

## Assessment of the effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression

*Ocena skuteczności terapii elektrowstrząsowej w depresji lekoopornej*

Miłosz R. Krzywotulski<sup>1</sup>, Anna Bodnar-Czapiewska<sup>1</sup>, Maria Skibińska<sup>2</sup>,  
Anna Lewandowska<sup>1</sup>, Maria Chłopocka-Woźniak<sup>1</sup>, Janusz Rybakowski<sup>3</sup>



Received 11.10.2017  
Accepted 17.10.2017

### AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Klinika Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
- 2 Zakład Genetyki w Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
- 3 Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

### KEYWORDS

- treatment resistant depression
- electroconvulsive therapy
- bipolar affective disorder
- unipolar affective disorder

### SŁOWA KLUCZOWE

- choroba afektywna dwubiegunowa
- depresja lekooporna
- terapia elektrowstrząsowa
- choroba afektywna jednobiegunowa

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Miłosz Roman Krzywotulski  
Klinika Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland  
email: [mkszyfy@tlen.pl](mailto:mkszyfy@tlen.pl)

### ABSTRACT

**Objectives.** The aim of this study was to evaluate the effectiveness of ECT in treatment-resistant depression and to analyze the clinical, psychological and biochemical factors connected with that efficacy.

**Material and methods.** The study involved 80 patients treated in a psychiatric ward, with diagnosis of treatment-resistant depression, including 60 women and 20 men, aged 21–82 (mean 54) years, who underwent 6–16 (average 10) ECT treatments. There were 55 patients with bipolar affective disorder, 18 persons with unipolar affective disorder and 7 patients with depressive episode in the study. Clinical evaluation was performed using a 17-item Hamilton Depression Rating Scale.

**Results.** The average intensity of depression before treatment was 32 (SD = 6) points in this scale. A clinical improvement was defined as a reduction of intensity of depression of at least 50% in HDRS compared to baseline was attained in 56 (70%) patients. Remission, defined as a reduction in the severity of depression to a level of 7 points or less in HDRS score, was achieved in 25 (31%) patients. There was no significant relationship between efficacy (improvement and remission) and gender, age, diagnosis, duration of illness, duration of current episode, psychotic symptoms and prior lithium or venlafaxine treatment. There was worsening of some cognitive functions, including working and semantic

memory, observed immediately after the treatment. ECT was more effective in patients with lower baseline BDNF levels and better results of some cognitive tests at the baseline.

**Conclusions.** These results confirm data from literature indicating that ECT therapy is effective for treatment-resistant depression.

#### STRESZCZENIE

**Cel pracy.** Celem przedstawionej pracy była ocena skuteczności leczenia EW w depresji lekoopornej oraz analiza czynników klinicznych, psychologicznych oraz biochemicznych, które z taką skutecznością są związane.

**Materiał i metody.** W badaniu wzięło udział 80 pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie z rozpoznaniem depresji lekoopornej, w tym 60 kobiet i 20 mężczyzn w wieku 21–82 (średnio 54) lat, u których wykonano 6–16 (średnio 10) zabiegów EW. Rozpoznanie epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych miało 55 chorych, rozpoznanie zaburzeń depresyjnych nawracających – 18 osób i epizodu

depresyjnego – 7 badanych. Ocenę kliniczną przeprowadzono za pomocą 17-elementowej skali depresji Hamiltona. **Wyniki.** Nasilenie depresji przed leczeniem wynosiło w tej skali średnio 32 (SD = 6) punktów. Poprawę kliniczną, określoną jako zmniejszenie nasilenia depresji w skali Hamiltona o co najmniej 50%, uzyskano u 56 (70%) pacjentów. Remisję, czyli redukcję nasilenia depresji do poziomu 7 lub mniej punktów w skali Hamiltona, osiągnięto u 25 (31%) chorych. Nie stwierdzono istotnego związku między poprawą i remisją a płcią, wiekiem, rozpoznaniem, czasem trwania choroby, czasem trwania epizodu, występowaniem objawów psychotycznych, uprzednim stosowaniem litu lub wenlafaksyny. Stwierdzono pogorszenie niektórych funkcji poznawczych, w tym pamięci operacyjnej i semantycznej bezpośrednio po zabiegach. Terapia EW okazała się bardziej skuteczna u osób z niższym wyjściowym stężeniem BDNF w surowicy oraz z lepszymi wynikami niektórych testów poznawczych.

**Wnioski.** Uzyskane wyniki potwierdzają dane wskazujące, że terapia EW jest skuteczną metodą leczenia depresji lekoopornej.

#### Introduction

Research on the effectiveness of the treatment of depression shows that remission after the first treatment step with an antidepressant is observed in only approximately 25–35% of patients (Rybakowski *et al.* 2015). The STAR\*D trial shows that approximately 33% of patients with a depressive episode do not achieve remission even after four antidepressant treatment steps (Rush *et al.* 2006). According to other sources, 60–70% of patients treated for a depressive syndrome do not achieve remission, approximately 30–40% of patients do not respond to the first antidepressant treatment step (in a given episode), 20% of patients do not show recovery in the period of 2 years, and in 10% of patients chronic state of depression is maintained despite numerous pharmacological interventions (Souery *et al.* 2001). In accordance with the generally accepted definition, treatment resistance means the lack of therapeutic response after at least two treatment steps with antidepressants from different therapeutic classes, administered in adequate doses for a sufficiently long period of time (Helmchen 1991). Some authors expand these criteria to include the inefficacy of the electroconvulsive therapy and recurrence of symptoms of the same episode after a period of substantial clinical improvement (Pużyński 2007).

The efficacy of the electroconvulsive therapy is, according to various clinical trials, 50–90%, depending on the course of treatment received by the patient so far

(Rybakowski *et al.* 2015). ECT in the treatment of treatment-resistant depression is recommended in both international and Polish guidelines (Rybakowski *et al.* 2015).

43 patients were enrolled on the study conducted in the Institute of Psychiatry and Neurology in Warszawa to evaluate the efficacy and safety of ECT. Persons diagnosed with bipolar affective disorder or unipolar affective disorder accounted for approximately 53.5% of study participants, out of which approximately 80% were enrolled because of treatment-resistant depression. Patients with the first episode of depression, schizophrenia and schizoaffective disorders accounted for 46.5% of the subjects. The efficacy in the aforementioned study was evaluated using the Clinical Global Impression Improvement scale. Clinical improvement was observed in more than 80% of patients with depression. Furthermore, it has been shown that the strongest response to the electroconvulsive therapy was observed in patients with treatment-resistant bipolar affective disorder – remission was achieved in 66.7% of patients (in 50% of patients with unipolar affective disorder) (Dąbrowski and Parnowski 2012).

In 2013, a retrospective analysis of 91 patients from the Adult Psychiatry Clinic in Poznań diagnosed with treatment-resistant depression, subject to the electroconvulsive therapy in the period from 2000 to 2010, was published. The group included 69 women and 22 men, aged 24–76 (mean: 50 (SD = 12), average age in the case of men: 47 (SD = 12), average age in the case of women: 50

(SD = 11), who were subject to at least 6 electroconvulsive therapy sessions. The average duration of the affective disorder was 14 years (SD = 11). The duration of the episode ranged from 8 to 156 weeks (median: 26 weeks). The basic therapy eligibility criterion was the lack of effects of pharmacological treatment, which met the treatment resistance criteria, i.e. the lack of improvement after two consecutive treatment steps with antidepressants from different therapeutic classes, administered in adequate doses for a sufficiently long period of time. The mental condition before treatment was evaluated using the Clinical Global Impression (CGI) scale and as a criterion for the efficacy of the electroconvulsive therapy the CGI post-treatment improvement scale was used. Severe symptoms (CGI-0 > 4) were observed in 93% of women and 95.5% of men deemed eligible to be subject to the electroconvulsive therapy. Improvement rated as less than 4 points on the CGI improvement scale was observed in 86% of treated patients. In the entire group, higher efficacy of the electroconvulsive therapy was observed in bipolar affective disorder as compared to unipolar affective disorder, especially in the group of women. The greater severity of the disorder before therapy and the shorter the episode of depression, the greater efficacy of the electroconvulsive therapy.

The aim of the retrospective analysis conducted in the Institute of Psychiatry and Neurology in Warszawa, published in 2016, was to evaluate the efficacy and safety of the electroconvulsive therapy taking into account two age groups, i.e. patients aged up to 60 years and patients older than 60 years. Medical records of patients hospitalised and subject to the electroconvulsive therapy for a single episode of depression, episode of depression in bipolar affective disorder or recurrent depressive disorders, and mania in bipolar affective disorder and schizophrenia were the source of data. The study involved 107 subjects, 62 women and 45 men. In the group of subjects aged up to 60 years, there were 76 patients, including 46 women and 30 men, and the group of subjects older than 60 years included 31 patients (16 women and 15 men). Almost all patients (except for two persons referred to receive the electroconvulsive therapy due to a direct threat to life) met the treatment resistance criteria. Ineffectiveness of at least two correctly conducted drug treatments (drugs with different modes of action, appropriate drug administration period, therapeutic doses) was used as a treatment resistance criterion. 70 patients (70.1%) were diagnosed with an episode of depression. The efficacy of the electroconvulsive therapy was evaluated using the CGI improvement scale. Improvement in the mental condition was observed in all patients older than 60 years - remission was achieved in 32.26%, improvement in 61.29% and partial improvement in 6.45% of study participants. As far as the group of younger patients is concerned, remission was achieved in 32.89%, improvement in 48.68% and partial improvement in 7.89% of study

participants. In the population of subjects aged up to 60 years, efficacy of the electroconvulsive therapy was observed in 89.46% of patients. The study showed efficacy of the electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression regardless of age (Antosik-Wójcińska and Świącicki, 2016).

For several decades of the use of the electroconvulsive therapy, many hypotheses explaining the mechanism of action of electroshocks in the treatment of depression were formed. From among these hypotheses, according to Roman (2007), the hypothesis of normalisation of neurotransmission in the central nervous system and neurotrophic hypothesis are deemed to be valid. The first one is based on the regulation by the electroconvulsive therapy of metabolism of neurotransmitters involved in the pathogenesis of depression (dopamine, adrenaline, noradrenaline, serotonin, acetylcholine, glutamate, gamma-aminobutyric acid), on the regulatory impact on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and on the modulation effects on the immune system. The second concept refers to the mechanisms of neurogenesis and neuroprotective effects of electroshocks by affecting brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene expression (Roman, 2007). The concepts of neurotrophic effects of electroshocks are also confirmed by volume imaging of individual structures in the central nervous system. Using magnetic resonance imaging before and after the electroconvulsive therapy, an increase in the volume of grey matter of the structures in the limbic system (medial part of temporal lobes, amygdalae, hippocampus, frontal part of cingulate gyrus) was observed (Ota *et al.* 2015, Cano *et al.* 2017). Functional magnetic resonance imaging showed improvement in the activity of connections in the limbic system and its communication with the prefrontal cortex as a result of the electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression (Cano *et al.* 2016).

The aim of this paper is to evaluate the efficacy of the electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression and the analysis of clinical, psychological and biochemical factors associated with this efficacy.

## Methods

### Study participants

The study was prospective. It involved 80 psychiatrically hospitalised patients diagnosed with treatment-resistant depression subject to the electroconvulsive therapy. 60 women and 20 men aged 21–82 were enrolled, mean: 53.7 (SD = 12.2), who were subject to at least 6 electroconvulsive therapy sessions. The duration of the affective disorder ranged from 3 months to 52 years (median: 14 years). The duration of the episode of depression ranged from 8 weeks to 3 years (median: 18 weeks). The basic

therapy eligibility criterion was the lack of effects of pharmacological treatment, which met the treatment resistance criteria, i.e. the lack of improvement after two consecutive treatment steps with antidepressants from different therapeutic classes, administered in adequate doses for a sufficiently long period of time. There were 27 patients aged at least 60, including 19 women and 8 men. 55 subjects were diagnosed with bipolar affective disorder, 18 patients were diagnosed with recurrent depressive disorder and 7 study participants were diagnosed with an episode of depression. 21 patients were diagnosed with an episode of depression with psychotic symptoms. The diagnosis was based on the ICD-10 classification of mental and behavioural disorders.

Seventy-four subjects were treated pharmacologically during the electroconvulsive therapy. Sixty-nine patients were receiving antidepressants and sixty patients were taking atypical antipsychotics. The most frequently administered antidepressant was venlafaxine at the average dose of 212 mg in 31 patients and the most frequently administered atypical antipsychotic was quetiapine at the average dose of 269 mg in 40 patients. Other antidepressants prescribed during the therapy included paroxetine (12 subjects), mirtazapine (11), bupropion (7), sertraline (5), clomipramine (5), fluoxetine (4), trazodone (4), mianserin (3), fluvoxamine (2) and citalopram (1). Other atypical antipsychotics were used in the following numbers of patients: olanzapine (17), risperidone (14), clozapine (10) and aripiprazole (1).

