



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

Študijný program: doktorský

Študijný obor: Lekárska psychológia a psychopatológia

MUDr. Jozef Buday

Autoreferát k dizertačnej práci

Metódy augmentácie elektrokonvulzívnej terapie

Praha 2021

Doktorské študijné programy v biomedicíne

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Odbor: Lekárska psychológia a psychopatológia

Predseda odborovej rady: prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Školiace pracovisko: Psychiatrická klinika VFN a 1. LF UK

Školiteľ: doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Konzultant (bol/i): MUDr. Jakub Albrecht

Dizertačná práca bude najmenej päť pracovných dní pred konaním obhajoby zverejnená na nahliadnutie verejnosti v tlačenej podobe na Oddelení pre vedeckú činnosť a zahraničné styky Dekanátu 1. lekárskej fakulty.

Zoznam publikácií autora s impact faktorom

Buday J, Albrecht J, Podgorná G et al. Seizure threshold manipulation in electroconvulsive therapy via repetitive transcranial magnetic stimulation. A novel way of augmentation? Brain Stimul. 2020 Nov-Dec;13(6):1631-1638.

Buday J, Albrecht J, Mareš T. et al. Brain Tumors and Electroconvulsive Therapy: A Literature Overview of the Last 80 Years. Front. Neurol. 2020; 11:723. IF=2,8

Buday J, Albrecht J, Mareš T, Podgorná G, Žukov I, Kališová L, Raboch J, Anders M, A case report of pulmonary embolism during electroconvulsive therapy and its further application after somatic stabilization. Brain stim 2019. 2018-19 IF = 6,910

Buday J, Albrecht J, Mareš T, Fabián V, Buday J, Raboch J, Anders M. Unusual set of adverse effects during right-unilateral ultra-brief electroconvulsive therapy led to the discovery of a brain tumor: A case report. J ECT 10.1097/YCT.0000000000000618 2019 IF=1,8

Buday J, Albrecht J, Mareš T, Raboch J, Anders M. Transient aphasia after right unilateral ultrabrief electroconvulsive therapy: A case report. Brain Stimul. 2018; 11(5): 1203-1204. 2018 IF = 6,120

Albrecht J, **Buday J**, Mareš T, Kališová L, Raboch J, Anders M. Lowering seizure threshold in electroconvulsive therapy using transcranial magnetic stimulation: a case report. Brain Stimul 2019 12(2) 781-784. 2019; IF = 6,910 doi.org/10.1016/j.brs.2019.01.012

Albrecht J, Mareš T, **Buday J**, Raboch J, Anders M. Clinical observation of subjective efficacy of transcranial magnetic stimulation in pharmacoresistant depressive episodes occurring during various mental disorders. Brain Stim. 2019; 12 (2): 569-570. 2019 IF = 6,910

Mareš T, Albrecht J, **Buday J**, Ceresnakova S, Raboch J, Anders M. Praktické užití a indikace transkraniální stimulace stejnosměrným proudem. *Cesk a Slov Neurol N* 2019; 82(1): 37-47.

2017 IF = 0,508

Mares T, Ceresnakova S, Albrecht J, **Buday J**. et al. The onset of diabetes during transcranial direct current stimulation treatment of anorexia nervosa -a case report. *Frontiers in Psychiatry*. 2020; J ECT2020;36: 69–71. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00040 (IF akt. = 2.280)

Barancik M, Kura B, LeBaron TW, Bolli R, **Buday J**, Slezak J. Molecular and Cellular Mechanisms Associated with Effects of Molecular Hydrogen in Cardiovascular and Central Nervous Systems. *Antioxidants*. 2020; 9(12):1281.

Slezak J, Kura B, LeBaron TW, Singal KP, **Buday J**, Barancik M., “Oxidative Stress and Pathways of Molecular Hydrogen Effects in Medicine”, *Current Pharmaceutical Design* (2021) 27: 610.

