



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Др Звездана Б. Стојановић

**Испитивање ефекта  
електроконвулзивне терапије на  
когнитивне и мнестичке функције  
код особа са депресијом**

докторска дисертација

Крагујевац, 2016. године

## ЗАХВАЛНИЦА

Захваљујем се ментору Доц. др Нађи Марић Бојовић, истакнутом психијатру која је пионирски кренула са истраживањима из области неуропсихологије код болесника лечених електорконвулзивном терапијом. Доц. др Нађа Марић Бојовић је и поред небројених других академских обавеза налазила време да би ми помогла у изради ове дисертације. Њен начин размишљања отворио ми је друге видике и био ми је увек инспиративан да ми укаже нове погледе на научна достигнућа. Такође Доц. др Нађи Марић Бојовић дугујем и захвалност на драгоценим коментарима, сугестијама, захваљујући којима је настало више публикација у области електроконвулзивне терапије. Унапред се радујем даљем раду са њом у широкој области истраживања из биолошке психијатрије.

Желим да се захвалим и Проф. др Жељку Шпирићу, који је препознао вредности мултидисциплинарне сарадње и подржавао у сваком моменту сваки корак израде докторске дисертације. Такође се захваљујем на несебичној помоћи, својим родитељима, сестри, супругу, колегама и пријатељима који су ме бодрили са свих страна света.

Звездана Стојановић

## САДРЖАЈ

САДРЖАЈ .....	III
<b>1. УВОД.....</b>	<b>1</b>
1.1. ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНА ТЕРАПИЈА .....	1
1.1.1. Историја и електироконвулзивне терапије .....	2
1.1.2. Техника апликације електироконвулзивне терапије .....	4
1.1.3. Параметри електироконвулзивне терапије .....	5
1.1.4. Процедура за припрему болесника за електироконвулзивну терапију .....	7
1.1.5. Акутна, продужена, профилактичка електироконвулзивна терапија .....	9
1.2. МЕХАНИЗАМ ДЕЛОВАЊА ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНЕ ТЕРАПИЈЕ .....	10
1.2.1. Електироконвулзивна терапија и неуроџена .....	13
1.3. ИНДИКАЦИЈЕ ЗА ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНУ ТЕРАПИЈУ .....	16
1.3.1. Електироконвулзивна терапија и мајор депресивни поремећај .....	17
1.3.2. Електироконвулзивна терапија и биполарни афективни поремећај .....	17
1.3.3. Електироконвулзивна терапија и манија .....	17
1.3.4. Електироконвулзивна терапија - шизофренија и поремећаји из шизофреног спектра ..	17
1.4. ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНА ТЕРАПИЈА И ФАРМАКОТЕРАПИЈА .....	18
1.5. КОНТРАИНДИКАЦИЈЕ ЗА ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНУ ТЕРАПИЈУ .....	18
1.5.1. Нежељени ефекти електироконвулзивне терапије .....	19
1.6. МАЈОР ДЕПРЕСИВНИ ПОРЕМЕЋАЈ И КОГНИТИВНЕ ФУНКЦИЈЕ .....	19
1.6.1. Мнестичке функције у мајор депресивном поремећају .....	20
1.6.2. Егзекутивне функције у мајор депресивном поремећају .....	21
1.6.3. Фармакотерапија и когнитивне функције у мајор депресивном поремећају .....	23
1.7. ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНА ТЕРАПИЈА И МНЕСТИЧКЕ ФУНКЦИЈЕ .....	23
1.7.1. Електироконвулзивна терапија и егзекутивне функције .....	25
1.7.2. Неуропсихолошки тестови код електироконвулзивне терапије .....	26
1.8. КОМПЈУТЕРИЗОВАНИ НЕУРОПСИХОЛОШКИ ТЕСТОВИ .....	27
<b>2. ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА.....</b>	<b>29</b>
2.1. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА .....	29
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ .....</b>	<b>31</b>
3.1. Основни подаци о испитаницима .....	31
3.1.2. Критеријуми за укључење испитаника .....	32
<b>4. ИНСТРУМЕНТИ И ПОСТУПЦИ .....</b>	<b>33</b>
4.1. Клиничке скале .....	33
4.2. Неуропсихолошко испитивање .....	33
4.3. Компјутеризовано неуропсихолошко тестирање .....	34
4.4. Опис електироконвулзивне терапије .....	36

4.5. ВРСТА СТУДИЈЕ.....	37
4.6. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА.....	37
<b>5. РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>39</b>
5.1. ДЕСКРИПТИВНЕ, ЕПИДЕМИОЛОШКЕ И КЛИНИЧКЕ.....	39
<i>Карактеристике исхијаника</i> .....	39
5.1.1. Полна и старосна структура исхијаника .....	40
5.1.2. Животна доб, трајање мајор депресије.....	40
5.1.3. Епидемиолошке карактеристике исхијаника .....	40
5.2. МАЈОР ДЕПРЕСИЈА КОД ИСПИТАНИКА ЛЕЧЕНИХ ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНОМ ТЕРАПИЈОМ .....	40
5.2.1. Тежина депресије.....	40
5.2.2. Коинтивно функционисање код исхијаника са мајор депресијом лечених електроконвулзивном терапијом .....	45
5.2.3. Визуелна, визуосцијална и фијурална меморија код исхијаника са мајор депресијом лечених електроконвулзивном терапијом .....	46
5.2.4. Визуелна меморија и учење код исхијаника са мајор депресијом лечених електроконвулзивном терапијом .....	48
5.2.5. Корелација између тежине депресије и мнестичких функција пре и после лечења електроконвулзивном терапијом .....	49
5.2.6. Егзекутивне функције у мајор депресији током и након електроконвулзивне терапије.....	50
5.2.7. Корелација између тежине депресије и егзекутивних функција током и након електроконвулзивне терапије.....	52
<b>6. ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>54</b>
6.1. АКТУЕЛНОСТ ЗНАЧАЈА И ЦИЉА ИСТРАЖИВАЊА.....	54
6.2. ПРОСПЕКТИВНА СТУДИЈА: СЕЛЕКЦИЈА ИСПИТАНИКА .....	54
6.3. ДЕСКРИПТИВНИ, ЕПИДЕМИОЛОШКИ И КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ.....	55
6.4. ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНА ТЕРАПИЈА И КЛИНИЧКА ЕФИКАСНОСТ .....	57
6.5. ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНА ТЕРАПИЈА И МНЕСТИЧКЕ ФУНКЦИЈЕ .....	59
6.6. ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНА ТЕРАПИЈА И ЕГЗЕКУТИВНЕ ФУНКЦИЈЕ.....	63
6.7. ОГРАНИЧЕЊА ИСТРАЖИВАЊА.....	68
<b>7. ЗАКЉУЧАК.....</b>	<b>69</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>71</b>
<b>ПРИЛОЗИ .....</b>	<b>88</b>

## 1. УВОД

### 1.1. ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНА ТЕРАПИЈА

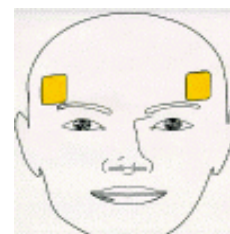
Електроконвулзивна терапија (ЕКТ) је техника стимулације мозга наизменичном струјом, у циљу индукције серије генерализованих епилептичних напада који имају терапијски ефекат. Информисани пристанак болесника или одговорног законског старатеља болесника за апликацију ЕКТ је обавезна процедура.<sup>1</sup> ЕКТ може бити примењен унилатерално или билатерално (бифронтално, битемпорално), видети слику 1. Билатерални (енг. *bilatelar*) - БЛ ЕКТ се углавном користи за лечење болесника у Сједињеним Америчким Државама (САД) и Великој Британији, као и код нас.<sup>2,3</sup>



Десни унилатерални положај електрода – ДУЛ (енг. *right unilateral placement*)



Битемпорални положај електрода - БТ (енг. *bitemporal*)



Бифронтални положај електрода -БФ (енг. *bifrontal*)

Слика 1. – Положај елктрода код ЕКТ преузето и адаптирано из Swartz and Nelson. Rational Electroconvulsive Therapy Electrode Placement. 2005.<sup>4</sup>

Не само у психијатријској него и у широј медицинској и немедицинској јавности и даље трају несмањене полемике око примене ЕКТ. Конкретно критичари указују на губитак меморије, као и да се поступак користи као облик злостављања.

Преко 100.000 болесника у САД и преко 10.000 у Великој Британији годишње прими ЕКТ.<sup>1, 5</sup> У Србији око 54 болесника годишње прими ЕКТ, односно стопа коришћења је 0.05/10.000.<sup>6</sup> Упоредне анализе исплативости које су рађене у САД, показују да је ЕКТ "на дуже стазе" економичнији него лечење антидепресивима.<sup>7</sup>

### 1.1.1. Историјат електроконвулзивне терапије

Конвулзивна терапија је започета због веровања да индуковање конвулзија помаже болесницима са тешком схизофренијом, али је касније утврђено да је најкориснија код афективних поремећаја попут депресије.

Швајцарски лекар Парацелзус (*Paracelzus*) је први индуковао нападе за лечење психијатријских поремећаја давањем камфора у уста. Први објављен извештај о коришћењу конвулзија уз помоћ камфора објављен је 1785. године.

Мађарски неуропатолог Ладислав Јозеф Медуна (*Ladislav Jozef Meduna*) 1934. године је започео модерну еру конвулзивне терапије помоћу интрамускуларне ињекције камфора (ускоро замењен са пентилентетразолом – метразолом/кардиазолом), за лечење кататоне схизофреније. Поступак се изводио на потпуно свесним болесницима, без употребе анестезије и миорелаксаната. Болесник би изгубио свест током напада, а чест нежељени ефекат је био прелом костију (фемур, кичма), због снажних и неконтролисаних контракција мишића. Због свега овога је постојао негативан став у вези са конвулзивном терапијом, страх код болесника, а запослени су га често користили као средство кажњавања и умирења тешких болесника у психијатријским болницама.

Године 1937. одржан је први међународни састанак о конвулзивној терапији у Швајцарској покренут од стране швајцарског психијатра Милер-а (*Muller*). Поступак је објављен у "Америчком часопису из психијатрије" (енг. *American Journal of Psychiatry*), а у року од три године, кардиазол конвулзивна терапија је почела да се користи у целом свету. Италијански професор неуропсихијатрије Уго Церлети (*Ugo Cerletti*), је помоћу метразолома производио конвулзије (шок) у експериментима на животињама, а његов колега Луцио Бини (*Lucio Bini*) је развио идеју да користи струју (електрошок) као замену за метразолом конвулзивну терапију. *Cerletti* је након тога, када је видио како су свиње, пре него што их закољу, добијале електрошок како би биле у анестезији, добио идеју за коришћење електрошокова и на људима. Током 1938. године *Cerletti* и *Bini* су по први пут експериментално започели примену електроконвулзивне терапије на болесницима и

утврдили су да су након 10 до 20 третмана резултати били значајни. *Cerletti и Bini* су били номиновани за Нобелову награду.<sup>8,9</sup>

Годину дана касније, 1939. године, ЕКТ је уведен у САД. Тренд унапређења ЕКТ је почео применом сукцинил-холина (1951. године), који је елиминисао најчешће нежељене ефекте у виду прелома дугих костију и повреда кичме, изазваних тонично-клоничним нападима.

Године 1978. АПА (Америчка психијатријска асоцијација, енг. *American Psychiatric Association*) је објавила први извештај Радне групе у којој су били уведени нови стандарди за сагласност и коришћење ЕКТ.

Коначно, 2001. године, АПА је објавила свој најновији извештај. Овај извештај наглашава важност информисаног пристанка, као и проширену улогу ЕКТ у савременој медицини.

Рад др Блетчлија (*Blatchley*) (1979. године) је унапредио неурофизиолошке и биолошке аспекте неуралне рефракције, што је довело до тога да се примена наизменичне синусоидне струје (велика ширина пулса од 8.0 ms до 10.0 ms) замени кратким (енг. *brief*) квадратним електричним пулсом (0.5 ms до 1.5 ms). Применом пулсне стимулације обезбеђује се да струја не пролази непрекидно у току стимулације и да се ослобађа само део наелектрисања који се ослобађа континуираном струјом исте јачине.

Следећи корак је био замена локације електрода. Наиме, након широке примене БЛ постављених електрода, полако је испитивана и унилатералана позиција и то са десне стране (ДУЛ) што је довело до смањења нежељених дејстава у когнитивној сфери. На слици 2., приказан је апарат за ЕКТ из 1960. године и апарат за ЕКТ данас.



ЕКТ данас, *Thymatron IV* (Somatics, INC)

Слика 2. – ЕКТ апарат.

Стални развој фармаколошке антидепресивне терапије заједно са негативним приказима ЕКТ у масовним медијима довео је до значајне кризе у коришћењу ЕКТ током 1950-их па све до 1970-их. "*The New York Times*" је описао негативну перцепцију јавности о ЕКТ која се углавном базирала на једном филму ("Лет изнад кукавичјег гнезда" по роману Кен Кесеј-а (*Ken Kesey*), односно да је то опасна, нехумана и прекомерна метода.<sup>10</sup> Од 1980. године, употреба ЕКТ је поново почела да се повећава због растуће свести о предности ове терапије и њеној исплативости за лечење тешке депресије.

Стимулација кратким таласима путем електрода постављених БЛ је тренутно у свету препоручљива пракса, међутим БЛ ЕКТ је повезан са више когнитивних нуспојава у поређењу са унилатералним ЕКТ.<sup>3, 11</sup>

Упркос дугогодишњем мишљењу да БЛ ЕКТ узрокује више когнитивних нуспојава, најновији подаци Синерт (*Sienaert*) и сар. показали су да је антидепресивна ефикасност постигнута и код ДУЛ и код БЛ ЕКТ, без штетног утицаја на когнитивне функције, барем у случају примене ултра-кратких таласа (енг. *ultrabrief pulse*  $\leq 0.3$  ms), у дози нешто изнад конвулзивног прага.<sup>12</sup>

### 1.1.2. Техника апликације електроконвулзивне терапије

ЕКТ се примењује ујутро, а због примене опште анестезије болесник шест сати пре третмана не сме да једе и да пије. Када је болесник уведен у анестезију и када прођу фасцикулације (након давања миорелаксанта), психијатар апликује електричну стимулацију преко електрода које су смештене са обе стране чела код БТ ЕКТ (око 2.5 cm изнад средње вредности замишљене линије повучене из трагуса). Конвулзија се клинички прати помоћу електромиограма на руци (стављена је манжетна и кроз ту руку није прошао миорелаксанс) и уз помоћ електроенцефалограма (ЕЕГ). Доза стимулуса (наелектрисања) може варирати, са циљем да стимулус мора достићи интензитет који ствара генерализоване конвулзије и које треба да трају довољно дуго да би се постигао периферни одговор од минимално 20 секунди (прати се електромиограм) и централни одговор (прати се ЕЕГ) у трајању од 25 секунди.

Досадашња истраживања указују да доза стимулуса мора бити најмање 3 пута изнад конвулзивног прага за унилатерални ЕКТ и 1.5 пут за БЛ ЕКТ, да би ЕКТ био ефикасан. Доза стимулуса се одређује на основу две методе и изражава се у миликулонима (mC). Прва метода је одређивање индивидуалног конвулзивног прага путем методе титрације - болеснику се постепено повећава доза сти-



мулуса све до добијања конвулзије. Главни недостатак овог поступка је што ће болесник добити један, два или три субконвулзивна подражаја. Други опште прихваћени метод дозирања је фиксна доза за све болеснике, без обзира на индивидуални конвулзивни праг. Примена фиксне дозе (75% до 90% енергије апарата), довољна је углавном за све болеснике, али овако одређивање дозе стимулуса зависи од начина постављања електрода. "Доза према годинама старости" се одређује тако да проценат енергије буде једнак годишту болесника код унилатералног ЕКТ, односно око 50% до 75% од броја година болесника за БЛ ЕКТ. Главни недостатак овог приступа је да није могуће знати индивидуални конвулзивни праг односно знати да ли је доза стимулуса довољно изнад конвулзивног прага да би се осигурала одговарајућа ефикасност ЕКТ, што је нарочито битно за унилатерални ЕКТ.

"Радна група за извештај о пракси ЕКТ" препоручила је да доза стимулуса буде индивидуална узимајући у обзир животну доб, пол или конвулзивни праг појединца.<sup>1</sup>

### 1.2.3. Параметри електроконвулзивне терапије

Током ЕКТ расте конвулзивни праг код болесника и он варира за сваког болесника понаособ. Због тога је уобичајно повећати дозу стимулуса током ЕКТ, у свакој следећој апликацији дозу треба повећати за један ниво у односу на претходни и пратити квалитет ЕЕГ-а. Повећање дозе зависи од квалитета ЕЕГ-а током ЕКТ, нпр. "PSI" - постиктални индекс супресије (енг. *postictal suppression index*) већи од 70% је користан индикатор успешности ЕКТ, као и напад који траје дуже од 20 секунди. PSI мери проценат смањења у икталној ЕЕГ амплитуди одмах након престанка напада.

Старији болесници могу имати ЕЕГ лошег квалитета иако су на високим супра-надражајним дозама.<sup>13</sup> Наиме приликом старења интензитет експресије конвулзије се смањује, посебно експресије амплитуда спорих делта таласа (фреквенца 1 до 4 Hz).<sup>14</sup>

Модерни ЕКТ уређаји, *Thymatron IV (Somatics LLC)*, производи низове константних струјних импулса са наизменичним поларитетом. Таласни облик карактеришу пулсна амплитуда (тренутна снага за време пулса, ПА), ширина пулса (трајање сваког пулса), пулс-пар фреквенција понављања (број парова позитивних и негативних импулса у секунди) и време трајање струјног низа. Амплитуда се изражава у амперима (А) или у милиамперима (mA). Ширина пулса се изражава у

милисекундама (ms), а трајање таласа у секундама. Учесталост се изражава у херцима (Hz).

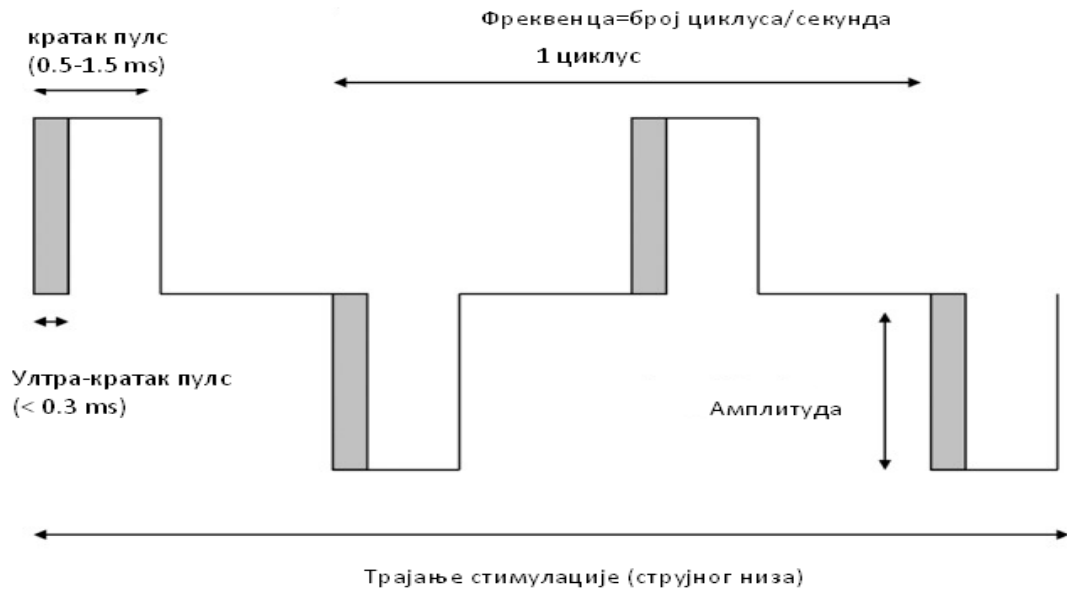
У клиничкој пракси и истраживањима постоје уверљиви аргументи да ЕКТ дозу треба дефинисати на основу следећих параметара: ПА, облика, ширине, фреквенције, трајања пулса, а не само помућу дозе стимулуса која апсорбује те различите параметре. Бесконечно много комбинација ширина пулса, амплитуда, фреквенција и трајања пулса може бити у истој дози стимулуса, али биолошко деловање тих различитих комбинација је врло различито. Већина ЕКТ студија користи фиксну ПА 800/900 mA, али теоријски или емпиријски оправдање за ову праксу је нејасно.<sup>15</sup>

Величина индукованог електричног поља је директно пропорционална амплитуди струјних магнитуда локалног електричног поља. Неурони који су деполарисани генеришу акционе потенцијале. Дакле, од свих параметара струјног таласа, ПА највише пружа могућност за непосредну контролу над волуменом неурона које је током ЕКТ директно активиран.

На уобичајној ПА од 800/900 mA, мозак је стимулисан и изложен супранадражајном електричном пољу како у БЛ, тако и у ДУЛ. Снижавањем ПА смањује се површина активираних зона мозга. Овај однос је више линеаран за ДУЛ. С обзиром на централну улогу ПА за одређивање димензија (волумена, површине) неуронске активације, изненађујуће је да је ПА добила релативно мало значајности у савременој ЕКТ техници. Овај недостатак пажње је због дизајна ЕКТ уређаја који пружају само фиксну ПА (нпр. 900 mA за *Thymatron IV*) или уски распон прилагодљивости (500-800 mA за *MECTA Spectrum*).

Велики напредак у клиничкој пракси ЕКТ је употреба ултра-кратке ширине пулса. У овом приступу, пулс је скраћен на  $\leq 0.3$  ms, што је у непосредној близини "идеалне ширине пулса" за активацију неурона (0.1 ms до 0.2 ms) па су конвулзије у ствари индуковане на нижим нивоима енергије (30% до 50% од оне која се користи у стандардном ЕКТ). Применом ултра-кратког пулса се избегава непотребна стимулација неурона током рефрактерног периода, мања површина неурона је директно активирана, односно стимулација је више фокална. Иако је пулс кратак, анестезија је још увек потребна. Лу (*Loo*) и сар. у свом истраживању 2012. године, су указали да ултра-кратак пулс није ефикасан као кратак пулс, али да има мање нежељених когнитивних нуспојава. Ова мета-анализа, је обухватила шест међународних студија и готово 700 болесника.<sup>16</sup>

Параметри ЕКТ су приказани на слици 3.



Слика 3.– Параметри ЕКТ преузето и адаптирано из Peterchev et al. Stimulus Parameters: Rethinking Dosage. 2010.<sup>15</sup>

Одређене студије указују да ни трајање напада, као ни праг конвулзије нису у систематичној релацији са клиничком ефикасношћу ЕКТ. Дозу стимулације можемо пратити према физиолошким, тзв. "циљним" мерењима која ће бити извештавана у корелацији са одговором на третман (запис током ЕКТ). Могућа циљана мерења укључују *PSI*, максималну континуирану снагу (енг. *maximum sustained power*) – мери највећу просечну икталну амплитуда) или врх брзине рада срца (енг. *peak heart rate*).<sup>17</sup>

#### 1.1.4. Процедура за припрему болесника за електроконвулзивну терапију

АПА је установила и утврдила процедуру за припрему и процену болесника за ЕКТ.<sup>1</sup> Ова процена подразумева заједнички приступ психијатра, медицинских консултаната и анестезиолога у поступку припреме, која обухвата следеће компоненте:

1. Детаљна психијатријска анамнеза и преглед, укључујући историју одговора на ЕКТ и друге третмане
2. Медицинска анамнеза и преглед, са посебним нагласком на кардиоваскуларни, плућни, неуролошки и мускулоскелетни систем
3. Анамнеза стоматолошких проблема и испитивања

4. Анамнеза личних и породичних искустава са анестезијом
5. Когнитивна процена (минимум – процена оријентације и меморије)

Такође је успостављена и рутина потребних лабораторијских тестова за болеснике пре ЕКТ, а најчешће наручени тестови пре почетка ЕКТ укључују:<sup>1</sup>

1. Комплетна крвна слика
2. Стандардна лабораторија
3. Електрокардиограм
4. Анализа урина
5. **Радиографија плућа (поготово код болесника са позитивном анамнезом за кардиоваскуларне, плућне болести, пушење)**
6. ЕЕГ
7. Визуелизација мозга: **компјутеризована томографија или магнетна резонанца**

Консултација кардиолога, неуролога, неурохирурга, ендокринолога су потребне у складу са посебним медицинским стањима, која уједно не морају бити и контраиндикација за ЕКТ. Морталитет је 0.2 на 100.000 третмана.<sup>18</sup>

О безбедности ЕКТ, говори његова примена код старијих болесника, трудница, као и код болесника са другим медицинским поремећајима.<sup>1</sup> С обзиром да давање психотропних лекова током трудноће захтева велики опрез посебно у првом тромесечју трудноће, код болесника са тешким психијатријским поремећајима (нпр. тешка депресија, висок ризик од суицида, психотична узнемиреност, потхрањеност/дехидратација, малигни неуролептични синдром), ЕКТ је и даље снажна опција. АПА је изнела саопштење да ЕКТ третман има "низак ризик и високу ефикасност у лечењу психијатријских поремећаја у сва три тромесечја трудноће".<sup>1</sup> ЕКТ током трудноће треба да примењује врло вешт и компетентан стручни тим, који се састоји од психијатра, гинеколога акушера и анестезиолога. Успостављање мултидисциплинарног тима специјалиста је од суштинског значаја за безбедност интервенције ЕКТ током трудноће.

Након детаљне евалуације налаза и добијања сагласности од анестезиолога, болесник мора потписати пристанак за (видети прилог 1 и 2):

- Увођење у општу анестезију
- Сагласност за примену ЕКТ

Писани пристанак за ЕКТ подразумева да је болесник слободан да пристане или да одбије третман. Када болесник није у стању да да пристанак (нпр. ступор, манична ексцитација, кататони мутизам, акутно параноидно стање), тада пристанак даје законски овлашћено лице. Такође треба знати да писани пристанак може бити повучен у свако доба. Пре писаног пристанка и болесник и његова породица се едукују о третману кроз писани или аудиовизуелни материјал, као и током разговора са лекаром.<sup>1,6</sup>

### 1.1.5. Акутна, продужена, профилактичка електроконвулзивна терапија

Акутна фаза третмана ЕКТ подразумева апликацију 2 до 3 пута недељно, током 4 до 6 недеља. Просечан број апликација у серији ЕКТ (СЕКТ) је 6 до 12, максимално до 20. Након акутног третмана препоручује се наставак лечења фармакотерапијом, са или без терапије одржавања ЕКТ (продужени и/или профилактички ЕКТ). У истраживању Хусеин-а (*Husain*) и сар. је показано да болесници са МДП реагују већ након првог третмана ЕКТ и да показују напредак током следећих ЕКТ.<sup>19</sup> Занимљиво је се прво побољшавају такозвани објективни симптоми, нпр. апетит, сан, енергија... Побољшање у субјективним симптомима, као што су расположење, осећај самопоштовања и кривице се касније побољшавају. У овом истраживању Хусеин (*Husain*) и сар. су нашли да је 34% болесника постигло ремисију (*HAMD* <10) пре шесте ЕКТ апликације (односно унутар 2 недеље), а 65% после 10.-ог ЕКТ (у року од 3 до 4 недеље). Више од половине болесника (54%) је имало пад од 50% у *HAMD* резултату након 3-ег ЕКТ.<sup>19</sup>

Први ЕКТ у низу је посебно снажан. Побољшање симптома након првог третмана била је слична за сва три пласмана електрода.<sup>20</sup>

Због оваквог одговора на ЕКТ, разматра се примена продужене ЕКТ (траје шест месеци од постизања опоравка) и профилактичке ЕКТ (траје дуже од шест месеци). Препоруке везане за фреквенцију апликације ЕКТ током продуженог лечења, мање су јасне него оне везане за акутну фазу третмана. Једна од њих саветује постепено продужавање интервала између третмана: једном недељно за прве четири недеље, сваких 10 дана следећих месец дана, а потом сваке две недеље током наредна четири месеца, имајући у виду да је запажено да се, уколико је интервал између третмана дужи од две недеље, стопа релапса повећава.<sup>21</sup>

ЕКТ одржавања се прописују уколико фармакотерапија и/или психотерапија нису имали ефекта у одржавању ремисије.

