

Lek. Krzysztof Rzepski

# **OCENA STĘŻEŃ WYBRANYCH BIAŁEK U PACJENTÓW Z DEPRESJĄ LEKOOPORNĄ PODDANYCH TERAPII ELEKTROWSTRZĄSOWEJ**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Agnieszka Permoda – Pachuta

Klinika Psychiatrii w Poznaniu



Kolegium Nauk Medycznych  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

*Serdeczne podziękowania dla Pani dr hab. Agnieszki Perrody-Pachuty  
za olbrzymi wkład i zaangażowanie umożliwiające  
mi przygotowanie niniejszej rozprawy.*

## SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	8
1.1. ZABURZENIA NASTROJU (AFEKTYWNE).....	8
1.1.1. Rozpoznanie zaburzeń afektywnych.....	8
1.1.2. Epidemiologia zaburzeń nastroju.....	10
1.1.3. Etiopatogeneza zaburzeń nastroju.....	10
1.1.4. Teoria zapalna a depresja.....	14
1.1.5. Rola adiponektyny w procesie zapalnym.....	16
1.1.6. Miejsce rezystyny w procesie zapalnym.....	17
1.1.7. Rola BDNF w zaburzeniach afektywnych.....	18
1.1.8. Stres oksydacyjny a depresja.....	20
1.1.9. Rola homocysteiny i glutationu w zaburzeniach afektywnych.....	21
1.2. DEPRESJA LEKOOPORNA.....	26
1.2.1. Depresja lekooporna w chorobie afektywnej jednobiegunowej.....	26
1.2.2. Depresja lekooporna w chorobie afektywnej dwubiegunowej.....	27
1.3. STANDARDY LECZENIA DEPRESJI LEKOOPORNEJ.....	32
1.3.1. Standardy leczenia depresji lekoopornej w chorobie afektywnej jednobiegunowej.....	32
1.3.2. Standardy leczenia depresji lekoopornej w chorobie afektywnej dwubiegunowej.....	33
1.4. ELEKTROWSTRZĄSY.....	38
1.4.1. Rys historyczny.....	38
1.4.2. Skuteczność terapii elektrowstrząsowej.....	39
1.4.3. Wskazania i przeciwwskazania.....	40
1.4.4. Wykonanie zabiegu.....	41
1.4.5. Działania niepożądane i powikłania.....	45
1.4.6. Rodzaj znieczulenia.....	46
2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY.....	51
3. METODOLOGIA.....	52
3.1. Charakterystyka badania.....	52
3.2. Ocena psychometryczna.....	53
3.3. Badania laboratoryjne.....	53
3.4. Oznaczanie białek metodą ELISA.....	54
3.5. Sposób przeprowadzenia kuracji elektrowstrząsowej.....	54
4. ANALIZA STATYSTYCZNA.....	56
5. WYNIKI BADAŃ.....	57
6. OMÓWIENIE.....	95

6.1. Poziom Neurotroficznego Czynnika Pochodzenia Mózgowego (BDNF) u pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii elektrowstrząsowej.....	95
6.2. Poziom homocysteiny u pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii elektrowstrząsowej.....	96
6.3. Poziom glutationu u pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii elektrowstrząsowej	97
6.4. Poziom adiponektyny u pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii elektrowstrząsowej.....	98
6.5. Poziom rezystyny u pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii elektrowstrząsowej.	99
7. OGRANICZENIA BADANIA.....	102
8. PODSUMOWANIE.....	104
9. WNIOSKI.....	105
10.STRESZCZENIE.....	106
11.SUMMARY.....	109
12.PIŚMIENNICTWO.....	112
ZAŁĄCZNIKI.....	149

## LISTA SKRÓTÓW

ACTH - hormon adrenokortykotropowy (ang. adrenocorticotrophic hormone)

BDNF – Neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. brain-derived neurotrophic factor)

ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa

COMT- katechol-O-metylotransferaza (ang. catechol-O-methyltransferase)

CSF – płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. cerebrospinal fluid)

ELISA – test immunoenzymatyczny (ang. enzyme-linked immunosorbent assay)

EW – terapia elektrowstrząsowa

FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)

FKBP5 - proteina wiążąca Tacrolimus 5 (ang. FK506/Tacrolimus binding protein 5)

GRIA1 - receptor glutaminergiczny jonotropowy typ AMPA podjednostka 1 (ang. glutamate receptor ionotropic AMPA type subunit 1)

GRIK3 - receptor glutaminergiczny jonotropowy kainowy podjednostka 3 (ang. glutamate receptor ionotropic kainate type subunit 3)

GRIK 4 - glutaminergiczny receptor jonotropowy typ kainowy podjednostka 4 (ang. glutamate receptor ionotropic kainate type subunit 4)

GRIN1 - glutaminergiczny receptor jonotropowy typu NMDA, podjednostka 1 (ang. glutamate receptor ionotropic NMDA type subunit 1 –ang.)

GRIN2A - receptor glutaminergiczny jonotropowy typ NMDA podjednostka 2A (ang. glutamate receptor ionotropic NMDA type 2A subtype –ang.)

GRIN2B - glutaminergiczny receptor jonotropowy typ NMDA podjednostka 2 $\beta$  (ang. glutamate receptor ionotropic NMDA type subunit 2 $\beta$  –ang.)

GRM3 - receptor glutaminergiczny metabotropowy 3 (ang. glutamate receptor metabotropic 3 –ang.)

GRM4 - receptor glutaminergiczny metabotropowy 4 (ang. glutamate receptor metabotropic 4)

GWAS - genome-wide association studies

Hcy - homocysteina

HDRS – skala depresji Hamiltona (ang. Hamilton Rating Scale for Depression)

HPA – oś podwzgórze-przysadka (ang. hypothalamic–pituitary–adrenal axis)

IDO - indoloamino-2,3-dioksygenaza (ang. indoleamine-2,3-dioxygenase)

LPT - długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (ang. long-term potentiation)

iNOS - indukowalna syntaza tlenku azotu (ang. inducible nitric oxide synthase)

Met - metionina

MCP-1 – czynnik chemotaktyczny monocytów 1 (ang. monocyte chemotactic protein-1)

MnSOD - manganowa dysmutaza ponadtlenkowa (ang. manganese superoxide dismutase)

MPO- mieloperoksydaza (ang. myeloperoxidase)

MR- rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance)

MTHFR – reduktaza metylenotetrahydrofolianu (ang. methylenetetrahydrofolate reductase)

MTR - syntaza metioniny

NAC - N-acetylocysteina

RIA – metody radioimmunologiczne (ang. Radio Immuno Assay)

SAM - S-adenozylometionina

SAH - S- adenozylohomocysteina

SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitor)

TRD – depresja lekooporna (ang. treatment-resistant depression)

TRkB - kinaza receptora tropomiozyny B

ZDN- zaburzenia depresyjne nawracające

VCAM-1 - naczyniowa molekula adhezyjna

## LISTA SKRÓTÓW UŻYTYCH W ANALIZIE STATYSTYCZNEJ:

Adiponektyna 0 – poziom adiponektyny przed terapią elektrowstrząsową (EW)

Adiponektyna K – poziom adiponektyny po EW

BDNF – poziom czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego przed i po EW

Chor-mc – całkowita długość choroby w miesiącach.

Ep-tyg – długość aktualnego epizodu depresyjnego w tygodniach

GSH 0 – poziom glutationu (GSH) przed EW

GSH 1 – poziom glutationu (GSH) po EW

Hcy 0 – poziom homocysteiny przed EW

Hcy K - poziom homocysteiny po EW

HO – liczba punktów w skali Hamiltona przed EW

Hk – liczba punktów w skali Hamiltona po EW

Ketamina – wykorzystanie ketaminy przy znieczuleniu do zabiegów EW (1 – tak, 0 – nie)

LP/D – leki przeciwdepresyjne

Me – mediana

min.-maks. – wartość minimalna i maksymalna

NA – neuroleptyki atypowe

Odch. std. – odchylenie standardowe

Pobierane leki: 1 - neuroleptyki atypowe, 2 - leki przeciwdepresyjne

Rezystyna 0 – poziom rezystyny przed EW

Rezystyna K – poziom adiponektyny po EW

Rozpoznanie: F31 – Zaburzenia afektywne dwubiegunowe, F33 - Zaburzenia depresyjne nawracające

Śr – średnia arytmetyczna

Tiopental – wykorzystanie Tiopentalu przy znieczuleniu do zabiegów (1 – tak, 0 – nie)

liczba wstrząsów – z ilu serii wstrząsów składała się terapia EW

0 - przed terapią elektrowstrząsami

K – po terapii elektrowstrząsami

\* – istotny statystycznie,  $p < 0,05$

# 1. WSTĘP

## 1.1. ZABURZENIA NASTROJU (AFEKTYWNE)

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe są grupą zaburzeń nastroju, cechującą się występowaniem epizodów maniakalnych, hipomaniakalnych, depresyjnych i mieszanych. Zaburzenia depresyjne nawracające oraz Większe zaburzenie depresyjne są grupą zaburzeń afektywnych, w której występują jedynie epizody depresyjne. Określenie zaburzeń depresyjnych nawracających występuje w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10), pojęcie Większego zaburzenia depresyjnego pojawia się w Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5).

### 1.1.1. Rozpoznanie zaburzeń afektywnych

Aktualnie rozpoznanie zarówno zaburzeń depresyjnych, jak i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w krajach europejskich stawia się na bazie zebranego wywiadu oraz obrazu klinicznego na podstawie klasyfikacji ICD-10 funkcjonującej od 1992 roku (ICD-10, 1992). Mając na uwadze kryteria tej klasyfikacji, epizod depresyjny powinno rozpoznawać się przy obecności dwóch objawów głównych występujących od przynajmniej 2 tygodni. Objawy główne obejmują anhedonię, obniżony nastrój oraz spadek energii i aktywności. Towarzyszyć im powinny przynajmniej dwa z następujących objawów dodatkowych: trudności w skupianiu uwagi, zaniżona samoocena, nieuzasadnione obwinianie się, myśli suicydalne, myśli rezygnacyjne, bezsenność lub zmniejszony apetyt.

W zależności od rodzaju wcześniej występujących epizodów afektywnych (mania, hipomania, epizod mieszany, depresja) epizod depresyjny może występować w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych albo zaburzeń depresyjnych nawracających (afektywnych jednobiegunowych). Epizody nie mogą mieć przyczyn organicznych ani być wywołane użyciem substancji psychoaktywnych.

DSM-V rozróżnia dwa główne typy zaburzeń dwubiegunowych. Pierwszy typ obejmuje przebieg z epizodami maniakalnymi i depresyjnymi, drugi z epizodami depresyjnymi

i hipomanią. W rozdziale dotyczącym zaburzeń afektywnych dwubiegunowych wyróżniono ponadto zaburzenie cyklotymiczne, zaburzenia pokrewne wywołane substancjami psychoaktywnymi lub lekami oraz zaburzenia pokrewne wywołane chorobą somatyczną. Zaburzenie cyklotymiczne cechuje obecność przewlekłych, subklinicznych epizodów podwyższonego lub obniżonego nastroju, które nie pasują do kryteriów innych epizodów afektywnych. DSM-V umożliwia dodatkowe uwzględnienie postaci z szybką zmianą faz (4 i więcej epizody afektywne w ciągu 12 miesięcy) a także postaci z początkiem w okresie okołoporodowym. W opozycji do ICD-10, amerykańska klasyfikacja nie wyróżnia epizodu mieszanego, określa za to objawy mieszane jako cechę, która może występować w przebiegu epizodu depresyjnego, maniakalnego, lub hipomaniakalnego (Łojko i wsp. 2014). Należałoby wspomnieć również o tzw. spektrum ChAD, które wg Akiskala stanowi kontinuum zaburzeń afektywnych, obejmujące oba typy ChAD oraz wszelkie zaburzenia z labilnością nastroju i napędu psychoruchowego (Akiskal i wsp., 1999). Ghaemi z kolei określił spektrum ChAD jako obszar diagnostyczny pomiędzy ChAD typu drugiego a zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi (Ghaemi i wsp., 2001).

Odpowiednikiem zaburzeń depresyjnych nawracających (ZDN) w klasyfikacji DSM-V jest Większe zaburzenie depresyjne. Rozpoznanie na bazie pojedynczego epizodu jest możliwe, jednak w przeważającej większości zaburzenie to ma tendencję do nawrotowości. Do rozpoznania Większego zaburzenia depresyjnego niezbędne jest wystąpienie w ciągu 2 tygodni przynajmniej pięciu symptomów zmieniających poziom aktualnego funkcjonowania rodzinnego, zawodowego lub społecznego. Do objawów tych należą: obniżony nastrój, utrata zainteresowań z anhedonią, spadek masy ciała lub apetytu albo wzrost masy ciała lub apetytu, insomnia lub hipersomnia, agitacja bądź spowolnienie psychoruchowe, brak energii, poczucie bezwartościowości lub nieadekwatne poczucie winy, spadek koncentracji i decyzyjności, myśli i zamiary bądź próby suicydalne. Przynajmniej jednym z objawów powinien być obniżony nastrój lub utrata zainteresowań z anhedonią, a obecność objawów nie może być spowodowana działaniem substancji psychoaktywnych ani innym stanem ogólnomedycznym.

### 1.1.2. Epidemiologia zaburzeń nastroju

Prawdopodobieństwo zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową wynosi 2-3%, przy czym typ II choroby występuje niemal dwukrotnie częściej od typu I. Przy zastosowaniu obszaru diagnostycznego ze spektrum CHAD, rozpowszechnienie obejmuje przedział 3-5% (Rybakowski, 2008). Typ II choroby pojawia się częściej u kobiet, natomiast typ I rozkłada się po równo u obu płci (Hilty i wsp., 2006). Osoby chore w ciągu życia doświadczają częściej epizodów depresyjnych aniżeli hipomaniakalnych czy maniakalnych, Niezależnie od podtypu choroby, większość pacjentów z CHAD doświadcza większej liczby epizodów depresyjnych niż maniakalnych czy hipomaniakalnych, a postać choroby wyłącznie z epizodami maniakalnymi spotykana jest sporadycznie (Rybakowski, 2012).

Zaburzenia depresyjne nawracające dotyczą ok. 5-17% populacji (Rybakowski, Pużyński i Wciórka, 2010). Kobiety dosięga 1,5-3 razy częściej niż mężczyźni. Rozpowszechnienie depresji jednobiegunowej w USA wynosi ok. 7%, z zaznaczeniem, iż w grupie wiekowej 18-29 lat występuje trzykrotnie częściej niż w grupie osób powyżej 60 r.ż. (APA, 2013).

### 1.1.3. Etiopatogeneza zaburzeń nastroju

Depresja jest złożonym i heterogennym zespołem chorobowym składającym się z trzech grup objawów klinicznych: zaburzeń nastroju, funkcji poznawczych oraz czynności neurovegetatywnych. Trudno określić jednoznaczną przyczynę depresji, jako że najpewniej składa się na nią szeroka gama czynników, wliczając w to czynniki środowiskowe, genetyczne i neurobiologiczne.

#### *Czynniki środowiskowe*

Wyraźną influencję na przyczyny rozwoju zaburzeń afektywnych dwubiegunowych mają czynniki obejmujące okres ciąży oraz perinatalny. Zauważono, iż infekcja grypową matki sprzyjała występowaniu psychotycznej postaci ChAD u potomstwa (Carnetti i wsp., 2015), a palenie tytoniu przez matkę dwukrotnie zwiększało ryzyko tej choroby u potomstwa. Kolejnymi czynnikami ryzyka były czynniki infekcyjne w okresie dzieciństwa. Podwyższone miana immunoglobulin przeciwko Cytomegalowirusowi, wirusowi Herpes i Toxoplasma gondii wykrywano u pacjentów z ChAD (Hamdani i wsp., 2018). Uchwytymi czynnikami

psychologicznymi, które sprzyjały pojawieniu się depresji było wystąpienie wydarzeń życiowych związanych ze stratą oraz dużą zmianą i potrzebą sprostania nowym wymaganiom. Czynniki te wyprzedzały ok. połowy pierwszych w życiu epizodów depresyjnych (Post, 1992; Kessler i wsp., 1997). Dużą rolę w rozwoju zaburzeń nastroju pełnią także traumatyczne wydarzenia we wczesnym dzieciństwie (Agid i wsp., 1999; Wise i wsp., 2001; Bradley i wsp., 2008).

### *Czynniki genetyczne*

Badania nad bliźniętami prowadzone w XX wieku wskazywały, że prawdopodobieństwo pojawienia się choroby afektywnej dwubiegunowej u bliźniąt monozygotycznych wynosiło około 40-70%, podczas gdy u dwuzygotycznych było to ok. 10% (Craddock i Jones, 1999). Haug i wsp. w 2005 r. określili takie prawdopodobieństwo odpowiednio na 50-80 % (bliźnięta monozygotyczne) oraz 10-15 % (bliźnięta dizygotyczne). Obowiązuje tu wielogenowy model dziedziczenia, w którym geny współdziałają z czynnikami środowiska (Haug i wsp., 2005).

W powstawaniu choroby afektywnej dwubiegunowej ważną rolę pełnią geny powiązane z przekazywaniem glutaminergicznym, a mianowicie gen GRIN1 (glutaminergiczny receptor jonotropowy typ NMDA, podjednostka 1), GRIN2B (glutaminergiczny receptor jonotropowy typ NMDA, podjednostka 2 $\beta$ ) oraz gen dla kinazy tyrozynowej FYN, która pośredniczy w oddziaływaniu BDNF na receptor NMDA (Mundo i wsp., 2003; Martucci i wsp., 2006; Szczepankiewicz i wsp., 2009).

Następną grupą są geny powiązane z receptorem AMPA (kwas  $\alpha$ -amino-3-hydrokso-5 - metylo-4-izoksazolopropionowy), to jest GRIA1 (glutaminergiczny receptor jonotropowy typ AMPA podjednostka 1 - Shi i wsp., 2008) oraz GRIK 4 (glutaminergiczny receptor jonotropowy typ kainowy podjednostka 4 - Pickard i wsp., 2008). Geny dla glutaminergicznych receptorów metabotropowych GRM3 (glutaminergiczny receptor metabotropowy 3) i GRM4 (glutaminergiczny receptor metabotropowy 4) również przyczyniają się do rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej (Fallin i wsp., 2005). Istotny wpływ na objaśnienie patogenezy ChAD wniosły wyniki badań asocjacyjnych całego genomu (GWAS), których celem jest identyfikacja genów lub ich wariantów, które przyczyniają się do wystąpienia danej choroby (Hauser, 2013).

Jedne z ostatnich badań typu GWAS wskazują na powiązanie z CHAD wielu genów m.in. związanych ze szlakiem fosfatydilinozytolu, przekazywaniem sygnału na synapsie,

aktywnością kanałów wapniowych, sodowych czy też szlakiem sygnalizacji kadheryn. Ostatnie badania sugerują również powiązanie genów regulujących rytmy okołodobowe z występowaniem temperamentu hipertymicznego lub cyklotymicznego. Polimorfizmy tych genów związane są ze skutecznym działaniem profilaktycznym litu (Rybakowski i wsp., 2014). Włoscy badacze wykazali związek polimorfizmu Val66Met genu BDNF z predyspozycją do zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (Mandolini i wsp., 2019).

Należy również wspomnieć o genie COMT, którego czynnościowy polimorfizm Val/Met ma związek z predyspozycją zarówno do schizofrenii jak i CHAD (Hauser i wsp., 2005). Prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń depresyjnych nawracających u obu bliźniąt monozygotycznych oscyluje w granicach 40% (Kendler i wsp., 1993; McGuffin i wsp., 1996). Polimorfizm pojedynczego nukleotydu w genie CRHR1 zwiększa podatność dorosłych na depresję z powodu narażenia na stresujące wydarzenie życiowe w dzieciństwie (Bradley i wsp., 2008, Licinio i wsp., 2004). Co ciekawe, inne polimorfizmy pojedynczego nukleotydu genu CRHR1 (SNP) okazały się mieć działanie ochronne przed rozwojem depresji u dorosłych po niekorzystnym doświadczeniu w dzieciństwie (Polanczyk i wsp., 2009).

Białko FKBP5 odgrywa kluczową rolę w regulacji aktywności receptora glukokortykoidowego poprzez udział w mechanizmie negatywnego sprzężenia zwrotnego. Polimorfizmy w genie FKBP5 w różny sposób modyfikują wrażliwość receptora glikokortykoidowego. Zwiększenie ekspresji FKBP5 powoduje wzrost odporności na receptor glikokortykoidowy i zmniejsza negatywne sprzężenie zwrotne glikokortykoidów, prowadząc do przedłużonej aktywacji osi PPN (oś Przysadka-Podwzgórze-Nadnercza) (Binder i wsp., 2008; Ising i wsp., 2008). Chociaż niektóre warianty FKBP5 wiążą się z większą nawrotowością epizodów depresyjnych, to mogą one również być związane z szybszą reakcją na leczenie przeciwdepresyjne u osób chorych (Binder i wsp., 2004). Osoby z jedną lub dwiema kopiami krótkiego (S) allelu genu dla transportera serotoniny 5-HTT wykazały zwiększoną podatność na depresję i skłonności samobójcze w związku ze stresującymi wydarzeniami życiowymi niż osoby homozygotyczne pod względem długiego allelu (Caspi i wsp., 2003).

### *Czynniki neurobiologiczne*

Efektywność leków regulujących metabolizm, dystrybuowanie neuroprzebieżników (serotoniny, noradrenaliny, dopaminy, acetylocholin) oraz ich przebieżnictwo wskazywało, że

zaburzone funkcjonowanie szlaków neuroprzebieżnikowych może być podłożem zaburzeń afektywnych.

W 1965 r. powstała hipoteza katecholaminowa, w której niedobór noradrenaliny implikuje depresję (Schildkraut, 1965; Bunney i Davis, 1965). Coppen postulował związek depresji z niedoborem serotoniny (Coppen, 1967), a Janowsky z nadmiarem acetylocholino (Janowsky, 1972). Przyczyny wystąpienia depresji upatrywano ponadto w układzie GABA-ergicznym (Malhi, 2013). Kolejnym układem, który pełni ważną rolę w patogenezie chorób afektywnych jest układ glutaminergiczny. Pacjenci z depresją mieli podwyższone stężenie glutaminianu w surowicy (Altamura i wsp., 1993) i CSF (Levine i wsp., 2000). Stwierdzano ponadto zależność stężenia glutaminianu w surowicy od nasilenia depresji (Mitani i wsp., 2006) oraz zwiększony poziom anionu kwasu glutaminowego w korze czołowej pacjentów chorujących na zaburzenia afektywne (Hashimoto i wsp., 2007). U pacjentów chorujących na depresję obserwowano zmiany w strukturze i liczbie receptorów NMDA (Nudmamud-Thanoi i wsp., 2004; Boyce-Rustay i wsp., 2006; Scarr i wsp., 2003).

Badania mechanizmów powstawania chorób afektywnych obejmują również zaburzenia funkcjonowania sygnalizacji wewnątrzneuronalnej związanej z układem fosfatydyloinozytolu oraz cyklazy adenylowej. Wpływ na te układy przebieżnikowe tłumaczy profilaktyczne i normotymiczne działanie węglańku litu (Malhi, 2013).

W badaniach obrazowych mózgu pacjentów z chorobami afektywnymi obserwuje się liczne zmiany strukturalne. Wyniki badań rezonansu magnetycznego chorych na ChAD pokazywały zmniejszenie płatów czołowych oraz powiększenie ciał migdałowatych i prążkowie. Badania pozytonowej tomografii emisyjnej, które także dotyczyły pacjentów z ChAD ukazywały zmniejszenie metabolizmu grzbietowo-bocznej kory przedczołowej, za to w ciele migdałowatym i wzgórzu metabolizm zwiększał się (Konarski, 2008). Zmniejszona objętość kory czołowej, ciał migdałowatych i hipokampa w badaniu MR obserwowana była u pacjentów cierpiących z powodu zaburzeń depresyjnych nawracających. Badania PET u takich pacjentów ukazują zwiększony metabolizm zakrętu obręczy, ciała migdałowatego, wyspy i brzusznej części prążkowie, a zmniejszony grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (Mayberg i wsp., 1999).

Zmiany w funkcjonowaniu osi PPN obserwowano w zaburzeniach nastroju szczególnie często. U osób zdrowych bodziec stresowy powoduje wyrzut kortykoliberyny (CRH) w podwzgórzu, co z kolei prowadzi do wzmożonego uwalniania ACTH z przysadki mózgowej, w wyniku czego kora nadnerczy syntetyzuje i wydziela glikokortykoidy. Wysoki poziom kortykoidów hamuje wydzielanie kortykoliberyny na drodze sprzężenia zwrotnego

ujemnego. W epizodzie depresyjnym dochodzi do nieprawidłowego działania mechanizmu sprzężenia zwrotnego, o czym można wnioskować z braku hamowania wydzielania kortyzolu przez deksametazon, który pojawia się u ok. 50% pacjentów depresyjnych (Carrol i wsp., 1968). Podwyższony poziom kortyzolu oraz wzrost objętości kory nadnerczy opisali u chorych na depresję Nemeroff i Parker (Nemeroff i wsp., 1992; Parker i wsp., 2003). Ten pierwszy badacz zaobserwował przy tym zwiększoną sekrecję CRH (Nemeroff i wsp., 1984). CRH działając poprzez receptory układu limbicznego może wywoływać objawy charakterystyczne dla depresji (Dunn i Berridge, 1990). Zwiększony poziom kortyzolu implikuje upośledzenie ekspresji hormonów neurotropowych oraz neurogenezy, co w następstwie prowadzi do zaniku neuronów w hipokampie oraz nieprawidłowe funkcjonowanie układów neuroprzekaźników (Pittenger i Duman, 2008). Glikokortykoidy blokują również przekąźnictwo glutaminergiczne powiązane z BDNF co wpływa na neuroplastyczność mózgu (Numakawa i wsp., 2009; Kawashima i wsp., 2010).

Jeśli chodzi o nieprawidłowe działanie układu immunologicznego to liczne badania potwierdziły wzrost stężenia licznych cytokin prozapalnych (szczególnie czynnika martwicy nowotworów TNF  $\alpha$  oraz interleukin IL-1, IL-2 i IL-6) u pacjentów depresyjnych. Białka te pełnią znamienne funkcje w wystąpieniu objawów depresji (Maes, 1999). Cytokiny prozapalne odpowiadają za zmiany metabolizmu dopaminy, serotoniny oraz noradrenaliny w jądrach śródmózgowia. Co więcej, poprzez stymulację osi PPN oraz zmianę wrażliwości receptorów glikokortykoidowych przyczyniają się do wzmożonej produkcji kortyzolu (Catena-Dell'Osso i wsp., 2013). TNF- $\alpha$  stymuluje nieproporcjonalnie duży wychwyt zwrotny neuroprzekaźników, wzbudza hiperaktywność osi PPN oraz pobudza aktywność enzymuIDO, który przekształca tryptofan do toksycznej kynureny zamiast serotoniny (Bobińska i wsp., 2017). Zwiększone wytwarzanie TNF- $\alpha$  ingeruje w proces powstawania melatoniny, zaburzając rytmy dobowe (Pontes i wsp., 2007). Rybakowski w 2002 r. zauważył korelację między poziomem interleukiny IL-1beta a aktywacją osi Przysadka-Podwzgórze-Nadnercza (Rybakowski, 2002). Zmniejszone wydzielanie tej samej cytokiny po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych zaobserwowano w badaniach in vitro (Zhou i wsp., 1993).

#### 1.1.4. Teoria zapalna a depresja

Niezwykle ważne kwestie patogenezy depresji dotyczą teorii zapalnej. Wzmożone funkcjonowanie osi PPN oraz upośledzenie układu odpornościowego są przyczyną

nieprawidłowego działania tzw. szlaku kynureninowego. Szlak ten odpowiada za transformację tryptofanu w dwa związki odpowiedzialne za normalizację nastroju, a konkretnie serotoninę i melatoninę (Kanchanatawan i wsp., 2017). Czynniki zapalne doprowadzają do wzmożonej aktywacji enzymuIDO (indoloamino-2,3-dioksygenaza) obecnego w neuronach, astrocytach i komórkach mikrogleju (Anderson, 2016). EnzymIDO przekształca tryptofan w neurotoksyczną kynureninę, która zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia procesów neurodegeneracyjnych i neurotoksycznych. Takim sposobem maleje poziom tryptofanu niezbędnego do wytwarzania serotoniny, co odgrywa znamioną rolę w etiologii stanów depresyjnych (Anderson, 2016).

Istotne znaczenie w etiologii choroby afektywnej jednobiegunowej odgrywają enzymy: manganowa dysmutaza ponadtlenkowa (MnSOD), mieloperoksydaza (MPO) oraz indukowalna syntaza tlenu azotu (iNOS) (Talarowska i wsp., 2014). Powyższe enzymy oprócz uczestniczenia w reakcji zapalnej przyczyniają się do produkcji wolnych rodników, a w konsekwencji uszkodzenia białek i DNA komórkowego, co prowadzi do uszkodzenia mózgu na drodze osłabienia neurogenezy i nasilenia procesów neurodegeneracyjnych (Catena-Dell'Osso i wsp., 2011). Występowanie objawów depresyjnych powiązано z polimorfizmem Ala-9Val oraz Ile-58Thr genu dla MnSOD (Gałeczki i wsp., 2009). Hiszpańscy badacze opisali podwyższoną ekspresję indukowalnej syntazy tlenu azotu w hipokampie i korze mózgowej osób poddanych przewlekłemu stresowi (Madrigal i wsp., 2001). Zwiększona ekspresja tego samego enzymu na poziomie mRNA chorych z chorobą afektywną jednobiegunową została również potwierdzona przez polskich badaczy (Gałeczki i wsp., 2012). U pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi po próbie samobójczej zaobserwowano podwyższony poziom tlenu azotu w osoczu (Kim i wsp., 2006). Zwiększona ekspresja mieloperoksydazy na poziomie mRNA została opisana u pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową (Gałeczki i wsp., 2010).

Depresja pod kątem reakcji patofizjologicznej organizmu przypomina przewlekły stres. Zaburzone funkcjonowanie osi PPN obejmuje 50-75 % pacjentów z depresją. U takich pacjentów zaobserwowano dłuższe i częstsze okresy sekrecji kortykoidów, podwyższoną sekrecję glukokortykoidów w reakcji na ACTH, zwiększone stężenie kortykoidów w moczu, surowicy i CSF oraz powiększenie przysadki mózgowej i nadnerczy (Hansson i wsp., 2015). Wyjątkowo podatny na rozchwianie funkcjonalne z powodu przewlekłego stresu i zaburzonej regulacji osi PPN jest hipokamp, w którym dochodzi wówczas do zmniejszenia ekspresji BDNF, spadku wydajności przewodzenia synaptycznego (osłabienia wzmocnienia LPT) i zatrzymania

neurogenezy w obrębie zakrętu zębatego. Pojawianie się kolejnych epizodów depresyjnych stopniowo zmniejsza objętość hipokampa (Milne i wsp., 2012). Glikokortykoidy wpływają silnie negatywnie również na funkcjonowanie kory przedczołowej i komórek ciała migdałowatego. Pacjenci depresyjni z tendencją do ruminacji mają wyższe poziomy kortyzolu aniżeli pacjenci depresyjni nieprezentujący tego objawu (Stewart i wsp., 2013). Ważnymi białkami powiązаныmi ze stanem zapalnym są adiponektyna i rezystyna.

#### 1.1.5. Rola adiponektyny w procesie zapalnym

Adiponektyna jest polipeptydem regulującym poziom glukozy oraz rozkład kwasów tłuszczowych (Yildiz i wsp., 2004). Jest wydzielana wyłącznie przez adipocyty, w postaci systemowo występującego białka surowiczego, pochodzącego z tkanki tłuszczowej. Adiponektyna ma działanie zwiększające czułość na insulinę, jak i odgrywa rolę w procesach promujących jak i hamujących stan zapalny (Kwon, 2013; Wan i wsp., 2014).

Działanie przeciwzapalne adiponektyny opiera się na jej hamującym wpływie na fagocyty, promielomonocyty i produkcję TNF- $\alpha$  w makrofagach (Stofkova, 2009). Opisywano występowanie form adiponektyny w płynie mózgowo-rdzeniowym (Kusminski i wsp., 2007), a także lokalizację receptorów dla adiponektyny w licznych obszarach OUN (Kos i wsp., 2007). Uważa się, że duża liczba receptorów adiponektyny zlokalizowanych okołokomorowo jest spowodowana jej przenikaniem przez barierę krew-mózg w miejscach o zmniejszonej szczelności. Receptory adiponektyny, AdipoR1 i AdipoR2, wykazują ekspresję w regionach mózgu związanych z regulacją nastroju, w tym w hipokampie (Liu i wsp., 2010). Adiponektyna ma działanie podobne do leków przeciwdepresyjnych w zwierzęcych modelach stresu społecznego. Haploinsuficjencja adiponektyny zmniejsza czułość negatywnego sprzężenia zwrotnego związanego z glikokortykoidami w osi HPA (Liu i wsp., 2012). Niezależnie od tego, że stężenie adiponektyny w osoczu jest negatywnie skorelowane z otyłością, obwodem talii i tłuszczem trzewnym u ludzi, zdrowe metabolicznie osoby otyłe charakteryzują się poziomami tego hormonu podobnymi do osób szczupłych (Cohen i wsp., 2011; Arita, 2012; Doumatey i wsp., 2012). Niektóre doniesienia wskazują na wyższe stężenie adiponektyny w surowicy pacjentów z depresją w porównaniu ze zdrowymi (Jow, Yang i Chen, 2006), podczas gdy inni badacze stwierdzili niższe (Cizza i wsp., 2010; Zeman i wsp., 2010), lub niezmiennione (Kotan i wsp., 2012) obwodowe stężenia tego hormonu w pacjentach w tym samym porównaniu.

### 1.1.6. Miejsce rezystyny w procesie zapalnym

Rezystyna należy do polipeptydów bogatych w cysteinę i jest podobna strukturalnie do protein wytwarzanych w trakcie procesu zapalnego (Banerjee i wsp., 2003). U myszy wytwarzana jest przez adipocyty w białej tkance tłuszczowej, natomiast komórki zrębu tkanki tłuszczowej i makrofagi są miejscem jej produkcji u ludzi (Patel i wsp., 2003). Rezystyna jest białkiem, które w badaniach na gryzoniach zostało powiązane z insulinoopornością (Schwartz i Lazar, 2011). W badaniach na ludziach, zarówno podwyższone (Degawa-Yamauchi i wsp., 2003; Owecki i wsp., 2011), jak i obniżone poziomy tego białka były obserwowane u otyłych pacjentów (Way i wsp., 2001).

Rezystyna stymuluje wydzielanie cytokin przez makrofagi i monocyty, działając w ten sposób prozapalnie. Uczestniczy w powstawaniu miażdżycy poprzez aktywację komórek śródbłonna i hamowanie rozkurczu naczyń krwionośnych (Guzik i wsp., 2006). Ponadto, interleukiny IL-1, IL-6 oraz lipopolisacharydy silnie indukują ekspresję rezystyny w makrofagach (Kaser i wsp., 2003).

W badaniach na ludzkich makrofagach TNF- $\alpha$  również indukuje syntezę rezystyny (Kaser i wsp., 2003), z kolei jednak doświadczenia przeprowadzonym na myszach wykazały, że TNF- $\alpha$  zmniejsza ekspresję rezystyny w tkance tłuszczowej (Shojima i wsp., 2002). W jednym z nich uzyskano transgeniczne myszy, które wykazywały ekspresję ludzkiej rezystyny w makrofagach, ale nie syntetyzowały mysiej rezystyny w adipocytach. U transgenicznych myszy, które syntetyzowały ludzką rezystynę, pod wpływem diety wysokotłuszczowej wytworzył się stan zapalny prowadzący do zwiększonej lipolizy i zwiększenia poziomu wolnych kwasów tłuszczowych we krwi, co w konsekwencji spowodowało wzrost stężenia lipidów w tkance mięśniowej. To z kolei spowodowało rozwój insulinooporności na drodze ścieżki sygnalizacyjnej kinazy białkowej C (Quatanani i wsp., 2009).

Zwiększona ekspresja rezystyny w adipocytach linii 3T3-L1 spowodowała zwiększoną ekspresję czynników zapalnych takich jak IL-6, TNF- $\alpha$  czy MCP-1 (Fu i wsp., 2006). Inne doświadczenia przeprowadzone na tej linii komórkowej adipocytów wskazały na indukcję przez rezystynę ekspresji czynników zapalnych IL-1, IL-6, IL-12 oraz TNF- $\alpha$  w mechanizmie aktywacji ścieżki sygnalizacyjnej czynnika jądrowego  $\kappa$ B (Bokarewa i wsp., 2005; Fu i wsp., 2006; Silswal i wsp., 2005).

Co może być istotne, rezystyna stymuluje swoją produkcję na drodze pozytywnego sprzężenia zwrotnego (Bokarewa i wsp., 2005). Dostawowe podanie zwierzętom rezystyny

skutkowało rozwojem stanu zapalnego (Bokarewa i wsp., 2005), co potwierdza jej rolę w chorobach na tle zapalnym (Karbowska i wsp., 2009).

W kontekście zaburzeń depresyjnych, badania dotyczące rezystyny uniemożliwiają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Podczas gdy obniżone surowicze stężenie rezystyny zostały opisane u pacjentów z depresją w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej (Aliyazicioglu i wsp., 2011), wyniki te nie uzyskały potwierdzenia przy próbie powtórzenia podobnych badań (Papakostas i wsp., 2013). Poziomy rezystyny zostały skorelowane ze stężeniem kortyzolu u pacjentów z depresją. Ponadto znaczne obniżenie surowiczej rezystyny zostało opisane u pacjentów otrzymujących leki przeciwdepresyjne po ustąpieniu choroby (Weber-Hamann i wsp., 2007).

Wyniki metaanalizy wykazały, że poziomy rezystyny u pacjentów z depresją są zazwyczaj opisywane jako niższe, w odniesieniu do osób ze zdrowej grupy kontrolnej. Autorzy badania twierdzą jednak, że wyniki te powinny być traktowane jako tendencyjne, z uwagi na zazwyczaj małą skalę różnic w poziomach tego białka (Weber-Hamann i wsp., 2007).

#### 1.1.7. Rola BDNF w zaburzeniach afektywnych

Wyjątkowe znaczenie w powstawaniu zaburzeń nastroju przypisano w ostatnim czasie czynnikowi neurotroficznemu pochodzenia mózgowego (BDNF). BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*) jest czynnikiem wzrostu wydzielanym przez neurony, wywierającym szeroką gamę wpływów na komórki zarówno centralnego jak i obwodowego układu nerwowego (Duman, Deyama i Fogaça, 2021). Czynnikiem ten determinuje wzrost, cytodyferencjację oraz zdolność do przeżycia komórek nerwowych w okresie rozwojowym, za to w późniejszym okresie pełni istotną rolę w zjawisku długotrwałego wzmocnienia synaptycznego LPT, ułatwiającym procesy uczenia się i pamięci (Mc Allister i wsp., 1999).

Zaobserwowano zmniejszone stężenia BDNF w osoczu osób cierpiących na epizod depresyjny w przebiegu ChAD (Cunha i wsp., 2006) oraz ujemną korelację z pogarszającym się stanem klinicznym (Fernades i wsp., 2011). Zwiększone stężenie BDNF po zastosowanym leczeniu, związane z ustępowaniem objawów chorobowych może wskazywać, iż ta proteina mogłaby pełnić rolę markera ciężkości epizodu depresyjnego (Tramontina i wsp., 2009). W innym badaniu Post stwierdził zaniżone, w porównaniu do osób zdrowych, stężenia BDNF u osób z aktywnym epizodem depresyjnym w przebiegu ZDN, co więcej, opisał też negatywną korelację poziomu BDNF z nasileniem depresji oraz podwyższone stężenie tego czynnika po

zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych (Post, 2007). Badania na ludziach wykazały zmniejszenie stężenia BDNF w osoczu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (Palomino i wsp., 2006).

