

Wpływ terapii elektrowstrząsowej w depresji lekoopornej na stężenie czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) w surowicy

The effect of electroconvulsive therapy in drug-resistant depression on serum level of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Krystian J. Wiśniewski¹, Miłosz Krzywotulski¹, Maria Skibińska², Alicja Bartkowska-Śniatkowska³, Maria Chłopocka-Woźniak¹, Janusz Rybakowski¹

STRESZCZENIE

Cel pracy. Pod wpływem elektrowstrząsów (EW) zwiększa się neurogeneza, a dla przeżycia neuronów istotny jest czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego

(*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF). Liczne badania wskazują, że w depresji poziom BDNF jest obniżony, a terapia EW może go zwiększać. Ponieważ nie wiadomo, czy zależności te występują również w depresji lekoopornej, za cel pracy postawiliśmy sobie ocenę wpływu EW na stężenie BDNF w surowicy u pacjentów z depresją lekooporną. **Materiał i metody.** Badaniem objęto 58 pacjentów z depresją lekooporną (25 mężczyzn i 33 kobiety, średnia wieku 56 ± 13 lat) leczonych EW w latach 2013–2014. U 35 pacjentów całość zabiegów wykonywano w znieczuleniu tiopentalem (w dawce 2–5 mg/kg), u 11 pacjentów w trakcie 2. i 3. zabiegu w charakterze znieczulenia zastosowano ketaminę (w dawce 1,0–1,5 mg/kg), natomiast u 12 pacjentów zastosowano ją w trakcie 2., 4., 6., 8. i 10. zabiegu (dawka 1,0–1,5 mg/kg). Oznaczenie BDNF w surowicy wykonywano rano przed pierwszym zabiegiem oraz po 7., 14. i 21. dniu kuracji.

Wyniki. Nie stwierdzono istotnych zmian w poziomie BDNF w przebiegu terapii EW – zarówno w całej grupie badanych, jak również w grupach mężczyzn i kobiet, w depresji nawracającej i chorobie afektywnej dwubiegunowej, u osób poniżej i powyżej 55. roku życia, u osób o wyjściowym nasileniu depresji poniżej i powyżej 30 punktów w skali Hamiltona oraz w grupie, w której do znieczulenia używano wyłącznie tiopentalu, jak i tych, w których zastosowano ketaminę na dwa różne sposoby.

Wnioski. Uzyskane wyniki wskazują, że u pacjentów z depresją lekooporną, otrzymujących uprzednio leczenie przeciwdepresyjne i normotymiczne, mimo poprawy stanu psychicznego w przebiegu leczenia EW, nie stwierdza się istotnych zmian w stężeniu BDNF w surowicy.



Received 14.12.2015
Accepted 5.01.2016

AFFILIATION / AFILIACJA

- 1 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych
- 2 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Zakład Genetyki w Psychiatrii
- 3 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej

KEYWORDS

- electroconvulsive therapy
- brain-derived neurotrophic factor
- BDNF
- drug-resistant depression

SŁOWA KLUCZOWE

- terapia elektrowstrząsowa
- czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego
- BDNF
- depresja lekooporna

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Krystian J. Wiśniewski
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland
phone: +48 792 223 757, email: kwis85@gmail.com

ABSTRACT

Objectives. Electroconvulsive therapy (ECT) causes an increased neurogenesis and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is important for neuronal survival. Many studies have shown, that, in depression, BDNF level is decreased, and that ECT can cause its increase. To investigate whether such a relationship occurs in drug-resistant depression (DRD), the purpose of this study was an assessment of the effect of ECT on serum BDNF level in patients with DRD.

Material and methods. The study was performed on 58 patients with DRD, 25 male, 33 female, aged 56 ± 13 (mean \pm SD), treated with ECT in 2013–2014. In 35 patients, all ECT sessions were performed with thiopental anesthesia (dosed 2–5 mg/kg). In 11 patients, ketamine was used as an anesthetic for 2nd and 3rd session (dosed 1.0–1.5

mg/kg), and in 12 patients, for sessions 2nd, 4th, 6th, 8th, and 10th (dosed 1.0–1.5 mg/kg). Serum BDNF levels were determined in the morning, before 1st session and after 7, 14 and 21 days of the ECT treatment.

Results. The levels of BDNF did not show significant differences in the course of ECT. This pertained to the whole group, male and female groups, recurrent depression and bipolar disorder groups, aged less than and above 55 years, with less than and above 30 points in the Hamilton Depression Rating Scale, and undergone thiopental anesthesia only or two modes of thiopental interchanged with ketamine.