## 1.2. МЕХАНИЗАМ ДЕЛОВАЊА ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНЕ ТЕРАПИЈЕ

У току последње деценије доста се сазнало у вези са молекуларним основама деловања ЕКТ. Структурална и функционална испитивања мозга неурорадиолошким методама која су тражиле разлике између респондера, нереспондера и болесника који су имали релапс на ЕКТ, утврдила су да респондери имају најизраженији антиконвулзивни ефекат у фронталном режњу, а неуротропни ефекат првенствено у медијалном темпоралном режњу (хипокампус). Антиконвулзивни ефекат је доводио до смањења протока крви и смањивања метаболизма, а неуротропни ефекти су супротни односно повећавају перфузију и метаболизам и повећавају волумен хипокампуса.<sup>22</sup>

На основу опажања експерименталних студија на анималном моделу, постављено је неколико хипотеза механизма антидепресивног ефекта ЕКТ: стимулација неурогенезе, обнова волумена хипокампуса, модулација нивоа неуротрансмитера и хормона, промене у ангиогенези и можданој циркулацији.<sup>23</sup>

У опсежном истраживању, Фос и Рид (*Fosse и Reed*), су пронашли да ЕКТ делује на делове мозга који се обично и мењају код болесника са МДП.<sup>24</sup> При томе се мисли на фронтални, темпорални режањ, хипоталамус-хипофиза-адренална (ХПА) стрес осовина и мезокортиколимбички допаминергички систем. Да би се идентификовали ефекти ЕКТ на фронталном и темпоралном режњу, прегледана су истраживања урађена помоћу ЕЕГ, ПЕТ (позитрон емисиона томографија), СПЕКТ (*singl*-фотон емисиона компјутеризована томографија) и фМРИ (функционална магнетна резонанца). Ефекти ЕКТ на ХПА осовину и допаминергички систем су утврђивани проучавањем хуманих студија и студија на анималном моделу. ЕЕГ студије показују да ЕКТ успорава неуронску активност у фронталном и темпоралном режњу (повећана је делта и тета активност) за неколико недеља, па и месеци након ЕКТ (видети слику 4).

ЕЕГ успоравање и функционална деактивација током ЕКТ статистички су повезане са смањењем тежине депресије. Чест налаз хуманих и анималних студија је да ЕКТ акутно активира ХПА осовину и допаминергички систем.<sup>24</sup>

Низ студија је показало да ЕКТ снажно и понављајуће активира ХПА осовину. Мерење хормонске активности показује значајан пораст адренотропичког хормона (енг. *adrenocorticotropic hormone, АСТН*), кортизола и аргинин-вазопресина у крви и пљувачци након ЕКТ.<sup>25, 26</sup> Ове повишене хормонске вредности се нормализију у року од једног сата након ЕКТ. Анималне студије на мишевима показују дуготрајни

пораст *ACTH* са одржавањем повишеног нивоа барем 24 сата након третмана ЕКТ.<sup>27</sup> Повећање нивоа *ACTH* и кортизола више је повезано са високим у односу на низак интензитет стимулације, нарочито у степену у коме интензитет стимулације премашује индивидуални конвулзивни праг.<sup>26</sup> Ниво хипоталамус-кортикотропин ослобађајућег хормона (енг. *corticotropin-releasing hormone, CRH*) је мање повезан са излагањем ЕКТ, иако студије на мишевима показују пораст нивоа *CRH* у *parvocellularnom* подручју *nc. paraventricularis* ХПА осовине.<sup>28,29</sup> У већини досадашњих студија је показан смањен одговор кортизола на дексаметазон код болесника након ЕКТ у односу на период пре ЕКТ. Овај налаз већина аутора интерпретирата као поновну ХПА супресију према предњем мозгу и нормализацију функционисања.<sup>30</sup>



Слика 4.– Запис током ЕКТ: ЕЕГ (два канала ЕЕГ1 и ЕЕГ2), ЕМГ, ЕКГ.

Хумане студије, показују да ЕКТ доводи до активације допаминергичког система. Никиш и Мате (*Nikisch* и *Mathe*) су нашли повећање од 60 до 70% хомованилне киселине након завршене СЕКТ.<sup>31</sup> Неурорадиолошке студије помоћу ПЕТ су такође показале повећану активацију допаминергичког система у *nc. caudatus* и *substantia nigra*.<sup>32</sup> То је у складу са проучавањем урађеним на резус мајмунима код којих је нађен повишен ниво допамина у стриатуму и 10 дана након завршетка ЕКТ.<sup>33</sup> Код глодара је пронађено да поновљени ЕКТ доводи до 30% повећања концентрације допамина у фронталном и окципиталном кортек-

су.<sup>34</sup> Овај експеримент је обухватао шест ЕКТ током две недеље. Вест и Вајс (*West* и *Weiss*) су утврдили да СЕКТ у пацова повећава и спонтану и "бурстинг" активност допаминергичких неурона у вентралном тегментуму, као и да више дозе приликом ЕКТ код пацова (нпр. БЛ уместо ДУЛ) доводе до повећаног отпуштања допамина.<sup>35</sup>

Када су у питању допаминергички рецептори, претклиничке студије показују да постоји усходна регулација  $D_1$  и  $D_3$  рецептора у стриатуму и смањење везивање за  $D_2$  рецепторе у предњем цингулуму код људи.<sup>36</sup> Две клиничке студије, недуго након СЕКТ, показују повећање нивоа глутамата у дорзолатералном префронталном кортексу, ДЛПФК (енг. *dorsolateral prefrontal cortex*) и у предњем цингулуму, док у трећој студији, након серије од 20 ЕКТ, није било промене глутамата у фронталном кортексу и предњем цингулуму.<sup>37-39</sup>

Када је у питању ГАБА (гама-аминобутерна киселина), Есел (*Esel*) и сар. су пронашли повећане серумске нивое након СЕКТ у истраживању код људи.<sup>40</sup> Код пацова је пронађен повећан ниво ГАБА у бројним подручјима мозга, са могућим изузетком *nc. accumbens-a*.<sup>41</sup> Две студије које користе модел депресије код пацова, су утврдиле да СЕКТ доводи до нисходне (енг. *down*) регулације односа глутамат/ГАБА у хипокампусу.<sup>42, 43</sup> Смањење глутамат/ГАБА односа од стране ЕКТ је у складу са ранијом антиконвулзивном теоријом ЕКТ.<sup>44</sup> Протон МР студије потврђују да је код депресивних болесника лечених ЕКТ, повећана концентрација ГАБА у окципиталном кортексу. Такође, СПЕКТ студије показују побољшану ГАБА-ергичну неуротрансмисију као могући механизам ЕКТ.<sup>45</sup>

Након ЕКТ, пронађени су повишени нивои дихидроепиандростерона (енг. *dehydroepiandrosterone, DHEAS*), који је јак негативан модулатор ГАБА<sub>A</sub> рецептора. Ови повишени нивои су пронађени код болесника са психотичном депресијом и повезане су са изостанком одговора на ЕКТ. На основу ове студије, сугерисано је да ниво *DHEAS* у плазми може да послужи као предиктивни макер слабог реаговања на ЕКТ.<sup>46</sup> У генетском моделу депресије код пацова, сугерисано је да фармаколошки изазвано смањење нивоа *DHEAS* може послужити као потенцијална интервенција за враћање одговора на ЕКТ код депресивних болесника који не реагују на ЕКТ.<sup>47</sup>

У складу са моноаминском хипотезом депресије досадашње студије указују да ЕКТ смањује серотонинску и норадренергичну неуротрансмисију. Истраживања на глодарима су показала конфликтне резултате експерименталног ЕКТ (тзв. електроконвулзивни шок – енг. *electroconvulsive shock, ECS*), нпр. побољшану осетљивост пресинаптичких 5-ХТ<sub>1A</sub> (5-хидрокситриптамин) рецептора у хипо-



кампусу, али такође и смањену осетљивост хипокампалних 5-ХТ<sub>1А</sub> рецептора. Код болесника који пате од МДП, ЕКТ повећава ниво триптофана у плазми, указујућу тиме да повећање доступности прекурсора серотонина може допринети терапијским ефектима ЕКТ.<sup>45</sup>

### 1.2.1. Електроконвулзивна терапија и неурогенеза

Последњих година, у центру истраживања у вези ЕКТ је ефекат ЕКТ на неурогенезу. Ова истраживања су до сада рађена само на глодарима, и нађено је да је након примене ЕКТ врло комплексна интеракција између неурогенезе, ангиогенезе, активације микроглије у ХПА осовини и излучивања неуротропних фактора.<sup>23</sup>

Неурогенеза се догађа у најмање два специфична подручја мозга и то у *gyrus dentatus*-и хипокампуса и субвентрикуларној зони латералних комора. У тим тзв. неурогенским нишама, неуронске матичне станице (енг. *neural stem cell*) могу са једне стране да се поделе симетрично и тако настају две ћерке матичних ћелија, а са друге стране може бити и асиметрична подела чиме настаје ћерка матичних ћелија и брзо појачање прекурсорских ћелија. Зависно од микрооколине и околних фактора, те прекурсорске ћелије могу у раздобљу од три до четири недеља код глодара, сазрети у неуроне који се интегришу у постојеће неуронске мреже. Приликом старења, број нервних матичних ћелија и прекурсора опада, а значајно се успоравају и различити ступњеви неурогенезе (нпр. пролиферација, преживљавање, сазревање).<sup>48, 49</sup> Узрок за смањене нивоа пролиферације у старијих особа је још увек предмет расправе. Могући механизми су продужење ћелијског циклуса, исцрпљење или мировање незрелих ћелија у хипокампусу. Осим тога, догађаји као што су депресија или стрес снажно смањују пластичност хипокампалних ћелија.

Брзи антидепресивни ефекат *ECS* повезан је са брзом стимулацијом неурогенезе, која следи након првог третмана.<sup>50</sup> У том контексту, незреле (али мултипотентне) ћелије су високо ексцитабилне у односу на зреле неуроне.

У следећем истраживању је нађено да под утицајем ЕКТ престају атрофични процеси у дендритима и да се повећава густина дендрита у различитим кортикалним и лимбичким структурама.<sup>51</sup> У хипокампусу пластичност није ограничена само на синаптичку пластичност, већ укључује и ћелијску пластичност, односно неурогенеза повећава броја незрелих неурона и може повећати ексцитабилност хипокампуса и повезаност са лимбичким системом.

Фармаколошки антидепресивни третман (нпр. селективни инхибитори преузимања серотонина – ССРИ, енг. *selective serotonin re-uptake inhibitors*), делују

углавном на повећавање активних неуронских прекурсора.<sup>52</sup> Насупрот томе, претпоставља се да *ECS* активира „утишане“ неуронске прекурсоре из њихове „фазе одмарања“ у пролиферативно стање, чиме се повећава количина активних матичних ћелија које стварају нове прекурсорске ћелије.<sup>53, 54</sup> Нови неурони генерисани након *ECS* не разликују се у судбини или фенотипу у односу на неуроне добијене у физиолошким условима и они се интегришу у постојеће мреже неурона и формирају одговарајуће синапсе.<sup>55</sup>

*ECS* доводи до повећања концентрације неколико неурогених/неуротрофних фактора (фамилија протеина), нпр. мождани неуротрофни фактор (енг. *brain-derived neurotrophic factor, BDNF*), васкуларни ендотелни фактор раста (енг. *vascular endothelial growth factor, VEGF*), неуритин, фактор раста нерава (енг. *nerve growth factor*), основни фактор раста фибробласта (енг. *fibroblast growth factors, FGF-2*) у ЦНС (централни нервни систем).<sup>53, 56</sup> Снажније излучивање тих фактора и индукција ћелијске пролиферације може се уочити чак и након једног *ECS*, а ниво пролиферације ће се додатно повећати са бројем *ECS*.<sup>57, 58</sup> *ECS*-терапија индукује драматично повећање пролиферације ендотелних ћелија, што доводи до повећања 30% укупног броја ендотелних ћелија. Повећање броја ћелија се испољава повећањем од 16% у дужини крвних судова. Ови резултати отварају могућност да сличан васкуларни раст индукује и клиничка примена ЕКТ.<sup>23</sup>

Неуротрофни фактор, неуритин (такође познат као кандидат пластичности гена 15), који је један од најважнијих усходно регулисаних гена у слоју грануларних ћелија *gyrus dentatus-a*, током *ECS* индукује израштај (енг. *outgrowth*) неурита. Остали фактори, као што су *FGF-2*, поседују митогене, неуротрофне и неуропротективне способности. Коначно, *VEGF*, осим што је један од најмоћнијих ангиогенетских фактора, такође подстиче неурогенезу након *ECS*.<sup>59</sup>

*ECS* повећава ниво *BDNF* у деловима мозга који су укључени у етиопатогенезу депресије, као што су енториални кортекс и хипокампус. Опажање да инфузија *BDNF* у средњем мозгу или хипокампусу доводи до антидепресивног ефекта, поткрепљује улогу *BDNF* у деловању *ECS*. *BDNF* такође повећа синаптичку снагу, преживљавање неурона и интеграцију, али не и пролиферацију. Занимљиво је да је излучивање про *BDNF*, претече зрелог *BDNF*, повећан у хипокампуса пацова већ након једног *ECS* и може се додатно повећавати поновљеним апликацијама *ECS*.<sup>60</sup>

*BDNF* има најмање 34 различита транскрипта, који се могу превести до зрелог облика *BDNF*.<sup>60</sup> Важно је напоменути да би се полиморфна варијанта гена за *BDNF (G169A)* могла повезати са МДП, као и да носиоци појединих полиморфиз-

ма гена за *BDNF* имају смањен волумен хипокампуса. Ипак се ове особе не разликују у свом одговору на ЕКТ у односу на друге депресивне болеснике.<sup>61</sup>

У недавним истраживањима је све више доказа о великој улози каскадних нисходних путева преноса сигнала у патогенези и лечењу депресивних поремећаја, нпр. цикло-аденозин монофосфат (енг. *cyclic adenosine monophosphate, cAMP*) везујући протеин (енг. *cAMP response element-binding protein, CREB*) и његовом ефекту на неуротрофне факторе као што су *BDNF*. У овом контексту, показано је да *ECS* повећава *BDNF mRNA* (енг. *messenger ribonucleic acid, mRNA*) и тирозин киназу Б (енг. *tyrosine receptor kinase B, TrkB*) *mRNA*, која је ефектор *BDNF*, у студији на анималном моделу.<sup>62</sup> Повећан ниво *CREB* и побољшање транскрипције посредоване *CREB* откривени су у хипокампусу након *ECS*. Такође, у поређењу са лечењем антидепресивима, *mRNA* и *BDNF TrkB mRNA* континуирано расту током *ECS*.<sup>45</sup>

Брза промена волумена хипокампуса као одговор на *ECS* може одражавати реаговање механизма који контролишу пластичност мозга. Након *ECS* забележено је повећање волумена и хипокампуса и амигдала на анималном моделу у односу на мерења пре *ECS*.<sup>63</sup>

*ECS* дели неке сличности са епилептичним нападом, као што су масивна побуда неуронских мрежа и појачана пролиферација ћелија у *gyrus dentatus-u*. Важно је напоменути да *ECS*, за разлику од епилептичног напада, не доводи до неуротоксичности, апоптозе, нити мења изглед ектопичних неурона у хилусу хипокампуса. Правилна повезаност између *gyrus dentatus-a* и његове циљне зоне, односно пирамидних ћелија хипокампуса, је важан за правилну обраду података који улазе у хипокампадна кола. Ова повезаност је абнормална код болесника оболелих од темпоралне епилепсије. Са друге стране, *ECS* промовише изданке маховинастих влакана без абнормалног повезивања и зато не доводи до појаве спонтане епилептичне активности.<sup>64</sup> То је у супротности са стимулацијом неурогенезе хипокампуса путем епилептичних напада, који доводе до стварања нових неурона који се одликују структурним и функционалним абнормалностима. Познато је да у епилепсији постоји прекомерна стимулација глутаматних рецептора који доводе до неуротоксичности, односно до процеса који, под ознаком ексцитотоксичности, представља главни механизам ћелијске смрти. Конвулзија током епилепсије такође активира и програмирану (апоптотичну) ћелијску смрт.<sup>65</sup>

Новији докази сугеришу да антидепресивни ефекат није пропорционалан броју новогенерисних неурона, већ активацији целе неуронске популације.<sup>66</sup> Ову

хипотезу поткрепљује запажање да је *c-fos*, маркер за хелијску активност, снажно усходно регулисан у зрелим неуронима *gyrus dentatus-a* након *ECS*.<sup>23</sup>

Недостаци анималних студија су у томе што се изводе на младим и здравим животињама, које не показују знакове депресивног понашања. За боље разумевање процеса који се одвијају у мозгу депресивних болесника и утицају ЕКТ на ЦНС, треба одабрати одговарајуће анимални модели који показују депресивно понашање са повишеним нивоима кортикостероида. То се може постићи директним убризгавањем кортикостероида. Применом великих доза кортикостероида инхибира се неурогенеза на моделу пацова. У овом моделу, хелијска пролиферација у *gyrusu dentatus-u* може се успоставити до физиолошког нивоа применом *ECS*.<sup>23</sup> Дакле, *ECS* може бити индиректно укључен у нормализацију регулације ХПА осовине кроз активацију неурогенезе.

### 1.3. ИНДИКАЦИЈЕ ЗА ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНУ ТЕРАПИЈУ

Индикације за електронконвулзивну терапију приказане су у табели 1.

Табела 1.– Индикације за ЕКТ преузето и адаптирано из Baghai and Möller. Electroconvulsive therapy and its different indications. 2008.<sup>45</sup>

Категорија ЕКТ	Индикација
ЕКТ као први избор за лечење	Тешка депресивна епизода Схизофренија Схизоафективна психоза Фебрилна кататонија Малигни неуролептични синдром Случајеви опасни по живот/неподношење фармакотерапије
ЕКТ као секундарни избор	Неуспех у лечењу лековима: Депресија Схизоафективна психоза Схизофренија Манија Депресија/психотични симптоми у случају органске болести
ЕКТ као последњи избор	Терапијски резистентан опсесивно-компулзивни поремећај Терапијски резистентна дискинезија Терапијски резистентан <i>Gilles de la Tourette syndrome</i> Терапијски резистентна епилепсија <i>Mb. Parkinson's</i> (терапијски резистентан)

### 1.3.1. Електроконвулзивна терапија и мајор депресивни поремећај

У свим досадашњим клиничким испитивањима је доказана ефикасност и супериорност ЕКТ у поређењу са антидепресивном фармакотерапијом у лечењу МДП. Ова супериорност се односи како на редукцију депресивне симптоматологије, тако и на брзину опоравка од депресије, наиме већ након 1 до 2 ЕКТ је забележено клиничко побољшање.<sup>67</sup>

У досадашњим студијама је нађено да је одговор на ЕКТ између 80 и 90%, па чак и 100%. Ниже стопе одговора од око 50 до 60% су забележене код болесника који су примали унилатерални ЕКТ али и код терапорезистентних болесника.<sup>68</sup> Унилатерални ЕКТ може постићи ефикасност БЛ ЕКТ једино ако је доза стимулуса 6 до 8 пута већа од конвулзивног прага. Осим тога, когнитивни нежељени ефекти приликом унилатералног ЕКТ су идентични онима код БЛ ЕКТ.<sup>69</sup>

### 1.3.2. Електроконвулзивна терапија и биполарни афективни поремећај

ЕКТ је подједанко ефиксан, без обзира да ли је у питању депресивна епизода у склопу МДП или у склопу биполарног афективног поремећаја. Ризик од промене расположења (енг. *switch*) у правцу маније током ЕКТ је доста ретка појава, али је због недостатка рандомизираних контролисаних испитивања неопходна детаљнија анализа. Супротно фармакотерапији антидепресивима, ЕКТ не мора бити заустављен због антиманичних својства ЕКТ.<sup>70</sup>

### 1.3.3. Електроконвулзивна терапија и манија

Због доступности литијума као и других стабилизатора расположења, класичних и атипичних антипсихотика који показују добру антиманичну ефикасности, примарни третман маније ЕКТ је данас јако ретка индикација. Ранија истраживања су показала да је БЛ ЕКТ ефикаснији у лечењу маније у односу на унилатерални, као и да ЕКТ у доносу на фармакотерапију значајно брже доводи до редукције маничних симптома.<sup>70</sup>

### 1.3.4. Електроконвулзивна терапија - схизофренија и поремећаји из схизофреног спектра

Схизофренија, схизоафективни поремећаји и акутна схизофрена епизоде су друга најчешћа индикација за ЕКТ у САД. ЕКТ се препоручује код кратког трајања болести, кататоније, ранијег позитивног одговора на примену ЕКТ, као и код епизодичног тока болести, доброг функционисања пре болести.

#### 1.4. ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНА ТЕРАПИЈА И ФАРМАКОТЕРАПИЈА

Ретроспективне студију указују на позитиван ефекат ЕКТ у комбинацији са антидепресивном терапијом.<sup>71</sup> Комбинација ЕКТ са трицикличним антидепресивима и ССРИ је описана као сигурна процедура.<sup>72</sup>

Антиконвулзиве током ЕКТ би требало редуковати у дози колико је то клинички могуће, с обзиром да антиконвулзиви подижу конвулзивни праг и да могу негативно утицати на клиничку ефикасност ЕКТ.<sup>1</sup> Бензодиазепине би такође требало смањити или их треба прекинути током ЕКТ, ако је то могуће.<sup>1</sup>

Комбинација ЕКТ са литијумом повећава ризик приликом анестезије, у смислу ризика од дуготрајних напада као и већи ризик од когнитивних поремећаја, али је ипак ово само релативна контраиндикација због показане сигурности приликом коришћења ове комбинације, као и због постојања специфичних ризика приликом прекида терапије литијумом.<sup>1</sup>

Истраживање из 2014. године је указало да комбинована терапија ЕКТ и антипсихотика, доводи до значајног пада у тежини симптома шизофреније и да одговор на третман постиже око 60% болесника. Употреба антипсихотика током ЕКТ, значајно скраћује и трајање тренутне епизоде код болесника који су одговорили на третман (четири месеца према осам месеци).<sup>73</sup> Комбинација ЕКТ и антипсихотика је ефикаснија у лечењу шизофреније, него примена ових третмана одвојено.<sup>1</sup>

#### 1.5. КОНТРАИНДИКАЦИЈЕ ЗА ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНУ ТЕРАПИЈУ

Контраиндикације за електроконвулзивну терапију приказане су у табели 2.

Табела 2.– Контраиндикације за ЕКТ преузето и адаптирано из Baghai and Möller.

Electroconvulsive therapy and its different indications. 2008.<sup>45</sup>

Категорија	Клинички статус
Повећан интракранијални притисак*	Тренутно
Ризик од анестезије током живота*	Тренутно
Инфаркт срца*	Не старији од 3 месеца
Интрацеребрални тумор*	Укуључујући интрацеребрални едем
Мождани инфаркт	Не старији од 3 месеца
Кардиоваскуларни (КВС) поремећаји	Срчана аритмија, инсуфицијенција; нестабилна <i>angina pectoris</i> , аортна анеуризма, абнормалност срчаних залистака

Категорија	Клинички статус
Медицински поремећаји	Поремећај згрушавања крви; тешке болести јетре, плућа; феохромоцитом
Неуролошки поремећаји	Интрацеребралне неоплазме, крварења, васкуларне малформације, церебрална исхемија, церебралне упале, хидроцефалус, деменција, тешке церебралне трауме
Ортопедска обољења	Остеопороза
Езофагеална хернија	Повећан ризик аспирације, препоручује се интубација
Конкомитантна фармакотерапија	Учвршћује ЕКТ ризике или смањењује ЕКТ ефикасност

Релативне контраиндикације – клиничка стања која захтевају посебну опрезност пре и током ЕКТ.

Раније су сматране апсолутним контраиндикацијама; Данас је неопходна анализа за сваког појединца ризик/корист.

### 1.5.1. Нежељени ефекти електроконвулзивне терапије

ЕКТ може имати КВС нежељене ефекте, које су последица промена у аутономном нервном систему и конвулзија. Нпр. пролазни пораст крвног притиска, пулса, са повећањем волумена срчаног рада и порастом интракранијалног притиска. Ове последице се могу превенирати добрим контролисањем крвног притиска пре давања ЕКТ (примена антихипертензива). Пролазне аритмије могу се третирати антиаритмцима уколико спонтано не престану.<sup>1</sup>

Када је у питању ЦНС, као најчешћи нежељени ефекат јавља се продужени напад (траје дуже од 180 s) и постелектроконвулзивна агитација. Оба стања треба третирати и.в. (интравенски) бензодиазепинима или барбитуратима.<sup>1</sup>

Као најчешћи нежељени ефекти ЕКТ се јављају у ствари системски ефекти у смислу главобоље, мучнине, због чега се и саветује болесницима да леже 1-2 сата након завршетка апликације ЕКТ.

Најзначајнији нежељени ефекти ЕКТ, у смислу когнитивних нуспојава ће бити детаљније обрађени у поглављу "Електроконвулзивна терапија и когнитивне функције".

## 1.6. МАЈОР ДЕПРЕСИВНИ ПОРЕМЕЋАЈ И КОГНИТИВНЕ ФУНКЦИЈЕ

Когниција је скуп свих менталних способности и процеса везаних за пажњу, памћење, знање, радну меморију, закључивање, решавање проблема и доношење одлука, као и разумевање и продукцију језика.

На основу досадашњих истраживања о когнитивном функционисању у МДП, постављене су три хипотезе које би могле да објасне когнитивна оштећења у мајор депресији.<sup>74</sup>

Прво, хипотеза глобално-дифузног дефицита, у којој се наводи да су болесници са МДП показују опште смањење когнитивних функција, односно оштећење низа когнитивних домена.<sup>75, 76</sup>

Друго, хипотеза специфичног когнитивног оштећења, која указује да је МДП повезана са оштећењем унутар одређених когнитивних домена, при томе се мисли на егзекутивне функције и меморију.<sup>77</sup> Поред тога, постоји и трећа хипотеза по којој болесници са МДП показују оштећења на тешким "напор" задацима, док показују нормално функционисање на аутоматским задацима. Аутоматска обрада сматра се реакција на подражај, док "напор" задаци за обраду захтевају пажњу и когнитивне способности.<sup>78</sup>

Истраживања фМРИ су потврдила модел депресије који је предложила Хелен Мајберг, који представља померање неуралне активности од дорзалних региона кортекса који контролишу егзекутивне функције, пажњу, когнитивне процесе и мотивисано понашање, према регионима вентралног лимбичког система који су укључени у емоционалну експресију, аверзивно понашање, стрес, анксиозност и депресивне руминације.<sup>79</sup> Неурорадиолошки резултати сугеришу да је депресивни поремећај повезан са структуралним и функционалним променама у можданим структурама критичним за меморијско функционисање. Истраживања показују повезаност између депресивног поремећаја и смањења у метаболичкој активности у префронталном кортексу, као и постојање неуралне атрофије у лимбичким структурама попут хипокампуса и амигдала.<sup>80</sup>

### **1.6.1. Мнестичке функције у мајор депресивном поремећају**

Студије које истражују меморију праве разлику између епизодичне и семантичке меморије, имплицитне и експлицитне меморије и непосредне и одложене меморије, такође је и визуелна меморија одвојена од вербалне меморије.<sup>81</sup>

На основу досадашњих истраживања зна се да је депресија повезана са низом недостатака у епизодичкој меморији и учењу. Лезије темпоралног режња су повезане са недостацима у епизодичкој меморији. С обзиром да је смањен волумен хипокампуса код болесника са МДП, може се претпоставити да је смањена мнестичка функција повезана са дисфункцијом хипокампуса у депресији.<sup>77</sup>



Истраживање Базина (*Bazina*) и сар. из 1994. године и нова студија Беш-Ричарда (*Besche-Richard*) из 2013. године, је потврдило да је код болесника са МДП смањена експлицитна (свесно памћење засновано на коришћењу контролисаних процес) док је очувана имплицитна меморија (несвесна меморија, користи аутоматске процесе).<sup>82, 83</sup> Ови резултати се могу сагледати у светлу разлике између задатака "напор" (експлицитна меморија) и задатака који обухватају аутоматске перформансе.