The most frequently diagnosed comorbid conditions included the following: hypertension (11 patients), hypothyroidism with euthyroidism (7 patients), type 2 diabetes or glucose intolerance (6 patients) and ischaemic heart disease (2 patients). Two persons were diagnosed with bronchial asthma, three persons were diagnosed with

mixed hypercholesterolemia and one person was diagnosed with hepatitis C.

Information about patients participating in the study is shown in Table 1.

### Electroconvulsive therapy method

Before the electroconvulsive therapy, each patient consulted an anaesthesiologist and cardiologist to determine whether they are eligible for the therapy. In the case of study participants with contraindications to the use of ketamine, all procedures were performed using thiopental as an anaesthetic. For general anaesthesia, depending on the indication, thiopental at the dose of 2–5 mg/kg of body weight or ketamine at the dose of 1.0–1.5 mg/kg of body weight administered every second session in turns with thiopental at the dose of 2–5 mg/kg of body weight was used. Before the sessions, anticonvulsant drugs and lithium carbonate were discontinued in all patients. In most patients, antidepressants used so far were maintained and usually a decision was made to reduce their doses for the duration of the therapy. Study participants underwent 6–16 electroconvulsive therapy procedures. Their number was determined on the case-by-case basis by a doctor in charge. 77.5% of patients underwent 10–12 electroconvulsive therapy procedures (mean: 10.9, median: 10). Clinical improvement corresponding to the score on HDRS of less than 8 points was an indication to end the therapy provided that at least 8 procedures were performed. The number of procedures was increased in patients in the case of whom there was no direct full seizure reaction during at least six sessions. Electroconvulsive therapy sessions were held three times

**Table 1** Information about patients participating in the study

	Total	Women	Men
N (number of study participants)	80	60	20
age (years)			
M (SD)	53.7 (12.2)	53.9 (12.3)	53.2 (12.4)
(Min.–Max.)	(21–82)	(21–82)	(33–78)
Diagnosis (number of study participants)			
F31/F33/F32	55/18/7	44/13/3	11/5/4
Duration of the disease (years)			
Me (IQR)	13.8 (7.8–25.5)	13.3 (6.3–24.5)	18.0 (9.5–27.5)
(Min.–Max.)	(0.3–52.0)	(0.3–52.0)	0.7–45.0
Duration of the episode (weeks)			
Me (IQR)	18.0 (10.0–29.5)	19.0 (11.5–31.5)	12.0 (8.0–28.0)
(Min.–Max.)	8.0–156.0	8.0–156.0	8.0–98.0
Psychotic symptoms (number of study participants)	21	15	6
F31 – Bipolar affective disorder	M – arithmetic mean		
F33 – Unipolar affective disorder	Me – median		
F32 – Depressive episode	IQR – interquartile range		
	SD – standard deviation		

a week (Monday – Wednesday – Friday). THYMATRON SYSTEM IV was used during electroconvulsive therapy sessions. The electroconvulsive therapy was conducted with bilateral electrode placement in the fronto-temporal region. Current energy values ranged from 19.88 J to 99.40 J (from 100.8 to 504 mC) and were set as a number representing the percentage of the maximum dose. During the first session, the value of the set dose in percentage corresponded numerically to half the age of the patient. The exception were patients under the age of forty in the case of whom the initial dose of 20% of the maximum energy was administered. The clinical condition and response to treatment was evaluated after each session. The criterion of full reaction to the administered electric charge was a seizure lasting at least 20 seconds. EEG electrodes, placed bilaterally in the frontal and mastoid process region, were used to assess bioelectrical activity. If no full reaction was achieved during a session, the current dose by 10 percentage points higher than the one used during the last session was administered.

Relationship between the number of study participants and the number of electroconvulsive therapy sessions is shown in Figure 1.

### Clinical evaluation

17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton 1960) was used to assess the severity of symptoms. The severity of symptoms of depression was assessed after each session using HDRS in all patients.

As a measure of efficacy, the quotient of two values – a difference of the values on the Hamilton Depression Rating Scale of the baseline and endpoint measurement and the value of the initial measurement, as shown in the following equation, was assumed:

$$\text{Efficacy} = (H_0 - H_k) / H_0 \cdot 100\%$$

$H_0$  – baseline severity of depression

$H_k$  – severity of depression immediately after the last session

As a measure of significant improvement, the criterion of reducing the severity of depression by at least 50% on HDRS of the baseline severity of depression was assumed.

As a measure of remission, the severity of depression at the level of 7 points or less on the Hamilton scale was assumed.

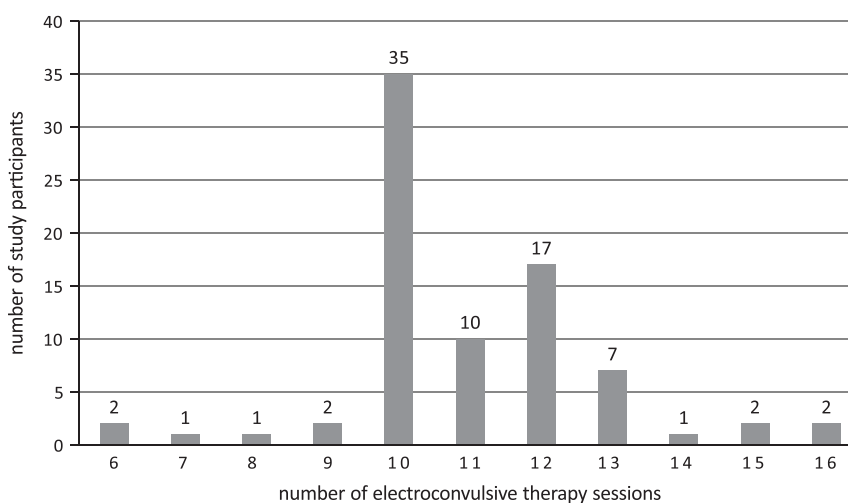
### Assessment of cognitive functions

To assess cognitive functions, three categories of tests, which were used in the past in neuropsychological studies in patients with affective disorders in the Adult Psychiatry Clinic in Poznań, were selected. Patients were evaluated before and immediately after the electroconvulsive therapy.

The first group includes tests assessing visuospatial functions: Benton Visual Retention Test, Trail Making Test (TMT) and Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCT). The second group includes tests assessing verbal auditory memory: Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and Digit Span, i.e. one of the parts of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS). The third group includes tests assessing working memory and executive functions: Verbal Fluency Test and Stroop Test.

### Methods used to determine BDNF

Serum levels of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) were determined before the treatment and after the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> day of the electroconvulsive therapy.



**Figure 1** Relationship between the number of study participants and the number of electroconvulsive therapy sessions

10 ml venous blood samples were taken on an empty stomach from 8:00 a.m. to 9:00 a.m. into test tubes without an anticoagulant. After one hour of incubation, serum was separated by centrifugation and then stored at  $-70^{\circ}\text{C}$  until BDNF level determination. Serum BDNF levels were measured by means of ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) using DuoSet ELISA Development Kit (R&D System, Minneapolis, MN, USA). All tests were performed in duplicate.

The study received the approval of the Bioethics Committee of Karol Marcinkowski University of Medical Sciences in Poznań (No.: 33/11, 913/12). Each patient gave their written consent to participate in the study and for the therapy.

### Statistical calculation methods

In the analysis of efficacy, data was sourced from an interval scale. The Shapiro-Wilk test did not show non-compliance of data measured on the interval scale with the normal distribution in individual groups of study participants, therefore calculations were performed using parametric tests. Levene's test was used to assess homogeneity of variance between groups. The efficacy was compared on two independent groups using the Student's *t*-test for unpaired groups. Criteria for the division into two groups included the following: gender, diagnosis, presence of psychotic symptoms, age group, duration of the disease, duration of the episode, lithium treatment before the therapy and venlafaxine treatment before the therapy during the current episode. Calculations in nominal scales were performed using the Chi-square test, Chi-square test with Yates's correction (if in at least one cell the observed size value was below 10) and V-square test (if in at least one cell the expected size value was below 10). The results of tests assessing cognitive functions were analysed using the Wilcoxon test – a test for two groups of paired variables with a non-parametric distribution. To assess correlation, the Spearman's correlation analysis was used.  $\alpha$  statistical significance level of 0.05 was assumed. Statistical analysis was performed using StatSoft Statistica 10 software.

## Results

### Overall efficacy

In this study, the overall efficacy of the electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression, defined as a reduction in the number of points on the 17-item Hamilton scale compared to baseline, was 61% and the standard deviation (SD) was 22%. The baseline average severity of depression was 31.9 (SD = 6.4) points and the average severity after the last electroconvulsive therapy session was 12.5 (SD = 7.8) points. A significant improvement, i.e. a reduction on HDRS by at least 50% as compared to the

baseline severity of depression, was achieved in 56 (70%) patients. Remission, defined as the number of points on the Hamilton scale  $\leq 7$ , was achieved in 25 (31%) patients.

No statistically significant difference in the level of clinical improvement was observed between the group of women ( $N = 60$ ) and the group of men ( $N = 20$ ). The test value in the Student's *t*-test was  $t = 0.308$  ( $p = 0.759$ ).

### Correlation with clinical factors

No statistically significant difference was observed in the level of clinical improvement between the group of patients with bipolar affective disorder ( $M = 60\%$ ,  $SD = 23\%$ ) and the group of patients with unipolar affective disorder ( $M = 60\%$ ,  $SD = 21\%$ ). The test value in the Student's *t*-test was  $t = -0.793$  ( $p = 0.430$ ). No statistically significant differences were observed in the percentage of clinical improvement between the group of patients with bipolar affective disorder and the group of patients with unipolar affective disorder, using the Chi-square test with Yates's correction ( $\text{Chi}^2 = 0.00$ ,  $p = 0.964$ ). Furthermore, no statistically significant differences were observed in the percentage of remission between the group of patients with bipolar affective disorder and the group of patients with unipolar affective disorder, using the Chi-square test with Yates's correction ( $\text{Chi}^2 = 1.14$ ,  $p = 0.285$ ).

There were no statistically significant differences in the improvement in the treatment of depression with psychotic symptoms ( $M = 63\%$ ,  $SD = 25\%$ ) and depression without psychotic symptoms ( $M = 60\%$ ,  $SD = 21\%$ ). The test value in the Student's *t*-test was  $t = -0.43$  ( $p = 0.668$ ). No statistically significant differences were observed in the percentage of clinical improvement between the group of patients with psychotic symptoms and without psychotic symptoms, using the Chi-square test with Yates's correction ( $\text{Chi}^2 = 0.01$ ,  $p = 0.912$ ). Similarly, no statistically significant differences were observed in the percentage of remission between the group of patients with psychotic symptoms and without psychotic symptoms – Chi-square test with Yates's correction ( $\text{Chi}^2 = 0.26$ ,  $p = 0.607$ ).

The assessment of the impact of age on the efficacy of the electroconvulsive therapy was based on the criteria used so far in other studies – assuming the age of 60 as the limit, study participants were divided into two age groups: 1) age < 60 years and 2) age  $\geq 60$  years. No statistically significant difference was observed in the level of improvement between the group of patients under the age of 60 ( $M = 64\%$ ,  $SD = 21\%$ ) and the group of patients aged 60 years and older ( $M = 55\%$ ,  $SD = 23\%$ ). The test value in the Student's *t*-test was  $t = 1.654$  ( $p = 0.102$ ). No statistically significant differences were observed in the percentage of clinical improvement between age groups using the V-square test ( $V^2 = 2.21$ ,  $p = 0.137$ ). No statistically significant differences were observed in the percentage of remission between age groups using the Chi-square test with Yates's correction ( $\text{Chi}^2 = 0.98$ ,  $p = 0.323$ ).

No differences were observed in the level of improvement between the group of patients in the case of whom the disease duration was less than 25 years and the group of patients in the case of whom the disease duration was at least 25 years. The test value in the Student's t-test was  $t = 0.293$  ( $p = 0.771$ ). No statistically significant differences were observed in the percentage of clinical improvement depending on the disease duration using the Chi-square test with Yates's correction ( $\text{Chi}^2 = 0.01$ ,  $p = 0.912$ ). Furthermore, no statistically significant differences were observed in the percentage of remission depending on the disease duration, calculated using the Chi-square test with Yates's correction ( $\text{Chi}^2 = 0.00$ ,  $p = 0.973$ ).

Similarly, no differences were observed in efficacy in patients in the case of whom the current episode lasted less than one year as compared to patients in the case of whom the current episode lasted one year or longer. The test value in the Student's t-test was  $t = -0.389$  ( $p = 0.698$ ). No statistically significant differences were observed in the percentage of clinical improvement depending on the episode duration using the Chi-square test with Yates's correction ( $\text{Chi}^2 = 0.00$ ,  $p = 0.946$ ). Similarly, no statistically significant differences were observed in the percentage of remission depending on the episode duration using the Chi-square test with Yates's correction ( $\text{Chi}^2 = 0.03$ ,  $p = 0.866$ ).