Conclusions. Obtained results indicate, that, in patients with DRD, which had received antidepressant and mood-stabilizing treatment, despite improvement in psychiatric status in the course of ECT, no significant changes in BDNF level were observed.

Wstęp

Terapia elektrowstrząsowa (EW) jest obecnie szeroko stosowana w depresji lekoopornej w przebiegu chorób afektywnych, zarówno jedno-, jak i dwubiegunowej (Bailine i wsp. 2009; Dierckx i wsp. 2012; Krzywotulski i wsp. 2013). W terapii tej do znieczulenia ogólnego używane są barbiturany, ale zwraca się uwagę na możliwość zastosowania ketaminy, wywierającej mniejszy wpływ na próg drgawkowy. Na renesans zainteresowania ketaminą jako środkiem przydatnym w terapii EW wpłynęło wykazanie w ostatnich latach przeciwdepresyjnego działania wlewu ketaminy (Zarate i wsp. 2006), co potwierdzają wyniki badań ośrodka poznańskiego (Permoda-Osip i wsp. 2014). Wysłunięto też hipotezę, że ketamina, używana jako środek znieczulający do zabiegów EW, może powodować lepszy efekt terapeutyczny w porównaniu ze znieczuleniem za pomocą barbituranów. W badaniu własnym wykazano lepsze działanie przeciwdepresyjne, gdy ketamina używana była jako anestetyk w 2., 4., 6., 8. i 10. zabiegu (Rybakowski i wsp. 2015).

Mechanizm terapeutycznego działania EW jest od dawna przedmiotem badań. W nowych pracach eksperymentalnych wykazano, że pod wpływem EW zwiększa się neurogeneza w hipokampie, a także następuje przyrost gleju w korze czołowej (Scott 2000; Öngür 2007). Neurogeneza jest prawdopodobnie ważnym czynnikiem wpływającym na uzyskanie efektu przeciwdepresyjnego (Schloesser i wsp. 2015), a dla przeżycia nowo powstałych neuronów istotny jest czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) (Sairanen i wsp. 2005). BDNF jest neurotrofiną, pełniącą funkcję czynnika wzrostu i różnicowania komórek nerwowych w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Duman (1997), w ramach tzw. neurotrofowej

koncepcji depresji, wysunął hipotezę, że BDNF powoduje rozwój połączeń w regionach hipokampu i kory mózgowej, poprawiając przewodnictwo i funkcjonowanie obwodów neuronalnych zaangażowanych w regulację nastroju.

W ostatnich latach wykonano wiele badań nad wpływem terapii EW na stężenia BDNF, co podsumowują dwie niedawno opublikowane metaanalizy. W pierwszej z nich, obejmującej 221 pacjentów z 11 badań, wykazano wzrost stężenia BDNF po kuracji EW. Nie stwierdzono natomiast korelacji między wzrostem stężenia BDNF a kliniczną poprawą depresji. Autorzy konkludują, że neurotrofowe działanie BDNF nie ma prawdopodobnie związku z efektem terapeutycznym (Brunoni i wsp. 2014). W drugiej metaanalizie, obejmującej zarówno badania kliniczne, jak i eksperymentalne, Polyakova i wsp. (2015) również stwierdzili wzrost poziomu BDNF po terapii EW, natomiast – podobnie jak w poprzedniej metaanalizie – nie wykazali istotnej zależności między zmianami stężeń BDNF a zmianami w zachowaniu.

Wyniki wielu badań przeprowadzonych w ostatnich kilkunastu latach, w tym również w naszym ośrodku, wskazują na obniżone stężenie BDNF w okresie epizodu depresyjnego (Shimizu i wsp. 2003; Filuś i Rybakowski 2009; Molendijk i wsp. 2011). W niektórych badaniach stwierdza się również ujemną korelację pomiędzy stężeniem BDNF a nasileniem objawów depresji (Cunha i wsp. 2006; Filuś i Rybakowski 2010). Stosowanie leków przeciwdepresyjnych powoduje wzrost stężenia BDNF i zwiększenie ekspresji BDNF w hipokampie, przy czym co do wpływu poszczególnych leków istnieją zróżnicowane doniesienia (Chen i wsp. 2001; Molendijk i wsp. 2011). W badaniach tych nie wyróżniono jednak depresji lekoopornej, która stanowi główne wskazanie do zastosowania terapii elektrowstrząsowej. Zwykle bowiem przed zastosowaniem leczenia EW pacjenci

przechodzą wielokrotne, intensywne kuracje za pomocą leków przeciwdepresyjnych, jak również ich leczenie bywa potencjalizowane za pomocą leków normotymicznych, co może w istotny sposób wpływać u nich na stężenia BDNF.

