfluss von Alter, Geschlecht und Elektrodenposition auf die Stimulationsdosis

---

#### Überblick Ergebnisse:

Eine höhere Stimulationsdosis war mit fortschreitendem Alter, fortlaufender EKT-Sitzungszahl und bei rechts-unilateralen Stimulation zu beobachten. Es fand sich keine Abhängigkeit der Stimulationsdosis vom Geschlecht.

---

Der stärkste Prädiktor für die Krampfschwelle und somit für die Wahl einer ausreichenden Stimulationsdosis ist das Alter (H. Sackeim u. a. 1987; Nitturkar u. a. 2016). Der Zusammenhang zwischen Alter und erhöhter initialer Krampfschwelle ist schon lange bekannt und spiegelt sich in den altersabhängigen Methoden der Stimulationsdosisbestimmung wider, die u.a. in den USA unverändert populär sind. Bei diesen wird zugunsten des Prädiktors Alter auf eine individuelle Krampfschwellenbestimmung mittels Titration verzichtet (Petrides u. a.

2009). Auch in unserer Studie korrelierte eine erhöhte Stimulationsdosis mit zunehmendem Alter. Die steigende Krampfschwelle mit fortschreitendem Alter lässt sich nicht nur in Bezug auf die Verabreichung externer elektrischer Stimuli beobachten. Auch für andere potenziell anfallstriggernde Reize besteht im jungen Alter eine erhöhte Empfänglichkeit. Während Kinder beispielsweise häufig noch von Fieberkrämpfen betroffen sind, treten diese bei Erwachsenen nur in Ausnahmefällen auf. Mit der Reifung des Gehirns scheint es zu einer zunehmenden Balance der exzitatorischen und inhibitorischen Neurone zu kommen, sodass die Inzidenz von epileptischen Anfällen im höheren Alter erst durch neurodegenerative Vorgänge oder anderweitige strukturelle Defekte wieder ansteigt (Sperber u. a. 1999).

Andere Prädiktoren, wie das Geschlecht, sind in der Literatur weitaus umstrittener (Jeroen A. van Waarde u. a. 2013; Girish u. a. 1998; H. Sackeim u. a. 1987; Coffey u. a. 1995; Petrides u. a. 2009). Unsere Auswertung zeigte keine Abhängigkeit der Stimulationsdosis vom Geschlecht. Sie konnte damit, in Übereinstimmung mit neueren Studien (Chanpattana u. a. 2000; Luccarelli u. a. 2021b), keinen Hinweis auf eine erhöhte Krampfschwelle bei Männern aufgrund einer erhöhten Schädelknochendicke erbringen. Es ist zu erwägen, dass diese, in den 90er und 2000er Jahren häufiger aufgezeigte Abhängigkeit, auf einem Gender-bias bei der Stimulationsdosisauswahl beruhte, der nun möglicherweise mit verändertem Rollenverständnis rückläufig ist. Zu Zeiten der Studie zur altersabhängigen Krampfschwellenentwicklung von Coffey et al. (1991) erhielten Männer unter der Annahme einer höheren Krampfschwelle häufig standardmäßig eine höhere Initialdosis (Coffey u. a. 1995).

Anerkannt ist, dass eine rechts-unilaterale Stimulation niedrigere Stimulationsdosen zur Auslösung eines Krampfanfalls benötigt als eine bilaterale Stimulation, ergo eine rechts-unilaterale Stimulation mit einer niedrigeren Krampfschwelle korreliert (Isenberg u. a. 2016). In unserer Auswertung war die durchschnittliche Stimulationsdosis bei rechts-unilateraler Stimulation jedoch höher als bei bilateraler Elektrodenplatzierung. Diese Verzerrung lässt sich damit erklären, dass bei rechts-unilateraler Elektrodenplatzierung ein größeres Vielfaches der titrierten Krampfschwelle als bei bilateraler Stimulation gewählt wurde (2,5 - 6 x ST bei RUL versus 1,5 x ST bei BIL) und keine spätere Krampfschwellentitration mehr erfolgte. Rückschlüsse auf die Krampfschwelle in Bezug auf die Elektrodenplatzierung sind in unserer Studie somit nur bedingt zulässig.

In der Studie zeigte sich, in Übereinstimmung mit der Literatur, ein hochsignifikanter Abhängigkeit der Stimulationsdosis von der EKT-Sitzungszahl, d.h. eine steigende Stimulationsdosis mit fortschreitender EKT-Serie. Diese Beobachtung entspricht dem antikonvulsiven Effekt der EKT (Coffey u. a. 1995; Chanpattana u. a. 2000; Seymour 2021).

### 5.2.2 Einfluss des Alters auf Stimulationsdosissteigerung und Krampfschwellenentwicklung

---

#### Überblick Ergebnisse:

Eine Stimulationsdosissteigerung erfolgte rascher mit fortschreitendem Alter und bei rechts-unilateralen Elektrodenposition. Es zeigte sich keine Abhängigkeit der Stimulationsdosissteigerung vom Geschlecht.

---

Unsere Auswertung erbrachte nach der initialen Krampfschwellentitration eine mittlere Steigerung der Stimulationsdosis von der 2. zur 10. Sitzung um 87 %. Damit liegt die Stimulationsdosissteigerung an unserem Institut innerhalb des Bereichs der mehrfach titrierten Krampfschwellensteigerung von 30 – 100 % anderer Studien (Coffey u. a. 1995; H. Sackeim u. a. 1987; H. A. Sackeim, Decina, Portnoy, u. a. 1987; H. A. Sackeim u. a. 1993; H. A. Sackeim, Devanand, und Prudic 1991; Shapira u. a. 1996). Dass sich unsere Stimulationsdosissteigerung im oberen Viertel der durchschnittlichen Krampfschwellensteigerung bewegt, könnte auf den etwas längeren Beobachtungszeitraum zurückgeführt werden, welcher sich bei den oben aufgeführten Studien zumeist auf  $\leq 6$  bzw.  $\leq 8$  EKT-Sitzungen beschränkte. Hierfür spricht auch die insgesamt höhere Rate an Patienten mit einem vermuteten Krampfschwellenanstieg auf Basis der Stimulationsdosissteigerung (85,2 % versus 56 % bei Coffey et al. und 27,8 % bei Nitturkar et al.). In einer der aktuelleren Studien zur Krampfschwellensteigerung und -dauer bei schizophrenen Patienten von Chanpattana et al. lag die Steigerung bei 244 % über einem längeren Messzeitraum von 20 EKT-Sitzungen, wobei bei 92 % der Patient\*innen ein Anstieg beobachtet wurde (Chanpattana u. a. 2000; Coffey u. a. 1995; Nitturkar u. a. 2016). In unserer Studie beschränkten wir uns auf die Betrachtung der ersten 10 Sitzungen, da die EKT-Serie nach durchschnittlich 10,3 Sitzungen eingestellt wurde. Die Auswertungen sprechen auch vor dem Hintergrund der anderen Studien dafür, dass sich die Krampfschwelle auch innerhalb einer längeren Behandlungsperiode und in späteren Sitzungen kontinuierlich weiter erhöht. Insgesamt muss bei der Untersuchung der Krampfschwelle immer der Bias eines floor-Effekts bedacht werden: Je höher die initiale Dosis, desto wahrscheinlicher die Überschätzung der initialen Krampfschwelle. Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2022 von Lucarelli et al. zeigte, dass 28 % der Patient\*innen bereits bei einer Initialdosis von 19,2 mC einen adäquaten Krampfanfall zeigten, wobei sich auch hier eine deutliche Altersabhängigkeit zeigte und diese Patient\*innen in aller Regel  $< 70$  Jahre alt waren (Lucarelli u. a. 2021a). Unsere Titration wurde altersabhängig mit Stimulationsdosen von 25,2 mC bzw. 50,4 mC begonnen. Dies entspricht den gerätetechnisch niedrigstmöglichen Einstellungen und ist vergleichbar mit den Initialdosen von Coffey (geschlechts- und stimulationsortabhängig 32 bzw. 48 mC), Nitturkar (standardmäßig 30 mC) und Chanpattana (standardmäßig 50,4 mC / 25,2 mC). Zu

berücksichtigen ist, dass bei Chanpattana und Nitturkar eine rein bilaterale Stimulation mit bekanntermaßen erhöhter Krampfschwelle erfolgte (Chanpattana u. a. 2000; Coffey u. a. 1995; Nitturkar u. a. 2016). Ein mögliches Überschätzen der initialen Krampfschwelle durch den floor-Effekt könnte zu einem Unterschätzen des nachfolgenden Krampfschwellenanstiegs geführt haben, da dieser später detektiert würde. Die Gefahr eines Über- oder Unterschätzen der Krampfschwelle zeigte sich in unserer Auswertung auch insofern relevant, als dass sich eine große Varianz der Stimulationsdosisentwicklung über alle Altersgruppen zeigte und auf eine große interindividuelle Vielfalt in der Krampfschwellenentwicklung hindeutet.