Abstrakt

V teoretickej časti našej práce poskytujeme súdobý systematický literárny prehľad farmakologických a nefarmakologických metód augmentácie elektrokonvulzívnej terapie, ktorú zhodnocujeme na základe troch faktorov – ovplyvnenie výšky záchvatového prahu, dĺžky liečebného záchvatu a efektivity EKT meranej pomocou celkového počtu aplikácií a rýchlosti/množstva zmeny skóre na použitých vyhodnocovacích škálach. Zároveň uvádzame prehľad možných rizík a vedľajších účinkov, ktoré sú s jednotlivými metódami augmentácie spojené.

Vo výskumnej časti zhodnocujeme vplyv vysokofrekvenčnej transkraniálnej magnetickej stimulácie na jednotlivé parametre liečby EKT. Ide o dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú randomizovanú štúdiu na vzorke 46 pacientov liečených EKT pre depresívnu symptomatiku. Počas EKT titrácie sme zaznamenali signifikantné zníženie záchvatového prahu v experimentálnej skupine, ktorá bola pred liečbou EKT stimulovaná HF rTMS, priemerne ide o pokles náboja o 34,55 %, z 34,23 mC na 22,4 mC, $p < 0,001$ (Wilcoxonov test). Neobservovali sme signifikantný vplyv HF rTMS na dĺžku záchvatu a efektivitu EKT. Naša práca potvrdzuje hypotézu, že aplikácia vysokofrekvenčnej transkraniálnej magnetickej stimulácie tesne pred EKT znižuje záchvatový prah, čo môže byť užitočné u niektorých typov pacientov.

Úvod

Elektrokonvulzívna terapia (EKT) je dôležitou liečebnou modalitou, ktorá je v psychiatrii používaná už 80 rokov. Napriek obrovskému technologickému pokroku a jej vysokej účinnosti sa však aj dnes objavujú pacienti, u ktorých EKT nemá dostatočný efekt. Táto rezistencia na liečbu je spôsobená predovšetkým prítomnosťou vysokého záchvatového prahu (ZP). Možnosti augmentácie EKT u týchto jednotlivcov boli psychiatrami skúmané prinajmenšom od 50. rokov minulého storočia. Augmentáciu EKT je možné dosiahnuť farmakologickou intervenciou tesne pred samotnou aplikáciou elektrického stimulu alebo nefarmakologickou cestou. Hoci sa v literatúre teoreticky špekulovalo o možnosti ovplyvnenia záchvatového prahu TMS, prakticky sa prvé prípadové štúdiá objavili až v rokoch 2018 (Rotharmel et al.) a 2019 (Albrecht et al.). Randomizovaná klinická štúdiá na väčšej vzorke subjektov doteraz chýbala.

Ciele práce

Overenie nasledujúcich hypotéz

- A. „Aplikácia vysokofrekvenčnej transkraniálnej magnetickej stimulácie krátko pred titračnou aplikáciou elektrokonvulzívnej liečby povedie k signifikantnému zníženiu záchvatového prahu.“
- B. „Aplikácia vysokofrekvenčnej transkraniálnej magnetickej stimulácie krátko pred každou aplikáciou EKT povedie k predĺženiu liečebných záchvatov“
- C. „Aplikácia vysokofrekvenčnej transkraniálnej magnetickej stimulácie krátko pred každou aplikáciou EKT následkom kumulatívneho efektu oboch modalít povedie k zvýšeniu efektivity liečby – subjekty liečené týmto protokolom budú potrebovať

menší počet aplikácií EKT na dosiahnutie remisie a bude pozorovaný výraznejší efekt na Montgomeryho-Asbergerovej stupnici depresie.

Subjekty

Do štúdie bolo v roku 2019 zahrnutých 46 pacientov vo veku 18 až 74 rokov liečených pre depresívnu afektívnu poruchu – išlo o pacientov hospitalizovaných vo Všeobecnej fakultnej nemocnici VFN a 1. LF UK v Prahe, indikovaných na liečbu EKT. Štúdia bola schválená Etickou komisiou Všeobecnej Fakultnej nemocnice VFN pod číslom 1933/18-S-IV.