Wiele badań przedklinicznych oraz klinicznych dostarcza bezpośrednich dowodów sugerujących, że modulacja ekspresji BDNF może być zaangażowana w zjawiska behawioralne związane z depresją. Stwierdzono, że wariant w ludzkim genie BDNF, który prowadzi do zmiany w pro-domenie białka BDNF (pozycja 66), zmniejsza zależne od aktywności fizycznej wydzielanie BDNF (Egan i wsp., 2003; Chen i wsp., 2004) i wiąże się ze zwiększoną podatnością na zaburzenia neuropsychiatryczne (w tym depresję i chorobę afektywną dwubiegunową (Kunugi i wsp., 2001; Monteggia i wsp., 2007; Post, 2007; Mirowska-Guzel i wsp., 2008). Ponadto badania na myszach, oparte na osobnikach z wprowadzonym polimorfizmem BDNF Val66Met, wykazały zwiększoną częstość występowania stanów lękowych odpornych na leczenie fluoksetyną (Chen i wsp., 2006). Dodatkowo udowodniono, że myszy o genotypie BDNF<sup>Met/Met</sup> charakteryzują się zmniejszoną objętością kory przedczołowej oraz deficytem pamięci awersyjnej (Chen i wsp., 2004). Badania te sugerują, że polimorfizm BDNF Val66Met może być czynnikiem ryzyka dla rozwoju mniejszej kory przedczołowej i hipokampa, a tym samym prowadzić do podatności na zaburzenia nastroju.

Rola BDNF w depresji została również poparta hipotezą, że BDNF pośredniczy w działaniu leków przeciwdepresyjnych. Najszerzej akceptowana teoria dotycząca mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych opiera się na założeniu, że tego rodzaju leki przywracają normalną funkcję zaburzonej neurotransmisji, która dotyczy głównie systemów noradrenergicznych i serotonergiczych. W kontekście depresji jedno z kluczowych pytań przez długi czas dotyczyło powodu, przez który odpowiedź terapeutyczną na leki przeciwdepresyjne uzyskuje się dopiero po przynajmniej 2-3 tygodniach leczenia, podczas gdy te same leki zmieniają poziom monoaminy synaptycznej w ciągu kilku godzin. Ponieważ hipoteza monoaminergiczna nie może w pełni wyjaśnić tego opóźnienia, zasugerowano, że jest ono wymagane w celu wytworzenia mechanizmów neuroadaptacyjnych, które mogą zwiększyć plastyczność neuronów i odporność (Kozisek, Middlemas i Bylund, 2008; Pittenger i Duman, 2008). Kilka badań wykazało, że BDNF może pośredniczyć w działaniu terapeutycznym leków przeciwdepresyjnych (Berton i Nestler, 2006; Groves, 2007; Martinowich, Manji i Lu, 2007). Istnieje wiele dowodów świadczących o tym, że leczenie farmakologiczne i elektrowstrząsowe depresji, zwiększają ekspresję BDNF i kinazy receptora tropomyozyny B (TrkB) w hipokampie w modelach zwierzęcych. Efekty te zależą często od przewlekłego stosowania leczenia

przeciwdepresyjnego (Russo-Neustadt i Chen, 2005; Castrén i wsp., 2007). Sugeruje to, że regulacja BDNF i TrkB odgrywa istotną rolę w powstawaniu i rozwoju depresji, wpływa również na skuteczność leczenia. Chociaż BDNF wywiera działanie przeciwdepresyjne w hipokampie, to jego działania mogą być różne lub nawet odwrotne w innych regionach mózgu. Najlepszym przykładem jest pole brzuszne nakrywki, w którym przewlekły stres zwiększa ekspresję BDNF (Berton i wsp., 2006). Lokalne podanie BDNF do tego regionu wywiera działanie promujące depresję, podobne do testu wymuszonego pływania, a blokada funkcji BDNF skutkuje efektem przeciwdepresyjnym. Tak więc zróżnicowana rola BDNF w depresji może być przypisana do jego lokalizacji w obwodach nerwowych (Berton i wsp., 2006).

#### 1.1.8. Stres oksydacyjny a depresja

Innym zagadnieniem związanym z etiologią chorób afektywnych jest teoria stresu oksydacyjnego, określanego jako zaburzoną równowagę pomiędzy wytwarzaniem reaktywnych form tlenu, a zdolnościami antyoksydacyjnymi organizmu. Utrzymująca się nierównowaga oksydo-redukcyjna prowadzi do uszkodzenia komórek w przebiegu różnych stanów chorobowych. Powstałe w zbyt dużej ilości reaktywne formy tlenu pełnią bardzo ważną rolę w mechanizmie przewlekłego procesu zapalnego, co aktywuje liczne systemy protekcyjne (Maes i wsp., 2012).

Tkanka mózgowa jest szczególnie wrażliwa na uszkodzenie przez wolne rodniki. Jest to związane z wykorzystywaniem olbrzymich ilości tlenu przez mózg oraz obecnością licznych nienasyconych kwasów tłuszczowych w neuronach, które chętnie wchodzi w reakcję z wolnymi rodnikami. Co więcej, niektóre rejony mózgu są bogate w żelazo, miedź i cynk, co ułatwia powstawanie reaktywnych form tlenu. Zaobserwowano również niskie stężenie przeciwutleniaczy w komórkach OUN, w porównaniu do innych narządów (Sarandol i wsp., 2007). Liczne badania kliniczne pokazują, że wiele leków stabilizujących nastrój i przeciwdepresyjnych posiada dowiedzione silne właściwości przeciwutleniające (Behr, Moreira i Frey, 2012). Ponadto wyniki niektórych badań donoszą, że markery stresu oksydacyjnego ulegają normalizacji podczas oraz w następstwie terapii epizodów afektywnych, potwierdzając teorię przeciwutleniających właściwości leków przeciwdepresyjnych (Sarris i wsp., 2011). Wśród leków o opisanej skuteczności w zmniejszaniu stresu oksydacyjnego wyróżnia się m.in. tianeptynę, escytalopram, wenlafaksynę, czy mirtazapinę (Eren i wsp., 2007; Shalaby i Kamal, 2009; Della i wsp., 2012; Tok i wsp., 2012). Bilici i wsp. wykazali, że podanie

niektórych selektywnych inhibitorów wtórnego wychwytu serotoniny (SSRI), np. fluoksetyny, przez trzy miesiące skutkuje normalizacją poziomów niektórych markerów stresu oksydacyjnego, np. aktywności enzymów przeciwutleniających czy markerów lipidowych (Bilici i wsp., 2001). Podobnie Gałęcki i wsp. opisali skuteczność fluoksetyny, w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym, w obniżaniu poziomów stresu oksydacyjnego u pacjentów z depresją (Gałęcki i wsp., 2009). Z drugiej strony badania Sarandol i wsp. nie wykryły znacznych zmian w poziomie stresu oksydacyjnego przy podawaniu wenlafaksyny i sertraliny przez 6 tygodni, a Gałęcki i wsp. w innym badaniu, również nie wykazali zmian w poziomach markerów takich jak peroksydaza glutationowa po trzech miesiącach leczenia fluoksetyną (Sarandol i wsp., 2007; Gałęcki i wsp., 2009). Należy jednak wspomnieć, że jednym z wyjaśnień takiej rozbieżności w wynikach mogą być różnice w podanej dawce leku przeciwdepresyjnego, np. 40 mg fluoksetyny może wykazywać efekt przeciwutleniający (Kim i wsp., 2007), który nie zostanie zaobserwowany w przypadku podania 10 czy 20 mg, tak jak w przypadku wspomnianego badania Gałęckiego i wsp. (Ozcan i wsp., 2004).

#### 1.1.9. Rola homocysteiny i glutationu w zaburzeniach afektywnych

Homocysteina (Hcy) jest aminokwasem siarkowym, powstającym u człowieka w wyniku demetylacji metioniny, pochodzącej z białka dostarczonego organizmowi. W wyniku trawienia białka ulegają rozpadowi do aminokwasów, w tym do niezbędnego (egzogennego) aminokwasu, jakim jest metionina. Metionina może ulegać przemianie do Hcy z udziałem SAM (S-adenozylometionina) i SAH (S-adenozylhomocysteina) (Finkelstein, 1998). Homocysteina jest metabolizowana w dwóch szlakach przemian metabolicznych: w procesie transulfuracji i remetylacji. Remetylacja Hcy do Met przebiega z udziałem syntazy metioniny (MTR) (Finkelstein, 1998). Kofaktorem tej reakcji jest witamina B<sub>12</sub> a substratem 5-metylenotetrahydrofolian, który powstaje w reakcji katalizowanej przez reduktazę metylenotetrahydrofolianową (MTHFR) (Engbersen i wsp., 1995).

Transulfuracja do cysteiny zachodzi z udziałem b-syntazy cystationiny (CBS). Kofaktorem reakcji transulfuracji jest witamina B<sub>6</sub> (Nordstrom i wsp., 1992). Cysteina jest z kolei przekształcana do glutationu, który jest niezwykle ważnym antyoksydantem. Kwas foliowy, witamina B<sub>6</sub> i witamina B<sub>12</sub> odgrywają kluczową rolę w konwersji homocysteiny do metioniny i cysteiny, a niedobór tych ważnych składników odżywczych powoduje zmniejszenie

aktywności enzymów potrzebnych do tego procesu, co skutkuje zahamowaniem usuwania z organizmu homocysteiny.

Zwiększony poziom homocysteiny może prowadzić bezpośrednio do uszkodzenia komórek poprzez generowanie stresu oksydacyjnego. Utlenienie grup tiolowych homocysteiny przyczynia się do powstania reaktywnych form tlenu pod postacią anionu ponadtlenkowego, rodnika hydroksylowego oraz nadtlenku wodoru, który to w obecności jonów metali przejściowych wytwarza bardzo reaktywne rodniki hydroksylowe, zapoczątkowujące peroksydację lipidów (Pastore i wsp., 2003).

Działanie homocysteiny zwiększa toksyczność reaktywnych form tlenu poprzez zmniejszenie aktywności peroksydazy glutationowej (enzym antyoksydacyjny), która przy udziale glutationu redukuje nadtlenki lipidów. Poprzez zwiększenie stężenia glutationu utlenionego, homocysteina powoduje obniżenie potencjału redoks, wyrażonego stosunkiem ilości glutationu zredukowanego do utlenionego (Winiarska, 2000).

Dodatnia korelacja pomiędzy poziomem homocysteiny, a stężeniem TNF- $\alpha$  (czynnika martwicy nowotworów), MCP-1 (białka przyciągającego monocyty) i VCAM-1 (naczyniowej molekuly adhezyjnej-1), sugeruje ingerencję homocysteiny w zjawiska biorące udział w procesie zapalnym (Bogdański i wsp., 2003).

Homocysteina, w wyniku rozkładu białkowego prekursora amyloidu (APP), przyczynia się do powstawania peptydów  $\beta$ -amyloidowych ( $A\beta$ ). APP jest białkiem neuronalnym o aktywności neuroprotektoryjnej, z kolei złogi  $A\beta$  aktywują apoptozę i procesy neurotoksyczne (Gouras i wsp., 2015). Produkty metabolizmu homocysteiny aktywują ponadto receptory glutaminowe typu NMDA (Boldyrev i wsp., 2010), co skutkuje wzrostem stężenia jonów wapnia i uwalnianiem enzymów proteolitycznych, a w konsekwencji utratą połączeń pomiędzy komórkami nerwowymi oraz ich zanikaniem (Abramov i wsp., 2007).

S-adenozylometionina (SAM), oprócz roli w powstawaniu homocysteiny, jest uważana jednocześnie za głównego donora grup metylowych niezbędnych do syntezy neurotransmiterów (dopamina, noradrenalina, serotonina) oraz fosfolipidów zasadowych, które biorą udział w przekazywaniu sygnałów w błonach komórkowych (Miller, 2008).

Niedobór witamin B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, kwasu foliowego i nieefektywna metylacja z powodu niskich stężeń SAM hamuje powstawanie neuroprzekaźników co ostatecznie prowadzi do stanów depresyjnych (Papakostas i wsp., 2004).

Mimo że najczęściej opisywane markery przeciwutleniające to enzymy, należy wspomnieć, że mechanizmy przeciwdziałania stresowi oksydacyjnemu zawierają w sobie

również elementy nieenzymatyczne (np. kwas askorbinowy,  $\beta$ -karoten, melatonina, koenzym Q10, witamina E, cynk czy glutation) (Maes i wsp., 2011). Niedobory przeciwutleniaczy w mózgu również przyczyniają się do uszkodzeń związanych ze stresem oksydacyjnym opisanych w ChAD. Niskie stężenia glutationu zostały opisane w regionach przedczołowych pacjentów z ChAD (Benes i wsp., 2006), wraz ze znacząco obniżoną ekspresją enzymów przeciwutleniających w hipokampie (Hoffman, 2016).

Glioksalaza 1 jest enzymem chroniącym organizm przed stresem karbonylowym, w działaniu którego kofaktorem jest glutation (Thornalley, 2003). Biorąc pod uwagę, że reduktaza glutationowa 1 i glioksylaza 1 są czynnikami przeciwutleniającymi, silnie skorelowanymi z występowaniem zachowań charakterystycznych dla zaburzeń lękowych, wiele badań zostało przeprowadzonych w celu wyjaśnienia szczegółów tej korelacji. Hovatta i wsp. wykazali, że nadekspresja genów kodujących reduktazę glutationową 1 i glioksylazę koreluje z występowaniem objawów lękowych u pacjentów, podczas gdy inhibicja glioksylazy 1 sprzyja ustępowaniu takich objawów (Wagner i wsp., 2020).

Podanie wenlafaksyny skutkowało ograniczeniem skutków deficytu glutationu (Padayatty i wsp., 2003). Ponadto podanie kwasu askorbinowego, który jest znanym przeciwutleniaczem (Moretti i wsp., 2012), skutkowało odwróceniem uszkodzeń związanych ze stresem oksydacyjnym w modelu indukowanej depresji, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej leczonych fluoksetyną, głównie poprzez zwiększenie specyficznej aktywności katalazy i reduktazy glutationowej (Desrumaux i wsp., 2005).

Dodatkowo, w oparciu o model stresu pourazowego indukowanego pojedynczym wydarzeniem stresowym o przedłużonym działaniu, stwierdzono obniżone stężenie glutationu w ciele migdałowatym, które zostało następnie przywrócone do normalnych poziomów przez podanie ekstraktu ze sproszkowanych pestek winogron (znanego przeciwutleniacza). W przypadku, w którym sproszkowane pestki winogron zostały podane przed indukcją czynnika stresowego, zaobserwowano ich działanie prewencyjne w stosunku do wzrostów poziomu oksydacji oraz stanów zapalnych (Ghio i wsp., 2011). Co więcej, w wielu badaniach opartych na porównaniu pomiędzy różnymi rodzajami leków przeciwpsychotycznych, większą skuteczność przypisywano tym, które posiadały opisane działanie przeciwutleniające (Parikh, Khan i Mahadik, 2003; Wang i wsp., 2005; Pillai i wsp., 2007).

Jeśli chodzi o N-acetylocysteinę (NAC), która jest prekursorem glutationu, w badaniu klinicznym przeprowadzonym w 2008 roku przez Ng i wsp. udowodniono, że może ona znacząco wzmocnić działanie klasycznych medykamentów (Ng i wsp., 2008). W rzeczywistości

NAC jest już uważany za produkt, który może modulować poziom glutationu (Grande i wsp., 2012) i od dawna jest cytowany jako adiuwant w terapii ChAD (Odlaug i Grant, 2007).

Kontynuując, w badaniach wielokrotnie stwierdzano związek między podwyższonym poziomem homocysteiny, niskim poziomem kwasu foliowego i/lub witaminą B<sub>12</sub> a depresją (Esnafoglu i Ozturan, 2020; Bremner i wsp., 2021). Pacjenci z podwyższonym poziomem homocysteiny wykazywali zmniejszoną ilość płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF), jak i obniżenie stężeń kwasu foliowego, adenozylo-metioniny oraz metabolitów serotoniny, dopaminy i noradrenaliny (Bottiglieri i wsp., 2000). Inne badania wykazały, że niski poziom wyjściowy kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub> (Kim i wsp., 2008) oraz podwyższona homocysteina (Kim i wsp., 2008; Forti i wsp., 2010) były prognostykami późniejszego rozwoju depresji, oraz że podwyższona homocysteina korelowała z historią depresji u mężczyzn (Nabi i wsp., 2013). Ponadto zwiększone stężenie homocysteiny zostało również powiązane z napadami gniewu (Fraguas i wsp., 2006), a pacjenci z polimorfizmem w genie MTHFR, kodującym enzym odpowiedzialny za rozkład homocysteiny, wykazywali większą predyspozycję do zaburzeń depresyjnych (Almeida i wsp., 2005, 2008; Lewis i wsp., 2006).

Niski poziom kwasu foliowego (ale nie witaminy B<sub>12</sub> czy podwyższony homocysteiny) został opisany jako czynnik prognostyczny dla obniżonej podatności na leki przeciwdepresyjne (jak i ryzyka nawrotu choroby) u pacjentów z depresją (Papakostas, Iosifescu, i wsp., 2005; Papakostas, Petersen, i wsp., 2005). Leczenie kwasem foliowym i/lub witaminą B<sub>12</sub> u pacjentów z podwyższonym poziomem homocysteiny, w porównaniu do placebo u zdrowych dorosłych, skutkowało znaczącym obniżeniem poziomów tego białka, ale również brakiem poprawy funkcji poznawczych czy nieustępowaniem symptomów depresji (McMahon i wsp., 2006; de Koning i wsp., 2016; Schefft i wsp., 2017). Ponadto długotrwała suplementacja kwasem foliowym i witaminą B<sub>12</sub> nie miała wpływu na rozwój depresji u zdrowych kobiet (Okereke i wsp., 2015). Niemniej jednak inne badania pacjentów z depresją wykazały, że kwas foliowy i/lub witamina B<sub>12</sub>, również w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi, skutkowały poprawą w ustąpieniu objawów depresji (CoppensBailey, 2000; Resler i wsp., 2008; Papakostas i wsp., 2012; MechFarah, 2016; Kwok i wsp., 2020), ale nie miały wpływu na inne zaburzenia psychiczne (Almeida i wsp., 2014; Bedson i wsp., 2014; Schefft i wsp., 2017). Większą redukcję nasilenia depresji obserwuje się u pacjentów z polimorfizmem genu MHTFR (Papakostas i wsp., 2014; Mech i Farah, 2016), a suplementacja leków przeciwdepresyjnych kwasem foliowym i/lub witaminą B<sub>12</sub> obniżyła ryzyko nawrotu choroby po pomyślnej remisji (Almeida i wsp., 2014).

Niemniej nie wszystkie badania przyniosły potwierdzenie teorii łączącej homocysteinę z depresją (Beydoun i wsp., 2010; Moorthy i wsp., 2012; Assies i wsp., 2015; Elstgeest i wsp., 2017; Khosravi i wsp., 2020).

## 1.2. DEPRESJA LEKOOPORNA

### 1.2.1. Depresja lekooporna w chorobie afektywnej jednobiegunowej

Koncepcja depresji lekoopornej (TRD, ang. *Treatment Resistant Depression*) odnosi się do znacznej populacji klinicznej z podobnymi komplikacjami terapeutycznymi. Pojęcie to jest używane przez psychiatrów od lat 70. XX wieku. W związku ze znacznym rozwojem podejść terapeutycznych w leczeniu depresji, lekooporność pacjentów budzi rosnące zainteresowanie środowiska lekarskiego i naukowego (Rybak i wsp., 2021).

Depresja lekooporna nie oddaje pełni klinicznego zróżnicowania poszczególnych przypadków. Oba z dwóch najważniejszych elementów depresji lekoopornej, odpowiedź pacjenta i rodzaj leczenia, posiada znaczące ograniczenia w odniesieniu do indywidualnych pacjentów. Dla przykładu, linia pomiędzy odpowiedzią na leczenie a jego brakiem może być zaburzona poprzez przypadki częściowej odpowiedzi, całkowitej oporności na środki terapeutyczne, jak i te o zróżnicowanych objawach oraz heterogennej oporności. Dodatkowo element terapeutyczny często zależy od wybranego sposobu leczenia i może być trudny do oceny z uwagi na zróżnicowanie leków, odpowiednie dobranie terapii do przypadku, obecność chorób towarzyszących oraz czynników psychospołecznych (Malhi i wsp., 2016).

Pomimo nieprecyzyjności konceptu depresji lekoopornej, panel kanadyjskich ekspertów poddany w 2020 roku przez Rybak i wsp. badaniu kwestionariuszowemu potwierdził jego skuteczność zarówno w praktyce klinicznej jak i badaniach naukowych. W badaniu tym 92% uznało depresję lekooporną za znaczący koncept, a 85% używa tej definicji w praktyce klinicznej. Wszyscy respondenci uznali potrzebę określenia definicji depresji lekoopornej (TRD), jako że pomaga ona w szybkim rozpoznaniu długotrwałego przebiegu depresji w indywidualnych przypadkach. Umożliwia to ocenę potencjalnych trudności w leczeniu oraz zaplanowanie bardziej efektywnych interwencji terapeutycznych (Rybak i wsp., 2021).

Opierając się na najnowszym dostępnym przeglądzie systematycznym, nie ma obecnie powszechnie uznanego konsensusu na temat definicji TRD (Gaynes i wsp., 2018). Mimo że eksperci zazwyczaj uznają depresję lekooporną jako brak odpowiedzi na dwie konsekwentne próby leczenia, to nie ma zgody co do używanych leków, dawkowania czy mierzenia efektywności ich działania. Jako przykład można podać fakt, iż definicje TRD zazwyczaj nie uwzględniają wpływu adiuwantów na efektywność leczenia (Lent i wsp., 2019). Pomimo różnic w kryteriach, żadna z definicji TRD nie została systematycznie oceniona pod względem

niezawodności czy wartości prognostycznej (Gaynes i wsp., 2018). Niemniej jednak wcześniejsze przeglądy badań wskazują, że kluczowy punkt, w którym wzrasta ryzyko oporności na leczenie, następuje po dwóch nieudanych interwencjach terapeutycznych (Rush i wsp., 2006).

Najnowsze badania definiują brak odpowiedzi na leczenie jako „brak obniżenia w nasileniu depresji o przynajmniej 50%” (Gaynes i wsp., 2018). Podobnie, Europejska Grupa Badań Nad Depresją Lekooporną (ang. *European Group for the Study of Resistant Depression*) identyfikuje TRD jako obniżenie objawów do stopnia mniejszego niż 50% (Bartova i wsp., 2019). Mimo że nie ma konsensusu, jeśli chodzi o definicje odpowiedniego dawkowania i czasu terapii, zazwyczaj opisywaną długością leczenia są 4 tygodnie (Gaynes i wsp., 2018) lub 4–12 tygodni (Ng i wsp., 2019).

Historycznie definicja TRD nie zawiera w sobie odpowiedzi na psychoterapię. Chociaż istnieje znacząca liczba dowodów na skuteczność terapii poznawczej, poznawczo-behawioralnej czy interpersonalnej w depresji o lekkim lub średnim nasileniu, definicje TRD opierają się w szczególności na podejściach farmakologicznych (Ruhé i wsp., 2012; Cuijpers i wsp., 2016; Parikh i wsp., 2016). W ostatnich czasach wielu autorów zwraca uwagę na ten problem (Conway, George Sackeim, 2017; Gronemann i wsp., 2018).

Nie wiadomo również jakie czynniki ryzyka można skutecznie powiązać z diagnozą TRD (Bennabi i wsp., 2015; Gaynes i wsp., 2018). Istnieją czynniki kliniczne, które zostały opisane jako powiązane z TRD, włączając w to choroby towarzyszące takie jak zaburzenia lękowe, ataki paniki czy psychoza (Kautzky i wsp., 2019). Współistniejące zaburzenia lękowe są często opisywane jako największe z czynników ryzyka (Cepeda, Reys i Ryan, 2018; Kautzky i wsp., 2019), powiązane z gorszą odpowiedzią na leczenie, ale bez znacznej korelacji z remisją (De Carlo, Calati i Serretti, 2016).

### 1.2.2. Depresja lekooporna w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Początkowe diagnozy choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) typu I, zwłaszcza wśród pacjentów wykazujących manię lub mieszane stany maniakalno-depresyjne, należą do najbardziej stabilnych ze wszystkich głównych diagnoz psychiatrycznych (Salvatore i wsp., 2009). Diagnoza ChAD, objawiająca się epizodami depresyjnymi, dystymią lub dysforią, wymaga znanej historii manii lub hipomanii, która jest często przeoczona. Depresja w ChAD jest uznawana lub błędnie diagnozowana, jako depresja jednobiegunowa w znacznej liczbie przypadków, od 10 – 40% (Ghaemi, Sachs i Goodwin, 2000; Benazzi, 2009; Baldessarini, Vieta,

i wsp., 2010; Vieta, 2013). Błędna diagnoza jest w szczególności trudna do wykluczenia we wczesnych etapach choroby, jak i w przypadku ewaluacji pacjenta w oparciu o niepełne informacje na temat historii choroby. Depresyjne fazy choroby mają często duży wpływ na pacjentów z ChAD, którzy w konsekwencji starają się ich unikać. Pacjenci mogą mieć również trudności z rozpoznawaniem epizodów wynikających z hipomanii lub manii, objawiających się znaczącą poprawą nastroju, energii, aktywności czy libido, traktując je preferencyjnie. Jako że rodziny i bliscy pacjentów mogą być w szczególności świadomi obrazu objawów psychopatologicznych, zwłaszcza epizodów hipomanii, konsultacja z nimi może być pomocna podczas diagnozy (Vieta, 2013). Nawet w epizodach bezpośrednio wskazujących na depresję jednobiegunową, ponad dwie-trzecie pacjentów z ChAD wykazuje dodatkowo pomniejsze charakterystyki manii (Goldberg i wsp., 2009). W szczególności łagodne stany depresyjno-maniakalne, wraz z typowymi epizodami nadmiernego pobudzenia i dysforii, mogą być błędnie diagnozowane jako zaburzenia depresyjne, zwłaszcza że definicja ChAD wymaga stwierdzenia symultanicznego występowania manii oraz depresji o dużym nasileniu (Vahia, 2013). Tego typu mieszane objawy depresji i manii różnią się nasileniem, ale są charakterystyczne dla ChAD zarówno I jak i II typu (Benazzi, 2007; Vieta i Suppes, 2008; Benazzi i Akiskal, 2009).

Mimo że leczenie pacjentów o podobnej charakterystyce jest słabo zbadane, opisane przypadki często zwracają uwagę na słabą odpowiedź na leki i możliwość destabilizacji emocjonalnej wywołanej lekami przeciwdepresyjnymi. Tego typu destabilizacja może skutkować zwiększoną agitacją pacjenta, wystąpieniem pełnej manii lub psychozy, jak i częstymi zmianami nastroju oraz aktywności. Pomimo iż niektóre podejścia terapeutyczne grupują pacjentów z mieszanymi epizodami maniakalno-depresyjnymi i czysto maniakalnymi czy psychotycznymi, charakterystyka pacjentów typu mieszanego zdaje się bardziej przypominać zaawansowaną depresję (Baldessarini, Salvatore, Khalsa i Tohen, 2010). Problem podobieństwa między depresją jedno- i dwubiegunową został poruszony w literaturze przez Ghaemi i wsp. (Ghaemi i Baldessarini, 2007). Autorzy rekomendowali rozróżnienie między jednobiegunowymi stanami depresyjnymi, a zaburzeniami zawierającymi w sobie manię, hipomanię, a nawet cyklotymię, sugerując zaliczenie wszystkich powyższych do grupy chorób maniakalno-depresyjnych. Wraz z identyfikacją typu dwubiegunowego w tej ogólnej kategorii w połowie XX wieku, rozdział pomiędzy depresją jednobiegunową, a dwubiegunową ewoluował i wszedł do powszechnego użytku w latach 80. (Vahia, 2013). Mimo tego, do dziś w środowisku psychiatrycznym spotyka się niepewność co do zakresu w jakim powinno się rozszerzyć diagnozę ChAD, jak i również co do przynależności epizodu depresyjnego

w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w celu lepszej oceny prognozy oraz planowania leczenia. Przykłady tego zjawiska można zaobserwować w ciągłych próbach lepszego zdefiniowania statusu większości poważnych zaburzeń nastroju u dzieci (Moreno i wsp., 2007; Cummings i Fristad, 2008; Birmaher i wsp., 2009), jak i zdefiniowania potencjalnego spektrum zaburzeń dwubiegunowych, zawierających tendencje hipomaniakalne w zakresie mniejszym niż te, które obecnie pozwalają na zdiagnozowanie ChAD typu II czy cyklotymii (Benazzi i Akiskal, 2009; Vieta, 2013).

Zaproponowano kilka cech demograficznych i klinicznych, aby pomóc odróżnić depresję w ChAD od depresji jednobiegunowej (Mendels, 1982; Thase, 2007). Podejrzenia choroby afektywnej dwubiegunowej powinny pojawiać się z początkiem w okresie dojrzewania lub we wczesnych latach dorosłości, zwłaszcza w przypadku wywiadu rodzinnego zaburzeń nastroju, „załamań nerwowych”, hospitalizacji psychiatrycznych, nadużywania substancji psychoaktywnych lub zaburzeń poporodowych (Vieta, 2013). Ponadto średni wiek wystąpienia jest niższy u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, zarówno I jak i II typu niż tych z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi (Tondo i wsp., 2010). Zaburzenia afektywne dwubiegunowe mają stosunkowo wysoki wskaźnik nawrotów oscylujący wokół dwóch (Faedda i wsp., 1993), a nawet czterech lub więcej razy w roku (Tondo i Baldessarini, 1998; Baldessarini i wsp., 2000). Cechy depresji w przebiegu ChAD obejmują opóźnienie psychomotoryczne (zmniejszona ruchliwość, mowa i skojarzenia myślowe) lub „paraliż ołowiany”, ale również dodatkowe objawy psychobiologiczne uważane za „nietypowe” w depresji jednobiegunowej, w tym hipersomnia i hiperfagia (Thase, 2007). W wielu przypadkach pacjentów z aktywnym ChAD (lub predyspozycją do tego typu zaburzeń) obserwuje się również cechy psychotyczne i zaburzenia lękowe, włączając w to napady paniki oraz objawy obsesyjno-kompulsyjne (Zutshi, Kamath i Reddy, 2007; Toniolo i wsp., 2009), jak i tendencje do nadużywania substancji psychoaktywnych (Strakowski i wsp., 2007; Baethge i wsp., 2008; Papolos i wsp., 2009; Duffy i wsp., 2010). Niemniej jednak w depresji jednobiegunowej również mogą występować objawy zaburzeń lękowych (Vieta, 2013). Ponieważ charakterystyczne cechy depresji dwubiegunowej nie występują w każdym przypadku lub podczas każdego epizodu, czasami trudno jest klinicznie odróżnić zaburzenia depresyjne nawracające od ChAD, zwłaszcza w oparciu o stosunkowo wąskie kryteria diagnostyczne zaburzeń typu II czy ocenę przekrojową (Salvatore i wsp., 2009).

Niepewność diagnostyczna wraz ze wczesnym początkiem choroby może opóźnić diagnozę i rozpoczęcie leczenia. Co jednak ważne, opóźnienie diagnostyczne lub powtarzające się wcześniejsze epizody mogą nie zmniejszać reakcji na leczenie stabilizujące nastrój, pomimo

ich potencjalnie poważnego niekorzystnego wpływu na życie pacjenta (Baethge i wsp., 2003; Baldessarini i wsp., 2007). Dodatkowa złożoność diagnostyczna może wynikać z wtórnych zaburzeń nastroju związanych z lekami zmieniającymi nastrój czy szeregiem zaburzeń neurologicznych, w których występują objawy depresyjne lub maniakalne (Krauthammer i Klerman, 1978).

Ogólnie rzecz biorąc, różne formy depresji pozostają wiodącą, nierozwiązaną i długofalową współistniejącą cechą ChAD typu I i II, manifestującą się od początku lub w trakcie choroby, a nawet po rozpoczęciu leczenia (Forty i wsp., 2009; Baldessarini i wsp., 2010). Depresja jest również najbardziej rozpowszechnioną formą choroby afektywnej dwubiegunowej związanej z ciążą, zwłaszcza z jej wczesnymi etapami i okresem poporodowym (Viguera i wsp., 2002; Trede i wsp., 2009).

Sachs jako pierwszy zaproponował definicję opornej depresji w przebiegu ChAD, określając ją jako taką, która nie osiąga remisji pomimo zastosowania kolejno dwóch leków przeciwdepresyjnych, każdy w odpowiedniej dawce przez okres minimum sześciu tygodni, z dodatkiem lub bez augmentacji (Sachs i wsp., 1996). Drugą definicję zaproponował Yatham, określając oporną depresję w ChAD jako niereagującą na sześciotygodniowe leczenie litem ze stężeniem we krwi wynoszącym minimum 0.8 mmol/l (Yatham i wsp., 2003). Gitlin zastosował kryteria depresji jednobiegunowej do depresji lekoopornej w ChAD, z tą różnicą, że brak reakcji na leki musi dotyczyć zarówno leków przeciwdepresyjnych jak i normotymicznych (Gitlin i wsp., 2006). W większości prac depresję lekooporną w przebiegu ChAD definiuje się jako brak reakcji na dwie próby leczenia przeciwdepresyjnego przy równoczesnym stosowaniu leku normotymicznego (Baldessarini, Vieta, i wsp., 2010). Pacjenci z ChAD, również ci przyjmujący leki stabilizujące nastrój, wykazują objawy depresji i/lub dysforii nawet w 75% przypadków (Baldessarini i wsp., 2010), co wskazuje na stosunkowo niską skuteczność terapii ChAD w leczeniu depresyjnych aspektów tego zaburzenia (Vieta, 2013). Co więcej, nieleczona depresja i zaburzenia poznawcze, które często są z nią związane, przyczyniają się w istotny sposób do długotrwałych dysfunkcji oraz niepełnosprawności u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (Mur i wsp., 2009; Wingo, Harvey i Baldessarini, 2009). Zwiększona śmiertelność w chorobie afektywnej dwubiegunowej odzwierciedla bardzo wysokie ryzyko samobójstw i wypadków, które mogą być nawet 20 razy wyższe niż w ogólnej populacji (Ösby i wsp., 2001; Khalsa i wsp., 2008; Wingo i wsp., 2010). Ryzyko samobójstwa jest silnie związane z depresją i jest porównywalnie wysokie w typie I i II ChAD (Tondo, Lepri i Baldessarini, 2007). Ponadto u starszych pacjentów występuje umiarkowanie zwiększona

śmiertelność (2–3 razy większa niż w populacji ogólnej) wynikająca z chorób sercowo-naczyniowych, płucnych i innych wysoce rozpowszechnionych ogólnych schorzeń somatycznych. Rzeczywista liczba nadmiernych zgonów u młodszych oraz starszych pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową jest uderzająco podobna, wiążąc się z destruktywnymi zachowaniami u młodszych oraz nadmierną śmiertelnością medyczną u starszych pacjentów (Tondo i wsp., 2003).

### 1.3. STANDARDY LECZENIA DEPRESJI LEKOOPORNEJ

Na brak poprawy klinicznej po zastosowanym leczeniu przeciwdepresyjnym może mieć wpływ kilka czynników ryzyka lekooporności. Należą do nich: utrudniona współpraca z chorym, zbyt krótki czas stosowania lub zbyt mała dawka leku, współchorobowość, problemy rodzinne lub socjalne (Gałecki, 2018).

#### 1.3.1. Standardy leczenia depresji lekoopornej w chorobie afektywnej jednobiegunowej

W przypadku depresji lekoopornej w ChAJ postępowanie powinno obejmować optymalizację dawki i czasu leczenia danym lekiem, zmianę stosowanego leku, dołączenie drugiego leku przeciwdepresyjnego, potencjalizację lub zastosowanie oddziaływań nefarmakologicznych.

Odsetek chorych otrzymujących lek w odpowiedniej dawce przez odpowiedni okres czasu wynosi zaledwie 11% (Joffe i wsp., 1995). Zbyt niskie dawki cechują najczęściej farmakoterapię osób w podeszłym wieku (Orrell i wsp., 1995).

Zmiana leku może się odbyć w obrębie tej samej grupy terapeutycznej, jednak badacze zalecają zmianę na lek z odmiennej (Dudek, 2013; Pużyński, 2007). Zmiana leku może odbyć się poprzez tzw. wash-out, czyli z przerwą po odstawieniu aktualnego leku wynoszącą pięciokrotność jego okresu półtrwania. Jeśli stan psychofizyczny pacjenta wymaga szybkiej zamiany wówczas należy zastosować tzw. metodę na zakładkę, czyli po zmniejszeniu dawki aktualnego leku o połowę należy włączyć drugi preparat, stopniowo zwiększając jego dawkę z równoczesnym odstawianiem pierwszego preparatu (Gałecki i wsp., 2021).

Dołączenie drugiego leku przeciwdepresyjnego o odmiennym mechanizmie działania ma wzmocnić efekt leczniczy przy równoczesnym zniwelowaniu występujących działań niepożądanych, jeśli takowe występują.

Dołączenie dodatkowego leku, który nie należy do grupy leków przeciwdepresyjnych jest istotą potencjalizacji leczenia. Oprócz podawania hormonów tarczycy pozytywny efekt może przynieść włączenie atypowych neuroleptyków takich jak aripiprazol (Fabrazzo i wsp., 2012; Han i wsp., 2015; Papakostas i wsp., 2005), olanzapina (Shelton i wsp., 2005; Luan i wsp., 2017, Brunner i wsp., 2014) lub kwetiapina (Bauer i wsp., 2009; 2010). Po zastosowaniu substancji psychostymulujących (metylfenidatu bądź modafinilu) zaobserwowano redukcję męczliwości

i senności (Rybakowski i wsp., 2015; Philip i wsp., 2010). Badania nad wykorzystaniem kwasów tłuszczowych omega-3 nie przyniosły jednoznacznych rezultatów (Wani i wsp., 2015; Krawczyk i Rybakowski, 2012). Zastosowanie stabilizatorów nastroju do potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego zostało opisane w następnym podrozdziale. Od 2019 roku w leczeniu depresji lekoopornej w Stanach Zjednoczonych można stosować esketaminę w postaci donosowej. Do tej pory opublikowano wyniki trzech badań randomizowanych z użyciem esketaminy jako potencjalizacji do stosowanego leku przeciwdepresyjnego. W dwóch z nich poprawę po esketaminie oceniano w skali MADRS, po czterotygodniowym okresie pobierania leku (Popova i wsp., 2019). W pierwszym z nich, gdzie dawka stosowanej esketaminy była zmienna, zaobserwowano istotną redukcję objawów w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i lek przeciwdepresyjny już w ciągu doby od podania pierwszej dawki. W badaniu ze stałą dawką esketaminy wynoszącą 84 mg nie zaobserwowano istotnej różnicy w skali MADRS w porównaniu do osób z grupy przyjmującej placebo i lek przeciwdepresyjny (Fedgchin i wsp., 2019).

W ostatnim badaniu klinicznym, po 16-tygodniowym okresie przyjmowania leku przeciwdepresyjnego i esketaminy, 176 spośród 297 uczestników uzyskało zmniejszenie punktacji w skali MADRS o przynajmniej 12 punktów w porównaniu do wartości początkowej, a 121 z 297 zmniejszenie punktacji MADRS a przynajmniej 50% w stosunku do wartości początkowej (Daly i wsp., 2019).