The impact of pharmacotherapy received in the period preceding the electroconvulsive therapy was also assessed. No significant differences were observed in efficacy of the electroconvulsive therapy in patients treated with lithium carbonate ( $M = 58\%$ ,  $SD = 25\%$ ) as

compared to patients who were not treated with lithium carbonate ( $M = 62\%$ ,  $SD = 20\%$ ). Value of the test statistics is  $t = 0.781$  ( $p = 0.437$ ). No statistically significant differences were observed in the percentage of clinical improvement between the groups of patients treated with lithium and those who were not treated with lithium in the analysis performed using the Chi-square test with Yates's correction ( $\text{Chi}^2 = 0.003$ ,  $p = 0.959$ ). No statistically significant differences were observed in the percentage of remission between the groups of patients treated with lithium and those who were not treated with lithium using the Chi-square test with Yates's correction ( $\text{Chi}^2 = 1.295$ ,  $p = 0.255$ ).

Similarly, no significant impact of the prior treatment with venlafaxine on the level of efficacy of the electroconvulsive therapy was observed. In patients treated with venlafaxine before the electroconvulsive therapy, the efficacy was  $M = 64\%$  ( $SD = 22\%$ ). The average efficacy in patients who did not receive venlafaxine was  $M = 59\%$  ( $SD = 21\%$ ). Value of the test statistics is  $t = 0.956$  ( $p = 0.342$ ). No statistically significant differences were observed in the number of patients who achieved clinical improvement between the groups of patients treated with venlafaxine and those who were not treated with venlafaxine, using the Chi-square test ( $\text{Chi}^2 = 0.154$ ,  $p = 0.695$ ). No statistically significant difference was observed in the percentage of remission between the groups of patients treated with venlafaxine and those who were not treated with venlafaxine, using the Chi-square test ( $\text{Chi}^2 = 0.132$ ,  $p = 0.716$ ).

Comparison of the efficacy depending on the selected predictors is shown in Table 2.

**Table 2** Comparison of the efficacy depending on the analysed predictors

	Efficacy (%) = $(H_o - H_k) / H_o \cdot 100\%$	Test statistics value <sup>1)</sup> and probability value (p)
Women (N = 60)	61 (21)	$t = 0.308; p = 0.759$
Men (N = 20)	60 (25)	
Bipolar affective disorder (N = 55)	60 (23)	$t = -0.793; p = 0.430$
Unipolar affective disorder (N = 18)	64 (21)	
Psychotic depression (N = 21)	63 (25)	$t = -0.430; p = 0.668$
Depression without psychotic symptoms (N = 59)	60 (21)	
Age < 60 years (N = 53)	64 (21)	$t = 1.654; p = 0.102$
Age ≥ 60 years (N = 27)	55 (23)	
Duration of the disease < 25 years (N = 59)	61 (22)	$t = 0.293; p = 0.771$
Duration of the disease ≥ 25 years (N = 21)	62 (23)	
Duration of the episode < 1 year (N = 68)	61 (23)	$t = -0.389; p = 0.698$
Duration of the episode ≥ 1 year (N = 12)	63 (17)	
Patients treated with lithium (N = 28)	58 (25)	$t = 0.781; p = 0.437$
Patients not treated with lithium (N = 52)	62 (20)	
Patients treated with venlafaxine (N = 36)	64 (22)	$t = 0.956; p = 0.342$
Patients not treated with venlafaxine (N = 44)	59 (21)	

Depression severity and efficacy results are presented as a mean value with standard deviation given in parentheses – M (SD); N – group size

<sup>1)</sup> To compare two groups of unpaired variables, Student's t-test for unpaired variables was used

$H_o$  – baseline severity of depression

$H_k$  – endpoint severity of depression

Comparison of mean values, medians and numbers of individual predictors depending on the achievement of improvement is shown in Table 3.

Comparison of mean values, medians and numbers of individual predictors depending on the achievement of remission is shown in Table 4.

**Table 3** Comparison of mean values, medians and numbers of individual predictors depending on the achievement of improvement

	<b>Improvement</b> ( $H_k \leq 1/2 \cdot H_0$ ) N = 56	<b>No improvement</b> ( $H_k > 1/2 \cdot H_0$ ) N = 24	<b>Test statistics value and probability value (p)</b>
Gender (K/M) – N (%)	43 (77) / 13 (23)	17 (71) / 7 (29)	$\chi^2$ <sup>2)</sup> = 0.778; p = 0.08
Age – M (SD)	52.3 (12.2)	57.0 (12.0)	$t$ <sup>4)</sup> = 1.574; p = 0.119
Bipolar affective disorder / Unipolar affective disorder and depressive episode N (%)	38 (68) / 18 (32)	17 (71) / 7 (29)	$\chi^2$ <sup>2)</sup> = 0.000; p = 1.000
Psychotic depression – N (%)	15 (27)	6 (25)	$\chi^2$ <sup>2)</sup> = 0.010; p = 0.912
Duration of the disease (years) Me (IQR)	16.8 (9.5–24.5)	12.5 (6.0–26.5)	$U$ <sup>5)</sup> = 647.0; p = 0.797
Duration of the episode (weeks) Me (IQR)	17.0 (9.0–29.5)	19.5 (11.5–31.0)	$U$ <sup>5)</sup> = 613.5; p = 0.542
Patients treated with lithium – N (%)	20 (26)	8 (33)	$\chi^2$ <sup>2)</sup> = 0.003; p = 0.959
Patients treated with venlafaxine – N (%)	26 (46)	10 (42)	$\chi^2$ <sup>1)</sup> = 0.154; p = 0.695
Baseline severity of depression – M (SD)	31.5 (6.2)	33.0 (6.6)	$t$ <sup>4)</sup> = 0.941; p = 0.350
Number of sessions Me (IQR)	10 (10–12)	11 (10–12)	$U$ <sup>5)</sup> = 639.0; p = 0.733
No statistically significant differences			
$H_0$ – baseline severity of depression	N – group size		
$H_k$ – endpoint severity of depression	M – arithmetic mean		
	Me – median		
	SD – standard deviation		
	IQR – interquartile range		
<sup>1)</sup> $\chi^2$ test; <sup>2)</sup> $\chi^2$ test with Yates's correction; <sup>3)</sup> V-square test; <sup>4)</sup> Student's t-test on unpaired variables; <sup>5)</sup> Mann-Whitney U test			

**Table 4** Comparison of mean values, medians and numbers of individual predictors depending on the achievement of remission

	<b>Remission</b> ( $H_k \leq 7$ ) N = 25	<b>No remission</b> ( $H_k > 7$ ) N = 55	<b>Test statistics value and probability value (p)</b>
Gender (K/M) – N (%)	18 (72) / 7 (28)	42 (76) / 13 (24)	$\chi^2$ <sup>2)</sup> = 0.020; p = 0.889
Age – M (SD)	52.9 (9.5)	54.1 (13.4)	$t$ <sup>4)</sup> = 0.420; p = 0.676
Bipolar affective disorder / Unipolar affective disorder and depressive episode N (%)	15 (60) / 10 (40)	40 (73) / 15 (27)	$V$ <sup>3)</sup> = 1.28; p = 0.258
Psychotic depression – N (%)	8 (32)	13 (24)	$\chi^2$ <sup>2)</sup> = 0.26; p = 0.607
Duration of the disease (years) Me (IQR)	15.0 (9.0–26.0)	16.9 (7.0–25.0)	$U$ <sup>5)</sup> = 679.0; p = 0.934
Duration of the episode (weeks) – Me (IQR)	17.0 (9.0–27.0)	18.0 (10.0–32.0)	$U$ <sup>5)</sup> = 634.0; p = 0.582
Patients treated with lithium – N (%)	6 (24)	22 (40)	$\chi^2$ <sup>2)</sup> = 1.294; p = 0.255
Patients treated with venlafaxine (%)	12 (48)	24 (44)	$\chi^2$ <sup>1)</sup> = 0.132; p = 0.716
Baseline severity of depression M (SD)	30.2 (8.0)	32.7 (5.4)	$t$ <sup>4)</sup> = 1.629; p = 0.107
Number of sessions Me (IQR)	11 (10–12)	10 (10–12)	$U$ <sup>5)</sup> = 650.0; p = 0.705
No statistically significant differences			
$H_0$ – baseline severity of depression	N – group size		
$H_k$ – endpoint severity of depression	M – arithmetic mean		
	Me – median		
	SD – standard deviation		
	IQR – interquartile range		
<sup>1)</sup> $\chi^2$ test; <sup>2)</sup> $\chi^2$ test with Yates's correction; <sup>3)</sup> V-square test; <sup>4)</sup> Student's t-test on unpaired variables; <sup>5)</sup> Mann-Whitney U test			



## Results of neuropsychological tests

Values of indices of the RAVLT tests were significantly lower immediately after the electroconvulsive therapy as compared to baseline – “number of words A6”, “number of words A7”, which indicates impairment of these elements of auditory verbal memory (recall after a distractor and delayed recall). A comparative analysis of characteristics of patients who achieved remission and who did not achieve remission showed no significant differences between the groups. Correlation between the efficacy and baseline psychometric scores was also analysed. Correlations with the number of errors made in part A of the Stroop test and the number of perseverations in part A3 and part B1 of RAVLT turned out to be statistically significant. Comparison of the impact of the

electroconvulsive therapy on selected cognitive function scores is shown in Table 5.

Correlation between the efficacy of the electroconvulsive therapy and selected psychometric scores before the electroconvulsive therapy is shown in Table 6.

A comparative analysis of characteristics of patients who achieved significant clinical improvement, i.e. a reduction in the severity of depression on the Hamilton scale by at least 50%, showed significant differences in the value of the baseline BDNF level. A higher level was observed in patients who did not achieve improvement. An analysis of correlation across the group showed a significant negative correlation between the efficacy and the baseline BDNF level of  $-0.23$  ( $p = 0.04$ ). Comparison of the impact of the baseline BDNF level on the efficacy of the electroconvulsive therapy is shown in Table 7.

**Table 5** Impact of the electroconvulsive therapy on selected cognitive function scores

	Before therapy	After therapy	Test statistics value <sup>1)</sup> and probability value ( $p$ )
Number of words A6 – Me (IQR)	5 (4–7)	5 (3–7)	$Z = 2.173; p = 0.030$
Number of words A7 – Me (IQR)	4 (2–7)	3 (1–6)	$Z = 2.776; p = 0.006$
Letter verbal fluency test (number of words) – Me (IQR)	29 (25–39)	27 (19–34)	$Z = 2.273; p = 0.023$

<sup>1)</sup> To compare the groups, Wilcoxon test (non-parametric test for paired variables) was used.  
Me – median; IQR – interquartile range

**Table 6.** Correlation between the efficacy of the electroconvulsive therapy and selected psychometric scores before the electroconvulsive therapy

	Stroop A number of errors	A3 subtest of RAVLT number of perseverations	B1 subtest of RAVLT number of perseverations
Efficacy ( $(H_0 - H_k) / H_0 \cdot 100\%$ )	$-0.303^*$	$-0.27^*$	$-0.269^*$

\* Spearman's rank correlation coefficient,  $p < 0.05$

**Table 7** Impact of BDNF on the efficacy of the electroconvulsive therapy

BDNF levels before the electroconvulsive therapy in patients who achieved or did not achieve improvement after the electroconvulsive therapy.			
	Improvement ( $H_k \leq 1/2 \cdot H_0$ ) $N = 56$	No improvement ( $H_k > 1/2 \cdot H_0$ ) $N = 24$	Test statistics value <sup>1)</sup> and probability value ( $p$ )
BDNF level (ng/ml) M (SD)	11.806 (4.021)	13.687 (3.407)	$t = -1.988; p = 0.0492^*$
*Statistically significant difference in the BDNF level between the groups			
<sup>1)</sup> To compare the groups, Student's t-test for unpaired variables was used.			
M – arithmetic mean		$H_0$ – baseline severity of depression	
SD – standard deviation		$H_0$ – endpoint severity of depression	
Correlation between the efficacy of the electroconvulsive therapy and the BDNF level measured before the electroconvulsive therapy			
Efficacy of the electroconvulsive therapy = $[(H_0 - H_k) / H_0 \cdot 100\%]$			
BDNF level	$-0.231^*$		
* Spearman's rank correlation coefficient, $p < 0.05$			

## Summary

The presented study involving a large group of patients with treatment-resistant depression shows that this therapy is a valuable method of treatment of this condition. The overall efficacy was 61%. A high percentage of clinical improvement of 70% of patients was achieved and remission was observed in approximately 31% of patients. No significant correlation was observed between the efficacy of the electroconvulsive therapy and gender, age, diagnosis, duration of the disease, duration of the episode, presence of psychotic symptoms, lithium treatment before the therapy and venlafaxine treatment before the therapy. The electroconvulsive therapy was more efficacious in patients with lower baseline BDNF levels and higher baseline scores of some cognitive tests (a lower number of made errors).