Všetci pacienti naplňovali nasledujúce kritériá: vek 18 rokov a vyšší, skóre rovné alebo vyššie ako 20 na Montgomeryho-Asbergerovej stupnici depresie (MADRS), neabsolvovali žiadnu EKT liečbu v posledných 3 mesiacoch, neboli diagnostikovaní s neurologickým onemocnením. Všetci účastníci štúdie boli počas priebehu štúdie hospitalizovaní a podpísali informovaný súhlas s hospitalizáciou i súhlas s účasťou na štúdiu (40). Diagnosticky boli pacienti klasifikovaní podľa MKN-10. Celkový počet aplikácií EKT a podávaná konkomitantná liečba bola determinovaná ošetrojúcim psychiatrom a odvíjala sa od klinického stavu pacienta – počas samotnej liečby EKT nebola u žiadneho subjektu menená farmakologická liečba. Ošetrojúci psychiater bol zaslepený k príslušnosti subjektu ku kontrolnej/experimentálnej skupine.

Metodika

Ide o dvojito zaslepenú, randomizovanú štúdiu s placebo (sham) rTMS stimuláciou v kontrolnej skupine. Subjekty boli rozdelené do kontrolnej a experimentálnej skupiny prostredníctvom blokovej randomizácie s použitím randomizačného programu Sealed Envelope (46) (veľkosti blokov 2 a 4) – jeden spoluautor štúdie bol určený na priradovanie pacientov k jednotlivým blokom, iný spoluautor (JA) ako jediný uskutočňoval stimuláciu/sham stimuláciu (bol

zaslepený k veľkosti blokov). Elektrokonvulzívny tím, subjekty, ošetrojúci psychiatri a rater boli zaslepení k príslušnosti pacienta ku kontrolnej alebo experimentálnej skupine.

Pred začatím liečby sme u každého pacienta zmerali kortikálny motorický prah (cortical motor threshold, CMT) pomocou Medelec Synergy EMG prostredníctvom techniky opísanej Rossini et al. Pacienti boli po vysvetlení princípu TMS usadení do kresla. Na oblasť pravého abductor pollicis brevis (bruško + asociovaná šľacha) boli umiestnené dve jednorazové predgélované elektródy. Uzemňujúca elektróda bola umiestnená na volárnu stranu distálneho pravého predlaktia. Centrum cievky (Magstim Rapid D70 remote coil) bolo spočiatku umiestnené 5 cm laterálne vľavo od vertexu na interaurikulárnej línii s rukoväťou v parasagitálnej rovine. Umiestnenie cievky bolo potom optimalizované na základe aplikácie pulzov a výsledného MEP zobrazeného cez softvér Medelec Synergy. Toto meranie bolo u každého pacienta začaté na úrovni 20 %, pri absencii MEP sme túto energiu navyšovali postupne po 5 %. CMT bol definovaný ako najnižšia intenzita stimulácie, pri ktorej aplikácia TMS (Magstim® Rapid) evokovala motorický evokovaný potenciál (MEP) v aspoň 5 z 10 aplikácií pulzov. U všetkých pacientov bol následne s použitím neuronavigácie (VisorTM2ST) na základe individuálnych natívnych MRI skenov mozgu identifikovaný dorzolaterálny prefrontálny kortex (DLFPC).

U subjektov alokovaných v kontrolnej skupine bola v časovom rozmedzí 30 – 80 minút pred každou aplikáciou EKT uskutočnená sham stimulácia DLFPC cievkou Magstim AirFilm Sham Coil (15 Hz, celkovo 900 pulzov rozdelených do 6 trainov, intertrain 60 s, trvanie 1 trainu 10 s).

V prípade subjektov alokovaných v experimentálnej skupine bola v časovom rozmedzí 30 – 80 minút pred každou aplikáciou uskutočnená stimulácia DLFPC cievkou Magstim Airfilm Coil rapid s nasledujúcimi parametrami – 100 % nameraného CMT, 15 Hz, celkovo 900 pulzov

rozdelených do 6 trainov, trvanie 1 trainu 10 s, intertrain bol automaticky vypočítaný prístrojom Magstim Rapid na základe intenzity stimulácie od 44 po 102 s).

Samotná EKT bola aplikovaná v celkovej anestézii (za prítomnosti anestéziologického tímu) indukovanej kombináciou propofolu a sukcinylcholínu. Pri titrácii EKT a v priebehu ďalších aplikácií nebol zistený signifikantný rozdiel v ich dávkovaní medzi kontrolnou a experimentálnou skupinou. Všetci pacienti boli v priebehu procedúry ventilovaní 100 % kyslíkom. Pacienti neboli pred EKT hyperventilovaní. Aplikácia EKT prebiehala 3× za týždeň v alternujúce pracovné dni (pondelok, streda, piatok).