In unserer Studie bestand eine hochsignifikante Abhängigkeit der Stimulationsdosis von der Interaktion zwischen Alter und fortlaufender EKT-Sitzungszahl. Die verabreichte Stimulationsdosis stieg mit zunehmendem Alter also hochsignifikant rascher an. Der zuvor gezeigte Zusammenhang zwischen Stimulationsdosis und Alter nicht mehr nachweisbar. Da die initiale Stimulationsdosis bei älteren Patient\*innen tendenziell höher gewählt wurde, wurden die Berechnungen erneut mit der relativen Stimulationsdosis durchgeführt. Zum Ausschluss des nicht-linearen Anstiegs zwischen der 1. und 2. EKT-Sitzung erfolgte zudem eine separate Analyse ab der 2. EKT-Sitzung. In beiden Sensitivitätsanalysen war die Stimulationsdosisentwicklung unverändert hochsignifikant abhängig vom Alter.

Unsere Studie gab somit Hinweise darauf, dass nicht das Alter als solches der ausschlaggebende Prädiktor für die Stimulationsdosis sein könnte. Wir konnten eine hochsignifikante Abhängigkeit der Stimulationsdosis von der *Interaktion* zwischen Alter und EKT-Sitzungsnummer zeigen, welche die alleinige Korrelation zwischen Stimulationsdosis und Alter aufhob. In anderen Worten: Die Tatsache, dass ältere Menschen im Mittel eine höhere Stimulationsdosis benötigen als jüngere, könnte zu großen Teilen auf einer rascheren *Adaptation* der Krampfschwelle beruhen. Die Altersabhängigkeit des antikonvulsiven Effekt der EKT wurde 1995 von Coffey et al. beschrieben (Coffey u. a. 1995). In Widerspruch zu diesen Beobachtungen konnte diese Abhängigkeit bei der bilateralen Stimulation von Chanpattana et al. trotz eines langen Beobachtungszeitraums von 20 EKT-Sitzungen nicht beobachtet werden (Chanpattana u. a. 2000). Nitturkar et al. hingegen bestätigten die Altersabhängigkeit der Krampfschwellenentwicklung über 6 EKT-Sitzungen bei bilateraler Stimulation, wobei die Kohorte jedoch nur in zwei Altersgruppen (> bzw. < 45 Jahre) geteilt wurde (Nitturkar u. a. 2016). Als möglicher Adaptationsmechanismus wird eine Erhöhung der des inhibitorisch wirksamen Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) in frontotemporalen Regionen diskutiert. Es wird angenommen, dass die Veränderungen im GABA-Haushalt eine Rolle bei der antidepressiven Wirkungen der EKT spielen, da bei depressiven Patient\*innen u.a. reduzierte GABA-Spiegel mit einer defizitären Neurokonnektivität nachgewiesen werden konnte (Emrich u. a. 1980; Duman, Sanacora, und

Krystal 2019). Erhöhungen der GABA-Spiegel nach EKT konnten im Tiermodell nachgewiesen werden (Green 1986; Sartorius u. a. 2007). Nichtsdestotrotz ist die GABA-Theorie nicht ohne Kontroverse. Dies liegt u.a. darin begründet, dass die Studienlage bezüglich erhöhter GABA-Spiegel und Therapieansprechen kein eindeutiges Ergebnis liefern. Auch für das Ansprechen anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen auf die EKT liefert die GABA-Hypothese keine Begründung (Seymour 2021; Green 1986). Die Veränderungen im GABA-Stoffwechsel durch die EKT scheinen also keine monokausale Erklärung für den Wirkmechanismus zu liefern. Im Tiermodell gab es Hinweise auf eine stimulierende Wirkung von GABA auf die Neuroplastizität (Flores und Méndez 2014; Wolff, Joó, und Kása 1993), sodass hier ein weiterer Link zu der Neuroplastizitätstheorie mit EKT-induzierten und therapierelevanten Veränderungen im Hippocampus bzw. in dessen funktionalen Netzwerken liegen könnte (Leaver u. a. 2016; Joshi u. a. 2016; Nuninga u. a. 2020; Sartorius u. a. 2019). Unsere Erkenntnisse eingeschlossen, gibt es Hinweise darauf, dass die antikonvulsive Wirkung der EKT mit ihren vermuteten Veränderungen im GABA-Stoffwechsel in älteren Gehirnen stärker ausgeprägt ist. Hierzu passend sind Luccarellis Ergebnisse, laut denen die induzierten Krampfanfälle über den Lauf einer EKT-Serie mit zunehmendem Alter kürzer werden (Luccarelli u. a. 2021b). Individuen weisen eine große Bandbreite an inhibitorisch wirksamen GABA-Spiegeln und damit an Empfänglichkeit für epileptogene Reize auf, was die große Varianz der Krampfschwellen und des Ansprechens auf eine EKT-Behandlung erklären könnte (Seymour 2021). Hierzu passend konnten wir in unserer Auswertung in allen Altersgruppen eine zunehmende Varianz der Stimulationsdosisentwicklung detektieren.

Übereinstimmend mit unserer Auswertung war die Krampfschwellen- bzw. Stimulationsdosissteigerung in den drei genannten Studien nicht geschlechterabhängig. Anders als in vorherigen Studien konnten wir, auch nach Ausschluss des nicht-linearen Anstiegs zwischen der 1. und 2. Sitzung, eine raschere Stimulationsdosissteigerung bei rechts-unilateralen Stimulation feststellen (Coffey u. a. 1995; Isenberg u. a. 2016). Dies könnte auf den ceiling-effect der bilateralen Stimulation zurückgeführt werden, aufgrund dessen bereits bei einem 2,5-fachen der Krampfschwelle keine Steigerung des therapeutischen Effekts mehr zu erwarten ist. Bei rechts-unilateralen Stimulation kann die Stimulationsdosis bis zum 12-fachen der Krampfschwelle gesteigert werden (Sartorius 2009).

### 5.2.3 Einfluss von Alter, Stimulationsdosissteigerung und Krampfschwellenentwicklung auf das Therapieansprechen

---

#### Überblick Ergebnisse:

Das Therapieansprechen wurde mit fortschreitendem Alter besser. Es zeigte sich keine Abhängigkeit des Therapieansprechens von Stimulationsdosisentwicklung, Geschlecht oder Elektrodenposition. Unter den PatientInnen mit einem positiven Therapieansprechen benötigten jene weniger Sitzungen, die eine raschere Stimulationsdosisentwicklung zeigten oder eine rechts-unilaterale Stimulation erhielten.

---

In unserer Studie konnten wir, trotz der vermuteten pathophysiologischen Zusammenhänge von antikonvulsivem Effekt und therapeutischem Wirkmechanismus im Rahmen der GABA-Hypothese, keinen sicheren Zusammenhang zwischen Therapieansprechen und der Ausprägung der Adaptationsvorgänge feststellen. Chanpattana et al. hatten sogar, völlig entgegen diesen Theorien, ein Therapieansprechen mit jüngerem Alter und weniger ausgeprägtem antikonvulsivem Effekt assoziiert (Chanpattana u. a. 2000). Das Therapieansprechen in unserer Auswertung war, wie größtenteils in der Literatur beschrieben, mit fortschreitendem Alter besser (Kranaster u. a. 2018; Wesson u. a. 1997). Ebenso wie bei Coffey gab es jedoch keine Korrelation zwischen dem Ansprechen und dem vermuteten antikonvulsiven Effekt hinter der Stimulationsdosissteigerung; ebenso wenig zwischen Therapieansprechen und Geschlecht bzw. Elektrodenposition (Coffey u. a. 1995). Wir konnten jedoch aufzeigen, dass Patient\*innen mit einem positiven Outcome weniger Therapiesitzungen benötigten, wenn sie a) eine raschere Aufdosierung der Stimulationsdosis erhielten, b) älter waren und c) rechts-unilateral stimuliert wurden. Diese Ergebnisse wurden nach unserem Kenntnisstand in dieser Form noch nicht publiziert und werfen neue Fragen in der EKT-Forschung auf: Unklar bleibt die Kausalität zwischen dem schnelleren Therapieansprechen und der rascheren Stimulationsdosisaufdosierung. Kam es durch die raschere Aufdosierung zu einem besseren Therapieansprechen (ggf. mit vermehrten unerwünschten Wirkungen) oder wurde die Stimulationsdosis aufgrund eines ausgeprägteren antikonvulsiven Effekts bei Therapieansprechen rascher gesteigert? Ersteres wäre insofern schlüssig, als dass das Therapieansprechen bekanntermaßen zu Lasten der Nebenwirkungen mit steigender Stimulationsdosis korreliert (McCall u. a. 2000; H. A. Sackeim u. a. 1993). Sollte die zweite Interpretation zutreffen, könnte dies wertvolle neue Erkenntnisse zum Wirkmechanismus der EKT liefern. Sackeim et al. hatten 1999 einen möglichen Zusammenhang zwischen Ausmaß der Krampfschwellenadaptation und einem besseren Outcome angedeutet, insbesondere bei rechts-unilateraler Stimulation (H. A. Sackeim 1999).