The efficacy of the electroconvulsive therapy in the treatment of treatment-resistant depression, which has been the subject of studies for the last few decades, has been proven in many scientific works (Birkenhäger *et al.* 2003; Gábor and László 2005; Kellner *et al.* 2010; Nordenskjöld 2015; Pagnin *et al.* 2004; Schoeyen *et al.* 2015; Song *et al.* 2015). The electroconvulsive therapy is part of treatment standards both in Poland and internationally (Rybakowski *et al.* 2015). In works dedicated to the efficacy of the electroconvulsive therapy, some analyses also focused on the identification of predictors of the response to the therapy. Observations of researchers suggest the impact of the course of treatment so far on the efficacy of the electroconvulsive therapy. A study involving 100 patients, which showed more frequent recurrence of depressive symptoms after the electroconvulsive therapy in patients who were previously treated pharmacologically and in whom no improvement was achieved, may serve as an example (Prudic *et al.* 1996). In an extensive meta-analysis of 51 clinical trials, it was demonstrated that the failure of pharmacological treatment in a given episode was a negative predictor of the efficacy of the electroconvulsive therapy (Haq *et al.* 2015). Summing up, clinical observations suggest lower efficacy of the electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression as compared to treatment of depression with a different course of prior pharmacological treatment.

Some works also include analyses of factors affecting the efficacy of the electroconvulsive therapy. The results of meta-analyses and clinical trials conducted so far do not suggest the impact of gender (Bloch *et al.* 2005; Dombrowski *et al.* 2005; Haq *et al.* 2015; Kho *et al.* 2005; Kindler *et al.* 1991; Tsuchiyama *et al.* 2005) or duration of the disease (Haq *et al.* 2015) on therapeutic effects of the electroconvulsive therapy. Studies on the impact of diagnosis on the efficacy of the electroconvulsive therapy do not give conclusive results. Some works suggest non-significant differences in the treatment of depression in unipolar and bipolar disorders (Bailine *et al.*

2010; Dierckx *et al.* 2012; Medda *et al.* 2009; Narayanaswamy *et al.* 2014; Nordenskjöld *et al.* 2012; Versiani *et al.* 2011) and other suggest a stronger response to the electroconvulsive therapy in patients diagnosed with bipolar affective disorder (Dąbrowski and Parnowski 2012; Krzywotulski *et al.* 2013). Works on the impact of age on the efficacy of the electroconvulsive therapy also do not make it possible to draw definitive conclusions. Some studies suggest no differences in the efficacy of the electroconvulsive therapy in different age groups (Antosik-Wójcicka and Świącicki, 2016; Birkenhäger *et al.* 2010; Kindler *et al.* 1991) and other suggest a stronger clinical response in older patients (Nordenskjöld *et al.* 2012; O'Connor *et al.* 2001).

However, in the majority of studies, positive factors of the efficacy of the electroconvulsive therapy include the presence of psychotic symptoms (Birkenhäger *et al.* 2003; Dols *et al.* 2017; Loo *et al.* 2011; Nordenskjöld *et al.* 2012; Petrides *et al.* 2001) and shorter duration of the episode (Chen CC *et al.* 2017, Dombrowski *et al.* 2005, Haq *et al.* 2015, Heijnen *et al.* 2010, Kho *et al.* 2005, Kindler *et al.* 1991).

Publications with the analysis of the relationship between the baseline severity of depression and the efficacy of the electroconvulsive therapy present contradictory results. The study of Pande *et al.* (1988) involving 30 patients did not demonstrate any significant impact of the baseline severity of depression on the therapeutic effect of the electroconvulsive therapy. However, in another study involving 52 patients diagnosed with a depressive episode, who received the electroconvulsive therapy, a weaker therapeutic response was observed in patients with higher baseline severity of depression (Kindler *et al.* 1991). Different results were obtained in the more recent study which suggests that greater baseline severity of depression may be a positive factor for remission (Loo *et al.* 2011).

The majority of the existing publications describe the deterioration of neurocognitive functions immediately after the electroconvulsive therapy (Ferne *et al.* 2014; Kessler *et al.* 2014; Kumar *et al.* 2016; Semkovska and McLoughlin 2010). At the same time, studies suggest the transient nature of cognitive impairment (Ferne *et al.* 2014; Kumar *et al.* 2016) and even improvement after a few weeks to several months after the electroconvulsive therapy (Biedermann *et al.* 2016; Kessler *et al.* 2014; Mohn and Rund 2016; Semkovska and McLoughlin 2010). However, there are also works in which no impact of the electroconvulsive therapy on cognitive functions is observed (Ziegelmayr *et al.* 2017).

Conclusions of the study conducted by Bjølseth *et al.* (2015) suggest no significant impact of cognitive functions on the efficacy of the electroconvulsive therapy.

Studies published so far show that high BDNF levels before the electroconvulsive therapy is a predictor of remission. In the work of Piccinni *et al.* (2009) it was

demonstrated that higher baseline BDNF levels in patients with depression was a favourable factor of the achievement of remission during the electroconvulsive therapy. Similar observations are presented in the study conducted by Freire and da Rocha (2016), which shows significantly higher baseline BDNF levels in patients in whom remission was achieved in the electroconvulsive therapy.

A limitation of this study was the lack of restrictions on pharmacological treatment during the electroconvulsive therapy and after the electroconvulsive therapy. During the electroconvulsive therapy, the majority of patients (74 persons) received antidepressants (69 patients) or atypical neuroleptics (60 patients). Due to their individual properties, their different impact on the seizure threshold should be taken into account.

## Wstęp

Badania prowadzone nad skutecznością leczenia depresji dowiodły, że tylko około 25–35% osób uzyskuje remisję po pierwszej kuracji lekiem przeciwdepresyjnym (Rybakowski i wsp. 2015). W badaniu STAR\*D, wykazano, że około 33% pacjentów z epizodem depresyjnym nie uzyskuje remisji nawet po czterech kuracjach przeciwdepresyjnych (Rush i wsp. 2006). Inne źródła podają, że 60–70% leczonych z powodu zespołu depresyjnego nie osiąga stanu remisji, około 30–40% chorych nie reaguje poprawą na pierwszą kurację przeciwdepresyjną (w danym epizodzie), 20% chorych nie powraca do zdrowia w ciągu 2 lat, a u 10% utrzymuje się przewlekły stan depresji mimo licznych interwencji farmakologicznych (Souery i wsp. 2001). Zgodnie z ogólnie przyjętą definicją za lekooporność w leczeniu depresji uznaje się brak efektu terapeutycznego co najmniej dwóch kuracji lekami przeciwdepresyjnymi z różnych klas terapeutycznych, stosowanych w odpowiedniej dawce, przez odpowiednio długi czas (Helmchen 1991). Niektórzy autorzy dołączają do tych kryteriów nieskuteczność elektrowstrząsów oraz nawrót objawów tego samego epizodu po okresie istotnej poprawy klinicznej (Pużyński 2007).

Skuteczność leczenia elektrowstrząsami (EW) oceniana jest w różnych badaniach klinicznych na 50–90% w zależności od dotychczasowego przebiegu leczenia (Rybakowski i wsp. 2015). Zarówno wytyczne polskie, jak i zagraniczne zalecają terapię EW w leczeniu depresji lekoopornej (Rybakowski i wsp. 2015).

W badaniu przeprowadzonym w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leczenia EW do terapii zakwalifikowano 43 pacjentów. Około 53,5% badanych stanowiły osoby z rozpoznaniem depresji w przebiegu

## Conclusions

The obtained results confirm the efficacy of the electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression. In the group of study participants with treatment-resistant depression, the electroconvulsive therapy caused significant improvement in 70% of patients and remission in 31% of patients.

No significant correlation was observed between the efficacy of the electroconvulsive therapy and gender, age, diagnosis, duration of the disease, duration of the episode, presence of psychotic symptoms, lithium treatment before the therapy and venlafaxine treatment before the therapy. The electroconvulsive therapy turned out to be more efficacious in patients with lower baseline serum BDNF levels and higher scores in some cognitive tests. ■

choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) lub choroby afektywnej jednobiegunowej (CHAJ), w tym około 80% zakwalifikowanych było z powodu depresji lekoopornej. Natomiast 46,5% leczonych stanowili chorzy z pierwszym epizodem depresji, schizofrenią i zaburzeniami schizoafektywnymi. Skuteczność w powyższym badaniu oceniano na podstawie wartości *Clinical Global Impression Improvement* – skali poprawy CGI. Poprawę kliniczną uzyskano u ponad 80% chorych na depresję, ponadto wykazano, że na leczenie elektrowstrząsowe najlepiej zareagowali chorzy na depresję lekooporną w przebiegu CHAD – remisję uzyskano u 66,7% a w depresji w przebiegu CHAJ – 50% (Dąbrowski i Parnowski 2012).

W roku 2013 opublikowano analizę retrospektywną 91 pacjentów Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu z rozpoznaniem depresji lekoopornej poddanych leczeniu elektrowstrząsowemu w latach 2000–2010. Grupę stanowiło 69 kobiet i 22 mężczyzn, w wieku 24–76 lat – średnia 50 (SD = 12), średni wiek u mężczyzn 47 (SD = 12), u kobiet 50 (SD = 11), u których wykonano co najmniej sześć zabiegów elektrowstrząsowych. Czas trwania choroby afektywnej wynosił średnio 14 (SD = 11) lat. Czas trwania epizodu mieścił się w przedziale od 8 do 156 tygodni (mediana 26 tygodni). Podstawowym kryterium kwalifikacji do leczenia zabiegowego był brak efektu leczenia farmakologicznego spełniający kryteria lekooporności, czyli brak poprawy po zastosowaniu dwóch kolejnych kuracji lekami przeciwdepresyjnymi z różnych klas terapeutycznych w odpowiedniej dawce, przez odpowiednio długi czas. Oceny stanu psychicznego przed leczeniem dokonywano za pomocą skali *Clinical Global Impression* (CGI), a jako kryterium efektywności terapii elektrowstrząsowej użyto skali CGI poprawy po leczeniu. W stanie ciężkim (czyli CGI-0 > 4) zakwalifikowanych do leczenia EW było 93% kobiet oraz 95,5%

mężczyzn. Poprawę ocenianą jako mniej niż 4 punkty w skali poprawy CGI obserwowano u 86% leczonych. Wykazano w całej grupie większą skuteczność leczenia EW w CHAD w porównaniu z CHAJ, zwłaszcza w grupie kobiet. Skuteczność EW była tym większa, im większe było nasilenie choroby przed kuracją oraz im krócej trwał epizod depresji.

Celem analizy retrospektywnej przeprowadzonej w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie opublikowanej w 2016 roku była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia elektrowstrząsowego z uwzględnieniem dwóch grup wiekowych – pacjentów do 60. roku życia i pacjentów po 60. roku życia. Źródłem danych była dokumentacja medyczna pacjentów hospitalizowanych i leczonych elektrowstrząsami z powodu pojedynczego epizodu depresji, epizodu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej czy zaburzeń depresyjnych nawracających, manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz schizofrenii. Badaniem objęto 107 osób: 62 kobiet i 45 mężczyzn. W grupie do 60. roku życia znalazło się 76 osób, w tym 46 kobiet i 30 mężczyzn, natomiast 60. rok życia przekroczyło 31 pacjentów (16 kobiet i 15 mężczyzn). Niemal wszyscy pacjenci spełniali kryteria lekooporności, z wyjątkiem dwóch osób skierowanych do leczenia EW ze względu na bezpośrednie zagrożenie dla życia. Jako kryterium lekooporności uznawano nieskuteczność co najmniej dwóch prawidłowo prowadzonych kuracji lekowych (leki o odmiennym mechanizmie działania, właściwy czas stosowania, dawki terapeutyczne). U 70 chorych (70,1%) rozpoznano epizod depresyjny. Skuteczność elektrowstrząsów była badana skalą CGI poprawy. U wszystkich pacjentów w wieku powyżej 60. roku życia obserwowano poprawę stanu psychicznego – 32,26% badanych uzyskało remisję, 61,29% – poprawę, a 6,45% – niepełną poprawę. W grupie młodszych pacjentów uzyskano remisję u 32,89%, poprawę – u 48,68%, a niepełną poprawę – u 7,89%. W populacji do 60. roku życia elektrowstrząsy były skuteczne u 89,46% osób. W badaniu wykazano skuteczność elektrowstrząsów w depresji lekoopornej niezależnie od wieku (Antosik-Wójcińska i Świącicki 2016).