Pacjenci w ostatnim badaniu najczęściej zgłaszali działania niepożądane w postaci zwrotów głowy, zaburzeń smaku, senności i dysocjacji (Daly i wsp., 2019).

### 1.3.2. Standardy leczenia depresji lekoopornej w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Lit, uważany za złoty standard leczenia wszystkich faz choroby afektywnej dwubiegunowej, wydaje się być bardziej skuteczny w przypadku pełnoobjawowej manii aniżeli depresji, choć oczywiście jego działanie przeciwsuicydalne jest niepodważalne (Bowden i wsp., 2000; Baldessarini, Tondo i Hennen, 2003; Calabrese i wsp., 2006). Lit często jest kojarzony z szybkim efektem przeciwdepresyjnym i jest często używany jako potencjalizacja w celu przełamania oporności na leki przeciwdepresyjne. Liczne metaanalizy potwierdzają duży efekt przełamania oporności na leki przeciwdepresyjne oraz niewielki wpływ przyspieszenia reakcji na ich zastosowanie (Crossley i Bauer, 2007). Nie zauważono jednak istotnych

statystycznie różnic w skali MADRS po ośmiu tygodniach stosowania pomiędzy placebo a litem w stężeniu 0.6 mEq/l podczas epizodu depresyjnego ChAD w badaniu Embolden I (Pacchiarotti i wsp., 2009). Żaden lek przeciwpadaczkowy nie został zatwierdzony do leczenia ostrego epizodu przeciwdepresyjnego w ChAD (Fountoulakis i wsp., 2008). Lamotrygina została za to zatwierdzona przez FDA do profilaktyki nawrotów epizodów depresyjnych w ChAD, wydaje się też, że może być bardziej skuteczna u pacjentów z ChAD typu II (Terao i wsp., 2017). Zdaniem Cerullo i Strakowski drugim po kwetiapienie najlepiej przebadanym lekiem stosowanym w terapii depresji w ChAD jest właśnie lamotrygina (Cerullo i Strakowski, 2013). Calabrese i wsp. wykazali, że monoterapia lamotryginą wykazuje pewną skuteczność w dawkach 50-200 mg (Calabrese i wsp., 1999). Nieco później porównując rezultaty swojego badania i czterech innych placebo kontrolowanych badań klinicznych z podwójną ślepą próbą stwierdził on, że lamotrygina w monoterapii dawką 50-400 mg/dobę i placebo nie różniły się statystycznie w punktach końcowych badania (Calabrese i wsp., 2008). Istnieją dwa badania, które stwierdzają efektywność lamotryginy w monoterapii epizodów depresyjnych zarówno w ChAD I typu (Brown i wsp., 2006) jak i II typu (Suppes i wsp., 2008), jednak ich wyniki są ograniczone brakiem placebo. Dane te nie są na razie wystarczające, aby lamotrygina została zatwierdzona do leczenia ostrego epizodu depresyjnego w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych. Konieczność powolnego zwiększania dawki w celu uniknięcia zmian skórnych dodatkowo znacznie ogranicza rolę monoterapii lamotryginą w leczeniu epizodów depresyjnych. Informacje na temat stosowania lamotryginy jako leku wspomagającego inny stabilizator nastroju w leczeniu depresji mają bardziej optymistyczny wydźwięk.

Większość randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność leków przeciwdepresyjnych w depresji w przebiegu ChAD porównywała ich połączenie z wcześniej stosowanym stabilizatorem nastroju (lit, walproinian lub olanzapina) w porównaniu do placebo stosowanym z takim stabilizatorem (10 z 12 badań). Badania te pokazały zwiększoną odpowiedź i wyższe wskaźniki remisji na leki przeciwdepresyjne w porównaniu do placebo i brak różnic między nimi, jeśli chodzi o przeskok do stanu maniakalnego (Gijsman i wsp., 2004). W badaniu nad depresją w typie I i II zaburzeń afektywnych dwubiegunowych EMBOLDEN II, porównano skuteczność monoterapii paroksetyną w porównaniu do placebo przez okres ośmiu tygodni. Nie zaobserwowano istotnych różnic w skuteczności i ryzyku zmiany fazy (Pacchiarotti i wsp., 2009).

Amerykańska agencja ds. żywienia i leków nie zatwierdziła żadnego leku przeciwdepresyjnego do leczenia epizodów depresyjnych w ChAD. Do tej pory jedynym lekiem przeciwdepresyjnym w leczeniu takich epizodów, który wykazał swoją skuteczność (jednak tylko w połączeniu z olanzapiną) jest fluoksetyna (Pacchiarotti i wsp., 2009). Tohen i wsp. w swoich badaniach wykazali, że połączenie fluoksetyny z olanzapiną było znacznie skuteczniejsze niż sama olanzapina lub placebo w leczeniu epizodu depresyjnego w ChAD typu I (Tohen i wsp., 2003), sama olanzapina okazała się lepsza niż placebo (Fountoulakis i wsp., 2008; Tohen i wsp., 2013). W siedmioletniej fazie randomizowanego badania z podwójną ślepą próbą połączenie olanzapiny z fluoksetyną przyniosło istotną statystycznie poprawę w porównaniu do lamotryginy, zarówno w skalach manii jak i depresji oraz skali CGI (Brown i wsp., 2006).

Citrome i wsp. w przeprowadzonym 6-tygodniowym badaniu randomizowanym z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby potwierdzili skuteczność lurazydonu w porównaniu do placebo, w leczeniu epizodu depresyjnego w podtypie I ChAD (Citrome i wsp., 2013). Należy pamiętać, że monoterapia lurazydonem jest od relatywnie niedługiego czasu jedną z dwóch monoterapii zaakceptowanych przez FDA do leczenia depresji w przebiegu ChAD.

Monoterapia kwetiapiną jest, oprócz lurazydonu i połączenia olanzapiny z fluoksetyną, jedyną zatwierdzoną zarówno przez FDA, jak i EMEA metodą leczenia depresji w przebiegu ChAD. W badaniach BOLDER I (Calabrese i wsp., 2005) i II (Thase i wsp., 2006) oceniano skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo kwetiapiny w dawkach 300 i 600 mg na dobę w porównaniu z placebo, w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i II. Stosowanie kwetiapiny w dawkach 300 lub 600 mg dziennie u pacjentów z epizodem depresyjnym w przebiegu ChAD typu I i II skutkowało istotnie większą poprawą, ocenianą w skali MADRS, w porównaniu z placebo we wszystkich ocenianych punktach czasowych (od pierwszego do ósmego tygodnia). Odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi ( $\geq 50\%$  poprawy w skali MADRS) i remisji (wynik  $\leq 12$  w skali MADRS) był istotnie większy w grupach leczonych kwetiapiną w porównaniu z placebo (odpowiednio 58% do 36% i 53% do 28%). Częstość wyindukowania leczeniem stanu maniakalnego była mniejsza w grupach z kwetiapiną niż w grupie placebo.

W innym badaniu potwierdzono skuteczność terapii skojarzonej w postaci kwetiapiny z lamotryginą u pacjentów z depresją lekooporną w przebiegu ChAD (Ahn i wsp., 2011).

Zastosowanie litu (przy średnim stężeniu 0.6 mEq/l) w badaniu EMBOLDEN I i paroksetyny (w dawce 20 mg/dobę) w badaniu EMBOLDEN II, w porównaniu do placebo, nie skutkowało

osiągnięciem poprawy istotnej statystycznie w punkcie końcowym po 8 tygodniach, natomiast w obu tych badaniach kwetiapina w dawkach 300-600 mg/dobę wykazała skuteczność w ostrej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i II w porównaniu z placebo (Pacchiarotti i wsp., 2009).

Uzyskano pewne dowody na skuteczność wspomagającego modafinilu, niezależniającego środka pobudzającego stosowanego w narkolepsji (Frye i wsp., 2007). Dodanie do stabilizatora nastroju modafinilu w dawce 100-200 mg/dobę w grupie 41 pacjentów przez 6 tygodni wykazało około dwukrotnie większą skuteczność w wywoływaniu odpowiedzi i remisji, w porównaniu do grupy placebo (44 osoby). Zarówno odpowiedź, jak i remisja nie przekroczyły jednak liczby połowy pacjentów w grupie modafinilu.

Pramipeksol, agonista dopaminy (w dawce do 5 mg dziennie) (Goldberg, Burdick i Endick, 2004), dodany u 12 pacjentów z niepsychotyczną depresją w ChAD leczonych przez 6 tygodni stabilizatorem nastroju w porównaniu z grupą 10 pacjentów otrzymujących lek stabilizujący i placebo, indukował odpowiedź u 67% pacjentów w grupie pramipeksolu w porównaniu z 20% pacjentów w grupie placebo.

W innym badaniu pacjenci zostali przydzieleni do otrzymywania, oprócz stosowanego leku normotymicznego, tranilcyprominy w dawce 20 mg/dobę, którą można było zwiększyć do maksymalnie 100 mg/dobę po 5–10 tygodniach lub lamotryginy w dawce 25 mg/dobę, którą można było zwiększyć do maksymalnie 400 mg/dobę po 6–10 tygodniach. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 60% pacjentów z tranilcyprominą w porównaniu do 30% pacjentów z lamotryginą. Osoby, które nie zareagowały na dodany lek, przeniesiono do grupy z drugim lekiem, we wszystkich przypadkach uzyskano odpowiedź po zastosowaniu tranilcyprominy, a w połowie po lamotryginie. Wyniki tego badania były jednak ograniczone małą liczebnością grupy (Nolen i wsp., 2007).

Podsumowując, nie ustalono jak dotąd jednoznacznych wytycznych postępowania w leczeniu depresji lekoopornej w przebiegu ChAD (Kasper i wsp., 2008; Yatham i wsp., 2009). U pacjentów z ciężkim, opornym na leczenie epizodem depresyjnym w przebiegu ChAD typu I i II należy rozważyć zastosowanie terapii elektrowstrząsowej (EW), która okazała się być jedną ze skuteczniejszych metod leczenia (Daly i wsp., 2001; Lisanby, 2007). Sesje EW powinny się odbywać co drugi dzień, nie więcej niż 3 razy w tygodniu, maksymalnie 12 sesji w każdym cyklu. Dane dotyczące stymulacji nerwu błędnego (VNS) w leczeniu opornej depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych wykazały pewną skuteczność w redukowaniu objawów depresji, jednak obejmowały głównie badania otwarte.

Depresja lekooporna, nawet w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej, była przedmiotem licznych dyskusji na temat samej definicji, w tym definicji odpowiedzi i remisji na leczenie, postawienia prawidłowej diagnozy, tego, ile powinien wynosić minimalny czas leczenia i co należałoby uznać za odpowiednią dawkę terapeutyczną (Nierenberg i DeCecco, 2001). Z uwagi na to, iż depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej jest słabo reagująca na leczenie, może ona być przedmiotem dalszej debaty (Post i wsp., 2003). Wydaje się jednak, że nie należałoby wyodrębniać depresji z choroby afektywnej dwubiegunowej, ponieważ jest ona jedynie częścią obrazu chorobowego, dlatego należałoby bardziej skupić się na pojęciu dwubiegunowości aniżeli depresyjnym charakterze epizodu, co mogłoby ułatwić podejmowanie właściwych decyzji terapeutycznych.

Podstawowym założeniem w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej powinno być ustąpienie objawów depresyjnych razem z umożliwieniem powrotu do normalnego poziomu funkcjonowania psychospołecznego. Ponieważ jednak nie jest możliwe oddzielenie depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych od zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, nie mniej ważnym celem leczenia powinno być zapobieganie kolejnym epizodom choroby, a zarazem unikanie przejścia w epizod o przeciwnej polaryzacji lub wywołania szybkiej zmiany faz. Niestety większość obecnie dostępnych możliwości terapeutycznych nie spełnia w pełni tych kryteriów. Przykładowo, leczenie lekami przeciwdepresyjnymi, ze względu na ryzyko zmiany fazy, jest zalecane w przypadku depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej typu I jedynie krótkoterminowo i w połączeniu z normotymikiem, za to w depresji w przebiegu choroby dwubiegunowej typu II stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest mniej rygorystyczne, ponieważ oczywistym jest, że w tym typie choroby afektywnej dwubiegunowej podwyższenie nastroju nie wykracza poza hipomanię (Bond i wsp., 2008).

Z nowszych doniesień należałoby przytoczyć, iż podawana dożylnie ketamina wydaje się być skuteczna, bezpieczna i dobrze tolerowana w krótkotrwałym leczeniu opornych pacjentów z depresją dwubiegunową (Wilkowska i wsp., 2021). Ta sama autorka przestrzega jednak, że u pacjentów z depresją lekooporną w przebiegu ChAD, leczonych dożylnymi wlewami ketaminy, należy również monitorować ryzyko zmiany fazy na maniakałną (Wilkowska i wsp., 2020).

Depresja w przebiegu ChAD pozostaje wciąż jednym z najtrudniejszych wyzwań dla współczesnej farmakoterapii psychiatrycznej (Yildiz i wsp., 2015; Goodwin i wsp., 2016).

Oprócz farmakoterapii najskuteczniejszą i najczęściej stosowaną metodą jest leczenie elektrowstrząsowe. Inne metody nefarmakologiczne, takie jak głęboka stymulacja mózgu, stymulacja nerwu błędnego i stymulacja magnetyczna nie mają ugruntowanej pozycji w leczeniu depresji lekoopornej (Zyss, 2010; Zyss, 2011; Zyss i wsp., 2010).

## 1.4. ELEKTROWSTRZĄSY

### 1.4.1. Rys historyczny

Przypadki korzystania z energii elektrycznej do leczenia zaburzeń neuropsychiatrycznych sięgają starożytności. Już Rzymscy lekarze wykorzystywali ryby generujące prąd elektryczny do leczenia bólu głowy i zaburzeń nastroju. W średniowieczu zwolennikiem leczenia naturalną elektrycznością był Avicenna i Awerroes. Rozwój urządzeń generujących prąd elektryczny w XVII wieku stopniowo umożliwił ich wykorzystanie w medycynie.

Francuski lekarz, Charles Le Roy był pierwszym znanym lekarzem, który w XVIII w. wykorzystał urządzenie generujące prąd elektryczny do leczenia zaburzeń psychosomatycznych, uzyskując przy tym napad drgawkowy (Alexander i Selesnick, 1956). W drugiej połowie XVIII w. i pierwszej XIX w. ówcześni lekarze i badacze stosowali elektrostymulację do leczenia melencholii, hysterii, manii i migreny. Fritsch i Hitzig oraz brytyjczyk Ferrier przeprowadzali eksperymenty z zastosowaniem prądu, odpowiednio na psach i małpach, celem wywołania u nich napadów drgawkowych.

Na początku XX w. amerykańska psycholog Rabinovith przedstawiała w swoich raportach możliwość wykorzystania elektrostymulacji z następczym napadem padaczkowym jako metody terapeutycznej w medycynie. Era współczesnego leczenia elektrowstrząsowego rozpoczyna się w 1938 r. kiedy włoscy badacze Ugo Cerletti i Lucio Bini przeprowadzili serię czternastu zabiegów elektrowstrząsowych z celowym wywołaniem napadu padaczkowego u pacjenta chorującego na schizofrenię paranoidalną. Po serii zabiegów osiągnięto roczną poprawę stanu psychicznego, a nawrót choroby był łagodniejszy. Wcześniejsze wstrząsy kardiazolowe, które zostało rozpowszechnione przez von Medunę kilka lat wcześniej, cechowały się trudnymi do opanowania napadami drgawkowymi i wywoływaniem silnego lęku u pacjentów, stąd elektrostymulacja zaczęła szybko wypierać tę metodę (Mowbray, 1959).

Krokiem milowym w leczeniu elektrowstrząsami okazało się zastosowanie środków zwiotczających, których użycie znacznie zmniejszyło ryzyko działań niepożądanych takie jak wywichnięcia żuchwy, przygryzienie języka czy rzadsze uszkodzenia układu kostnego. Początkowo stosowana kurara, ze względu na niebezpieczne powikłania, została szybko zastąpiona sukcyńlocholiną, używaną do dziś. Dodatkowo wprowadzenie środków

znieczulających w postaci barbituranów zdecydowanie poprawiło komfort pacjenta podczas zabiegu.

Te dwa czynniki doprowadziły do zwiększenia popularności elektrowstrząsów jako metody terapeutycznej w leczeniu chorób psychicznych, niestety za sprawą gwałtownego rozwoju farmakoterapii i stygmatyzacji elektrowstrząsów poprzez masową popkulturę w latach siedemdziesiątych zaczęto odchodzić od tej metody. Od lat 80 'ze względu na rosnącą liczbę przypadków opornych na farmakoterapię oraz rozwój badań potwierdzających skuteczność terapii elektrowstrząsowej obserwujemy powrót do tej niezwykle skutecznej metody terapeutycznej.

#### 1.4.2. Skuteczność terapii elektrowstrząsowej

Dane z literatury wskazują, że leczenie terapią elektrowstrząsową (EW) skutkuje stosunkowo szybkim zmniejszeniem objawów depresji u większości pacjentów z depresją lekooporną. Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE, z ang. Konsorcjum Badań nad EW) opisało ustąpienie objawów u 75% spośród 217 pacjentów poddanych krótkiej terapii EW podczas ostrego epizodu depresyjnego, przy czym 65% wykazało remisję po 4 tygodniach terapii (Husain i wsp., 2004). Przegląd systematyczny podsumowujący sześć badań, opartych na 256 pacjentach z Wielkiej Brytanii, wykazał znacznie zwiększony efekt terapeutyczny przy zastosowaniu EW w porównaniu do badania placebo. Ponadto, kolejny przegląd 18 różnych badań opartych na 1144 pacjentach wykazał, że skuteczność elektrowstrząsów jest znacznie większa niż leczenia opartego wyłącznie na farmakoterapii (Geddes i wsp., 2003). Opierając się na badaniach, wykonanych na 253 pacjentach, grupa CORE opisała zwiększoną odpowiedź na terapię elektrowstrząsową u pacjentów o podtypie psychotycznym, w porównaniu do tych u których nie występowała psychoza (Petrides i wsp., 2001). Podwójnie zaślepione, randomizowane i kontrolowane badania kliniczne wykazały silną korelację pomiędzy umieszczeniem elektrod a efektywnością i skutkami ubocznymi tego typu leczenia (Sackeim i wsp., 2000). Jeden z raportów, oparty na danych z publicznych szpitali, donosi o niższej niż zazwyczaj opisywana skuteczności, na poziomie 30-47% (Prudic i wsp., 2004). Niemniej jednak, tego typu rozbieżności mogą być spowodowane chorobami współistniejącymi w nieselekcjonowanej populacji, jak i tendencją do wczesnego przerwania terapii w celu zmniejszenia potencjalnych efektów ubocznych.

### 1.4.3. Wskazania i przeciwwskazania

Drugie wydanie wytycznych Amerykańskiego Stowarzyszenia Psychiatrycznego (ang. American Psychiatric Association) dotyczących stosowania elektrowstrząsów zostało opublikowane w 2001 roku i zawiera kompendium wiedzy na temat obecnych zastosowań klinicznych tej metody (Lisanby, 2007). Podstawowymi wskazaniami (kryteriami pierwszego rzutu) do terapii elektrowstrząsowej są nietolerancja leków lub brak poprawy po zastosowanej farmakoterapii, dobra odpowiedź na terapię elektrowstrząsową podczas wcześniejszych epizodów chorobowych, a także potrzeba szybkiej odpowiedzi terapeutycznej ze względu na nasilenie zaburzeń psychicznych lub ciężki stan somatyczny, zwłaszcza uniemożliwiający leczenie farmakologiczne. Wybierając ten rodzaj terapii należy brać pod uwagę również preferencje pacjenta.

Kryteriami drugiego rzutu do zastosowania jest lekooporność oraz objawy niepożądane po farmakoterapii o nasileniu większym, niż można się spodziewać po zastosowaniu elektrowstrząsów (APA, 2001).

Tab 1. Wskazania do elektrowstrząsów

<u>Kryteria stosowania EW jako metody I rzutu</u>	<u>Kryteria stosowania EW jako metody II rzutu</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>• potrzeba szybkiej odpowiedzi terapeutycznej ze względu na nasilenie zaburzeń psychicznych lub ciężki stan somatyczny</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• lekooporność</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• brak poprawy farmakoterapii lub dobra odpowiedź terapeutyczna na EW w czasie wcześniejszych epizodów</li></ul>	objawy niepożądane po farmakoterapii o nasileniu większym niż można spodziewać się po zastosowaniu EW
<ul style="list-style-type: none"><li>• preferencje pacjenta</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• stan somatyczny uniemożliwiający leczenie farmakologiczne</li></ul>	

Czynniki, które były powiązane ze zmniejszoną skutecznością EW obejmują przedłużone epizody depresyjne, brak odpowiedzi na leki i współistniejące zaburzenia osobowości (Prudic

i wsp., 2004). ECT może być bezpiecznie stosowany u pacjentów w podeszłym wieku i u osób z rozrusznikami serca lub wszczepialnym kardiowerterem-defibrylatorem (Dolenc i wsp., 2004). ECT może być również bezpiecznie stosowany w czasie ciąży, z odpowiednimi środkami ostrożności oraz w porozumieniu z lekarzem prowadzącym ciążę.

Amerykańskie Towarzystwo Psychiatryczne nie podaje bezwzględnych przeciwwskazań do terapii elektrowstrząsowej. Wymienia za to stany podwyższonego ryzyka, do których należą niestabilne lub ciężkie zaburzenia sercowo-naczyniowe (świeży zawał serca, niestabilna niewydolność wieńcowa, niewyrównana niewydolność krążenia, ciężkie wady zastawkowe), tętniaki lub inne wady naczyniowe grożące pęknięciem na skutek podniesionego ciśnienia tętniczego, wzmożone ciśnienie śródczaszkowe, świeży udar mózgu, choroby układu oddechowego (POCHP, astma oskrzelowa, zapalenia płuc) lub grupę kwalifikacji ASA na poziomie IV-V (skala oceniająca ryzyko poważnych powikłań i zgonu pacjenta w trakcie znieczulenia lub po nim).

#### 1.4.4. Wykonanie zabiegu

Warunkiem koniecznym do rozpoczęcia terapii elektrowstrząsowej jest świadoma zgoda pacjenta wyrażona na piśmie. W przypadku, kiedy pacjent nie jest zdolny do wyrażenia świadomej zgody wymagana jest decyzja sądu, który analizuje celowość leczenia zaproponowanego przez lekarza leczącego.

Należy wykonać pakiet badań laboratoryjnych (elektrolity, morfologia, glukoza, Ast, Alt, TSH, kreatynina, mocznik), EKG, EEG oraz badanie neuroobrazowe (RM lub TK). Konsultacje, które muszą poprzedzić terapię powinny obejmować konsultację okulistyczną z badaniem dna oka, internistyczną, neurologiczną oraz anestezyjologiczną. Jeśli badania obrazowe były wykonane wcześniej niż pół roku przed kwalifikacją konieczne jest ich powtórzenie, w przypadku EEG ten okres wynosi 3 miesiące. Co do pacjentek w ciąży to konieczna jest konsultacja ginekologiczna, nie wykonuje się u nich natomiast tomografii komputerowej, a jedynie badanie rezonansem magnetycznym.

Niektóre leki (np. lit, teofilina oraz leki o działaniu przeciwdrgawkowym) powinny być wstrzymane lub odstawione przed rozpoczęciem tego typu terapii. Ponadto część ekspertów sugeruje również odstawienie leków przeciwdepresyjnych. Niemniej jednak doświadczenie kliniczne sugeruje, że przynajmniej niektóre z leków mogą być bezpiecznie stosowane podczas

elektrowstrząsów, a takie podejście może zmniejszyć ryzyko nawrotu depresji po zakończeniu leczenia (Lisanby, 2007).

Standardowym postępowaniem jest utrzymywanie chorego w stanie na czczo celem zmniejszenia ryzyka aspiracji treści pokarmowej do dróg oddechowych.

Chorzy odwodnieni powinni otrzymać płyny dożylnie, wszyscy pacjenci powinni mieć wyjęte protezy zębowe i szkła kontaktowe oraz zdjętą biżuterię (Hese i Zyss 2007). Uspokojenie pacjenta przed zabiegiem poprzez podanie odpowiednich leków jest głównym celem tzw. premedykacji. Najczęściej stosujemy midazolam, lek z grupy benzodwazepin, oddziałujący na receptory GABA<sub>A</sub>, który cechuje się szybkim początkiem i średniodługim czasem działania (czas ten różni się w zależności od drogi podania). Standardowo podawany jest per os w dawce 7.5 mg w przedziale czasowym 30-60 minut przed rozpoczęciem zabiegu.

Jeśli chodzi o jego negatywne strony, midazolam może pogarszać pracę ośrodka oddechowego i nasilać zaburzenia funkcji poznawczych, co wiąże się z negatywnym wpływem na powrót do świadomości po zabiegu.

Podawana do niedawna w premedykacji atropina nie jest aktualnie stosowana ze względu na zwiększanie ryzyka kardiologicznego dla pacjenta (Jałowicki i wsp., 2007). Coraz częściej w praktyce klinicznej do premedykacji wykorzystuje się deksmedetomidynę. Ten agonista receptorów  $\alpha_2$ -adrenergicznych, będący pochodną imidazoliny, powoduje wystąpienie sedacji przypominającej fazę non-REM snu fizjologicznego, ma też działanie przeciwbólowe. Rzadziej powoduje wystąpienie powikłań związanych z okresem pobudzenia, niepokoju czy majaczenia w okresie powybudzeniowym (Gertler i wsp., 2001). Zastosowanie tego środka zmniejsza ryzyko zaburzeń funkcji poznawczych po zabiegach (Gao i wsp., 2016). Negatywnymi konsekwencjami jego użycia może być spadek ciśnienia tętniczego oraz bradykardia. Potencjalne działanie neuroprotekcyjne deksmedetomidyny wymaga dalszych badań (Dahmani i wsp., 2008; Schoeler i wsp., 2012; Wang i wsp., 2016).

Do wykonania zabiegu elektrowstrząsowego pacjent jest wprowadzony w stan całkowitej anelgezji, w celu zwiotczenia mięśni stosujemy jedyny depolaryzujący lek zwiotczający, pochodną kwasu bursztynowego - sukcylocholinę w dawce 1–1,5 mg/kg m.c. Będący do niedawna „złotym standardem” w znieczuleniu ogólnym do elektrowstrząsów metohexital jest coraz częściej zastępowany jednym z trzech anestetyków : propofolem w dawce 1,5-2 mg/kg m.c., tiopentalem w dawce 1,5-5 mg/kg m.c. lub zyskującą coraz większe uznanie w środowisku psychiatrycznym ketaminą w dawce 1-1,5 mg/kg m.c. (Hese i Zyss, 2007).

Sam zabieg polega na dostarczeniu prądu elektrycznego poprzez elektrody przyłączone w wybranych miejscach na głowie pacjenta. W zabiegach unilateralnych elektrody umieszcza się po stronie półkuli niedominującej. Pierwsza powinna znajdować się 2 cm nad środkiem odcinka łączącego boczny kąt oka i ujście przewodu słuchowego zewnętrznego, podczas gdy druga powinna zostać przyłączona do punktu znajdującego się w okolicy ciemieniowej, 2 cm bocznie od skrzyżowania płaszczyzny strzałkowej łączącej punkty antropometryczne nasion i inion z płaszczyzną czołową łączącą ujścia przewodów słuchowych zewnętrznych. Zabiegi bilateralne wymagają przyłożenia elektrod do obu okolicy skroniowych, w punktach znajdujących się 2 cm nad linią łączącą boczny kąt oka z ujściem przewodu słuchowego zewnętrznego. Miejsce przystawienia elektrod musi być pokryte żelem zwiększającym przewodnictwo elektryczne i zmniejszającym ryzyko oparzenia skóry (Hese i Zyss, 2007). Dawka jest mierzona w milikulombach dostarczonego ładunku elektrycznego, a jej wielkość musi być wystarczająca do wywołania pożądanego napadu drgawkowego (Elias, Thomas i Sackeim, 2021). Jedno z podejść, znane jako miareczkowanie progu drgawkowego, opiera się na podawaniu pacjentowi stopniowo zwiększanych dawek ładunku, aż do momentu wystąpienia napadu, a następnie wybór dawki o różnych poziomach przekraczających ustalony próg drgawkowy podczas kolejnych sesji terapeutycznych (Tiller i Ingram, 2006). Przy drugiej metodzie, zalecana dawka ładunku niezbędna do wywołania napadu odpowiada wiekowi pacjenta (przy zabiegach unilateralnych) lub jego połowie (zabiegi bilateralne). Dawka zalecana stanowi procent maksymalnej dawki na danym aparacie do wykonywania zabiegów. Należy brać pod uwagę rosnącą oporność na elektrostymulację w miarę trwania leczenia i adekwatne podwyższanie dawki przy następnych zabiegach. Do oceny skuteczności wykorzystuje się elektrody pomiarowe podłączone do pacjenta i aparatu monitorującego, które mierzą czas napadu drgawkowego. Podczas zabiegu monitorowane jest również nasycenie tlenem i rytmem serca. Skuteczny zabieg wymaga wywołania napadu trwającego minimum 30 sekund.

Chory po zakończeniu zabiegu wymaga kontroli stanu somatycznego co 15 minut przez kolejne 4-6 godzin. Zabiegi EW są zwykle wykonywane trzy razy w tygodniu, przy czym łącznie pacjenta poddaje się 6-12 zabiegom, w zależności od nasilenia objawów i szybkości odpowiedzi na leczenie. Ponieważ przedwczesne przerwanie terapii elektrowstrząsowej może predysponować pacjenta do nawrotów choroby, to ważne jest, aby monitorować skuteczność leczenia w sposób systematyczny. Skuteczność leczenia należy monitorować w sposób systematyczny, w tym za pomocą standardowych skal klasyfikacji depresji lub śledząc nasilenie wybranych objawów docelowych. Niezbędnym jest również śledzenie skutków ubocznych, które

pojawiają się podczas leczenia, takich jak amnezja, z wykorzystaniem skali oceny zdolności poznawczych i pamięci (Lisanby, 2007; Antosik-Wójcińska i wsp., 2021; Belge i wsp., 2021).

#### 1.4.5. Działania niepożądane i powikłania

Działania niepożądane związane z terapią elektrowstrząsową dzielą się na somatyczne i poznawcze. Wśród często występujących powikłań somatycznych należą krótkotrwałe zmiany wartości ciśnienia krwi, przejściowa arytmia, bóle mięśniowe, bóle głowy i nudności. Rzadko pojawiający się przedłużony bezdech u pacjentów z zaburzonym metabolizmem sukcynylocholino wymaga natlenienia pacjenta (Task Force Report of APA, 2000). Groźne powikłania obserwuje się sporadycznie. Mogą one obejmować ostry zawał serca, ostrą niewydolność krążeniową czy niemierność komorową i występują u chorych z obciążonym wywiadem kardiologicznym (Zielinski i wsp., 1993).

Oprócz układu krążeniowego zdarzały się przypadki wzrostu ciśnienia śródczaszkowego skutkujące wgłobieniem mózgu do otworu wielkiego oraz udary mózgowe (Fink, 1979; Kalinowski, 1996). Za przyczyną stało prawdopodobnie przeoczenie występującego wcześniej podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego, nadciśnienia tętniczego lub zaburzeń pracy serca. Równie rzadko pojawiają się łagodniejsze objawy niepożądane. Sporadycznie pojawiają nieprawidłowości dotyczące samego napadu padaczkowego (Abrams, 2002).

Działania niepożądane poznawcze dzielą się na amnezję wsteczną, następczą oraz majaczenie po- i międzynapadowe. Na częstość i ciężkość ich występowania wpływ ma charakterystyka prądu (prąd sinusoidalny), bilateralne ułożenie elektrod oraz zbyt duża częstotliwość zabiegów (Beyer i wsp., 1998; Abrams, 2002; Fink, 1979). Do czynników ryzyka majaczenia związanego z elektrowstrząsami zaliczamy podeszły wiek (Schatzberg i Nemeroff, 2006), ch. Parkinsona (Figiel i wsp. 1991), choroby kardiologiczne (Schatzberg i Nemeroff, 2006), niedokrwienie OUN (Martin i wsp. 1992) oraz wydłużenie czasu trwania napadu padaczkowego (Reti i wsp. 2014). Odnotowano zaburzenia świadomości w ciągu drugiej doby po zabiegu (Selvaraj i Praharaj, 2012; Hassamal i wsp., 2013). Skutkiem ubocznym terapii elektrowstrząsowej jest najczęściej amnezja następcza, która ustępuje w ciągu 1-3 tygodni po zakończeniu cyklu elektrowstrząsów. Ponadto może wystąpić dezorientacja lub nawet majaczenie, ale symptomy te mają również tendencję do ustępowania w ciągu godziny po zabiegu. Najpoważniejszym negatywnym skutkiem ubocznym dotyczącym funkcji poznawczych jest amnezja wsteczna. W krótkim czasie, po wykonaniu zabiegu, pacjenci

wykazują braki w pamięci, czasami dotyczące nawet wydarzeń oddalonych o miesiące czy lata. Mimo wszystko, pamięć autobiograficzna jest zazwyczaj dotknięta w mniejszym stopniu niż wspomnienia natury nieosobistej (Lisanby i wsp., 2000). Poprzedzające deficyty funkcji poznawczych są prognostykiem amnezji po elektrowstrząsach, a wystąpienie tego skutku ubocznego jest bardziej prawdopodobne u osób starszych (Mulsant i wsp., 1991). Różnice w technice EW (np. jednostronne umieszczenie elektrody lub zastosowanie ultrakrótkich impulsów) mogą znacznie zmniejszyć częstość występowania i nasilenie amnezji wstecznej (Sackeim i wsp., 1986, 1993). Do czynników ryzyka mającena związanego z elektrowstrząsami zaliczamy podeszły wiek (Schatzberg i Nemeroff, 2006), ch. Parkinsona (Figiel i wsp. 1991), choroby kardiologiczne (Schatzberg i Nemeroff, 2006), niedokrwienie OUN (Martin i wsp. 1992) oraz wydłużenie czasu trwania napadu padaczkowego (Reti i wsp. 2014). Odnotowano zaburzenia świadomości w ciągu drugiej doby od zabiegu (Selvaraj i Praharaj 2012; Hassamal i wsp. 2013).

Pomimo obaw dotyczących strukturalnego uszkodzenia mózgu podczas terapii elektrowstrząsowej, badania zarówno u ludzi, jak i innych naczelnych nie wykazały uszkodzeń anatomicznych po tego typu zabiegu (Coffey i wsp., 1991; Devanand i wsp., 1994; Agelink i wsp., 2001; Dwork i wsp., 2004). Śmiertelność z powodu terapii elektrowstrząsowej mieści się w zakresie 1/10 tys. do 1/80 tys. pacjentów (Task Force Report of APA, 2000) .

#### 1.4.6. Rodzaj znieczulenia

Każdy pacjent musi otrzymać znieczulenie ogólne podczas elektrowstrząsów. Z tego powodu wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem terapii muszą przejść konsultację anestezyjologiczną, w tym ocenę ryzyka związanego ze znieczuleniem (Soehle i wsp., 2014). Pacjenci nie są zazwyczaj intubowani, tlen może zostać podany przy pomocy maski tlenowej. Środki blokujące aktywność nerwowo-mięśniową są podawane w celu zapobiegania skurczowi mięśni szkieletowych oraz ewentualnym urazom podczas aktywności drgawkowej. Dodatkowo atropina lub glikopirolan mogą być podawane w celu zminimalizowania bradykardii i ślinienia. Lek podawany podczas znieczulenia powinien cechować szybki początek i krótki okres działania, powrót do pełnej świadomości jak najszybciej po zaprzestaniu podawania, a także mała liczba działań niepożądanych oraz interakcji z pobieranymi lekami. Podstawowe elementy znieczulenia przy elektrowstrząsach obejmują szybką utratę przytomności, skuteczne tłumienie reakcji hiperdynamicznej na bodźce elektryczne, unikanie gwałtownych ruchów, minimalne

zakłócenia aktywności napadów drgawkowych oraz szybkie odzyskanie spontanicznej wentylacji i świadomości. Dlatego stosowanie szybkich oraz krótko działających leków znieczulających (np. metoheksital, propofol) ułatwia procedurę EW. Chociaż szybkie i krótko działające opioidowe leki przeciwbólowe (np. alfentanyl i remifentanyl) mają właściwości, które pozwalają im potencjalnie zastępować inne środki znieczulające, ich rola w terapii elektrowstrząsowej nie jest jeszcze jasno określona (Soehle i Bochem, 2018).

### *Metoheksital*

Metoheksital, czyli organiczna pochodna kwasu barbiturowego, jest najczęściej stosowanym znieczuleniem ogólnym dla ECT i jest uważany za „złoty standard”, z którym porównywane są wszystkie inne środki znieczulające (Avramov i wsp., 1995; Gurmarnik i wsp., 1996; Cook i wsp., 2000). W regionalnych badaniach, które zostały przeprowadzone w Edynburgu stwierdzono, że większość pacjentów leczonych EW otrzymała dawkę metoheksitalu ( $1,5 \pm 0,3$  mg/kg) przekraczającą zakres dawek zalecany przez Royal College of Psychiatrists (0,75-0,9 mg/kg) i American Psychiatric Association (0,75-1,0 mg/kg). To zwiększenie dawki tłumaczono równoczesnym przyjmowaniem leków podczas leczenia elektrowstrząsowego, jak i chronicznego spożywania alkoholu oraz leków benzodwazepinowych znanych ze zwiększenia wymogu znieczulającego (Cook i wsp., 2000). Minimalnie skuteczne dawki metoheksitalu wypadają korzystnie na tle innych środków znieczulających podawanych dożylnie, w odniesieniu do jego wpływu na czas trwania aktywności napadu drgawkowego. Niemniej jednak sugeruje się, że podzielone dawki metoheksitalu zminimalizują jego wpływ na aktywność i mogą prowadzić do poprawy wyników po EW (Gurmarnik, Young i Alesker, 1996). W odniesieniu do szybkości odzyskiwania funkcji poznawczych po EW, propofol i etomidat nie oferują przewagi nad metoheksitalem (Avramov, Husain i White, 1995).

### *Tiopental*

W porównaniu z metoheksitalem (0,5–1,0 mg/kg) tiopental (1,5–2,5 mg/kg) skraca czas trwania napadu drgawkowego (Mokriski i wsp., 1992). Częstość występowania bradykardii zatokowej i przedwczesnych skurczów komór była również opisywana jako zwiększona w przypadku tiopentalu, w porównaniu z metoheksitalem (Mokriski i wsp., 1992). Niemniej

jednak, w porównaniu z propofolem, średnie prędkości przepływu krwi przez tętnice mózgowe bezpośrednio po zabiegu elektrowstrząsowym były znacznie wyższe tiopentalu (Saito i wsp., 2000), a tłumienie zmian hemodynamicznych wywołanych elektrowstrząsami ze znieczuleniem tiopentalem było porównywalne z sewofluranem (Soehle i Bochem, 2018).

Silne działanie przeciwdrgawkowe, latencja pojawienia się aktywności napadowej oraz długi czas wybudzania sprawił, że tiopental coraz rzadziej wykorzystywany jest podczas znieczulenia przy elektrowstrząsach.