Záchvatový prah bol definovaný ako dávka stimulu, pri ktorej boli na zázname EEG jasné známky generalizovanej bilaterálnej záchvatovej aktivity – prítomnosť ostrých tranzientov zreteľne odlišiteľných od pozadia. EEG aktivita bola monitorovaná pomocou dvojkanálového, bifrontálneho umiestnenia EEG elektród. Aplikácia EKT bola uskutočňovaná v pravej unilaterálnej konfigurácii elektród (RUL) prístroja MECTA spECTrum™. Záchvatový prah bol determinovaný prostredníctvom metódy „titrácie“ opísanej Sackeimom et al. (44) Pri prvej aplikácii bol najskôr aplikovaný titračný stimulus s veľkosťou náboja 9,6 mC (frekvencia 20 Hz, šírka pulzu 0,3 ms, výška amplitúdy 800 mA, čas aplikácie 1 s). Pokiaľ na EEG neboli zjavné známky epileptiformnej aktivity, tak táto dávka bola postupne navýšovaná na 19,2 mC (20 Hz, 0,3 ms, 800 mA, 2 s), 38,4 mC (20 Hz, 0,3 ms, 800 mA, 4 s) a 76,8 mC (20 Hz, 0,3 ms, 800 mA, 8 s). Po nájdení ZP boli pacienti pri druhej EKT aplikácii liečení dávkou, ktorá zodpovedala 6-násobku záchvatového prahu. V priebehu liečby bola táto dávka EKT tímom navýšovaná v závislosti od monitorovanej dĺžky záchvatu – v prípade, že čas trvania epileptiformnej aktivity na EEG klesol u pacienta pod 15 s, tak pri nasledujúcej aplikácii bola dávka EKT navýšená. Vo

všeobecnosti EKT tím navyšoval parametre v poradí – čas aplikácie, frekvencia, šírka pulzu, výška amplitúdy do dosiahnutia maxím v jednotlivých parametroch.

Na stratifikáciu závažnosti depresívnych príznakov sme použili škálu MADRS, ktorú administroval rater. Táto škála bola použitá celkovo 3x, pred začiatkom liečby, po 5 kombinovaných aplikáciách TMS/EKT a pri ukončení liečby. Ošetrojúci psychiater pacienta kontroloval 2x denne na vylúčenie prípadných nežiaducich účinkov liečby.

Limitácie štúdie

Ako už bolo spomenuté vyššie, konkomitantná farmakologická liečba pacientov pred začatím liečby TMS/EKT bola determinovaná ošetrojúcim psychiatrom. Nemôžeme preto vylúčiť, že účastníci štúdie dostávali medikáciu, ktorá ovplyvňovala záchvatový prah, ide predovšetkým o úzus benzodiazepínov/antikonzulzív. Toto však nie je nutne závažnou limitáciou, ako už poukázali autori iných štúdií, ktoré sa venovali problematike záchvatového prahu pri EKT, pretože títo pacienti sú reprezentatívnou vzorkou lokálnej komunity, ktorá podstupuje liečbu EKT.