Przez kilkadziesiąt lat stosowania EW powstało wiele hipotez wyjaśniających mechanizm działania elektrowstrząsów w leczeniu depresji. Wśród nich za aktualne według Romana (2007) uznaje się: hipotezę normalizacji neuroprzekaznictwa w ośrodkowym układzie nerwowym oraz hipotezę neurotroficzną. Pierwsza opiera się na regulacji przez EW metabolizmu neuroprzekazników biorących udział w patogenezie depresji (dopaminy, adrenaliny, noradrenaliny, serotoniny, acetylocholino, glutaminianu, kwasu gamma-masłowego), na regulacyjnym wpływie na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza oraz na modulującym działaniu na układ immunologiczny. Druga koncepcja nawiązuje do mechanizmów neurogenezy i neuroprotektynowego działania elektrowstrząsów poprzez wpływ na ekspresję genu czynnika

neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) (Roman 2007). Koncepcje neurotrofowego działania elektrowstrząsów potwierdzają również wolumetryczne badania obrazowe poszczególnych struktur ośrodkowego układu nerwowego. Wykorzystując badanie tomografii rezonansu magnetycznego przed i po leczeniu EW, wykazano wzrost objętości istoty szarej struktur układu limbicznego (przyśrodkowej części płatów skroniowych, ciał migdałowatych, hipokampa, przedniej części zakrętu obręczy) (Ota i wsp. 2015, Cano i wsp. 2017). Wyniki badań z zastosowaniem czynnościowego rezonansu magnetycznego wykazały natomiast poprawę aktywności połączeń w obrębie układu limbicznego oraz jego komunikacji z korą przedczołową jako następstwo terapii EW w depresji lekoopornej (Cano i wsp. 2016)

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności leczenia elektrowstrząsowego (EW) w depresji lekoopornej oraz analiza czynników klinicznych, psychologicznych oraz biochemicznych, które z taką skutecznością są związane.

## Metodyka badań

### Osoby badane

Badanie miało charakter prospektywny. Wzięło w nim udział 80 pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie z rozpoznaniem depresji lekoopornej poddanych leczeniu elektrowstrząsowemu. Zakwalifikowano 60 kobiet i 20 mężczyzn w wieku 21–82 lata, średnio – 53,7 (SD = 12,2) roku, u których wykonano co najmniej sześć zabiegów elektrowstrząsowych. Czas trwania choroby afektywnej mieścił się w granicach od 3 miesięcy do 52 lat (mediana 14 lat). Czas trwania epizodu depresyjnego obejmował przedział od 8 tygodni do 3 lat (mediana 18 tygodni). Podstawowym kryterium kwalifikacji do leczenia zabiegowego był brak efektu leczenia farmakologicznego spełniający kryteria lekooporności, czyli brak poprawy po zastosowaniu dwóch kolejnych kuracji lekami przeciwdepresyjnymi z różnych klas terapeutycznych w odpowiedniej dawce, przez odpowiednio długi czas.

W wieku co najmniej 60 lat było 27 osób, w tym 19 kobiet i 8 mężczyzn.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe rozpoznano u 55 chorych, zaburzenia depresyjne nawracające – u 18 chorych, a rozpoznanie epizodu depresyjnego postawiono u 7 badanych. U 21 pacjentów rozpoznano epizod depresyjny z objawami psychotycznymi. Diagnozę stawiano na podstawie kryteriów klasyfikacji zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10.

Siedemdziesiąt cztery osoby były leczone farmakologicznie podczas terapii elektrowstrząsowej. Sześćdziesiąt dziewięć pacjentów otrzymywało leki przeciwdepresyjne, a u sześćdziesięciu chorych stosowano atypowe leki przeciwpsychotyczne. Najczęściej podawanym lekiem przeciwdepresyjnym była wenlafaksyna w średniej dawce

212 mg u 31 chorych, a atypowym lekiem przeciwpsychotycznym kwetiapina stosowana w średniej dawce 269 mg u 40 pacjentów. Pozostałe leki przeciwdepresyjne zalecane podczas kuracji to: paroksetyna – 12 osób, mirtazapina – 11, bupropion – 7, sertralina – 5, klomipramina – 5, fluoksetyna – 4, trazodon – 4, mianseryna – 3, fluwoksamina – 2, citalopram – 1. Pozostałe atypowe leki przeciwpsychotyczne były natomiast stosowane u następującej liczby chorych: olanzapina – 17 osób, risperidon – 14, kłozapina – 10, aripiprazol – 1.

Wśród chorób współistniejących najczęstszym rozpoznaniem było nadciśnienie tętnicze – u 11 pacjentów, niedoczynność tarczycy w stanie eutyreozы – 7 chorych, cukrzyca typu 2 lub nietolerancja glukozy – 6 osób, choroba niedokrwienna serca – 2 osoby. Dwie osoby miały rozpoznane astmę oskrzelową, trzy osoby – hipercholesterolemię mieszaną, a jedna – WZW C.

Charakterystykę badanych pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

### Sposób przeprowadzenia kuracji EW

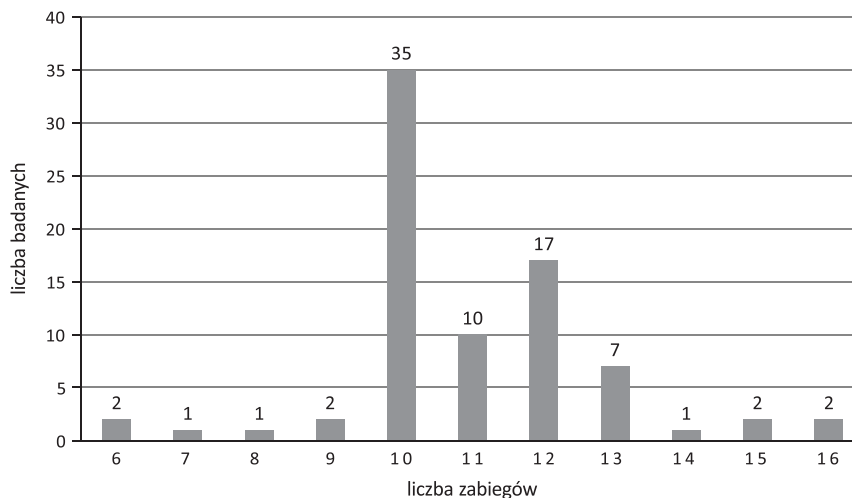
Przed rozpoczęciem leczenia EW każdy pacjent był poddany konsultacji anestezjologicznej i kardiologicznej w celu kwalifikacji do leczenia zabiegowego. U badanych, u których istniały przeciwwskazania do stosowania ketaminy, wszystkie zabiegi wykonywano w znieczuleniu tiopentalem. Do znieczulenia ogólnego stosowano, w zależności od wskazań, tiopental w dawce 2–5 mg/kg masy ciała lub ketaminę 1,0–1,5 mg/kg masy ciała podawaną co drugi zabieg na zmianę z tiopentalem podawanym w dawce 2–5 mg/kg masy ciała. Przed zabiegami u wszystkich pacjentów odstawiano leki o działaniu przeciwdrgawkowym oraz węgiel litu. U większości pacjentów utrzymywano

dotychczas stosowane leki przeciwdepresyjne, podejmując przeważnie decyzję o zmniejszeniu dawki na czas trwania kuracji. U osób badanych wykonano od 6 do 16 zabiegów, których liczba była indywidualnie dobierana przez lekarza prowadzącego. U 77,5 % leczonych wykonano od 10 do 12 zabiegów EW (średnia – 10,9 zabiegu, mediana 10 zabiegów). Poprawa stanu klinicznego odpowiadająca ocenie w skali HDRS mniej niż 8 punktów była wskazaniem do zakończenia kuracji pod warunkiem wykonania co najmniej 8 zabiegów. Liczba zabiegów była zwiększana u pacjentów, u których nie było bezpośredniej pełnej reakcji napadowej w co najmniej sześciu zabiegach. Sesje EW przeprowadzano trzy razy w tygodniu (poniedziałek – środa – piątek). Do zabiegów używano aparatu THYMATRON SYSTEM IV. Stosowano dwustronne ułożenie elektrod w okolicach czołowo-skroniowych. Podawane wartości energii prądu mieściły się w granicach od 19,88 do 99,40 J (100,8 do 504 mC), a ustawiane były jako liczba wyrażająca procent dawki maksymalnej. Podczas pierwszego zabiegu wartość ustalonej dawki w procentach odpowiadała liczbowo połowie wieku pacjenta. Wyjątkiem były osoby w wieku poniżej 40 lat, którym podawano dawkę wstępną 20% maksymalnej energii. Po każdym zabiegu oceniano stan kliniczny oraz reakcję na zabieg. Kryterium pełnej reakcji na podawany ładunek elektryczny był napad drgawkowy trwający co najmniej 20 sekund. Do oceny czynności bioelektrycznej służyły założone obustronnie na okolice czołowe oraz okolice wyrostków sutkowatych elektrody EEG. Jeśli podczas danego zabiegu nie uzyskano pełnej reakcji, w kolejnym aplikowano dawkę prądu o 10 punktów procentowych większą od ostatnio stosowanej.

Liczbę badanych w zależności od liczby zabiegów EW przedstawia rycina 1.

**Tabela 1** Charakterystyka badanych pacjentów

	Ogółem	Kobiety	Mężczyźni
N (liczba badanych)	80	60	20
Wiek (lata)			
M (SD)	53,7 (12,2)	53,9 (12,3)	53,2 (12,4)
(Min–Max)	(21–82)	(21–82)	(33–78)
Rozpoznanie (liczba badanych)			
F31/F33/F32	55/18/7	44/13/3	11/5/4
Czas trwania choroby (lata)			
Me (IRQ)	13,8 (7,8–25,5)	13,3 (6,3–24,5)	18,0 (9,5–27,5)
(Min – Max)	(0,3–52,0)	(0,3–52,0)	0,7–45,0
Czas trwania epizodu (tygodnie)			
Me (IRQ)	18,0 (10,0–29,5)	19,0 (11,5–31,5)	12,0 (8,0–28,0)
(Min – Maks.)	8,0–156,0	8,0–156,0	8,0–98,0
Objawy psychotyczne (liczba badanych)	21	15	6
F31 – Choroba afektywna dwubiegunowa		M – średnia arytmetyczna	
F33 – Choroba afektywna jednobiegunowa		Me – mediana	
F32 – Epizod depresyjny		IRQ – rozstęp międzykwartyłowy	
		SD – odchylenie standardowe	



Rycina 1 Liczba badanych w zależności od liczby zabiegów EW

### Ocena kliniczna

Do oceny nasilenia objawów depresji użyto 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona – *Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS, (Hamilton 1960). Nasilenie objawów depresji oceniano po każdym zabiegu za pomocą HDRS u wszystkich pacjentów.

Jako miarę skuteczności przyjęto iloraz dwóch wielkości – różnicy wartości w skali depresji Hamiltona pomiaru początkowego i końcowego oraz wartości pomiaru początkowego, który przedstawia poniższe równanie:

$$\text{Skuteczność} = (H_0 - H_k) / H_0 \cdot 100\%$$

$H_0$  – wyjściowe nasilenie depresji

$H_k$  – nasilenie depresji bezpośrednio po ostatnim zabiegu

Jako miarę istotnej poprawy uznano kryterium redukcji nasilenia depresji o co najmniej 50% w skali HDRS początkowego nasilenia depresji.

Jako miarę remisji przyjęto nasilenie depresji na poziomie 7 punktów lub mniej w skali Hamiltona.

### Ocena funkcji poznawczych

Do badania funkcji poznawczych wybrano trzy kategorie testów, które w badaniach neuropsychologicznych stosowano w przeszłości u chorych na zaburzenia afektywne w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu. Pacjentów badano przed leczeniem i bezpośrednio po leczeniu EW.

Pierwszą grupę stanowią testy badające funkcje wzrokowo-przestrzenne: Test Pamięci Wzrokowej Bentona (*Benton Visual Retention Test*), Test Łączenia Punktów (TMT), *Test Figur Rey-Osterrieth* (ROCT). Drugą grupę stanowią testy badające werbalną pamięć słuchową: Test Słuchowego Uczenia się Słów (RAVLT), Test powtarzania cyfr będący jedną z części Testu Wechslera (WAIS). Trzecią grupę stanowią testy badające pamięć

operacyjną i funkcje wykonawcze: Test Fluencji Słownej, Test Stroopa.

### Metodyka oznaczania BDNF

Stężenie neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) w surowicy oznaczano przed kuracją oraz po siódmym, 14. oraz 21. dniu leczenia elektrowstrząsami. Krew żylną w ilości 10 ml pobierano na czczo w godzinach 8:00–9:00, do probówki niezawierającej środka przeciwkrzepliwego. Po godzinie inkubacji surowica była oddzielana poprzez wirowanie, a następnie przechowywana w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$  do czasu wykonania oznaczenia. Pomiaru stężenia BDNF w surowicy dokonano metodą ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), przy użyciu zestawu DuoSet ELISA Development Kit (R&D System, Minneapolis, MN, USA). Wszystkie badania wykonywano w duplikatach.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu: Nr 33/11, 913/12. Każdy pacjent wyraził pisemną zgodę na badanie oraz leczenie.