### *Propofol*

Propofol wydaje się mieć silniejsze działanie przeciwdrgawkowe podczas terapii elektrowstrząsowej aniżeli inne dożylnie środki znieczulające (Fear i wsp., 1994; Fredman i wsp., 1994; Fredman, Husain i White, 1994; Avramov, Husain i White, 1995; Kirkby i wsp., 1995; Geretsegger i wsp., 2007). Stosowanie minimalnej znieczulającej ogólnej dawki propofolu (0,75 mg/kg) wiązało się z czasem trwania napadu, który był porównywalny ze standardowymi dawkami metoheksytalu (Avramov, Husain i White, 1995). Czas trwania napadu po większych dawkach propofolu (1,0–1,5 mg/kg mc.) był znacznie krótszy niż po podaniu metoheksytalu, etomidatu i tiopentalu (Avramov, Husain i White, 1995; Saito i wsp., 2000). Niemniej jednak nawet największe dawki propofolu (1,5 mg/kg) skutkują długością napadu drgawkowego, która jest uważana za klinicznie dopuszczalną (Fredman i wsp., 1994; Geretsegger i wsp., 2007). Ponadto pomiary wskaźników jakości napadu po znieczuleniu propofolem nie różniły się znacząco od pomiarów po podaniu metoheksytalu (Geretsegger i wsp., 2007).

Ponieważ stosowanie propofolu może znacznie skrócić czas trwania napadów drgawkowych, jego wpływ na działanie przeciwdepresyjne EW jest znanym problemem (Fear i wsp., 1994; Malsch i wsp., 1994; Kirkby i wsp., 1995). W dwóch raportach porównano skuteczność przeciwdepresyjną EW w oparciu o skalę depresji Hamiltona (17-elementowa skala, która ocenia nastrój, wegetatywne i poznawcze objawy depresji oraz współistniejące objawy lękowe) oraz skalę depresji Becka (21-elementową samoocenę, która mierzy charakterystyczne postawy i objawy depresji), gdy propofol lub metoheksytal podawano jako podstawowe znieczulenie (Malsch i wsp., 1994; Kirkby i wsp., 1995). Mimo że czas trwania napadu był krótszy w przypadku propofolu, to wskaźniki oparte o skalę depresji Hamiltona polepszyły się w podobnym stopniu po przeprowadzeniu pełnego cyklu EW, bez względu na podany środek znieczulający.

## *Ketamina*

Najistotniejszym układem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym jest układ glutaminergiczny (Permoda-Osip i Rybakowski, 2011). Mechanizm działania ketaminy obejmuje wiązanie z receptorami NMDA w ośrodkowym układzie nerwowym, wpływ na receptory opioidowe w obrębie OUN, a także oddziaływanie na receptory adrenergiczne, serotoninowe oraz muskarynowe. Doniesienia o przeciwdepresyjnym działaniu wlewów ketaminowych zachęcają do jej zastosowania jako środka znieczulającego podczas terapii elektrowstrząsowej (Permoda-Osip i wsp., 2014). Analiza licznych badań klinicznych nie pozwala jednak wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat wpływu znieczulenia ketaminą podczas terapii elektrowstrząsowej (Gálvez i wsp., 2016).

Chińscy badacze zauważyli znacznie szybsze ustępowanie objawów depresyjnych u osób znieczulonych ketaminą lub połączeniem propofolu z ketaminą w porównaniu do osób, u których zastosowano jedynie propofol (Wang i wsp., 2012).

Yoosefi porównując efekty znieczulenia tiopentalem do znieczulenia ketaminą podczas 6 zabiegów elektrowstrząsowych u pacjentów w ciężkim epizodzie depresyjnym stwierdził różnicę w redukcji objawów na korzyść ketaminy jedynie po pierwszym zabiegu (Yoosefi i wsp., 2014).

Lepsza poprawa kliniczna u pacjentów z depresją lekooporną leczonych elektrowstrząsami, mimo liczniejszych somatycznych działań niepożądanych, wystąpiła w grupie osób znieczulanej ketaminą aniżeli tiopentalem (Salehi i wsp., 2015).

Osten-Sacken i wsp. zaobserwowali, że pacjenci znieczulani ketaminą osiągnęli nieznacznie szybszą poprawę podczas leczenia elektrowstrząsowego, aniżeli pacjenci znieczulani tiopentalem czy propofolem, finalnie jednak rodzaj znieczulenia nie wpływał na końcowy efekt terapeutyczny. Co więcej zastosowanie ketaminy wiązało się z częstszym występowaniem powikłań z zakresu funkcji poznawczych i układu kardiologicznego (Osten-Sacken i wsp., 2017).

Szybsza poprawa i słabiej nasilone zaburzenia poznawcze u chorych z depresją lekooporną leczonych elektrowstrząsami zaobserwowano w grupie osób znieczulanych ketaminą, w porównaniu do osób znieczulanych ketaminą z propofolem lub samym propofolem (Zhong i wsp., 2015).

W opozycji do powyższych badań, dwa zespoły badaczy analizując skuteczność terapii elektrowstrząsami przy znieczuleniu samym tiopentalem oraz ketaminy z tiopentalem nie

zaobserwowały istotnej różnicy w redukcji objawów na korzyść którejkolwiek z grup (Loo i wsp., 2012; Abdallah i wsp., 2012).

Dołączenie przed zabiegami EW pacjentów z depresją lekooporną małych dawek ketaminy (0,4 mg/kg), podczas gdy do znieczulenia ogólnego używano propofolu, nie przełożyło się na lepszy efekt terapeutyczny, zaobserwowano za to nasiloną dezorientację po zabiegach (Järventausta i wsp., 2013).

W kolejnym badaniu porównawczym ketaminy i metoheksitalu nie zaobserwowano istotnych różnic w szybkości redukcji objawów czy też nasileniu działań ubocznych w zakresie funkcji poznawczych po elektrowstrząsach (Rasmussen i wsp., 2014).

Brak znamienych różnic w redukcji objawów zauważono pomiędzy grupami pacjentów chorych na depresję lekooporną, w których do znieczulenia ogólnego stosowano tiopental (4 mg/kg m.c.), ketaminę (1 mg/kg m.c.) lub tiopental (4 mg/kg m.c.) i ketaminę (1 mg/kg m.c.) (Kuşçu i wsp., 2015).

W dużym badaniu brytyjskim pacjenci z epizodem depresyjnym umiarkowanym lub ciężkim zostali zakwalifikowani do dwóch grup. Jedna grupa, oprócz znieczulenia propofolem dodatkowo otrzymywała ketaminę w dawce 0,5 mg/kg m.c., a druga sól fizjologiczną. Nie zaobserwowano wpływu ketaminy na redukcję objawów ani też na funkcje poznawcze po cyklu elektrowstrząsów (Anderson i wsp., 2017).

W metaanalizie 16 badań, gdzie porównywano pacjentów znieczulanych samym anestetykiem (tiopental, propofol, metoheksital, sewofluran) do pacjentów znieczulanych ketaminą dołączoną do innego anestetyku, zauważono istotną różnicę in plus w efekcie terapeutycznym w grupie otrzymującej ketaminę, obserwowano również częściej objawy niepożądane (Li i wsp., 2016).

Inna metaanaliza nie wykazała przewagi ketaminy wykorzystywanej jako środek znieczulający podczas terapii elektrowstrząsowej w osiągnięciu poprawy klinicznej, w porównaniu z innymi anestetykami jednak częściej obserwowano pozabiegowe zaburzenia świadomości (McGirr i wsp., 2015).

## 2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Celem pracy była analiza poziomów stężeń w surowicy krwi wybranych czynników biologicznych takich jak Neurotroficzny Czynn timer Pochodzenia Mózgowego (BDNF), adiponektyna, rezystyna, homocysteina oraz glutation jako potencjalnych markerów biologicznych związanych ze skutecznością leczenia za pomocą elektrowstrząsów w grupie pacjentów z rozpoznaniem depresji lekoopornej.

Hipotezy badawcze:

1. Czy po terapii elektrowstrząsowej, w porównaniu do okresu przed terapią, występują w surowicy krwi różnice w poziomach stężeń takich czynników biologicznych jak BDNF, adiponektyna, rezystyna, homocysteina oraz glutation?
2. Czy po terapii elektrowstrząsowej poziomy stężeń BDNF, adiponektyny, rezystyny, homocysteiny oraz glutationu w surowicy krwi mogą wykazywać związek ze stanem klinicznym pacjentów w zakresie objawów depresyjnych?
3. Czy po terapii elektrowstrząsowej występują w surowicy krwi różnice dotyczące poziomów stężeń BDNF, adiponektyny, rezystyny, homocysteiny oraz glutationu, w zależności od zastosowanego środka do znieczulenia ogólnego?
4. Czy po terapii elektrowstrząsowej w porównaniu do okresu przed terapią mogą występować w surowicy krwi różnice poziomów stężeń BDNF, adiponektyny, rezystyny, homocysteiny oraz glutationu w zależności od wybranych czynników społeczno-demograficznych i klinicznych (płeć, wiek, rozpoznanie, czas trwania aktualnego epizodu chorobowego, całkowity czas trwania choroby, liczba wstrząsów w serii, leczenie farmakologiczne)?

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Charakterystyka badania

W badaniu wzięły udział osoby pochodzące z populacji polskiej, hospitalizowane w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria depresji lekoopornej w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających lub choroby afektywnej dwubiegunowej. W zaburzeniach depresyjnych nawracających, lekooporność definiował brak poprawy po zastosowaniu dwóch kolejnych kuracji lekami przeciwdepresyjnymi z różnych klas terapeutycznych, w odpowiedniej dawce, przez odpowiednio długi czas. Depresję lekooporną (w przebiegu ChAD) zdefiniowano jako brak reakcji na dwie próby leczenia przeciwdepresyjnego przy równoczesnym stosowaniu leku normotymicznego. U wszystkich pacjentów jako metodę leczenia wybrano kurację zabiegową EW.

Każdy pacjent wyraził pisemną zgodę na badanie oraz leczenie. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Nr 434/15, 1118/16, 295/21).

Badaniem objęto 54 pacjentów, w tym 39 kobiet i 15 mężczyzn, w wieku 21-82 lat, średnio – 53,5 (SD=12,8) lat, chorujących na depresję lekooporną. Większość chorych miała rozpoznane epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (N=29). U pozostałych rozpoznano epizod depresyjny w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających (N=25). Diagnozę stawiano na podstawie kryteriów klasyfikacji zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10.

Czas trwania choroby afektywnej mieścił się w granicach od 3 miesięcy do 52 lat, gdzie mediana wynosiła 14 lat, a rozstęp międzykwartyłowy 7,8-25,5 roku. Czas trwania epizodu depresyjnego obejmował przedział od 8 tygodni do 3 lat, gdzie mediana wynosiła 18 tygodni, a rozstęp międzykwartyłowy 10-29,5 tygodnia. Wśród badanych pacjentów 10 osób pobierało leki neuroleptyczne, 5 osób - leki przeciwdepresyjne, a 38 osób - zarówno leki przeciwdepresyjne jak i neuroleptyczne.

### 3.2. Ocena psychometryczna

Do oceny nasilenia objawów depresji użyto 17-punktowej skali depresji Hamiltona – Hamilton Depression Rating Scale, HDRS, (Hamilton, 1960). Jest to narzędzie oceny stanu psychicznego będące złotym standardem w diagnostyce klinicznej depresji. Ocena dokonywana jest w skali trzy- lub pięciostopniowej, a kryteria oceny są dokładnie sprecyzowane (Wciórka, Pużyński i Rybakowski, 2012). Kwestionariusz, który składa się z 17 pozycji, umożliwia ocenę takich objawów depresji jak: obniżenie nastroju, niepokój, zaburzenia rytmu dobowego, zaburzenia snu, spowolnienie psychomotoryczne, obniżenie libido, zniżenie samooceny, poczucie winy, hipochondria, spadek masy ciała, lęk psychiczny i somatyczny oraz współistniejące dolegliwości somatyczne. Ocena skali siedemnastoelementowej mieści się w następujących granicach:

- 0-7 bez zaburzeń depresyjnych,
- 8-12 łagodna depresja,
- 13-17 depresja o nasileniu umiarkowanym,
- 18-29 ciężka depresja,
- 30-52 bardzo ciężka depresja.

Nasilenie objawów depresji oceniano po każdym zabiegu za pomocą HDRS u wszystkich pacjentów. Jako miarę istotnej poprawy uznano kryterium redukcji nasilenia depresji o co najmniej 50% w skali HDRS w stosunku do początkowego nasilenia choroby. Jako miarę remisji przyjęto nasilenie depresji na poziomie 7 punktów lub mniej w skali Hamiltona.

### 3.3. Badania laboratoryjne

Krew do badań pobierano dobę przed pierwszym zabiegiem EW i dobę po ostatnim zabiegu w serii EW. Surowicę do oznaczeń ilościowych badanych białek pozyskiwano z pełnej krwi żyłnej pobranej do próbek z przyśpieszaczem wykrzepiania i żelam separującym. Po pobraniu próbkę pozostawiano przez 30 min w temperaturze pokojowej, po czym wirowano przez 15 min w przyspieszeniu 1000 x g. Uzyskaną surowicę rozporcjowano do polipropylenowych próbek i zamrożono, najpierw przez dobę w -20°C, a następnie w -80°C do czasu wykonania analiz.

### 3.4. Oznaczanie białek metodą ELISA

Do ilościowego oznaczenia badanych białek w surowicy krwi zastosowano komercyjne testy (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay – ELISA). Wykorzystano wariant podwójnego wiązania tzw. kanapkowy (ang. sandwich ELISA). Płytkę polistyrenową 96-dołkową z unieruchomionymi przeciwciałami specyficznymi dla badanego białka inkubuje się z antygenem, a następnie z roztworem swoistej immunoglobuliny. Oba przeciwciała wykazują powinowactwo do innych fragmentów badanego białka i dzięki temu tworzą razem z antygenem przypominające kanapkę warstwy. Całość inkubuje się roztworem przeciwciała drugorzędowego, wyznakowanego odpowiednim enzymem. Po dodaniu odpowiedniego substratu uzyskuje się reakcję barwną. Zmiana barwy roztworu mierzona jest spektrofotometrycznie, a uzyskany wynik porównuje się z próbami kontrolnymi tworzącymi tzw. krzywą kalibracyjną, która stanowi wykres zależności intensywności barwy od stężenia przeciwciał w próbce.

Odczytu gęstości optycznej dokonano przy użyciu czytnika spektrofotometrycznego (Biochrom Asys UVM 340, Cambridge, UK), dla długości fali 450 nm +/-10 nm niezwłocznie po zastopowaniu reakcji barwnej. Wszystkie oznaczenia wykonano w dwóch powtórzeniach. Do oceny statystycznej wykorzystano średnią z obydwu pomiarów. Stężenia w próbkach badanych wyliczano stosując 4-parametrowy algorytm (4 parameter logistic).

### 3.5. Sposób przeprowadzenia kuracji elektrowstrząsowej

Każdy pacjent, przed rozpoczęciem leczenia EW, był poddany konsultacji anestezyjologicznej i kardiologicznej, których celem była kwalifikacja do leczenia zabiegowego. U badanych, u których istniały przeciwwskazania do stosowania ketaminy wszystkie zabiegi wykonywano w znieczuleniu tiopentalem. Utworzono trzy grupy pacjentów, w których kryterium podziału był rodzaj zastosowanego znieczulenia ogólnego. Do znieczulenia ogólnego stosowano, w zależności od rekrutacji do grupy, tiopental w dawce 2-5 mg/kg masy ciała lub ketaminę 1,0-1,5 mg/kg masy ciała. Przed zabiegami u wszystkich pacjentów odstawiano leki o działaniu przeciwdrgawkowym oraz węglan litu. U większości pacjentów utrzymywano dotychczas stosowane leki przeciwdepresyjne, podejmując przeważnie decyzję o zmniejszeniu dawki na czas trwania kuracji.

U osób badanych (N=54) wykonano od 6 do 16 zabiegów, których liczba była indywidualnie dobierana przez lekarza prowadzącego. Średnia liczba wynosiła 11, mediana 11, a rozstęp międzykwartylowy 6-15 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. Na liczbę zabiegów wpływały również obserwowane objawy niepożądane – zaburzenia świadomości, objawy niewydolności krążenia po zabiegu, jak i wycofanie zgody przez pacjenta na leczenie w trakcie trwania kuracji. Sesje EW przeprowadzano w harmonogramie trzy razy w tygodniu (poniedziałek – środa – piątek). Parametry prądu dobierano indywidualnie zgodnie z oceną przeprowadzającego zabieg psychiatry. Do zabiegów używano aparatu THYMATRON SYSTEM IV. Stosowano dwustronne ułożenie elektrod w okolicach czołowo-skroniowych. Podawane wartości energii prądu mieściły się w granicach od 101,8 mC do 506,0 mC przy stałej wartości natężenia prądu 900 mA. 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 elektrody EEG, które były założone obustronnie na okolice czołowe oraz okolice wyrostków sutkowatych.

## 4. ANALIZA STATYSTYCZNA

Zmienne kategoryjne (jakościowe nominalne i porządkowe) opisano za pomocą liczebności (n) i częstości (%). Zmienne mierzalne (dyskretne i ciągłe) opisano za pomocą podstawowych parametrów: średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe (odch. std.), mediana oraz wartość minimalna i maksymalna (min. i maks.). Ze względu na brak normalności rozkładu zmiennych mierzalnych do analiz statystycznych użyto testów nieparametrycznych:

- test kolejności par Wilcoxon – do sprawdzenia istotności różnicy w poziomie badanych parametrów w czasie przed i po terapii elektrowstrząsów (próby zależne),
- test U Manna-Whitneya – do sprawdzenia istotności różnicy w poziomie badanych parametrów w dwóch grupach (próby niezależne),
- test Kruskala-Wallisa – do sprawdzenia istotności różnicy w poziomie badanych parametrów w trzech grupach (próby niezależne),
- test istotności współczynnika korelacji rang Spearmana – do zbadania korelacji między zmiennymi mierzalnymi.

Za istotną statystycznie przyjęto wartość  $p < 0,05$ . Obliczenia statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu statystycznego STATISTICA (wersja: 10 PL; Statsoft Polska, Kraków, Poland)

## 5. WYNIKI BADAŃ

### Statystyki opisowe badanych parametrów

Tabela 2. Charakterystyka ogólna badanych pacjentów

Czynniki		n	%
Płeć	kobieta	39	72,2
	mężczyzna	15	27,8
Wiek [lata]	Śr±Odch. std.	54,3±12,8	
	Me (min.-maks.)	53,5 (21-82)	
Pobierane leki	neuroleptyki atypowe	10	18,5
	leki przeciwdepresyjne	5	9,3
	neuroleptyki atypowe + leki przeciwdepresyjne	38	70,4
	brak	1	1,9
Tiopental	tak	52	96,3
Ketamina	tak	33	61,1
Rozpoznanie	F31	29	53,7
	F33	25	46,3
Liczba wstrząsów	Śr±Odch. std.	11,0±1,7	
	Me (min.-maks.)	11 (6-15)	
Długość epizodu depresyjnego [tydz.]	Śr±Odch. std.	35,1±65,7	
	Me (min.-maks.)	18 (1-456)	
Czas trwania choroby [miesiąc]	Śr±Odch. std.	173,9±140,4	
	Me (min.-maks.)	144 (6,3-624)	
Poprawa	osiągnięto	38	70,4
	nie osiągnięto	16	29,6
Remisja	osiągnięto	17	31,5
	nie osiągnięto	37	68,5

Tabela 3. Statystyki opisowe ilości punktów w skali Hamiltona, poziomu BDNF, homocysteiny i glutationu

Parametr	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.
H 0	54	32,1	6,2	32,5	19,0	46,0
H K	54	12,1	7,6	11,5	0,0	37,0
BDNF 0	52	12064,3	3535,3	12139,8	3975,7	22663,5
BDNF K	52	12438,6	3594,6	12184,5	3358,8	23485,4
Hcy 0	54	16,3	10,2	13,5	4,3	51,7
Hcy K	54	15,4	11,7	11,7	4,6	63,9
GSH 0	54	427,9	129,0	383,5	259,0	706,0
GSH K	54	439,4	141,7	379,5	255,0	694,0

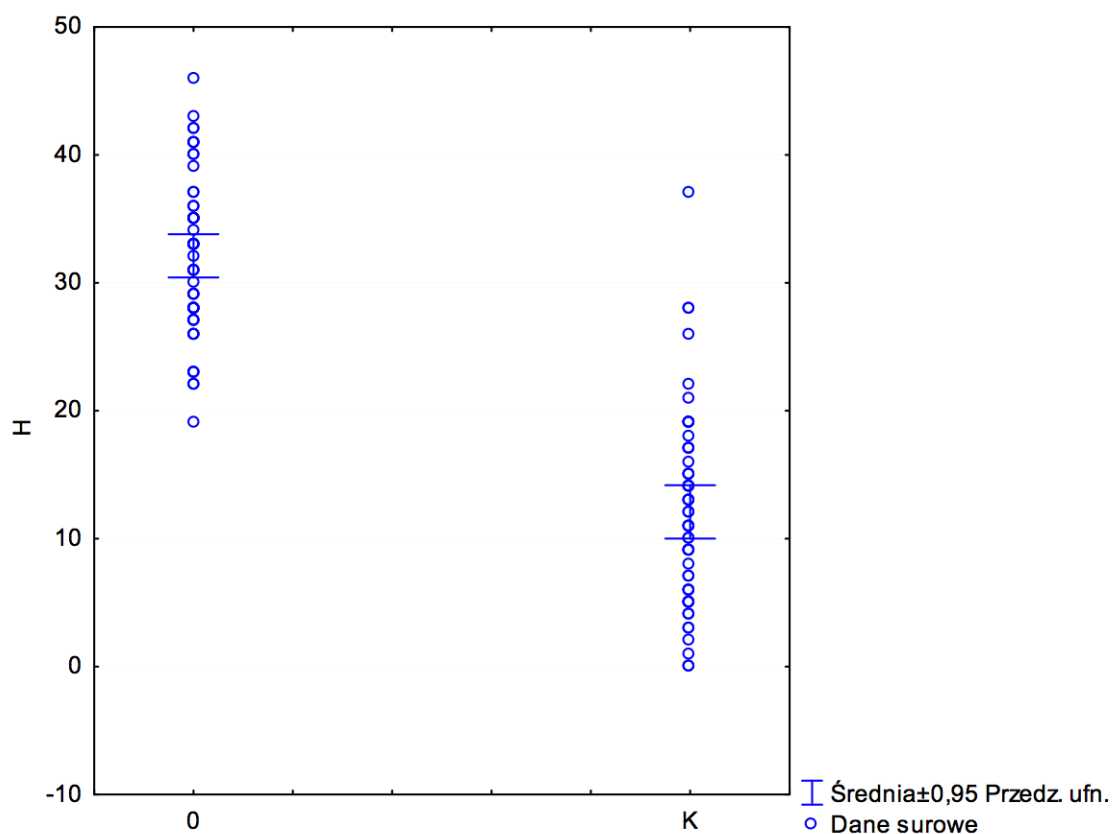
Tabela 4. Statystyki opisowe poziomu adiponektyny i rezystyny.

Parametr	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.
adiponektyna 0	22	10547,6	7966,5	7429,2	3462,7	29400,4
adiponektyna K	22	10033,9	6611,3	7299,0	3462,7	30714,8
rezystyna 0	22	13,6	3,4	12,9	8,2	21,3
rezystyna K	22	12,5	4,4	12,9	3,8	24,0

## Liczba punktów w skali Hamiltona oraz stężenia BDNF, adiponektyny, rezystyny, Hcy i GSH przed i po terapii elektrowstrząsami

Test kolejności par Wilcozona wykazał istotną statystycznie różnicę w poziomie liczby punktów w skali Hamiltona ( $p < 0,0001$ ). Po terapii EW nastąpiło u badanych obniżenie liczby punktów w skali Hamiltona w porównaniu do okresu przed terapią.

Dla stężenia BDNF, Hcy oraz GSH nie stwierdzono istotnej zmiany po terapii EW.



Rycina 1. Wykres rozrzutu liczby punktów w skali Hamiltona (H) przed (0) i po (K) terapii elektrowstrząsami.

Tabela 5. Statystyki opisowe liczby punktów w skali Hamiltona (H), poziomu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomu homocysteiny (Hcy) oraz poziomu glutationu (GSH) przed (0) i po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu kolejności par Wilcoxon.

Parametr	Terapia EW	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks	Test kolejności par Wilcoxon	
								Z	p
H	0	54	32,1	6,2	32,5	19,0	46,0	7,21	0,0000*
	K	54	12,1	7,6	11,5	0,0	37,0		
BDNF	0	52	12041,1	3324,2	12139,8	3975,7	22663,5	0,07	0,9419
	K	52	12438,6	3594,6	12184,5	3358,8	23485,4		
Hcy	0	54	16,3	10,2	13,5	4,3	51,7	1,80	0,0726
	K	54	15,4	11,7	11,7	4,6	63,9		
GSH	0	54	427,9	129,0	383,5	259,0	706,0	0,67	0,5018
	K	54	439,4	141,7	379,5	255,0	694,0		

Test kolejności par Wilcoxon nie wykazał istotnej zmiany w poziomie adiponektyny i rezystyny po terapii EW w porównaniu do okresu przed terapią.

*Tabela 6. Statystyki opisowe poziomu adiponektyny i rezystyny przed (0) i po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu kolejności par Wilcoxon.*

Parametr	Terapia EW	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test kolejności par Wilcoxon	
								Z	p
adiponektyna	0	22	10547,6	7966,5	7429,2	3462,7	29400,4	0,08	0,9353
	K	22	10033,9	6611,3	7299,0	3462,7	30714,8		
rezystyna	0	22	13,6	3,4	12,9	8,2	21,3	1,61	0,1080
	K	22	12,5	4,4	12,9	3,8	24,0		

### **Redukcja objawów a liczba punktów w skali Hamiltona, BDNF, Hcy i GSH po terapii elektrowstrząsami**

Po terapii EW test U Manna-Whitneya wykazał istotną statystycznie różnicę między pacjentami z osiągniętą a pacjentami z nieosiągniętą redukcją objawów o minimum 50% w poziomie liczby punktów w skali Hamiltona (H) ( $p < 0,0001$ ). Wyższa liczba punktów w skali Hamiltona występowała u pacjentów z nieosiągniętą redukcją nasilenia depresji w skali Hamiltona o minimum 50%.

Dla BDNF, Hcy oraz GSH nie stwierdzono istotnych różnic u pacjentów o różnym rozpoznaniu.

Tabela 7. Statystyki opisowe liczby punktów w skali Hamiltona (H), poziomu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomu homocysteiny (Hcy) oraz poziomu glutationu (GSH) u pacjentów z osiągniętą i nieosiągniętą redukcją objawów o minimum 50% po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya

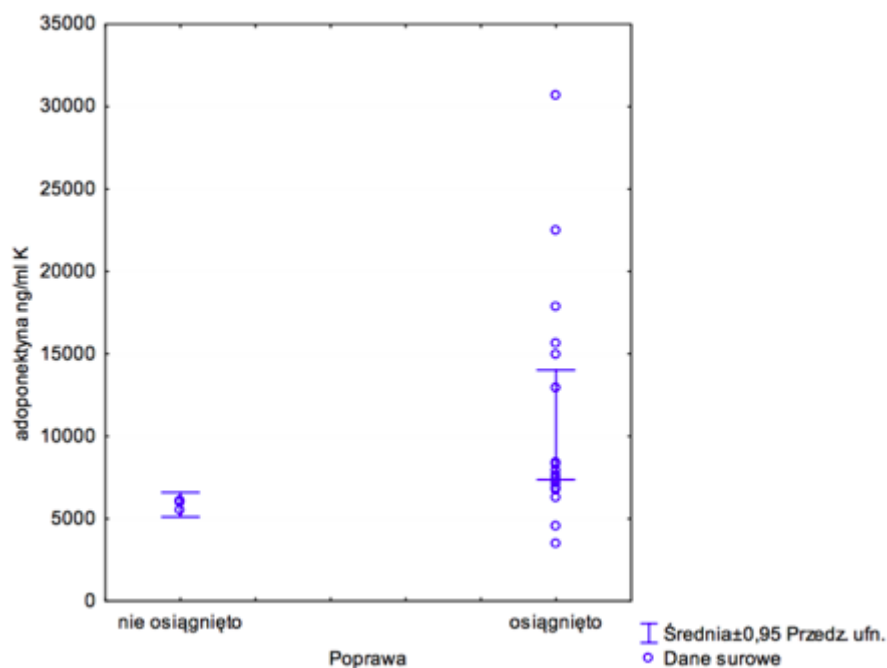
Parametr	Poprawa	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
H K	osiągnięto	38	8,5	4,8	9,0	0,0	18,0	22,0	0,0001 *
	nie osiągnięto	16	20,6	6,4	19,0	13,0	37,0		
BDNF K	osiągnięto	37	12267,2	4034,1	12157,2	3358,8	23485,4	236,0	0,4076
	nie osiągnięto	15	12861,3	2225,7	12849,8	9797,4	17958,9		
Hcy K	osiągnięto	38	15,7	13,0	10,2	5,0	63,9	275,5	0,5958
	nie osiągnięto	16	14,9	8,1	13,8	4,6	31,3		
GSH K	osiągnięto	38	437,1	139,0	396,0	255,0	694,0	295,5	0,8795
	nie osiągnięto	16	444,9	152,5	363,0	286,0	693,0		

### Redukcja objawów a poziom adiponektyny i rezystyny po terapii elektrowstrząsami

Po terapii EW test U Manna-Whitneya wykazał istotną statystycznie różnicę między pacjentami z osiągniętą a pacjentami z nieosiągniętą poprawą w skali Hamiltona w poziomie adiponektyny ( $p=0,0353$ ). Wyższy poziom adiponektyny występował u pacjentów z osiągniętą poprawą w porównaniu z pacjentami bez poprawy.

Tabela 8. Statystyki opisowe poziomu adiponektyny i rezystyny u pacjentów z osiągniętą i nieosiągniętą redukcją nasilenia depresji w skali Hamiltona o minimum 50% po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.

Parametr	Poprawa	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
adiponektyna K	osiągnięto	19	10695,2	6899,2	7666,3	3462,7	30714,8	6,0	0,0353*
	nie osiągnięto	3	5845,6	300,9	5992,3	5499,4	6045,0		
rezystyna K	osiągnięto	19	13,0	4,1	13,0	5,8	24,0	13,0	0,1513
	nie osiągnięto	3	8,8	5,2	8,4	3,8	14,1		



Rycina 2. Wykres rozrzutu poziomu adiponektyny u pacjentów z osiągniętą i nieosiągniętą redukcją nasilenia depresji w skali Hamiltona o minimum 50% po (K) terapii elektrowstrząsami.

Po terapii EW test U Manna-Whitneya wykazał istotną statystycznie różnicę między pacjentami z osiągniętą a pacjentami z nieosiągniętą remisją w skali Hamiltona w poziomie rezystyny ( $p=0,0441$ ). Istotnie wyższy poziom rezystyny występował u pacjentów z osiągniętą remisją w porównaniu do pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji.

*Tabela 9. Statystyki opisowe poziomu adiponektyny i rezystyny u pacjentów z osiągniętym i nieosiągniętym spadkiem nasilenia depresji poniżej 8 punktów w skali Hamiltona po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.*

Parametr	Remisja	n	Średni a	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
adiponektyna K	osiągnięto	8	9904,9	5452,4	7542,3	6813,8	22447,1	44,0	0,4325
	nie osiągnięto	14	10107,6	7388,0	6953,3	3462,7	30714,8		
rezystyna K	osiągnięto	8	15,2	4,5	14,2	10,3	24,0	26,0	0,0441*
	nie osiągnięto	14	10,9	3,6	10,4	3,8	15,2		

## Ketamina a liczba punktów w skali Hamiltona, BDNF, Hcy i GSH przed i po terapii elektrowstrząsami

Przed terapią EW test U Manna-Whitneya nie wykazał istotnych statystycznie różnic między pacjentami bez zastosowanego znieczulenia ketaminą a pacjentami z zastosowanym znieczuleniem ketaminą w poziomie H, BDNF, Hcy oraz GSH.

*Tabela 10. Statystyki opisowe liczby punktów w skali Hamiltona (H), poziomu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomu homocysteiny (Hcy) oraz poziomu glutationu (GSH) u pacjentów bez i ze znieczuleniem ketaminą przed (0) terapią elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.*

Parametr	Ketamina	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
H 0	tak	33	32,8	6,4	33,0	22,0	46,0	289,0	0,3103
	nie	21	31,0	5,7	30,0	19,0	41,0		
BDNF 0	tak	33	12476,3	3939,9	12753,4	3975,7	22663,5	277,5	0,2242
	nie	21	11416,9	2750,1	11457,3	4077,0	16064,3		
Hcy 0	tak	33	17,4	11,3	14,1	7,0	51,7	294,0	0,3562
	nie	21	14,6	8,1	12,1	4,3	32,7		
GSH 0	tak	33	431,2	127,9	380,0	271,0	706,0	338,5	0,8941
	nie	21	422,7	133,7	387,0	259,0	694,0		

Po terapii EW test U Manna-Whitneya nie wykazał istotnych statystycznie różnic między pacjentami bez zastosowanego znieczulenia ketaminą a pacjentami z zastosowanym znieczuleniem ketaminą w poziomie H, BDNF, Hcy oraz GSH.

*Tabela 11. Statystyki opisowe liczby punktów w skali Hamiltona (H), poziomu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomu homocysteiny (Hcy) oraz poziomu glutationu (GSH) u pacjentów bez i ze znieczuleniem ketaminą po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.*

Parametr	Ketamina	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
H K	tak	33	11,5	7,5	10,0	0,0	28,0	300,5	0,4189
	nie	21	13,1	7,9	13,0	1,0	37,0		
BDNF K	tak	31	12817,3	3879,4	12211,7	6716,4	23485,4	313,0	0,8229
	nie	21	11879,5	3134,3	11633,9	3358,8	17153,7		
Hcy K	tak	33	16,0	12,6	11,0	5,7	63,9	310,5	0,5287
	nie	21	14,6	10,2	13,4	4,6	43,9		
GSH K	tak	33	448,1	140,3	412,0	255,0	694,0	300,0	0,4144
	nie	21	425,7	146,3	358,0	277,0	687,0		

## Ketamina a poziom adiponektyny i rezystyny przed i po terapii elektrowstrząsami

Przed terapią EW test U Manna-Whitneya nie wykazał istotnych statystycznie różnic między pacjentami bez zastosowanego znieczulenia ketaminą a pacjentami z zastosowanym znieczuleniem ketaminą w poziomie adiponektyny i rezystyny.

Tabela 12. Statystyki opisowe poziomu adiponektyny i rezystyny u pacjentów bez i ze znieczuleniem ketaminą przed (0) terapią elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.

Parametr	Ketamina	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
adiponektyna 0	tak	19	11158,2	8403,5	6981,2	3462,7	29400,4	22,0	0,5659
	nie	3	6680,5	2200,0	7877,1	4141,6	8022,8		
rezystyna 0	tak	19	13,7	3,5	13,6	8,2	21,3	24,0	0,7019
	nie	3	12,6	3,9	11,8	9,1	16,8		

Po terapii EW test U Manna-Whitneya nie wykazał istotnych statystycznie różnic między pacjentami bez zastosowanego znieczulenia ketaminą a pacjentami z zastosowanym znieczuleniem ketaminą w poziomie adiponektyny i rezystyny.

Tabela 13. Statystyki opisowe poziomu adiponektyny i rezystyny u pacjentów bez i ze znieczuleniem ketaminą po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.

Parametr	Ketamina	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
adiponektyna K	tak	19	10502,6	6981,8	7179,6	3462,7	30714,8	27,0	0,9238
	nie	3	7064,9	2218,2	8292,5	4504,3	8397,9		
rezystyna K	tak	19	12,6	4,4	12,7	3,8	24,0	26,0	0,8483
	nie	3	11,2	4,7	13,0	5,8	14,7		

## CZYNNIKI A LICZBA PUNKTÓW W SKALI HAMILTONA, BDNF, HCY I GSH

### **Płeć a liczba punktów w skali Hamiltona, BDNF, Hcy i GSH przed i po terapii elektrowstrząsami**

Przed terapią EW test U Manna-Whitneya nie wykazał istotnych statystycznie różnic między kobietami a mężczyznami w poziomie H, BDNF, Hcy oraz GSH.

*Tabela 14. Statystyki opisowe liczby punktów w skali Hamiltona (H), poziomu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomu homocysteiny (Hcy) oraz poziomu glutationu (GSH) u kobiet i mężczyzn przed (0) terapią elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.*

Parametr	Płeć	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
H 0	Kobieta	39	32,3	7,0	33,0	19,0	46,0	283,0	0,8616
	Mężczyzna	15	31,7	3,6	31,0	27,0	40,0		
BDNF 0	Kobieta	39	12250,7	3957,4	12771,7	3975,7	22663,5	245,0	0,3640
	Mężczyzna	15	11579,9	2111,3	11785,2	7672,3	15662,4		
Hcy 0	Kobieta	39	15,6	9,0	13,8	4,3	47,5	277,0	0,7721
	Mężczyzna	15	18,3	12,9	13,2	7,3	51,7		
GSH 0	Kobieta	39	438,8	128,5	387,0	271,0	706,0	234,0	0,2626
	Mężczyzna	15	399,7	130,3	358,0	259,0	685,0		

Po terapii EW test U Manna-Whitneya nie wykazał istotnych statystycznie różnic między kobietami a mężczyznami w poziomie H, BDNF, Hcy oraz GSH.

*Tabela 15. Statystyki opisowe liczby punktów w skali Hamiltona (H), poziomu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomu homocysteiny (Hcy) oraz poziomu glutationu (GSH) u kobiet i mężczyzn po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.*

Parametr	Płeć	n	Średnia	Odch. std.	Median a	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
H K	Kobieta	39	11,6	8,1	10,0	0,0	37,0	233,5	0,258
	Mężczyzna	15	13,4	6,5	14,0	2,0	28,0		0
BDNF K	Kobieta	37	12757,2	3574,0	12860,0	6266,4	23485,4	219,0	0,241
	Mężczyzna	15	11652,6	3646,1	11215,9	3358,8	18115,4		4
Hcy K	Kobieta	39	13,4	8,7	10,0	4,6	43,9	202,0	0,082
	Mężczyzna	15	20,7	16,3	16,1	5,7	63,9		2
GSH K	Kobieta	39	451,6	147,0	371,0	255,0	694,0	239,0	0,306
	Mężczyzna	15	407,6	126,3	388,0	277,0	693,0		0

## Płeć a poziom adiponektyny i rezystyny przed i po terapii elektrowstrząsami

Przed terapią EW test U Manna-Whitneya nie wykazał istotnych statystycznie różnic między kobietami a mężczyznami w poziomie adiponektyny i rezystyny.