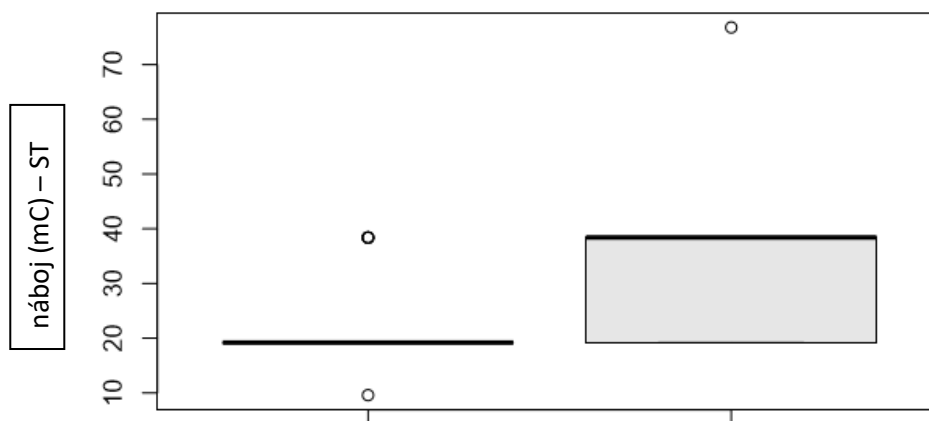
Záchvatový prah bol titrovaný počas prvej aplikácie EKT, preto nemôžeme zhodnotiť, či efekt stimulácie rTMS trvá aj po zvyšok aplikácií EKT, vzhľadom na to, že pacienti neboli počas liečby retitrovaní. Budúce práce by mohli tento vzťah hlbšie preskúmať, napríklad retitráciou a opätovným zhodnotením ZP po piatej aplikácii rTMS/EKT.

Limitáciou štúdie je aj pomerne veľká personálna náročnosť a zabezpečenie jednotného časového rozpätia medzi aplikáciou rTMS a EKT, ktoré sa pohybovalo v rozmedzí od 30 do 80 minút. Je možné, že kratší časový interval má výrazný vplyv na sledované parametre.

Štúdia je taktiež limitovaná v použitých psychometrických škálach – na stratifikáciu závažnosti depresívnych symptómov bola použitá škála MADRS. Ďalšie práce by mohli zahrnúť aj subjektívne, kognitívne a symptomatické škály, aby bol posúdený prípadný rozdiel v kognitívnej výkonnosti či prítomnosti vedľajších účinkov testovaných skupín.

Použitím Mann-Whitneyho U-testu (Wilcoxonovho testu) bolo v experimentálnej skupine preukázané štatisticky významné zníženie náboja v priemere o 34,55 % z 34,23 na 22,4, $p < 0,001$.

(porovnanie záchvatového prahu medzi experimentálnou a kontrolnou skupinou)



Experimentálna skupina Kontrolná skupina

	Min.	1st Qu.	Medián	Mean	3rd Qu.	Max.	SD	N	NA's
Exp.	9,6000	19,2000	19,2000	22,4000	19,2000	38,4000	8,2209	21	0
Kontr.	19,2000	19,2000	38,4000	34,2261	38,4000	76,8000	12,8882	23	0

Wilcoxon test: $p = 7e-04$

V ďalších sledovaných parametroch sme nepozorovali signifikantné rozdiely – nebol zistený signifikantný rozdiel v dĺžke záchvatu, celkovom počte aplikácií EKT ani v efektívite liečby meranej pomocou škály MADRS.

(Signifikantný rozdiel bol zistený len pri záchvatovom prahu medzi oboma skupinami, pri ostatných parametroch – priemerná dĺžka záchvatu, zmena MADRS, počet aplikácií EKT – nebol zistený signifikantný rozdiel, Wilcoxon test)

	p-value adjusted	p-value
náboj/mC vs. skupina	0,0007	0,0028
EEG endpoint vs. skupina	0,8225	1,0000
T0-T2 MADRS vs. skupina	0,8474	1,0000
Počet aplikácií EKT vs. skupina	0,3543	1,0000

Výsledky

V našej práci sme potvrdili hypotézu, že aplikácia HF RTMS pred EKT znižuje záchvatový prah. Toto môže mať význam u niektorých typov pacientov, napríklad u jedincov s vysokým ZP, u ktorých je indikovaná liečba EKT, alebo u pacientov užívajúcich vysoké dávky benzodiazepínov, ktoré je problematické pred začatím liečby EKT znížiť. V niektorých krajinách, ako napríklad USA, je na rozdiel od Českej a Slovenskej republiky povolené používať EKT prístroje s polovičným maximálnym nábojom, aplikácia rTMS pred EKT teda môže byť prínosná pre pacientov s vysokým ZP, kde by inak bola nutná aplikácia niekoľkých dávok EKT. Ďalším praktickým prínosom tohto poznatku je potenciál aplikácie rTMS na manipuláciu ZP

na overenie hypotézy závislosti vedľajších neurokognitívnych účinkov na absolútnej dávke EKT alebo dávke relatívnej k ZP.