Литература јасно показује да депресивни болесници као група подлежу неуропсихолошком оштећењу која могу трајати без обзира на смањење симптома и ремисију (видети слику 5).



Слика 5.– Когнитивне функције током ремисије и нове епизоде МДП преузето и адаптирано из Hammar and Årdal. Cognitive Functioning in Major Depression – A Summary. 2009.<sup>74</sup>

- I - Прво, да ли се когнитивно оштећење догодило пре симптома МДП
- II - Друго, временски ток когнитивне нормализације у односу на ремисију
- III - Треће, дуго трајање когнитивних оштећења је предиктор за ризик релапса или за нове епизоде

Иако је когнитивни поремећај у акутној фази МДП добро познат, знање о томе како се оштећења развијају у дугорочној перспективи су и даље оскудна.

### 1.6.2. Егзекутивне функције у мајор депресивном поремећају

С обзиром да су егзекутивне функције (ЕФ) повезане са функцијом фронталног режња, њихова дисфункција долази до изражаја у МДП.

ЕФ су дефинисане као способност да се одржи одговарајућа стратегија за решавања проблема ради планирање будућих циљева.<sup>84</sup> ЕФ су познате као "когнитивна контрола". Оне укључују способност планирања, извођење претраживања и контролу импулса. ЕФ су битне за успешну адаптацију у реалним животним ситуацијама, односно значајне су за способност да се препозна неочекивана ситуација и да се брзо направе алтернативни планови за њено решавање. На тај начин, ЕФ доприносе успеху у раду, школи, социјалном функционисању.<sup>85</sup>

ЕФ, имају више под-домена, а то су: решавање проблема и планирање, инхибиција, ментална флексибилност, вербална флуентност, доношење одлука и радна меморија.

Према истраживању из 2016. године, чак и суптилне промене у ЕФ могу да изазову претерану генерализацију прошлих или будућих догађаја, типичних за особе са МДП.<sup>86</sup> У литератури је показано да је МДП праћен са смањеном иницијацијом, капацитетом решавања проблема и планирањем/когнитивна флексибилност,<sup>87</sup> што заједно значајно умањују квалитет живота и допринеси инвалидитету у оболелих особа.<sup>88-90</sup>

Досадашње студије указују да се и годину дана након акутне епизоде МДП и поред смањења у тежини депресије, одржава погоршање у ЕФ инхибиције, брзини обраде података, семантичкој флуентности. Болесници који су имали релапс МДП у току једне године су показали значајно слабије резултате у инхибицији у односу на болеснике који нису имали релапс и контролну групу.<sup>91</sup> У другој студији је утврђено побољшање ЕФ након што је постигнута ремисија. У фази потпуног опоравка од депресије, укупна ЕФ и већина прегледаних ЕФ се не разликује од здравих контрола (уз могући изузетак семантичке флуентности).<sup>92</sup>

У процени основног неуропсихолошког профила појединаца са МДП, Моринес (*Moreines*) и сар. су користили аутоматизовану компјутеризовану неуропсихолошки батерију са неколико задатака за тестирање ЕФ (*IED - Intra-Extra Dimensional Set Shift, SOC, Stroop Color test*).<sup>93</sup> На основу броја проблема решених минималним бројем покрета, иницијалног времена размишљања и накнадног времена размишљања, у планирању просторног секвенцирања (укључени су у задатак *SOC*), аутори су показали да је здрава контрола боља од болесника са МДП у сва три подтеста ЕФ. Због мале величине узорка ( $n= 10$ ) и високе варијабилности података, поређење између МДП и здравих контрола није достигло статистичку значајност. Међутим, након дубоке стимулација мозга – ДБС (енг. *deep brain stimulation*) у овом истраживању, аутори су показали значајно побољшање у неколико

подручја ЕФ, заједно са смањењем тежине депресије. ДБС је била праћена побољшањем у решавању проблема и краћим накнадним временом размишљања у задатку мерења извршеног преко планирања просторног секвенцирања.

### 1.6.3. Фармакотерапија и когнитивне функције у мајор депресивном поремећају

Опсежно истраживање Кифа (*Keefe*) и сар. указало је да је вербална меморија побољшана са монотерапијом антидепресивима, док је највећи ефекат лечења са аргументацијом (литијум, антипсихотици) био код визуелне меморије.<sup>94</sup>

Галаси (*Gallassi*) и сар. такође су показали да ССРИ и селективни инхибитор поновног преузимања норадреналина (нпр. ребоксетин) побољшавају меморију, док је у студији Левковиц (*Levkovitz*) и сар. пронађено да ССРИ, али не и трициклички антидепресив, побољшавају перформансе меморије у МДП.<sup>95, 96</sup>

Када су у питању студије ЕФ и фармакотерапија, показано је да ССРИ и антидепресиви са дуалним дејством поправљају ЕФ (сет померање, енг. *set shifting*; просторно планирање, брзину обраде података, моторне перформансе).<sup>97</sup>

## 1.7. ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНА ТЕРАПИЈА И МНЕСТИЧКЕ ФУНКЦИЈЕ

ЕКТ може довести до акутних когнитивних нуспојава.<sup>98</sup>

1. Дезоријентисаност - и до 60 минута након сваког третмана
2. Антероградна амнезија (за новонаучене информације) – и до један месец након акутног ЕКТ
3. Ретроградна амнезија (претходно научене информације) - и до 6 месеци након акутног ЕКТ
4. Смањена брзина обраде података - током и након ЕКТ

У студији Петинати и Бон (*Pettinati* и *Bonne*) је сугерисано да животна доб и историја претходног лечења ЕКТ, доприносе смањењу пажње, брзини обраде и когнитивној флексибилности.<sup>99</sup>

Низ контролисаних студије је потврдило да ЕКТ не узрокује функционално или структурално оштећење ЦНС.<sup>100</sup>

Јако ретко болесници наводе да су искусили дубок и трајан губитак памћења, који је довољан да наруши њихову способност да се врате на посао. Такви случајеви су ретки, али су главни предмет у жалбама за коришћење ЕКТ.<sup>70</sup>

Код когнитивних дефицита неопходно је имати у виду да су они већ присутни у МДП и да болесници извештавају о побољшаном когнитивном функционисању након ЕКТ.<sup>1</sup>

Неколико теорија објашњава нежељене ефекте ЕКТ на когницију, једна од теорија је да настаје оштећење меморије, јер је примењена електрична струја најгушћа у медијалном темпоралном режњу, укључујући и хипокампус. Ове области мозга иначе имају ниске конвулзивне прагове и битне су за меморију.

Могући узроци због којих ЕКТ штетно делује на когнитивно-мнестичке функције су:

1. Директни утицаји електричне енергије на хипокампус
2. Повреда крвно-мождане баријере
3. Повећање интракранијалног притиска
4. Прекомерно отпуштање ексцитаторних аминокиселина и активирање њихових рецептора
5. Смањење холинергичне трансмисије

Фактори који утичу на когнитивне функције током ЕКТ приказани су у табели 3.

Табела 3.– Терапијски фактори који утичу на когнитивне функције

Фактори терапије	Већа когнитивна оштећења	Мања когнитивна оштећења
Облик таласа	Једносмерна струја	Наизменична струја
Положај електрода	Бли то БТ у односу на БФ	ДУЛ
Интензитет стимулације	Предозированост	Смањена доза
Број третмана недељно	3-5 пута	<3 пута
Број напада по сесији	>2	Конвенционални број
Други лекови	Литијум, бензодиазепини	Искључена терапија
Анестетичка медикација	Високе дозе	Редуковање дозе

АПА смернице наводе да "болесници са најбољим опоравком од депресије на ЕКТ, обично и пријављују највећи напредак у субјективним проценама меморије (2001)." Ова тврдња има основа у шест студија које су примениле *Squire Subjective Memory Questionnaire (SSMQ)*.<sup>68, 101-105</sup> *SSMQ* је субјективна процена сопствене меморије и обухвата вишеструке димензије когниције: пажњу, будност, концентрацију, учење.<sup>106</sup>

Робертсон и Прајор (*Robertson* и *Pryor*), су у свом истраживању показали да у клиничкој пракси ипак није заживела употреба *SSMQ*.<sup>107</sup>

У просеку, болесници су пријавили побољшање когнитивних функција на *SSMQ* унутар једне недеље након ЕКТ. При томе, треба узети да је то побољшање у односу на пре ЕКТ статус, а не у односу на почетну, основну линију (енг. *baseline*). Постоје и студије у којима су болесници известили о смањену когнитивних функција после ЕКТ на *SSMQ*.<sup>108, 109</sup> На основу ових студија, може се претпоставити да можда постоји релативна корелација између побољшања меморије и когнитивне само-процене и побољшања расположења, али нема доказа о повезаности између ослабљене меморије/когниције након ЕКТ и нарушеног расположења, а камоли о узрочној вези.

Студија праћења дугорочних когнитивних ефеката ЕКТ код старијих болесника са МДП, у трајању од 6 и 15 месеци након ЕКТ и опет након 4 године, помоћу *MMSE*, сугерише да болесници показују значајан напредак у когнитивним перформансама. Након четири године праћења, 84% болесника показују значајно побољшање у когницији што сугерише да ЕКТ има позитивне дугорочне ефекте код старијих особа.<sup>98</sup>

У великој студији Семковска и МекЛафлин (*Semkovska* и *McLoughlin*) код болесника са МДП лечених ЕКТ, је показано да су поремећаји когнитивних функција ограничени на прва три дана посттретмана. Ова мета-анализа је обухватала двадесет и четири когнитивне варијабле (84 студије, 2981 болесника). Семковска и МекЛафлин (*Semkovska* и *McLoughlin*) су пронашли краткорочни пад когнитивних перформанси одмах након ЕКТ, као и опоравак на ниво функционисања пре лечења. Аутори су закључили да нема стандардизованих тестова за ретроградну амнезију.<sup>110</sup>

### 1.7.1. Електроконвулзивна терапија и егзекутивне функције

Литература о ефектима ЕКТ на ЕФ је оскудна и још увек се преиспитује. Закључено је да су са првим методама ЕКТ (једносмерна струја, висока доза), ови ефекти били већи него ефекти депресије. Они су мање изражени и обично не прелазе ефекте депресије, када се користе савремене методе ЕКТ (кратак пулс, умерена или ниска доза). Фуђита (*Fujita*) и сар. су пронашли побољшање ЕФ након ЕКТ.<sup>111</sup>

Истраживање Цалтас (*Tsaltas*) и сар. спроведено на ЕКТ и не-ЕКТ депресивним болесницима, је показало да ЕКТ група има дефиците ЕФ, посебно у флексибилности пажње а благе дефиците у тестовима визуоспацијалне меморије. Не-ЕКТ група је представљала супротан узорак. Ово истраживање сугерише на претежно фронтостриатно деловање код ЕКТ групе у односу на темпорално деловање код не- ЕКТ групе.<sup>112</sup>

Методологија истраживања о когнитивним и мнестичким дефицитима током лечења депресије ЕКТ, се темељи на тестовима који су осетљиви да детектују фронталну од темпоралних и амигдало-хипокампаалних дисфункција, са паралелним облицима задатка за сузбијања ефекта праксе, односно учења тестова.

### 1.7.2. Неуропсихолошки тестови код електорконвулзивне терапије

Когнитивни дефицит током и након ЕКТ се оцењује тестовима визуалне или вербалне меморије. Међутим високо структурирани тестови вербалног учења познатог материјала са кратким интервалима задржавања не могу поуздано да мере когнитивни ефекат ЕКТ. Нема доказа да ЕКТ омета добро успостављене вештине, као што је нпр. вокабулар.<sup>107</sup> Чак и када су истраживачи користили широке батерије неуропсихолошких тестирања, антероградна амнезија за новонаучени вербални материјал је ретко нађена 10 дана након ЕКТ.<sup>113</sup>

У истраживању Робертсона и Приор је предложено да се болесници који су примали ЕКТ тестирају неуропсихолошким батеријама које се користе и код болесника са познатом или суспектном траумом мозга.<sup>107</sup> Такође је предложено да се у случају постојања ограничења времена и финансија, испитивања прилагоде за сваког појединца, у смислу самоизвештавања као *Cognitive Failures Questionnaire* – самопроцена поремећаја у перцепцији, сећању и моторним функцијама.<sup>114</sup>

Табела 4.– Некомјутеризоване неуропсихолошке батерије код ЕКТ преузето и адаптирано из Robertson and Pryor. Memory and cognitive effects of ECT: informing and assessing patients. 2006.<sup>107</sup>

<b>Невербална и визуоспацијала меморија и расуђивање</b>
Benton Visual Retention Test <sup>115</sup>
Bender Gestalt <sup>116</sup>
Test of Non-verbal Intelligence <sup>117</sup>
<b>Радна меморија</b>
Digits Backwards <sup>118</sup>
Speaking Span Test <sup>119</sup>
<b>Егзекутивне функције</b>
Wisconsin Card Sort <sup>120</sup>
Halstead Category <sup>121</sup>
Booklet Category <sup>122</sup>
<b>Расуђивање и радна меморија</b>
Sub-tests of the Wechsler such as Arithmetic and Picture arrangement <sup>118</sup>

Међутим, у литератури дуго није било прецизније анализе когнитивно-мнестичких дефицита у вези ЕКТ, а тек последњих година се појављују методолошки унапређене студије чији су резултати од великог значаја и за истраживаче и за клиничаре.

## 1.8. КОМПЈУТЕРИЗОВАНИ НЕУРОПСИХОЛОШКИ ТЕСТОВИ

*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)* је један од првих и најшире коришћених компјутеризованих неуропсихолошких тестова (осмишљен је 1980. на Универзитету у Кембриџу). Он је поуздан, сензитиван на дискретне измене у когнитивном функционисању, стандардизован је у погледу администрације и обраде тестова, постоји могућност креирања бројних варијанти тестова ради понављаних тестирања, креирање поуздане базе података.

Предности *CANTAB* у односу на друге неуропсихолошке тестове су што је: погодан за тестирање и млађих и старијих испитаника, једноставан је, брзо се изводи (испитаници имају позитиван став према њему), што је јако важно за болеснике са МДП. Поред тога методе тестирања су културолошки и језички независне, будући да већина тестова користи невербалне стимулусе.

Коришћењем *CANTAB*, група под водством професора Јан Ц. Рид (*Ian C. Reid*) је показала да одабрани тестови *CANTAB* представљају ефикасну меру за ЕКТ когнитивне нуспојаве.<sup>113</sup> Двадесет и четири болесника са МДП (старости од 26 до 83 година) су испитани пре и један месец дана након ЕКТ (акутни и средњорочни ефекти), меморија је тестирана са нагласком на визуелну и визуоспацијалну меморију. Њихови су резултати показали да је већина когнитивних оштећења нестала један месец након ЕКТ, осим за визуоспацијалну меморију (дефицит је презистирао један месец након ЕКТ). Аутори су истакли да је то једна од ретких студија која је детектовала дефицит антероградне меморије код болесника са МДП након ЕКТ.

Недавно је група аутора из Абердина (*Aberdeen*) објавила студију праћења болесника са МДП у трајању од 6 месеци (просечна старост болесника - 61 година). За неуропсихолошку процену, аутори су користили само *MMSE* и *SRM*. Задатак *SRM* је показао реверзибилне когнитивне дефиците (у односу на пре-ЕКТ) најмање три месеца након ЕКТ, док су *MMSE* и субјективна извештавања болесника показала само побољшања током времена. Аутори ове студије су закључили да је *CANTAB SRM* задатак осетљив за детекцију когнитивних дефицита, за разлику од *MMSE* и субјективног рапорта болесника.<sup>123</sup>

Низ студија указује да су тестови у батерији *CANTAB* довољно осетљиви да могу да детектују дискретне дисфункције мозга и да омогућавају дискриминацију подтипа оштећења, односно фронталне од темпоралне и амигдало-хипокампадне дисфункције.

Пет тестова из *CANTAB* су специфични да детектују дефиците у сфери визуелне и визуоспацијалне меморије, ЕФ. То су следећи тестови:

1. *DMS* („*delayed matching to sample*“ – одложено спаривање према узорку) - тестира визуелну фигуралну меморију, тј. симултано и одложено перцептивно спаривање (после 4 и после 12 секунди). Сензитиван је на оштећење медијалног темпоралног лобуса и његових веза са фронталним лобусом.
2. *PAL* („*paired associates learning*“ – учење парова) - тест служи за процену визуелне меморије и учење. Сензитиван је на промене у функцији медијалног темпоралног лобуса.
3. *SRM* („*spatial recognition memory*“ - просторна рекогниција) - тестира визуоспацијалну меморију. Сензитиван је на дисфункцију фронталног режња, а делимично и на оштећења темпоралног лобуса.
4. *PRM* („*pattern recognition memory*“ - фигурална рекогниција) - тест непосредног и одложеног перцептивног спаривања; тестира визуелну меморију. Сензитиван је за дисфункцију медијалног темпоралног лобуса, а нешто мање је осетљив на дисфункцију фронталног лобуса.
5. Тест радне меморије и планирања: *One Touch Stockings of Cambridge, SOC* - испитује ЕФ, решавање проблема и планирање. Сензитиван је на дисфункцију фронталног лобуса.

Нова студија из 2015. године показује да су након ЕКТ забележена побољшања у тестовима *PAL* и *SOC*, односно визуелне меморије и учења и ЕФ. Једно од могућих објашњења за овакав налаз је побољшање когнитивне флексибилности (флексибилност пажње).<sup>124</sup>



## 2. ХИПОТЕЗА ИСТРАЖИВАЊА

На основу података изнетих у уводу, постављене су следеће хипотезе:

1. ЕКТ је ефикасан третман за лечење депресивног поремећаја.
2. Серија ЕКТ (СЕКТ) доводи до одређених дефицита у визуелној, визуоспа-цијалној меморији, егзекутивним функцијама.
3. Већина когнитивних дефицита је реверзибилна и повлачи се у току једног месеца након СЕКТ.

### 2.1. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Испитати клиничку ефикасност ЕКТ код особа са дијагнозом терапорезистентног, рекурентног депресивног поремећаја без или са психотичним цртама, праћењем интензитета симптома болести путем скала: Хамилтонова скала за процену депресије (енг. *Hamilton Depression Rating Scale, HAMD*)<sup>125</sup>, Скала депресивности, анксиозности и стреса (енг. *Depression Anxiety Stress Scale, DASS-42*)<sup>126</sup>, Скала општег клиничког утиска (енг. *Clinical Global Impression Scale, CGI*)<sup>127</sup>.
2. Испитати когнитивни статус пре започињања примене ЕКТ, након СЕКТ и један месец након последњег ЕКТ. Ова испитивања ће се радити употребом тестова за функције темпоралног и фронталног режња (*DMS, SRM, PRM, PAL, SOC*). За опште испитивање когнитивног статуса коришћена је Мала скала процене менталног стања (енг. *Mini-Mental State Examination, MMSE*)<sup>128</sup>.

3. Упоредити когнитивни дефицит у горе наведеним временским интервалима (рани и средњорочни антероградни ефект) са интензитетом симптома болести.
4. Анализирати повезаност когнитивног дефицита након СЕКТ са демографским карактеристикама испитаника и клиничким карактеристикама болести.

### 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

#### 3.1. ОСНОВНИ ПОДАЦИ О ИСПИТАНИЦИМА

У студији је учествовало 30 испитаника оба пола (43.3% мушкараца, 56.7% жена), старости од 25 до 61 годину ( $43.7 \pm 10.3$ ), који испуњавају критеријум за велики депресивни поремећај према *DSM IV* (Дијагностички и статистички приручник за менталне поремећаје, IV издање) и МКБ 10 (10. ревизија Међународне класификације болести). Сви испитаници су имали српски као први језик.

Мини Интернационални Неуропсихијатријски Интервју 5.0.0. (енг. *Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI*) се користио за дијагностиковање депресивног поремећаја.<sup>129</sup> Дијагноза МДП је потврђена консензусом два психијатара током одвојених интервјуа.

Испитаници су хоспитално лечени у Клиници за психијатрију Војномедицинске Академије (ВМА), Београд, Србија, применом БТ ЕКТ.

##### 3.1.1. Општи критеријуми за искључење испитаника

Критеријуми за искључивање испитаника из студије су:

1. Старосна доб: млађи од 18 година и старији од 65 година
2. Примена ЕКТ у последњих 6 месеци
3. Неуролошки поремећаји
4. Теже кардиолошко обољење (свеж инфаркт миокарда...)
5. Озбиљан ендокрини поремећај, малигнитет
6. Схизофренија или нека друга функционална психоза
7. Злоупотреба психоактивних супстанци у последњих 12 месеци
8. Поремећај личности
9. Ментална ретардација ( $IQ < 70$ )
10.  $MMSE < 24$

Ова студија је била фокусирана на испитанике средње животне доби (<65 година), како би се смањио ефекат дисфункције фронталног и медијалног темпоралног лобуса (који су повезани са годинама живота) на когнитивно-мнестичке функције, као и варијабилност цереброваскуларног здравља.<sup>130-132</sup>

### 3.1.2. Критеријуми за укључење испитаника

Испитаници су испуњавали критеријуме за терапијски резистентну депресију, односно нису претходно одговорили на консекутивну примену најмање два различита антидепресива у адекватним дозама, најмање 4-6 недеља.<sup>133</sup>

Критеријуми за укључивање испитаника у ову студију су били: велики депресивни поремећај према *DSM IV* и МКБ – 10, скор  $\geq 24$  *HAMD*, скор  $> 24$  *MMSE*, изостанак терапијског одговора на примену најмање два антидепресива, датих у адекватној дози, минимално шест недеља (терапорезистентна депресија).

Пре укључивања у студију испитаници су потписали сагласности за учешће у студији, у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (енг. *Good Clinical Practice - GCP*). Спровођење истраживања одобрено је од стране Етичког комитета ВМА. Поред тога, пре примене ЕКТ испитаници су потписали и информисани пристанак за примену ЕКТ и пристанак за увођење у општу анестезију (видети прилог 1 и 2). Информисани пристанак је потписан након што су испитаницима дате све неопходне информације и објашњења и након што су могли да поставе за њих битна питања.

Испитанци су лечени антидепресивима у складу са избором лекара. Поред антидепресива, већини испитаника су били прописани и бензодиазепини, а неки од њих су користили и стабилизаторе расположења и/или антипсихотике (за детаљнију анализу локалних и регионалних образаца прописивања образаца видети Јорданова и сар. 2011; Марић и сар. 2012).<sup>134, 135</sup> Испитаници су лечени истим лековима најмање један месец пре уласка у студију, а лечење није значајније промењено током посматраног периода (за детаљне информације у вези са социодемографским и клиничким карактеристикама испитаника видети Табелу 5).

## 4. ИНСТРУМЕНТИ И ПОСТУПЦИ

### 4.1. КЛИНИЧКЕ СКАЛЕ

Клинички параметри су били праћени коришћењем психијатријских скала: *HAMD*, *DASS-42*, *CGI*. Клинички параметри су процењивани увек од стране истог психијатра са одговарајућим квалификацијама и вишегодишњим искуством у раду са поменутиим инструметима (скалама).

За процену општег клиничког утиска коришћен је *CGI*. То је истраживачки инструмент за оцењивање психијатријских поремећаја у циљу процене укупног утиска о тежини стања. Ајтеми се процењују на седмостепеној скали од није болестан (0) до крајње тешко болестан (7).

Интензитет депресивног поремећаја мерен је употребом *HAMD*. Овај упутник се састоји од мултиплих ставки које испитују расположење, осећање кривице, суицидалне идеације, инсомнију, агитацију или ретардацију, анксиозност, губитак тежине и соматске симптоме.

*DASS-42* је скала самопроцене и састоји се од супскала за депресију, анксиозност и стрес. Супскала депресија оцењује дисфорију, безнадежност, обезвређивање живота, само-негодовање, недостатак интереса или ангажмана, анхедонију. Супскала анксиозности оцењује аутономно узбуђење, скелетне мишићне ефекте, ситуациону анксиозност и субјективно искуство забринутости. Стрес скала бележи осећај напетости, потешкоће у опуштању и раздражљивост.

У овом истраживању, следећи препоруке Меклинток (*McClintoc*) и сар. из 2014. године, коришћене су две врсте тестирања – интервју (*HAMD*) и самоупитник (*DASS-42*), како би добили довољно јасан преглед тренутног емоционалног стања.<sup>132</sup>

### 4.2. НЕУРОПСИХОЛОШКО ИСПИТИВАЊЕ

За процену општег когнитивног оштећења, коришћен је *MMSE*.<sup>136</sup> Овај тест мери неколико когнитивних домена (оријентација у простору и времену, пажња и

рачуњање, подсећање, понављања и способност да се прате инструкције). Максимална укупна оцена је 30.

За мерење коефицијента интелигенције (енг. *intelligence quotient, IQ*), коришћен је *Wechsler Adult Intelligence Scale* - ревидиран (*WAIS-R*).<sup>137</sup> Клинички психолог Клинике за психијатрију ВМА је радио мерење *IQ* пре укључивања испитаника у студију. *WAIS-R* даје процену шест вербалних (односи се на говорно изражавање и говорну флуентност - информисаност, разумевање, аритметика, понављање серије бројева, сличности и речник) и пет невербалних субтестова (задачи се решавају руковањем предметима или сликама – слагање фигура, недовршене слике, стрип, слагање коцки и шифра). Овом скалом су добијени вербални *IQ*, невербални *IQ* и укупни *IQ*.

### 4.3. КОМПЈУТЕРИЗОВАНО НЕУРОПСИХОЛОШКО ТЕСТИРАЊЕ

У циљу прецизне процене когнитивно-мнестичких функција били су примењени и неуропсихолошки компјутеризовани тестови, из батерије *CANTAB*.

Неуропсихолошко тестирање је у просеку трајало око 60 минута, односно когнитивна процена је била изводљива и добро се подносила.

Радило се пет тестова из батерије *CANTAB*, који су сензитивни за визуелну, визуоспацијалну меморију и егзекутивне функције.

1. *DMS* - Испитанику се на екрану приказује комплексна визуелна фигура (образац, шара) а након кратког одлагања и четири различите фигуре. Свака од њих је сачињена од 4 елемента различитих боја. Једна од тих шара је идентична задатом обрасцу, друга служи за одвлачење пажње (дистрактор), трећа има облик задатог обрасца и боје дистрактора, и четврта има боје задатог обрасца и облик дистрактора. Да би се онемогућила стратегија препознавања на основу само једног дела фигуре, све четири понуђене фигуре имају један део заједнички са узорком. Испитаник треба да додирне фигуру која је идентична са задатим узорком. У неким задацима се узорак и фигуре појављују симултано, док се у другим задацима фигуре приказују са извесним одлагањем (од 0, 4 или 12 секунди), а потом узорак буде сакривен. Извођење *DMS* се мери средњим процентом тачних одговора у свим временским интервалима.