Die Studienlage zu dieser Korrelation ist seither durchgewachsen (Seymour 2021), Sackeims Ergebnisse passen jedoch dazu, dass auch bei uns Patient\*innen mit rechts-unilateraler Stimulation weniger Therapiesitzungen bis zu einem Ansprechen benötigten.

### 5.3 Diskussion der Methodik

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse der jeweils ersten 20 EKT-Sitzungen von Patient\*innen am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI) Mannheim über einen Zeitraum von elf Jahren. Die Auswertungen erfolgten als logistische Regressions- bzw. Varianzanalysen. Insbesondere durch den großen Datensatz (472 Patient\*innen mit 11.435 EKT-Sitzungen) können wir vorangegangene Ergebnisse prospektiver Analysen mit ähnlichen Fragestellungen, teilweise jedoch kleinen Datensätzen, um wertvolle Erkenntnisse ergänzen (Nitturkar u. a. 2016; Coffey u. a. 1995; Chanpattana u. a. 2000). Unsere Studie beruht auf Daten, die im klinischen Alltag erhoben wurden und ist somit nah der klinischen Realität. Berücksichtigt werden muss, neben den üblichen Einschränkungen einer retrospektiven Arbeit, dass die Stimulationsdosistitration nur zu Beginn der EKT-Serien erfolgte. Alle Aussagen zur Krampfschwellenentwicklung werden dementsprechend von der Stimulationsdosisentwicklung abgeleitet. Ein denkbarer Bias wäre, dass die Stimulationsdosiserhöhung am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit untersucher\*innenabhängig ist und im Laufe der EKT-Serie von der tatsächlichen Krampfschwelle abweicht. Fälschliche Rückschlüsse auf die Krampfschwelle durch die Stimulationsdosis werden auch dadurch möglich, dass Stimulationsdosiserhöhungen nicht nur bei nachlassender Krampfqualität, sondern auch bei ausbleibendem Therapieerfolg oder klinischer Dringlichkeit vorgenommen wurden. Da die o.g. Studien von Coffey und Nitturkar mit einer Krampfschwellentitration zu verschiedenen Zeitpunkten der EKT-Behandlung jedoch ähnliche Ergebnisse erbrachten, ist eine Übertragbarkeit wahrscheinlich.

Der Therapieerfolg der EKT wurde nicht standardisiert therapiebegleitend erfasst. Somit fand für unsere Studie eine nachträgliche Bewertung statt, basierend auf der Dokumentation im Klinikinformationssystem und dem ärztlichen Entlassbericht. Dieses Vorgehen bietet Raum für systematische Fehlerquellen, beginnend bei unterschiedlichen Dokumentationsstilen bis hin zu Fehlern in der Interpretation dieser. Die Festlegung des CGI-I anhand der dokumentierten Daten erfolgte nicht verblindet durch eine singuläre Rezensentin, wodurch die Auslegung des CGI-I in sich zwar weitgehend konsistent ist, jedoch durch einen zweiten Rezensenten anders ausfallen könnte. Untersucherabhängige Verzerrungen, wie z.B. durch einen Confirmation Bias, können nicht ausgeschlossen werden, wenngleich diese durch die vergleichsweise große Probandenzahl ( $n = 194$ ) der Auswertung eine gewisse Mittelung erfahren. Ein Zusammenhang zwischen Therapieerfolg und Stimulationsdosisentwicklung fand sich

lediglich in der Subkohorte der Patient\*innen mit einem Therapieansprechen ( $\text{CGI} \leq 3$ ) und spiegelte sich in der Länge der EKT-Serie wider. Hier ist denkbar, dass die Beendigung der EKT-Serie nicht zeitgleich mit dem Erreichen eines Therapieerfolgs einherging. Zusammenfassend sind die Aussagen zum Therapieerfolg unter Vorbehalt zu werten. Für eine abschließende Bewertung benötigen sie eine Bestätigung durch eine Analyse von künftigen Daten, in denen der Therapieerfolg therapiebegleitend und standardisiert erfasst wurde.

#### 5.4 Klinische Bedeutung und Ausblick

Die Ergebnisse unserer Datenanalyse unterstreichen die Ergebnisse der Studien von Coffey und Nitturkar, dass ältere Patient\*innen über ausgeprägtere antikonvulsive Adaptationsmechanismen verfügen könnten und mit fortlaufender EKT-Serie höhere Stimulationsdosen benötigen. Auffällig war auch eine große Varianz in der Stimulationsdosisentwicklung über alle Altersgruppen. In der klinischen Praxis könnte die altersabhängige Krampfschwellenentwicklung zu einer Unterstimulation in älterer Patientengruppen zu Lasten der Effektivität führen. In der Zusammenschau der Ergebnisse empfehlen wir, insbesondere mit fortschreitendem Alter ein besonderes Augenmerk auf eine nachlassende Krampfqualität als Indikator einer steigenden Krampfschwelle zu legen und ggf. die Stimulationsdosis anzupassen. Im Einzelfall könnte eine erneute Krampfschwellentitration zu einem späteren Zeitpunkt der EKT-Serie sinnvoll sein. Wir empfehlen zukünftigen prospektiven EKT-Studien als zusätzlichen Parameter die Krampfschwellenentwicklung mit einer Krampfschwellentitration zu verschiedenen Zeitpunkten aufzunehmen, um unsere Ergebnisse zu validieren. Zwischen dem vermuteten Zusammenhang zwischen schnellerer Krampfschwellenadaptation und einem positiven Therapieansprechen fanden sich im Sinne der GABA-Hypothese nur indirekt Hinweise: In der Gruppe der Responder zeigte sich eine Korrelation zwischen einer schnelleren Stimulationsdosisaufdosierung und einer kürzeren Behandlungsdauer. Auch war eine kürzere Behandlungsdauer mit einer rechts-unilateralen Stimulation assoziiert. Zur Klärung der Kausalität zwischen rascherer Stimulationsdosisaufdosierung und schnellerem Therapieansprechen bedarf es weiterer Untersuchungen, bei denen eine standardisierte Erfassung des Therapieansprechens zeitgleich zur Behandlung erfolgt.

### 6. Zusammenfassung

Die Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ist eine anerkannte und rasch wirksame Therapie verschiedener neuropsychiatrischer Erkrankungen (The UK ECT Review Group 2003b;