Nepotvrdili sme efekt rTMS na dĺžku záchvatu a účinnosť EKT, tento efekt v predchádzajúcej práci naznačoval francúzsky tím Rotharmel et al. Nemôžeme však vylúčiť, že použitie iného liečebného protokolu ovplyvní aj tieto parametre liečby EKT, budú však potrebné ďalšie štúdie.

Referencie

1. Aksay SS, Bumb JM, Janke C, Hoyer C, Kranaster L, Sartorius A. New Evidence for Seizure Quality Improvement by Hyperoxia and Mild Hypocapnia. *J ECT* 2014;287–91. doi:10.1097/YCT.000000000000109
2. Albrecht J., Buday J., Mareš T. Lowering the Seizure Threshold in Electroconvulsive Therapy Using Transcranial Magnetic Stimulation: A Case Report. *Brain Stimul.* May-Jun 2019;12(3):781-784.
3. Angst J, Angst K, Baruffol I, Meinherz-Surbeck R. ECT-induced and drug-induced hypomania. *Convul Ther.* 1992;8:179–185.
4. Bergsholm P, Bleie H, Gran L, d’Elia G. Cardiovascular response and seizure duration as determined by electroencephalography during unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:25–8. doi:10.1111/j.1600-0447.1993.tb03409.x.
5. Bergsholm P, Gran L, Bleie H. Seizure duration in unilateral electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:121–8. doi:10.1111/j.1600-0447.1984.tb02475.x.
6. Bozymski KM, Potter TG, Venkatachalam V, Pandurangi AK, Crouse EL. Caffeine Sodium Benzoate for Electroconvulsive Therapy Augmentation. *J ECT.* 2018 Dec;34(4):233-239.
7. Buj-alvarez I, Pifarré J, Marco G. Can the laryngeal mask play a role in electroconvulsive treatment? A pilot study. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2016;9:203-9.
8. Calev A, Fink M, Petrides G, et al. Caffeine pretreatment enhances clinical efficacy and reduces cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Convuls Ther.* 1993;9:95Y100.
9. Coffey CE, Figiel GS, Weiner RD, et al. Caffeine augmentation of ECT. *Am J Psychiatry.* 1990;147:579Y585.

10. de Arriba-Arnau A, Dalmau A, Salvat-Pujol N, Soria V, Bocos J, Menchón JM, et al.
Inducción de hipocapnia e hiperoxia con maniobras de hiperventilación reglada en la terapia electroconvulsiva. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2017;10:21–7.
doi:10.1016/j.rpsm.2016.04.002.
11. Di Pauli J, Pfanner G, Groinger M, Penz D CA. Controlled hyperventilation by laryngeal mask during electroconvulsive therapy and the impact on seizure quality. *Biol Psychiatry* 2009;65:222S–223S.
12. Enns M, Peeling J, Sutherland GR. Hippocampal neurons are damaged by caffeine-augmented electroshock seizures. *Biol Psychiatry*. 1996; 40:642Y647.
13. Gilabert E, Rojo E, Vallejo J. Augmentation of electroconvulsive therapy seizures with sleep deprivation. *J ECT* 2004;20:242–7.
14. Gómez-Arnau J., Arriba-Arnau A., Correas-Laufferac J. et al. Hyperventilation and electroconvulsive therapy: A literature review. *General Hospital Psychiatry*. Volume 50, January–February 2018, Pages 54-62.
15. Grover S, Hazari N, Kate N. Combined use of clozapine and ECT: a review. *Acta Neuropsychiatr*. 2015 Jun;27(3):131-42.
16. Haeck M, Gillmann B, Janouschek H, Grözinger M. Electroconvulsive therapy can benefit from controlled hyperventilation using a laryngeal mask. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261:172–7. doi:10.1007/s00406-011-0240-4.
17. Hanania MH: Flumazenil reversal of benzodiazepine sedation before electroconvulsive therapy. *ANESTHESIOLOGY* 82:321, 1995.
18. Holmberg G, Hard G, Ramqvist N. Experiments in the prolongation of convulsions induced by electric shock treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1956;37:61–70.