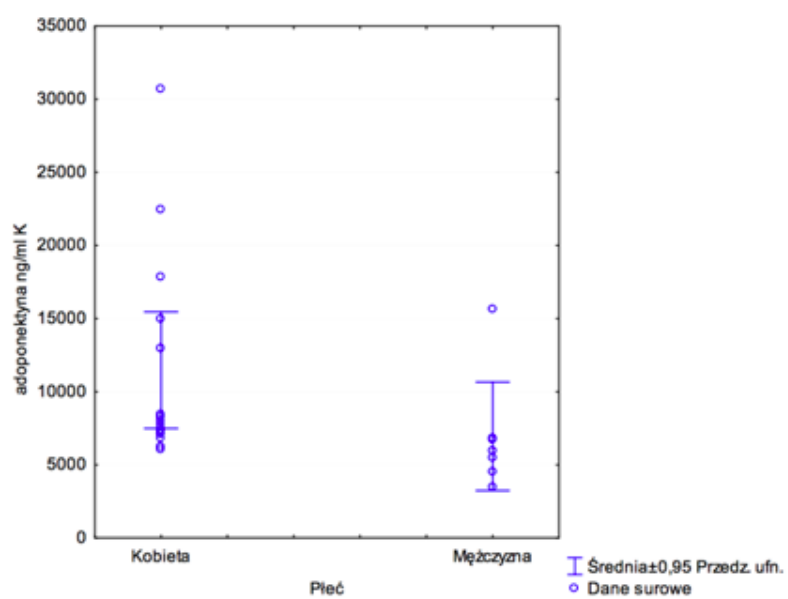
Tabela 16. Statystyki opisowe poziomu adiponektyny i rezystyny u kobiet i mężczyzn przed (0) terapią elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya

Parametr	Płeć	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
adiponektyna 0	Kobieta	15	11591,7	7847,0	8022,8	4234,6	29400,4	28,0	0,0907
	Mężczyzna	7	8310,2	8359,8	4395,8	3462,7	26272,5		
rezystyna 0	Kobieta	15	13,3	3,1	13,6	8,2	18,7	48,0	0,7780
	Mężczyzna	7	14,1	4,3	12,1	9,9	21,3		

Po terapii EW test U Manna-Whitneya wykazał istotną statystycznie różnicę między kobietami a mężczyznami tylko w poziomie adiponektyny ( $p=0,0112$ ). Poziom adiponektyny u kobiet uległ zwiększeniu po terapii elektrowstrząsowej.

Tabela 17. Statystyki opisowe poziomu adiponektyny i rezystyny u kobiet i mężczyzn po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.

Parametr	Płeć	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
adiponektyna K	Kobieta	15	11473,7	7188,3	7954,6	6045,0	30714,8	16,0	0,0112*
	Mężczyzna	7	6948,4	4015,4	5992,3	3462,7	15639,5		
rezystyna K	Kobieta	15	12,8	5,1	12,7	3,8	24,0	42,0	0,4809
	Mężczyzna	7	11,7	2,6	13,0	8,4	14,3		



Rycina 3. Wykres rozrzutu poziomego adiponektyny u kobiet i mężczyzn po (K) terapii elektrowstrząsami.

## Wiek a liczba punktów w skali Hamiltona, BDNF, Hcy i GSH przed i po terapii elektrowstrząsami

Przed terapią EW nie wykazano istotnych korelacji między wiekiem pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH).

*Tabela 18. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między wiekiem pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH) przed (0) terapią elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Wiek [lata] & H 0	52	-0,224	-1,62	0,1111
Wiek [lata] & BDNF 0	52	0,079	0,56	0,5798
Wiek [lata] & Hcy 0	52	0,132	0,94	0,3511
Wiek [lata] & GSH 0	52	0,051	0,36	0,7179

Po terapii EW nie wykazano istotnych korelacji między wiekiem pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH).

*Tabela 19. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między wiekiem pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH) po (K) terapii elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Wiek [lata] & H K	52	-0,090	-0,64	0,5253
Wiek [lata] & BDNF K	50	0,143	1,00	0,3211
Wiek [lata] & Hcy K	52	0,161	1,15	0,2544
Wiek [lata] & GSH K	52	-0,012	-0,09	0,9309

## Wiek a poziom adiponektyny i rezystyny przed i po terapii elektrowstrząsami

Przed terapią EW nie wykazano istotnych korelacji między wiekiem pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny.

Tabela 20. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między wiekiem pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny przed (0) terapią elektrowstrząsami.

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Wiek [lata] & adiponektyna 0	21	0,360	1,68	0,1094
Wiek [lata] & rezystyna 0	21	-0,160	-0,71	0,4888

Po terapii EW nie wykazano istotnych korelacji między wiekiem pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny.

Tabela 21. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między wiekiem pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny po (K) terapii elektrowstrząsami.

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Wiek [lata] & adiponektyna K	21	0,374	1,76	0,0950
Wiek [lata] & rezystyna K	21	-0,322	-1,48	0,1550

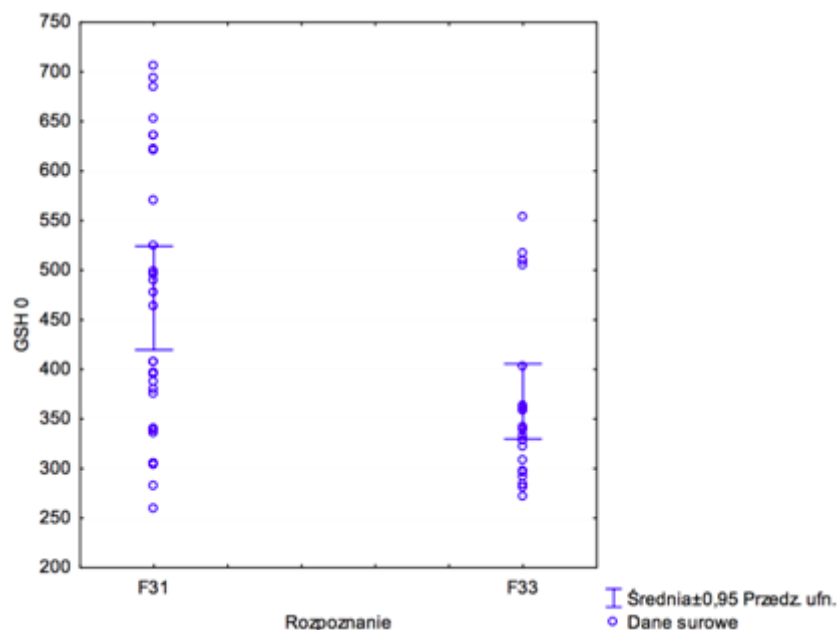
## Rozpoznanie a liczba punktów w skali Hamiltona, BDNF, Hcy i GSH przed i po terapii elektrowstrząsami

Przed terapią EW test U Manna-Whitneya wykazał istotną statystycznie różnicę między pacjentami z rozpoznaniem ChAD a pacjentami z rozpoznaniem ChAJ w poziomie glutationu (GSH) ( $p=0,0043$ ). Wyższy poziom GSH występował u pacjentów z rozpoznaniem ChAD.

Dla H, BDNF oraz Hcy nie stwierdzono istotnych różnic u pacjentów z różnym rozpoznaniem.

Tabela 22. Statystyki opisowe liczby punktów w skali Hamiltona (H), poziomu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomu homocysteiny (Hcy) oraz poziomu glutationu (GSH) u pacjentów z rozpoznaniem F31 i F33 przed (0) terapią elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.

Parametr	Rozpoznanie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
H 0	F31	29	32,5	5,9	33,0	22,0	46,0	309,5	0,6641
	F33	25	31,8	6,8	30,0	19,0	42,0		
BDNF 0	F31	29	11401,8	3238,4	11726,4	3975,7	16445,1	238,5	0,0817
	F33	25	13343,9	3368,4	12924,8	7672,3	22663,5		
Hcy 0	F31	29	15,7	9,0	13,2	4,3	47,5	323,0	0,8538
	F33	25	16,6	11,7	13,2	4,8	51,7		
GSH 0	F31	29	471,9	137,6	463,0	259,0	706,0	178,0	0,0043*
	F33	25	367,7	87,6	338,0	271,0	554,0		



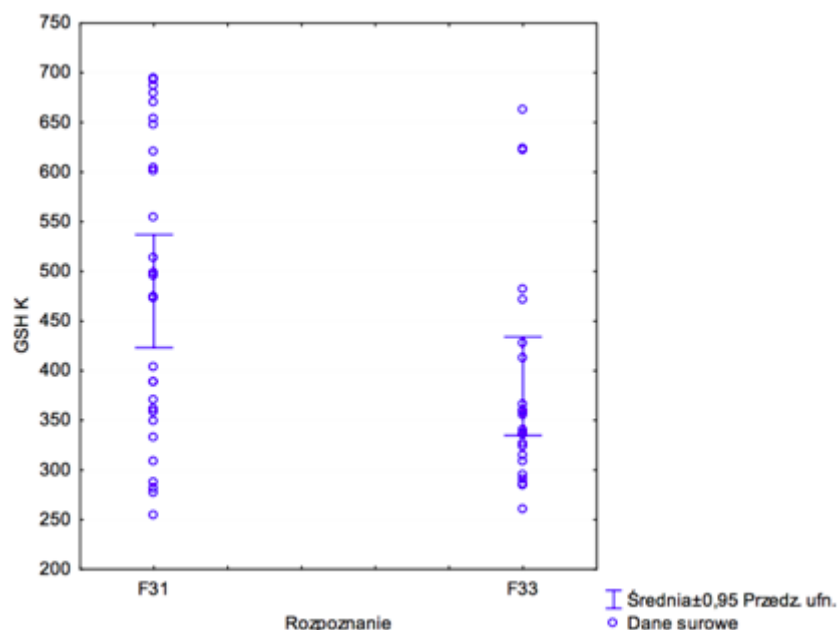
Rycina 4. Wykres rozrzutu poziomu glutationu (GSH) u pacjentów z rozpoznaniem F31 i F33 przed (0) terapią elektrowstrząsami.

Po terapii EW test U Manna-Whitneya wykazał istotną statystycznie różnicę między pacjentami z rozpoznaniem F31 a pacjentami z rozpoznaniem F33 tylko w poziomie glutationu (GSH) ( $p=0,0198$ ). Wyższy poziom GSH występował u pacjentów z rozpoznaniem F31.

Dla H, BDNF oraz Hcy nie stwierdzono istotnych różnic u pacjentów o różnym rozpoznaniu.

*Tabela 23. Statystyki opisowe liczby punktów w skali Hamiltona (H), poziomu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomu homocysteiny (Hcy) oraz poziomu glutationu (GSH) u pacjentów z rozpoznaniem F31 i F33 po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.*

Parametr	Rozpoznanie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
H K	F31	29	11,3	6,8	11,0	0,0	28,0	280,5	0,3328
	F33	23	13,7	8,5	13,0	0,0	37,0		
BDNF K	F31	28	12198,7	4369,1	12184,5	3358,8	23485,4	285,0	0,6601
	F33	22	12738,6	2566,9	12314,3	9007,8	18115,4		
Hcy K	F31	29	13,7	8,6	10,5	5,0	43,1	314,0	0,7263
	F33	23	16,4	13,9	13,4	4,6	63,9		
GSH K	F31	29	480,1	149,6	474,0	255,0	694,0	206,5	0,0198*
	F33	23	384,5	114,7	340,0	261,0	663,0		



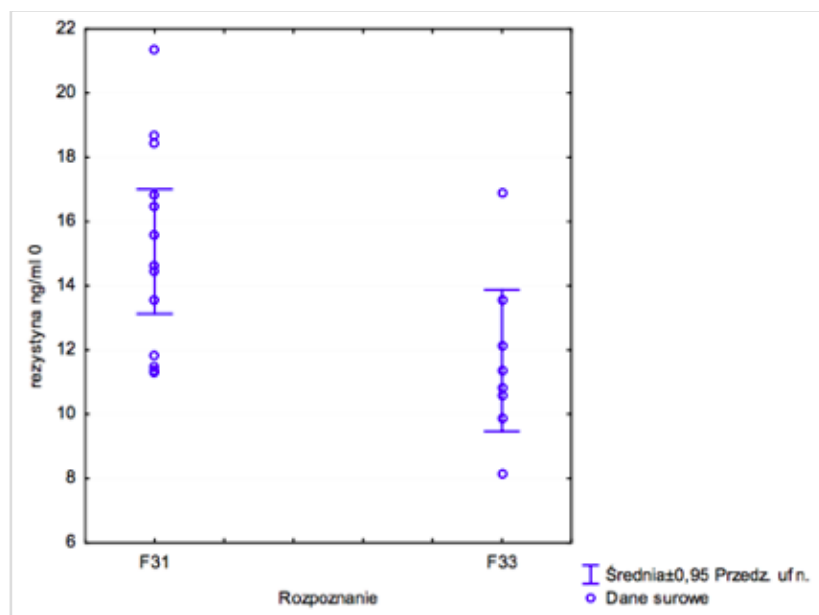
Rycina 5. Wykres rozrzutu poziomu glutationu (GSH) u pacjentów z rozpoznaniem F31 i F33 po (K) terapii elektrowstrząsami.

### Rozpoznanie a poziom adiponektyny i rezystyny przed i po terapii elektrowstrząsami

Przed terapią EW test U Manna-Whitneya wykazał istotną statystycznie różnicę między pacjentami z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej a pacjentami z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej w poziomie rezystyny ( $p=0,0225$ ). Wyższy poziom rezystyny występował u pacjentów z rozpoznaniem ChAD.

Tabela 24. Statystyki opisowe poziomu adiponektyny i rezystyny u pacjentów z rozpoznaniem F31 i F33 przed (0) terapią elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.

Parametr	Rozpoznanie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
adiponektyna 0	F31	13	9572,3	6620,6	6981,2	3462,7	23392,6	48,0	0,7999
	F33	8	12448,1	10413,9	7480,3	4051,7	29400,4		
rezystyna 0	F31	13	15,1	3,2	14,6	11,3	21,3	20,0	0,0225*
	F33	8	11,7	2,6	11,1	8,2	16,9		

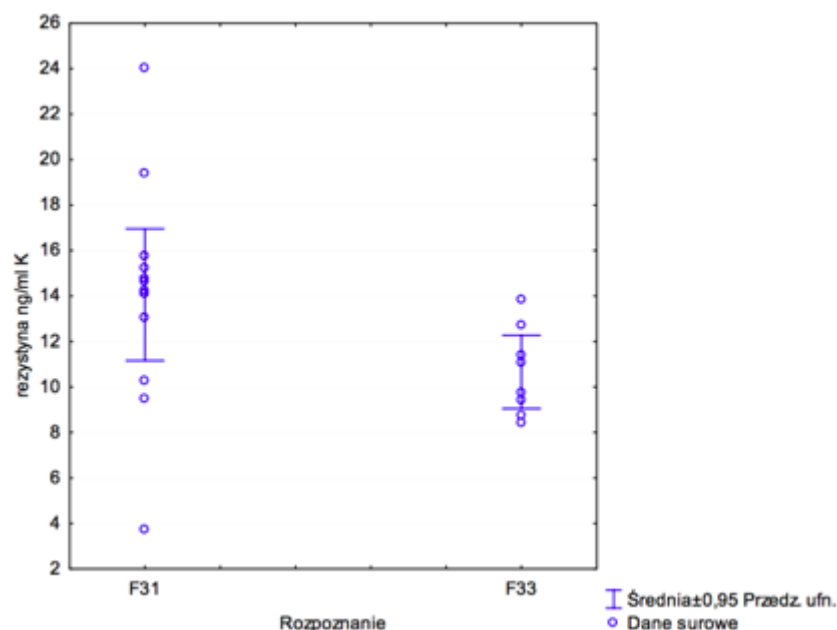


Rycina 6. Wykres rozrzutu poziomego rezystyny u pacjentów z rozpoznaniem F31 i F33 przed (0) terapią elektrowstrząsami.

Po terapii EW test U Manna-Whitneya wykazał istotną statystycznie różnicę między pacjentami z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych a pacjentami z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających w poziomie rezystyny ( $p=0,0153$ ). Wyższy poziom rezystyny występował u pacjentów z rozpoznaniem ChAD.

Tabela 25. Statystyki opisowe poziomu adiponektyny i rezystyny u pacjentów z rozpoznaniem F31 i F33 po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu U Manna-Whitneya.

Parametr	Rozpoznanie	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test U Manna-Whitneya	
								U	p
adiponektyna K	F31	13	9243,2	5315,2	7179,6	4504,3	22447,1	49,0	0,8563
	F33	8	11536,3	8861,2	7402,8	3462,7	30714,8		
rezystyna K	F31	13	14,1	4,8	14,3	3,8	24,0	18,0	0,0153*
	F33	8	10,7	1,9	10,4	8,4	13,8		



Rycina 7. Wykres rozrzutu poziomym rezystyny u pacjentów z rozpoznaniem F31 i F33 po (K) terapii elektrowstrząsami.

### Długość epizodu depresyjnego a liczba punktów w skali Hamiltona, BDNF, Hcy i GSH przed i po terapii elektrowstrząsami

Przed terapią EW nie wykazano istotnych korelacji między długością aktualnego epizodu depresyjnego u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH).

Tabela 26. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między długością aktualnego epizodu depresyjnego u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH) przed (0) terapią elektrowstrząsami.

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Długość epizodu [tydz.] & H 0	51	0,048	0,33	0,7406
Długość epizodu [tydz.] & BDNF 0	51	0,218	1,56	0,1242
Długość epizodu [tydz.] & Hcy 0	51	0,107	0,75	0,4569
Długość epizodu [tydz.] & GSH 0	51	-0,075	-0,53	0,5995

Po terapii EW nie wykazano istotnych korelacji między długością aktualnego epizodu depresyjnego u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika

neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH).

*Tabela 27. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między długością aktualnego epizodu depresyjnego u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH) po (K) terapii elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Długość epizodu [tydz.] & H K	51	-0,058	-0,41	0,6848
Długość epizodu [tydz.] & BDNF K	49	0,091	0,63	0,5327
Długość epizodu [tydz.] & Hcy K	51	0,020	0,14	0,8865
Długość epizodu [tydz.] & GSH K	51	-0,035	-0,24	0,8089

### **Długość epizodu depresyjnego a poziom adiponektyny i rezystyny przed i po terapii elektrowstrząsami**

Przed terapią EW nie wykazano istotnych korelacji między długością aktualnego epizodu depresyjnego u pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny.

*Tabela 28. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między długością aktualnego epizodu depresyjnego u pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny przed (0) terapią elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Długość epizodu [tydz.] & adiponektyna 0	21	0,142	0,62	0,5400
Długość epizodu [tydz.] & rezystyna 0	21	-0,089	-0,39	0,7010

Po terapii EW nie wykazano istotnych korelacji między długością aktualnego epizodu depresyjnego u pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny.

Tabela 29. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między długością aktualnego epizodu depresyjnego u pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny po (K) terapii elektrowstrząsami.

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Długość epizodu [tydz.] & adiponektyna K	21	0,086	0,38	0,7094
Długość epizodu [tydz.] & rezystyna K	21	-0,136	-0,60	0,5570

### **Czas trwania choroby a liczba punktów w skali Hamiltona, BDNF, Hcy i GSH przed i po terapii elektrowstrząsami**

Przed terapią EW nie wykazano istotnych korelacji między czasem trwania choroby u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH).

Tabela 30. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między czasem trwania choroby u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH) przed (0) terapią elektrowstrząsami.

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Czas trwania choroby [m-c] & H 0	53	-0,142	-1,02	0,3113
Czas trwania choroby [m-c] & BDNF 0	53	-0,059	-0,42	0,6765
Czas trwania choroby [m-c] & Hcy 0	53	-0,042	-0,30	0,7662
Czas trwania choroby [m-c] & GSH 0	53	-0,198	-1,44	0,1554

Po terapii EW nie wykazano istotnych korelacji między czasem trwania choroby u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH).

*Tabela 31. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między czasem trwania choroby u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH) po (K) terapii elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Czas trwania choroby [m-c] & H K	53	-0,053	-0,38	0,7039
Czas trwania choroby [m-c] & BDNF K	51	-0,007	-0,05	0,9590
Czas trwania choroby [m-c] & Hcy K	53	0,063	0,45	0,6564
Czas trwania choroby [m-c] & GSH K	53	-0,209	-1,53	0,1322

### **Czas trwania choroby a poziom adiponektyny i rezystyny przed i po terapii elektrowstrząsami**

Przed terapią EW nie wykazano istotnych korelacji między czasem trwania choroby u pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny.

*Tabela 32. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między czasem trwania choroby u pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny przed (0) terapią elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Czas trwania choroby [m-c] & adiponektyna 0	21	0,111	0,49	0,6307
Czas trwania choroby [m-c] & rezystyna 0	21	-0,065	-0,28	0,7790

Po terapii EW nie wykazano istotnych korelacji między czasem trwania choroby u pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny.

*Tabela 33. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między czasem trwania choroby u pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny po (K) terapii elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Czas trwania choroby [m-c] & adiponektyna K	21	0,089	0,39	0,7004
Czas trwania choroby [m-c] & rezystyna K	21	-0,035	-0,15	0,8819

### **Liczba serii wstrząsów a liczba punktów w skali Hamiltona, BDNF, Hcy i GSH po terapii elektrowstrząsami**

Po terapii EW nie wykazano istotnych korelacji między liczbą serii wstrząsów u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH).

*Tabela 34. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między liczbą serii wstrząsów u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH) po (K) terapii elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Liczba wstrząsów & H K	52	-0,236	-1,72	0,0923
Liczba wstrząsów & BDNF K	50	-0,161	-1,13	0,2626
Liczba wstrząsów & Hcy K	52	-0,143	-1,02	0,3134
Liczba wstrząsów & GSH K	52	0,124	0,89	0,3798

### **Liczba serii wstrząsów a poziom adiponektyny i rezystyny po terapii elektrowstrząsami**

Po terapii EW nie wykazano istotnych korelacji między liczbą serii wstrząsów u pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny.

*Tabela 35. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między liczbą serii wstrząsów u pacjentów a poziomem adiponektyny i rezystyny po (K) terapii elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Liczba wstrząsów & adiponektyna K	21	0,259	1,17	0,2574
Liczba wstrząsów & rezystyna K	21	0,109	0,48	0,6379

## Pobierane leki a liczba punktów w skali Hamiltona, BDNF, Hcy i GSH przed i po terapii elektrowstrząsami

Przed terapią EW test Kruskala-Wallisa nie wykazał istotnych statystycznie różnic między pacjentami pobierającymi różne leki w poziomie H, BDNF, Hcy oraz GSH.

Tabela 36. Statystyki opisowe liczby punktów w skali Hamiltona (H), poziomu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomu homocysteiny (Hcy) oraz poziomu glutationu (GSH) u pacjentów pobierających różne leki przed (0) terapią elektrowstrząsami oraz wyniki testu Kruskala-Wallisa.

Parametr	Pobierane leki	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test Kruskala-Wallisa	
								H	p
H 0	NA	10	31,8	7,1	31,0	22,0	42,0	0,03	0,9867
	LP/D	5	32,2	9,1	35,0	22,0	41,0		
	NA+LP/D	38	32,3	5,7	32,5	19,0	46,0		
BDNF 0	NA	10	10564,8	3094,2	10932,4	3975,7	14615,8	3,72	0,1557
	LP/D	5	13241,3	1944,1	13251,9	10261,6	15083,0		
	NA+LP/D	38	12514,3	3526,8	12411,9	4519,0	22663,5		
Hcy 0	NA	10	14,9	11,8	12,2	7,3	47,5	1,00	0,6058
	LP/D	5	16,5	10,6	13,2	7,6	34,8		
	NA+LP/D	38	16,3	9,8	14,2	4,3	51,7		
GSH 0	NA	10	419,4	124,0	381,5	296,0	635,0	1,94	0,3785
	LP/D	5	490,6	127,9	525,0	358,0	653,0		
	NA+LP/D	38	424,0	132,6	388,5	259,0	706,0		

Po terapii EW test Kruskala-Wallisa nie wykazał istotnych statystycznie różnic między pacjentami pobierającymi różne leki w poziomie H, BDNF, Hcy oraz GSH.

*Tabela 37. Statystyki opisowe liczby punktów w skali Hamiltona (H), poziomu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomu homocysteiny (Hcy) oraz poziomu glutationu (GSH) u pacjentów pobierających różne leki po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu Kruskala-Wallisa.*

Parametr	Pobierane leki	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test Kruskala-Wallisa	
								H	p
H K	NA	10	9,2	9,1	6,5	0,0	28,0	3,64	0,1622
	LP/D	5	10,8	8,1	10,0	3,0	21,0		
	NA+LP/D	38	13,3	7,0	13,0	2,0	37,0		
BDNF K	NA	10	11863,4	3704,3	10653,4	8705,6	21721,0	2,58	0,2740
	LP/D	5	13816,5	2838,9	14001,1	10307,6	18115,4		
	NA+LP/D	36	12380,3	3739,4	12530,8	3358,8	23485,4		
Hcy K	NA	10	13,0	11,2	9,0	5,0	43,1	1,78	0,4100
	LP/D	5	13,9	3,2	15,3	9,1	16,4		
	NA+LP/D	38	15,5	11,8	12,2	4,6	63,9		
GSH K	NA	10	417,8	139,6	363,5	282,0	694,0	2,33	0,3112
	LP/D	5	510,2	104,1	482,0	412,0	687,0		
	NA+LP/D	38	437,8	148,0	365,5	255,0	693,0		

## Pobierane leki a poziom adiponektyny i rezystyny przed i po terapii elektrowstrząsami

Przed terapią EW test Kruskala-Wallisa nie wykazał istotnych statystycznie różnic między pacjentami pobierającymi różne leki w poziomie adiponektyny i rezystyny.

Tabela 37. Statystyki opisowe poziomu adiponektyny i rezystyny u pacjentów pobierających różne leki przed (0) terapią elektrowstrząsami oraz wyniki testu Kruskala-Wallisa.

Parametr	Pobierane leki	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test Kruskala-Wallisa	
								H	p
adiponektyna 0	NA	4	8492,5	3855,0	8501,8	4141,6	12824,7	0,47	0,7898
	LP/D	3	6731,1	3910,1	4603,5	4346,2	11243,7		
	NA+LP/D	15	11858,9	9146,5	7877,1	3462,7	29400,4		
rezystyna 0	NA	4	14,7	2,8	15,5	10,8	16,8	1,05	0,5910
	LP/D	3	13,9	2,8	13,6	11,4	16,9		
	NA+LP/D	15	13,2	3,8	11,8	8,2	21,3		

Po terapii EW test Kruskala-Wallisa nie wykazał istotnych statystycznie różnic między pacjentami pobierającymi różne leki w poziomie adiponektyny i rezystyny.

Tabela 38. Statystyki opisowe poziomu adiponektyny i rezystyny u pacjentów pobierających różne leki po (K) terapii elektrowstrząsami oraz wyniki testu Kruskala-Wallis.

Parametr	Pobierane leki	n	Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	Test Kruskala-Wallis	
								H	p
adiponektyna K	NA	4	8134,4	3516,0	7542,3	4504,3	12948,7	2,41	0,3001
	LP/D	3	5805,3	2035,2	6813,8	3462,7	7139,3		
	NA+LP/D	15	11386,1	7449,9	7954,6	5499,4	30714,8		
rezystyna K	NA	4	14,5	3,5	13,6	11,4	19,4	1,39	0,4998
	LP/D	3	13,6	0,8	13,8	12,7	14,3		
	NA+LP/D	15	11,7	4,9	10,3	3,8	24,0		

### Długość epizodu depresyjnego a liczba punktów w skali Hamiltona, BDNF, Hcy i GSH przed i po terapii elektrowstrząsami

Przed terapią EW nie wykazano istotnych korelacji między długością aktualnego epizodu depresyjnego u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH).

Tabela 39. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między długością aktualnego epizodu depresyjnego u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH) przed (0) terapią elektrowstrząsami.

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Długość epizodu [tydz.] & H 0	51	0,048	0,33	0,7406
Długość epizodu [tydz.] & BDNF 0	51	0,218	1,56	0,1242
Długość epizodu [tydz.] & Hcy 0	51	0,107	0,75	0,4569
Długość epizodu [tydz.] & GSH 0	51	-0,075	-0,53	0,5995

Po terapii EW nie wykazano istotnych korelacji między długością aktualnego epizodu depresyjnego u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH).

*Tabela 40. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między długością aktualnego epizodu depresyjnego u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH) po (K) terapii elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Długość epizodu [tydz.] & H K	51	-0,058	-0,41	0,6848
Długość epizodu [tydz.] & BDNF K	49	0,091	0,63	0,5327
Długość epizodu [tydz.] & Hcy K	51	0,020	0,14	0,8865
Długość epizodu [tydz.] & GSH K	51	-0,035	-0,24	0,8089

### **Czas trwania choroby a liczba punktów w skali Hamiltona, BDNF, Hcy i GSH przed i po terapii elektrowstrząsami**

Przed terapią EW nie wykazano istotnych korelacji między czasem trwania choroby u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH).

*Tabela 41. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między czasem trwania choroby u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH) przed (0) terapią elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Czas trwania choroby [m-c] & H 0	53	-0,142	-1,02	0,3113
Czas trwania choroby [m-c] & BDNF 0	53	-0,059	-0,42	0,6765
Czas trwania choroby [m-c] & Hcy 0	53	-0,042	-0,30	0,7662
Czas trwania choroby [m-c] & GSH 0	53	-0,198	-1,44	0,1554

Po terapii EW nie wykazano istotnych korelacji między czasem trwania choroby u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH).

*Tabela 42. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między czasem trwania choroby u pacjentów a liczbą punktów w skali Hamiltona (H), poziomem czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), poziomem homocysteiny (Hcy) oraz poziomem glutationu (GSH) po (K) terapii elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Czas trwania choroby [m-c] & H K	53	-0,053	-0,38	0,7039
Czas trwania choroby [m-c] & BDNF K	51	-0,007	-0,05	0,9590
Czas trwania choroby [m-c] & Hcy K	53	0,063	0,45	0,6564
Czas trwania choroby [m-c] & GSH K	53	-0,209	-1,53	0,1322

### **Czynniki a obniżenie liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsów**

Istotną różnicę po terapii EW wykazano tylko dla liczby punktów w skali Hamiltona (H). Poniżej sprawdzono czy stopień zmniejszenia liczby punktów w skali Hamiltona był związany z poszczególnymi czynnikami.

Delta H – obniżenie liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsów (różnica między H<sub>0</sub> a H<sub>k</sub>).

Po terapii elektrowstrząsami u pacjentów nastąpiło obniżenie liczby punktów w skali Hamiltona w zakresie od 3 do 42 pkt. Średni spadek u badanych wyniósł 20,0±8,5 pkt.

### **Płeć a obniżenie liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami**

Test U Manna-Whitneya nie wykazał istotnej różnicy pomiędzy kobietami i mężczyznami w zakresie wielkości obniżenia liczby punktów w skali Hamiltona po terapii EW. Płeć pacjentów nie wykazywała istotnego statystycznie związku z wielkością obniżenia liczby punktów w skali Hamiltona po terapii EW.

*Tabela 43. Statystyki opisowe obniżenia liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami (delta H) u kobiet i mężczyzn oraz wynik testu U Manna-Whitneya.*

Płeć	n	Delta H					Test U Manna-Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	U	p
Kobieta	39	20,7	8,4	20,0	3	42	227,5	0,2123
Mężczyzna	15	18,3	9,0	18,0	3	37		

### **Wiek a obniżenie liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami**

Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy wiekiem pacjentów a wielkością obniżenia liczby punktów w skali Hamiltona po terapii EW.

*Tabela 44. Wynik testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między wiekiem pacjentów a obniżeniem liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Wiek [lata] & delta H	52	-0,106	-0,75	0,4543

## Pobieranie leków a obniżenie liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami

Test U Manna-Whitneya nie wykazał istotnej różnicy pomiędzy pacjentami w zależności od rodzaju pobieranych leków w zakresie stopnia obniżenia liczby punktów w skali Hamiltona po terapii EW.

Tabela 45. Statystyki opisowe obniżenia liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami (delta H) u pacjentów pobierających różne leki przed oraz wynik testu Kruskala-Wallisa.

Pobierane leki	n	Delta H					Test Kruskala-Wallisa	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	H	p
NA	10	22,6	10,5	21,5	5	42	1,34	0,5109
LP/D	5	21,4	9,3	20,0	12	37		
NA+LP/D	38	19,0	8,0	18,5	3	40		

## Ketamina a obniżenie liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami

Test U Manna-Whitneya nie wykazał istotnej różnicy pomiędzy pacjentami bez znieczulenia ketaminą a pacjentami znieczulonych ketaminą w zakresie obniżenia liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami.

Tabela 46. Statystyki opisowe obniżenia liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami (delta H) u pacjentów bez i ze znieczuleniem ketaminą oraz wynik testu U Manna-Whitneya.

Ketamina	n	Delta H					Test U Manna-Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	U	p
tak	33	21,4	8,8	21,0	3	42	268,0	0,1658
nie	21	17,9	7,8	17,0	3	35		

## Rozpoznanie a obniżenie liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami

Test U Manna-Whitneya nie wykazał istotnej różnicy pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem choroby afektywnej jednobiegunowej a pacjentami z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej w zakresie obniżenia liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami. Zmniejszenie liczby punktów w skali Hamiltona po terapii EW nie było zależne od rozpoznania.

Tabela 47. Statystyki opisowe obniżenia liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami (delta H) u pacjentów z rozpoznaniem F31 i F33 oraz wynik testu U Manna-Whitneya.

Rozpoznanie	n	Delta H					Test U Manna-Whitneya	
		Średnia	Odch. std.	Mediana	Min.	Maks.	U	p
F31	29	21,2	9,1	20,0	3	40	259,0	0,1722
F33	25	18,0	7,7	17,0	3	42		

### **Liczba serii elektrowstrząsów a obniżenie liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami**

Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy liczbą serii wstrząsów u pacjentów a punktacją w skali Hamiltona po terapii EW.

*Tabela 48. Wyniki testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana między liczbą serii elektrowstrząsów u pacjentów a obniżeniem liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Liczba wstrząsów & delta H	52	0,203	1,47	0,1480

## **Długość epizodu depresyjnego oraz czas trwania choroby a obniżenie liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami**

Nie wykazano istotnych korelacji pomiędzy długością epizodu depresyjnego oraz czasem trwania choroby pacjentów a wielkością obniżenia liczby punktów w skali Hamiltona po terapii EW.

*Tabela 49. Wynik testu istotności współczynnika korelacji rang Spearmana pomiędzy długością epizodu depresyjnego oraz czasem trwania choroby u pacjentów a obniżeniem liczby punktów w skali Hamiltona po terapii elektrowstrząsami.*

Para zmiennych	n	Rs	t(n-2)	p
Długość epizodu [tydz.] & delta H	51	0,091	0,64	0,5233
Czas trwania choroby [m-c] & delta H	53	-0,023	-0,17	0,8686

## 6. OMÓWIENIE

### 6.1. Poziom Neurotroficznego Czynnika Pochodzenia Mózgowego (BDNF) u pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii elektrowstrząsowej

W niniejszym badaniu analizie poddano poziomy Czynnika Neurotroficznego Pochodzenia Mózgowego. W badanej grupie nie zaobserwowano znacznych zmian w poziomach BDNF przed i po terapii elektrowstrząsowej, tym samym nie potwierdzono hipotezy o udziale BDNF jako czynnika związanego ze stanem zapalnym w etiopatogenezie depresji oraz znacznych zmianach w jego poziomach po zastosowaniu terapii EW. Wyniki przeprowadzonego badania są podobne do doniesień autorów, którzy również nie zaobserwowali istotnych zmian w poziomach badanego BDNF przed i po zastosowaniu elektrowstrząsów (Fernandes i wsp., 2009; Ryan i wsp., 2018).

Fernandes i wsp. w badaniu przeprowadzonym w grupie 15 pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii EW, nie wykazali korelacji między odpowiedzią na leczenie a poziomami BDNF (Fernandes i wsp., 2009). Podobne wyniki zostały zaprezentowane w 2018 roku przez Ryan i wsp., którzy nie wykazali różnic w poziomie BDNF pomiędzy pacjentami z depresją (N=61) i grupą porównawczą osób zdrowych (N=50), jak i nie stwierdzili widocznej korelacji pomiędzy poziomem tego czynnika a nasileniem choroby, czy przeprowadzeniem terapii EW (Ryan, Dunne i McLoughlin, 2018).

Istnieje jednak wiele doniesień potwierdzających udział tego czynnika w depresji (Dwivedi, 2009). Wyniki badań przeprowadzone w grupie 24 pacjentów przez Vanicek i wsp. w 2019 roku, wskazują na znaczne zmiany w poziomach BDNF po każdym kolejnym zabiegu w ciągu terapii EW (Vanicek i wsp., 2019). Te dane zdają się być potwierdzone przez przegląd systematyczny i metaanalizę przeprowadzone przez Brunoni i wsp. w 2013 roku. Autorzy ci, w przeglądzie 11 badań opartych na łącznie 221 pacjentach, wykazali znaczny statystycznie trend zwiększenia się stężenie BDNF po przeprowadzeniu terapii EW (Brunoni i wsp., 2014). Powyższe wyniki znalazły potwierdzenie w kolejnej metaanalizie z 2016 roku (Rocha i wsp., 2016).

W badanej grupie chorych ponadto nie wykazano istotnych statystycznie zależności poziomu BDNF z czynnikami takimi jak wiek, płeć, przyjmowane leki, rozpoznanie czy znieczulenie ketaminą lub brak takiego znieczulenia. Można przypuszczać, że brak znaczącego zwiększenia poziomu BDNF u pacjentów poddanych terapii EW może być związany

z czynnikiem, który nie był brany pod uwagę w tym badaniu. Ponadto, innym możliwym wyjaśnieniem tego zjawiska może być wystąpienie efektu pułapowego, w którym poprzedzające leczenie farmakologiczne skutkowało znaczącym obniżeniem BDNF przed rozpoczęciem EW, a sama terapia, mimo że ostatecznie skutkowała poprawą stanu pacjenta, nie wykazała znacznego związku z poziomem tego czynnika (Austin i Brunner, 2003).

## 6.2. Poziom homocysteiny u pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii elektrowstrząsowej

Podobny brak zależności został wykazany dla homocysteiny, jako że nie stwierdzono zależności pomiędzy poziomami tego białka z przeprowadzeniem terapii EW oraz z poprawą stanu pacjenta czy innymi badanymi czynnikami. W związku z powyższym nie potwierdzono również hipotezy o potencjalnej użyteczności tego czynnika jako biomarkera poprawy stanu psychicznego po zastosowaniu EW. Zważając na fakt, iż podwyższony poziom homocysteiny jest powiązany ze zwiększonym poziomem stresu oksydacyjnego, związanego z aktywnymi epizodami depresyjnymi, należałoby się spodziewać obniżenia poziomu tego czynnika we krwi po terapii EW.

Istnieje znaczna liczba doniesień, w których również nie wykazano istotnej roli tego czynnika w chorobach afektywnych (Bremner, Goldberg i Vaccarino, 2021). Należy dodać, iż dotąd przeprowadzono niewiele badań w celu powiązania poziomów tego białka z terapią EW.

W badaniu Maier i wsp. stwierdzono, iż zwiększone poziomy m.in. homocysteiny u pacjentów z depresją lekooporną były czynnikiem prognostycznym dobrej odpowiedzi na terapię EW. Niemniej jednak autorzy nie opisali znacznej zmiany w poziomie tego białka po przeprowadzeniu terapii elektrowstrząsowej (Maier i wsp., 2018). Podobnie badanie pilotażowe przeprowadzone przez Muller i wsp. wśród 11 pacjentów nie wykazało zmian w poziomie homocysteiny u pacjentów poddanych terapii EW, niezależnie od zarejestrowanej długości napadu drgawkowego (Müller i wsp., 2012).

Z kolei badanie przeprowadzone przez Permoda-Osip i wsp. wykazało znacznie obniżony poziom homocysteiny po przeprowadzeniu cyklu terapii EW u pacjentów z depresją w ChAD (Permoda-Osip, Dorszewska i Rybakowski, 2016). Mimo niewielkiej liczby dostępnych badań na temat wpływu EW na poziom homocysteiny u pacjentów z depresją poddanych tego typu leczeniu, wyniki niniejszego badania zdają się potwierdzać brak związku pomiędzy stężeniem tego białka a zastosowaniem EW, czy poprawą stanu zdrowia pacjentów. Niemniej jednak

uzyskane dane mogą wynikać również z małej liczebności badanej grupy pacjentów. Ponadto, pomimo zbadania stosunkowo znacznej liczby innych czynników, które mogłyby mieć związek z poziomem homocysteiny, nie można wykluczyć, że inne nie uwzględnione w badaniu parametry mogły być powiązane z wynikiem badania.