Baghai u. a. 2005). Hierbei wird in jeweils 6-12 Einzelbehandlungen unter Kurznarkose und Muskelrelaxation durch eine Kurzpulsstimulation ein sekundär-generalisierter epileptischer Anfall ausgelöst. Mit steigender Ladungsmenge (= Stimulationsdosis) steigen sowie Effektivität als auch Nebenwirkungen der EKT (McCall u. a. 2000). Die Stimulationsdosis wird als Mehrfache der initial titrierten Krampfschwelle festgelegt. Die Krampfschwelle ist über die niedrigste Stimulationsdosis definiert, bei der ein adäquater epileptischer Anfall gerade noch ausgelöst wird. Sie unterliegt großen Schwankungen, so ist sie z.B. mit zunehmendem Alter höher und steigt im Laufe einer EKT-Serie an (H. A. Sackeim u. a. 1983; H. Sackeim u. a. 1987). Dieser antikonvulsive Effekt der EKT wird über die vermehrte Ausschüttung des inhibitorisch wirksamen Neurotransmitters GABA (Gamma-Aminobuttersäure) als Reaktion auf epileptische Anfälle erklärt. Obwohl erniedrigte GABA-Spiegel bei Major Depression beobachtet werden konnten, erfolgte bislang kein eindeutiger Nachweis einer Assoziation zwischen einem positiven Therapieansprechen und einem Ausgleich dieser Dysbalance durch die EKT (Seymour 2021). In einer retrospektiven Datenanalyse der ersten 20 EKT-Sitzungen von insgesamt 472 Patient\*innen über einen Erfassungszeitraum von insgesamt 10 Jahren gingen wir der Frage nach, ob die Krampfschwellenentwicklung altersabhängig unterschiedlich ist und inwiefern die unterschiedliche Entwicklung einen Einfluss auf den Therapieerfolg hat. Dafür konzentrierten wir uns auf die Stimulationsdosisentwicklung über die ersten 10 Sitzungen und erhoben bei den Patient\*innen mit affektiven Erkrankungen einen Clinical-global-impression-Scale (CGI-I) als Parameter für das Therapieansprechen. Als Hauptergebnis konnten wir eine hochsignifikante positive Abhängigkeit der Stimulationsdosisentwicklung vom Alter nachweisen. Dies weist, in Einklang mit Studien aus den Jahren 1990 und 2016, auf eine Altersabhängigkeit der Krampfschwellenentwicklung und möglicherweise im GABA-Stoffwechsel hin (Coffey u. a. 1995; Nitturkar u. a. 2016). Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen der Krampfschwellenentwicklung und dem Therapieansprechen im Sinne der GABA-Hypothese. Es gab jedoch Hinweise darauf, dass Patient\*innen mit einem Therapieansprechen bei rascherer Stimulationsdosisaufdosierung weniger Einzelsitzungen benötigten. Eine Stärke unserer Analyse liegt in der großen Stichprobe, die im klinischen Alltag über einen langen Zeitraum erfasst wurde. Eingeschränkt wird sie dadurch, dass die Krampfschwelle lediglich zu Beginn titriert und der CGI-I nachträglich erfasst wurde. Um unsere Ergebnisse zu bestätigen wäre eine prospektive Untersuchung der Zusammenhänge auf der Basis von mehrfach titrierten Krampfschwellen und einem therapiebegleitend erhobenen CGI-I notwendig. Zusammenfassend empfehlen wir, insbesondere bei älteren Patient\*innen, ein besonderes Augenmerk auf eine nachlassende Krampfqualität als Indikator für eine angestiegene Krampfschwelle zu legen und die Stimulationsdosis ggf. anzupassen, um eine durchgehend hohe Effektivität der EKT zu gewährleisten.

# Literaturverzeichnis

(Teil-)Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in: Journal of ECT. 2023 Sep 1;39(3):193-196. doi: 10.1097/YCT.0000000000000896

- Abbott, C. C., T. Jones, N. T. Lemke, P. Gallegos, S. M. McClintock, A. R. Mayer, J. Bustillo, und V. D. Calhoun. 2014. „Hippocampal Structural and Functional Changes Associated with Electroconvulsive Therapy Response“. *Translational Psychiatry* 4 (11): e483. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.124>.
- Abrams, R. 1997. „The Mortality Rate with ECT“. *Convulsive Therapy* 13 (3): 125–27.
- Abrams, Richard. 2002. „Stimulus Titration and ECT Dosing“. *The Journal of ECT* 18 (1): 3–9; discussion 14–15. <https://doi.org/10.1097/00124509-200203000-00002>.
- Aftab, Awais, Ashley VanDercar, Ayham Alkhachroum, Christine LaGrotta, und Keming Gao. 2018. „Nonconvulsive Status Epilepticus After Electroconvulsive Therapy: A Review of Literature“. *Psychosomatics* 59 (1): 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2017.07.005>.
- Altar, C. Anthony, Pascal Laeng, Linda W. Jurata, Jeffrey A. Brockman, Andrew Lemire, Jeffrey Bullard, Yury V. Bukhman, Theresa A. Young, Vinod Charles, und Michael G. Palfreyman. 2004. „Electroconvulsive Seizures Regulate Gene Expression of Distinct Neurotrophic Signaling Pathways“. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (11): 2667–77. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5377-03.2004>.
- Angst, J., K. Angst, I. Baruffol, und R. Meinherz-Surbeck. 1992. „ECT-Induced and Drug-Induced Hypomania“. *Convulsive Therapy* 8 (3): 179–85.
- Azuma, Hideki, Akiko Fujita, Kiyoe Sato, Keiko Arahata, Kazuyuki Otsuki, Miki Hori, Yoshihito Mochida, u. a. 2007. „Postictal Suppression Correlates with Therapeutic Efficacy for Depression in Bilateral Sine and Pulse Wave Electroconvulsive Therapy“. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61 (2): 168–73. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01632.x>.
- Baghai, Thomas, Eser D, Möller HJ, Caroline Nothdurfter, Rainer Rupprecht, und Cornelius Schüle. 2005. „Elektrokonvulsionstherapie bei depressiven Störungen“. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 6 (November).
- Bundy, BD, Hewer W, Andres F, Gass P, und Sartorius A. 2010. „Influence of Anesthetic Drugs and Concurrent Psychiatric Medication on Seizure Adequacy during Electroconvulsive Therapy“. *The Journal of Clinical Psychiatry* 71 (6). <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04971gre>.
- Bergsholm, Per, und Tor Magne Bjølseth. 2022. „Dosing methods in electroconvulsive therapy: should the Scandinavian time-titration method be resumed?“ *Nordic Journal of Psychiatry* 76 (3): 170–76. <https://doi.org/10.1080/08039488.2021.1946590>.
- Bouckaert, Filip, Pascal Sienaert, Jasmien Obbels, Annemieke Dols, Mathieu Vandenbulcke, Max Stek, und Tom Bolwig. 2014. „ECT: Its Brain Enabling Effects: A Review of Electroconvulsive Therapy-Induced Structural Brain Plasticity“. *The Journal of ECT* 30 (2): 143–51. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000129>.
- Bradford, H. F. 1995. „Glutamate, GABA and Epilepsy“. *Progress in Neurobiology* 47 (6): 477–511. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(95\)00030-5](https://doi.org/10.1016/0301-0082(95)00030-5).
- Bredski, Joanna. 2012. „Exceptionally High Initial Seizure Threshold in a Patient Treated with Electroconvulsive Therapy: A Case Report“. *The Journal of ECT* 28 (2): 133–35. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31823f0b7b>.
- Brodaty, H., D. Berle, I. Hickie, und C. Mason. 2001. „‘Side Effects’ of ECT Are Mainly Depressive Phenomena and Are Independent of Age“. *Journal of Affective Disorders* 66 (2–3): 237–45. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00314-1](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00314-1).
- Brunner, Isabelle, und Michael Grözinger. 2018. „Brief vs. Ultrabrief Pulse ECT: Focus on Seizure Quality“. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 268 (8): 831–38. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0925-z>.