Metodyka badań

Osoby badane

Badaniem objęto 58 pacjentów Kliniki Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu, leczonych w latach 2013–2014 za pomocą terapii elektrowstrząsowej z powodu depresji lekoopornej. W grupie tej było 25 mężczyzn i 33 kobiety, w wieku 21–82 (średnia 56 ± 13) lat. Jako kryterium depresji lekoopornej przyjęto brak istotnej poprawy po co najmniej dwóch kuracjach za pomocą leków przeciwdepresyjnych lub/i leków normotymicznych, włącznie z potencjalizacją leczenia, w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Nasilenie objawów depresji przed kuracją, mierzone za pomocą 17-punktowej skali depresji Hamiltona, wynosiło w badanej grupie 32 ± 6 punktów (średnia \pm SD).

Każdy pacjent był poddany konsultacji anesteziologicznej i kardiologicznej w celu określenia jego stanu zdrowia przed włączeniem leczenia z zastosowaniem EW. U pacjentów, u których istniały jakiegokolwiek przeciwwskazania do stosowania ketaminy, wszystkie zabiegi były wykonywane wyłącznie w znieczuleniu tiopentalem w dawce 2–5 mg/kg. Ostatecznie do tej grupy zostało zakwalifikowanych 35 pacjentów. U 11 pacjentów stosowano ketaminę jako jedyne znieczulenie w trakcie 2. i 3. zabiegu (w dawce 1,0–1,5 mg/kg), natomiast u 12 pacjentów w trakcie 2., 4., 6., 8. i 10. zabiegu. Przed zabiegami u wszystkich pacjentów odstawiano leki o działaniu przeciwdrgawkowym oraz lit. U większości pacjentów utrzymywano dotychczasowe leczenie przeciwdepresyjne, zwykle jednak stosując niższe dawki.

Zabiegi przeprowadzono za pomocą aparatu Thyatron System IV. Stosowano dwustronne przyłożenie elektrod w okolicach czołowo-skroniowych. Parametry początkowe prądu ustalano jako procent dawki maksymalnej (ładunek 512 mC), według wzoru: $x = \text{wiek}/2$ (średnio 102,4–230,4 mC). W przypadku nieosiągnięcia skutecznego napadu, tj. powyżej 20 s, podczas kolejnego zabiegu miareczkowano ładunek; zwykle skuteczne było jednorazowe wzmocnienie o 5–10%. Długość pulsu wynosiła 0,5 ms (stymulacja krótka).

Oznaczenie BDNF

Stężenie BDNF w surowicy oznaczano przed kuracją oraz po 7., 14. i 21. dniu stosowania leczenia elektrowstrząsami. 10 ml krwi żyłnej pobierano na czczo w godzinach 8.00–9.00, do próbki nie zawierającej środka przeciwkrzepliwego. Po 1. godzinie inkubacji

surowica była oddzielana poprzez wirowanie, a następnie przechowywana w temp. -70° do czasu wykonania oznaczenia. Oznaczenia BDNF w surowicy dokonano metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), przy użyciu zestawu DuoSet ELISA Development Kit (R&D System, Minneapolis, MN, USA). Wszystkie pomiary wykonywano w duplikatach. Współczynnik zmienności wewnątrz oznaczeń (*intra-assay variability*) i między oznaczeniami (*inter-assay variability*) wynosił odpowiednio $<5\%$ i $<10\%$.

Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Metodyka obliczeń statystycznych

Do analizy statystycznej włączono pacjentów, u których wykonano co najmniej 10 zabiegów elektrowstrząsowych. Dla sprawdzenia normalności rozkładu wyników stosowano test Shapiro–Wilka. Nasilenie objawów depresji wykazywało rozkład normalny. Ponieważ w żadnym przypadku rozkład wyników stężeń BDNF nie był normalny, stosowano tutaj testy nieparametryczne. Dla porównania wartości wyjściowych między poszczególnymi grupami stosowano test Manna–Whitneya. Obliczenia porównujące wartości BDNF przy kolejnych zabiegach dla wszystkich badanych grup z osobna wykonano za pomocą testu analizy wariancji Friedmana, z użyciem rozkładu chi kwadrat. Dla określenia korelacji między nasileniem depresji a stężeniami BDNF stosowano test Spearmana. Obliczenia dokonywano za pomocą pakietu Statistica 10, przyjmując jako próg znamienności statystycznej $p < 0,05$.