2. *PAL* - На екрану је приказано шест кутија које се отварају насумичним редоследом. Једна или више њих ће садржати задати образац (шару). У даљем току извођења задатка, обрасци који су претходно били приказани у кутијама, један по један бивају приказани у централном делу екрана, а испитаник мора да додирне кутију у којој је дати образац првобитно био лоциран. Као што је задатак напредује, број узорака се постепено повећање до осам. Укупни број грешака је главно мерење овог теста.
3. *SRM* - У фази презентације бели квадрат се појављује на пет различитих локација на екрану које испитаник треба да упамти. У фази рекогниције квадрат се појављује поново на пет локација као у фази презентације, али обрнутим редоследом. При сваком појављивању квадрат који треба препознати упарен је са идентичним дистрактором који је смештен на локацији која није коришћена у фази презентације. Испитаник треба да додирне квадрат на локацији која је приказана у фази презентације и да игнорише дистрактор. Средњи проценат тачних одговора је параметар за овај тест.
4. *PRM* - Испитанику се у централном делу екрана приказује серија визуелних образаца, један по један. У фази рекогниције од испитаника се тражи да изабере између образаца који су били излагани предходно и нових, који нису били изложени. Средњи проценат тачних одговора је параметар за овај тест.
5. *SOC* - У задатку *SOC*, три лоптице различитих боја су распоређене на врху екрана компјутера у одређеној конфигурацији. Испитаници виде три идентичне лопте у доњој половини екрана у различитим конфигурацијам, и добијају упутства како да направе исту конфигурацију лоптица као што је приказано на горњој половини екрана. Задатак се састоји од два различита субтеста: 1. "Копирајте стање" - у којој испитаник мора преместити лоптице у доњој поливини екрана за копирање узорка који је приказан у горњој половини; 2. "Пратите стање" - у којој су испитанику презентирана његова/њена властите решења, покрет по покрет у горњој половини екрана, а он/она једноставно прате ове покрете на доњој половини. Време потребно за извршавање задатка, као и број начињених покрета, представљају мере испитаникове способности планирања.

*SOC* омогућава праћење следећих параметара ЕФ: 1) "почетно, иницијално време размишљања" (*SOC-I*), који се мери након што испитаник прати следећа упутства "немојте почети док не мислите да знате како би требало премештити лоптице" (време потребно за изградњу секвенци за решење задатка и пружа "чистију" процену планирања); 2) "време накнадног размишљања" (*SOC-T*) - време потребно за завршетак задатка, што представља временску разлику између одабира прве лоптице и завршетак истог проблема под два услова ("копирајте и пратите"), и одвајањем овог резултата од броја потеза (тј. брзина кретања након иницијативе, извршење планираних кретања); 3) " број проблема решених минималним бројем покрет" (*SOC-P*) - основна мера ефикасности планирања (пружа одређене информације о тежини задатка).

#### 4.4. ОПИС ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНЕ ТЕРАПИЈЕ

Слично већини Центара за ЕКТ у свету, центар у Клиници за психијатрију ВМА је користио БТ ЕКТ за све испитанике. БТ ЕКТ је изабран због неколико разлога.<sup>3</sup> Подаци претходних студија су показали смањену ефикасност унилатералног у односу на БТ ЕКТ у лечењу депресије (најновију анализу је објавио *McCormick* и сар. 2009. године).<sup>138</sup> Штавише, након процене ризика и користи, постигнут је консензус да БЛ ЕКТ треба да буде прва линија избора и да би требало лечити болеснике у складу са овим консензусом.

Пратећи смернице за припрему за ЕКТ, испитаници су прошли следеће дијагностичке процедуре: комплетну анализу крвне слике, биохемијске анализе крви, испитивање функције штитне жлезде, радиографију плућа и срца, електрокардиографија, ЕЕГ, мултислајсни скенер главе, кардиоваскуларне и неуролошке прегледе.

ЕКТ је код свих испитаника апликован три пута недељно (понедељак, среда и петак), уз премедикацију атропином (парасимпатолитик, 0.2 до 0.5 mg/kg телесне тежине) и примену краткоделујућег и.в. анестетика - пропофол (2 до 2.5 mg/kg телесне тежине), уз мишићни релаксант сукцинил холин (0.5 до 1.0 mg/kg телесне тежине). Током викенда испитаници нису примали ЕКТ. Укупан број апликација ЕКТ се индивидуално прилагођавао и кретао се у интервалу од 6 до 20 апликација.

ЕКТ је апликован путем апарата *Thymatron IV (Somatics, INC)*, уз употребу пулсне струје (0.5 ms ширина импулса), са БТ положајем електрода. Доза стимулуса је одабрана по методи 50% "години живота" испитаника.<sup>139</sup>



Почетни испоручен набој (енг. *charge delivered*) је био  $140.26 \pm 45.23$  mC; на-кнадни (енг. *subsequent*) третман је био  $182.21 \pm 34.34$  mC и завршни испоручен набој је био  $227.15 \pm 38.07$  mC. Доза стимулуса код финалног третмана је била 1.5 пут већа од почетне дозе. ПА је била 900 mA. Почетна фреквенца је била  $30.3 \pm 11.6$  Hz, док је завршна фреквенца била  $50.3 \pm 16.1$ . Трајање стимулус на почетку је било  $6.2 \pm 0.6$  s, током ЕКТ  $6.6 \pm 0.7$  s, док је завршни био  $7.6 \pm 0.3$  s. За детаљни опис ЕКТ праксе у Србији, видети Шпирић и сар.<sup>6</sup>

#### 4.5. ВРСТА СТУДИЈЕ

Студија је дизајнирана као студија праћења и спроведена је у Клиници за психијатрију ВМА у Београду. План истраживања је заснован је на дизајну других сличних публикованих студија. Тестирање је рађено у току три (3) визите: Основна визита (T0) - дан пре првог ЕКТ; I праћење (T1) – 1 до 2 дана по завршетку СЕКТ; Завршна визита (T2) - четири недеље након T1. Овим методом мерења пре и након ЕКТ омогућено је праћење повезаности интензитета депресивног поремећаја са когнитивно-мнестичким дефицитима, а затим и утицај ЕКТ на когнитивно-мнестичке функције и то непосредни утицај (одмах након ЕКТ – рани антероградни ефекат) и одложени утицај (месец дана од последњег ЕКТ – средњорочни антероградни ефекат)

Укључивање испитаника је спровођено сукцесивно, према укључујућим и искључујућим критеријумима, почевши од првог дана студије па надаље, до дана када је био постигнут укупан број испитаника, а сходно претходном прорачуну величине студијског узорка.

#### 4.6. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА

Подаци су анализирани софтвером *SPSS*, верзија 20.0 (*IBM corp., SAD*).

Социо-демографски и клинички подаци су приказани помоћу метода дескриптивне статистике: апсолутни и релативни бројеви; мере централне тенденције (аритметичка средина, медијан) и мере дисперзије (стандардна девијација, интервал варијације).

Неуропсихолошки подаци су приказани као средња вредност  $\pm$  стандардна грешка (*SE*). У почетку, сви подаци су тестирани на нормалност дистрибуције, а

подаци који су имали асиметричне дистрибуције су трансформисани пре анализе. Мешовити модел који је коришћен за даље анализе, показује низ предности при обављању узастопних мерења, има велику флексибилност за моделирање ефекта времена и адекватно обрађује податке који недостају.

Линеарни мешовити модел - ЛММ је коришћен за анализу промена интензитета симптома МДП и когнитивних перформанси током времена, као и да се процени динамичка корелација између тежине депресије и когнитивно-мнестичких функција.

Код испитивања динамичке повезаности тежине депресије и ЕФ, когнитивни параметри су коришћени као зависна варијабла, *HAMD* резултат као независна варијабла.

Путем ЛММ добијен је укупни резултат за испитане временске тачке, заједно са паровима одабраних поређења (поређење основних резултата са резултатима добијеним на T1 и T2). Како би се ограничио ризик од тип I грешке, примењена је *Bonferroni* корекција. Након примене корекције за вишеструка поређења (два пара поређења),  $p$  вредност 0.05 постављена је на вредност 0.025 (два крака).

Подаци су приказани табеларно и графички.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1. ДЕСКРИПТИВНЕ, ЕПИДЕМИОЛОШКЕ И КЛИНИЧКЕ

#### Карактеристике испитаника

У студију је било укључено укупно 30 испитаника. Од укупно броја испитаника ( $n=30$ ), комплетно праћење је завршило 26 испитаника ( $n=26$ ).

Четири испитаника по завршетку хоспиталног лечења из техничких разлога нису наставили да учествују у истраживању, а један испитаник је након Т2 поново хоспитално лечен, због погоршања депресије.

Основне дескриптивне и клиничке карактеристике испитиваног узорка су приказане на табели 5.

Табела 5.– Основне дескриптивне и клиничке карактеристике испитиваног узорка

		% или средња вредност $\pm$ SD*
Пол	% мушкарци /жене	43.3/56.7
Године живота		47.3 $\pm$ 10.3
Едукација (године)	8-12	20.1
	12-16	53.3
	> 16	26.6
IQ		97.8 $\pm$ 11.9
Време протекло од прве депресивне епизоде (године)		7.8 $\pm$ 6.0
Укупан број хоспитализација		7.6 $\pm$ 5.9
Медикација	Антидепресиви	100%
	Бензодиазепини	86.7%
	Антипсихотици	73.3%
	Стабилизатори расположења	60.0%

\* Стандарна девијација – SD

### 5.1.1. Полна и старосна структура испитаника

У испитиваној групи је било 56.7% особа женског пола, односно било је 17 жена. Особе мушког пола су биле заступљене са 43.3%, односно било је 13 муш-караца.

Просечна старост испитаника је била  $47.3 \pm 10.3$ .

### 5.1.2. Животна доб, трајање мајор депресије

Најмлађи испитаник је имао 25, а најстарији 61 годину.

Просечно трајање мајор депресијвног поремећаја код испитаника је било  $7.8 \pm 6.0$  (године). У том периоду је било укупно  $7.6 \pm 5.9$  хоспиталних лечења.

Просечан број апликација ЕКТ је био  $9.6 \pm 3.8$ , просечна вредност IQ је био  $97.8 \pm 11.9$ .

### 5.1.3. Епидемиолошке карактеристике испитаника

У испитиваној групи, 73.3% испитаника је било у брачној заједници, неожењених/неудатих је било 16.7%, 10.0% је било разведено.

Највећи проценат испитаника је био незапослен 43.3%, у радном односу је било 36.7% а 20.0% је било у статусу пензионера (инвалидска пензија).

Навику пушења је имало 64.3%. Када су у питању друга обољења, највећи проценат испитаника је негирао постојање других обољења 53.3 %; хипертензија је била заступљена са 20.0 % а друго најчешће обољење је било хипотиреоза 13.3%, дијабетес тип 2 је имало 6.7%, друге болести (гастритис, витилиго, чир) су биле заступљене са 6.7%.

## 5.2. МАЈОР ДЕПРЕСИЈА КОД ИСПИТАНИКА ЛЕЧЕНИХ ЕЛЕКТОРКОНВУЛЗИВНОМ ТЕРАПИЈОМ

### 5.2.1. Тежина депресије

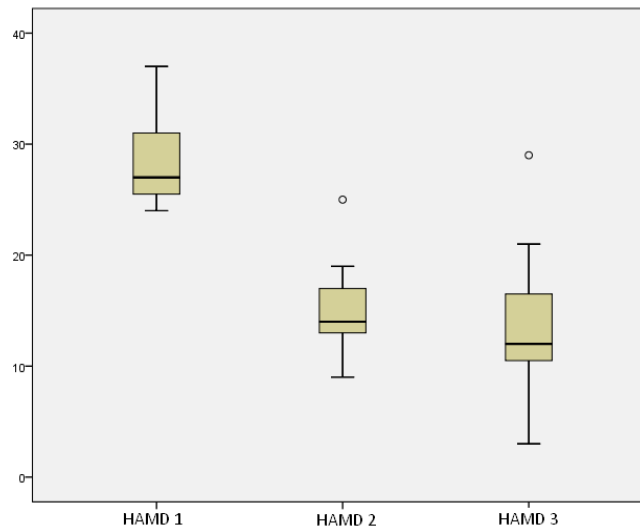
Јачина симптома депресије, мерена *HAMD*, знатно је смањена током времена ( $F_{2,50.48} = 134.73$ ,  $p=0.000$ , Cohen's  $d=2.92$ ) (видети табелу 6 и графикон 1).

Табела 6.– Процена клиничких параметара током лечења депресије ЕКТ

Мерење*		T0 (n=30)	T1 (n=30)	T2 (n=26)	p
HAMD <sup>1</sup>		28.40±3.65	15.03±3.17	13.31±6.27	<0.001
CGI <sup>2</sup>		5.57±0.50	3.60±0.77	2.88±1.11	<0.001
DASS-42 <sup>3</sup>	Укупан скор	93.60±15.96	48.57±19.78	43.96±30.06	<0.001
	Депресија	36.80±5.44	19.07±8.09	15.96±11.22	<0.001
	Анксиозност	25.53±7.72	12.57±6.68	11.81±9.64	<0.001
	Стрес	31.17±8.57	16.93±8.13	16.58±11.56	<0.001
MMSE <sup>4</sup>		29.07±1.08	29.87±0.35	29.90±0.30	<0.001

\*средња вредност±SD; T0 - пре ЕКТ; T1 –дан након последњег ЕКТ; T2 – месец дана касније

<sup>1</sup>HAMD – Хамилтонова скала за процену депресије; <sup>2</sup>CGI – Скала општег клиничког утицаја; <sup>3</sup>DASS-42– Скала депресије, анксиозности, стреса; <sup>4</sup>MMSE – Мала скала процене менталног стања.



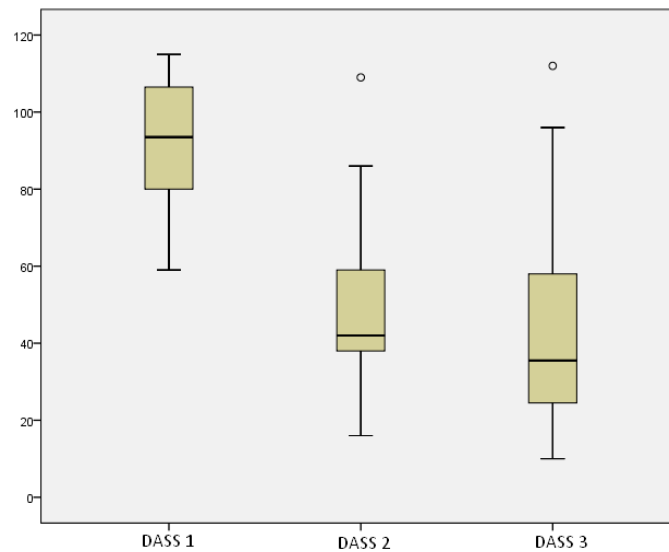
\*HAMD 1 (Хамилтонова скала за процену депресивности) у T0; HAMD 2 у T1; HAMD 3 у T2.

Графикон 1.– Тежина депресије (HAMD), током лечења депресије ЕКТ.

*Bonferroni* корекција за вишеструка поређења (зависна варијабли - HAMD 1, средња разлика је значајна на нивоу 0.05), је показала да је HAMD резултат значајно смањен у T1 (просечна разлика -13.37, стандардна грешка SE 0.87, df = 47.3, p=0.000, 95% CI (интервал поверења) -15.39 до -11.34) и у T2 (просечна разлика -14.99, SE 1.09, df = 75.75, p=0.000, 95% CI -17.49 до -12.50).

Исто тако је уочен значајан пад током времена у интензитету укупног негативног афективитета, који је мерен инструментом самопроцене (DASS-42). Мешовити

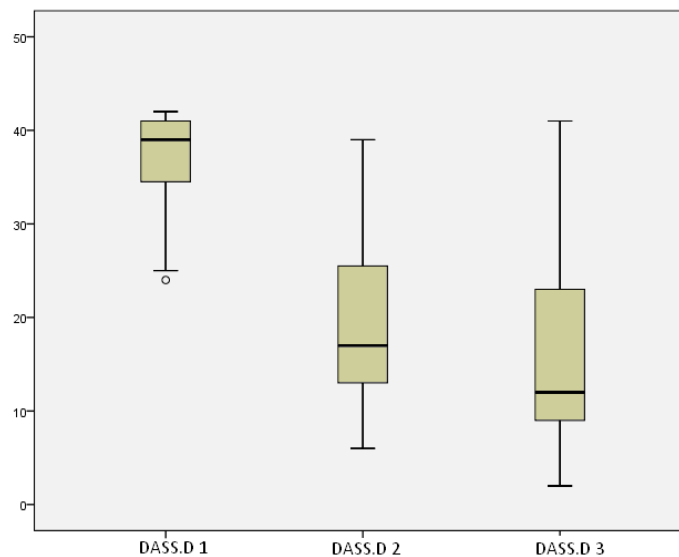
модел је показао да постоји статистички значајна разлика за укупни *DASS-42* скор:  $F_{2,53,31}=47.91$ ,  $p=0.000$ , Cohen's  $d=1.93$  (видети табелу 6 и графикон 2).



\*DASS 1 (Скала депресивности, анксиозности и стреса) у T0; DASS 2 – укупан DASS скор у T1;

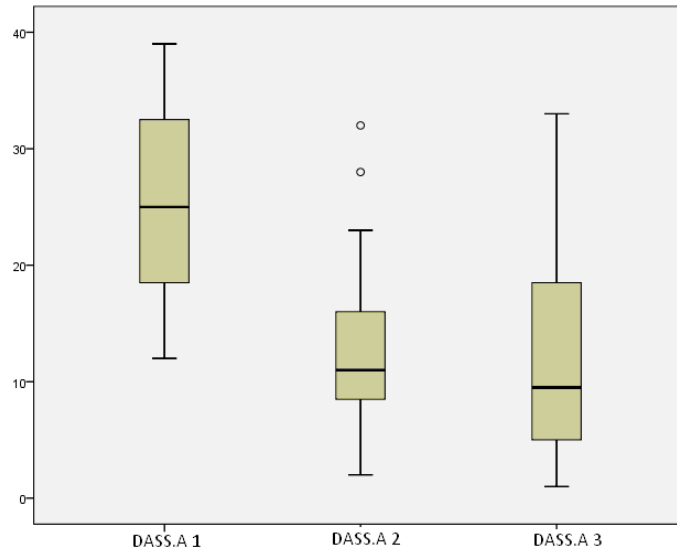
Графикон 2.– Самопроцена депресије, анксиозности и стреса (*DASS-42*) током лечења депресије ЕКТ. DASS 3 укупан DASS скор у T2

Мешовити модел је показао да је смањење током времена у укупном *DASS* скору праћено и статистички значајним смањењем и у свим супскалама самопроцене, односно у *DASS* супскалама за депресију:  $F_{2,28,26}=44.38$ ,  $p=0.000$ , Cohen's  $d=2.37$ ; Анксиозност:  $F_{2,27,71}=44.19$ ,  $p=0.000$ , Cohen's  $d=1.54$ ; Стрес:  $F_{2,27,25}=34.31$ ,  $p=0.000$ , Cohen's  $d=1.41$  (видети табелу 6 и графикон 3, 4 и 5).



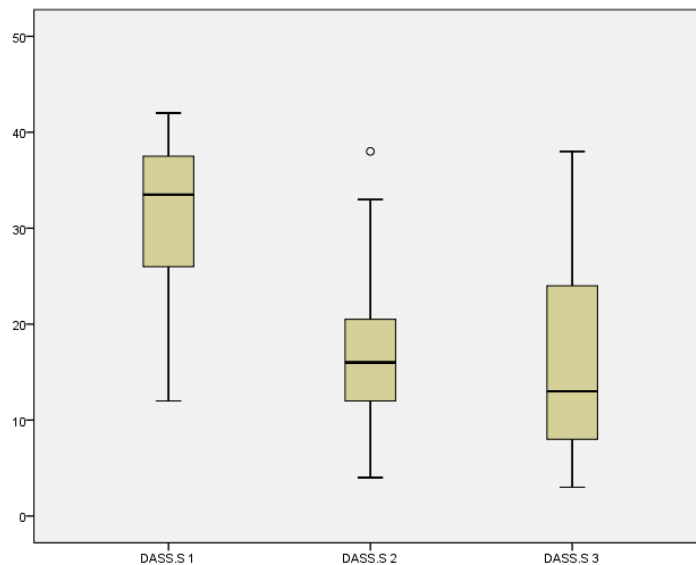
\*DASS.D 1 (Супскала депресија *DASS-42*) у T0; DASS.D 2 - супскала депресија у T1; DASS.D 3 – супскала депресија у T2.

Графикон 3.– Самопроцена депресије (из инструмента самопроцене *DASS-42*), током лечења депресије ЕКТ.



\*DASS.A 1 (Супскала анксиозност DASS-42) у T0; DASS.D 2 у T1; DASS.D 3 - у T2.

Графикон 4.– Самопроцена анксиозности (из инструмента самопроцене *DASS-42*), током лечења депресије ЕКТ.



\*DASS.S 1 (Супскала стрес DASS-42) у T0; DASS.S 2 у T1; DASS.S 3 - у T2.

Графикон 5.– Самопроцена стреса (из инструмента самопроцене *DASS-42*), током лечења депресије ЕКТ

*Bonferroni* корекција за вишеструка поређења је показала да је смањење *DASS-42*, видљиво и у T1 и у T2 у односу на T0. Вишеструко поређење је показало такође смањење и у свим супскалама *DASS-42* (депресија, анксиозност, стрес), током времена у односу на T0.

Табела 7.– Вишеструка поређења самопроцене депресије, анксиозности и стреса (*DASS-42*) и супскала депресија, анксиозност и стрес, током лечења депресије ЕКТ.

Pairwise Comparisons *DASS-42*

(I) Index1	(J) Index1	Mean Difference <sup>1</sup> (I-J)	SE <sup>2</sup>	df <sup>3</sup>	Sig. <sup>4</sup>	95% Confidence Interval for Difference <sup>5</sup>	
						Lower Bound	Upper Bound
DASS 2	DASS 1	-.311*	.036	50.67	.000	-.395	-.227
DASS 3	DASS 1	-.408*	.046	75.36	.000	-.513	-.303

Pairwise Comparisonsa *DASS.D*

DASS.D 2	DASS.D 1	-.322*	.036	29.00	.000	-.406	-.237
DASS.D 3	DASS.D.1	-.449*	.059	28.77	.000	-.589	-.309

Pairwise Comparisonsa *DASS.A*

DASS.A 2	DASS.A 1	-.347*	.046	29.00	.000	-.455	-.239
DASS.A 3	DASS.A 1	-.473*	.062	27.38	.000	-.621	-.325

Pairwise Comparisons *DASS.S*

DASS.S 2	DASS.S 1	-14.233*	1.819	29.00	.000	-18.532	-9.934
DASS.S 3	DASS.S 1	-14.484*	2.135	27.67	.000	-19.545	-9.424

<sup>1</sup>Mean Difference – просечна разлика; <sup>2</sup>SE-стандарна грешка; <sup>3</sup>df- степен слободe, <sup>4</sup>Sig. – значајност; <sup>5</sup>Confidence Interval for Difference (CI) - Интервал поверења за разлику

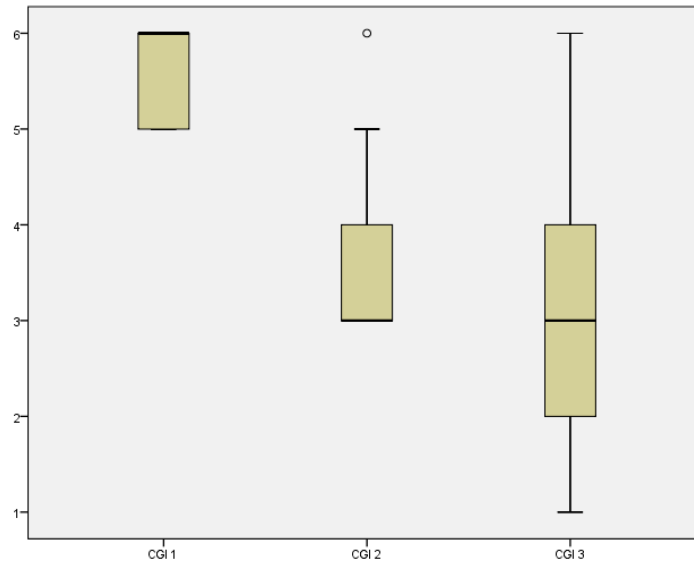
\*. Средња разлика је значајна на нивоу 0.05.

а. Зависна променљива: *DASS 1*; *DASS.D 1*; *DASS.A 1*; *DASS.S 1*.

ц. Подешавање за више поређења: *Bonferroni*.

Клинички и укупни утисак је био статистички значајно побољшан током времена ( $F_{2,27.77}=105.07$ ,  $p=0.000$ , Cohen's  $d=2.88$ ), што указује на задовољавајући одговор на третман. *CGI* резултати су били значајно нижи у Т1 (*Bonferroni* корекција: просечна разлика -1.97, SE 0.15,  $p=0.000$ , df 29.00, 95% CI -2.32 до -1.62) и у Т2 (*Bonferroni* корекција: просечна разлика -2.55, SE 0.20,  $p=0.000$ , df 28.02, 95% CI -3.03 до -2.08) у поређењу са Т0 (видети табелу 6 и графикон 6).



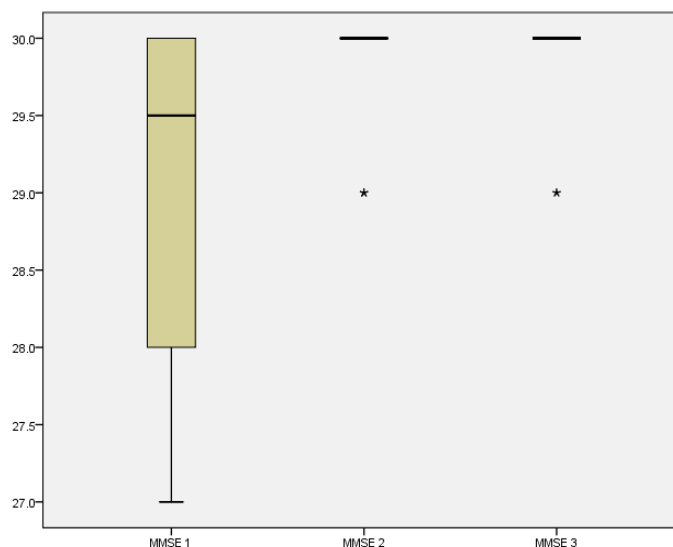


\* CGI 1 (Скала општег клиничког утиска) – у T0; CGI 2 – у T1, CGI 3 у T2

Графикон 6.– Општи клинички утисак (CGI) током лечења депресије ЕКТ

### 5.2.2. Когнитивно функционисање код испитаника са мајор депресијом лечених електроконвулзивном терапијом

MMSE резултати, статистички значајно су варирали током времена ( $F_{2,27.01}=9.14$ ,  $p=0.001$ , Cohen's  $d=1.01$ ). У односу на T0 опште когнитивно функционисање је побољшано у T1 (*Bonferroni* корекција: просечна разлика 0.80, SE 0.19,  $p=0.000$ ,  $df$  29.00, 95% CI 0.35 до 1.24) и у T2 (*Bonferroni* корекција: просечна разлика 0.84, SE 0.20,  $p=0.000$ ,  $df$  29.08, 95% CI 0.38 до 1,31). Ипак, клиничка важност тог налаза је ограничена, с обзиром да је величина промене у опсегу од свега једне јединице скале (видети табелу 6 и графикон 7).



\* MMSE 1 (Опште когнитивно функционисање) – у T0; MMSE 2 – у T1; MMSE 3 у T2.

Графикон 7.– Опште когнитивно функционисање (MMSE) током лечења депресије ЕКТ.

### 5.2.3. Визуелна, визуоспацијална и фигурална меморија код испитаника са мајор депресијом лечених електроконвулзивном терапијом

Мешовити модел је показао да нема статистички значајне разлике у визуоспацијалној меморији (*SRM*) ( $F_{2,53.64}=2.69$ ,  $p=0.077$ ), нити у визуелној меморији (*PRM*) ( $F_{2,51.39}=0.08$ ,  $p=0.924$ ), у испитиваним временским интервалима.

Овај налаз указује да се код испитаника са МДП, лечених БТ ЕКТ, визуоспацијална меморија и визуелна меморија не разликују током времена (видети табелу 8 и графиконе 8 и 9).

Табела 8.– Преглед резултата појединачних *CANTAB* тестова.