- Chanpattana, Worrawat, Wanchai Buppanharun, Sunee Raksakietisak, und M L Somchai Chakrabhand. 2000. „Seizure Threshold Rise during Electroconvulsive Therapy in Schizophrenic Patients &“, 10.
- Coffey, C. Edward, Joseph Lucke, Richard D. Weiner, Andrew D. Krystal, und Michael Aque. 1995. „Seizure Threshold in Electroconvulsive Therapy (ECT) II. The Anticonvulsant Effect of ECT“. *Biological Psychiatry* 37 (11): 777–88. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00053-J](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00053-J).
- Cumper, Samantha K., Gabriella M. Ahle, Lauren S. Liebman, und Charles H. Kellner. 2014. „Electroconvulsive Therapy (ECT) in Parkinson’s Disease: ECS and Dopamine Enhancement“. *The Journal of ECT* 30 (2): 122–24. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000142>.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Società Italiana di Psichiatria, Trentino Alto Adige (SIP), Österreichische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (ÖGPP), Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP), und DGPPN. 2022. „Elektrokonvulsionstherapie: Psychiatrische Fachgesellschaften aus vier Ländern empfehlen einen rechtzeitigen und adäquaten Einsatz“. [https://www.dgppn.de/\\_Resources/Persistent/d17b6c69d648a29836126affaf504529000677bc/stn-2012-06-07-elektrokonvulsionstherapie.pdf](https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/d17b6c69d648a29836126affaf504529000677bc/stn-2012-06-07-elektrokonvulsionstherapie.pdf).
- Devanand, D. P., L. Fitzsimons, J. Prudic, und H. A. Sackeim. 1995. „Subjective Side Effects during Electroconvulsive Therapy“. *Convulsive Therapy* 11 (4): 232–40.
- Devanand, D. P., H. A. Sackeim, P. Decina, und J. Prudic. 1988. „The Development of Mania and Organic Euphoria during ECT“. *The Journal of Clinical Psychiatry* 49 (2): 69–71.
- Duman, Ronald S., Gerard Sanacora, und John H. Krystal. 2019. „Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments“. *Neuron* 102 (1): 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>.
- Emrich, H. M., D. von Zerssen, W. Kissling, H. J. Möller, und A. Windorfer. 1980. „Effect of Sodium Valproate on Mania. The GABA-Hypothesis of Affective Disorders“. *Archiv Fur Psychiatrie Und Nervenkrankheiten* 229 (1): 1–16. <https://doi.org/10.1007/BF00343800>.
- Espinoza, Randall T., und Charles H. Kellner. 2022. „Electroconvulsive Therapy“. *The New England Journal of Medicine* 386 (7): 667–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2034954>.
- Fink, M. 1984. „Meduna and the Origins of Convulsive Therapy“. *The American Journal of Psychiatry* 141 (9): 1034–41. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.9.1034>.
- APA. 2002. „The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging, second edition | Psychiatric Services“. 2002. <https://ps.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ps.53.8.1040-a>.
- Flores, Carmen E., und Pablo Méndez. 2014. „Shaping inhibition: activity dependent structural plasticity of GABAergic synapses“. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2014.00327>.
- Folkerts, H. 1996. „The Ictal Electroencephalogram as a Marker for the Efficacy of Electroconvulsive Therapy“. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 246 (3): 155–64. <https://doi.org/10.1007/BF02189117>.
- Fosse, Roar, und John Read. 2013. „Electroconvulsive Treatment: Hypotheses about Mechanisms of Action“. *Frontiers in Psychiatry* 4. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2013.00094>.
- Gálvez, Verónica, Dusan Hadzi-Pavlovic, Susan Waite, und Colleen K. Loo. 2017. „Seizure Threshold Increases Can Be Predicted by EEG Quality in Right Unilateral Ultrabrief ECT“. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 267 (8): 795–801. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0777-y>.
- Girish, K., K. M. Prasad, B. N. Gangadhar, N. Janakiramaiah, D. K. Subbakrishna, und G. Parameshwara. 1998. „Clinical Predictors of Seizure Threshold in Bilateral Ect“. *Indian Journal of Psychiatry* 40 (4): 327–30.
- Goleman, Daniel. 1990. „Health; The Quiet Comeback of Electroshock Therapy“. *The New York Times*, 2. August 1990, Abschn. U.S. <https://www.nytimes.com/1990/08/02/us/health-the-quiet-comeback-of-electroshock-therapy.html>.

- Green, A. R. 1986. „Changes in Gamma-Aminobutyric Acid Biochemistry and Seizure Threshold“. *Annals of the New York Academy of Sciences* 462: 105–19. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1986.tb51245.x>.
- Grover, Sandeep, Swapnajeet Sahoo, Anjumoni Rabha, und Raman Koirala. 2019. „ECT in Schizophrenia: A Review of the Evidence“. *Acta Neuropsychiatrica* 31 (3): 115–27. <https://doi.org/10.1017/neu.2018.32>.
- Gudayol-Ferré, Esteve, Maribel Peró-Cebollero, Andrés A. González-Garrido, und Joan Guàrdia-Olmos. 2015. „Changes in Brain Connectivity Related to the Treatment of Depression Measured through fMRI: A Systematic Review“. *Frontiers in Human Neuroscience* 9: 582. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00582>.
- Haeck, Martina, Benjamin Gillmann, Hildegard Janouschek, und Michael Grözinger. 2011. „Electroconvulsive Therapy Can Benefit from Controlled Hyperventilation Using a Laryngeal Mask“. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 261 (2): 172. <https://doi.org/10.1007/s00406-011-0240-4>.
- Haskett, Roger. 2014. „Electroconvulsive Therapy’s Mechanism of Action: Neuroendocrine Hypotheses“. *The Journal of ECT* 30 (Mai). <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000143>.
- Hausner, Lucrezia, Marinella Damian, Alexander Sartorius, und Lutz Frölich. 2011. „Efficacy and Cognitive Side Effects of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Depressed Elderly Inpatients with Coexisting Mild Cognitive Impairment or Dementia“. *The Journal of Clinical Psychiatry* 72 (1): 91–97. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m05973gry>.
- Hill, G. E., K. C. Wong, und M. R. Hodges. 1977. „Lithium Carbonate and Neuromuscular Blocking Agents“. *Anesthesiology* 46 (2): 122–26. <https://doi.org/10.1097/0000542-197702000-00008>.
- Hoyer, Carolin, Laura Kranaster, Christoph Janke, und Alexander Sartorius. 2014. „Impact of the Anesthetic Agents Ketamine, Etomidate, Thiopental, and Propofol on Seizure Parameters and Seizure Quality in Electroconvulsive Therapy: A Retrospective Study“. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 264 (3): 255–61. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0420-5>.
- Isenberg, Keith E, Stephen Dinwiddie, A Chris Heath, Victoria Osborne, Micah Tepper, Michael Jarvis, Edward L Spitznagel, Charles F Zorumski, und Carol S North. 2016. „Effect of Electrical Parameters on ECT Convulsive Threshold and Duration“. *ANNALS OF CLINICAL PSYCHIATRY*, 12.
- Jolly, Amal Joseph, und Shubh Mohan Singh. 2020. „Does electroconvulsive therapy cause brain damage: An update“. *Indian Journal of Psychiatry* 62 (4): 339–53. [https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_239\\_19](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_239_19).
- Jonckheere et al. 2018. „Short- and long-term efficacy of electroconvulsive stimulation in animal models of depression: The essential role of neuronal survival - PubMed“. 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30146428/>.
- Joshi, Shantanu H., Randall T. Espinoza, Tara Pirnia, Jie Shi, Yalin Wang, Brandon Ayers, Amber Leaver, Roger P. Woods, und Katherine L. Narr. 2016. „Structural Plasticity of the Hippocampus and Amygdala Induced by Electroconvulsive Therapy in Major Depression“. *Biological Psychiatry* 79 (4): 282–92. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.029>.
- Kaastrup Müller, Heidi, Dariusz Orłowski, Carsten Reidies Bjarkam, Gregers Wegener, und Betina Elfving. 2015. „Potential Roles for Homer1 and Spinophilin in the Preventive Effect of Electroconvulsive Seizures on Stress-Induced CA3c Dendritic Retraction in the Hippocampus“. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 25 (8): 1324–31. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.011>.
- Kaiser, Roselinde H., Jessica R. Andrews-Hanna, Tor D. Wager, und Diego A. Pizzagalli. 2015. „Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Resting-State Functional Connectivity“. *JAMA Psychiatry* 72 (6): 603–11. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071>.