Wyniki

Stężenie BDNF w badanych grupach pacjentów przed zabiegami oraz po 7., 14. i 21. dniu kuracji przedstawiono w tabeli 1.

Porównanie wyjściowych poziomów BDNF w poszczególnych grupach za pomocą testu Manna–Whitneya nie wykazało istotnych różnic. Nie stwierdzono też istotnej różnicy, porównując poziomy BDNF po kolejnych zabiegach, zarówno w całej grupie badanych, w grupach mężczyzn i kobiet, w depresji nawracającej i chorobie afektywnej dwubiegunowej, poniżej i powyżej 55. roku życia, o wyjściowym nasileniu depresji poniżej i powyżej 30 punktów w skali Hamiltona oraz w grupach, w których do znieczulenia zastosowano tylko tiopental, a także tych, w których ketaminę zastosowano w 2. i 3. zabiegu, bądź w 2., 4., 6., 8. i 10. zabiegu (test Friedman ANOVA).

Analiza korelacji w całej grupie pacjentów wykazała istotną korelację ujemną między wyjściowym nasileniem depresji a stężeniem BDNF po 7 dniach kuracji ($r = -0,30$; $p = 0,011$) oraz po 21 dniach ($r = -0,23$; $p = 0,044$).

Tabela 1 Stężenie BDNF w przebiegu terapii elektrowstrząsowej w poszczególnych podgrupach chorych. Wartości podane jako ng/ml, średnia \pm odchylenie standardowe

Table 1 BDNF concentration in the course of electroconvulsive treatment in the corresponding patient subgroups. Values as ng/ml, mean \pm standard deviation

	BDNF przed EW	BDNF po 7 dniach	BDNF po 14 dniach	BDNF po 21 dniach
Cała grupa (n = 58)	12,6 \pm 4,0	12,6 \pm 3,4	12,3 \pm 4,9	12,5 \pm 3,7
Mężczyźni (n = 23)	11,4 \pm 2,6	11,9 \pm 3,3	10,2 \pm 3,5	9,2 \pm 3,5
Kobiety (n = 35)	13,4 \pm 4,6	12,8 \pm 3,5	13,3 \pm 5,9	13,2 \pm 3,5
Depresja nawracająca (n = 18)	13,8 \pm 4,0	12,5 \pm 3,2	12,6 \pm 3,6	11,6 \pm 4,5
Choroba afektywna dwubiegunowa (n = 40)	12,7 \pm 4,5	12,7 \pm 3,6	12,8 \pm 6,3	12,8 \pm 3,5
Wiek > 55 (n = 29)	13,1 \pm 5,1	12,2 \pm 2,8	11,9 \pm 3,3	11,9 \pm 3,3
Wiek \leq 55 r.ż. (n = 29)	13,2 \pm 3,3	13,4 \pm 3,8	13,9 \pm 7,2	13,2 \pm 4,3
Nasilenie depresji >30 (n = 34)	12,7 \pm 4,5	12,0 \pm 2,7	11,7 \pm 2,9	11,6 \pm 3,1
Nasilenie depresji \leq30 (n = 24)	13,6 \pm 4,0	13,8 \pm 4,3	14,3 \pm 7,9	13,8 \pm 4,5
Tiopental (n = 35)	13,3 \pm 3,7	12,1 \pm 3,4	11,4 \pm 2,7	11,9 \pm 3,4
Ketamina (2., 3. dzień) (n = 11)	14,0 \pm 3,2	14,2 \pm 2,1	12,7 \pm 2,9	13,7 \pm 2,5
Ketamina (2., 4., 6., 8., 10. dzień) (n = 12)	11,7 \pm 5,9	12,1 \pm 4,3	14,8 \pm 8,3	12,1 \pm 5,2