Мерење*	Резултат	T0 (n=30)	T1 (n=30)	T2 (n=26)	Значајност, p	
					T1/T0	T2/T0
<b>PRM</b> <sup>1</sup>	% correct	77.76±2.70	77.08±2.70	78.12±2.85	1.000	1.000
<b>SRM</b> <sup>2</sup>	% correct	55.67±2.62	56.33±2.62	63.19±2.80	1.000	0.087
<b>DMS</b> <sup>3</sup>	All delays (%) – одложено спаривање	68.09±2.93	74.09±2.93	71.05±3.14	0.198	0.957
	Simultaneous (%) – симултано спаривање	90.67±2.09	96.00±1.77	89.27±3.28	0.087	1.000
<b>PAL</b> <sup>4</sup>	Total errors (adjusted) - укупно грешака (кориговано)	56.17±7.40	46.70±6.39	38.66±6.79	0.852	0.029

\*mean (средња вредност)±SE (стандардна грешка)

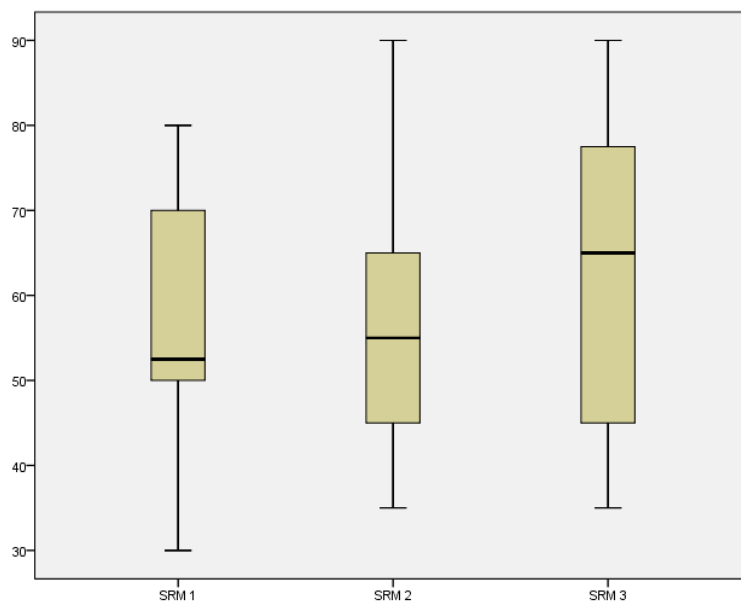
T0 - пре ЕКТ; T1 – дан након последњег ЕКТ; T2 – месец дана касније.

<sup>1</sup>PRM- *Pattern Recognition Memory*, визуелна меморија;

<sup>2</sup>SRM- *Spatial Recognition Memory*, визуоспацијална меморија;

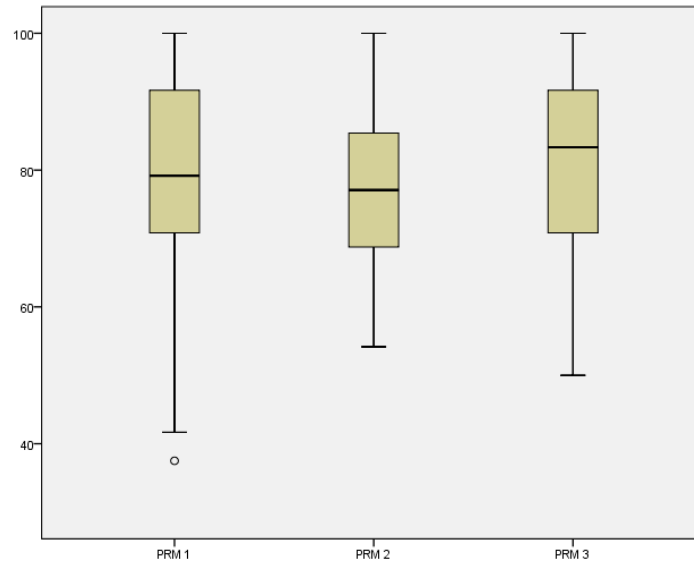
<sup>3</sup>DMS- *Delayed Matching to Sample*, визуелна фигурална меморија;

<sup>4</sup>PAL- *Paired Associate Learning*, визуелна меморија и учење



\*SRM 1 (*Spatial Recognition Memory*, визуоспацијална меморија) у T0; SRM 2 - у T 1; SRM 3 – у T2

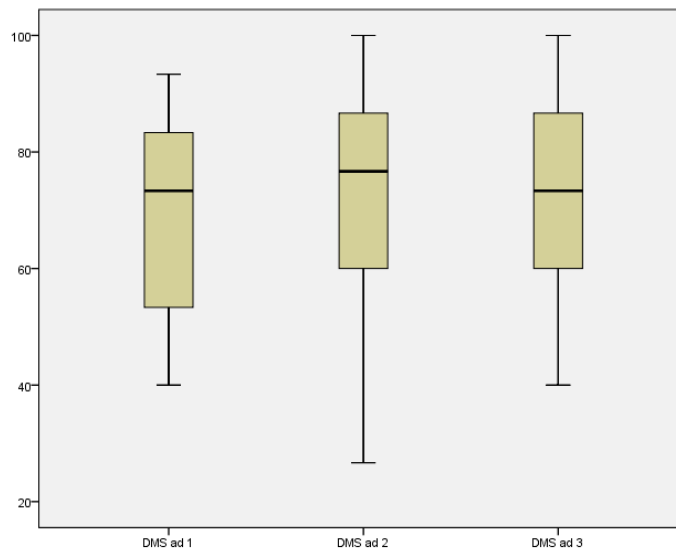
Графикон 8.– Визуоспацијална меморија (*SRM*) током лечења депресије ЕКТ.



\*PRM 1 (*Pattern Recognition Memory*, визуелна меморија) – у T0; PRM 2 - у T1; PRM 3 – у T2.

Графикон 9.– Визуелна меморија (*PRM*) током лечења депресије ЕКТ.

Исто тако, испитаници не показују статистички значајну разлику у одложеном спаривању према узорку (*DMS ad*), ( $F_{2,55.22}=1.44$ ,  $p=0.246$ ) између почетка, дан након последњег ЕКТ и четири недеље након завршетка лечења (видети такође табелу 8 и графикон 10).



\*DMS ad 1 (*Delayed Matching to Sample, All delays* - одложено спаривање према узорку) – у T0; DMS ad 2 – у T1; DMS ad 3 у T2.

Графикон 10.– Одложено спаривање према узорку, визуелна фигурална меморија (*DMS ad*) током лечења депресије ЕКТ.

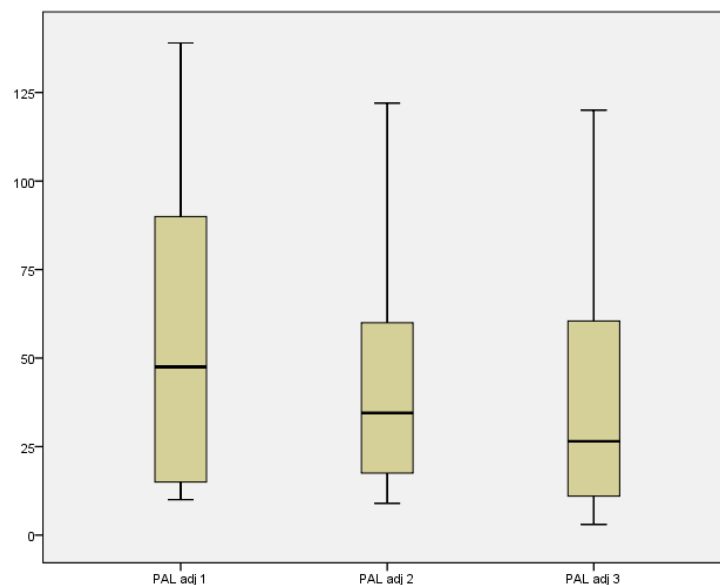
Са друге стране, уочена је статистички значајна разлика у симултаном спаривању према узорку (*DMS s*) током времена ( $F_{2,28.82}=5.16$ ,  $p=0.012$ , Cohen's

$d=0.51$ ), али овај налаз нема клинички значај, јер нема разлике између T0 и T2. Наиме, почетно побољшање симултаног подударача уочено у T1 се вратило на почетне вредности у T2 (видети табелу 8).

У односу на TO *DMS s* је било побољшано и T1 (*Bonferoni* корекција: просечна разлика 5.33, SE 2.52,  $p=0.087$ ,  $df$  29, 95% CI -.64 до 11.30) али не и у T2 (*Bonferoni* корекција: просечна разлика -1.40, SE 4.38,  $p=1.000$ ,  $df$  28.81, 95% CI -11.74 до 8.95).

#### 5.2.4. Визуелна меморија и учење код испитаника са мајор депресијом лечених електроконвулзивном терапијом

Постојала је значајна разлика у укупном броју грешака у задатку учења парова (*PAL*) током испитиваних временских интервала ( $F_{2,26.51}=3.90$ ,  $p=0.033$ , Cohen's  $d=2.46$ ). Наиме, уочено је значајно смањење укупног броја грешака у задатку *PAL* између T0 и T2 (*Bonferoni* корекција: просечна разлика -0.21, SE 0.08,  $p=0.029$ ,  $df$  25.23, 95% CI -0.41 до -0.02), али није било значајне разлике између T0 и T1 (*Bonferoni* корекција: средња разлика -0.06, SE 0.07,  $p=0.852$ ,  $df$  29.00, 95% CI -0.23 до 0.11). Просечно достигнуће испитаника у задатку *PAL* у T1 управо указује на постепено побољшање у способности визуелне меморије и учења током времена (видети графикон 11).



\* PAL adj 1 (*Paired Associate Learning, total errors (adjusted)*) – у T0; PAL adj 2 – у T1; PAL adj 3 – у T2.

Графикон 11.– Визуелна меморија и учење (*PAL*) током лечења депресије ЕКТ.

### 5.2.5. Корелација између тежине депресије и мнестичких функција пре и после лечења електроконвулзивном терапијом

Линеарни мешовити модел је показао значајну динамичку корелацију између тежине депресивног поремећаја и појединих когнитивних функција.

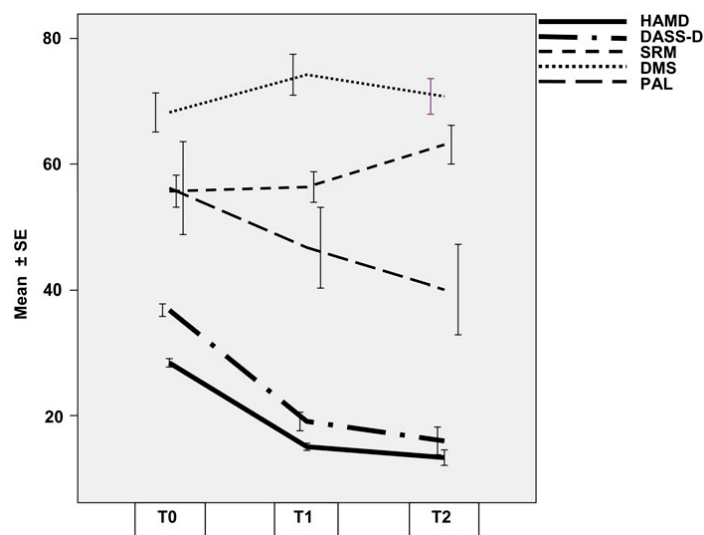
С обзиром да је показано да перформансе у неуропсихолошким тестовима за визуоспацијалну и фигуралну меморију, као и за ЕФ, зависе од општих когнитивних способности, све анализе су прилагођена за *IQ*.

Задатак учења парова (*PAL*) је показао најјачу повезаност са тежином депресивног поремећаја и то када је тежина депресије мерена и инструментом *HAMD* и инструментом самопроцене (*DASS-42*).

Повезаност *PAL* са *HAMD* скором:  $F=17.70$ ,  $p<0.001$ ; са укупним *DASS* скором:  $F=16.00$ ,  $p<0.001$ ; Са *DASS* супскалом депресија:  $F=24.64$ ,  $p<0.001$ ). Ови резултати указују да значајно побољшање у способности визуелне меморије и учења прати редукцију тежине депресије (видети графикон 12).

Такође, визуоспацијална меморија (*SRM*) и одложено спаривање према узорку (*DMS adj*) значајно корелира са тежином депресије (*HAMD*). За *SRM*:  $F=4.42$ ,  $p=0.041$ ; За *DMS*  $F=4.33$ ,  $p=0.045$ ).

Када је тежина депресије мерена инструментом *DASS*, резултати су следећи: за *SRM*:  $F=6.98$ ,  $p=0.011$ ; за *DMS*:  $F=8.54$ ,  $p=0.006$ . За *DASS* супскала депресија, резултати су за *SRM*:  $F=5.67$ ,  $p=0.021$ ; за *DMS*:  $F=8.53$ ,  $p=0.006$  (видети графикон 12).



*HAMD* - Хамилтонова скала за процену депресивности; *DASS-D* Супскала депресија из Скале депресивности, анксиозности и стреса; *SRM* - визуоспацијална меморија; *DMS* - визуелна фигурална меморија; *PAL* - визуелна меморија и учење.

T0 - пре ЕКТ; T1 – дан након последњег ЕКТ; T2 – месец дана касније.

Графикон 12.– Корелација између тежине депресивних симптома (*HAMD*, *DASS*) и перформанси *CANTAB* тестова.

Нема значајне корелације између тежине депресивног поремећаја и фигуралног памћења - *Pattern recognition memory* (PRM), као ни са симултаним спаривањем према узорку који су мерени у T0 у односу на T2 (*DMS s*). За *PRM - Bonferroni* корекција: просечна разлика 0.36, SE 3.44, df 74.35,  $p=1.000$ , 95% CI -7.51 до 8.24. За *DMS s - Bonferroni* корекција: просечна разлика -1.40, SE 4.38, df 28.81,  $p=1.000$ , 95% CI -11.74 до 8.95.

### 5.2.6. Егзекутивне функције у мајор депресији током и након електорконвулзивне терапије

Када су у питању ЕФ, од укупног броја испитаника  $n=30$ , испитаник број 15 је имао резултате изван интервала, тако да је код испитивања ЕФ анализирано  $n=29$ . Од укупног броја испитаника, мерење у све три тачке је завршило  $n=25$ .

Просечна старост испитаника је била  $46.9\pm 10.1$ , просечан *IQ* је био  $97.7\pm 12.1$ . Просечан број ЕКТ апликација је био  $9.4\pm 3.6$ . Укупан број психијатријских хоспитализација је био  $7.6\pm 5.9$ .

У односу на почетне вредности (T0), *HAMD* резултат је значајно смањени у T1 (*Bonferroni* корекција: просечна разлика -13.07, SE 0.80,  $p<0.001$ , 95% CI -15.12 до -11.02) и T2 (*Bonferroni* корекција: просечна разлика -14.86, SE 1.09,  $p<0.001$ , 95% CI -17.66 до -12.06).

У односу на почетне вредности (T0), иницијално време размишљања је значајно скраћено током ЕКТ и то побољшање се одржавало на поновљеним визитама, односно у T1 и T2 (видети табелу 9 и графикон 13).

Укупан број проблема решених минималним бројем покрета кретао се између 8-9 и није се значајно мењао током посматраног периода (видети табелу 9 и графикон 14).

Накнадно време размишљања у T1 је било најкраће у односу на T0 и T2, али није потвђена статистичка значајност разлике од почетне до крајње вредности праћења за овај тест. За овај субтест добијене "0" (нула) вредности код неких испитаника су замењене са максимално приближним (усклађеним) резултатом. Наиме, *SOC-T* може бити нула ако је испитаник спорији у задатку "праћење" него у задатку "копирање" (тј. нула вредности представљају дуже накнадно време размишљања него што прати програм). Из тих разлога, уместо укључивања нула вредности за накнадно време размишљања, што би могло померити дистрибуцију лево стране (тј. позитивно одступање), у овој студији је урађена замена "0" са вредношћу "4500" у свим несталим пољима. Након ове интервенције, анализа накнадног времена размишљања током периода проучавања није открио статистички значајне промене (видети табелу 9 и графикон 15).

Табела 9.– Преглед резултата појединачних тестова ЕФ (SOC).

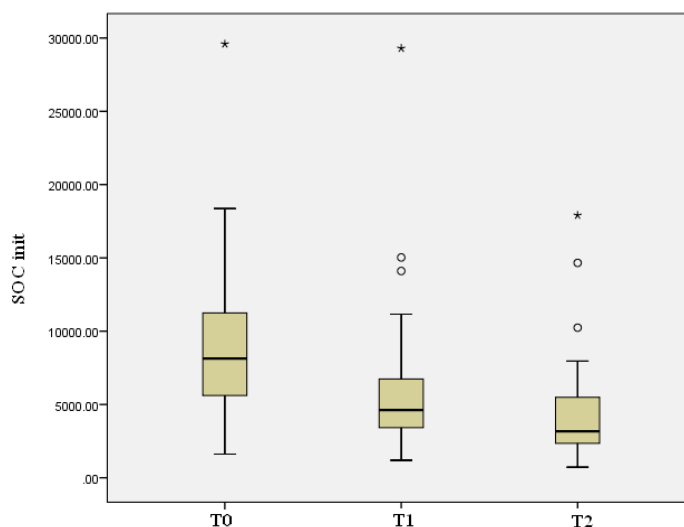
Мерења*	T0 n=29	T1 n=29	T2 n=25	Значајност, <i>p</i>			Укупно
				T1 vsT0*	T2 vsT0*	T2 vsT1*	
SOC-I (5 moves) <sup>1</sup>	9072.7 ± 1061.3	6299.0 ± 1040.2	4715.2 ± 883.8	0.021	<0.001	0.120	<0.001
SOC-T (5 moves) <sup>2</sup>	1830.4 ± 281.5	1218.9 ± 224.5	1484.9 ± 386.8	0.563	0.134	0.970	0.126
SOC-P <sup>3</sup>	7.6±0.3	8.1±0.3	8.4±0.4	0.688	0.251	1.000	0.192

\*T0 – пре првог ЕКТ; T1 – дан након СЕКТ; T2 – месец дана касније;

<sup>1</sup>SOC-I: Почетно време размишљања (енг. *Mean initial thinking time*) ±SE (msec); <sup>2</sup>SOC-T: Накнадно време размишљања (енг. *Mean subsequent thinking time*) ± SE (msec); <sup>3</sup>SOC-P: Број проблема решених минималним бројем покрета (енг. *Problems solved in minimum moves*) ± SE (number);

\*Bonferroni correction for the multiple comparisons

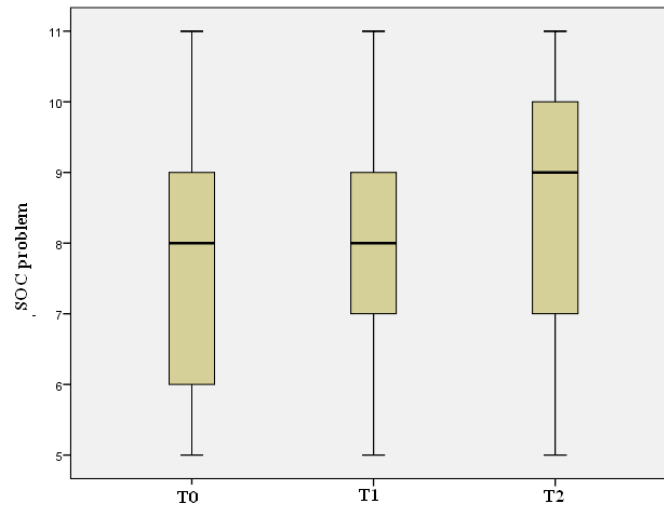
Након комплетног завршетка задатка SOC, "0" вредности су забележене за субтест SOC "накнадно време размишљања", а нису забележене на друга два субтеста ("почетно време размишљања", "број проблема решених минималним бројем покрета"). Када су испитивани повезаност између је испитивано да ли постоји повезаност тенденције добијања „нула“ резултата и различитих варијабли, "0" резултати нису били повезани с општим факторима (старост, образовање, IQ) нити са нивоом депресивности. Занимљиво је да је позитивна корелација постојала између "0" резултата и фактора повезаних са лечењем: број ЕКТ апликација током лечења (*Pirsonov* коефицијент корелације,  $r=0.509$ ,  $p=0.005$ ) и укупан број психијатријских хоспитализација током живота (*Pirsonov* коефицијент корелације,  $r=0.408$ ,  $p=0.028$ ) позитивно су корелисали са продуженим временом накнадног размишљања.



T0 - пре ЕКТ; T1 – дан након последњег ЕКТ; T2 – месец дана касније.

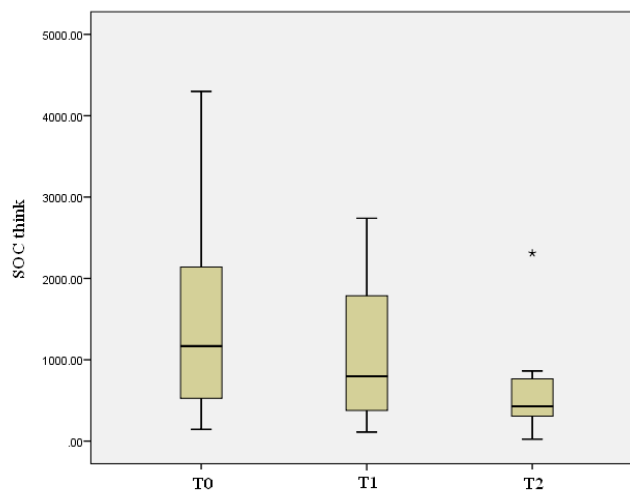
SOC init – почетно време размишљања.

Графикон 13.– Почетно време размишљања током лечења мајор депресије ЕКТ.



T0 - пре ЕКТ; T1 – дан након последњег ЕКТ; T2 – месец дана касније.  
*SOC problem* - број проблема решених минималним бројем покрета

Графикон 14.– Број проблема решених минималним бројем покрета током лечења депресије ЕКТ.



T0 - пре ЕКТ; T1 – дан након последњег ЕКТ; T2 – месец дана касније  
*SOC think* - накнадно време размишљања

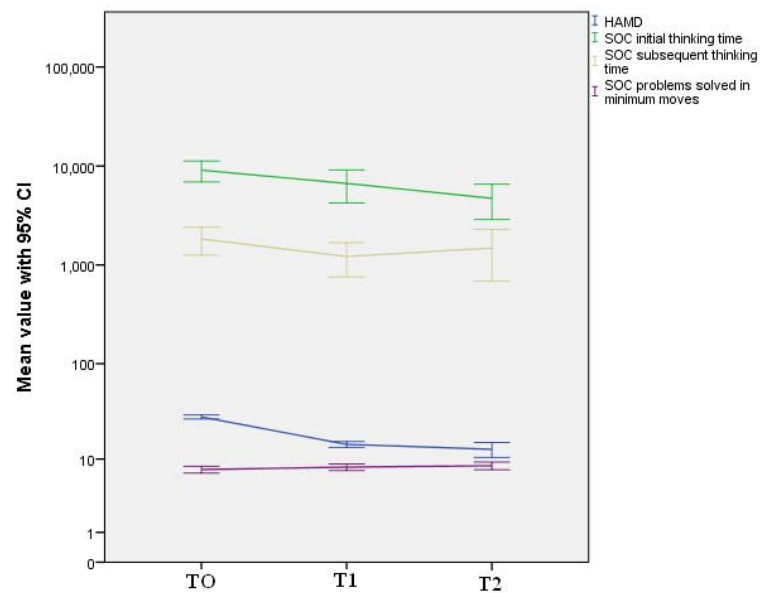
Графикон 15.– Накнадно време размишљања током лечења депресије ЕКТ.

### 5.2.7. Корелација између тежине депресије и егzekутивних функција током и након електроконвулзивне терапије

На крају урађен је ЛММ анализе у циљу процене динамичке корелације између тежине депресивних симптома и ЕФ. Будући да је доказано да перформансе ЕФ зависе од општих когнитивних способности, све даље анализе су биле прилагођена за *IQ*, као случајни ефекат. Мешовити модел је показао да тежина депресије (*HAMD* резултат) предвиђа иницијално, почетно време размишљања *SOC-I* ( $\beta=183.79$ ;  $p=0.003$ , CI 66.01 до 301.58). Видети графикон 16.



Са друге стране, мешовити модел са *HAMD* као независном варијаблом и *SOC-P* (број проблема решених минималним бројем покрета) и *SOC-T* (накнадно време размишљања) као зависним варијаблама, је изведен са и без прилагођавања за *IQ*. Обе анализе су показале да нема статистички значајних односа међу поменутиим варијаблама (приказани су резултати са прилагођавањем за *IQ*: ЛММ,  $\beta=29.22$ ,  $p=0.164$  и  $\beta=-.031$ ,  $p=0.160$ ). Видети графикон 16.



*HAMD* - Хамилтонова скала за процену депресивности; *SOC init* – почетно време размишљања; *SOC think* - накнадно време размишљања; *SOC problem* - број проблема решених минималним бројем покрета.

T0 - пре ЕКТ; T1 – дан након последњег ЕКТ; T2 – месец дана касније.

Графикон 16.– Динамичка корелација између тежине депресивних симптома (*HAMD*) и перформанси ЕФ (*CANTAB* тест).

## 6. ДИСКУСИЈА

### 6.1. АКТУЕЛНОСТ ЗНАЧАЈА И ЦИЉА ИСТРАЖИВАЊА

Информације из Централног регистра Републичког фонда за здравствено осигурање за 2012. годину је потврдило да су болесници добијали ЕКТ само на ВМА у Београду.<sup>6</sup>

Ово је дакле прва студија у Србији, у којој су тренутно најпоузданијим методама тестирања когниције (комјутериозвани неуропсихолошки тетсови), праћени ефекти ЕКТ на меморију и егзекутивне функције. Овом студијом потврђен је налаз из светске литературе и праксе у вези са ефикасношћу ЕКТ у лечењу МДП.

Поред тога показано је по први пут у светским размерама да се дефицит когнитивних функција који је повезан са акутном фазом депресије, побољшава током опоравка од депресије и лечења ЕКТ и то у домену визуелне меморије и учења (*PAL*) и брзини започињања решавања проблема (једна од егзекутивних функција). У осталим под-доменима меморије не уочавају се погоршања у вези са ЕКТ.

Актуелни налази дају важне информације за клиничку праксу тј. за ефикасније и сигурније лечења депресивног поремећаја за сада недовољно коришћеном методом лечења – електроконвулзивном терапијом. У прилогу да је ЕКТ недовољно коришћен у Србији, указало је и истраживање из 2014. Године, где је показано да је стопа коришћена ЕКТ у Србији 0.05/10.000, што је најмања стопа у поређењу са другим земљама Централне и Источне Европе (нпр. Мађарска (0.31/10.000), Бугарска (0.16/10.000) или Пољска (11/10.000)).<sup>6</sup>

### 6.2. ПРОСПЕКТИВНА СТУДИЈА: СЕЛЕКЦИЈА ИСПИТАНИКА

У овој проспективној студији испитиван је ефекат ЕКТ на когнитивне и мнестичке функције употребом неуропсихолошких компјутеризованих тестова (*CANTAB*), код испитаника са депресијом. Укључивање испитаника је спровођено

сукцесивно, према наведеним укључујућим и искључујућим критеријумима, почевши од првог дана студије па надаље, до дана када је био постигнут укупан број испитаника, а сходно претходном прорачуну величине студијског узорка.

Укључено је 30 испитаника, који испуњавају критеријуме за велики депресивни поремећај и критеријуме за терапорезистентну депресију. Испитаници су били укључени у студију након потписаног информисаног пристанак за примену ЕКТ и за увођење у општу анестезију, као и након припреме за ЕКТ. Припрема за ЕКТ је подразумевала: комплетну анализу крвне слике, биохемијске анализе крви, радиографију плућа и срца (Ртг П/С), ЕКГ (електрокардиографија), ЕЕГ (електроенцефалографија), МСЦТ (мултислајсни скенер главе), кардиоваскуларне и неуролошке прегледе.