### 6.3. Poziom glutationu u pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii elektrowstrząsowej

Niniejsze badanie nie wykazało znacznych zmian w poziomie glutationu u pacjentów z depresją lekooporną przed i po leczeniu elektrowstrząsami. Większość dostępnych obecnie badań na ten temat jest zgodna z uzyskanymi danymi. Samuelsson i wsp. w badaniu z 2012 roku, analizowali poziomy tauryny i glutationu u pacjentów z depresją poddanych leczeniu EW. Autorzy nie zaobserwowali znacznej zmiany poziomu glutationu w grupie 23 pacjentów po 3 seriach EW i notowanym spadku nasilenia objawów choroby (Samuelsson i wsp., 2012). W badaniu przeprowadzonym przez Senyurt i wsp. w 2017 roku, autorzy porównali poziomy wskaźników stresu oksydacyjnego u pacjentów ze schizofrenią i ChAD z uwzględnieniem grupy porównawczej osób zdrowych. Wyniki tego badania również nie wykazały różnic w poziomie glutationu po zastosowaniu terapii EW (Senyurt i wsp., 2017). Takie same wnioski zostały sformułowane w badaniu Knudsen i wsp. z 2019 roku. Autorzy nie zanotowali znacznych zmian w poziomie glutationu u pacjentów z depresją przed i po leczeniu EW (Knudsen i wsp., 2019).

Odmienne wyniki uzyskali Permoda-Osip i wsp. którzy odnotowali zwiększone stężenia glutationu po zastosowaniu EW u pacjentów z depresją lekooporną w przebiegu ChAD (Permoda-Osip, Dorszewska i Rybakowski, 2016). W niniejszym badaniu nie potwierdzono hipotezy o zmianie poziomów glutationu u pacjentów z depresją lekooporną przed i po leczeniu elektrowstrząsami. Uzyskane wyniki mogły być związane z czynnikami takimi jak mała liczebność grupy badanej, jak i wspomniany wcześniej efekt pułapowy (Austin i Brunner, 2003).

Analiza pozostałych czynników związanych z charakterystyką i zdrowiem pacjentów wykazała, że poziomy glutationu były znacznie zwiększone u osób z rozpoznaniem ChAD, zarówno przed jak i po terapii EW. Wyniki te znajdują częściowe potwierdzenie w dostępnej literaturze. W badaniu Singh i wsp. z 2019 roku, autorzy wykazali zwiększone poziomy glutationu zarówno we wczesnym jak i zaawansowanym etapie ChAD (Singh i wsp., 2019). Z drugiej strony, w badaniu z 2014 roku, Rosa i wsp. zanotowali znacznie mniejsze stężenia glutationu w osoczu pacjentów z ChAD, w porównaniu do zdrowych osób (Rosa i wsp., 2014).

Nucifora i wsp. w 2017 roku opisali podobnie zmniejszone poziomy glutationu w epizodach psychotycznych związanych z ChAD i schizofrenią (Nucifora i wsp., 2017). Niemniej jednak metaanaliza poziomów glutationu w zakręcie obręczy mózgowia przeprowadzona przez Das i wsp. w 2019 roku, oparta na 18 badaniach (N=578), wykazała znaczne zwiększenie poziomów glutationu u pacjentów z ChAD (Das i wsp., 2019).

Niejednoznaczne dane wynikające z badań, dotyczące zależności pomiędzy poziomem glutationu a depresją, mogą być związane z czynnikami takimi jak zróżnicowana dieta i suplementacja witaminowa pacjentów, które mogą mieć związek z ilością przyjmowanego kwasu foliowego, a poprzez to z poziomem homocysteiny. Ponadto czynniki genetyczne, socjoekonomiczne i rodzinne również mogą powodować różnice międzysobnicze wpływające na badania porównawcze.

#### 6.4. Poziom adiponektyny u pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii elektrowstrząsowej

W niniejszym badaniu nie wykazano istotnych różnic w poziomie adiponektyny po terapii EW w porównaniu do okresu przed terapią. Niemniej jednak, wyniki wykazały, że poziom tego hormonu po terapii EW był znacznie wyższy u pacjentów z poprawą w zakresie objawów depresyjnych w porównaniu do pacjentów, którzy nie uzyskali poprawy. Obniżenie jej poziomu mogłoby potencjalnie wskazywać na ograniczenie stanu zapalnego pacjentów, potwierdzając teorię zapalną powstawania depresji i prognozując ustąpienie choroby (Weber-Hamann i wsp., 2007).

Dostępna literatura nie opisuje dotąd badań, które mogłyby potwierdzić lub zaprzeczyć zależnościom pomiędzy poziomem tego hormonu a zastosowaniem EW. Ponadto rola adiponektyny w depresji jest aktualnym tematem dyskusji, jako że różni autorzy wykazywali zarówno wzrost, spadek jak i brak zmiany w poziomach ekspresji tego białka pomiędzy pacjentami z depresją a osobami zdrowymi z grupy kontrolnej. Rozbieżności te zostały opisane w systematycznym przeglądzie literatury i metaanalizie przeprowadzonych w 2014 roku przez Carvalho i wsp. (Carvalho i wsp., 2014). Autorzy zwracają uwagę, że zarówno w badaniach diagnostycznych jak i interwencyjnych głównym problemem jest często duża heterogenność grup badanych pacjentów, zróżnicowane metody leczenia poprzedzającego badanie, jak i stosunkowo mała liczebność grup badanych. Niemniej, inna metaanaliza przeprowadzona przez Hu i wsp., oparta na łącznej liczbie 4420 pacjentów, wykazała, że istnieje znaczący związek

pomiędzy poziomami adiponektyny i występowaniem depresji, z podwyższonymi poziomami tego hormonu powiązanymi z chorobą (Hu, Dong i Chen, 2015). Podobne wyniki zostały uzyskane przez Leo i wsp. (N=32), Lehto i wsp. (N=70) oraz Platzer i wsp. (N=120), którzy potwierdzili obniżenie poziomu adiponektyny zarówno u pacjentów z depresją jednobiegunową (Leo i wsp., 2006; Lehto i wsp., 2010) jak i dwubiegunową (Platzer i wsp., 2019).

Istnieją różne możliwe interpretacje uzyskanych wyników. Różnice płciowe w surowiczych poziomach adiponektyny są dobrze znane. Kobiety charakteryzują się zazwyczaj znacznie wyższymi poziomami tego hormonu (Weber-Hamann i wsp., 2007). Wydaje się, że adiponektyna nie jest bezpośrednio związana z patofizjologią depresji, co mogłoby wyjaśniać różnice w poziomie tego białka w ciężkich epizodach depresyjnych (Liu i wsp., 2012). Pacjenci z zaawansowaną depresją często charakteryzują się również znacznym postępem związanych z nią przypadłości metabolicznych, mających wpływ na zwiększony poziom adiponektyny w porównaniu do osób zdrowych z grupy kontrolnej (Kahl i wsp., 2012).

Niemniej jednak wyniki niniejszego badania przychylają się do danych wskazujących na związek zwiększonego poziomu adiponektyny z ustępowaniem objawów depresji, sugerując potencjalną użyteczność surowiczych poziomów tego hormonu jako biomarkera poprawy stanu zdrowia (Jow, Yang i Chen, 2006). Analizy wykazały, że surowicze stężenia adiponektyny były zdecydowanie niższe u pacjentów z depresją, w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, jeśli metodą pomiarową było RIA, podczas gdy te same analizy przeprowadzone przy użyciu testu ELISA nie wykazały podobnej zależności. Z tego powodu rodzaj używanych zestawów testowych, jak i różnice pomiędzy metodami analitycznymi powinny być brane pod uwagę podczas analiz opartych na większej liczbie badań. Jeśli chodzi o pozostałe badane czynniki, jedyne statystycznie znaczne powiązanie zostało wykazane pomiędzy poziomem adiponektyny a płcią pacjentów. Znacznie wyższe stężenie tego hormonu było obserwowane u kobiet po terapii EW. Należy jednak wspomnieć, że również przed terapią różnica ta wykazywała tendencję w kierunku istotności statystycznej ( $p=0,09$ ). Niemniej jednak różnice płciowe w ekspresji adiponektyny są dobrze znane w literaturze. Weber-Hamann i wsp., w 2007 opisywali znacznie wyższą ekspresję tego hormonu u kobiet. Stąd, przewaga kobiet w badanej grupie może być kolejnym z możliwych wyjaśnień uzyskanych wyników.

## 6.5. Poziom rezystyny u pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii elektrowstrząsowej

W niniejszym badaniu wykazano znaczne zwiększenie poziomu rezystyny u pacjentów, którzy osiągnęli remisję choroby po zastosowaniu EW (spadek nasilenia depresji poniżej 8 punktów w skali Hamiltona). Obniżenie poziomu rezystyny, podobnie jak w przypadku adiponektyny, mogłoby potencjalnie wskazywać na ograniczenie stanu zapalnego pacjentów, potwierdzając teorię zapalną powstania depresji i prognozując ustąpienie choroby (Weber-Hamann i wsp., 2007).

Nieliczne prace opisują poziomy tego hormonu u pacjentów poddanych terapii EW, zazwyczaj prezentując niejednoznaczne wyniki (Carvalho i wsp., 2014). Stelzhammer i wsp., w badaniu z 2013 roku, analizowali przy pomocy zestawów przeciwciał, zmiany molekularne wywołane zastosowaniem EW u pacjentów z depresją jednobiegunową. Wyniki tego badania wykazały niewielki spadek poziomu rezystyny po pierwszej sesji EW, bez dalszych zmian po przeprowadzeniu kolejnych sesji EW (Stelzhammer i wsp., 2013). Należy dodać, że powyższe badanie miało charakter pilotażowy (N=12). Stąd, wyniki te można traktować wyłącznie jako sugestię do dalszych badań. Z drugiej strony wyniki badania Weber-Hamann i wsp. wskazują, że poziomy rezystyny u pacjentów z depresją są zazwyczaj opisywane jako niższe, w porównaniu do grup kontrolnych osób zdrowych (Weber-Hamann i wsp., 2007). W oparciu o powyższe dane można byłoby się spodziewać, że terapia powinna skutkować unormowaniem się (wzrostem) poziomu rezystyny.

Doniesienia te uzyskały potencjalne potwierdzenie w niniejszym badaniu, jako że niższy poziom rezystyny w trakcie choroby uległ podwyższeniu po terapii EW i był związany z remisją objawów depresyjnych u pacjentów. Należy jednak ponownie zauważyć, że podobnie do adiponektyny, te wyniki mogą sugerować mniejszy niż zakładany udział przewlekłych stanów zapalnych w powstawaniu depresji, niejasną rolę tego hormonu w etiopatologii i przebiegu chorób afektywnych, ale mogą również być spowodowane wpływem innych niezbadanych czynników (np. metabolicznych), jak i heterogennością i wielkością grupy badanej. Pośród pozostałych analizowanych czynników, wyniki niniejszego badania wskazują również na związek rozpoznania zaburzeń afektywnych dwubiegunowych z podwyższonym poziomem rezystyny. Podobne wyniki zostały przedstawione w badaniu Yumru i wsp. z 2012 roku. Autorzy, opierając się na wynikach badania w grupie 60 pacjentów z ChAD i 27 osobach zdrowych z grupy porównawczej, stwierdzili podwyższone surowicze stężenia rezystyny

związane z chorobą (Yumru i wsp., 2012). Podobnie autorzy przeglądu literatury z 2019 roku, dotyczącego roli rezystyny w procesach fizjologicznych i chorobowych donoszą, że sugerowany jest udział tego hormonu w patogenezie ChAD (Acquarone i wsp., 2019). Z drugiej strony, badanie Barbosa i wsp. z 2012, podczas analizy poziomów adipokin u pacjentów z ChAD, nie wykryło powiązań pomiędzy poziomami tego polipeptydu z wystąpieniem choroby (Barbosa i wsp., 2012).

Funkcje rezystyny u ludzi są nadal przedmiotem wielu badań, podobnie jak jej udział w regulacji gospodarki energetycznej organizmu. Badania na modelach zwierzęcych dostarczają niejednoznacznych wyników, a ich interpretację utrudnia dodatkowo inne główne miejsce produkcji rezystyny – adipocyty u myszy, a makrofagi u ludzi. Stężenie rezystyny jest prawdopodobnie wyższe u osób otyłych, spada natomiast podczas głodzenia.

W prezentowanej pracy grupa badana poddana analizom była stosunkowo nieliczna. Nie wzięto również pod uwagę innych czynników wynikających na przykład z wcześniejszych oddziaływań psychofarmakoterapeutycznych jak i leczenia współistniejących chorób somatycznych.

## 7. OGRANICZENIA BADANIA

Grupa pacjentów objętych badaniem była stosunkowo nieliczna, co mogło mieć znaczenie dla uzyskanych wyników, z uwagi na potencjalne wystąpienie błędu statystycznego. Ponadto, należy mieć na uwadze, że adiponektyna i rezystyna są hormonami, na których stężenia znaczny wpływ mają charakterystyka metaboliczna pacjentów, włączając w to BMI i występowanie chorób takich jak np. zespół metaboliczny czy cukrzyca. Wywiad poprzedzający leczenie nie zawierał w sobie oceny powyższych czynników, które prawdopodobnie mogły mieć wpływ na uzyskane wyniki. Dodatkowo wybór potencjalnych biomarkerów został dokonany na podstawie wcześniejszych doniesień z literatury, których wnioski są nadal tematem dyskusji i licznych rozbieżności na temat udziału tych czynników w etiopatogenezie i leczeniu chorób psychicznych.

## 8. PODSUMOWANIE

W badanej grupie pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii elektrowstrząsowej wzrost adiponektyny został powiązany z poprawą stanu pacjenta, ocenioną na podstawie redukcji punktów w skali Hamiltona o co najmniej 50% w stosunku do stanu początkowego.

Z kolei wzrost surowiczego stężenia rezystyny wiązał się z remisją choroby, wyrażoną redukcją objawów (<8 punktów w skali Hamiltona). Wyniki te, w połączeniu z danymi dostępnymi w literaturze, mogą świadczyć o tym, że zwiększone poziomy obu tych adipokin mogą być potencjalnie uważane za markery poprawy stanu zdrowia pacjentów z depresją lekooporną poddanych leczeniu terapią elektrowstrząsową. Powyższe wyniki wskazują na potrzebę kontynuowania tego typu badań z uwzględnieniem udziału innych czynników, które mogą mieć związek z poziomem stężenia badanych białek. Spośród nich można wymienić m.in. inne czynniki związane ze stanem zapalnym, w tym kontekście szczególne znaczenie ma czas dokonywania pomiaru stężenia adiponektyny i rezystyny po zakończeniu ostatniej serii elektrowstrząsów. Można zakładać, że wraz z upływem czasu od zakończenia EW występuje tendencja do ustępowania stanu zapalnego indukowanego elektrowstrząsami, a co za tym idzie do zmniejszenia poziomu stężeń badanych białek. Kolejnym uwarunkowaniem, które może mieć znaczenie w ocenie stężenia szczególnie rezystyny są czynniki metaboliczne np. otyłość, cukrzyca, insulinooporność, dieta bogatowęglowodanowa. Jednym z czynników metabolicznych, który mógłby normalizować poziom rezystyny jest zastosowanie diety ubogowęglowodanowej w okresie okołozabiegowym. Zwiększona podaż węglowodanów skutkuje zwiększonym wytwarzaniem insuliny, a to z kolei wywołuje wzrost poziomu rezystyny. Można zakładać, że w tym mechanizmie zmniejszone spożycie węglowodanów skutkowałoby uregulowaniem poziomu rezystyny. Ponadto należy założyć, że większa liczebność badanej grupy miałyby również przełożenie na bardziej miarodajne wyniki.

W przeprowadzonym badaniu żaden z pozostałych badanych czynników powiązanych ze stanem zapalnym (BDNF) czy stresem oksydacyjnym (homocysteina, glutation) nie wykazał znacznych różnic w poziomach surowiczych, które wiązałyby się z zastosowaniem terapii EW, czy poprawą stanu pacjentów. Powyższe wyniki sugerują, że poza adiponektyną i rezystyną, pozostałe badane białka nie wykazały istotnej roli w ocenie skuteczności EW czy poprawy stanu pacjentów z depresją lekooporną.

W badaniu nie wykazano również związku pomiędzy efektywnością EW i poprawą stanu pacjentów a pozostałymi czynnikami takimi jak płeć, wiek, rozpoznanie (ChAD/ChAJ),

przyjmowane leki (neuroleptyki atypowe, leki przeciwdepresyjne), liczba serii elektrowstrząsów czy znieczulenie ketaminą.

Poziomy adiponektyny w surowicy były znacznie wyższe u kobiet poddanych terapii EW, w porównaniu do mężczyzn. Zróżnicowanie płciowe w poziomach tego hormonu jest znane i było wcześniej opisywane w literaturze.

Wyższe poziomy glutationu i rezystyny były obserwowane u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w porównaniu do osób z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających, zarówno przed jak i po zastosowaniu terapii EW. Wyniki te mogą świadczyć o tym, że wyższy poziom surowiczego stężenia tych dwóch czynników mógłby być potencjalnym wskaźnikiem ułatwiającym różnicowanie rodzaju zaburzeń afektywnych. Niemniej jednak tego typu założenia wymagają dalszych badań w celu wykluczenia udziału innych czynników.

## 9. WNIOSKI

1. W badanej grupie pacjentów z depresją lekooporną po terapii elektrowstrząsowej, w porównaniu do okresu przed terapią, nie stwierdzono istotnych różnic w poziomach stężeń Neurotroficznego Czynnika Pochodzenia Mózgowego, homocysteiny, glutationu, adiponektyny i rezystyny.
2. Po leczeniu elektrowstrząsami zaobserwowano wyższe poziomy adiponektyny u pacjentów z poprawą i rezystyny u pacjentów z remisją w zakresie objawów depresyjnych w skali Hamiltona.
3. Po terapii elektrowstrząsowej pacjenci znieczulani ketaminą nie różnili się istotnie pod względem poziomów stężeń BDNF, adiponektyny, rezystyny, homocysteiny oraz glutationu w porównaniu z pacjentami znieczulonymi tiopentalem.
4. W badanej grupie pacjentów leczonych elektrowstrząsami wykazano istotnie wyższy poziom:
  - glutationu i rezystyny przed i po leczeniu w grupie osób z chorobą afektywną dwubiegunową w porównaniu do osób z chorobą afektywną jednobiegunową
  - adiponektyny po leczeniu u kobiet w porównaniu z mężczyznami
5. Przedstawione wyniki i wnioski z przeprowadzonych badań sugerują, że adiponektyna i rezystyna mogą stanowić potencjalne markery biologiczne skuteczności leczenia elektrowstrząsami pacjentów z rozpoznaniem depresji lekoopornej.

## 10. STRESZCZENIE

Depresja jest złożonym i heterogennym zespołem chorobowym, która składa z trzech grup objawów klinicznych: zaburzeń nastroju, funkcji poznawczych oraz czynności neurovegetatywnych (np. snu, apetytu czy aktywności seksualnej). Trudno określić jednoznaczną przyczynę depresji. Składają się na nią czynniki m.in. genetyczne, neurobiologiczne i środowiskowe. W kontekście zachowania chorobowego i objawów, depresja wykazuje wiele podobieństw do stanów zapalnych. Z tego powodu, część autorów twierdzi, że etiopatogeneza depresji może być związana z przewlekłym stanem zapalnym. Kolejnym z proponowanych mechanizmów etiologii chorób afektywnych jest teoria stresu oksydacyjnego, jako że wiele leków stabilizujących nastrój i przeciwdepresyjnych posiada silne właściwości przeciwutleniające. Ponadto markery stresu oksydacyjnego ulegają normalizacji podczas oraz w następstwie terapii epizodów afektywnych.

Jednym z aktualnych wyzwań w psychiatrii jest poszukiwanie odpowiedzi na temat efektywnego postępowania w depresji lekoopornej. Wystąpienie lekooporności u pacjentów jest wskazaniem do zastosowania terapii elektrowstrząsowej. Metoda ta charakteryzuje się znaczną skutecznością i zazwyczaj skutkuje stosunkowo szybką poprawą stanu zdrowia. Niemniej jednak cechuje się ona również znacznie wyższym, w porównaniu do leczenia farmakologicznego, odsetkiem negatywnych skutków ubocznych z zakresu funkcji poznawczych.

W badaniu założono występowanie związku teorii zapalnej i teorii stresu oksydacyjnego z etiopatogenezą depresji. Wykazanie zmian stężeń badanych wskaźników poprawy stanu zdrowia pacjenta takich jak: Neurotroficzny Czynniki Pochodzenia Mózgowego, adiponektyna, rezystyna, homocysteina i glutation, mogłoby pozwolić na wczesną ocenę skuteczności leczenia elektrowstrząsowego oraz podejmowanie decyzji terapeutycznych.

Głównym celem badań było poszukiwanie markerów biologicznych, powiązanych ze skutecznością leczenia terapią elektrowstrząsową u pacjentów z depresją lekooporną.

W niniejszym badaniu założono następujące hipotezy badawcze:

- a) Czy po terapii elektrowstrząsowej, w porównaniu do okresu przed terapią, występują w surowicy krwi różnice w poziomach stężeń takich czynników biologicznych jak BDNF, adiponektyna, rezystyna, homocysteina oraz glutation?
- b) Czy po terapii elektrowstrząsowej poziomy stężeń BDNF, adiponektyny, rezystyny, homocysteiny oraz glutationu w surowicy krwi mogą wykazywać związek ze stanem klinicznym pacjentów w zakresie objawów depresyjnych?

- c) Czy po terapii elektrowstrząsowej występują w surowicy krwi różnice dotyczące poziomów stężeń BDNF, adiponektyny, rezystyny, homocysteiny oraz glutationu, w zależności od zastosowanego środka do znieczulenia ogólnego?
- d) Czy po terapii elektrowstrząsowej w porównaniu do okresu przed terapią mogą występować w surowicy krwi różnice poziomów stężeń BDNF, adiponektyny, rezystyny, homocysteiny oraz glutationu w zależności od wybranych czynników społeczno-demograficznych i klinicznych (płeć, wiek, rozpoznanie, czas trwania aktualnego epizodu chorobowego, całkowity czas trwania choroby, liczba wstrząsów w serii, leczenie farmakologiczne)?

U badanych osób z depresją lekooporną (N=54) wykonano od 6 do 16 zabiegów elektrowstrząsowych. Po każdym zabiegu oceniano stan kliniczny pacjenta w oparciu o Skalę Depresji Hamiltona (HDRS). Remisja stanu klinicznego według skali HDRS (<8 pkt.) była wskazaniem do zakończenia kuracji, pod warunkiem wykonania co najmniej 8 zabiegów. Badanie analizowanych czynników zostało przeprowadzone poprzez ich ilościowe oznaczenie we krwi (dobę przed pierwszym i po ostatnim zabiegu w serii EW) przy pomocy komercyjnych testów ELISA.

W badanej grupie pacjentów z depresją lekooporną poddanych terapii elektrowstrząsowej wzrost adiponektyny został powiązany z poprawą stanu pacjenta, ocenioną na podstawie redukcji punktów w skali Hamiltona o co najmniej 50% w stosunku do stanu początkowego. Z kolei wzrost surowiczego stężenia rezystyny wiązał się z remisją choroby, wyrażoną redukcją objawów (<8 punktów w skali Hamiltona). W przeprowadzonym badaniu żaden z pozostałych badanych czynników powiązanych ze stanem zapalnym (BDNF) czy stresem oksydacyjnym (homocysteina, glutation) nie wykazał znacznych różnic w poziomach surowiczych, które wiązałyby się z zastosowaniem terapii EW, czy poprawą stanu pacjentów. Poziomy adiponektyny w surowicy były znacznie wyższe u kobiet poddanych terapii EW, w porównaniu do mężczyzn. Wyższe poziomy glutationu i rezystyny były obserwowane u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w porównaniu do osób z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających, zarówno przed jak i po zastosowaniu terapii EW.

W wyniku przeprowadzonego badania sformułowano następujące wnioski:

- a) W badanej grupie pacjentów z depresją lekooporną po terapii elektrowstrząsowej, w porównaniu do okresu przed terapią, nie stwierdzono istotnych różnic w poziomach stężeń Neurotroficznego Czynnika Pochodzenia Mózgowego, homocysteiny, glutationu, adiponektyny i rezystyny.
- b) Po leczeniu elektrowstrząsami zaobserwowano wyższe poziomy adiponektyny u pacjentów z poprawą i rezystyny u pacjentów z remisją w zakresie objawów depresyjnych w skali Hamiltona.
- c) Po terapii elektrowstrząsowej pacjenci znieczulani ketaminą nie różnili się istotnie pod względem poziomów stężeń BDNF, adiponektyny, rezystyny, homocysteiny oraz glutationu w porównaniu z pacjentami znieczulanymi tiopentalem.
- d) W badanej grupie pacjentów leczonych elektrowstrząsami wykazano istotnie wyższy poziom:
  - glutationu i rezystyny przed i po leczeniu w grupie osób z chorobą afektywną dwubiegunową w porównaniu do osób z chorobą afektywną jednobiegunową
  - adiponektyny po leczeniu u kobiet w porównaniu z mężczyznami
- e) Przedstawione wyniki i wnioski z przeprowadzonych badań sugerują, że adiponektyna i rezystyna mogą stanowić potencjalne markery biologiczne skuteczności leczenia elektrowstrząsami pacjentów z rozpoznaniem depresji lekoopornej.

## 11. SUMMARY

Depression is a complex and heterogenous disease, mainly consisting of three groups of clinical symptoms: disturbances of mood, cognitive and neurovegetative functions (e.g. sleep, appetite or sexual activity). It is hard to elucidate a single cause for depression, as it most likely consists of a range of factors, including genetic, neurobiological and environmental. In the context of morbid behaviour and symptoms, depression has many similarities with persistent states of inflammation. Due to this reason, some authors speculate that pathogenesis of depression might be related to the occurrence of chronic inflammation. Furthermore, another proposed mechanism of affective disorders's etiology is the oxidative stress theory, as many antidepressant and mood stabilising medications exhibit a proven antioxidant activity, while results of some studies report that oxidative stress markers normalize during and after affective disease therapy.

One of the current challenges in psychiatry is the search for answers on how to effectively manage drug-resistant depression. The occurrence of drug resistance in patients is an indication for the use of electroconvulsive therapy. This method is highly effective and usually results in relatively quick health improvement. Nevertheless, it is also characterized by a significantly higher percentage of negative side effects in the field of cognitive functions compared to pharmacological treatment.

The study assumed the relationship between the inflammatory theory and the oxidative stress theory with the etiopathogenesis of depression. Demonstration of changes in the concentrations of the tested indicators of the improvement in the patient's health condition, such as Brain-derived Neurotrophic Factor, adiponectin, resistin, homocysteine and glutathione, could allow for an early assessment of the effectiveness of electroconvulsive therapy and for making therapeutic decisions.

The main goal of the research was to search for biological markers related to the effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with drug-resistant depression.

The following research hypotheses were assumed in this study:

- a) Are there any differences in serum levels of biological factors such as BDNF, adiponectin, resistin, homocysteine and glutathione after electroconvulsive therapy compared to the period before the therapy?
- b) Can the serum levels of BDNF, adiponectin, resistin, homocysteine and glutathione after electroconvulsive therapy be related to the clinical condition of patients in terms of depressive symptoms?
- c) Are there any differences in blood serum levels of BDNF, adiponectin, resistin, homocysteine and glutathione, after electroconvulsive therapy, depending on anaesthetic used to general anesthesia?
- d) Are there any differences in blood serum levels of BDNF, adiponectin, resistin, homocysteine and glutathione after electroconvulsive therapy compared to the period before therapy, depending on selected socio-demographic and clinical factors (gender, age, diagnosis, duration of the current episode, total duration of the disease, quantity of electroshocks in series, pharmacological treatment)?

Patients with treatment-resistant depression participating in the study (N=54), were subjected to 6 to 16 ECT sessions. After each procedure, the patient's clinical condition was assessed on the basis of the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). The clinical remission according to the HDRS scale (<8 points) was an indication to end the treatment, provided that at least 8 series were performed. The study of analyzed factors was conducted through their quantitative evaluation in patient blood (one day before the first and after the last ECT session) using commercial ELISA kits.

In the study group of patients with drug-resistant depression receiving electroconvulsive therapy, the increase in adiponectin was associated with an improvement in the patient's condition, assessed on the reduction of points on the Hamilton scale by at least 50% from the initial state. In turn, the increase in serum resistin concentration was associated with remission of the disease, expressed as a reduction in symptoms (<8 points on the Hamilton scale). In the conducted study none of the, none of the other studied factors related to inflammation (BDNF) or oxidative stress (homocysteine, glutathione) showed significant differences in serum levels that would be associated with the use of ECT or with the improvement in patients' condition.

Serum adiponectin levels were significantly higher in women undergoing ECT compared to men. Higher levels of glutathione and resistin were observed in patients diagnosed with bipolar disorder compared to those diagnosed with recurrent depressive disorder, both before and after electroconvulsive therapy.

As a result of the research, the following conclusions were formulated:

- a) In the study group of patients with drug-resistant depression after electroconvulsive therapy, compared to the period before the therapy, no significant differences in the concentration levels of Brain-derived Neurotrophic Factor, homocysteine, glutathione, adiponectin and resistin were found.
- b) After electroconvulsive treatment, higher levels of adiponectin in patients with improvement and higher levels of resistin in patients with remission of depressive symptoms on the Hamilton scale were observed.
- c) After electroconvulsive therapy, patients anesthetized with ketamine did not differ significantly in the serum levels of BDNF, adiponectin, resistin, homocysteine and glutathione, compared to patients anesthetized with thiopental.
- d) In the study group of patients treated with electroconvulsive therapy, a significantly higher level was demonstrated:
  - of glutathione and resistin before and after treatment in the group with bipolar disorder, compared to the group with recurrent depressive disorder,
  - of adiponectin after treatment in women compared to men.
- e) Presented results and conclusions from the conducted research suggest that adiponectin and resistin may be potential biological markers of electroconvulsive therapy effectiveness in patients diagnosed with drug-resistant depression.

## 12. PIŚMIENICTWO

- Abdallah CG, Fasula M, Kelmendi B et al. Rapid antidepressant effect of ketamine in the electroconvulsive therapy setting. *J ECT* 2012; 28: 157-161.
- Abramov A.Y., Scorziello A., Duchen M.R. Three distinct mechanisms generate oxygen free radicals in neurons and contribute to cell death during anoxia and reoxygenation. *J. Neurosci.* (2007) 27 1129–1138.
- Abrams, R. : *Electroconvulsive therapy*. Oxford University Press. Oxford, 2002.
- Acquarone, E. i *wsp.* (2019) ‘Resistin: A reappraisal’, *Mechanisms of Ageing and Development*. Elsevier Ireland Ltd, pp. 46–63. doi: 10.1016/j.mad.2019.01.004.
- Adler, C. M., DelBello, M. P. i Strakowski, S. M. (2006) ‘Brain network dysfunction in bipolar disorder’, *CNS Spectrums*. MBL Communications, pp. 312–320. doi: 10.1017/S1092852900020800.
- Agelink, M. W. i *wsp.* (2001) ‘Relation between electroconvulsive therapy, cognitive side effects, neuron specific enolase, and protein S-100’, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group, 71(3), pp. 394–396. doi: 10.1136/jnnp.71.3.394.
- Ahn Y.M., Nam J.Y., Culver J.L., Marsh W.K., Bonner J.C., Ketter T.A. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Ann. Clin. Psychiatry* 2011; 23: 17–24.
- Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr. Clin. of North Am.* 1999; 22: 517–534.
- Alexopoulos, G. S. (2005) ‘Depression in the elderly’, in *Lancet*. Elsevier B.V., pp. 1961–1970. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66665-2.
- Alexopoulos, G. S. i *wsp.* (2000) ‘Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression’, *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association, 57(3), pp. 285–290. doi: 10.1001/archpsyc.57.3.285.
- Aliyazicioglu, R. i *wsp.* (2011) ‘The relationship between the peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 gene polymorphism, lipids and adipokines in patients with major depression’, *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. Turkiye Klinikleri, 31(5), pp. 1065–1072. doi: 10.5336/medsci.2010-20010.
- Almeida, O. P. i *wsp.* (2005) ‘Contribution of the MTHFR gene to the causal pathway for depression, anxiety and cognitive impairment in later life’, *Neurobiology of Aging*. Elsevier, 26(2), pp. 251–257. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.007.

- Almeida, O. P. i wsp. (2008) ‘Homocysteine and depression in later life’, *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association, 65(11), pp. 1286–1294. doi: 10.1001/archpsyc.65.11.1286.
- Almeida, O. P. i wsp. (2014) ‘B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: Results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial’, *British Journal of Psychiatry*. Royal College of Psychiatrists, 205(6), pp. 450–457. doi: 10.1192/bjp.bp.114.145177.
- Altshuler, L. i wsp. (2003) ‘Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up’, *American Journal of Psychiatry*. Am J Psychiatry, 160(7), pp. 1252–1262. doi: 10.1176/appi.ajp.160.7.1252.
- Altshuler, L. L. i wsp. (2006) ‘Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar and disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants’, *American Journal of Psychiatry*. Am J Psychiatry, 163(2), pp. 313–315. doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.313.
- American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy. (2001). The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging: A task force report of the American Psychiatric Association (2nd ed.). American Psychiatric Association
- Anderson G. Editorial: The kynurenine and melatonergic pathways in psychiatric and CNS disorders. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22(8): 947–948.
- Anderson i wsp.; Ketamine-ECT Study team. Ketamine augmentation of electroconvulsive therapy to improve neuropsychological and clinical outcomes in depression (Ketamine-ECT): a multicentre, double-blind, randomised, parallel- group, superiority trial. *Lancet Psychiatry*. 2017 May;4(5):365-377. doi: 10.1016/S2215- 0366(17)30077-9. Epub 2017 Mar 27.
- Antosik-Wójcińska, A. Z. i wsp. (2021) ‘Changes in the practice of electroconvulsive therapy in Poland: A nationwide survey comparing data between 2005 and 2020’, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. Dove Medical Press Ltd, 17, pp. 605–612. doi: 10.2147/NDT.S296210.
- Arita, Y. (2012) ‘Reprint of “Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity”’, *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Elsevier B.V., 425(3), pp. 560–564. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.024.
- Assies, J. i wsp. (2015) ‘Erythrocyte fatty acid profiles and plasma homocysteine, folate and vitamin B6 and B12 in recurrent depression: Implications for co-morbidity with cardiovascular disease’, *Psychiatry Research*. Elsevier Ireland Ltd, 229(3), pp. 992–998. doi: 10.1016/j.psychres.2015.06.025.

- Austin, P. C. i Brunner, L. J. (2003) 'Type I error inflation in the presence of a ceiling effect', *American Statistician*. Taylor & Francis, 57(2), pp. 97–104. doi: 10.1198/0003130031450.
- Avramov, M. N., Husain, M. M. i White, P. F. (1995) 'The comparative effects of methohexital, propofol, and etomidate for electroconvulsive therapy', *Anesthesia and Analgesia*. Anesth Analg, 81(3), pp. 596–602. doi: 10.1097/00000539-199509000-00031.
- Baethge, C. i wsp. (2003) 'Prophylaxis Latency and Outcome in Bipolar Disorders', *Canadian Journal of Psychiatry*. Canadian Psychiatric Association, pp. 449–457. doi: 10.1177/070674370304800704.
- Baethge, C. i wsp. (2008) 'Sequencing of substance use and affective morbidity in 166 first-episode bipolar and disorder patients', *Bipolar Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd, 10(6), pp. 738–741. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00575.x.
- Bailine, S. H. i wsp. (1994) 'Flumazenil reversal of benzodiazepine-induced sedation for a patient with severe pre-ECT anxiety', *Convulsive Therapy*, 10(1), pp. 65–68.
- Baldessarini, R. J. i wsp. (2000) 'Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I or II disorder patients', *Journal of Affective Disorders*. J Affect Disord, 61(1–2), pp. 13–22. doi: 10.1016/S0165-0327(99)00196-2.
- Baldessarini, R. J. i wsp. (2007) 'Effects of treatment latency on response to maintenance treatment in manic-depressive disorders', *Bipolar Disorders*. Bipolar Disord, 9(4), pp. 386–393. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00385.x.
- Baldessarini, R. J., Salvatore, P., Khalsa, H. M. K. i Tohen, M. (2010) 'Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder', *Journal of Affective Disorders*. NIH Public Access, 126(1–2), pp. 299–302. doi: 10.1016/j.jad.2010.03.014.
- Baldessarini, R. J., Salvatore, P., Khalsa, H. M. K., Gebre-Medhin, P., i wsp. (2010) 'Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients', *Bipolar Disorders*. Blackwell Munksgaard, 12(3), pp. 264–270. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00812.x.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L. i Hennen, J. (2003) 'Lithium Treatment and Suicide Risk in Major Affective Disorders: Update and New Findings', *J Clin Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press, Inc., 64(5), pp. 0–0. Available at: <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/suicide/lithium-treatment-suicide-risk-major-affective-disorders> (Accessed: 17 May 2021).
- Baldessarini, R. J., Vieta, E., i wsp. (2010) 'Bipolar depression: Overview and commentary', *Harvard Review of Psychiatry*. Harv Rev Psychiatry, pp. 143–157. doi: 10.3109/10673221003747955.

- Banerjee R.R., Lazar M.A.: Resistin: molecular history and prognosis. *J. Mol. Med.* 2003; 81(4): 218-226.
- Barbosa, I. G. i wsp. (2012) 'Increased levels of adipokines in bipolar disorder', *Journal of Psychiatric Research*. Elsevier Ltd, 46(3), pp. 389–393. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.11.010.
- Bartova, L. i wsp. (2019) 'Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) — basis for further research and clinical practice', *World Journal of Biological Psychiatry*. Taylor and Francis Ltd, pp. 427–448. doi: 10.1080/15622975.2019.1635270.
- Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2010; 127(1–3): 19–30.
- Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70(4): 540–549.
- Bedson, E. i wsp. (2014) 'Folate augmentation of treatment - Evaluation for depression (folated): Randomised trial and economic evaluation', *Health Technology Assessment*. NIHR Journals Library, 18(48), pp. 1–159. doi: 10.3310/hta18480.
- Behr, G. A., Moreira, J. C. F. i Frey, B. N. (2012) 'Preclinical and clinical evidence of antioxidant effects of antidepressant agents: Implications for the pathophysiology of major depressive disorder', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi: 10.1155/2012/609421.
- Belge, J.-B. i wsp. (2021) 'Movement, mood and cognition: Preliminary insights into the therapeutic effects of electroconvulsive therapy for depression through a resting-state connectivity analysis', *Journal of Affective Disorders*. Elsevier, 290, pp. 117–127. doi: 10.1016/j.jad.2021.04.069.
- Benazzi, F. (2007) 'Bipolar disorder-focus on bipolar II disorder and mixed depression', *Lancet*. Elsevier B.V., pp. 935–945. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60453-X.
- Benazzi, F. (2009) 'Classifying mood disorders by age-at-onset instead of polarity', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33(1), pp. 86–93. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.10.007.
- Benazzi, F. i Akiskal, H. S. (2009) 'The modified SCID Hypomania Module (SCID-Hba): A detailed systematic phenomenologic probing', *Journal of Affective Disorders*. *J Affect Disord*, 117(3), pp. 131–136. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.001.