### Metodyka obliczeń statystycznych

W analizie skuteczności dane pochodziły ze skali interwałowej. Test Shapiro-Wilka nie wykazał braku zgodności danych mierzonych na skali interwałowej z rozkładem normalnym w poszczególnych grupach badanych, dlatego obliczenia wykonano za pomocą testów parametrycznych. Do oceny homogeniczności wariacji między grupami użyto testu Levene'a. Porównania skuteczności dokonywano na dwóch niezależnych grupach, stosując Test t-Studenta dla grup niepowiązanych. Kryterium podziału na dwie grupy była płeć, rozpoznanie, obecność objawów psychotycznych, grupa wiekowa, czas trwania choroby, czas trwania epizodu, leczenie litem przed kuracją oraz leczenie wenlafaksyną przed

kuracją w trakcie trwania obecnego epizodu. Obliczenia w skalach nominalnych dokonano testem Chi-kwadrat, testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa (jeśli w co najmniej jednej komórce obserwowana liczebność wynosiła poniżej 10), testem V-kwadrat (jeśli w co najmniej jednej komórce liczebność oczekiwana była poniżej 10). Wyniki testów badających funkcje poznawcze poddano analizie testem Wilcozona – testem dla dwóch grup zmiennych powiązanych o rozkładzie nieparametrycznym. Celem oceny korelacji zastosowano analizę korelacji Spearmana. Przyjęto poziom istotności statystycznej  $\alpha$  równy 0,05. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 10 firmy StatSoft.

## Wyniki

### Skuteczność ogólna

Średnia ogólna skuteczność terapii EW w depresji lekoopornej oceniana jako redukcja punktów w 17-elementowej skali Hamiltona w porównaniu ze stanem wyjściowym w niniejszym badaniu wyniosła 61%, a odchylenie standardowe (SD) – 22%. Początkowe nasilenie depresji wynosiło średnio 31,9 (SD = 6,4) punktów, natomiast średnie nasilenie po ostatnim zabiegu liczyło 12,5 (SD = 7,8) punktu. Istotną poprawę, czyli redukcję w skali HDRS o co najmniej 50% w stosunku do początkowego nasilenia depresji, osiągnięto u 56 (70%) pacjentów. Natomiast remisję definiowaną jako liczbę punktów skali Hamiltona  $\leq 7$  uzyskano u 25 (31%) chorych.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w poziomie poprawy klinicznej między grupą kobiet ( $N = 60$ ) a mężczyzn ( $N = 20$ ). Wartość testowa w teście t-Studenta wynosiła  $t = 0,308$  ( $p = 0,759$ ).

### Związek z czynnikami klinicznymi

Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w poziomie poprawy klinicznej między grupą chorych na chorobę afektywną dwubiegunową ( $M = 60\%$ ,  $SD = 23\%$ ) a grupą badanych z chorobą afektywną jednobiegunową ( $M = 60\%$ ,  $SD = 21\%$ ). Wartość testowa w teście t-Studenta wynosiła  $t = -0,793$  ( $p = 0,430$ ). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odsetku poprawy klinicznej między grupą CHAD a CHAJ, stosując test Chi-kwadrat z poprawką Yatesa ( $\chi^2 = 0,00$ ,  $p = 0,964$ ). Nie wykazano również różnic istotnych statystycznie w odsetku remisji między grupą CHAD a CHAJ, posługując się testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa ( $\chi^2 = 1,14$ ,  $p = 0,285$ ).

Poprawa w leczeniu depresji z objawami psychotycznymi ( $M = 63\%$ ,  $SD = 25\%$ ) nie różniła się istotnie statystycznie od tej w przebiegu depresji bez objawów psychotycznych ( $M = 60\%$ ,  $SD = 21\%$ ). Wartość testowa w teście t-Studenta wynosiła  $t = -0,43$  ( $p = 0,668$ ). Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odsetku poprawy klinicznej

między grupą chorych z objawami psychotycznymi i bez objawów psychotycznych używając testu Chi-kwadrat z poprawką Yatesa ( $\chi^2 = 0,01$ ,  $p = 0,912$ ). Podobnie brak różnic istotnych statystycznie stwierdzono w odsetku remisji między grupą chorych z objawami psychotycznymi i bez objawów psychotycznych – test Chi-kwadrat z poprawką Yatesa ( $\chi^2 = 0,26$ ,  $p = 0,607$ ).

Badanie wpływu wieku na efektywność EW oparto na dotychczas stosowanych kryteriach w innych badaniach – przyjmując jako granicę wiek 60 lat, podzielono badanych na dwie grupy wiekowe: 1) wiek  $< 60$  lat; 2) wiek  $\geq 60$  lat. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w poziomie poprawy między grupą osób w wieku poniżej 60 lat ( $M = 64\%$ ,  $SD = 21\%$ ) a grupą chorych w wieku równym lub większym od 60 lat ( $M = 55\%$ ,  $SD = 23\%$ ). W teście t-Studenta wartość testowa wyniosła  $t = 1,654$  ( $p = 0,102$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku poprawy klinicznej między grupami wiekowymi stosując test V-kwadrat ( $V^2 = 2,21$ ,  $p = 0,137$ ). Obserwowano brak różnic istotnych statystycznie w odsetku remisji między grupami wiekowymi, używając testu Chi-kwadrat z poprawką Yatesa ( $\chi^2 = 0,98$ ,  $p = 0,323$ ).

Nie wykazano różnic w poziomie poprawy między grupą pacjentów chorujących mniej niż 25 lat w porównaniu z chorującymi co najmniej 25 lat. W teście t-Studenta wartość testowa wyniosła  $t = 0,293$  ( $p = 0,771$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku poprawy klinicznej w zależności od czasu trwania choroby, stosując test Chi-kwadrat z poprawką Yatesa ( $\chi^2 = 0,01$ ,  $p = 0,912$ ). Wykazano również brak różnic istotnych statystycznie w odsetku remisji w zależności od czasu trwania choroby obliczony testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa ( $\chi^2 = 0,00$ ,  $p = 0,973$ ).

Podobnie nie wykazano różnic w skuteczności u pacjentów, u których obecny epizod trwał mniej niż rok w porównaniu z tymi, u których trwał jeden rok lub dłużej. W teście t-Studenta wartość testowa wyniosła  $t = -0,389$  ( $p = 0,698$ ). Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w odsetku poprawy klinicznej w zależności od czasu trwania epizodu, używając testu Chi-kwadrat z poprawką Yatesa ( $\chi^2 = 0,00$ ,  $p = 0,946$ ). Podobnie nie wykazano różnic istotnych statystycznie w odsetku remisji w zależności od czasu trwania epizodu stosując test Chi-kwadrat z poprawką Yatesa ( $\chi^2 = 0,03$ ,  $p = 0,866$ ).

Badano również wpływ farmakoterapii stosowanej w okresie poprzedzającym terapię zabiegową. Nie wykazano istotnych różnic w skuteczności EW u pacjentów leczonych ( $M = 58\%$ ,  $SD = 25\%$ ) w porównaniu z tymi, u których nie stosowano węglanu litu ( $M = 62\%$ ,  $SD = 20\%$ ). Wartość statystyki testowej jest równa  $t = 0,781$  ( $p = 0,437$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odsetku poprawy klinicznej między grupami pacjentów leczonych i nieleczonych litem analizując testem Chi-kwadrat z poprawką Yatesa ( $\chi^2 = 0,003$ ,  $p = 0,959$ ). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w odsetku

remisji między grupami pacjentów leczonych i nieleczonych litem, stosując test Chi-kwadrat z poprawką Yatesa ( $\chi^2 = 1,295$ ,  $p = 0,255$ ).

Podobnie nie wykazano istotnego wpływu uprzedniego leczenia wenlafaksyną na poziom skuteczności EW. U osób leczonych wenlafaksyną przed kuracją elektrowstrząsową skuteczność wynosiła  $M = 64\%$  ( $SD = 22\%$ ). Średnia skuteczność u chorych, którzy wenlafaksyny nie mieli podawanej wynosiła  $M = 59\%$  ( $SD = 21\%$ ). Wartość statystyki testowej jest równa  $t = 0,956$  ( $p = 0,342$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w liczebności pacjentów, u których uzyskano poprawę kliniczną

między grupami leczonych i nieleczonych wenlafaksyną, do czego zastosowano test Chi-kwadrat ( $\chi^2 = 0,154$ ,  $p = 0,695$ ). Stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy w odsetku remisji między grupami pacjentów leczonych i nieleczonych wenlafaksyną, używając testu Chi-kwadrat ( $\chi^2 = 0,132$ ,  $p = 0,716$ ).

Porównanie wartości skuteczności w zależności od wybranych czynników predykcyjnych przedstawiono w tabeli 2.

Porównanie wartości średnich, median oraz liczebności poszczególnych czynników predykcyjnych w zależności od uzyskania poprawy przedstawiono w tabeli 3.

**Tabela 2** Porównanie wartości skuteczności EW w zależności od badanych czynników predykcyjnych

	Skuteczność (%) = $(H_0 - H_k) / H_0 \cdot 100\%$	Wartości statystyki testowej <sup>1)</sup> oraz prawdopodobieństwa testowego ( $p$ )
Kobiety ( $n = 60$ )	61 (21)	$t = 0,308$ ; $p = 0,759$
Mężczyźni ( $n = 20$ )	60 (25)	
CHAD ( $n = 55$ )	60 (23)	$t = -0,793$ ; $p = 0,430$
CHAJ ( $n = 18$ )	64 (21)	
Depresja psychotyczna ( $n = 21$ )	63 (25)	$t = -0,430$ ; $p = 0,668$
Depresja bez objawów psychotycznych ( $n = 59$ )	60 (21)	
Wiek < 60 lat ( $n = 53$ )	64 (21)	$t = 1,654$ ; $p = 0,102$
Wiek $\geq 60$ lat ( $n = 27$ )	55 (23)	
Czas trwania choroby < 25lat ( $n = 59$ )	61 (22)	$t = 0,293$ ; $p = 0,771$
Czas trwania choroby $\geq 25$ lat ( $n = 21$ )	62 (23)	
Czas trwania epizodu < 1 roku ( $n = 68$ )	61 (23)	$t = -0,389$ ; $p = 0,698$
Czas trwania epizodu $\geq 1$ roku ( $n = 12$ )	63 (17)	
Leczeni litem ( $n = 28$ )	58 (25)	$t = 0,781$ ; $p = 0,437$
Nieleczeni litem ( $n = 52$ )	62 (20)	
Leczeni wenlafaksyną ( $n = 36$ )	64 (22)	$t = 0,956$ ; $p = 0,342$
Nieleczeni wenlafaksyną ( $n = 44$ )	59 (21)	

Wyniki nasilenia depresji oraz skuteczności opisano w postaci średniej z odchyleniem standardowym w nawiasie –  $M$  ( $SD$ );  $n$  – liczebność grup

<sup>1)</sup> Do porównania dwóch grup zmiennych niepowiązanych stosowano test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych

$H_0$  – nasilenie początkowe depresji

CHAD – zaburzenia afektywne dwubiegunowe

$H_k$  – nasilenie końcowe depresji

CHAJ – zaburzenia depresyjne nawracające

**Tabela 3** Porównanie wartości średnich, median oraz liczebności poszczególnych czynników predykcyjnych w zależności od uzyskania poprawy

	Poprawa ( $H_k \leq 1/2 \cdot H_0$ ) N = 56	Brak poprawy ( $H_k > 1/2 \cdot H_0$ ) N = 24	Wartość statystyki testowej oraz wartość prawdopodobieństwa testowego ( $p$ )
Płeć (K/M) – N (%)	43 (77) / 13 (23)	17 (71) / 7 (29)	$\chi^2$ <sup>2)</sup> = 0,778; $p = 0,08$
Wiek – M (SD)	52,3 (12,2)	57,0 (12,0)	$t$ <sup>4)</sup> = 1,574; $p = 0,119$
CHAD / CHAJ i epizod depresyjny N (%)	38 (68) / 18 (32)	17 (71) / 7 (29)	$\chi^2$ <sup>2)</sup> = 0,000; $p = 1,000$
Depresja psychotyczna – N (%)	15 (27)	6 (25)	$\chi^2$ <sup>2)</sup> = 0,010; $p = 0,912$
Czas trwania choroby (lata) Me (IRQ)	16,8 (9,5–24,5)	12,5 (6,0–26,5)	$U$ <sup>5)</sup> = 647,0; $p = 0,797$
Czas trwania epizodu (tyg.) Me (IRQ)	17,0 (9,0–29,5)	19,5 (11,5–31,0)	$U$ <sup>5)</sup> = 613,5; $p = 0,542$
Leczeni litem – N (%)	20 (26)	8 (33)	$\chi^2$ <sup>2)</sup> = 0,003; $p = 0,959$
Leczeni wenlafaksyną N (%)	26 (46)	10 (42)	$\chi^2$ <sup>1)</sup> = 0,154; $p = 0,695$
Początkowe nasilenie depresji M (SD)	31,5 (6,2)	33,0 (6,6)	$t$ <sup>4)</sup> = 0,941; $p = 0,350$
Liczba zabiegów – Me (IRQ)	10 (10–12)	11 (10–12)	$U$ <sup>5)</sup> = 639,0; $p = 0,733$
Brak różnic istotnych statystycznie			
CHAJ – choroba afektywna jednobiegunowa	N – liczebność grupy		
CHAD – choroba afektywna dwubiegunowa	M – średnia arytmetyczna		
$H_0$ – nasilenie początkowe depresji	Me – mediana		
$H_k$ – nasilenie końcowe depresji	SD – odchylenie standardowe		
	IRQ – rozstęp międzykwartylowy		
<sup>1)</sup> Test $\chi^2$ ; <sup>2)</sup> Test $\chi^2$ z poprawką Yatesa; <sup>3)</sup> Test V-kwadrat; <sup>4)</sup> Test t-Studenta na zmiennych niepowiązanych; <sup>5)</sup> Test U-Manna Whitneya			



Porównanie wartości średnich, median oraz liczebności poszczególnych czynników predykcyjnych w zależności od uzyskania remisji przedstawia tabela 4.