Испитаници су лечени истим лековима најмање један месец пре уласка у студију, а лечење није значајније промењено током посматраног периода. Сви испитаници су лечени антидепресивима (100%), бензодиазепини су били заступљени са 86.7%, антипсихотици са 73.3% и стабилизатори расположења са 60%. У Србији, стопа прописивања бензодиаземина је веома висок, тако да није било изненађујуће да је већина наших болесника узимало бензодиазепине.<sup>140</sup>

По нашим најбољим сазнањима, болесници су били комплијантни, али није било ни терапијског одговора, нити ремисије. Непридржавање није пријављено од стране било ког испитаника на директно питање током основне, почетне студијске посете. Међутим, не постоји директно праћење лекова пре уласка у студију и постоји могућност да је испитаник имао осцилације у узимању лекова.

### 6.3. ДЕСКРИПТИВНИ, ЕПИДЕМИОЛОШКИ И КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

У овој студији је било више испитаника женског пола (56.7%), што је у складу са епидемиолошким истраживањима у вези полне заступљености у МДП, која указују на превагу особа женског пола у распрострањености, учесталости и морбидитету депресивног поремећаја. Могућа објашњења за већу заступљеност особа женског пола у МДП су негативна искустава у детињству, друштвено-културне улоге и психолошки атрибути који се односе на осетљивост на животне догађаје и вештине савладавања проблема. Генетски, биолошки фактори и лоша социјална подршка, имају мало или немају ефекте у настанку полних разлика.<sup>141</sup> Разлика између полова у МДП се смањује са старашћу болесника.<sup>142</sup> У Србији је однос оболелих жена и мушкараца за 2000. годину износио 1.7:1.<sup>21, 143</sup>

Испитаници у овом истраживању су били старости од 25 до 61 година, односно просечна старост је била 47.3 ( $\pm 10.3$ ) година. Група испитаника у нашем истраживању је била млађа у односу на истраживање Токутсу (*Tokutsu*) и сар. где се животна доб испитаника са МДП који су лечени ЕКТ кретала у интервалу од 27 до 81 година, односно 61.3 ( $\pm 13.6$ ) година.<sup>144</sup> Истраживање Фалконер-а (*Falconer*) и сар. које је испитивало когнитивне нуспојаве ЕКТ код болесника са МДП, такође је обухватило болеснике старости од 26 до 83 година, односно 52 ( $\pm 16.5$ ) година.<sup>113</sup> Укључивањем испитаника средње животне доби (<65 година) у нашем истраживању, смањен је ефекат дисфункције фронталног и медијалног темпоралног лобуса (повезани са годинама живота) на когнитивно-мнестичке функције, као и варијабилност цереброваскуларног здравља.<sup>130-132</sup>

Трајање депресивног поремећаја пре почетка лечења ЕКТ у нашем истраживању је износило 7.8 ( $\pm 6.0$ ) године. Овај налаз је у складу са истраживањем о примени ЕКТ код болесника са МДП.<sup>144</sup> За оба пола најчешће време почетка МДП је животна доб од 20 и 30 година, са каснијим врхом између 30 и 40 година.<sup>145</sup>

#### *Животни стил испитаника:*

Епидемиолошки подаци овог истраживања указују да је 73.3% испитаника било у брачној заједници, неожењених/неудатих је било 16.7% и 10.0% испитаника је било разведено. Подаци нашег истраживања се разликују од података у литератури која указују да је највећи проценат болесника са МДП разведен или да живи одвојено од партнера. Ово неподударања се може објаснити социоекономском ситуацијом, као и друштвено-културним нормама у Србији. Људи који су у браку имају мању учесталост МДП, али се ефекат брачног статуса мења са годинама, односно са старењем болесника.

Највећи проценат испитаника је незапослен 43.3%, у радном односу је било 36.7% а 20.0% је било у статусу пензионера (инвалидска пензија). Овај налаз је у складу са податком да је учесталост МДП повезана са хроничним здравственим проблемима, незапосленошћу, ниским примањима.<sup>142</sup>

Навику пушења је имало 64.3% наших испитаника. Преглед најновије литературе указује на повезаност између понашања пушења цигарета и МДП. Особе са МДП имају веће шансе да пуше и да имају проблеме када покушају да престану да пуше, односно да су тада под повећаним ризиком да доживе благе до тешке депресивне епизоде. Период рањивости за нове депресивне епизоде варира од неколико недеља до неколико месеци након престанка пушења. Истраживања су тако-

ђе указала да можда постоји нешто у дуванском диму што има својства антидепресивна, што објашњава зашто је пушење много чешће међу депресивним болесницима.<sup>146-148</sup>

#### 6.4. ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНА ТЕРАПИЈА И КЛИНИЧКА ЕФИКАСНОСТ

Резултати су показали да ЕКТ поправљала расположење, при чему је тежина депресивног поремећаја оцењивана помоћу две скале, односно објективним (*HAMD*) и субјективним мерењем (*DASS*).

Редукција тежине депресије, која је мерена путем *HAMD* и *DASS.D* (супскала депресија инструмента самопроцене *DASS*) се додатно одразила кроз напредак у општем клиничком утиску (*CGI*). Праћењем испитаника и месец дана након СЕКТ, одржавала се редукција депресије и на објективним и на субјективним скалама.

Колико је нама познато, мало истраживања је пратило ефикасност ЕКТ коришћењем скала субјективног мерења (нпр. *DASS*). У истраживању које је спроведено у Аустралији, показано је да болесници са МДП показују статистички значајно побољшање и на скали самопроцене (*DASS*).<sup>149</sup>

У актуелној студији, поред тежине депресије мерене објективним мерењем, додатни аспекти негативних афективних стања, као што су субјективно доживљавање анксиозности и стреса, значајно су смањени током ЕКТ и одржавају се и месец дана након СЕКТ за већину болесника са МДП (велике стандардне девијације у *DASS* скали, посебно у T2 мерењу, сугеришу да за неке испитанике клинички бенефит ЕКТ није дуготрајан, што потврђује и налаз на *HAMD* у T2, наиме 7.7% је имао скор >24, а 11.5% скор >18).

Одговор на лечење ЕКТ дефинисан је као редукција од 50% од почетне вредности *HAMD* или постизање ремисије до нивоа који не испуњава критеријуме за тешку депресију.<sup>150, 151</sup>

У овом истраживању након СЕКТ, 46.7 % испитаника је имало *HAMD* мањи од 50% у односу на почетну вредност *HAMD*, а чак 86.7% је имало скор *HAMD* у опсегу од 7-17, односно имали су благе депресивне симптоме који су били прихватљиви за социјално, професионално функционисање испитаника.

Месец дана након СЕКТ, проценат испитаника који имају пад од 50% *HAMD* у односу на почетну вредност, био је 80.8%, што указује на ефикасност ЕКТ и у средњорочном периоду праћења.

Ови резултати су очекивану, јер већина студија потврђује ефикасност БЛ ЕКТ у лечењу депресије, указујући да је БЛ ЕКТ ефикаснији од терапије лековима.<sup>67</sup> Друге студије такође потврђују ефикасност БЛ ЕКТ у лечењу МДП.<sup>150, 152, 153</sup>

За болеснике са МДП, ЕКТ је најбржа и најефикаснија терапија, односно доводи до ремисије у 50-70%.<sup>19, 150</sup>

ЕКТ утиче на више подручја ЦНС, укључујући неуротрансмитере, хормоне, неуропептиде и неуротрофне факторе.<sup>154</sup> Специфичан неуротрофни фактор који је мерен у неколико области ЦНС, посебно у хипокампусу, је БДНФ. БДНФ је неуротрофни фактор који има важну улогу у одржавању и опстанку неуралних функција и у неуропластичности. Постоји све више доказа да БДНФ има кључну улогу у психијатријским поремећајима, укључујући и депресију. Једна студија је показала да депресивни болесници имају знатно ниже нивое БДНФ у односу на контроле и да серум БДНФ има негативну корелацију са тежином депресије.<sup>155</sup> Антидепресиви нормализују смањен ниво БДНФ.<sup>156</sup> Са друге стране истраживање које је процењивало ниво БДНФ код болесника са терапорезистентном депресијом лечених ЕКТ, известило је да су нивои БДНФ значајно порасли само код болесника који су одговорили на ЕКТ.<sup>157</sup> Значајно повећање у нивоу БДНФ одржава се и месец дана након ЕКТ, код болесника са терапорезистентном депресијом.<sup>158</sup>

Претклиничка докази поткрепљују улогу глутамата у регулацији расположења, посебно смањење НМДА (Н-метил-Д-аспартат)-посредоване и повећање АМПА ( $\alpha$ -амино-3-хидрокси-5-метхилисоказоле-4-пропионске киселина)-посредоване неуротрансмисије.<sup>159</sup> Студије код болесника са МДП показују смањен ниво глутамата у фронталним регионима који се нормализује током лечења антидепресивима.<sup>160</sup> Постоје слични закључци и за ЕКТ, наиме након лечења ЕКТ, значајно се повећа ниво глутамата у ДЛПФК и предњем цингулуму и не разликује се од нивоа старосно упарених контрола.<sup>37-39</sup> Ниво глутамата је мерен протон магнет резонанцом спектроскопијом. Из досадашњих неурорадиолошких истраживања у вези МДП, евидентно је да су региони мозга код којих су најизраженије функционалне и структуралне промене током депресије ПФК и лимбички систем, управо они делови мозга на које БТ ЕКТ има највише ефекта. Ове студије показују да је вентромедијални ПФК хиперактиван током депресије и да се његова активност смањује током ремисије болести. ДЛПФК је смањене активности током депресије и постаје активан током повлачења симптома (овај регион мозга је битан за когнитивне и ЕФ). Током депресије постоји неравнотежа у активности између ова два подручја мозга.<sup>161</sup>

Најновије истраживање спороведно у Кини, под руководством Зинг (*Zeng*) и сар. из 2015. године, нам даје нове доказе за ефикасност БТ ЕКТ (кратак пулс).<sup>162</sup> Наиме Зинг (*Zeng*) и сар. су пратили ефикасност ЕКТ помоћу клиничке скале *HAMD* и помоћу 3.0 Тесла МРИ система и нашли су три битна налаза: (1) мали број болесника је показао резистентност на ЕКТ (2) анатомски промењене везе су уочене у лимбичким структурама, темпоралним и фронталним режњевима, у којима су промене веза између амигдале и парахипокампуса битне за редукцију депресивних симптома (3) пронађене су значајне промене нодалне снаге (ефективно повезивање неурона) у паралимбичкој мрежи. Ради детаљнијег објашњења, треба нагласити да се за мождану мрежу, чворови (нодус) односе на неуроне а контуру мождане мреже чине аксони. Са друге стране контура може да се односи на структурну повезаност неуронске мреже али може да значе и корелацију између чворова која тако формира функционалну повезаност. Коначно, веза између два чвора може да постоји ако активност у једном чвору модулира активност у другом чвору формирајући ефективно повезивање. Истраживање Зинга (*Zeng*) и сар. је такође потврдило да ЕКТ изазива неуропластичне процесе у хипокампусу и амигдалама који су повезани са побољшањем симптома депресије.<sup>162</sup>

Перин (*Perrin*) и сар. 2012. године, су указали да ЕКТ смањује глобално функционално повезивање неурона нарочито у пределу ДЛПФК као и регионално повезивање неурона у дорзомедијалном префронталном кортексу.<sup>152</sup> Глобално функционално повезивање је квантитативни параметар који говори у којој мери је одеђени део мозга повезан са осталим деловима мозга. Патолошка "хиперповезаност" између интракортикалног и кортиколимбичких кругова је важан аспект депресивног поремећаја. Смањење функционалне повезаности под утицајем ЕКТ доводи до значајног побољшања депресивних симптома.<sup>152</sup>

## 6.5. ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНА ТЕРАПИЈА И МНЕСТИЧКЕ ФУНКЦИЈЕ

Када су у питању мнестичке когнитивне функције неуропсихолошки тестови нису забележили значајно оштећење меморије као потенцијални акутни и дугорочни ефекат ЕКТ.

Укупно побољшање *MMSE* резултата је забележено у овом истраживању, али величина ове промене је у једној јединици скале тако да је даље тумачење овог резултата готово немогуће. У складу са резултатима недавне мета-анализе из 2010. године, када је у питању процена општег когнитивног функционисања

(*MMSE*), резултати наше студије су очекивани.<sup>110</sup> Праћење когнитивних ефеката ЕКТ (6 и 15 месеци и 4. године након СЕКТ), је указало да болесници показују значајан напредак у когнитивним перформансама мереним *MMSE*.<sup>98</sup>

Са друге стране када је у питању процена општег когнитивног функционисања помоћу *MMSE*, недавна истраживања из 2014. године, спроведена у Холандији, Новом Зеланду, Великој Британији, указују да је *MMSE* недовољно осетљив за ЕКТ везане когнитивне промене.<sup>123, 163, 164</sup> Ова нова истраживања су у складу са ранијим извештавањима у вези *MMSE* и детектовање когнитивних дефицита у вези са ЕКТ.<sup>165</sup>

У нашем истраживању смо приметили значајан напредак на тестовима за визуелну меморију и учење (*PAL*) у оба временска интервала (Т1 и Т2), односно и одмах након СЕКТ и током периода праћења, у односу на почетне вредности. Такође је нађено да су резултати тестова за визуелну меморију и учење у позитивној корелацији са побољшањем депресије (мерене *HAMD*, *DASS.D* супскала).<sup>166</sup>

Да би било потврђено да ли на овај резултат утичу и анксиозност и/или са стресом повезана афективна стања, урађена је додатна корелација задатка *PAL* са *DASS* супскалама за анксиозност и стрес (*DASS.A* и *DASS.S* супскале). Овом додатном корелацијом смо потврдили да се побољшање у визуелној меморији и учењу (задатак *PAL*) искључиво односи на побољшање депресије (*DASS.D* супскала), дакле неvezано за анксиозност и/или стрес повезаних афективних стања (*DASS.A* и *DASS.S* супскале).

Истраживање Јан Ц. Рид ( *Ian C. Reid* ) на мањем узорку болесника са МДП ( $n=24$ ) лечених ЕКТ, такође је забележило да је смањен укупан број грешака у задатку *PAL*. Због мале величине узорка у овом истраживању, са знатним испадањем болесника (енг. *drop-outom*) током периода праћења (17 на почетку и 9 болесника један месец након ЕКТ), овај налаз није достигао статистичку значајност.<sup>113</sup>

Са друге стране, Фалконер (*Falconer*) и сар. су показали значајан дефицит у визуоспацијалној меморији (задатак *SRM*) током ЕКТ као и да је тај дефицит перзистирао и током периода праћења, односно један месец након СЕКТ (без обзира на испадање болесника из истраживања).<sup>113</sup> Истраживање Ферни (*Fernie*) и сар. је потврдило овај налаз, чак су додатно и показали да су ти дефицити проширени на најмање три месеца након СЕКТ.<sup>123</sup> На основу ових истраживања, задатак *SRM* је предложен као осетљив инструмент за детекцију антероградног меморијског дефицита након ЕКТ.



Међутим, резултати нашег истраживања који се односе на визуоспацијалну меморију пре и после ЕКТ нису потврдили да је СЕКТ повезана са дефицитом визуоспацијалне меморије. Показали смо благи тренд побољшања у задатку *SRM*, који ипак није достигао статистичку значајност. За разлику од визуелне меморије и учења (*PAL*), промена у визуоспацијалној меморији није била у корелацији са депресијом.<sup>167</sup>

Према недавној мета-анализи когнитивних оштећења у депресије мерених помоћу *CANTAB*, ремисија депресије када су у питању меморијске функције, је обележена значајним побољшањем у *PAL* и *SRM* задацима (до нивоа здраве популације), док су задаци *PRM* и *DMS* били лошији чак и када су симптоми депресије били занемариви.<sup>167</sup>

Слично томе, истраживање Мађарске групе (*Egerhaz* и сар.), која је оцењивала когнитивне функције у акутној фази МДП у односу на ремисију, такође је показало да је смањење симптома депресије било праћено побољшањем у задацима *PAL* и *SRM*, али не и у задацима *DMS* и у *PRM*.<sup>168</sup>

На основу ових истраживања, наши резултати који се односе на визуоспацијалну меморију (*SRM*) и који показују да недостаје побољшање у овом задатку током периода праћења (месец дана након СЕКТ), нису сасвим у супротности са истраживањем Фалконер-а (*Falconer*) и сар. и Ферни (*Fernie*) и сар.<sup>113, 123</sup> Недостатак побољшања у нашем истраживању се може објаснити постојањем добних разлика испитаника између истраживања. Лошије когнитивне преформансе током задатака *SRM*, које су повезане са животном доби болесника, су већ утврђене од стране неколико аутора.<sup>169, 170</sup> Ова истраживања би могла објаснити разлог за продужени опоравак овог когнитивно-мнестичког домена у узорцима старијих одраслих особа. Због тога би било пожељно да се код старијих одраслих особа, ЕКТ примењује два пута недељно, управо у циљу избегавања когнитивних нуспојава, што је додатно потврђено и у мета-анализи Семковска и Меклафлин (*Semkovska* и *McLoughlin*).<sup>110, 171</sup>

Имајући у виду горе предложене механизме заштите когнитивних функција током ЕКТ, који подразумевају смањивање фреквенце давања ЕКТ, узорак у нашем истраживању би могао бити "у опасности" за когнитивна оштећења. Међутим, наши подаци указују да испитаници из нашег истраживања нису под "ризиком" у односу на субјекте из споменутих студија, што је неочекиван налаз.

Коначно, детаљнија анализа режима дозирања ЕКТ између студија би могла објаснити недостатак репликације ранијих резултата студија, али тачније поређе-

ње је тешко направити без више информација. Нпр. ефекти ЕКТ на меморију код болесника са МДП у вези са дозом стимулуса за постизање конвулзивног прага, доза стимулуса за накнадне третмане, финална доза, итд.

Резултати нашег истраживања су показали да нема статистички значајне разлике у задатку *DMS* током периода праћења, и поред тога што је тежина депресија смањена. Испитаници у нашем истраживању су показали да је симултано спаривања према узорку (*DMS s*) изведено боље него одложено спаривање према узорку (*DMS ad*), што је у складу са истраживањем Фалконер (*Falconer*) и сар.<sup>113</sup> Боље извођење симултаног спаривања према узорку код испитаника са МДП, се може објаснити тиме да одложено спаривање према узорку (*DMS ad*) показује и оштећење пажње али и оштећење радне меморије.

Када је у питању задатак *DMS* (визуелна фигурална меморија), истраживање Мофот (*Moffoot*) и сар. показало је да испитаници са депресијом показују дефицит већ на "нула" одгађању, али и у каснијим временима.<sup>172</sup> *DMS* задатак користи сложене подражаје у којем су облик, боја, као и њихова комбинација релевантне за дискриминацију, односно овај задатак захтева више пажњу да се препозна и запамти узорак. Експерименталним истраживањем на пацовима, утврђено је да су медијални префронтални кортекс (мПФК) и хипокампус ангажовани у задатку визуелна фигурална меморија. мПФК се првенствено бави привременим складиштењем и обрадом података у трајању од неколико субсекунди до неколико секунди, а функција хипокампуса је битна за потражњу и протеже се у више временских скала. Ово истраживање је показало да инактивација дорзалног хипокампуса, повећава учесталост сукцесивних грешака у задатку *DMS*.<sup>173</sup> Оштећење визуелне области темпоралног региона омета обављање задатка за визуелне стимулусе, док лезије ПФК и даље омогућава успешан завршетак задатка *DMS*, али само за кратак период кашњења.

Резултати досадашњих студија, упућују на повећану осетљивост болесника са МДП на визуелне стимулусе, у односу на здраве контроле који задатак *DMS* лако изводе.<sup>174-176</sup> Ова повећана осетљивост је вероватно због промена у медијалним темпоралним регионима и њихових веза са фронталним коретксом који се виђају код болесника са МДП.

Когнитивно-мнестички домен визуелна меморија, односно задатак препознавања са апстрактним визуелним узорцима (*PRM*) је испитиван малом броју студија које су испитивале ефекат ЕКТ на когнитивно-мнестичке функције код болесника са МДП.<sup>113, 167, 168</sup> Резултати нашег истраживања су показала да нема промене у задатку *PRM* током периода праћења, што је нађено и у истраживању Фалко-

нер (*Falconer*) и сар.<sup>113</sup> Нова сазнања која су произашле из боље резолуције функционалних неурорадиолошких испитивања мозга, заједно с недавним истраживањима амнезије и дешавањима код тестирања на животињама, учврстила су став да задатак препознавања (*PRM*) садржи најмање два независна процеса: један поновно сакупљање података, присећање (хипокампус) и други који користи откривање блискости, односно осећај познатости (предњи парахипокампални кортекс).<sup>177</sup> Оваква подела модела препознавања није опште прихваћена, јер су оба процеса неопходна за препознавање и можда је ова подела објашњење за лошије резултате у задатку *PRM*, чак и када је постигнута ремисија МДП.<sup>167</sup>

Према нашим најбољим сазнањима, налаз статистички значајног побољшање на тесту за визуелну меморију и учење (*PAL*) током и након ЕКТ је нов и важан налаз.

Побољшање на задатку *PAL*, који је осетљив на функцију медијалног темпоралног режња, може се тумачити као део укупног побољшања расположења, али то свакоко није једино могуће објашњење. Дорзални хипокампус садржи механизам за подршку *PAL* када се ЕКТ примењује на мишевима.<sup>178-180</sup> Нова открића из Аустрије показала су директну са нападима-повезаних, а са расположењем-неповезаних ефеката на хипокампалну неурогенезу у *gyrus dentatus*.<sup>23</sup> Додавање нових неурона, преспајање хипокампалних мрежа, већа ексцитабилност новостворених неурона у односу на зреле неуроне, итд. су могућа објашњења за антидепресивни ефекат ЕКТ, као и део могућег објашњење наших налаза у вези ЕКТ ефикасности споменуте на почетку расправе.

Као што смо видели у претходном тексту, преглед досадашњих лонгитудиналних неурорадиолошких истраживања код људи подржава неуротрофне ефекте ЕКТ, посебно у медијалном темпоралном режњу.<sup>22</sup> Такође је важно узети у обзир могућност да ЕКТ нормализује хипоактивацију медијалног и дорзо/вентролатералног префронталног кортекса и хиперактивацију амигдале, хипокампуса, предњег цингуларног кортекса, орбитофронталног кортекс и инсуле, које су пронађене у МДП.<sup>181</sup>

## 6.6. ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНА ТЕРАПИЈА И ЕГЗЕКУТИВНЕ ФУНКЦИЈЕ

Када су у питању ЕФ у нашем истраживању, Семковска и Меклафлин (*Semkowska* и *McLoughlin*), су већ истакли да постоји потреба да се унапреди знање о томе како ЕКТ утиче на ЕФ (менталну флексибилност, организацију размишљања и планирања).<sup>110</sup>

ЕФ се састоје од неколико подкомпонента, као што су способности сет-пребацавања, планирање, инхибиција, радна меморија, вербална флуентност.

Користили смо скалу самооцењивања (*DASS*) како би се добила довољно јасан поглед на испадања у смислу анксиозности и стреса као маркера повећане осетљивости, што је означено као могући узрок недостајања података у неким *SOC* субтестовима.<sup>112</sup>

Резултати нашег истраживања су показала да ЕКТ смањује симптоме депресије код болесника са МДП без оштећења ЕФ. Неки аспекти ЕФ, као што су кашњење одговора односно време потребно за планирање решавања проблема, су значајно побољшани током периода лечења. Скраћење почетног, иницијалног времена размишљања, је значајно повезано са побољшањем депресије. То скраћење је износило око 190 ms за један поен на *HAMD*.<sup>182</sup>

Побољшање иницијације смо евидентирали одмах након ЕКТ, уз одржавање даљег тренда побољшања током периода праћења.

Ипак, нисмо пронашли значајне промене у задатака "број проблема решених минималним бројем покрета" – *SOC-P*. Заблежен је само безначајан тренд побољшања током посматраног периода. Могуће објашњење оваквог налаза је да је потребан дужи период праћења, односно да задатак *SOC-P*, више зависи од других фактора од оних које смо ми у овој студији контролисали (пол, старос, *IQ*, депресија, итд).<sup>182</sup>

У неколико студија је показано да у МДП постоји оштећен капацитет решавања проблема, тј. код особа са депресијом показан је губитак спонтане и реактивне когнитивне флексибилности.<sup>183</sup> Когнитивна крутост је повезана са ДЛПФК дисфункцијом у депресији и она може бити разлог због чега се депресивни болесници тешко носе са животним догађајима. Неуропсихолошки тестови који се одnose на решавање проблема (*Tower of London, SOC CANTAB*), показују да особе са депресијом не користе негативне повратне информације као подстицај за побољшање перформанси и да је у ствари у питању дефицит мотивације. На пример, у једном од *SOC* задатка је потребно да испитаник премести лопту до свог финалног положају, како би се постигао циљ са минималним бројем потеза. Смањење разлике у броју покрета може бити корисно у неким случајевима, али то такође може завести испитаника, особито када решење захтева виши капацитет за предвиђање, него што омогућава једноставнији механизам корак-по-корак.

У опсежном истраживању Алвес (*Alves*) и сар. из 2014. године, у коме су анализиране студије које су испитивале ЕФ у депресији, је показано да ЕФ код деп-

ресије, показују недостатке у неколико аспеката као што су способност апстракције, решавање проблема, губитак когнитивне флексибилности и склоност ка персеверацији (понављању).<sup>184</sup>

Колико је нама познато, не постоје студије које су испитивале ЕФ пре и после БТ ЕКТ, које су користеле све *SOC* субтестове без значајне стопа одустајања (енг. *drop-out*).

Блуменфелд (*Blumenfeld*) и сар. су показали да је билатерални ЕКТ резултирао већом променом протока крви у префронталном кортексу, док је темпорални режња био релативно поштеђен.<sup>185</sup> Према налазима Перин (*Perrin*) и сар. поред чињенице да изложеност ЕКТ утичи на глобално повезивање, које остаје ограничено и латерализовано на подручје ДЛПФК.<sup>152</sup> ДЛПФК је важан у посредовању тзв. "хладних" ЕФ, као што су механичко планирање, решавање проблема, вербално расуђивања, док венстромедијални или орбитофронтални префронтални кортекс посредује тзв. "вруће" ЕФ функције, као што су интерперсонално и друштвено понашање и тумачење сложених емоција у друштвеној интеракцији.<sup>186</sup>

Цалтас (*Tsaltas*) и сар. су процењивали ЕФ у терапорезистентној депресији пре ЕКТ са сличним инструментима као у нашем истраживању. Они су испитивали како се терапорезистентни болесници са МДП лечених ЕКТ, разликују од МДП болесника који реагују на фармако-терапију (енг. *drug-respondent*) и показали су да је ЕКТ група имала дефиците ЕФ.<sup>112</sup> Резултати овог истраживања сугеришу доминантно учешће фронтостриатума код ЕКТ групе у односу на учешће темпоралног режња код не-ЕКТ депресивних болесника. У групи болесника који су лечени ЕКТ, просечна вредност задатака "број проблема решених минималним бројем покрета", *SOC-P*, је био око 5.3, што је знатно ниже у односу на просечан резултат у нашој групи, који је био 7.6 пре ЕКТ.<sup>182</sup>

Иако су наше групе биле сличне у смислу старости, пола и нивоу образовања, група болесника у истраживању Цалтас (*Tsaltas*) и сар. у Великој Британији је имала нешто ниже *MMSE* резултате и готово је два пута више времена прошло од прве депресивне епизоде.<sup>112</sup> На основу овога смо закључили да хронични и/или поновно појављивање депресивних симптома може делимично објаснити разлике између основних когнитивних достигнућа у ова два узорка, али такође пружа и објашњење за резултате "0" за испитанике који су испали из студије.<sup>182</sup>

Занимљиво, Цалтас (*Tsaltas*) и сар. су приметили прерано испадања из задатка *SOC* само код депресивних болесника лечених ЕКТ, а не код не-ЕКТ групе.<sup>112</sup> На основу овога је предложена могућност да преосетљивост на негативне повратне

информације код ЕКТ групе, може у ствари бити разлог за превремени прекид задатка. Слажемо се да би то могло бити једно од могућих објашњења, али је такође важно узети у обзир и могућност да дуготрајност и можда неки јатрогени фактори мењају извршење задатка, такође. Наиме, испитаници који су били мање комплијанти у нашем истраживању су били они са већим бројем хоспитализација током живота, слично као што је приказано у групи из Велике Британије. Осим тога, открили смо да је оклевање да изврши неке од задатака (накнадно време размишљања, *SOC-T*) било повезано с повећаним бројем ЕКТ.