- Kellner, Charles H., Rebecca G. Knapp, Georgios Petrides, Teresa A. Rummans, Mustafa M. Husain, Keith Rasmussen, Martina Mueller, u. a. 2006. „Continuation Electroconvulsive Therapy vs Pharmacotherapy for Relapse Prevention in Major Depression: A Multisite Study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE)“. *Archives of General Psychiatry* 63 (12): 1337–44. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.12.1337>.
- Kennedy et al. 2001. *Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments*. Can J Psychiatry.
- Khaleel, Nagarchi, Roopa Ravindranath, B. K. Chandrasekhar Sagar, und Chittaranjan Andrade. 2013. „Images in Electroconvulsive Therapy: Pilot Impressions Suggesting That ECT Reduces Excitatory Synapses in the Basolateral Amygdala“. *Indian Journal of Psychiatry* 55 (2): 204–5. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.111471>.
- Khazipov, Roustem. 2016. „GABAergic Synchronization in Epilepsy“. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 6 (2): a022764. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022764>.
- Kondratyev, A., R. Ved, und K. Gale. 2002. „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* 114 (2): 411–16. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00266-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00266-x).
- Kranaster, Laura, Suna Su Aksay, Jan Malte Bumb, Carolin Hoyer, Christine Jennen-Steinmetz, und Alexander Sartorius. 2018. „A Novel Seizure Quality Index Based on Ictal Parameters for Optimizing Clinical Decision Making in Electroconvulsive Therapy. Part 1: Development“. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 268 (8): 819–30. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0910-6>.
- Kranaster, Laura, Jutta Kammerer-Ciernioch, Carolin Hoyer, und Alexander Sartorius. 2011. „Clinically Favourable Effects of Ketamine as an Anaesthetic for Electroconvulsive Therapy: A Retrospective Study“. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 261 (8): 575–82. <https://doi.org/10.1007/s00406-011-0205-7>.
- Kranaster, Laura, Peter Plum, Carolin Hoyer, Alexander Sartorius, und Heiko Ullrich. 2013. „Burst Suppression: A More Valid Marker of Postictal Central Inhibition?“ *The Journal of ECT* 29 (1): 25–28. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3182622c0e>.
- Leaver, Amber M., Randall Espinoza, Tara Pirnia, Shantanu H. Joshi, Roger P. Woods, und Katherine L. Narr. 2016. „Modulation of Intrinsic Brain Activity by Electroconvulsive Therapy in Major Depression“. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 1 (1): 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2015.09.001>.
- Li, Ming, Xiaoxiao Yao, Lihua Sun, Lihong Zhao, Wenbo Xu, Haisheng Zhao, Fangyi Zhao, u. a. 2020. „Effects of Electroconvulsive Therapy on Depression and Its Potential Mechanism“. *Frontiers in Psychology* 11 (Februar): 80. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00080>.
- Lisanby, S. H., J. H. Maddox, J. Prudic, D. P. Devanand, und H. A. Sackeim. 2000. „The Effects of Electroconvulsive Therapy on Memory of Autobiographical and Public Events“. *Archives of General Psychiatry* 57 (6): 581–90. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.6.581>.
- Lloyd, Jenifer R, Eric R Silverman, Joseph L Kugler, und Joseph J Cooper. 2020. „Electroconvulsive Therapy for Patients with Catatonia: Current Perspectives“. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 16 (September): 2191–2208. <https://doi.org/10.2147/NDT.S231573>.
- Loo, Colleen K., Kirby Sainsbury, Patrick Sheehan, und Bill Lyndon. 2008. „A Comparison of RUL Ultrabrief Pulse (0.3 Ms) ECT and Standard RUL ECT“. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 11 (7): 883–90. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009292>.
- Luccarelli, James, Thomas H. McCoy, Stephen J. Seiner, und Michael E. Henry. 2021a. „Total Charge Required to Induce a Seizure in a Retrospective Cohort of Patients Undergoing Dose Titration of Right Unilateral Ultrabrief Pulse Electroconvulsive Therapy“. *The Journal of ECT* 37 (1): 40–45. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000714>.
- Brain Stimulation. 2021b. „Changes in Seizure Duration during Acute Course Electroconvulsive Therapy“. *Brain Stimulation* 14 (4): 941–46. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.05.016>.

- Mayur, Prashanth. 2006. „Ictal Electroencephalographic Characteristics During Electroconvulsive Therapy: A Review of Determination and Clinical Relevance“. *The Journal of ECT* 22 (3): 213. <https://doi.org/10.1097/01.yct.0000235922.14623.39>.
- McCall, W. Vaughn, David M. Reboussin, Richard D. Weiner, und Harold A. Sackeim. 2000. „Titrated Moderately Suprathreshold vs Fixed High-Dose Right Unilateral Electroconvulsive Therapy: Acute Antidepressant and Cognitive Effects“. *Archives of General Psychiatry* 57 (5): 438. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.5.438>.
- Meurs, Alfred, Ralph Clinckers, Guy Ebinger, Yvette Michotte, und Ilse Smolders. 2007. „Clinical Potential of Neuropeptide Y Receptor Ligands in the Treatment of Epilepsy“. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 7 (17): 1660–74. <https://doi.org/10.2174/156802607782340975>.
- Milev, Roumen V., Peter Giacobbe, Sidney H. Kennedy, Daniel M. Blumberger, Zafiris J. Daskalakis, Jonathan Downar, Mandana Modirrousta, u. a. 2016. „Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder“. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie* 61 (9): 561–75. <https://doi.org/10.1177/0706743716660033>.
- Mindt, Sonani, Michael Neumaier, Rainer Hellweg, Alexander Sartorius, und Laura Kranaster. 2020. „Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Cerebrospinal Fluid Increases During Electroconvulsive Therapy in Patients With Depression: A Preliminary Report“. *The Journal of ECT* 36 (3): 193–97. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000667>.
- Minelli, A., E. Maffioletti, M. Bortolomasi, A. Conca, R. Zanardini, L. Rillosi, M. Abate, u. a. 2014. „Association between Baseline Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels and Response to Electroconvulsive Therapy“. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 129 (6): 461–66. <https://doi.org/10.1111/acps.12187>.
- Minelli, Alessandra, Maria Abate, Elisa Zampieri, Giulio Gainelli, Luigi Trabucchi, Matilde Segala, Riccardo Sartori, Massimo Gennarelli, Andreas Conca, und Marco Bortolomasi. 2016. „Seizure Adequacy Markers and the Prediction of Electroconvulsive Therapy Response“. *The Journal of ECT* 32 (2): 88–92. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000274>.
- Moulier, Virginie, Julien Guehl, Emilie Evêque-Mourroux, Pierre Quesada, und Maud Rothärmel. 2022. „A Retrospective Study of Postictal Suppression during Electroconvulsive Therapy“. *Journal of Clinical Medicine* 11 (5): 1440. <https://doi.org/10.3390/jcm11051440>.
- Newton, Samuel S., Emily F. Collier, Joshua Hunsberger, David Adams, Rose Terwilliger, Emmanuel Selvanayagam, und Ronald S. Duman. 2003. „Gene Profile of Electroconvulsive Seizures: Induction of Neurotrophic and Angiogenic Factors“. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 23 (34): 10841–51. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-34-10841.2003>.
- Ng, C., I. Schweitzer, P. Alexopoulos, E. Celi, L. Wong, V. Tuckwell, A. Sergejew, und J. Tiller. 2000. „Efficacy and Cognitive Effects of Right Unilateral Electroconvulsive Therapy“. *The Journal of ECT* 16 (4): 370–79. <https://doi.org/10.1097/00124509-200012000-00007>.
- Nikisch, Georg, und Aleksander A. Mathé. 2008. „CSF Monoamine Metabolites and Neuropeptides in Depressed Patients before and after Electroconvulsive Therapy“. *European Psychiatry* 23 (5): 356–59. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.03.003>.
- Nitturkar, AbhishekR, Preeti Sinha, Virupakshappal Bagewadi, und Jagadisha Thirthalli. 2016. „Effect of Age and Anticonvulsants on Seizure Threshold during Bilateral Electroconvulsive Therapy with Brief-Pulse Stimulus: A Chart-Based Analysis“. *Indian Journal of Psychiatry* 58 (2): 190. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.183792>.
- Nobler, M. S., H. A. Sackeim, M. Solomou, B. Luber, D. P. Devanand, und J. Prudic. 1993. „EEG Manifestations during ECT: Effects of Electrode Placement and Stimulus Intensity“. *Biological Psychiatry* 34 (5): 321–30. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90089-v](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90089-v).
- Nuninga, Jasper O., René C. W. Mandl, Marco P. Boks, Steven Bakker, Metten Somers, Sophie M. Heringa, Wendy Nieuwdorp, u. a. 2020. „Volume Increase in the Dentate Gyrus after Electroconvulsive Therapy in Depressed Patients as Measured with 7T“. *Molecular Psychiatry* 25 (7): 1559–68. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0392-6>.