- Benes, F. M. i wsp. (2006) 'The expression of proapoptosis genes is increased in bipolar disorder, but not in schizophrenia', *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group, 11(3), pp. 241–251. doi: 10.1038/sj.mp.4001758.
- Bennabi, D. i wsp. (2015) 'Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: A systematic review', *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V., pp. 137–141. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.020.
- Berk, M. i wsp. (2008) 'The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder', *Journal of Affective Disorders*. J Affect Disord, 106(1–2), pp. 153–158. doi: 10.1016/j.jad.2007.06.011.
- Berton, O. i Nestler, E. J. (2006) 'New approaches to antidepressant drug discovery: Beyond monoamines', *Nature Reviews Neuroscience*. Nat Rev Neurosci, pp. 137–151. doi: 10.1038/nrn1846.
- Berton, O. i wsp. (2006) 'Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress', *Science*. Science, 311(5762), pp. 864–868. doi: 10.1126/science.1120972.
- Beydoun, M. A. i wsp. (2010) 'Serum folate, vitamin b-12, and homocysteine and their association with depressive symptoms among U.S. adults', *Psychosomatic Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins, 72(9), pp. 862–873. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181f61863.
- Beyer J.L., Weiner R.D., Glenn M.D.. *Electroconvulsive Therapy, A Programmed Text*. (2nd ed.), American Psychiatric Press, New York ( 1998).
- Bilici, M. and wsp. (2001) 'Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: Alterations by antidepressant treatments', *Journal of Affective Disorders*. Elsevier, 64(1), pp. 43–51. doi: 10.1016/S0165-0327(00)00199-3.
- Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, Mercer KB, Tang Y, Gillespie CF, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz AC, Cubells JF, Ressler KJ. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*. 2008 Mar 19;299(11):1291-305. doi: 10.1001/jama.299.11.1291.
- Binder i wsp. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet*. 2004 Dec;36(12):1319-25. doi: 10.1038/ng1479. Epub 2004 Nov 21.
- Birmaher, B. i wsp. (2009) 'Comparison of manic and depressive symptoms between children and adolescents with bipolar spectrum disorders', *Bipolar Disorders*. Blackwell Munksgaard, 11(1), pp. 52–62. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00659.x.

- Bobińska K, Gałęcka E, Szemraj J, Gałęcki P, Talarowska M. *Is there a link between TNF gene expression and cognitive deficits in depression?* Acta Biochim. Pol. 2017; 64(1): 65–73.
- Bogdański P, Pupek-Musialik D, Łuczak M, Cymerys M, Kopczyński J, Bryl W, Jabłecka A, Miczke A. Ocena stężenia homocysteiny i wybranych markerów procesu zapalnego u chorych z klinicznymi cechami insulinooporności. Diabet. Dośw. Klin. 2003; 3(3): 261-7.
- Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L., Smith U., Tarkowski A.: Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. J. Immunol., 2005; 174: 5789-5795
- Boldyrev A.. Molecular mechanisms of homocysteine toxicity and possible protection against hyperhomocysteinemia. Recent Adv. Nutr. Prevent. Alzheimer's Dis. (2010) 127–143. ISBN :978-81-7895-470-7.
- Bond D.J., Lam R.W., Yatham L.N. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. J. Affect. Disord. 2010; 124: 228–234.
- Bond, D. J. i wsp. (2008) 'Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis', *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc., 69(10), pp. 1589–1601. doi: 10.4088/JCP.v69n1009.
- Bottiglieri, T. i wsp. (2000) 'Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression', *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group Ltd, 69(2), pp. 228–232. doi: 10.1136/jnnp.69.2.228.
- Bowden, C. L. i wsp. (2000) 'A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder', *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association, 57(5), pp. 481–489. doi: 10.1001/archpsyc.57.5.481.
- Boylan, L. S. i wsp. (2000) 'Determinants of seizure threshold in ECT: Benzodiazepine use, anesthetic dosage, and other factors', *Journal of ECT*. Lippincott Williams and Wilkins, 16(1), pp. 3–18. doi: 10.1097/00124509-200003000-00002.
- Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Newport DJ, Stowe ZN, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz A, Cubells JF, Ressler KJ. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. Arch Gen Psychiatry. 2008 Feb;65(2):190-200. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2007.26.
- Bremner, J. D., Goldberg, J. i Vaccarino, V. (2021) 'Plasma homocysteine concentrations and depression: A twin study', *Journal of Affective Disorders Reports*. Elsevier BV, 4, p. 100087. doi: 10.1016/j.jadr.2021.100087.

- Brown, E. B. i *wsp.* (2006) ‘A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression’, *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc., 67(7), pp. 1025–1033. doi: 10.4088/JCP.v67n0703.
- Brunner E, Tohen M, Osuntokun O, Landry J, Thase ME. Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination vs fluoxetine monotherapy following successful combination therapy of treatment-resistant major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(11): 2549–2559.
- Brunoni, A. R. i *wsp.* (2014) ‘BDNF blood levels after electroconvulsive therapy in patients with mood disorders: A systematic review and meta-analysis’, *World Journal of Biological Psychiatry*. Informa Healthcare, pp. 411–418. doi: 10.3109/15622975.2014.892633.
- Bush, G. i *wsp.* (1996) ‘Catatonia. II. Treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy’, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Blackwell Publishing Ltd, 93(2), pp. 137–143. doi: 10.1111/j.1600-0447.1996.tb09815.x.
- Calabrese, J. R. i *wsp.* (1999) ‘A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression’, *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc., 60(2), pp. 79–88. doi: 10.4088/JCP.v60n0203.
- Calabrese, J. R. i *wsp.* (2005) ‘A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression’, *American Journal of Psychiatry*. Am J Psychiatry, 162(7), pp. 1351–1360. doi: 10.1176/appi.ajp.162.7.1351.
- Calabrese, J. R. i *wsp.* (2006) ‘Predictors of bipolar disorder risk among patients currently treated for major depression’, *MedGenMed Medscape General Medicine*. WebMD/Medscape Health Network, 8(3), p. 38. Available at: /pmc/articles/PMC1781328/ (Accessed: 17 May 2021).
- Calabrese, J. R. i *wsp.* (2008) ‘Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: Results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials’, *Bipolar Disorders*. Bipolar Disord, 10(2), pp. 323–333. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00500.x.
- Carvalho, A. F. i *wsp.* (2014) ‘Adipokines as emerging depression biomarkers: A systematic review and meta-analysis’, *Journal of Psychiatric Research*. Elsevier Ltd, 59, pp. 28–37. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.08.002.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003 Jul 18;301(5631):386-9. doi: 10.1126/science.1083968.

- Castrén, E., Võikar, V. i Rantamäki, T. (2007) 'Role of neurotrophic factors in depression', *Current Opinion in Pharmacology*. *Curr Opin Pharmacol*, pp. 18–21. doi: 10.1016/j.coph.2006.08.009.
- Catena-Dell'Osso M, Bellantuono C, Consoli G, Baroni S, Rotella F, Marazziti D. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: A new avenue for antidepressant development? *Curr. Med. Chem.* 2011; 18(2): 245–255.
- Catena-Dell'Osso M, Rotella F, Dell'Osso A, Fagiolini A, Marazziti D. *Inflammation, serotonin and major depression*. *Curr. Drug. Targets* 2013; 14(5): 571–577.
- Cepeda, M. S., Reys, J. i Ryan, P. (2018) 'Finding factors that predict treatment-resistant depression: Results of a cohort study', *Depression and Anxiety*. Blackwell Publishing Inc., 35(7), pp. 668–673. doi: 10.1002/da.22774.
- Cerullo M.A., Strakowski S.M. A systematic review of the evidence for the treatment of acute depression in bipolar I disorder. *CNS Spectrum* 2013; 18: 199–208.
- Chen, Z. Y. i *wsp.* (2004) 'Variant Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Met66) Alters the Intracellular Trafficking and Activity-Dependent Secretion of Wild-Type BDNF in Neurosecretory Cells and Cortical Neurons', *Journal of Neuroscience*. *J Neurosci*, 24(18), pp. 4401–4411. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0348-04.2004.
- Chen, Z. Y. i *wsp.* (2006) 'Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior', *Science*. *Science*, 314(5796), pp. 140–143. doi: 10.1126/science.1129663.
- Citrome L., Ketter T.A., Cucchiari J., Loebel L. Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and like-likelihood to be helped or harmed. *J. Affect. Disord.* 2013. Internet ISSN: 1573–2517.
- Cizza, G. i *wsp.* (2010) 'Low 24-hour adiponectin and high nocturnal leptin concentrations in a case-control study of community-dwelling premenopausal women with major depressive disorder: The Premenopausal, Osteopenia/Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression (POWER) study', *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press, Inc., 71(8), pp. 1079–1087. doi: 10.4088/JCP.09m05314blu.
- Coffey, C. E. i *wsp.* (1991) 'Brain Anatomic Effects of Electroconvulsive Therapy A Prospective Magnetic Resonance Imaging Study', *Archives of General Psychiatry*. *Arch Gen Psychiatry*, 48(11), pp. 1013–1021. doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810350053008.
- Cohen, S. S. i *wsp.* (2011) 'Serum Adiponectin in Relation to Body Mass Index and Other Correlates in Black and White Women', *Annals of Epidemiology*. Elsevier, 21(2), pp. 86–94. doi: 10.1016/j.annepidem.2010.10.011.

- Conway, C. R., George, M. S. i Sackeim, H. A. (2017) 'Toward an evidence-based, operational definition of treatment-resistant depression: When Enough is enough', *JAMA Psychiatry*. American Medical Association, pp. 9–10. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2586.
- Cook, A., Stevenson, G. i Scott, A. I. F. (2000) 'A survey of methohexitone use by anesthetists in the clinical practice of ECT in edinburgh', *Journal of ECT*. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 350–355. doi: 10.1097/00124509-200012000-00004.
- Coppen, A. i Bailey, J. (2000) 'Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: A randomised, placebo controlled trial', *Journal of Affective Disorders*. Elsevier, 60(2), pp. 121–130. doi: 10.1016/S0165-0327(00)00153-1.
- Crossley, N. A. i Bauer, M. (2007) 'Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: Two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials', *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc., 68(6), pp. 935–940. doi: 10.4088/JCP.v68n0617.
- Cuijpers, P. i *wsp.* (2016) 'Interpersonal psychotherapy for mental health problems: A comprehensive meta-analysis', *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association, 173(7), pp. 680–687. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15091141.
- Cummings, C. M. i Fristad, M. A. (2008) 'Pediatric bipolar disorder: Recognition in primary care', *Current Opinion in Pediatrics*. NIH Public Access, pp. 560–565. doi: 10.1097/MOP.0b013e32830fe3d2.
- Cunha, A. B. M. i *wsp.* (2006) 'Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes', *Neuroscience Letters*. Neurosci Lett, 398(3), pp. 215–219. doi: 10.1016/j.neulet.2005.12.085.
- Daban, C. i *wsp.* (2008) 'Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review', *Journal of Affective Disorders*. J Affect Disord, pp. 1–15. doi: 10.1016/j.jad.2008.02.012.
- Dahmani S1, Paris A, Jannier V, Hein L, Rouelle D, Scholz J, Gressens P, Mantz J. Dexmedetomidine increases hippocampal phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinase 1 and 2 content by an alpha 2-adrenoceptor-independent mechanism: evidence for the involvement of imidazoline I1 receptors. *Anesthesiology*. 2008 Mar;108(3):457-66. doi: 10.1097/ALN.0b013e318164ca81.
- Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X i *wsp.* Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant

depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. Published online June 05, 2019. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189

Daly, J. J. i *wsp*. (2001) ‘ECT in bipolar and unipolar depression: Differences in speed of response’, *Bipolar Disorders*. Bipolar Disord, 3(2), pp. 95–104.

Das, T. K. i *wsp*. (2019) ‘Antioxidant defense in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis of MRS studies of anterior cingulate glutathione’, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc., pp. 94–102. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.006.

Davis, L. L., Bartolucci, A. i Petty, F. (2005) ‘Divalproex in the treatment of bipolar depression: A placebo-controlled study’, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier, 85(3), pp. 259–266. doi: 10.1016/j.jad.2004.09.009.

De Carlo, V., Calati, R. i Serretti, A. (2016) ‘Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review’, *Psychiatry Research*. Elsevier Ireland Ltd, pp. 421–430. doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.034.

de Koning, E. J. i *wsp*. (2016) ‘Effects of two-year vitamin B12 and folic acid supplementation on depressive symptoms and quality of life in older adults with elevated homocysteine concentrations: Additional results from the B-Proof study, an RCT’, *Nutrients*. MDPI AG, 8(11), p. 748. doi: 10.3390/nu8110748.

Degawa-Yamauchi, M. i *wsp*. (2003) ‘Serum Resistin (FIZZ3) Protein Is Increased in Obese Humans’, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society, 88(11), pp. 5452–5455. doi: 10.1210/jc.2002-021808.

Della, F. P. i *wsp*. (2012) ‘Tianeptine exerts neuroprotective effects in the brain tissue of rats exposed to the chronic stress model’, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 103(2), pp. 395–402. doi: 10.1016/j.pbb.2012.09.018.

Desrumaux, C. i *wsp*. (2005) ‘Phospholipid transfer protein (PLTP) deficiency reduces brain vitamin E content and increases anxiety in mice.’, *The FASEB Journal*. Wiley, 19(2), pp. 1–16. doi: 10.1096/fj.04-2400fje.

Devanand, D. P. i *wsp*. (1994) ‘Does ECT alter brain structure?’, *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association, 151(7), pp. 957–970. doi: 10.1176/ajp.151.7.957.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), Fifth Edition, American Psychiatric Association, 2013.

- Dolenc, T. J. i wsp. (2004) 'Electroconvulsive therapy in patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverter defibrillators', *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*. Pacing Clin Electrophysiol, 27(9), pp. 1257–1263. doi: 10.1111/j.1540-8159.2004.00617.x.
- Donahue, A. B. (2000) 'Electroconvulsive therapy and memory loss: A personal journey', *Journal of ECT*. Lippincott Williams and Wilkins, 16(2), pp. 133–143. doi: 10.1097/00124509-200006000-00005.
- Doumatey, A. P. i wsp. (2012) 'Circulating adiponectin is associated with renal function independent of age and serum lipids in West Africans', *International Journal of Nephrology*. Int J Nephrol, 2012. doi: 10.1155/2012/730920.
- Dudek D. Optymalizacja leczenia depresji. *Psychiatria po Dyplomie*. Październik 2013: 27–32.
- Duffy, A. i wsp. (2010) 'Early stages in the development of bipolar disorder', *Journal of Affective Disorders*. J Affect Disord, 121(1–2), pp. 127–135. doi: 10.1016/j.jad.2009.05.022.
- Duman, R. S., Deyama, S. i Fogaça, M. V. (2021) 'Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants', *European Journal of Neuroscience*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 126–139. doi: 10.1111/ejn.14630.
- Dwivedi, Y. (2009) 'Brain-derived neurotrophic factor: Role in depression and suicide', *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. DOVE Medical Press Ltd., pp. 433–449. doi: 10.2147/ndt.s5700.
- Dwork, A. J. i wsp. (2004) 'Absence of Histological Lesions in Primate Models of ECT and Magnetic Seizure Therapy', *American Journal of Psychiatry*. Am J Psychiatry, 161(3), pp. 576–578. doi: 10.1176/appi.ajp.161.3.576.
- Egan, M. F. i wsp. (2003) 'The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function', *Cell*. Cell Press, 112(2), pp. 257–269. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00035-7.
- Elias, A., Thomas, N. i Sackeim, H. A. (2021) 'Electroconvulsive therapy in Mania: A review of 80 years of clinical experience', *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association, pp. 229–239. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20030238.
- Elstgeest, L. E. M. i wsp. (2017) 'Vitamin B12, homocysteine and depressive symptoms: A longitudinal study among older adults', *European Journal of Clinical Nutrition*. Nature Publishing Group, 71(4), pp. 468–475. doi: 10.1038/ejcn.2016.224.
- Engbersen A.M., Franken D.G., Boers G.H. et al.: Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am. J. Hum. Genet.* 1995, 56, 142.

- Eren, I. i wsp. (2007) 'Venlafaxine modulates depression-induced oxidative stress in brain and medulla of rat', *Neurochemical Research*. Springer, 32(3), pp. 497–505. doi: 10.1007/s11064-006-9258-9.
- Esnafoglu, E. i Ozturan, D. D. (2020) 'The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin B12, and vitamin D levels in children and adolescents', *Child and Adolescent Mental Health*. Blackwell Publishing Ltd, 25(4), pp. 249–255. doi: 10.1111/camh.12387.
- Fabrazzo M, Perris F, Monteleone P, Esposito G, Catapano F, Maj M. Aripiprazole augmentation strategy in clomipramine-resistant depressive patients: An open preliminary study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012; 22(2): 132–136.
- Faedda, G. L. i wsp. (1993) 'Seasonal Mood Disorders: Patterns of Seasonal Recurrence in Mania and Depression', *Archives of General Psychiatry*. Arch Gen Psychiatry, 50(1), pp. 17–23. doi: 10.1001/archpsyc.1993.01820130019004.
- Fallin M.D., Lasseter V.K., Avramopoulos D., Nicodemus K.K., Wolyniec P.S. Bipolar I disorder and schizophrenia: a 440-single-nucleotide polymorphism screen of 64 candidate genes among Ashkenazi Jewish case-parent trios. *Am. J. Hum. Genet.* 2005;77:918-936
- Fear, C. F. i wsp. (1994) 'Propofol anaesthesia in electroconvulsive therapy. Reduced seizure duration may not be relevant', *British Journal of Psychiatry*. Royal College of Psychiatrists, 165(OCT.), pp. 506–509. doi: 10.1192/bjp.165.4.506.
- Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P i wsp. Efficacy and safety of fixed dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: Results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2019; 22(10): 616–630.
- Fernandes B.S., Gama C.S., Cereser K.M., Yatham L.N., Fries G.R. i wsp. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: A systematic review and meta-regression analysis. *J Psych Res* 2011;45:995-1004
- Fernandes, B. i wsp. (2009) 'Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not associated with response to electroconvulsive therapy (ECT): A pilot study in drug resistant depressed patients', *Neuroscience Letters*. Elsevier, 453(3), pp. 195–198. doi: 10.1016/j.neulet.2009.02.032.
- Figiel GS, Krishnan KR, Doraiswamy PM. Subcortical structural changes in ECT-induced delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990; 3: 172–176.

- Finkelstein J.D.: The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur. J. Pediatr.* 1998, 157,40.
- Forti, P. i wsp. (2010) 'Blood homocysteine and risk of depression in the elderly', *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Elsevier, 51(1), pp. 21–25. doi: 10.1016/j.archger.2009.06.009.
- Forty, L. i wsp. (2009) 'Polarity at illness onset in bipolar I disorder and clinical course of illness', *Bipolar Disorders*. Bipolar Disord, 11(1), pp. 82–88. doi: 10.1111/j.1399-5618.2008.00654.x.
- Fountoulakis, K. N. i wsp. (2008) 'Treatment of bipolar depression: An update', *Journal of Affective Disorders*. J Affect Disord, pp. 21–34. doi: 10.1016/j.jad.2007.10.016.
- Fraguas, R. i wsp. (2006) 'Anger Attacks in Major Depressive Disorder and Serum Levels of Homocysteine', *Biological Psychiatry*. Elsevier, 60(3), pp. 270–274. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.08.026.
- Fredman, B. i wsp. (1994) 'Anesthesia for electroconvulsive therapy: Effects of propofol and methohexital on seizure activity and recovery', *Anesthesia and Analgesia*, 79(1), pp. 75–79. doi: 10.1097/00132586-199504000-00022.
- Fredman, B., Husain, M. M. i White, P. F. (1994) 'Anaesthesia for electroconvulsive therapy: Use of propofol revisited', *European Journal of Anaesthesiology*, 11(5), pp. 423–425.
- Frye, M. A. i wsp. (2007) 'A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression', *American Journal of Psychiatry*. Am J Psychiatry, 164(8), pp. 1242–1249. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06060981.
- Fu Y., Luo L., Luo N., Garvey W.T.: Proinflammatory cytokine production and insulin sensitivity regulated by overexpression of resistin in 3T3-L1 adipocytes. *Nutr. Metab.*, 2006; 3: 28
- Gałecki P, Bliźniewska-Kowalska K. Depresja oporna na leczenie – zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie psychiatrii. *Psychiatr. Pol.* 2021; 55(1): 7–21
- Gałecki P, Florkowski A, Bobińska K, Śmigielski J, Bieńkiewicz M, Szemraj J. *Functional polymorphism of the myeloperoxidase gene (G-463A) in depressive patients*. *Acta Neuropsychiatr.* 2010; 5: 218–222.
- Gałecki P, Gałecka E, Maes M, Chamielec M, Orzechowska A, Bobińska K i wsp. The expression of genes encoding for COX-2, MPO, iNOS, and sPLA2-IIA in patients with recurrent depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2012; 138(3): 360–366.
- Gałecki P. Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie psychiatrii dotyczące leczenia epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii.* 2018; 34(3): 157–199.

- Gałecki, P., Szemraj, J., Bieńkiewicz, M., Florkowski, A., i wsp. (2009) ‘Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment’, *Pharmacological Reports*. Elsevier B.V., 61(3), pp. 436–447. doi: 10.1016/S1734-1140(09)70084-2.
- Gałecki, P., Szemraj, J., Bieńkiewicz, M., Zboralski, K., i wsp. (2009) ‘Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients’, *Human Psychopharmacology*. John Wiley & Sons, Ltd, 24(4), pp. 277–286. doi: 10.1002/hup.1014.
- Gálvez V, McGuirk L, Loo CK. The use of ketamine in ECT anaesthesia: A systematic review and critical commentary on efficacy, cognitive, safety and seizure outcomes. *World J Biol Psychiatry*. 2016 Nov 28;1-21.
- Gao X, Zhuang FZ, Qin SJ, Zhou L, Wang Y, Shen QF, Li M, Villarreal M, Benefield L, Gu SL, Ma TF. Dexmedetomidine protects against learning and memory impairments caused by electroconvulsive shock in depressed rats: Involvement of the NMDA receptor subunit 2B (NR2B)-ERK signaling pathway. *Psychiatry Res*. 2016 Sep 30;243:446-52. doi: 10.1016/j.psychres.2016.07.020. Epub 2016 Jul 11.
- Gaynes, B. N. i wsp. (2018) ‘Definition of Treatment-Resistant Depression in the Medicare Population’, *Definition of Treatment-Resistant Depression in the Medicare Population*, 49(5), pp. 207–2016. Available at: <http://europepmc.org/books/NBK526366> (Accessed: 17 May 2021).
- Geddes, J. i wsp. (2003) ‘Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis’, *Lancet*. Elsevier B.V., 361(9360), pp. 799–808. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12705-5.
- Geretsegger, C. i wsp. (2007) ‘Propofol and methohexital as anesthetic agents for electroconvulsive therapy: A randomized, double-blind comparison of electroconvulsive therapy seizure quality, therapeutic efficacy, and cognitive performance’, *Journal of ECT*, 23(4), pp. 239–243. doi: 10.1097/0b013e31814da971.
- Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN: Dexmedetomidine: a novel sedative- analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001; 14: 13–21.
- Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK: The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract* 2001; 7: 287–297.
- Ghaemi, N., Sachs, G. S. i Goodwin, F. K. (2000) ‘What is to be done? Controversies in the diagnosis and treatment of manic-depressive illness’, *World Journal of Biological Psychiatry*. *World J Biol Psychiatry*, 1(2), pp. 65–74. doi: 10.3109/15622970009150569.

- Ghaemi, S. N. i Baldessarini, R. J. (2007) 'The manic-depressive spectrum and mood stabilization: Kraepelin's ghost', *Psychotherapy and Psychosomatics*. Karger Publishers, pp. 65–69. doi: 10.1159/000097964.
- Ghaemi, S. N. i *wsp.* (2007) 'Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: A preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study', *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc., 68(12), pp. 1840–1844. doi: 10.4088/JCP.v68n1203.
- Ghio, L. i *wsp.* (2011) 'Combined venlafaxine and olanzapine prescription in women with psychotic major depression: A case series', *Case Reports in Medicine*. Hindawi Limited, 2011. doi: 10.1155/2011/856903.
- Gijsman, H. J. i *wsp.* (2004) 'Antidepressants for bipolar depression: A systematic review of randomized, controlled trials', *American Journal of Psychiatry*. Am J Psychiatry, pp. 1537–1547. doi: 10.1176/appi.ajp.161.9.1537.
- Gitlin M. Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2006;11:227–240
- Goldberg, J. F. i *wsp.* (2007) 'Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: Findings from the STEP-BD', *American Journal of Psychiatry*. Am J Psychiatry, 164(9), pp. 1348–1355. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.05122032.
- Goldberg, J. F. i *wsp.* (2009) 'Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: Findings from the STEP-BD', *American Journal of Psychiatry*. Am J Psychiatry, 166(2), pp. 173–181. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08050746.
- Goldberg, J. F., Burdick, K. E. i Endick, C. J. (2004) 'Preliminary Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pramipexole Added to Mood Stabilizers for Treatment-Resistant Bipolar Depression', *American Journal of Psychiatry*. Am J Psychiatry, 161(3), pp. 564–566. doi: 10.1176/appi.ajp.161.3.564.
- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016;30:495–553.
- Gouras G.K., Olsson T.T., Hansson O.:  $\beta$ -amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 2015; 12: 3-11
- Grande, I. i *wsp.* (2012) 'Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder', *Physiology and Behavior*. Elsevier, 106(1), pp. 46–50. doi: 10.1016/j.physbeh.2011.10.029.

Greenwald, B. S. i wsp. (1996) 'MRI signal hyperintensities in geriatric depression', *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association, 153(9), pp. 1212–1215. doi: 10.1176/ajp.153.9.1212.

Gronemann, F. H. i wsp. (2018) 'Incidence of, risk factors for, and changes over time in treatment-resistant depression in Denmark: A register-based cohort study', *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc., 79(4). doi: 10.4088/JCP.17m11845.

Groves, J. O. (2007) 'Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression?', *Molecular Psychiatry*. Mol Psychiatry, pp. 1079–1088. doi: 10.1038/sj.mp.4002075.

Gurmarnik, S., Young, R. i Alesker, E. (1996) 'Divided doses of methohexitone improves ECT outcome', *Canadian Journal of Anaesthesia*. Can J Anaesth, p. 535. doi: 10.1007/BF03018117.

Guzik T.J., Mangalat D., Korbut R.J.: Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *Physiol. Pharmacol.* 2006; 57(4): 505-528.

Gyulai, L. i wsp. (2003) 'Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression', *Neuropsychopharmacology*. Neuropsychopharmacology, 28(7), pp. 1374–1382. doi: 10.1038/sj.npp.1300190.

Han C, Wang SM, Lee SJ, Jun TY, Pae CU. Optimizing the use of aripiprazole augmentation in the treatment of major depressive disorder: From clinical trials to clinical practice. *Chonnam Med. J.* 2015; 51(2): 66–80. Doi: 10.4068/cmj.2015.51.2.66.

Hansson PB, Murison R, Lund A, Hammar Å. Cognitive functioning and cortisol profiles in first episode major depression. *Scand. J. Psychol.* 2015; 56(4): 379–383.

Hassamal S, Pandurangi A, Venkatachalam V and Levenson J. Delayed Onset and Prolonged ECT-Related Delirium. *Case Reports in Psychiatry Volume 2013 (2013)*, Article ID 840425, 4 pages.

Hese RT, Zyss T. *Leczenie elektrowstrząsami w praktyce klinicznej*. 2007 Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007

Hilty DM, Leamon MH, Lim RF et al.: A review of bipolar disorder in adults. *Psychiatry (Edgmont)* 2006; 3: 43–55.

Hoffman, K. (2016) *Modeling Neuropsychiatric Disorders in Laboratory Animals - 1st Edition*. 1st edn. New York, NY, USA: Elsevier. Available at: <https://www.elsevier.com/books/modeling-neuropsychiatric-disorders-in-laboratory-animals/hoffman/978-0-08-100099-1> (Accessed: 17 May 2021).

Husain, M. M. i wsp. (2004) 'Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): A consortium for research in ECT (CORE) report', *Journal of Clinical Psychiatry*. J Clin Psychiatry, pp. 485–491. doi: 10.4088/JCP.v65n0406.

International statistical classification of diseases and related health problems (ICD-10), Tenth Revision, World Health Organization, 1993.

Ising M, Depping AM, Siebertz A, Lucae S, Unschuld PG, Kloiber S, Horstmann S, Uhr M, Müller-Myhsok B, Holsboer F. Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *Eur J Neurosci*. 2008 Jul;28(2):389-98. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06332.x.

Jałowiecki P, Majewski W, Palugniok R. Postępowanie anestezyjologiczne u chorych kwalifikowanych do terapii elektrowstrząsami. W: *Leczenie elektrowstrząsami w praktyce klinicznej*. Hese RT, Zyss T. (red.), Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2007; 103 – 114 .

Järventausta K, Chrapek W, Kampman O i wsp. Effects of S-ketamine as an anesthetic adjuvant to propofol on treatment response to electroconvulsive therapy in treatmentresistant depression: a randomized pilot study. *J ECT* 2013; 29, 158-161.

Joffe RT, Levitt AJ. Antidepressant failure: Augmentation or substitution? *J. Psychiatry Neurosci*. 1995; 20(1): 7–9.

Jow, G. M., Yang, T. T. i Chen, C. L. (2006) 'Leptin and cholesterol levels are low in major depressive disorder, but high in schizophrenia', *Journal of Affective Disorders*. Elsevier, 90(1), pp. 21–27. doi: 10.1016/j.jad.2005.09.015.

Kahl, K. G. i wsp. (2012) 'Prevalence of the metabolic syndrome in unipolar major depression', *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. Springer, 262(4), pp. 313–320. doi: 10.1007/s00406-011-0277-4.

Kanchanatawan B, Sirivichayakul S, Thika S, Ruxrungtham K, Carvalho AF, Geffard M i wsp. Physio-somatic symptoms in schizophrenia: Association with depression, anxiety, neurocognitive deficits and the tryptophan catabolite pathway. *Metab. Brain Dis*. 2017 Mar 3. Doi: 10.1007/ s11011-017-9982-7

Karadag F., Tan D., Unal F. Aripiprazole augmentation treatment in treatment resistant bipolar depression: two patients reports. *Turk Psikiyatri Derg*. 2011; 22: 269–272.

Karbowska A., Boratyńska M., Klinger M.: Rezystyna – czynnik patogenetyczny czy biomarker zaburzeń metabolicznych i zapalenia? *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 485-491

- Kaser S., Kaser A., Sandhofer A., Ebenbichler C.F., Tilg H., Patsch J.R.: Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003; 309: 286-290
- Kasper, S. i *wsp.* (2008) 'International consensus group on the evidence-based pharmacologic treatment of bipolar I i II depression', *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc., pp. 1632–1646. doi: 10.4088/JCP.v69n1014.
- Kautzky, A. i *wsp.* (2019) 'Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study', *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Blackwell Publishing Ltd, 139(1), pp. 78–88. doi: 10.1111/acps.12959.
- Khalsa, H. M. K. i *wsp.* (2008) 'Suicidal events and accidents in 216 first-episode bipolar I disorder patients: Predictive factors', *Journal of Affective Disorders*. J Affect Disord, 106(1–2), pp. 179–184. doi: 10.1016/j.jad.2007.05.027.
- Khosravi, M. i *wsp.* (2020) 'The relationship between dietary patterns and depression mediated by serum levels of Folate and vitamin B12', *BMC Psychiatry*. BioMed Central Ltd., 20(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s12888-020-2455-2.
- Kim YK, Paik JW, Lee SW, Yoon D, Han C, Lee BH. Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2006; 30(6): 1091–1096.
- Kim, D. H. i *wsp.* (2007) 'Effects of fluoxetine on ischemic cells and expressions in BDNF and some antioxidants in the gerbil hippocampal CA1 region induced by transient ischemia', *Experimental Neurology*. Academic Press, 204(2), pp. 748–758. doi: 10.1016/j.expneurol.2007.01.008.
- Kim, J. M. i *wsp.* (2008) 'Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression', *British Journal of Psychiatry*. Cambridge University Press, 192(4), pp. 268–274. doi: 10.1192/bjp.bp.107.039511.
- Kirkby, K. C. i *wsp.* (1995) 'Comparison of propofol and methohexitone in anaesthesia for ECT: Effect on seizure duration and outcome', *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. Aust N Z J Psychiatry, 29(2), pp. 299–303. doi: 10.1080/00048679509075925.
- Knudsen, M. K. i *wsp.* (2019) 'Magnetic resonance (MR) spectroscopic measurement of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) in major depression before and after electroconvulsive therapy', *Acta Neuropsychiatrica*, 31(1), pp. 17–26. doi: 10.1017/neu.2018.22.
- Kos K., Harte A.L., da Silva N.F., Tonchev A., Chaldakov G., James S., Snead D.R., Hoggart B., O'Hare J.P., McTernan P.G., Kumar S.J.: Adiponectin and resistin in human cerebrospinal

fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92(3): 1129-1136.

Kotan, Z. i wsp. (2012) 'Serum brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor and leptin levels in patients with a diagnosis of severe major depressive disorder with melancholic features.', *Therapeutic advances in psychopharmacology*. SAGE PublicationsSage UK: London, England, 2(2), pp. 65–74. doi: 10.1177/2045125312436572.

Kozisek, M. E., Middlemas, D. i Bylund, D. B. (2008) 'Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies', *Pharmacology and Therapeutics*. *Pharmacol Ther*, pp. 30–51. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.07.001.

Krauthammer, C. i Klerman, G. L. (1978) 'Secondary Mania: Manic Syndromes Associated with Antecedent Physical Illness or Drugs', *Archives of General Psychiatry*. *Arch Gen Psychiatry*, 35(11), pp. 1333–1339. doi: 10.1001/archpsyc.1978.01770350059005.

Krawczyk K, Rybakowski JK. Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych kwasami tłuszczowymi omega-3 w depresji lekoopornej. *Psychiatria Polska* 2012, tom XLVI, Nr 4. 585–598

Krishnan, K. R. R. (2002) 'Biological risk factors in late life depression', in *Biological Psychiatry*. *Biol Psychiatry*, pp. 185–192. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01349-5.

Krishnan, K. R. R., Hays, J. C. i Blazer, D. G. (1997) 'MRI-defined vascular depression', *American Journal of Psychiatry*. *American Psychiatric Association*, 154(4), pp. 497–501. doi: 10.1176/ajp.154.4.497.

Kunugi, H. i wsp. (2001) 'A novel polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene associated with late-onset Alzheimer's disease', *Molecular Psychiatry*. *Mol Psychiatry*, 6(1), pp. 83–86. doi: 10.1038/sj.mp.4000792.

Kuşçu ÖÖ, Karacaer F, Biricik E, Güleç E, Tamam L, Güneş Y. Effect of Ketamine, Thiopental and Ketamine-Thiopental Combination during Electroconvulsive Therapy for Depression. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2015 Oct;43(5):313-7.

Kusminski C.M., McTernan P.G., Schraw T., Kos K., O'Hare J.P., Ahima R., Kumar S., Scherer P.E.: Adiponectin complexes in human cerebrospinal fluid: distinct complex distribution from serum. *Diabetol.* 2007; 50(3): 634-642.

Kwok, T. i wsp. (2020) 'A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients', *Clinical Nutrition*. Churchill Livingstone, 39(8), pp. 2399–2405. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.005.

- Kwon, Y. (2013) 'A Case Study on the Game Industry Optimized Human Resource Development Program', *Journal of Korea Game Society*. Korea Game Society, 13(2), pp. 71–80. doi: 10.7583/jkgs.2013.13.2.71.
- Lee, M. M., Reif, A. i Schmitt, A. G. (2013) 'Major Depression: A Role for Hippocampal Neurogenesis?', *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Springer, Berlin, Heidelberg, 14, pp. 153–179. doi: 10.1007/7854\_2012\_226.
- Lent, J. K. i wsp. (2019) 'Ketamine and Treatment-Resistant Depression', *AANA journal*. NLM (Medline), 87(5), pp. 411–419. doi: 10.1097/01.nme.0000577620.20384.d6.
- Leverich, G. S. i wsp. (2006) 'Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers', *American Journal of Psychiatry*. Am J Psychiatry, 163(2), pp. 232–239. doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.232.
- Lewis, S. J. i wsp. (2006) 'The thermolabile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis', *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group, pp. 352–360. doi: 10.1038/sj.mp.4001790.
- Li DJ i wsp.(2017). Significant treatment effect of add-on ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy in depressive patients: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Jan;27(1):29-41.
- Licinio J, O'Kirwan F, Irizarry K, Merriman B, Thakur S, Jepson R, Lake S, Tantisira KG, Weiss ST, Wong ML. Association of a corticotropin-releasing hormone receptor 1 haplotype and antidepressant treatment response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry*. 2004 Dec;9(12):1075-82. doi: 10.1038/sj.mp.4001587.
- Lisanby, S. H. (1996) 'Exceptionally high seizure threshold: ECT device limitations', *Convulsive Therapy*, 12(3), pp. 156–164.
- Lisanby, S. H. (2007) 'Electroconvulsive Therapy for Depression', *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 357(19), pp. 1939–1945. doi: 10.1056/nejmct075234.
- Lisanby, S. H. i wsp. (2000) 'The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events', *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association, 57(6), pp. 581–590. doi: 10.1001/archpsyc.57.6.581.
- Liu, J. i wsp. (2010) 'Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: A comparison with fluoxetine', *Psychopharmacology*. Springer, 207(4), pp. 535–545. doi: 10.1007/s00213-009-1684-3.

- Liu, J. i wsp. (2012) ‘Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences, 109(30), pp. 12248–12253. doi: 10.1073/pnas.1202835109.
- Loimer, N., Hofmann, P. i Chaudhry, H. R. (1992) ‘Midazolam shortens seizure duration following electroconvulsive therapy’, *Journal of Psychiatric Research*. J Psychiatr Res, 26(2), pp. 97–101. doi: 10.1016/0022-3956(92)90001-5.
- Łojko , Suwalska A, Rybakowski J: Dwubiegunowe zaburzenia nastroju i zaburzenia depresyjne w klasyfikacji DSM-5. *Psychiatr. Pol.* 2014; 48: 245–260
- Loo CK, Katalinic N, Garfield JB et al. Neuropsychological and mood effects of ketamine in electroconvulsive therapy: a randomised controlled trial. *J Affect Disord* 2012; 142: 233-240.
- Luan S, Wan H, Wang S, Li H, Zhang B. Efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of treatment-resistant depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13: 609–620.
- Madrigal JL, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Castrillo A, Boscá L i wsp. Inducible nitric oxide synthase expression in brain cortex after acute restraint stress is regulated by nuclear factor kappaB-mediated mechanisms. *J. Neurochem.* 2001; 76: 532–538.
- Maes M, Berk M, Goehler L, Song C, Anderson G, Galecki P i wsp. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Med.* 2012; 10: 66.
- Maier, H. i wsp. (2018) ‘S100B, Homocysteine, Vitamin B12, Folic Acid, and Procalcitonin Serum Levels in Remitters to Electroconvulsive Therapy: A Pilot Study’, *Disease Markers*. Hindawi Limited, 2018. doi: 10.1155/2018/2358451.
- Maes M. ( 1999) ‘Major depression and activation of the inflammatory response system’ *Adv. Exp. Med. Biol.* ; 461: 25–46.
- Maes, M. i wsp. (2011) ‘A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness’, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier, pp. 676–692. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.004.
- Malhi, G. S. i Byrow, Y. (2016) ‘Is treatment-resistant depression a useful concept?’, *Evidence-Based Mental Health*. BMJ Publishing Group, 19(1), pp. 1–3. doi: 10.1136/eb-2015-102299.
- Malsch, E. i wsp. (1994) ‘Efficacy of electroconvulsive therapy after propofol and methohexital anesthesia’, *Convulsive Therapy*, 10(3), pp. 212–219.

Martin M, Figiel G, Mattingly G et al. ECT-induced interictal delirium in patients with a history of a CVA. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992; 5: 149–155.