Број ЕКТ током лечења МДП се наставља све док болесник не постигне ремисију или док се постигне задовољавајуће стање за болесника, а већина аутора се слаже да је за то обично довољно до 16 апликација ЕКТ.<sup>187</sup>

Показујући у нашем истраживању, да број ЕКТ може утицати на когнитивне перформансе барем у смислу времена које је потребно за завршетак задатка *SOC* (*SOC-T*), допринели смо добијању важних информација које ће се одржати у уму било клиничара, било приликом будућих истраживања из ове области. Ако се накнадно време размишљања током задатка решавања проблема (*SOC—T*), може побољшати смањењем броја ЕКТ а да се приликом тога не нарушава ефикасност ЕКТ у лечењу депресивног поремећаја, постоји простор за укупно афективно и когнитивно побољшања исхода лечења.

Према нашим најбољим сазнањима, постоји само један недавно објављена студија која се односи на процену болесника са МДП пре и после ЕКТ помоћу *SOC*.<sup>124</sup> Аутори су показали да је побољшање *SOC* забележено после ЕКТ сесије, а да су све остале когнитивне мере (углавном памћења и учења) показале мали, али доследан пад у односу на пре ЕКТ перформансе. Иако разлика пре ЕКТ у односу на после ЕКТ, није достигла значајност у узорку од 15 средовечних жена, од којих је око једне трећине напустила субтест решавања проблема, они су ипак уочили тренд побољшања ( $p=0.08$ ).

У нашој студији праћења, која је укључивала оба пола и имали готово двоструко више испитаника са минималним испадањем, показали смо да иако је задатак "број проблема решених минималним бројем покрета" (*SOC-P*) мало порастао у односу на почетне вредности, један месец након последњег ЕКТ, та разлика није била значајна. Укратко, оба истраживања су се сложила да ЕКТ не доводи до дефицита способности планирања, али смо ми проширили резултате на још два аспекта задатка *SOC*, укључујући почетно, иницијално (*SOC-I*) и накнадно време размишљања (*SOC-T*).

Током евалуације почетног времена размишљања, приметили смо корелацију са *IQ*, барем на почетку. За друга два под-теста *SOC* нисмо пронашли никакве значајне корелације са *IQ*. У истраживању Фридман (*Friedman*) и сар. које је испитивало однос између *IQ* и поддомена ЕФ (инхибиција, померање и ажурирање – енг. *shifting* и *updating*), је показано да је само функција ажурирање имала снажну повезаност са *IQ*, а под-домена ЕФ инхибиције и померање нису повезани са *IQ*.<sup>188</sup> Ови резултати, сугеришу да садашње мере *IQ* не оцењују подједанко широк спектар контроле ЕФ потребан за бројна "интелигентна" понашања и чини се да су слични нашим резултатима.<sup>188</sup>

Ранија истраживања су користила различите неуропсихолошке тестове за испитивања ЕФ (*nip. Wisconsin Card Sorting Testu, Stroop Color Word test, Paced Auditory Serial Addition Test, Digit Backward subtest, Controlled Oral Word Association Test, Tower of London*), али врло мали број тих студија је користило компјутеризоване неуропсихолошке тестове као што су *SOC (CANTAB)*. Компјутеризовани тестови обично имају предност у односу на друге неуропсихолошке тестове, због постојања паралелних облика тестова који спречавају ефекат праксе, односно учење тестова.

Међутим, та могућа снага компјутеризованих тестова, претворила се у прво ограничење наше студије, имајући у виду да задатак *SOC* нема паралелну верзију како би се смањили такве појаве, као што други *CANTAB* тестови имају. Непостојање активно испитиване контролне скупине паралелно са скупином болесника, за контролу могућих ефеката праксе може бити препрека.

Идеална контролна група би били болесници са МДП који су били кандидати за ЕКТ, али не слажу да се лече ЕКТ и настављају лечење као и обично. Могућност да се такви болесници слажу да учествују у неуропсихолошком тестирању у три временске тачке може бити ниска и тако оптимални "сценариј" истраживања чине немогућим.

Чињеница да смо се ослањали само на једном тесту може бити ограничавајући за утицај на укупне резултате. Међутим, задатак *SOC* планирање укључује више когнитивне под-задатке: формулисање циљева, одабир потеза, секвенцирање и одржавање потеза у радној меморији, праћење напретка према циљу.<sup>87</sup> Дакле, задатак планирања је осетљив на многобројне дефиците ЕФ, јер овај задатак укључује вишеструке захтеве ЕФ

Коначно, као што смо споменули у нашем раду из 2015. године, студије са дужим периодом праћења већих кохорти, контрола за ефекат лекова у свакој фази, процена параметара ЕКТ, би побољшали ограничења овог истраживања.<sup>166</sup>

Иако је мало вероватно да је ЕКТ значајно утицао на наше резултате, као што је био врло сличан између субјекти, антидепресиве и друге лекове могао утицати на когницију, менталну брзину обраде и моторне перформансе.<sup>189, 190</sup> Стога предлажемо да га будући истраживачи имају на уму.

## 6.7. ОГРАНИЧЕЊА ИСТРАЖИВАЊА

Ретроградна амнезија за аутобиографске податке током ЕКТ је једна од главних брига за болеснике и клиничаре. Процена аутобиографске амнезије није била укључена у наше истраживање, због недостатка методе којом би поуздано и више пута измерили опсег и напредовање ЕКТ-повезане ретроградне аутобиографске меморије (АМ) током времена, независно од утицаја упорних депресивних симптома и нормалног губитка АМ током времена.<sup>110</sup> Когнитивна процена не укључује вербално памћење/учење, како би се избегло исцрпљивање субјеката.

Поред тога, студије с дужим праћењем и већом групом болесника, а не нужно ограничене на оне млађе <65 година су неопходне. Одрасле особе, односно старији од 65 година чине готово трећину болесника лечених ЕКТ у многим земљама широм света.<sup>3</sup> Будуће студије би такође требало да контролишу ефекте лекова у свакој фази процене, као и параметре ЕКТ (фреквенција, дозирање, пласман електрода).



## 7. ЗАКЉУЧАК

Ово је прва студија у Србији, у којој су тренутно најпоузданијим методама тестирања когниције, праћени ефекти ЕКТ на меморију и егzekутивне функције. Потврђен је налаз из светске литературе и праксе у вези са ефикасношћу ЕКТ у лечењу МДП, по први пут у Србији.

Поред тога показано је по први пут у светским размерама да се дефицит когнитивних функција који је повезан са самом болешћу тј. акутном фазом депресије, побољшава током опоравка од депресије и лечења ЕКТ и то у домену визуелне меморије и учења (*PAL*) и брзине започињања решавања проблема (једне од егzekутивних функција), уз напомену да се у осталим под-доменима меморије не уочавају погоршања у вези са ЕКТ.

Значајан напредак у визуелној меморији и учењу (*PAL*) у нашем узорку након ЕКТ и један месец касније, могло би се тумачити као побољшање укупног расположења, али и као директан позитиван ефекат ЕКТ на метаболизам мозга, неуронске процесе и функционално повезивање мозга.

Актуелни налази дају важне информације за клиничку праксу тј. за ефикасније и сигурније лечења депресивног поремећаја за сада недовољно коришћеном методом лечења – електроконвулзивном терапијом.

На основу изложених резултата истраживања могуће је извести следеће закључке:

1. Електронконвулзивна терапија је ефикасан третман за лечење мајор депресивног поремећаја.
2. Током лечења електроконвулзивном терапијом нису забележена погоршања у когнитивним и мнестичким функцијама.

3. Дефицит когнитивних функција који је повезан са самом болешћу тј. акутном фазом депресије, побољшава се током опоравка од депресије и лечења ЕКТ и то у домену визуелне меморије и учења (*PAL*) и брзини започињања решавања проблема (једне од егзекутивних функција).

## ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association Task Force on Electroconvulsive Therapy: The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging . Washington, DC, American Psychiatric Association. 2001.
2. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M, McClintock SM, Tobias KG, Martino C, Mueller M, Bailine SH, Fink M, Petrides G. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry*. 2010; 196(3):226-234.
3. Leiknes KA, Jarosh-von Schweder L, Hoie B. Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide. *Brain Behav*. 2012; 2(3):283–344.
4. Swartz CM, Nelson AI. Rational Electroconvulsive Therapy Electrode Placement. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005; 2(7):37–43.
5. Oremus C, Oremus M, McNeely H, Losier B, Parlar M, King M, Hasey G, Fervaha G, Graham AC, Gregory C, Hanford L, Nazarov A, Restivo M, Tatham E, Truong W, Hall GBC, Lanius R, McKinnon M. Effects of electroconvulsive therapy on cognitive functioning in patients with depression: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015; 5(3):e006966 doi:10.1136/bmjopen-2014-006966.
6. Spiric Z, Stojanovic Z, Samardzic R, Milovanovic S, Gazdag G, Maric NP. Electroconvulsive therapy practice in Serbia today. *Psychiatr Danub*. 2014; 26(1):66–69.
7. Waite J, Easton A (Eds). *The ECT Handbook* (3rd edn). Royal College of Psychiatrists, London. 2013; ISBN: 9781908020581.
8. Fink M. The origins of convulsive therapy. *American Journal of Psychiatry*. 1984; 141(9): 1034–1041.
9. Bolwig T. "How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism". *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2011; 51(1):13–18.
10. Goleman D (1990-08-02). The Quiet Comeback of Electroshock Therapy. *The New York Times*. p. B5. Retrieved 2008-01-01.

11. Ranjkesh F, Barekatin M, Akuchakian S. Bifrontal versus right unilateral and bi-temporal electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *J ECT*. 2005; 21(4):207–210.
12. Sienaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J. Randomized comparison of ultra-brief bifrontal and unilateral electroconvulsive therapy for major depression: cognitive side-effects. *J Affect Disord*. 2010;122(1-2):60-67.
13. NSW Department of Health. Guideline: ECT Minimum Standards of Practice in NSW. NSW Department of Health. 2010.
14. Perera TD, Lubner B, Nobler MS, Prudic J, Anderson C, Sackeim HA. Seizure expression during electroconvulsive therapy: relationships with clinical outcome and cognitive side effects. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29(4):813-825.
15. Peterchev AV, Rosa MA, Deng Z, Prudic J, Lisanby SH. ECT Stimulus Parameters: Rethinking Dosage. *J ECT*. 2010; 26(3): 159–174.
16. Loo CK, Katalinic N, Martin D, Schweitzer I. A review of ultrabrief pulse width electroconvulsive therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012; 3(2):69-85.
17. van Waarde JA, Verwey B, van der Mast RC. Meta-analysis of initial seizure thresholds in electroconvulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 259(8):467-474.
18. Nuttall GA, Bowersox MR, Douglass SB, McDonald J, Rasmussen LJ, Decker PA, Oliver WC Jr, Rasmussen KG. Morbidity and mortality in the use of electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2004; 20(4):237-241.
19. Husain MM, Rush AJ, Fink M, Knapp R, Petrides G, Rummans T, Biggs MM, O'Connor K, Rasmussen K, Little M, Zhao W, Bernstein HJ, Smith G, Mueller M, McClintock SM, Bailine SH, Kellner CH. Speed of response and remission in major depressive disorder with acute electroconvulsive therapy (ECT): a Consortium for Research in ECT (CORE) report. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(4):485-491.
20. Kellner CH, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain M, Rummans T, Mueller M, Bernstein H, Rasmussen K, O'Connor K, Smith G, Rush AJ, Biggs M, McClintock S, Bailine S, Malur C. Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT study. *Am J Psychiatry*. 2005;162(5):977-982.
21. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. 2012.
22. Abbott CC, Gallegos P, Rediske N, Lemke NT, Quinn DK. A review of longitudinal electroconvulsive therapy: neuroimaging investigations. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2014; 27(1): 33–46.

23. Rotheneichner P, Simona Lange S, O'Sullivan A, Marschallinger J, Zaunmair P, Geretsegger C, Aigner L, Couillard-Despres S. Hippocampal Neurogenesis and Antidepressive Therapy: Shocking Relations. *Neural Plasticity*. 2014; 2014:723915. doi: 10.1155/2014/723915 pmid:24967107.
24. Fosse R, Read J. Electroconvulsive Treatment: Hypotheses about Mechanisms of Action. *Front Psychiatry*. 2013; 4:94.
25. Bernardo M, Gaya J, Escobar R, Parellada E, Gonzalez Monclus E. Hypophyseal response to ECT: a higher and faster vasopressin peak. *Biol Psychiatry*. 1993; 33(8-9):670-672.
26. Zis AP, Yatham LN, Lam RW, Clark CM, Srisurapanont M, Mcgarvey K. Effect of stimulus intensity on prolactin and cortisol release induced by unilateral electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology*. 1996; 15(3):263-70.
27. Brady LS, Lynn AB, Glowa JR, Le DQ, Herkenham M. Repeated electroconvulsive shock produces long-lasting increases in messenger RNA expression of corticotropin-releasing hormone and tyrosine hydroxylase in rat brain. Therapeutic implications. *J Clin Invest*. 1994; 94(3): 1263–1268.
28. Florkowski CM, Crozier IG, Nightingale S, Evans MJ, Ellis MJ, Joyce P, Donald RA. Plasma cortisol, PRL, ACTH, AVP and corticotrophin releasing hormone responses to direct current cardioversion and electroconvulsive therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996; 44(2):163-168.
29. Garcia-Garcia L, Llewellyn-Jones V, Fernandez Fernandez I, Fuentes JA, Manzanares J. Acute and repeated ECS treatment increases CRF, POMC and PENK gene expression in selected regions of the rat hypothalamus. *Neuroreport*. 1998; 9(1):73–77.
30. Vukadin M, Birkenhager TK, Wierdsma AI, Groenland TH, Van Den Broek WW. Post-dexamethasone cortisol as a predictor for the efficacy of electroconvulsive therapy in depressed inpatients. *J Psychiatr Res*. 2011; 45(9):1165-1169.
31. Nikisch G, Mathe AA. CSF monoamine metabolites and neuropeptides in depressed patients before and after electroconvulsive therapy. *Eur Psychiatry*. 2008; 23(5):356–359.
32. Henry ME, Schmidt ME, Matochik JA, Stoddard EP, Potter WZ. The effects of ECT on brain glucose: a pilot FDG PET study. *J ECT*. 2001; 17(1):33-40.
33. Landau AM, Chakravarty MM, Clark CM, Zis AP, Doudet DJ. Electroconvulsive therapy alters dopamine signaling in the striatum of non-human primates. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36(2):511–518.

34. Stenfors C, Bjellerup P, Mathe AA, Theodorsson E. Concurrent analysis of neuropeptides and biogenic amines in brain tissue of rats treated with electroconvulsive stimuli. *Brain Res.* 1995; 698(1–2):39–45.
35. West CH, Weiss JM. Effects of chronic antidepressant drug administration and electroconvulsive shock on activity of dopaminergic neurons in the ventral tegmentum. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(2):201–210.
36. Strome EM, Zis AP, Doudet DJ. Electroconvulsive shock enhances striatal dopamine D1 and D3 receptor binding and improves motor performance in 6-OHDA-lesioned rats. *J Psychiatry Neurosci.* 2007; 32(3): 193–202.
37. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Arolt V, Heindel W, Pfleiderer B. Metabolic changes within the left dorsolateral prefrontal cortex occurring with electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant unipolar depression. *Psychol Med.* 2003; 33(7):1277–1284.
38. Pfleiderer B, Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Hohmann U, Wolgast M, Fiebich M, Arolt V, Heindel W. Effective electroconvulsive therapy reverses glutamate/glutamine deficit in the left anterior cingulum of unipolar depressed patients. *Psychiatry Res.* 2003; 122(3):185–192.
39. Merkl A, Schubert F, Quante A, Luborzewski A, Brakemeier EL, Grimm S, Heuser I, Bajbouj M. Abnormal cingulate and prefrontal cortical neurochemistry in major depression after electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry.* 2011; 69(8):772–9.
40. Esel E, Kose K, Hacimusalar Y, Ozsoy S, Kula M, Candan Z, Turan T. The effects of electroconvulsive therapy on GABAergic function in major depressive patients. *J ECT.* 2008; 24(3):224–228.
41. Ferraro TN, Golden GT, Hare TA. Repeated electroconvulsive shock selectively alters gamma-aminobutyric acid levels in the rat brain: effect of electrode placement. *Convuls Ther.* 1990; 6(3):199–208.
42. Sartorius A, Mahlstedt MM, Vollmayr B, Henn FA, Ende G. Elevated spectroscopic glutamate/gamma-amino butyric acid in rats bred for learned helplessness. *Neuroreport.* 2007; 18(14):1469–1473.
43. Luo J, Min S, Wei K, Li P, Dong J, Liu YF. Propofol protects against impairment of learning-memory and imbalance of hippocampal Glu/GABA induced by electroconvulsive shock in depressed rats. *J Anesth.* 2011; 25(5):657–665.
44. Sackeim HA, Decina P, Prohovnik I, Malitz S, Resor SR. Anticonvulsant and antidepressant properties of electroconvulsive therapy: a proposed mechanism of action. *Biol Psychiatry.* 1983; 18(11):1301–1310.

45. Baghai TC, Möller HJ. Electroconvulsive therapy and its different indications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008; 10(1):105–117.
46. Maayan R, Yagorowski Y, Crupper D, Weiss M, Shtauf B, Kaoud MA, Weizman A. Basal plasma dehydroepiandrosterone sulfate level: a possible predictor for response to electroconvulsive therapy in depressed psychotic inpatients. *Biol Psychiatry.* 2000; 48(7):693–701.
47. Maayan R, Morad O, Dorfman P, Overstreet DH, Weizman A, Yadid G. The involvement of dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate ester (DHEAS) in blocking the therapeutic effect of electroconvulsive shocks in an animal model of depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005; 15(3):253–262.
48. Heine VM, Maslam S, Joëls M, Lucassen PJ. Prominent decline of newborn cell proliferation, differentiation, and apoptosis in the aging dentate gyrus, in absence of an age-related hypothalamus-pituitary-adrenal axis activation. *Neurobiology of Aging.* 2004; 25(3):361–375.
49. Miranda CJ, Braun L, Jiang Y, Hester ME, Zhang L, Riolo M, Wang H, Rao M, Altura RA, Kaspar BK. Aging brain microenvironment decreases hippocampal neurogenesis through Wnt-mediated survivin signaling. *Aging Cell.* 2012; 11(3):542–552.
50. Nakamura K, Ito M, Liu Y, Seki T, Suzuki T, Arai H. Effects of single and repeated electroconvulsive stimulation on hippocampal cell proliferation and spontaneous behaviors in the rat. *Brain Research.* 2013; 1491:88–97.
51. Bessa JM, Ferreira D, Melo I, Marques F, Cerqueira JJ, Palha JA, Almeida OF, Sousa N. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Molecular Psychiatry.* 2009; 14(8):764–773.
52. Encinas JM, Vaahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103(21):8233–8238.
53. Segi-Nishida E, Warner-Schmidt JL, Duman RS. Electroconvulsive seizure and VEGF increase the proliferation of neural stem-like cells in rat hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2008; 105(32):11352–11357.
54. Weber T, Baier V, Lentz K, Herrmann E, Krumm B, Sartorius A, Kronenberg G, Bartsch D. Genetic fate mapping of type-1 stem cell-dependent increase in newborn hippocampal neurons after electroconvulsive seizures. *Hippocampus.* 2013; 23 (12):1321–1330.
55. Chen F, Madsen TM, Wegener G, Nyengaard JR. Repeated electroconvulsive seizures increase the total number of synapses in adult male rat hippocampus. *European Neuropsychopharmacology.* 2009; 19(5):329–338.

56. Altar CA, Laeng P, Jurata LW, Brockman JA, Lemire A, Bullard J, Bukhman YV, Young TA, Charles V, Palfreyman MG. Electroconvulsive seizures regulate gene expression of distinct neurotrophic signaling pathways. *Journal of Neuroscience*. 2004; 24(11):2667–2677.
57. Hellsten J, Wennström M, Bengzon J, Mohapel P, Tingström A. Electroconvulsive seizures induce endothelial cell proliferation in adult rat hippocampus. *Biological Psychiatry*. 2004; 55(4):420–427.
58. Wennström M, Hellsten J, Tingström A. Electroconvulsive seizures induce proliferation of NG2-expressing glial cells in adult rat amygdala. *Biological Psychiatry*. 2004; 55(5):464–471.
59. Bonthius DJ, Karacay B, Dai D, Pantazis NJ. FGF-2, NGF and IGF-1, but not BDNF, utilize a nitric oxide pathway to signal neurotrophic and neuroprotective effects against alcohol toxicity in cerebellar granule cell cultures. *Developmental Brain Research*. 2003; 140(1):15–28.
60. Kampman O, Leinonen E. Efficacy of electroconvulsive therapy: is it in the BDNF gene? *Pharmacogenomics*. 2013; 14 (12):1365–1368.
61. Kaija H, Sami A, Martti H, Esa L, Riikka P, Kari M, Terhol L. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms G196A and C270T are not associated with response to electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2007; 257(1):31–35.
62. Lindefors N, Brodin E, Metsis M. Spatiotemporal selective effects on brain-derived neurotrophic factor and trkB messenger RNA in rat hippocampus by electroconvulsive shock. *Neuroscience*. 1995; 65(3):661–670.
63. Tendolkar I, van Beek M, van Oostrom I, Mulder M, Janzing J, Voshaar RO, van Eijndhoven P. Electroconvulsive therapy increases hippocampal and amygdala volume in therapy refractory depression: a longitudinal pilot study. *Psychiatry Res*. 2013; 214(3):197-203.
64. Parent JM, Murphy GG. Mechanisms and functional significance of aberrant seizure-induced hippocampal neurogenesis, *Epilepsia*. 2008; 49(5):19–25.
65. Lorigados L, Orozco S, Morales L, Estupiñán B, García I, Rocha L. Excitotoxicity and neuronal death in epilepsy. *Biotecnol Apl*. 2013; 30:9-16.
66. Lucassen PJ, Fitzsimons CP, Korosi A, Joels M, Belzung C, Abrous DN, “Stressing new neurons into depression,” *Molecular Psychiatry*. 2013; 18(4):396–397.
67. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361(9360):799-808.



68. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, Fitzsimons L, Moody BJ, Clark J. A prospective, randomized double-blind comparison of bilateral and right unilateral ECT at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(5):425–434.
69. McCall WV, Reboussin DM, Weiner RD, Sackeim HA. Titrated moderately suprathreshold vs fixed high-dose right unilateral electroconvulsive therapy: acute antidepressant and cognitive effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(5):438–444.
70. Abrams R. *Electroconvulsive Therapy*. 4th ed. New York, NY; Oxford, UK: Oxford University Press. 2002.
71. Baghai TC, Marcuse A, Brosch M, Schüle C, Eser D, Nothdurfter C, Steng Y, Noack I, Pietschmann K, Möller HJ, Rupprecht R. The influence of concomitant antidepressant medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. *World J Biol Psychiatry*. 2006; 7(2):82–90.
72. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Gonzalez N, Elizagarate E, Perez De Heredia JL, Mico JA. Efficacy and safety of venlafaxine-ECT combination in treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002; 14(2):206–209.
73. Pawełczyk T, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms. *Psychiatry Res*. 2014; 220(1-2):175-180.
74. Hammar A, Årdal G. Cognitive Functioning in Major Depression – A Summary. *Front Hum Neurosci*. 2009; 3:26.
75. Veiel HO. A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997; 19(4):587–603.
76. Landrø NI, Stiles TC, Sletvold H. Neuropsychological function in nonpsychotic unipolar major depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2001; 14(4):233–240.
77. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br J Psychiatry*. 2001; 178:200–206.
78. Hammar A, Lund A, Hugdahl K. Selective impairment in effortful information processing in major depression. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003; 9(6):954–959.
79. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(5):675-682.

80. Airaksinen E, Larsson M, Lundberg I, Forsell Y, 2004. Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychol Med.* 2004; 34(1):83-91.
81. Moscovitch M. Memory and working with memory: A component process model based on modules and central systems. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 1992; 4(3):257-267.
82. Bazin N, Perruchet P, De Bonis M, Féline A. The dissociation of explicit and implicit memory in depressed patients. *Psychological Medicine.* 1994; 24(01):239-245.
83. Besche-Richard C. Explicit and Implicit Memory in Depressive Patients. Review of the Literature. *Psychology.* 2013; 4(11A):4-10.
84. Welsh MC, Pennington BF. Assessing frontal lobe functioning in children: Views from developmental psychology. *Developmental Neuropsychology.* 1988; 4(3):199-230.
85. Zelazo PD, Carter A, Reznick JS, Frye D. Early development of executive function: A problem-solving framework. *Review of General Psychology.* 1997; 1(2):198–226.
86. Addis DR, Hach S, Tippett LJ. Do strategic processes contribute to the specificity of future simulation in depression? *Br J Clin Psychol.* Published 20 Jan 2016. DOI: 10.1111/bjc.12103.
87. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull.* 2013; 139(1):81-132.
88. Grant MM, Thase ME, Sweeney JA. Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biological Psychiatry.* 2001; 50(1):35 -43.
89. Naismith SL, Hickie IB, Turner K, Little CL, Winter V, Ward PB, Wilhelm K, Mitchell P, Parker G. Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003; 25(6):866-877.
90. McClintock SM, Husain MM, Greer TL, Cullum CM. Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology.* 2010; 24(1):9-34.
91. Schmid M, Hammar A. A follow-up study of first episode major depressive disorder. Impairment in inhibition and semantic fluency—potential predictors for relapse? *Front Psychol.* 2013; 4:633.

92. Biringer E, Lundervold A, Stordal K, Mykletun A, Egeland J, Bottlender R et al. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255(6):373-380.
93. Moreines JL, McClintock SM, Kelley ME, Holtzheimer PE, Mayberg HS. Neuropsychological function before and after subcallosal cingulate deep brain stimulation in patients with treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2014; 31(8):690-698.
94. Keefe RS, McClintock SM, Roth RM, Doraiswamy PM, Tiger S, Madhoo M. Cognitive Effects of Pharmacotherapy for Major Depressive Disorder: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry*. 2014; 75(8):864-876.
95. Gallassi R, Di Sarro R, Morreale A, Amorec M. Memory impairment in patients with late-onset major depression: The effect of antidepressant therapy. *Journal of Affective Disorders*. 2006; 91(2-3):243–250.
96. Levkovitz Y, Alpert JE, Brintz CE, Mischoulon D, Papakostas GI. Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2012; 27(7):518-521.
97. Herrera-Guzmán I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Gómez-Carbajal L, Peña-Olvira M, Villuendas-González E, Joan GO. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 2010;177(3):323-329.
98. McClintock SM, Staub B, Husain MM. The Effects of Electroconvulsive Therapy on Neurocognitive Function in Elderly Adults. *Annals of Long-Term Care*. 2011; 19(3):11-26.
99. Pettinati HM, Bonner KM. Cognitive functioning in depressed geriatric patients with a history of ECT. *The American Journal of Psychiatry*. 1984; 141(1):49-52.
100. Lisanby SH, Morales O, Payne N, Kwon E, Fitzsimons L, Lubner B, Nobler MS, Sackeim HA. New developments in electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy. *CNS Spectr*. 2003; 8(7):529-36.
101. Pettinati HM, Rosenberg, J. Memory self-rating before and after electroconvulsive therapy: depression-versus ECT induced. *Biological Psychiatry*. 1984; 19:539–548.
102. Weiner RD, Rogers HJ, Davidson JR, Squire LR. Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Ann N Y Acad Sci*. 1986; 462:315-25.
103. Mattes JA, Pettinati HM, Stephens S, Robin SE, Willis-KW. A placebo-controlled induced memory impairment. *Biological Psychiatry*. 1990; 27(3):289–303.

104. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Kiersky JE, Fitzsimons L, Moody BJ, McElhiney MC, Coleman EA, Settembrino JM. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *N Engl J Med.* 1993; 328(12):839–846.
105. Coleman EZ, Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, McElhiney MC, Moody BJ. Subjective memory complaints prior to and following electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry.* 1996; 39(5):346–356.
106. Squire LR, Wetzel CD, Slater PC. Memory complaints after electroconvulsive therapy: assessment with a new self-rating instrument. *Biological Psychiatry.* 1979; 14(5):791–801.
107. Robertson H, Pryor R. Memory and cognitive effects of ECT: informing and assessing patients. *Advances in Psychiatric Treatment.* 2006; 12(3):228–238.
108. Squire LR, Slater PC. Electroconvulsive therapy and complaints of memory dysfunction: a prospective three-year follow-up study. *Br J Psychiatry.* 1983; 142:1-8.
109. Squire LR, Zouzonis JA. Self-ratings of memory dysfunction: different findings in depression and amnesia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1988; 10(6):727-38.
110. Semkovska M, McLoughlin DM. Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 2010; 68(6):568-577.
111. Fujita A, Nakaaki S, Segawa K, Azuma H, Sato K, Arahata K, Otsuki K, Hori M, Mochida Y, Uchida M, Yamada T, Nakamura C, Akechi T, Furukawa TA. Memory, attention, and executive functions before and after sine and pulse wave electroconvulsive therapies for treatment-resistant major depression. *J ECT.* 2006; 22(2):107-112.
112. Tsaltas E, Kalogerakou S, Papakosta VM, Kontis D, Theochari E, Koutroumpi M, Anyfandi E, Michopoulos I, Pouloupoulou C, Papadimitriou G, Oulis P. Contrasting patterns of deficits in visuospatial memory and executive function in patients with major depression with and without ECT referral. *Psychol Med.* 2011; 41(5):983-995.
113. Falconer DW, Cleland J, Fielding S, Reid IC. Using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) to assess the cognitive impact of electroconvulsive therapy on visual and visuospatial memory. *Psychol Med.* 2010; 40(6):1017-1025.
114. Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR. The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol.* 1982; 21(Pt 1):1-16.

115. Sivan AD. Benton Visual Retention Test (5th ed.). New York: The Psychological Corporation. 1992.
116. Bender L. A visual-motor Gestalt test and its clinical use. American Orthopsychiatric Association Monograph Series Number 3. NY: American Orthopsychiatric Association. 1938.
117. Brown L, Sherbenou R J, Johnsen SK. Test of nonverbal intelligence. Austin, TX: PRO-ED. 1982.
118. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition. San Antonio: The Psychological Corporation; 1997.
119. Daneman M, Green I. Individual differences in comprehending and producing words in context. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*. 1986; 19:450–466.
120. Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test manual. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, Inc. 1981.
121. Reitan RM, Wolfson D. The Halstead–Reitan neuropsychological test battery: Theory and clinical interpretation (2nd ed.) Neuropsychology Press, South Tucson, Arizona. 1993.
122. DeFilipis NA, McCampbell E. The Booklet Category Test: Research and clinical form. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. 1979.
123. Fernie G, Bennett DM, Currie J, Perrin JS, Reid IC. Detecting objective and subjective cognitive effects of electroconvulsive therapy: intensity, duration and test utility in a large clinical sample. *Psychol Med*. 2014; 44(14):2985-94.
124. Kalogerakou S, Oulis P, Anyfandi E, Konstantakopoulos G, Papakosta VM, Kontis D, Theochari E, Angelopoulos E, Zervas IM, Mellon RC, Papageorgiou CC, Tsaltas E. Episodic Visual Learning/Memory and Attentional Flexibility in Patients With Major Depressive Disorder After Clinically Effective Electroconvulsive Therapy. *J ECT*. 2015 May 12. [Epub ahead of print]
125. Hamilton M. A rating scale of depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960; 23(1):56–62.
126. Lovibond SH, Lovibond PF. Manual for the Depression Anxiety Stress Scales. Psychology Foundation: Sydney. 1995.
127. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug abuse, and Mental Health Administration: MD. 1976.

128. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12(3):189-98.
129. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
130. Kemps E, Newson R. Comparison of adult age differences in verbal and visuo-spatial memory: the importance of 'pure', parallel and validated measures. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006; 28(3):341-356.
131. Soei E, Daum I. Course of relational and non-relational recognition memory across the adult lifespan. *Learn Mem.* 2008; 15(1):21–28.
132. McClintock SM, Choi J, Deng ZD, Appelbaum LG, Krystal AD, Lisanby SH. Multifactorial determinants of the neurocognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT.* 2014; 30(2):165–176.
133. Rush AJ, Thase ME. Strategies and tactics in the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry.* 1997; 58(13):14:22.
134. Jordanova V, Maric NP, Alikaj V, Bajcs M, Cavic T, Iosub D, Mihai A, Szalontay A, Sartorius N. Prescribing practices in psychiatric hospitals in Eastern Europe. *Eur Psychiatry.* 2011; 26(7):414-418.
135. Maric NP, Stojiljkovic DJ, Pavlovic Z, Jasovic-Gasic M. Factors influencing the choice of antidepressants: a study of antidepressant prescribing practice at University Psychiatric Clinic in Belgrade. *Vojnosanitetski Pregled.* 2012; 69(4):308–313.
136. Pangman VC, Sloan J, Guse L. An examination of psycho-metric properties of the mini-mental state examination and the standardized mini-mental state examination: implications for the clinical practice. *Appl Nurs Res.* 2000; 13(4):209-13.
137. Wechsler D. Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R). Psychological Corporation: San Antonio, TX. 1981.
138. McCormick LM, Brumm MC, Benede AK, Lewis JL. Relative ineffectiveness of ultrabrief right versus bilateral electroconvulsive therapy in depression. *J ECT.* 2009; 25(4):238–242.
139. Petrides G, Fink M. The 'half-age' stimulation strategy for ECT dosing. *Convuls Ther.* 1996; 12(3):138–146.

140. Divac N, Jasovic M, Djukic L, Vujnovic M, Babic D, Bajcetic M et al. 2004. Benzodiazepines utilization and self-medication as correlates of stress in the population of Serbia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 13(5):315-322.
141. Piccinelli M, Wilkinson G. Gender differences in depression. Critical review. *Br J Psychiatry.* 2000; 177(6):486-492.
142. Patten SB, Wang JL, Williams JV, Currie S, Beck CA, Maxwell CJ, El-Guebaly N. Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Can J Psychiatry.* 2006; 51(2):84-90.
143. Janković S. Depression. In: Z. Atanasković- Marković, V. Bjegović, S. Janković et al. *Serbian burden of disease nad Injuri in Serbia.* Belgrade: Ministry of Health of Republic of Serbia; 2003. p. 109-113. Also available <http://sbds.sr.gov.ju>
144. Tokutsu Y, Umene-Nakano W, Shinkai T, Yoshimura R, Okamoto T, Katsuki A, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Hayashi K, Atake K, Nakamura J. Follow-up Study on Electroconvulsive Therapy in Treatment-resistant Depressed Patients after Remission: A Chart Review. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2013; 11(1):34–38.
145. "Major Depressive Disorder". American Medical Network, Inc. Retrieved 15 January 2011. ---
146. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Cigarette smoking and major depression. *J Addict Dis.* 1998;17(1):35-46.
147. John U, Meyer C, Rumpf HJ, Hapke U. Depressive disorders are related to nicotine dependence in the population but do not necessarily hamper smoking cessation. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(2):169-176.
148. Pasco JA, Williams LJ, Jacka FN, Ng F, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA, Berk M. Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder: population-based study. *Br J Psychiatry.* 2008; 193(4):322-326.
149. Hallam KT, Smith DI, Berk M. Differences between subjective and objective assessments of the utility of Electroconvulsive therapy in patients with bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord.* 2009; 112(1-3):212-218.
150. Eschweiler GW, Vonthein R, Bode R, Huell M, Conca A, Peters O, Mende-Lechler S, Peters J, Klecha D, Prapotnik M, DiPauli J, Wild B, Plewnia C, Bartels M, Schlotter W. Clinical efficacy and cognitive side effects of bifrontal versus right unilateral electroconvulsive therapy (ECT): a short-term randomised controlled trial in pharmaco-resistant major depression. *J Affect Disord.* 2007; 101(1-3):149-157.
151. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Serata D, Del Casale A, Scatena P, Mazarini L, Caccia F, Brugnoti R, Carbonetti P, Fensore C, Girardi P. Prevention of relapse

- with maintenance electroconvulsive therapy in elderly patients with major depressive episode. *J ECT*. 2013; 29(1):61-64.
152. Perrin JS, Merz S, Bennett DM, Currie J, Steele DJ, Reid IC, Schwarzbauer C. Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(14):5464–5468.
153. Dunne RA, McLoughlin DM. Systematic review and meta-analysis of bifrontal electroconvulsive therapy versus bilateral and unilateral electroconvulsive therapy in depression. *World J Biol Psychiatry*. 2012; 13(4):248-258.
154. Wahlund B, von Rosen D. ECT of major depressed patients in relation to biological and clinical variables: a brief overview. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:S21-6.
155. Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry J. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002;109(2):143-148.
156. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C, Nakazato M, Watanabe H, Shinoda N, Okada S, Iyo M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003;54(1):70-75.
157. Okamoto T, Yoshimura R, Ikenouchi-Sugita A, Hori H, Umene-Nakano W, Inoue Y, Ueda N, Nakamura J. Efficacy of electroconvulsive therapy is associated with changing blood levels of homovanillic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in refractory depressed patients: a pilot study. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(5):1185-90.
158. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Bortolomasi M, Abate M, Segala M, Giacomuzzi M, Riva MA, Marchina E, Pasqualetti P, Perez J, Gennarelli M. Electroconvulsive Therapy (ECT) increases serum Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in drug resistant depressed patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(8):620-4.
159. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH, Manji HK. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov*. 2008; 7(5):426–437.
160. Mitchell ND, Baker GB. An update on the role of glutamate in the pathophysiology of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2010; 122(3):192–210.
161. Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: Distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex. *Behav Brain Res*. 2009; 201(2):239-243.



162. Zeng J, Luo Q, Du L, Liao W, Li Y, Liu H, Liu HD, Fu Y, Qiu H, Li X, Qiu T, Meng H. Reorganization of Anatomical Connectome following Electroconvulsive Therapy in Major Depressive Disorder. *Neural Plasticity*. 2015.
163. Oudega ML, van Exel E, Wattjes MP, Comijs HC, Scheltens P, Barkhof F, Eikelenboom P, de Craen AJ, Beekman AT, Stek ML. White matter hyperintensities and cognitive impairment during electroconvulsive therapy in severely depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014; 22(2):157-166.
164. Thornton A, Leathem J, Flett R. Cognitive Assessment during a Course of Electroconvulsive Therapy - A National Questionnaire Survey of Current Practice in Aotearoa, New Zealand. *New Zealand Journal of Psychology*. 2014; 43(2):14-19.
165. Rami-Gonzalez L, Bernardo M, Boget T, Salamero M, Gil-Verona JA, Junque C. Subtypes of memory dysfunction associated with ECT: characteristics and neurobiological bases. *J ECT*. 2001; 17(2):129–135.
166. Maric NP, Stojanovic Z, Andric S, Soldatovic I, Dolic M, Spiric Z. The acute and medium-term effects of treatment with electroconvulsive therapy on memory in patients with major depressive disorder. *Psychological Medicine*. 2015; 1:10.
167. Rock PL, Roiser PJ, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2013; 44(10):2029–2040.
168. Egerhazi A, Balla P, Ritzl A, Varga Z, Frecska E, Berecz R. Automated Neuropsychological Test Battery in depression – preliminary data. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2013; 15(1):5-11.
169. Adelstein TB, Kesner RP, Strassberg DS. Spatial recognition and spatial order memory in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Neuropsychologia*. 1992; 30(1):59–67.
170. Rabbitt P, Lowe C. Patterns of cognitive ageing. *Psychol Res*. 2000; 63(3-4):308–316.
171. Shapira B, Tubi N, Lerer B. Balancing speed of response to ECT in major depression and adverse cognitive effects: role of treatment schedule. *J ECT*. 2000; 16(2):97–109.
172. Moffoot APR, O'Carroll RE, Bennie J, Carroll S, Dick H, Ebmeier KP, Goodwin GM. Diurnal variation of mood and neuropsychological function in major depression with melancholia. *Journal of Affective Disorders*. 1994; 32(4):257 -269.
173. Yoon T, Okada J, Jung MW, Kim JJ. Prefrontal cortex and hippocampus subserve different components of working memory in rats. *Learn Mem*. 2008; 15(3): 97–105.

174. Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry*. 2000; 48(7):674-84.
175. Grady CL, Furey ML, Pietrini P, Horwitz B, Rapoport SI. Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*. 2001; 124(Pt4):739-756.
176. Porter RJ, Gallagher P, Thompson JM, Young AH. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry*. 2003; 182:214-220.
177. Aggleton JP, Brown MW. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*. 2006; 10(10):455–463.
178. Gilbert PE, Kesner RP. Localization of function within the dorsal hippocampus: the role of the CA3 subregion in paired-associate learning. *Behavioral Neuroscience*. 2003; 117(6):1385–1394.
179. Langston RF, Stevenson CH, Wilson CL, Saunders I, Wood ER. The role of hippocampal subregions in memory for stimulus associations. *Behavioural Brain Research*. 2010; 215(2):275–291.
180. Yoon J, Seo Y, Kim J, Lee I. Hippocampus is required for paired associate memory with neither delay nor trial uniqueness. *Learning and Memory*. 2011; 19(1):1–8.
181. Beall EB, Malone DA, Dale RM, Muzina DJ, Koenig KA, Bhattacharya PK, Jones SE, Phillips MD, Lowe MJ. Effects of electroconvulsive therapy on brain functional activation and connectivity in depression. *J ECT*. 2012; 28(4):234–241.
182. Stojanovic Z, Andric S, Soldatovic I, Dolic M, Spiric Z, Maric NP. Executive Function in Treatment-Resistant Depression Before and After Electroconvulsive Therapy. *World J Biol Psychiatry*. 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/15622975.2016.1174299>.
183. Fossati P, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning in unipolar depression: A review. *Encephale*. 2002; 28(2):97-107.
184. Alves MR, Yamamoto T, Arias-Carrión O, Rocha NB, Nardi AE, Machado S, Silva AC. Executive Function Impairments in Patients with Depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014; 13(6):1026-1040.
185. Blumenfeld H, Westerveld M, Ostroff RB, Vanderhill SD, Freeman J, Necochea A, Uranga P, Tanheco T, Smith A, Seibyl JP, Stokking R, Studholme C, Spencer SS, Zubal IG. Selective frontal, parietal, and temporal networks in generalised seizures. *Neuroimage*. 2003; 19(4):1556– 1566.

186. Chan RC, Shum D, Touloupoulou T, Chen EY. (2008). Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol.* 2008; 23(2):201–216.
187. Bjølseth TM, Engedal K, Benth JŠ, Dybedal GS, Gaarden TL, Tanum L. Clinical efficacy of formula-based bifrontal versus right unilateral electroconvulsive therapy (ECT) in the treatment of major depression among elderly patients: a pragmatic, randomized, assessor-blinded, controlled trial. *J Affect Disord.* 2015; 175:8-17.
188. Friedman NP, Miyake A, Corley RP, Young SE, DeFries JC, Hewitt JK. Not All Executive Functions Are Related to Intelligence. *Psychological Science.* 2006; 17(2):172-179.
189. Thirthalli J, Rakesh G, Gangadhar BN. Antiepileptic drugs – ECT combination: Need for systematic studies. *World J Biol Psychiatry.* 2010; 11(7):919-920.
190. Northdurfter C, Eser D, Schule C, Zwanzger P, Marcuse A, Noack I, Möller HJ, Rupprecht R, Baghai TC. The influence of concomitant neuroleptic medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. *World J Biol Psychiatry.* 2006; 7(3):162-170.



СЕРТИФИКОВАН IMS  
ISO 9001, ISO 14001,  
OHSAS 18001, ISO 22000

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

[www.vma.mod.gov.rs](http://www.vma.mod.gov.rs)

e-mail: [vma@mod.gov.rs](mailto:vma@mod.gov.rs)

Клиника за психијатрију

## САГЛАСНОСТ ЗА ПРИМЕНУ ЕЛЕКТРОКОНВУЛЗИВНЕ ТЕРАПИЈЕ

### Примена електроконвулзивне терапије

Електроконвулзивна терапија (ЕКТ) је метод који се користи за лечење неких душевних поремећаја стимулацијом мозга електричном струјом, са намером да се изазове краткотрајно конвулзивно стање слично епилептичним нападима. Електроконвулзивна терапија је позната и под ранијим називом "електрошок терапија". Ову медицинску процедуру спроводе лекари, психијатри и анестезиолози, у сарадњи са медицинским техничарима.

Пре примене електроконвулзивне терапије болесник је успаван методом опште анестезије и за време примене не осећа никакав бол нити неугодност. ЕКТ обухвата серију третмана, обично око 6-12 третмана (сеанси). Број третмана зависи од психијатријског стања и брзине опоравка. Неки болесници спорије реагују, па је код њих потребан и већи број сеанси. Обично се примењује 3 пута недељно. Пре започињања ЕКТ обавезно се спроводи медицинска припрема.

ВМА. Ф 569

Припрема подразумева додатне медицинске прегледе као и прегледе других специјалиста: офталмолошки преглед очног дна, електроенцефалографски преглед са налазом неуролога, рендгенски снимак плућа и срца, електрокардиографски преглед и уобичајене клиничке лабораторијске анализе са налазом кардиолога.

Уколико се тим прегледима установи озбиљнији медицински поремећај или стање које би носило или повећавало ризик од компликација приликом њене примене, електроконвулзивна терапија неће моћи да се примени.

ЕКТ се примењује у посебној соби, обично ујутро, пре доручка. Због примене опште анестезије, болесник шест сати пре третмана не сме да једе или пије. Самој процедури присуствује анестезиолошка екипа (специјалиста анестезиолог и анестетичар) која је задужена за увођење пацијента у општу анестезију. Док болесник лежи, интравенски му се даје анестетички лек који га уводи у сан. Пошто болесник заспе, дају се лекови који изазивају опуштање мишића (миорелаксанти), кроз исту иглу у вени. Болеснику се даје чист кисеоник кроз маску. Када су мишићи опуштени лекар психијатар даје електричну стимулацију, преко електрода које су смештене са обе стране чела. Током третмана, преко електрода на грудима, глави и руци, прати се електрична активност мозга (електроенцефалограм), електрична активност срца (електрокардиограм) и електрична активност у мишићима (електромиограм). Осим тога, прати се срчани рад, дисање, крвни притисак и друге виталне функције. Конвулзивно стање обично траје око 1-2 минута, и понекад је

праћено благо израженим грчењем мишића. Болесник се обично буди након 5-20 минута, и за све то време је његово стање праћено од стране медицинског особља. Због оваковог извођења ЕКТ изостају ефекти непријатности током третмана, а болесник се по буђењу не сећа третмана.

### **Ризици код примене електроконвулзивне терапије**

Као и код других медицинских процедура, електроконвулзивна терапија укључује извесни ризик. По светским статистичким подацима смртни исход или тешке последице по здравље дешавају се у 1 на 50.000 третмана.

ВМА. Ф 569

Ризик је већи код озбиљних медицинских стања (свежи инфаркт срчаног мишића, анеуризме, васкуларне малформације, повишен интракранијални притисак, свеж инфаркт мозга, хронична опструктивна болест плућа) и код већине хируршких процедура. Ради смањивања медицинских компликација неопходна је брижљива медицинска припрема пре започињања ЕКТ. У клиници за психијатрију ВМА електроконвулзивна терапија се примењује више од 50 година и није се десило ниједан смртни исход, нити тежа здравствена компликација.

### **Нежељене последице и компликације услед примене ЕКТ**

Најчешћа нежељена последица је конфузност (збуњеност, пометеност), која обично траје до једног сата. Може бити поремећено памћење за скорије догађаје, тако да се може десити да болесник заборави датум, важније догађаје, имена неких људи, бројеве телефона и слично. Дејство ЕКТ на памћење је повезано са бројем датих третмана и типом ЕКТ. Овај ефекат на памћење се посебно односи на упамћивање нових информација.

Овакво стање код већине болесника пролази већ кроз неколико дана или недеља, али један мањи број болесника могу имати ове проблеме и месецима па и годинама након примене ЕКТ. ЕКТ не утиче на промену интелектуалних способности болесника. С обзиром на проблем са конфузијом и меморијом (памћењем), препоручује се избегавање доношења важних приватних и пословних одлука током ЕКТ кура или одмах након ње. "Период опоравка" обично траје око 1-3 недеље након третмана (за ово време је забрањено и узимање алкохола). Такође су могући и главобоља, мишићни болови и мучнина који углавном врло брзо пролазе. Остале, веома ретке, компликације ЕКТ третмана могу бити од стране кардиоваскуларног система (акутна коронарна инсуфицијенција, вентрикуларна фибрилација, руптура анеуризме, КВС колапс, хипертензија), централног нервног система (продужен напад - преко 180 секунди, постелектроконвулзивна агитација и продужена апнеа - престанак дисања).

Модерна ЕКТ технологија, која је горе описана, смањује ове озбиљне компликације, тако да се оне јако ретко јављују.

ВМА. Ф 569

### **Резултати третмана и амбулантни ЕКТ третман**

Као и код примене осталих медицинских терапијских процедура, неки болесници се опораве брзо, други се опораве спорије, а код мањег броја болесника не долази до побољшања применом ЕКТ.

Поред потпуног опоравка након примене ЕКТ, није искључен повратак основне болести од које се болесник и лечи.

Након завршетка ЕКТ, даљи третман се често наставља применом лекова или применом продужене терапије или "профилактичког" ЕКТ.

#### ВМА. Ф 569

Профилактички ЕКТ, који је назван тако да би се појаснила његова даља улога у спречавању повратка болести може бити у две фазе или облика: континуирани ЕКТ са амбулантном применом по индивидуалном протоколу, 1 – 4 пута месечно у трајању 6 месеци и као "терапија одржавања" ЕКТ, што подразумева примену једне сеансе ЕКТ на 3 месеца у трајању до три године. Амбулантна примена ЕКТ се спроводи у потпуности на исти начин као и болничка примена. Разлика је у томе што болесник долази од куће (при чему сам мора да води рачуна да пре примене 6 сати ништа не једе и не пије), привремено се пресвлачи у болничку пиџаму и пролази све описане фазе процедуре. Већ неколико сати након примљеног ЕКТ болесник је способан, уколико нема озбиљнијих компликација, да иде кући.

У Клиници за психијатрију ВМА болнички третман траје обично око три недеље, а цена једне сеансе је око 9000 динара тј. око 90 ЕУ (крајем 2010. године).

#### Добровољност сагласности и право на одустајање

Болесник је слободан да пита свог лекара све у вези примене електроконвулзивне терапије као и да тражи објашњења за све што му је нејасно у овом тексту. Сагласност за ЕКТ је добровољна и болесник је може повући у сваком моменту, чак иако је претходно дао писмену сагласност.

#### ВМА. Ф 569

Болесник мора да поведе рачуна о томе да је, по процени његовог лекара, ЕКТ много ефикаснији за лечење његовог поремећаја од било којих лекова и у случају да одбије ЕКТ препоручен од стране психијатра, могуће је да ће доћи до дужег и тежег периода болести.

Непристајање на ЕКТ третман или одустајање од сагласности ни на који начин неће утицати на даљи психијатријски третман који ће подразумевати адекватну примену других терапијских метода.

Ако болесник, који услед тежине болести није у стању да разуме разлоге примене ЕКТ, као ни остале горе наведене информације, или нема слободну вољу да одлучи о примени електроконвулзивне терапије, у његово име сагласност може дати неко од најближих чланова породице, односно лице које је овлашћени старатељ болесника. Овај документ се потписује у два примерка од којих један остаје болеснику.

Психијатар \_\_\_\_\_ Потпис \_\_\_\_\_ Датум \_\_\_\_\_  
(име и презиме штампаним словима)

**Прочитао сам и разумео све горе наведене информације о електроконвулзивној терапији која ми је препоручена, и слажем се да примам електроконвулзивни третман.**

Болесник \_\_\_\_\_ Потпис \_\_\_\_\_ Датум \_\_\_\_\_  
(име и презиме штампаним словима)

ВМА. Ф 569

Прилој 2



СЕРТИФИКОВАН IMS

ISO 9001, ISO 14001,  
OHSAS 18001, ISO 22000

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

[www.vma.mod.gov.rs](http://www.vma.mod.gov.rs)e-mail: [vma@mod.gov.rs](mailto:vma@mod.gov.rs)

Клиника \_\_\_\_\_

**ПРИСТАНАК ЗА ДАВАЊЕ АНЕСТЕЗИЈЕ**

(Подаци о идентитету болесника морају бити уписани пре потписивања)

Име и презиме болесника

Историја болести

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**А. ОБЈАШЊЕЊЕ ЛЕКАРА**

НАДЛЕЖНИ ЛЕКАР: Обавестио сам болесника у вези са врстом предложене операције(а), могућим ризицима и очекиваним резултатима. Предочио сам и могуће проблеме везане за опоравак, могуће последице нелечења и могућност примене друге терапије.

Језиком који је разумљив болеснику, навести дијагнозу и прогнозу болести. Навести и кратак опис, циљ и корист од операције (попуњава лекар):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Надлежни лекар/стоматолог

Потпис надлежног лекара/стоматолога

(Датум)

ВМА. Ф 037

**В. САДРЖАЈ ПРИСТАНКА**

У потпуности су ми објашњене врста и циљ операције, могуће алтернативне методе лечења, ризици и могуће компликације. Потврђујем да ми у погледу исхода операције нису дате никакве гаранције.

Пристајем на извођење горе наведене операције и оних додатних операција или процедура у току горе наведене операције, за које се сматра да су неопходне или пожељне, по оцени стручног особља Војномедицинске академије у Београду.

Пристајем на давање оне анестезије која се сматра неопходном или која се саветује по оцени стручног особља Војномедицинске академије у Београду.

Пристајем на уклањање било ког ткива или делова тела, које је, по процени стручњака, у циљу лечења, неопходно уклонити од стране стручних лица медицинске установе.

ВМА.Ф 037

**Ц. ПОТПИСИ**

1. БОЛЕСНИК: Јасна ми је природа предложене процедуре(а), могући пратећи ризици и очекивани резултати, према горе описаном, и овим пристајем да се та процедура(е) изврши(е).

\_\_\_\_\_  
(Уписати име болесника)                      (Потпис болесника)                      (Време и датум)

\_\_\_\_\_  
(Уписати име сведока\*\*)                      (Потпис сведока)                      (Датум)

\*\*Сведок не може бити члан оперативног тима

2. ЗАКОНСКИ ЗАСТУПНИК БОЛЕСНИКА (РОДИТЕЉ, УСВОЈИТЕЉ ИЛИ СТАРАТЕЉ):

(Када је болесник млађи од 18 година или када му је одузета пословна способност или када није у стању да да своју сагласност)

Ја \_\_\_\_\_

(родитељ/усвојитељ/старатељ), схватам врсту предложене процедуре (а), свестан сам пратећих могућих ризика и очекиваних резултата према горе наведеном и овим тражим да се та процедура(е) изврши(е).

\_\_\_\_\_  
(Потпис законског заступника)                      (Датум и време)

\_\_\_\_\_  
(Уписати име сведока\*\*)                      (Потпис сведока)                      (Датум)

\*\*Сведок не може бити члан оперативног тима

ВМА.Ф 037