- O'Brien, John T., Adrian Lloyd, Ian McKeith, Anil Gholkar, und Nicol Ferrier. 2004. „A Longitudinal Study of Hippocampal Volume, Cortisol Levels, and Cognition in Older Depressed Subjects“. *The American Journal of Psychiatry* 161 (11): 2081–90. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.2081>.
- Ozsoy, S., O. Olguner Eker, und U. Abdulrezzak. 2016. „The Effects of Antidepressants on Neuropeptide Y in Patients with Depression and Anxiety“. *Pharmacopsychiatry* 49 (1): 26–31. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1565241>.
- P, Baldinger, Lotan A, Frey R, Kasper S, Lerer B, und Lanzenberger R. 2014. „Neurotransmitters and Electroconvulsive Therapy“. *The Journal of ECT* 30 (2). <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000138>.
- Pagnin, Daniel, Valéria de Queiroz, Stefano Pini, und Giovanni Battista Cassano. 2004. „Efficacy of ECT in Depression: A Meta-Analytic Review“. *The Journal of ECT* 20 (1): 13–20. <https://doi.org/10.1097/00124509-200403000-00004>.
- Passione, Roberta. 2004. „Italian Psychiatry in an International Context: Ugo Cerletti and the Case of Electroshock“. *History of Psychiatry* 15 (1): 83–104. <https://doi.org/10.1177/0957154X04039347>.
- Petrides, Georgios, Raphael J. Braga, Max Fink, Martina Mueller, Rebecca Knapp, Mustafa Husain, Teresa Rummans, u. a. 2009. „Seizure Threshold in a Large Sample: Implications for Stimulus Dosing Strategies in Bilateral Electroconvulsive Therapy: A Report from CORE“. *The Journal of ECT* 25 (4): 232–37. <https://doi.org/10.1097/yct.0b013e31819c76ff>.
- Petrides, Georgios, Max Fink, Mustafa M. Husain, Rebecca G. Knapp, A. John Rush, Martina Mueller, Teresa A. Rummans, u. a. 2001. „ECT Remission Rates in Psychotic Versus Nonpsychotic Depressed Patients: A Report from CORE“. *The Journal of ECT* 17 (4): 244–53. <https://doi.org/10.1097/00124509-200112000-00003>.
- Pettinati, H. M., und K. M. Bonner. 1984. „Cognitive Functioning in Depressed Geriatric Patients with a History of ECT“. *The American Journal of Psychiatry* 141 (1): 49–52. <https://doi.org/10.1176/ajp.141.1.49>.
- Polyakova, M., M. L. Schroeter, B. M. Elzinga, S. Holiga, P. Schoenknecht, E. R. de Kloet, und M. L. Molendijk. 2015. „Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressive Effect of Electroconvulsive Therapy: Systematic Review and Meta-Analyses of the Preclinical and Clinical Literature“. *PLoS ONE* 10 (11): e0141564. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141564>.
- Post, Robert M., Frank Putnam, Thomas W. Uhde, und Susan R. B. Weiss. 1986. „Electroconvulsive Therapy as an Anticonvulsant: Implications for Its Mechanism of Action in Affective Illness“. *Annals of the New York Academy of Sciences* 462 (1): 376–88. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1986.tb51272.x>.
- Poulet, E., M. Auriacombe, und J. Tignol. 2003. „[Seizure threshold and ECT. Importance for good clinical practice of ECT. A review of literature]“. *L'Encephale* 29 (2): 99–107.
- Read, John, und Richard Bentall. 2010. „The Effectiveness of Electroconvulsive Therapy: A Literature Review“. *Epidemiologia E Psichiatria Sociale* 19 (4): 333–47. <https://doi.org/10.1017/s1121189x00000671>.
- Rosenquist, Peter B., Brian Miller, und Anilkumar Pillai. 2014. „The Antipsychotic Effects of ECT: A Review of Possible Mechanisms“. *The Journal of ECT* 30 (2): 125–31. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000131>.
- Sackeim, H. A. 1999. „The Anticonvulsant Hypothesis of the Mechanisms of Action of ECT: Current Status“. *The Journal of ECT* 15 (1): 5–26.
- Sackeim, H. A., P. Decina, M. Kanzler, B. Kerr, und S. Malitz. 1987. „Effects of Electrode Placement on the Efficacy of Titrated, Low-Dose ECT“. *The American Journal of Psychiatry* 144 (11): 1449–55. <https://doi.org/10.1176/ajp.144.11.1449>.
- Sackeim, H. A., P. Decina, S. Portnoy, P. Neeley, und S. Malitz. 1987. „Studies of Dosage, Seizure Threshold, and Seizure Duration in ECT“. *Biological Psychiatry* 22 (3): 249–68. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(87\)90144-2](https://doi.org/10.1016/0006-3223(87)90144-2).

- Sackeim, H. A., P. Decina, I. Prohovnik, S. Malitz, und S. R. Resor. 1983. „Anticonvulsant and Antidepressant Properties of Electroconvulsive Therapy: A Proposed Mechanism of Action“. *Biological Psychiatry* 18 (11): 1301–10.
- Sackeim, H. A., D. P. Devanand, und J. Prudic. 1991. „Stimulus Intensity, Seizure Threshold, and Seizure Duration: Impact on the Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy“. *The Psychiatric Clinics of North America* 14 (4): 803–43.
- Sackeim, H. A., R. F. Haskett, B. H. Mulsant, M. E. Thase, J. J. Mann, H. M. Pettinati, R. M. Greenberg, R. R. Crowe, T. B. Cooper, und J. Prudic. 2001. „Continuation Pharmacotherapy in the Prevention of Relapse Following Electroconvulsive Therapy: A Randomized Controlled Trial“. *JAMA* 285 (10): 1299–1307. <https://doi.org/10.1001/jama.285.10.1299>.
- Sackeim, H. A., J. Prudic, D. P. Devanand, J. E. Kiersky, L. Fitzsimons, B. J. Moody, M. C. McElhiney, E. A. Coleman, und J. M. Settembrino. 1993. „Effects of Stimulus Intensity and Electrode Placement on the Efficacy and Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy“. *The New England Journal of Medicine* 328 (12): 839–46. <https://doi.org/10.1056/NEJM199303253281204>.
- Sackeim, H., P. Decina, I. Prohovnik, und S. Malitz. 1987. „Seizure Threshold in Electroconvulsive Therapy. Effects of Sex, Age, Electrode Placement, and Number of Treatments“. *Archives of General Psychiatry* 44 (4): 355–60. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800160067009>.
- Salvador Sánchez, Javier, Mónica Delia David, Aurora Torrent Setó, Montserrat Martínez Alonso, Maria J. Portella Moll, Josep Pifarré Paredero, Eduard Vieta Pascual, und María Mur Laín. 2017. „Electroconvulsive Therapy Clinical Database: Influence of Age and Gender on the Electrical Charge“. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)* 10 (3): 143–48. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2017.05.007>.
- Sánchez González, Roberto, O. Alcoverro, J. Pagerols, und J. E. Rojo. 2009. „Electrophysiological Mechanisms of Action of Electroconvulsive Therapy“. *Actas Espanolas De Psiquiatria* 37 (6): 343–51.
- Sartorius. 2009. „Elektrokrampftherapie“. *Psychiatrie und Psychotherapie up2date* 3 (3): 165–80. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1090224>.
- Sartorius, A., E. M. Muñoz-Canales, B. Krumm, A. Krier, F. J. Andres, H.-J. Bender, und F. A. Henn. 2006. „ECT Anesthesia: The Lighter the Better?“ *Pharmacopsychiatry* 39 (6): 201–4. <https://doi.org/10.1055/s-2006-950395>.
- Sartorius, Traute Demirakca, Andreas Böhringer, Christian Clemm von Hohenberg, Suna Su Aksay, Jan Malte Bumb, Laura Kranaster, u. a. 2019. „Electroconvulsive Therapy Induced Gray Matter Increase Is Not Necessarily Correlated with Clinical Data in Depressed Patients“. *Brain Stimulation* 12 (2): 335–43. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.11.017>.
- Sartorius, Magdalena M. Mahlstedt, Barbara Vollmayr, Fritz A. Henn, und Gabriele Ende. 2007. „Elevated Spectroscopic Glutamate/Gamma-Amino Butyric Acid in Rats Bred for Learned Helplessness“. *Neuroreport* 18 (14): 1469–73. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3282742153>.
- Seymour, Jeremy. 2021. „Commentary and Update on the Contribution of the GABA Hypothesis to Understanding the Mechanism of Action of Electroconvulsive Therapy“. *The Journal of ECT* 37 (1): 4–9. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000711>.
- Shah, Nilesh, Nikhil Pande, Tushar Bhat, Mukund Murke, und Chittaranjan Andrade. 2012. „Maintenance ECT as a Therapeutic Approach to Medication-Refractory Epilepsy in an Adult With Mental Retardation: Case Report and Review of Literature“. *The Journal of ECT* 28 (2): 136–40. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31824d1dc0>.
- Shapira, B., D. Lidsky, M. Gorfine, und B. Lerer. 1996. „Electroconvulsive Therapy and Resistant Depression: Clinical Implications of Seizure Threshold“. *The Journal of Clinical Psychiatry* 57 (1): 32–38.
- Shiraishi-Yamaguchi, Yoko, und Teiichi Furuichi. 2007. „The Homer Family Proteins“. *Genome Biology* 8 (2): 206. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-2-206>.