Omówienie

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy nie wskazują na bezpośredni związek pomiędzy stężeniami BDNF w surowicy a prowadzeniem terapii elektrowstrząsowej u pacjentów z depresją lekooporną. W naszym badaniu, w odróżnieniu od doniesień innych badaczy, nie stwierdziliśmy wzrostu poziomu BDNF po kuracji EW u chorych, mimo uzyskania u nich znamiennej poprawy klinicznej. Rezultaty niniejszej pracy są zgodne z wynikami uzyskanymi ostatnio przez badaczy włoskich (Rapinesi i wsp. 2015), którzy badali korelacje między nasileniem depresji a poziomem BDNF w surowicy w przebiegu EW. Było to badanie prospektywne wykonane u 21 pacjentów z depresją lekooporną, u których odstawiono farmakoterapię i przeprowadzono terapię EW w liczbie 6–12 zabiegów. U wszystkich pacjentów wystąpiła poprawa kliniczna, natomiast nie stwierdzono zmian w stężeniu BDNF w surowicy.

W niniejszym badaniu nie wykazano różnic w przebiegu stężenia BDNF w trakcie kuracji EW w grupach pacjentów, u których dla wszystkich zabiegów jako środek do znieczulenia stosowano tiopental, jak również u tych, u których zastosowano dwa sposoby dołączenia ketaminy

w dawce 1,0–1,5 mg/kg. Szereg badań wykazał, że działanie przeciwdepresyjne wlewu ketaminy, stosowanej w dawce 0,5 mg/kg, jest związane z wpływem na stężenie BDNF w surowicy (Rybakowski i wsp. 2013; Haile i wsp. 2014). Ostatnio Allen i wsp. (2015) porównywali stężenie BDNF w surowicy u pacjentów z depresją lekooporną, u których stosowano wlew ketaminy, z pacjentami poddanymi terapii EW. U chorych, u których po ketaminie nastąpiła poprawa, obserwowano wzrost stężenia BDNF 7 dni po pierwszym wlewie, natomiast u chorych otrzymujących EW mimo poprawy nie stwierdzono zmian w stężeniu BDNF w surowicy.

Jedną z przyczyn uzyskanych wyników może być fakt, że wszyscy badani pacjenci przeszli przed terapią EW co najmniej dwie kuracje przeciwdepresyjne, a u większości z nich leki przeciwdepresyjne stosowano również w trakcie kuracji. Wpływ leków przeciwdepresyjnych na wzrost stężenia BDNF w surowicy wykazano również w ostatnich badaniach (Ghosh i wsp. 2015), choć istnieją też prace, które tego nie potwierdzają (Knorr i wsp. 2015). U części pacjentów uczestniczących w niniejszym badaniu dokonywano ponadto potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego za pomocą węglanu litu. W badaniu, które wykonali Ricken i wsp.

(2013), wykazano, że potencjalizacja litem leczenia lekami przeciwdepresyjnymi powoduje również wzrost stężenia BDNF w surowicy. Niewykluczone więc, że w przypadku pacjentów z depresją lekooporną dochodzi do tzw. efektu pułapowego (*ceiling effect*), kiedy to terapia EW nie powoduje już dalszego zwiększania stężenia BDNF w surowicy.

Interesującym wynikiem naszej pracy jest stwierdzenie ujemnej korelacji między wyjściowym nasileniem depresji a stężeniem BDNF po 7 i 21 dniach kuracji EW. Można tu dostrzec zbieżność z wcześniejszymi badaniami, w których wykazano negatywną korelację między nasileniem depresji a stężeniem BDNF w surowicy – zarówno w ostrym epizodzie depresji (Cunha i wsp. 2006; Filuś i Rybakowski 2010), jak i po leczeniu ketaminą

(Haile i wsp. 2014). Rapinesi i wsp. (2015) stwierdzili natomiast dodatnią korelację między nasileniem depresji a stężeniem BDNF w surowicy u pacjentów z depresją lekooporną po leczeniu EW – i którą sami autorzy określają jako dziwną (*curious*). Można spekulować, że u pacjentów z depresją lekooporną, uprzednio intensywnie leczonych farmakologicznie, terapia EW może powodować szczególny sposób regulacji stężeń BDNF w surowicy, jednak bez istotnego wpływu na charakter ich przebiegu.

Podsumowując: uzyskane wyniki wskazują, że u pacjentów z depresją lekooporną, otrzymujących uprzednio leczenie przeciwdepresyjne i normotymiczne, mimo poprawy stanu psychicznego w przebiegu leczenia EW, nie stwierdza się istotnych zmian w stężeniu BDNF w surowicy. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania artykułu.