### Wyniki badań neuropsychologicznych

Wartości wskaźników testu RAVLT były istotnie niższe bezpośrednio po leczeniu EW w porównaniu ze stanem wyjściowym – „A6 liczba słów”, „A7 liczba słów”, co wskazuje na zaburzenie tych elementów słuchowej pamięci werbalnej (odtworzenie po dystraktorze i odroczone odtworzenie). Analiza porównawcza cech pacjentów,

u który uzyskano albo nie stanu remisji, nie wykazała istotnych różnic między grupami. Dokonano również analizy korelacji skuteczności z wyjściowymi wynikami psychometrycznymi. Istotnie statystycznie okazały się korelacje z liczbą popełnionych błędów w części A testu Stroopa, liczbą perseweracji w części A3 oraz części B1 testu RAVLT. Porównanie wpływu EW na wybrane wyniki funkcji poznawczych przedstawia tabela 5.

Korelacje skuteczności EW z wybranymi wynikami psychometrycznymi przed leczeniem elektrowstrząsowym przedstawiono w tabeli 6.

Analiza porównawcza cech pacjentów, u których uzyskano istotną poprawę kliniczną, czyli redukcję nasilenia

**Tabela 4** Porównanie wartości średnich, median oraz liczebności poszczególnych czynników predykcyjnych w zależności od uzyskania remisji

	Remisja ( $H_k \leq 7$ ) N = 25	Brak remisji ( $H_k > 7$ ) N = 55	Wartość statystyki testowej oraz wartość prawdopodobieństwa testowego (p)
Płeć (K/M) – N (%)	18 (72) / 7 (28)	42 (76) / 13 (24)	$\chi^2_{(2)} = 0,020$ ; $p = 0,889$
Wiek – M (SD)	52,9 (9,5)	54,1 (13,4)	$t^{(4)} = 0,420$ ; $p = 0,676$
CHAD / CHAJ i epizod depresyjny N (%)	15 (60) / 10 (40)	40 (73) / 15 (27)	$V^{(2,3)} = 1,28$ ; $p = 0,258$
Depresja psychotyczna N (%)	8 (32)	13 (24)	$\chi^2_{(2)} = 0,26$ ; $p = 0,607$
Czas trwania choroby (lata) Me (IRQ)	15,0 (9,0–26,0)	16,9 (7,0–25,0)	$U^{(5)} = 679,0$ ; $p = 0,934$
Czas trwania epizodu (tyg.) Me (IRQ)	17,0 (9,0–27,0)	18,0 (10,0–32,0)	$U^{(5)} = 634,0$ ; $p = 0,582$
Leczeni litem – N (%)	6 (24)	22 (40)	$\chi^2_{(2)} = 1,294$ ; $p = 0,255$
Leczeni wenlafaksyną N (%)	12 (48)	24 (44)	$\chi^2_{(1)} = 0,132$ ; $p = 0,716$
Początkowe nasilenie depresji M (SD)	30,2 (8,0)	32,7 (5,4)	$t^{(4)} = 1,629$ ; $p = 0,107$
Liczba zabiegów Me (IRQ)	11 (10–12)	10 (10–12)	$U^{(5)} = 650,0$ ; $p = 0,705$
Brak różnic istotnych statystycznie			
CHAJ – choroba afektywna jednobiegunowa	N – liczebność grupy		
CHAD – choroba afektywna dwubiegunowa	M – średnia arytmetyczna		
$H_0$ – nasilenie początkowe depresji	Me – mediana		
$H_k$ – nasilenie końcowe depresji	SD – odchylenie standardowe		
	IRQ – rozstęp międzykwartyłowy		
1) Test $\chi^2$ ; 2) Test $\chi^2$ z poprawką Yatesa; 3) Test V-kwadrat; 4) Test t-Studenta na zmiennych niepowiązanych; 5) Test U-Manna Whitneya			

**Tabela 5** Wpływ EW na wyniki wybranych funkcji poznawczych

	Przed leczeniem	Po leczeniu	Wartości statystyki testowej <sup>1)</sup> oraz prawdopodobieństwa testowego (p)
A6 liczba słów – Me (IRQ)	5 (4–7)	5 (3–7)	$Z = 2,173$ ; $p = 0,030$
A7 liczba słów – Me (IRQ)	4 (2–7)	3 (1–6)	$Z = 2,776$ ; $p = 0,006$
Test fluencji słownej literowy (liczba słów) – Me (IRQ)	29 (25–39)	27 (19–34)	$Z = 2,273$ ; $p = 0,023$
1) Do porównania grup stosowano test Wilcozona (nieparametryczny test dla zmiennych powiązanych)			
Me – mediana; IRQ – rozstęp międzykwartyłowy			

**Tabela 6** Korelacje skuteczności EW z wybranymi wynikami psychometrycznymi przed leczeniem elektrowstrząsowym

	Stroop A liczba błędów	Podtest A3 testu RAVLT liczba perseweracji	Podtest B1 testu RAVLT liczba perseweracji
Skuteczność ( $H_0 - H_k$ ) / $H_0$ 100%	-0,303*	-0,27*	-0,269*
* Współczynnik korelacji Spearmana, $p < 0,05$			

depresji w skali Hamiltona o co najmniej 50%, wykazała istotne różnice w wartości początkowego stężenia BDNF. Wyższe stężenie stwierdzono u pacjentów, u których nie osiągnięto poprawy. Analiza korelacji w całej grupie wykazała istotną korelację ujemną między skutecznością o początkowym stężeniem BDNF na poziomie  $-0,23$  ( $p = 0,04$ ). Porównanie wpływu początkowego stężenia BDNF na skuteczność EW przedstawiono w tabeli 7.

## Omówienie

Prezentowane badanie wykonane z udziałem dużej grupy chorych z depresją lekooporną wskazuje, że terapia ta jest wartościowym sposobem leczenia tego stanu. Skuteczność ogólna wyniosła 61%. Uzyskano wysoki odsetek poprawy klinicznej na poziomie 70% leczonych, a remisję osiągnięto u około 31% chorych. Nie stwierdzono istotnego związku między skutecznością leczenia EW a płcią, wiekiem, rozpoznaniem, czasem trwania choroby, czasem trwania epizodu, występowaniem objawów psychotycznych, uprzednim stosowaniem litu lub wenlafaksyny. Terapia EW była natomiast bardziej skuteczna u osób z niższym wyjściowym stężeniem BDNF w surowicy oraz z wyjściowymi lepszymi wynikami niektórych testów poznawczych – związanych z mniejszą liczbą popełnianych błędów.

Badana przez ostatnie kilkadziesiąt lat skuteczność elektrowstrząsów w leczeniu depresji lekoopornej została udowodniona wieloma pracami naukowymi (Birkenhäger i wsp. 2003; Gábor i László 2005; Kellner i wsp. 2010; Nordenskjöld 2015; Pagnin i wsp. 2004; Schoeyen i wsp. 2015; Song i wsp. 2015). Terapia EW jest elementem standardów leczenia zarówno w Polsce, jak i na świecie (Rybakowski i wsp. 2015). W pracach poświęconych efektywności leczenia zabiegowego poza ogólną skutecznością w części analiz koncentrowano się również na poszukiwaniu czynników predykcyjnych odpowiedzi na terapię. Obserwacje badaczy wskazują na

wpływ dotychczasowego przebiegu leczenia na skuteczność EW. Przykładem może być badanie przeprowadzone z udziałem 100 pacjentów, które wykazało częstszy nawrót objawów depresji po leczeniu EW u pacjentów leczonych uprzednio farmakologicznie, u których nie uzyskano poprawy (Prudic i wsp. 1996). W obszernej metaanalizie 51 badań klinicznych wykazano, że niepowodzenie leczenia farmakologicznego w danym epizodzie było negatywnym predyktorem skuteczności EW (Haq i wsp. 2015). Podsumowując, obserwacje kliniczne wskazują na mniejszą skuteczność leczenia EW w depresji lekoopornej w porównaniu z leczeniem depresji o innym przebiegu wcześniejszego leczenia farmakologicznego.

Część prac obejmuje również analizę czynników wpływających na skuteczność leczenia elektrowstrząsowego. Dotychczasowe wyniki metaanaliz i badań klinicznych nie wykazały wpływu płci (Bloch i wsp. 2005; Dombrowski i wsp. 2005; Haq i wsp. 2015; Kho i wsp. 2005; Kindler i wsp. 1991; Tsuchiyama i wsp. 2005) czy czasu trwania choroby (Haq i wsp. 2015) na efekt terapeutyczny EW. Badania dotyczące wpływu rozpoznania na efektywność leczenia elektrowstrząsowego nie dają jednoznacznych wyników. Część prac wykazuje nieistotne różnice w leczeniu depresji w przebiegu zaburzeń jedno- i dwubiegunowych (Bailine i wsp. 2010; Dierckx i wsp. 2012; Medda i wsp. 2009; Narayanaswamy i wsp. 2014; Nordenskjöld i wsp. 2012; Versiani i wsp. 2011), a część wskazuje na lepszą reakcję na EW chorych z rozpoznaniem CHAD (Dąbrowski i Parnowski 2012; Krzywotulski i wsp. 2013). Prace dotyczące wpływu wieku na skuteczność terapii zabiegowej również nie przynoszą jednoznacznych wniosków. Część badań wskazuje na brak różnic w skuteczności EW w różnych grupach wiekowych (Antosik-Wójcińska i Świącicki, 2016; Birkenhäger i wsp. 2010; Kindler i wsp. 1991), inne wykazują na lepszą reakcję kliniczną u osób starszych (Nordenskjöld i wsp. 2012; O'Connor i wsp. 2001).

W przeważającej części badań pozytywnym czynnikiem skuteczności leczenia elektrowstrząsowego jest

**Tabela 7** Wpływ BDNF na skuteczność EW

Wartości stężeń BDNF przed leczeniem EW w grupach pacjentów, u których uzyskano albo nie poprawy w wyniku leczenia EW.			
	Poprawa ( $H_k \leq 1/2 \cdot H_0$ ) $N = 56$	Brak poprawy ( $H_k > 1/2 \cdot H_0$ ) $N = 24$	Wartości statystyki testowej <sup>1)</sup> oraz prawdopodobieństwa testowego ( $p$ )
Stężenie BDNF (ng/ml) M (SD)	11,806 (4,021)	13,687 (3,407)	$t = -1,988; p = 0,0492^*$
*Statystycznie istotna różnica w stężeniu BDNF między grupami			
<sup>1)</sup> Do porównania grup stosowano test t-Studenta na zmiennych niepowiązanych			
M – średnia arytmetyczna	$H_0$ – początkowe nasilenia depresji		
SD – odchylenie standardowe	$H_k$ – końcowe nasilenia depresji		
Korelacja skuteczności leczenia EW ze stężeniem BDNF mierzonym przed leczeniem EW			
Skuteczność terapii EW = $[(H_0 - H_k) / H_0 \cdot 100\%]$			
Stężenie BDNF	$-0,231^*$		
* Współczynnik korelacji Spearmana, $p < 0,05$			

natomiast obecność objawów psychotycznych (Birkenhäger i wsp. 2003, Dols i wsp. 2017, Loo i wsp. 2011, Nordenskjöld i wsp. 2012, Petrides i wsp. 2001) oraz krótszy czas trwania epizodu (Chen CC i wsp. 2017, Dombrowski i wsp. 2005, Haq i wsp. 2015, Heijnen i wsp. 2010, Kho i wsp. 2005, Kindler i wsp. 1991).