- Shiwach, R. S., W. H. Reid, und T. J. Carmody. 2001. „An Analysis of Reported Deaths Following Electroconvulsive Therapy in Texas, 1993-1998“. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)* 52 (8): 1095–97. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.8.1095>.
- Sperber, E. F., J. Velísková, I. M. Germano, L. K. Friedman, und S. L. Moshé. 1999. „Age-Dependent Vulnerability to Seizures“. *Advances in Neurology* 79: 161–69.
- Stetler, Cinnamon, und Gregory E. Miller. 2011. „Depression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activation: A Quantitative Summary of Four Decades of Research“. *Psychosomatic Medicine* 73 (2): 114–26. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31820ad12b>.
- Swartz, C. M. 2001. „Stimulus Dosing in Electroconvulsive Therapy and the Threshold Multiple Method“. *The Journal of ECT* 17 (2): 87–90. <https://doi.org/10.1097/00124509-200106000-00001>.
- The UK ECT Review Group. 2003a. „Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis“. *The Lancet* 361 (9360): 799–808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5).
- The UK ECT Review Group. 2003b. „Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in Depressive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis“. *The Lancet* 361 (9360): 799–808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5).
- Treiman, D. M. 2001. „GABAergic Mechanisms in Epilepsy“. *Epilepsia* 42 Suppl 3: 8–12. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x>.
- Waarde, J. A. van, H. S. Scholte, L. J. B. van Oudheusden, B. Verwey, D. Denys, und G. A. van Wingen. 2015. „A Functional MRI Marker May Predict the Outcome of Electroconvulsive Therapy in Severe and Treatment-Resistant Depression“. *Molecular Psychiatry* 20 (5): 609–14. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.78>.
- Waarde, J. A. van, und M. L. Stek. 2001. „[Electroconvulsive therapy effective and safe in 55 patients aged 56 years and older with mood disorders and physical comorbidity]“. *Nederlandsche Tijdschrift Voor Geneeskunde* 145 (35): 1693–97.
- Waarde, Jeroen A. van, Lucas J. B. van Oudheusden, Bastiaan Verwey, Erik J. Giltay, und Rose C. van der Mast. 2013. „Clinical Predictors of Seizure Threshold in Electroconvulsive Therapy: A Prospective Study“. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 263 (2): 167–75. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0342-7>.
- Wang, Huaning, Ling-Li Zeng, Yunchun Chen, Hong Yin, Qingrong Tan, und Dewen Hu. 2015. „Evidence of a Dissociation Pattern in Default Mode Subnetwork Functional Connectivity in Schizophrenia“. *Scientific Reports* 5 (September): 14655. <https://doi.org/10.1038/srep14655>.
- Weiner, R. D., C. E. Coffey, und A. D. Krystal. 1991. „The Monitoring and Management of Electrically Induced Seizures“. *The Psychiatric Clinics of North America* 14 (4): 845–69.
- Weiss et al. 2019. „Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists professional practice guidelines for the administration of electroconvulsive therapy - PubMed“. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30966782/>.
- Wennström, Malin, Johan Hellsten, Joakim Ekstrand, Hanna Lindgren, und Anders Tingström. 2006. „Corticosterone-Induced Inhibition of Gliogenesis in Rat Hippocampus Is Counteracted by Electroconvulsive Seizures“. *Biological Psychiatry* 59 (2): 178–86. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.08.032>.
- Wesson, Michael L., Andrew M. Wilkinson, David N. Anderson, und Cherie McCracken. 1997. „DOES AGE PREDICT THE LONG-TERM OUTCOME OF DEPRESSION TREATED WITH ECT? (A PROSPECTIVE STUDY OF THE LONG-TERM OUTCOME OF ECT-TREATED DEPRESSION WITH RESPECT TO AGE)“. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 12 (1): 45–51. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199701\)12:1<45::AID-GPS458>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199701)12:1<45::AID-GPS458>3.0.CO;2-C).
- Wolff, J. R., F. Joó, und P. Kása. 1993. „Modulation by GABA of Neuroplasticity in the Central and Peripheral Nervous System“. *Neurochemical Research* 18 (4): 453–61. <https://doi.org/10.1007/BF00967249>.

- Zarate, C. A., M. Tohen, und G. Baraibar. 1997. „Combined Valproate or Carbamazepine and Electroconvulsive Therapy“. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 9 (1): 19–25. <https://doi.org/10.1023/a:1026226207760>.
- Zeiler, F.A., M. Matuszczak, J. Teitelbaum, L.M. Gillman, und C.J. Kazina. 2016. „Electroconvulsive Therapy for Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review“. *Seizure* 35 (Februar): 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.12.015>.
- Zottmann, Claudia. 2016. „EKT und unerwünschte Ereignisse - eine retrospektive Analyse an der Universitätsmedizin Göttingen“. Universität Göttingen.

## Eigenanteil an Datenerhebung und -Auswertung und eigene Veröffentlichungen

Die Erhebung der Patientendaten wurde von dem Zentralinstitut für Seelische Gesundheit über zehn Jahre durchgeführt. Die Erhebung des CGI-I und die Auswertung der Daten wurden von mir durchgeführt und sind das zentrale Ergebnis dieser Dissertation. Die statistische Auswertung wurde von Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Alexander Sartorius und Dr. med. Sebastian Karl kontrolliert und überarbeitet.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in folgendem Paper vorab publiziert:

Plemper, Jana, Alexander Sartorius, und Sebastian Karl. 2023. „Age-Dependent Dose Increase During an Acute Electroconvulsive Therapy Series“. *The Journal of ECT* 39 (3): 193–96. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000896>.

Die Publikation basiert auf den Ergebnissen aus den Dissertationskapiteln 4.1 bis 4.3. Mein Eigenanteil an der Publikation erstreckt sich auf die oben genannte Erhebung der Patientendaten, die Auswertung der Daten (gemeinsam mit Prof. Sartorius und Dr. med. Karl) und das Schreiben der Publikation. Prof. Sartorius korrigierte das Paper und Dr. med. Karl führte weitere Korrekturen nach Vorschlägen der Reviewer durch.

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. med. Alexander Sartorius sowohl für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, als auch für die durchgehend großartige Unterstützung in Fragen und Problemen aller Art danken. Lieber Sascha, ich habe von vielen Kollegen und Kolleginnen unschöne bis grauenvolle Geschichten über die Begleitung ihrer Promotion gehört und bin Dir außerordentlich dankbar, dass mir eine solche Geschichte nicht nur erspart blieb, sondern dass ich in Dir vielmehr einen geduldigen Ratgeber gefunden habe. Ohne Deine Hilfe in statistischen Fragen wäre mein Leben in den letzten Jahren außerdem um einiges beschwerlicher gewesen.

Ich danke in ähnlichem Maße meinem Betreuer Dr. med. Sebastian Karl für die Unterstützung und die tolle Zusammenarbeit, v.a. im Hinblick auf unser gemeinsam veröffentlichtes Paper „age-dependent dose increase during an acute electroconvulsive therapy series“ und dessen Korrekturen. Danke auch Dir, dass Du mir geholfen hast einen begehren Pfad durch den Statistikdschungel zu schlagen.

Lieber Papa, ohne Dich hätte ich diese Doktorarbeit mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht begonnen, deshalb ist es nur folgerichtig, dass ich sie Dir widme. Es bleibt abzuwarten, ob ich Dir (entsprechend deinen Prophezeiungen) irgendwann auch noch einmal dafür danke. Meinen Geschwistern möchte ich für die Unterstützung in allen (!) Lebenslagen danken. Meiner Mama, dass sie immer bei mir ist und den Weg für all das hier gelegt hat. Annette für ihr offenes Ohr, das nie müde zu werden scheint. Alissa für verschiedenste Teile ihrer Wohnung und ihres Herzens, Valerie und Leo für ihre Freundschaft und Mannheims Cafés für all den gratis Zucker in meinen Hafermilch-Cappuccinos.

## Eidesstattliche Versicherung

1. Bei der eingereichten Dissertation zu dem Thema „Einfluss des Alters auf die Stimulationsdosisentwicklung im Verlauf einer akuten EKT-Serie - Der antikonvulsive Effekt der EKT im Alter“ handelt es sich um meine eigenständig erbrachte Leistung.
2. Ich habe nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und mich keiner unzulässigen Hilfe Dritter bedient. Insbesondere habe ich wörtlich oder sinngemäß aus anderen Werken übernommene Inhalte als solche kenntlich gemacht.
3. Die Arbeit oder Teile davon habe ich bislang nicht an einer Hochschule des In- oder Auslands als Bestandteil einer Prüfungs- oder Qualifikationsleistung vorgelegt.
4. Die Richtigkeit der vorstehenden Erklärungen bestätige ich.
5. Die Bedeutung der eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Versicherung sind mir bekannt. Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit erklärt und nichts verschwiegen habe.

---

Ort und Datum

---

Unterschrift