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: KJW – data collection, literature search / zebranie danych, zebranie piśmiennictwa; MK – conceptual work, statistical analysis / projekt, analiza statystyczna; MS – laboratory analysis / analiza laboratoryjna; AB-Ś – conceptual work, interpretation, critical review / projekt, interpretacja, krytyka; MCh-W – data collection and interpretation / zebranie danych i ich interpretacja; JR – conceptual work, critical review, literature search / koncepcja pracy, recenzja, piśmiennictwo, interpretacja

References / Piśmiennictwo

- Allen AP, Naughton M, Dowling J, Walsh A, Ismail F, Shorten G i wsp. Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: A comparison of ketamine and ECT. *J Affect Disord* 2015; 186: 306–311.
- Bailine S, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rasmussen K i wsp. Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 121: 431–436.
- Brunoni A, Baeken C, Machado-Vieira R, Gattaz W, Vanderhasselt M. BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15: 411–418.
- Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen G, Wang J, Young L. Increased hippocampal bdnf immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry* 2001; 50: 260–265.
- Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006; 398: 215–219.
- 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.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 597.
- Filuś J, Rybakowski J. Badania stężenia czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) w surowicy krwi u chorych na depresję. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2009; 25: 23–29.
- Filuś J, Rybakowski J. Stężenie BDNF w surowicy a nasilenie objawów depresji. *Neuropsychiatria i neuropsychologia* 2010; 5: 155–162.
- Ghosh R, Gupta R, Bhatia MS, Tripathi AK, Gupta LK. Comparison of efficacy, safety and brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients of major depressive disorder, treated with fluoxetine and desvenlafaxine. *Asian J Psychiatry* 2015; Oct 19 [epub ahead of print]
- Haile CN, Murrrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Foulkes A i wsp. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 331–336.
- Knorr U, Koefoed P, Soendergaard MH, Vinberg M, Gether U, Gluud C i wsp. No effect of escitalopram versus placebo on brain-derived neurotrophic factor in healthy individuals: a randomised trial. *Acta Neuropsychiatr* 2015; Nov 17, [epub ahead of print].
- 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.
- Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Kenis G, Prickaerts J i wsp. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 1088–1095.
- Öngür D, Pohlman J, Dow A, Eisch A, Edwin F, Heckers S i wsp. Electroconvulsive seizures stimulate glial proliferation and reduce expression of Sprouty2 within the prefrontal cortex of rats. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 505–512.
- Permoda-Osip A, Skibińska M, Bartkowska-Sniatkowska A, Kliwicki S, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski JK.

- Czynniki skuteczności jednorazowego wlewu ketaminy w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatr Pol* 2014; 48: 35–47.
17. Polyakova M, Schroeter M, Elzinga B, Holiga S, Schoenkecht P, de Kloet E i wsp. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressive effect of electroconvulsive therapy: Systematic review and meta-analyses of the preclinical and clinical literature. *PLOS ONE* 2015; 10:e0141564.
 18. Rapinesi C, Kotzalidis G, Curto M, Serata D, Ferri V, Scatena P i wsp. Electroconvulsive therapy improves clinical manifestations of treatment-resistant depression without changing serum BDNF levels. *Psychiatry Res* 2015; 227: 171–178.
 19. Ricken R, Adli M, Lange C, Krusche E, Stamm TJ, Gaus S i wsp. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute depressive patients increase during lithium augmentation of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 806–809
 20. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Skibinska M, Adamski R, Bartkowska-Sniatkowska A. Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: are neurotrophins involved? *Human Psychopharmacol* 2013; 28: 87–90.
 21. Rybakowski JK, Bodnar A, Krzywotulski M, Chlopocka-Wozniak M, Michalak M, Rosada-Kurasinska J i wsp. Ketamine anaesthesia, efficacy of electroconvulsive therapy and cognitive functions in treatment-resistant depression. *J ECT* 2015. [w trakcie recenzji].
 22. Sairanen M. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2005; 25: 1089–1094.
 23. Schloesser R, Orvoen S, Jimenez D, Hardy N, Maynard K, Sukumar M i wsp. Antidepressant-like effects of electroconvulsive seizures require adult neurogenesis in a neuroendocrine model of depression. *Brain Stimul* 2015; 8: 862–867.
 24. Scott B, Wojtowicz J, Burnham W. Neurogenesis in the dentate gyrus of the rat following electroconvulsive shock seizures. *Exp Neurol* 2000; 165: 231–236.
 25. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C i wsp. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry* 2003; 54: 70–75.
 26. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA i wsp. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856–864.