Publikacje opisujące analizę zależności między początkowym nasileniem depresji a skutecznością EW przedstawiają sprzeczne wyniki. Badanie Pande i wsp. (1988) przeprowadzone z udziałem 30 chorych nie wykazało istotnego wpływu początkowego nasilenia depresji na efekt terapeutyczny EW. Natomiast w innym badaniu, przeprowadzonym z udziałem 52 pacjentów z rozpoznaniem epizodu depresyjnego, poddanych leczeniu EW, obserwowano gorszą odpowiedź terapeutyczną u osób z większym początkowym nasileniem depresji (Kindler i wsp. 1991). Odmiennie wyniki przyniosło nowsze badanie, w którym wykazano, że większe wyjściowe nasilenie depresji może być pozytywnym czynnikiem uzyskania remisji (Loo i wsp. 2011).

Większość dotychczasowych publikacji opisuje pogorszenie funkcji neurokognitywnych bezpośrednio po leczeniu elektrowstrząsowym (Fernie i wsp. 2014; Kessler i wsp. 2014; Kumar i wsp. 2016; Semkowska i McLoughlin 2010). Jednocześnie badania wskazują na przemijający charakter zaburzeń poznawczych (Fernie i wsp. 2014; Kumar i wsp. 2016), a nawet poprawę po kilku tygodniach do kilku miesięcy po kuracji EW (Biedermann i wsp. 2016; Kessler i wsp. 2014; Mohn i Rund 2016; Semkowska i McLoughlin 2010, choć nie brakuje prac, w których nie stwierdzono wpływu EW na funkcje poznawcze (Ziegel-mayer i wsp. 2017).

Wnioski badania Bjølseth i wsp. (2015), wskazują na brak istotnego wpływu funkcji poznawczych na skuteczność leczenia elektrowstrząsowego.

Dotychczas publikowane badania wykazują, że wysokie stężenie BDNF przed kuracją EW jest czynnikiem predykcynym remisji. W pracy Piccinni i wsp. (2009) wykazano, że wyższe wyjściowe stężenie BDNF u chorych na depresję było korzystnym czynnikiem uzyskania remisji podczas leczenia elektrowstrząsowego. Podobne obserwacje przedstawia badanie Freire i da Rocha (2016), które wykazuje istotnie wyższą wartość początkowego stężenia BDNF u chorych, u których uzyskano remisję w leczeniu EW.

Ograniczeniem niniejszego badania był brak restrykcji dotyczących leczenia farmakologicznego w czasie trwania leczenia zabiegowego i po jego zakończeniu. Podczas leczenia elektrowstrząsowego większość pacjentów (74 osoby) miała stosowane leki przeciwdepresyjne (69 chorych) lub neuroleptyki atypowe (60 chorych). Ze względu na ich indywidualne właściwości należy uwzględnić ich odmienny wpływ na próg drgawkowy.

## Wnioski

Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność EW w depresji lekoopornej. W badanej grupie pacjentów z depresją lekooporną terapia EW spowodowała istotną poprawę u 70% leczonych osób, a u 31% doprowadziła do stanu remisji

Nie stwierdzono istotnego związku między skutecznością leczenia EW a płcią, wiekiem, rozpoznaniem, czasem trwania choroby, czasem trwania epizodu, występowaniem objawów psychotycznych, uprzednim stosowaniem litu lub wenlafaksyny. Terapia EW okazała się bardziej skuteczna u osób z niższym wyjściowym stężeniem BDNF w surowicy oraz z lepszymi wynikami niektórych testów poznawczych. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: Authors have equal contribution to the article / Wkład autorów w powstanie artykułu jest równy.

## References / Piśmiennictwo

1. American Psychiatric Association (2001) The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment,

Training and Priviledging (2<sup>nd</sup> edn). Washington, DC: American Psychiatric Press.

2. Antosik-Wójcińska A, Świącicki Ł. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa zabiegów elektrowstrząsowych w populacjach przed i po 60. roku życia *Psychiatr Pol* 2016 Oct 31; 50(5): 1015–1026.
3. Bailine S, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain MM, Rasmussen K *et al.* Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2010 Jun; 121(6): 431–436.
4. Bauer M, Forsthoef A, Baethge C, Adli M, Berghöfer A, Döpfner S *et al.* Lithium augmentation therapy in refractory depression – Update 2002 *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 132–139.
5. Biedermann SV, Bumb JM, Demirakca T, Ende G, Sartorius A. Improvement in verbal memory performance in depressed in-patients after treatment with electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 2016 Sep 23. doi: 10.1111/acps.12652. [Epub ahead of print]

6. Birkenhäger TK, Pluijms EM, Ju MR, Mulder PG, den Broek WW. Influence of age on the efficacy of electroconvulsive therapy in major depression: a retrospective study. *J Affect Disord* 2010 Oct; 126(1–2): 257–261.
7. Birkenhäger TK, Pluijms EM, Lucius SA. ECT response in delusional versus non-delusional depressed inpatients. *J Affect Disord* 2003 Apr; 74(2): 191–195.
8. Bjølseth TM, Engedal K, Benth JS, Dybedal GS, Gaarden TL, Tanum L. Baseline cognitive function does not predict the treatment outcome of electroconvulsive therapy (ECT) in late-life depression. *J Affect Disord* 2015 Oct 1; 185: 67–75.
9. Bloch Y, Ratzoni G, Sobol D, Mendlovic S, Gal G, Levkovitz Y. Gender differences in electroconvulsive therapy: a retrospective chart review. *J Affect Disord* 2005 Jan; 84(1): 99–102.
10. Cano M, Cardoner N, Urretavizcaya M, Martínez-Zalacaín I, Goldberg X, Via E *et al.* Modulation of Limbic and Prefrontal Connectivity by Electroconvulsive Therapy in Treatment-resistant Depression: A Preliminary Study. *Brain Stimul.* 2016 Jan–Feb; 9(1): 65–71.
11. Cano M, Martínez-Zalacaín I, Bernabéu-Sanz Á, Contreras-Rodríguez O, Hernández-Ribas R, Via E *i wsp.* Brain volumetric and metabolic correlates of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression: a longitudinal neuroimaging study. *Transl Psychiatry* 2017 Feb 7; 7(2): e1023. doi: 10.1038/tp.2016.267.
12. Chen CC, Lin CH, Yang WC, Chen MC. Clinical factors related to acute electroconvulsive therapy outcome for patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2017 May; 32(3): 127–134. doi: 10.1097/YIC.000000000000167.
13. Dąbrowski M, Parnowski T. Analiza kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa leczenia elektrowstrząsowego. *Psychiatria Polska* 2012, 46: 345–360.
14. Dierckx B, Heijnen W, van den Broek W, Birkenhäger T. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipol Disord* 2012; 14: 146–150.
15. Dols A, Bouckaert F, Sienaert P, Rhebergen D, Vansteelandt K, Ten Kate M *et al.* Early- and Late-Onset Depression in Late Life: A Prospective Study on Clinical and Structural Brain Characteristics and Response to Electroconvulsive Therapy. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017 Feb; 25(2): 178–189. doi: 10.1016/j.jagp.2016.09.005. Epub 2016 Sep 22.
16. Dombrowski AY, Mulsant BH, Haskett RF, Prudic J, Begley AE, Sackeim H.A. Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(8): 1043–1049.
17. Fernie G, Bennett DM, Currie J *et al.* Detecting objective and subjective cognitive effects of electroconvulsive therapy: intensity, duration and test utility in a large clinical sample. *Psychol Med* 2014; 44: 2985–2994.
18. Freire TF, Fleck MP, da Rocha NS. Remission of depression following electroconvulsive therapy (ECT) is associated with higher levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Brain Res Bull.* 2016 Mar; 121: 263–269.
19. Gábor G, László T. The efficacy of ECT treatment in depression: a meta-analysis. *Psychiatr Hung* 2005; 20(3): 195–200.
20. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62 (PubMed PMID: 14399272. PubMed Central PMCID: PMC495331).
21. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML, Maixner DF, Mickey BJ. Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry* 2015 Oct; 76(10): 1374–1384.
22. Heijnen WT, Birkenhäger TK, Wierdsma AI, van den Broek WW. Antidepressant pharmacotherapy failure and response to subsequent electroconvulsive therapy: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2010 Oct; 30(5): 616–619.
23. Helmchen H. Therapy resistance in depression. W: Gastpar M, Kielholz M (ed): *Problems in Psychiatry in General Practice*, Lewiston, NY, Hogrefe a. Huber 1991: 97–106.
24. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M *et al.* Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry*. 2010 Mar; 196(3): 226–234.
25. Kessler U, Schoeyen HK, Andreassen OA *et al.* The effect of electroconvulsive therapy on neurocognitive function in treatment-resistant bipolar disorder depression. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: e1306–1313.
26. Kho KH, Zwinderman AH, Blansjaar BA. Predictors for the efficacy of electroconvulsive therapy: chart review of a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2005 Jul; 66(7): 894–899.
27. Kindler S, Shapira B, Hadjez J, Abramowitz M, Brom D, Lerer B. Factors Influencing Response to Bilateral Electroconvulsive Therapy in Major Depression. *Convuls Ther* 1991; 7(4): 245–254.
28. Krzywotulski M, Chłopocka-Woźniak M, Abramowicz M, Różański M, Rybakowski J. Analiza retrospektywna skuteczności terapii elektrowstrząsami w depresji lekoopornej. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2013; 1: 51–56.
29. Kumar S, Mulsant BH, Liu AY, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Rajji TK. Systematic Review of Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy in Late-Life Depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016 Jul; 24(7): 547–565.
30. Loo CK, Mahon M, Katalinic N, Lyndon B, Hadzi-Pavlovic D. Predictors of response to ultrabrief right unilateral electroconvulsive therapy. *J Affect Disord.* 2011 Apr; 130(1–2): 192–197.
31. Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M, Cassano GB. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2009 Nov; 118(1–3): 55–59.
32. Mohn C, Rund BR. Maintained Improvement of Neurocognitive Function in Major Depressive Disorders 6 Months after ECT. *Front Psychiatry.* 2016 Dec 19; 7: 200.
33. Narayanaswamy JC, Viswanath B, Reddy PV, Kumar KR, Thirthalli J, Gangadhar BN. Efficacy of ECT in bipolar and unipolar depression in a real life hospital setting. *Asian J Psychiatr* 2014 Apr; 8: 43–46.
34. Nordenskjöld A, von Knorring L, Engström I. Predictors of the short-term responder rate of Electroconvulsive therapy in depressive disorders – a population based study. *BMC Psychiatry* 2012 Aug 17; 12: 115.
35. O'Connor MK, Knapp R, Husain M, Rummans TA, Petrides G, Smith G *et al.* The influence of age on the response of major depression to electroconvulsive therapy: a C.O.R.E. Report. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001 Fall; 9(4): 382–390.
36. Ota M, Noda T, Sato N, Okazaki M, Ishikawa M, Hattori K *et al.* Effect of electroconvulsive therapy on gray matter volume in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015 Nov 1; 186: 186–191.
37. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT.* 2004 Mar; 20(1): 13–20.
38. Pande AC, Krugler T, Haskett RF, Greden JF, Grunhaus LJ. Predictors of response to electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 1988; 24: 91–93.
39. Petrides G, Fink M, Husain MM, Knapp RG, Rush AJ, Mueller M *i wsp.* ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: a report from CORE. *J ECT.* 2001 Dec; 17(4): 244–253.

40. Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I, Veltri A i wsp. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 May; 19(5): 349–355.
41. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, Malone KM, Pettinati HM, Stephens S *et al*. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry*. 1996 Aug; 153(8): 985–992.
42. Pużyński S. Postępowanie w depresji lekoopornej Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2007; 1: 23–29.
43. Roman A. Neurobiologiczne efekty EW – mechanizmy leczniczego działania w depresji. In: Hese RT, Zyss T. Leczenie elektrowstrząsami w praktyce klinicznej. 2007 Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007.
44. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D *et al*. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006 Nov; 163(11): 1905–1917.
45. Rybakowski JK, Dudek D, Jaracz J. Choroby afektywne In: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. (eds.) Jarema M. Via Medica. Gdańsk 2015, 67–106.
46. Semkowska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 568–577.
47. Souery D, Lipp O, Massat, I. *et al*. The characterization and definition of treatment-resistant mood disorders. In: Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA (eds.): Treatment-resistant mood disorders. Cambridge University Press 2001.
48. Tsuchiyama K, Nagayama H, Yamada K, Isogawa K, Katsuragi S, Kiyota A. Predicting efficacy of electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59(5): 546–550.
49. Versiani M, Cheniaux E, Landeira-Fernandez J. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *J ECT*. 2011 Jun; 27(2): 153–164.
50. Ziegelmayer C, Hajak G, Bauer A, Held M, Rupprecht R, Trapp W. Cognitive Performance Under Electroconvulsive Therapy (ECT) in ECT-Naive Treatment-Resistant Patients With Major Depressive Disorder. *J ECT*. 2017 Feb 7. doi: 10.1097/YCT.0000000000000385.