Martinowich, K., Manji, H. i Lu, B. (2007) ‘New insights into BDNF function in depression and anxiety’, *Nature Neuroscience*. *Nat Neurosci*, pp. 1089–1093. doi: 10.1038/nn1971.

Martucci L., Wong A.H., De Luca V., Likhodi O., Wong G.W. i wsp. N-methyl- D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels. *Schizophr. Res.* 2006;84:214-221

Mazza M., Squillacioti M.R., Pecora R.D., Janiri R., Bria P. Beneficial acute antidepressant effects of aripiprazole as an adjunctive treatment or monotherapy in bipolar patients unresponsive to mood stabilizers: results from a 16-week open-label trial. *Expert Opinion Pharmacother.* 2008; 9: 3145–3149.

McAllister A.K., Katz L.C., Lo D.C. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Ann Rev Neurosci.* 1999;22:295-318

McCall, W. V. i wsp. (2000) ‘Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy: Acute antidepressant and cognitive effects’, *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association, 57(5), pp. 438–444. doi: 10.1001/archpsyc.57.5.438.

McGirr A, Berlim MT, Bond DJ et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: efficacy and tolerability. *J Psychiatr Res* 2015; 62C: 23-30.

McGuffin, P. i Rivera, M. (2015) ‘The interaction between stress and genetic factors in the etiopathogenesis of depression’, *World Psychiatry*. Blackwell Publishing Ltd, pp. 161–163. doi: 10.1002/wps.20230.

McMahon, J. A. i wsp. (2006) ‘A Controlled Trial of Homocysteine Lowering and Cognitive Performance’, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 354(26), pp. 2764–2772. doi: 10.1056/nejmoa054025.

Mech, A. W. i Farah, A. (2016) ‘Correlation of clinical response with homocysteine reduction during therapy with reduced B vitamins in patients with MDD who are positive for MTHFR C677T or A1298C polymorphism: A Randomized, double-blind, placebo-controlled study’, *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc., 77(5), pp. 668–671. doi: 10.4088/JCP.15m10166.

Mendels, J. (1982) ‘Role of lithium as an antidepressant.’, *Modern problems of pharmacopsychiatry*. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*, pp. 138–144. doi: 10.1159/000406240.

- Miller A.L. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression. *Altern. Med. Rev.* (2008) 13 216–226.
- Milne AM, MacQueen GM, Hall GB. Abnormal hippocampal activation in patients with extensive history of major depression: An fMRI study. *J. Psychiatry Neurosci.* 2012; 37(1): 28–36.
- Mirowska-Guzel, D. i *wsp.* (2008) ‘BDNF A196G and C270T gene polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis in the polish population. Gender differences’, *Journal of Neuroimmunology*. *J Neuroimmunol*, 193(1–2), pp. 170–172. doi: 10.1016/j.jneuroim.2007.10.013.
- Mokriski, B. L. K. i *wsp.* (1992) ‘Electroconvulsive therapy-induced cardiac arrhythmias during anesthesia with methohexital, thiamylal, or thiopental sodium’, *Journal of Clinical Anesthesia*. *J Clin Anesth*, 4(3), pp. 208–212. doi: 10.1016/0952-8180(92)90067-B.
- Monteggia, L. M. i *wsp.* (2007) ‘Brain-Derived Neurotrophic Factor Conditional Knockouts Show Gender Differences in Depression-Related Behaviors’, *Biological Psychiatry*. *Biol Psychiatry*, 61(2), pp. 187–197. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.021.
- Moorthy, D. i *wsp.* (2012) ‘Status of vitamins B-12 and B-6 but not of folate, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism are associated with impaired cognition and depression in adults’, *Journal of Nutrition*. Oxford Academic, 142(8), pp. 1554–1560. doi: 10.3945/jn.112.161828.
- Moreno, C. i *wsp.* (2007) ‘National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth’, *Archives of General Psychiatry*. *Arch Gen Psychiatry*, 64(9), pp. 1032–1039. doi: 10.1001/archpsyc.64.9.1032.
- Moretti, M. i *wsp.* (2012) ‘Ascorbic acid treatment, similarly to fluoxetine, reverses depressive-like behavior and brain oxidative damage induced by chronic unpredictable stress’, *Journal of Psychiatric Research*. Elsevier Ltd, 46(3), pp. 331–340. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.11.009.
- Mowbray, Historical Aspects of Electric Convulsant Therapy. *Scott Med. J.* 1959, 4, 373-378.
- Müller, H. i *wsp.* (2012) ‘Correlation between homocysteine serum levels and the duration of seizures in patients treated with electroconvulsive therapy’, *Journal of ECT*, 28(3). doi: 10.1097/YCT.0b013e3182556d19.
- Mulsant, B. H. i *wsp.* (1991) ‘A Prospective Naturalistic Study of Electroconvulsive Therapy in Late-Life Depression’, *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 4(1), pp. 3–12. doi: 10.1177/089198879100400102.

Mundo E., Tharmalingham S., Neves-Pereira M., Dalton E.J., Macciardi F. i wsp. Evidence that the N-methyl-D-aspartate subunit 1 receptor gene (GRIN1) confers susceptibility to bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2003;8:241-245.

Mur, M. i wsp. (2009) ‘Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients’, *Psychopathology*. *Psychopathology*, 42(3), pp. 148–156. doi: 10.1159/000207456.

Muzina DJ, Gao K, Kemp DE, Khalife S, Ganocy SJ, Chan PK, Serrano MB, Conroy CM, Calabrese JR. Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naive bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011 Jun;72(6):813-9. doi: 10.4088/JCP.09m05570gre. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20816041.

Nabi, H. i wsp. (2013) ‘Association of serum homocysteine with major depressive disorder: Results from a large population-based study’, *Psychoneuroendocrinology*. Pergamon, 38(10), pp. 2309–2318. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.04.018.

Ng, C. H. i wsp. (2019) ‘Definition of treatment-resistant depression – Asia Pacific perspectives’, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V., pp. 626–636. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.038.

Ng, F. i wsp. (2008) ‘Oxidative stress in psychiatric disorders: Evidence base and therapeutic implications’, *International Journal of Neuropsychopharmacology*. Oxford Academic, pp. 851–876. doi: 10.1017/S1461145707008401.

Nierenberg, A. A. i DeCecco, L. M. (2001) *Definitions of Antidepressant Treatment Response, Remission, Nonresponse, Partial Response, and Other Relevant Outcomes: A Focus on Treatment-Resistant Depression*, *The Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press, Inc. Available at: <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/definitions-antidepressant-treatment-response-remission> (Accessed: 17 May 2021).

Nierenberg, A. A. i wsp. (2006) ‘Treatment-resistant bipolar depression: A STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone’, *American Journal of Psychiatry*. *Am J Psychiatry*, 163(2), pp. 210–216. doi: 10.1176/appi.ajp.163.2.210.

Nolen, W. A. i wsp. (2007) ‘Tranlycypromine vs. lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: A failed but clinically useful study’, *Acta Psychiatrica Scandinavica*. *Acta Psychiatr Scand*, 115(5), pp. 360–365. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.00993.x.

Nordstrom M., Kjellstrom T.: Age dependency of cystathionine beta-synthase activity in human fibroblasts in homocyst(e)inemia and atherosclerotic vascular disease. *Atherosclerosis* 1992, 94, 213.

- Nucifora, L. G. i wsp. (2017) 'Reduction of plasma glutathione in psychosis associated with schizophrenia and bipolar disorder in translational psychiatry', *Translational psychiatry*. *Transl Psychiatry*, 7(8), p. e1215. doi: 10.1038/tp.2017.178.
- Odlaug, B. L. i Grant, J. E. (2007) 'N-acetyl cysteine in the treatment of grooming disorders', *Journal of Clinical Psychopharmacology*. *J Clin Psychopharmacol*, pp. 227–229. doi: 10.1097/01.jcp.0000264976.86990.00.
- Okereke, O. I. i wsp. (2015) 'Effect of long-term supplementation with folic acid and B vitamins on risk of depression in older women', *British Journal of Psychiatry*. Royal College of Psychiatrists, 206(4), pp. 324–331. doi: 10.1192/bjp.bp.114.148361.
- Orrell M, Collins E, Shergill S, Katona C. Management of depression in the elderly by general practitioners: I. Use of antidepressants. *Fam. Pract.* 1995; 12(1): 5–11.
- Ösby, U. i wsp. (2001) 'Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden', *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association, 58(9), pp. 844–850. doi: 10.1001/archpsyc.58.9.844.
- Osten-Sacken, K. , Permoda-Osip, A., Bartkowska-Śniatkowska, A. Leki stosowane w celu premedykacji i znieczulenia podczas terapii elektrowstrząsowej w psychiatrii. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2017, 33 (1), 53–65.
- Owecki, M. i wsp. (2011) 'Serum resistin concentrations are higher in human obesity but independent from insulin resistance', *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 119(2), pp. 117–121. doi: 10.1055/s-0030-1263111.
- Ozcan, M. E. i wsp. (2004) 'Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders', *International Clinical Psychopharmacology*. *Int Clin Psychopharmacol*, 19(2), pp. 89–95. doi: 10.1097/00004850-200403000-00006.
- Pacchiarotti, I. i wsp. (2009) 'Treatment-resistant bipolar depression: Towards a new definition', *Acta Psychiatrica Scandinavica*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 429–440. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01471.x.
- Padayatty, S. J. i wsp. (2003) 'Vitamin C as an Antioxidant: Evaluation of Its Role in Disease Prevention', *Journal of the American College of Nutrition*. Routledge, 22(1), pp. 18–35. doi: 10.1080/07315724.2003.10719272.
- Palomino, A. i wsp. (2006) 'Decreased levels of plasma BDNF in first-episode schizophrenia and bipolar disorder patients', *Schizophrenia Research*. *Schizophr Res*, pp. 321–322. doi: 10.1016/j.schres.2006.05.028.

- Papakostas G.I., Petersen T., Mischoulon D. et al. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* (2004) 65 1090–1095.
- Papakostas GI, Petersen TJ, Kinrys G, Burns AM, Worthington JJ, Alpert JE i wsp. Aripiprazole augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66(10): 1326–1330.
- Papakostas, G. I. i wsp. (2012) ‘L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: Results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials’, *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association, 169(12), pp. 1267–1274. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11071114.
- Papakostas, G. I. i wsp. (2013) ‘Assessment of a multi-assay, serum-based biological diagnostic test for major depressive disorder: A Pilot and Replication Study’, *Molecular Psychiatry*. Nature Publishing Group, 18(3), pp. 332–339. doi: 10.1038/mp.2011.166.
- Papakostas, G. I. i wsp. (2014) ‘Effect of adjunctive L-methylfolate 15 mg among inadequate responders to SSRIs in depressed patients who were stratified by Biomarker levels and genotype: Results from a randomized clinical trial’, in *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc., pp. 855–863. doi: 10.4088/JCP.13m08947.
- Papakostas, G. I., Iosifescu, D. V., i wsp. (2005) ‘Brain MRI white matter hyperintensities and one-carbon cycle metabolism in non-geriatric outpatients with major depressive disorder (Part II)’, *Psychiatry Research - Neuroimaging*. Elsevier, 140(3), pp. 301–307. doi: 10.1016/j.psychresns.2005.09.001.
- Papakostas, G. I., Petersen, T., i wsp. (2005) ‘The relationship between serum folate, vitamin B12, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine’, *International Journal of Neuropsychopharmacology*. Cambridge University Press, 8(4), pp. 523–528. doi: 10.1017/S1461145705005195.
- Papoulos, D. i wsp. (2009) ‘Fear of harm, a possible phenotype of pediatric bipolar disorder: A dimensional approach to diagnosis for genotyping psychiatric syndromes’, *Journal of Affective Disorders*. *J Affect Disord*, 118(1–3), pp. 28–38. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.016.
- Parikh, S. V. i wsp. (2016) ‘Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 2. Psychological treatments’, *Canadian Journal of Psychiatry*. SAGE Publications Inc., pp. 524–539. doi: 10.1177/0706743716659418.

- Parikh, V., Khan, M. M. i Mahadik, S. P. (2003) 'Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain', *Journal of Psychiatric Research*. Pergamon, 37(1), pp. 43–51. doi: 10.1016/S0022-3956(02)00048-1.
- Parker, G. i wsp. (1992) 'Psychotic (delusional) depression: a meta-analysis of physical treatments', *Journal of Affective Disorders*. J Affect Disord, 24(1), pp. 17–24. doi: 10.1016/0165-0327(92)90056-C.
- Pastore A., Federici G., Bertini E., Piemonte F.: Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clin. Chim. Acta*, 2003; 333: 19-39
- Patel L., Buckels A.C., Kinghorn I.J., Murdock P.R., Holbrook J.D., Plumpton C., Macphee C.H., Smith S.A. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 300(2): 472-476.
- Permoda-Osip, A., Dorszewska, J. i Rybakowski, J. K. (2016) 'Electroconvulsive therapy, homocysteine, and glutathione in the treatment of drug-resistant bipolar depression', *European Neuropsychopharmacology*. Elsevier BV, 26, pp. S434–S435. doi: 10.1016/s0924-977x(16)31413-4.
- Permoda-Osip, A., Rybakowski, J. (2011) Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych, *Psychiatria Polska* 2011, tom XLV, numer 6 s. 875–888.
- Petrides, G. i wsp. (2001) 'ECT remission rates in psychotic versus nonpsychotic depressed patients: A report from CORE', *Journal of ECT*. J ECT, 17(4), pp. 244–253. doi: 10.1097/00124509-200112000-00003.
- Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: A re-examination for the modern era. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010; 11(5): 709–722.
- Pickard B.S., Knight H.M., Hamilton R.S., Soares D.C., Walker R. i wsp. A common variant in the 3'UTR of the GRIK4 glutamate receptor gene affects transcript abundance and protects against bipolar disorder. *Proc. Natl Acad Sc. USA* 2008;105:14940-14945.
- Pillai, A. i wsp. (2007) 'Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: Differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain', *Journal of Psychiatric Research*. Pergamon, 41(5), pp. 372–386. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.01.011.
- Pittenger, C. i Duman, R. S. (2008) 'Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms', *Neuropsychopharmacology*. Neuropsychopharmacology, pp. 88–109. doi: 10.1038/sj.npp.1301574.

Polanczyk G, Caspi A, Williams B, Price TS, Danese A, Sugden K, Uher R, Poulton R, Moffitt TE. Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: replication and extension. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Sep;66(9):978-85. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.114.

Pontes GN, Cardoso EC, Carneiro-Sampaio MM, Markus RP. Pineal melatonin and the innate immune response: The TNF-alpha increase after cesarean section suppress nocturnal melatonin production. *J. Pineal. Res.* 2007; 43: 365–371.

Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P i wsp. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 2019; 176(6): 428–438.

Post, R. M. (2007) 'Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: Clinical and theoretical implications', *Journal of Psychiatric Research*. *J Psychiatr Res*, pp. 979–990. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.09.009.

Post, R. M. i wsp. (2003) 'A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: Data from the Stanley Foundation Bipolar Network', *Bipolar Disorders*. *Bipolar Disord*, pp. 396–406. doi: 10.1046/j.1399-5618.2003.00065.x.

Prudic, J. i wsp. (2004) 'Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings', *Biological Psychiatry*. Elsevier USA, 55(3), pp. 301–312. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.09.015.

Pużyński S. Postępowanie w depresji lekoopornej. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2007; 23(1): 23–29

Qatanani M., Szwegold N.R., Greaves D.R., Ahima R.S., Lazar M.A.: Macrophage-derived human resistin exacerbates adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119: 531-539

Rasmussen KG, Kung S, Lapid MI et al. A randomized comparison of ketamine versus methohexital anesthesia in electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 2014; 215, 362-365.

Rasmussen, K. G., Jarvis, M. R. i Zorumski, C. F. (1996) 'Ketamine anesthesia in electroconvulsive therapy', *Convulsive Therapy*, 12(4), pp. 217–223.

Resler, G. i wsp. (2008) 'Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes', *NeuroImmunoModulation*. *Neuroimmunomodulation*, 15(3), pp. 145–152. doi: 10.1159/000151527.

- Reti IM, Krishnan A, Podlisky A, Sharp A, Walker M, Neufeld KJ. i wsp. Predictors of electroconvulsive therapy postictal delirium. *Psychosomatics* 2014; 55: 272–279.
- Rhie, S. J., Jung, E. Y. i Shim, I. (2020) ‘The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders’, *Journal of Exercise Rehabilitation*. Korean Society of Exercise Rehabilitation, pp. 2–9. doi: 10.12965/jer.2040016.008.
- Rocha, R. B. i wsp. (2016) ‘Increased BDNF levels after electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: A meta-analysis study’, *Journal of Psychiatric Research*. Elsevier Ltd, 83, pp. 47–53. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.08.004.
- Rosa, A. R. i wsp. (2014) ‘Altered plasma glutathione levels in bipolar disorder indicates higher oxidative stress; A possible risk factor for illness onset despite normal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels’, *Psychological Medicine*. Cambridge University Press, 44(11), pp. 2409–2418. doi: 10.1017/S0033291714000014.
- Ruhé, H. G. i wsp. (2012) ‘Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review’, *Journal of Affective Disorders*. J Affect Disord, pp. 35–45. doi: 10.1016/j.jad.2011.02.020.
- Rush, A. J. i wsp. (2006) ‘Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR\*D report’, *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association, 163(11), pp. 1905–1917. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
- Russo-Neustadt, A. i Chen, M. (2005) ‘Brain-Derived Neurotrophic Factor and Antidepressant Activity’, *Current Pharmaceutical Design*. Bentham Science Publishers Ltd., 11(12), pp. 1495–1510. doi: 10.2174/1381612053764788.
- Ryan, K. M., Dunne, R. i McLoughlin, D. M. (2018) ‘BDNF plasma levels and genotype in depression and the response to electroconvulsive therapy’, *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., 11(5), pp. 1123–1131. doi: 10.1016/j.brs.2018.05.011.
- Rybak, Y. E. i wsp. (2021) ‘Treatment-resistant major depressive disorder: Canadian expert consensus on definition and assessment’, *Depression and Anxiety*. Blackwell Publishing Inc., pp. 456–467. doi: 10.1002/da.23135.
- Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. Choroby afektywne. W: Jarema M red Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych, wyd. 2. Gdańsk: Via Medica; 2015. S. 55-133.
- Rybakowski J: Koncepcja spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej *Psychiatria*. 2008:75–82.

Rybakowski J: Spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej. In: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J (eds.): Choroba afektywna dwu biegunowa – wyzwania diagnostyczne. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012: 21–36.

Rybakowski, S. Pużyński, J. Wciórka: Psychiatria. T. 2. Wrocław: Elsevier Urban & Partner, 2010, s. 305–375. ISBN 978-83-7609-102-0.

Sachs GS. Treatment-resistant bipolar depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:215–236

Sachs, G. S. i wsp. (2007) ‘Effectiveness of Adjunctive Antidepressant Treatment for Bipolar Depression’, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 356(17), pp. 1711–1722. doi: 10.1056/nejmoa064135.

Sackeim, H. A. i wsp. (1986) ‘Cognitive Consequences of Low-Dosage Electroconvulsive Therapy’, *Annals of the New York Academy of Sciences*. Ann N Y Acad Sci, 462(1), pp. 326–340. doi: 10.1111/j.1749-6632.1986.tb51267.x.

Sackeim, H. A. i wsp. (1993) ‘Effects of Stimulus Intensity and Electrode Placement on the Efficacy and Cognitive Effects of Electroconvulsive Therapy’, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 328(12), pp. 839–846. doi: 10.1056/nejm199303253281204.

Sackeim, H. A. i wsp. (2000) ‘A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities’, *Archives of General Psychiatry*. American Medical Association, 57(5), pp. 425–434. doi: 10.1001/archpsyc.57.5.425.

Saito, S. i wsp. (2000) ‘The comparative effects of propofol versus thiopental on middle cerebral artery blood flow velocity during electroconvulsive therapy’, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins, 91(6), pp. 1531–1536. doi: 10.1097/00000539-200012000-00043.

Salehi B, Mohammadbeigi A, Kamali AR, Taheri-Nejad MR, Moshiri I. Impact comparison of ketamine and sodium thiopental on anesthesia during electroconvulsive therapy in major depression patients with drug-resistant; a double-blind randomized clinical trial. *Ann Card Anaesth*. 2015 Oct-Dec;18(4):486-90.

Salvatore, P. i wsp. (2009) ‘McLean-Harvard International First-Episode Project: Two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients’, *Journal of Clinical Psychiatry*. J Clin Psychiatry, 70(4), pp. 458–466. doi: 10.4088/JCP.08m04227.

Samuelsson, M. i *wsp.* (2012) ‘Taurine and glutathione levels in plasma before and after ECT treatment’, *Psychiatry Research*. Elsevier, 198(1), pp. 53–57. doi: 10.1016/j.psychres.2012.02.016.

Sarandol, A. i *wsp.* (2007) ‘Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: Short-term antidepressant treatment does not alter oxidative - Antioxidative systems’, *Human Psychopharmacology*. John Wiley & Sons, Ltd, 22(2), pp. 67–73. doi: 10.1002/hup.829.

Sarris, J., Mischoulon, D. i Schweitzer, I. (2011) ‘Adjunctive nutraceuticals with standard pharmacotherapies in bipolar disorder: A systematic review of clinical trials’, *Bipolar Disorders*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 454–465. doi: 10.1111/j.1399-5618.2011.00945.x.

Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Essentials of Clinical Pharmacology*. Washington, DC, American Psychiatric Press 2006

Schefft, C. i *wsp.* (2017) ‘Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis’, *European Neuropsychopharmacology*. Elsevier B.V., pp. 1090–1109. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.07.004.

Schoeler M, Loetscher PD, Rossaint R, Fahlenkamp AV, Eberhardt G, Rex S, Weis J, and Coburn M. Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury *BMC Neurol* 2012; 12: 20. Published online 2012 Apr 11. doi: 10.1186/1471-2377-12-20 PMID: PMC3350422

Schwartz, D. R. i Lazar, M. A. (2011) ‘Human resistin: Found in translation from mouse to man’, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. Elsevier Inc., pp. 259–265. doi: 10.1016/j.tem.2011.03.005.

Selvaraj AG, Praharaj SK. Delayed onset and prolonged interictal delirium following electroconvulsive therapy,” *Psychogeriatrics* 2012, nr 12 (3), 211–213.

Şenyurt, M. i *wsp.* (2017) ‘Evaluation of oxidative status in patients treated with electroconvulsive therapy’, *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. Korean College of Neuropsychopharmacology, 15(1), pp. 40–46. doi: 10.9758/cpn.2017.15.1.40.

Shalaby, A. i Kamal, S. (2009) ‘Effect of Escitalopram on GABA level and anti-oxidant markers in prefrontal cortex and nucleus accumbens of chronic mild stress-exposed albino rats’, *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. e-Century Publishing Corporation, 1(2), pp. 154–161. Available at: [www.ijppp.org/IJPPP904001](http://www.ijppp.org/IJPPP904001) (Accessed: 17 May 2021).

Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, Sanger TM, Van Campen LE, Case M i wsp. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: A controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66(10): 1289–1297.

Shi J., Badner J.A., Hattori E., Potash J.B., Willour V.L. i wsp. Neurotransmission and bipolar disorder: a systematic familybased association study. *A. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet* 2008;147 B:1270-1277.

Shojima N., Sakoda H., Ogihara T., Fujishiro M., Katagiri H., Anai M., Onishi Y., Ono H., Inukai K., Abe M., Fukushima Y., Kikuchi M., Oka Y., Asano T.: Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes*, 2002; 51: 1737-1744

Silswal N., Singh A.K., Aruna B., Mukhopadhyay S., Ghosh S., Ehtesham N.Z.: Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-12 in macrophages by NF- $\kappa$ B-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 334: 1092-1101

Silva-dos-Santos, A. i wsp. (2021) ‘A New Viewpoint on the Etiopathogenesis of Depression: Insights From the Neurophysiology of Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease and Treatment-Resistant Depression’, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media SA, 12, p. 607339. doi: 10.3389/fpsyt.2021.607339.

Singh, N. i wsp. (2019) ‘Plasma glutathione suggests oxidative stress is equally present in early- and late-onset bipolar disorder’, *Bipolar Disorders*. Blackwell Publishing Inc., 21(1), pp. 61–67. doi: 10.1111/bdi.12640.

Soehle, M. i Bochem, J. (2018) ‘Anesthesia for electroconvulsive therapy’, *Current opinion in anaesthesiology*. Curr Opin Anaesthesiol, pp. 501–505. doi: 10.1097/ACO.0000000000000624.

Soehle, M. i wsp. (2014) ‘Bilateral bispectral index monitoring during and after electroconvulsive therapy compared with magnetic seizure therapy for treatment-resistant depression’, *British Journal of Anaesthesia*. Oxford University Press, 112(4), pp. 695–702. doi: 10.1093/bja/aet410.

Stelzhammer, V. i wsp. (2013) ‘Electroconvulsive therapy exerts mainly acute molecular changes in serum of major depressive disorder patients’, *European Neuropsychopharmacology*. Elsevier, 23(10), pp. 1199–1207. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.10.012.

Stewart JG, Mazurka R, Bond L, Wynne-Edwards KE, Harkness KL. Rumination and impaired cortisol recovery following a social stressor in adolescent depression. *J. Abnorm. Child Psychol*. 2013; 41(7): 1015–1026.

Stofkova A.: Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr. Regul.* 2009; 43(4): 157-168.

- Strakowski, S. M. i wsp. (2007) 'Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania', *Archives of General Psychiatry*. Arch Gen Psychiatry, 64(1), pp. 57–64. doi: 10.1001/archpsyc.64.1.57.
- Suppes, T. i wsp. (2008) 'A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression', *Journal of Affective Disorders*. J Affect Disord, 111(2–3), pp. 334–343. doi: 10.1016/j.jad.2008.02.004.
- Supriya, R. i wsp. (2018) 'Adipokines demonstrate the interacting influence of central obesity with other cardiometabolic risk factors of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese adults', *PLoS ONE*, 13(8). doi: 10.1371/journal.pone.0201585.
- Szczepankiewicz A., Rybakowski J.K., Skibińska M., Dmitrzak-Węglarz M., Leszczyńska-Rodziewicz A. i wsp. FYN kinase gene: another glutamatergic gene associated with bipolar disorder? *Neuropsychobiol.* 2009;59:178-183.
- Talarowska M, Bobińska K, Zajączkowska M, Su KP, Maes M, Gałęcki P. Impact of oxidative/nitrosative stress and inflammation on cognitive functions in patients with recurrent depressive disorders. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 110–115.
- Task Force Report of APA, Washington DC, 2000.
- Taylor, W. D. i wsp. (2005) 'Greater MRI lesion volumes in elderly depressed subjects than in control subjects', *Psychiatry Research - Neuroimaging*. Psychiatry Res, 139(1), pp. 1–7. doi: 10.1016/j.psychres.2004.08.004.
- Terao T, Ishida A, Kimura T, Yarita M, Hara T. Preventive effects of lamotrigine in bipolar II vs. bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2017;78:e1000–5.
- Thase, M. E. (2007) 'Recognition and Diagnosis of Atypical Depression', *J Clin Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press, Inc., 68(8), pp. 0–0. Available at: <https://www.psychiatrist.com/jcp/depression/recognition-diagnosis-atypical-depression> (Accessed: 17 May 2021).
- Thase, M. E. i wsp. (2006) 'Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I i II depression: A double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study)', *Journal of Clinical Psychopharmacology*. J Clin Psychopharmacol, 26(6), pp. 600–609. doi: 10.1097/01.jcp.0000248603.76231.b7.
- Thornalley, P. J. (2003) 'Protecting the genome: Defence against nucleotide glycation and emerging role of glyoxalase I overexpression in multidrug resistance in cancer chemotherapy', in *Biochemical Society Transactions*. Portland Press Ltd, pp. 1372–1377. doi: 10.1042/bst0311372.

- Tiller, J. W. G. i Ingram, N. (2006) 'Seizure Threshold Determination for Electroconvulsive Therapy: Stimulus dose Titration Versus Age-Based Estimations', *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. SAGE Publications, 40(2), pp. 188–192. doi: 10.1080/j.1440-1614.2006.01773.x.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of Olanzapine and Olanzapine-Fluoxetine Combination in the Treatment of Bipolar I Depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1079–1088. doi:10.1001/archpsyc.60.11.1079.
- Tohen M., Katagiri H., Fujikoshi S., Kanba S. Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: a pooled analysis of controlled studies. *J. Affect. Disord*. 2013; 149: 196–201.
- Tok, A. i wsp. (2012) 'Effect of mirtazapine on oxidative stress created in rat kidneys by ischemia-reperfusion', *Renal Failure*. Taylor & Francis, pp. 103–110. doi: 10.3109/0886022X.2011.623499.
- Tondo, L. i Baldessarini, R. J. (1998) 'Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders', *American Journal of Psychiatry*. American Psychiatric Association, 155(10), pp. 1434–1436. doi: 10.1176/ajp.155.10.1434.
- Tondo, L. i wsp. (2010) 'Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients', *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Acta Psychiatr Scand, 121(6), pp. 446–452. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01523.x.
- Tondo, L., Isacson, G. i Baldessarini, R. J. (2003) 'Suicidal behaviour in bipolar disorder: Risk and prevention', *CNS Drugs*. CNS Drugs, pp. 491–511. doi: 10.2165/00023210-200317070-00003.
- Tondo, L., Lepri, B. i Baldessarini, R. J. (2007) 'Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients', *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Acta Psychiatr Scand, 116(6), pp. 419–428. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01066.x.
- Toniolo, R. A. i wsp. (2009) 'Clinical significance of lifetime panic disorder in the course of bipolar disorder type I', *Comprehensive Psychiatry*. Compr Psychiatry, 50(1), pp. 9–12. doi: 10.1016/j.comppsy.2008.06.001.
- Tramontina J.F., Andreatza A.C., Kauer-Sant'Anna M., Stertz L., Goi J. i wsp. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci Lett*. 2009;452:111-113

- Trede, K. i *wsp.* (2009) 'Treatise on insanity in pregnant, postpartum, and lactating women (1858) by Louis-Victor Marc: A commentary', *Harvard Review of Psychiatry*. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 157–165. doi: 10.1080/10673220902891802.
- Vahia, V. N. (2013) 'Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance', *Indian Journal of Psychiatry*. Wolters Kluwer -- Medknow Publications, pp. 220–223. doi: 10.4103/0019-5545.117131.
- Van Der Loos, M. L. M. i *wsp.* (2009) 'Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial', *Journal of Clinical Psychiatry*. J Clin Psychiatry, 70(2), pp. 223–231. doi: 10.4088/JCP.08m04152.
- Vanicek, T. i *wsp.* (2019) 'Acute and subsequent continuation electroconvulsive therapy elevates serum BDNF levels in patients with major depression', *Brain Stimulation*. Elsevier Inc., 12(4), pp. 1041–1050. doi: 10.1016/j.brs.2019.02.015.
- Vieta, E. (2008) 'Antidepressants in bipolar depression', *Acta Psychiatrica Scandinavica*. Acta Psychiatr Scand, pp. 335–336. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01233.x.
- Vieta, E. (2013) *Managing bipolar disorder in clinical practice: Third edition, Managing Bipolar Disorder in Clinical Practice: Third Edition*. Springer Healthcare. doi: 10.1007/978-1-908517-94-4.
- Vieta, E. i Suppes, T. (2008) 'Bipolar II disorder: Arguments for and against a distinct diagnostic entity', *Bipolar Disorders*. Bipolar Disord, pp. 163–178. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00561.x.
- Vieta, E. i *wsp.* (2002) 'A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers', *Journal of Clinical Psychiatry*. Physicians Postgraduate Press Inc., 63(6), pp. 508–512. doi: 10.4088/JCP.v63n0607.
- Viguera, A. C. i *wsp.* (2002) 'Managing bipolar disorder during pregnancy: Weighing the risks and benefits', *Canadian Journal of Psychiatry*. Canadian Psychiatric Association, pp. 426–436. doi: 10.1177/070674370204700503.
- Wagner, M. i *wsp.* (2020) 'Single-cell analysis of human ovarian cortex identifies distinct cell populations but no oogonial stem cells', *Nature Communications*. Nature Research, 11(1). doi: 10.1038/s41467-020-14936-3.
- Wan, Z. i *wsp.* (2014) 'Globular adiponectin induces a pro-inflammatory response in human astrocytic cells', *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Academic Press Inc., 446(1), pp. 37–42. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.02.077.

Wang X, Chen Y, Zhou X et al. Effects of propofol and ketamine as combined anesthesia for electroconvulsive therapy in patients with depressive disorder. *J ECT* 2012; 28: 128-132

Wang Y, Han R, and Zuo Z. Dexmedetomidine–induced neuroprotection: is it translational? *Transl Perioper Pain Med.* 2016; 1(4): 15–19. PMID: PMC5310645

Wang, H. i *wsp.* (2005) ‘Olanzapine and quetiapine protect PC12 cells from  $\beta$ -amyloid peptide25-35-induced oxidative stress and the ensuing apoptosis’, *Journal of Neuroscience Research*. John Wiley & Sons, Ltd, 81(4), pp. 572–580. doi: 10.1002/jnr.20570.

Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: A review of scientific evidence. *Integr. Med. Res.* 2015; 4(3): 132–141.

Way, J. M. i *wsp.* (2001) ‘Adipose Tissue Resistin Expression is Severely Suppressed in Obesity and Stimulated by Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$  Agonists’, *Journal of Biological Chemistry*. Elsevier, 276(28), pp. 25651–25653. doi: 10.1074/jbc.C100189200.

Wciórka, J., Pużyński, S. i Rybakowski, J. (2012) *Psychiatria*. Wrocław: Edra Urban & Partner. Available at: <https://medbook.com.pl/ksiazka/pokaz/id/10945/tytul/psychiatria-tom-1-3-rybakowski-puzynski-wciorka-elsevier-urban-partner> (Accessed: 17 May 2021).

Weber-Hamann, B. i *wsp.* (2007) ‘Resistin and adiponectin in major depression: The association with free cortisol and effects of antidepressant treatment’, *Journal of Psychiatric Research*. Pergamon, 41(3–4), pp. 344–350. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.01.002.

Wilkowska A, Szałach K, Słupski J, et al. Affective switch associated with oral, low dose ketamine treatment in a patient with treatment resistant bipolar I depression. Case report and literature review. *Front Psychiatry*. 2020;3(11):516. doi:10.3389/fpsy.2020.00516

Wilkowska A, Włodarczyk A, Gałuszko-Węgielnik M, Wigłusz MS, Cudała WJ. Intravenous Ketamine Infusions in Treatment-Resistant Bipolar Depression: An Open-Label Naturalistic Observational Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Aug 14;17:2637-2646. doi: 10.2147/ND-T.S325000.

Wingo, A. P. i *wsp.* (2010) ‘Correlates of recovery of social functioning in types I i II bipolar disorder patients’, *Psychiatry Research*. NIH Public Access, 177(1–2), pp. 131–134. doi: 10.1016/j.psychres.2010.02.020.

Wingo, A. P., Harvey, P. D. i Baldessarini, R. J. (2009) ‘Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: Functional implications’, *Bipolar Disorders*. Bipolar Disord, pp. 113–125. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00665.x.

Winiarska K.: Glutation: niezwykle funkcje pospolitego peptydu. *Post. Biochem.*, 2000; 46: 318-326.

Yatham LN, Calabrese JR, Kusumakar V. Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options. *Bipolar Disord* 2003;5:85–97.

Yatham, L. N. i *wsp.* (2009) ‘Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2009’, *Bipolar Disorders*. Blackwell Publishing Inc., 11(3), pp. 225–255. doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00672.x.

Yildiz A, Nemeroff C, Ruiz P. *The Bipolar book: history, neurobiology, and treatment..* New York: Oxford University Press; 2015.

Yildiz, B. O. i *wsp.* (2004) ‘Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences, 101(28), pp. 10434–10439. doi: 10.1073/pnas.0403465101.

Yoosefi A, Sepehri AS, Kargar M et al. Comparing effects of ketamine and thiopental administration during electroconvulsive therapy in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. *J ECT* 2014; 30: 15-21.

Yumru, M. i *wsp.* (2012) ‘Serum resistin levels and metabolic changes in bipolar disorder’, *Journal of Mood Disorders*. ScopeMed International Medical Journal Management and Indexing System, 2(2), p. 47. doi: 10.5455/jmood.20120516040842.

Zeman, M. i *wsp.* (2010) ‘MS247 LEPTIN, ADIPONECTIN AND LEPTIN TO ADIPONECTIN RATIO IN DEPRESSIVE WOMEN’, *Atherosclerosis Supplements*. Elsevier BV, 11(2), p. 159. doi: 10.1016/s1567-5688(10)70748-0.

Zhong X, He H, Zhang C, Wang Z, Jiang M, Li Q, Zhang M, Huang X. Mood and neuropsychological effects of different doses of ketamine in electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2016 Sep 1;201:124-30. doi: 10.1016/j.jad.2016.05.011. Epub 2016 May 12.

Zielinski RJ, Roose SP, Devanand DP, Woodring S, Sackeim HA. Cardiovascular complications of ECT in depressed patients with cardiac disease. *Am J Psychiatry*. 1993 Jun;150(6):904-9.

Zutshi, A., Kamath, P. i Reddy, Y. C. J. (2007) ‘Bipolar and nonbipolar obsessive-compulsive disorder: a clinical exploration’, *Comprehensive Psychiatry*. Compr Psychiatry, 48(3), pp. 245–251. doi: 10.1016/j.comppsy.2006.12.005.

Zyss T, Zięba A, Hese RT, Dudek D, Grabski B. Głęboka stymulacja mózgu – najnowszą fizykalną metodą leczenia depresji. *Psych Pol* 2010, XLIV(3): 301–317

Zyss T. Przewczaszkowa stymulacja magnetyczna w terapii depresji – zagadnienia placebo i zapewnienie warunków ślepej próby, oraz inne problemy metodologiczne. Psych Pol 2011, XLV (1): 117–134.

Zyss T. Stymulacja nerwu błędnego w terapii depresji – opis metody i kilka krytycznych uwag. Psych Pol 2010; XLIV (1): 71–88.

## ZAŁĄCZNIKI

### INFORMACJA DLA PACJENTA ORAZ FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY

Choruje Pan/Pani na depresję lekooporną tj. depresję, gdzie mimo zastosowania kilku kuracji za pomocą leków przeciwdepresyjnych nie uzyskano istotnej poprawy. Jedną z możliwości terapeutycznych w depresji lekoopornej jest leczenie zabiegowe przy zastosowaniu terapii elektrowstrząsowej.

Proponujemy Panu/Pani leczenie za pomocą elektrowstrząsów. W wypadku nie stwierdzenia u Pana/Pani przeciwwskazań zdrowotnych, w trakcie zabiegu 2, 4, 6, 8, 10 dla znieczulenia używana będzie ketamina. Wykazano, że ketamina sama mieć działanie przeciwdepresyjne i jej zastosowanie mogłoby zwiększyć działanie przeciwdepresyjne elektrowstrząsów.

Zarówno w trakcie zabiegów, jak i przez cały okres ich stosowania podlegać będzie Pan/Pani szczegółowemu nadzorowi zarówno stanu psychicznego, jak i somatycznego.

W celu lepszego monitorowania przebiegu i wyników leczenia wykonane zostaną u Pana/Pani również trzykrotnie badania biochemiczne. Badania zostaną wykonane przed zabiegami, w ciągu tygodnia po ich zakończeniu, oraz po 3 miesiącach od ich zakończenia. W celu ich wykonania zostanie pobrane 10 ml krwi.

### ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza wyrażam zgodę na udział w tym badaniu.

Nazwisko i imię badanego - .....

Data - .....

Podpis - .....

Nazwisko i imię lekarza - .....

Data - .....

Podpis - .....