19. Chater SN, Simpson KH. Effect of passive hyperventilation on seizure duration in patients undergoing electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth* 1988;60:70–3.
20. Choukalas CG, Walter J, Glick D, O'Connor MF, Tung A, Dinwiddie SH, et al. Mask ventilation, hypocapnia, and seizure duration in electroconvulsive therapy. *J Clin Anesth* 2010;22:415–9. doi:10.1016/j.jclinane.2009.10.015.
21. Katagai H, Yasui-Furukori N, Kikuchi A, et al. Bemegride lengthens seizure duration during electric convulsive therapy in a schizophrenic patient with increased seizure threshold. *J ECT*. 2009;25:61Y63.
22. Kemp MF, Allard J, Pâquet M, Marcotte P. Impact of an oral theophylline loading dose pre-electroconvulsive therapy: a retrospective study in patients with missed or inadequate seizures. *J ECT*. 2015 Mar;31(1):37-42.
23. Klomjai W et al. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. Volume 58, Issue 4, September 2015, Pages 208-213
24. Krystal AD, Watts BV, Weiner RD, Moore S, Steffens DC, Lindahl V. The use of flumazenil in the anxious and benzodiazepine-dependent ECT patient. *J ECT*. 1998 Mar;14(1):5-14.
25. Lew JK, Eastley RJ, Hanning CD. Oxygenation during electroconvulsive therapy. A comparison of two anaesthetic techniques. *Anaesthesia* 1986;41:1092–7.
26. Liebreinz M, Borgeat A, Leisinger R, et al. Intravenous ketamine therapy in a patient with treatment-resistant major depression. *Swiss Med Wkly*. 2007;137:234Y236.
27. Loo C. et al. Augmentation Strategies in Electroconvulsive Therapy. *J ECT* 2010;26: 202-207.

28. Lyer M.B. et al. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*, 23 (2003), pp. 10867-10872.
29. Mares T, Albrecht J, Buday J et al. Practical use and indications of transcranial direct current stimulation. *Ceska a Slov Neurol a Neurochir* 2019;82(1):1e11.
30. Mayur P, Bray A, Fernandes J, Bythe K, Gilbert D. Impact of hyperventilation on stimulus efficiency during the early phase of an electroconvulsive therapy course: a randomized double-blind study. *J ECT* 2010;26:91–4.
doi:10.1097/YCT.0b013e3181c18901.
31. McClintock S, Choi J, Deng Z, Appelbaum L, Krystal A, Lisanby S. Multifactorial determinants of the neurocognitive effects of electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014;30:165–76.
32. Nishihara F, Ohkawa M, Hiraoka H, Yuki N, Saito S. Benefits of the laryngeal mask for airway management during electroconvulsive therapy. *J ECT* 2003;19:211–6.
33. Nishikawa K, Yamakage M. Reconsideration of Augmentation Strategies in Electroconvulsive Therapy : Effects of the Concurrent Use of a Reduced Dose of Propofol with Divided Supplemental Remifentanyl and Moderate Hyperventilation on Electroconvulsive Therapy-Induced Seizure Product. *Open J Anaesthesiol* 2015;5:219–26.
34. NRHA Drug Newsletter. Benzodiazepines: How they Work & How to Withdraw (The Ashton Manual), 2002
35. Pande A, Shea J, Shettar S, Grunhaus L, Haskett R. Effect of hyperventilation on seizure length during electroconvulsive therapy. *Biol Psychiatry* 1990;27:799–801.

36. Paul R, Schaaff N, Padberg F, et al. Comparison of racemic ketamine and S-ketamine in treatment resistant major depression: report of two cases. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10:241Y244.
37. Pinkhasov A, Biglow M, Chandra S, Pica T. Pretreatment With Caffeine Citrate to Increase Seizure Duration During Electroconvulsive Therapy: A Case Series. *J Pharm Pract*. 2016 Apr;29(2):177-80.
38. Porter R, Booth D, Gray H, Frampton C. Effects of the addition of remifentanyl to propofol anesthesia on seizure length and postictal suppression index in electroconvulsive therapy. *J ECT* 2008;24:203–7.
39. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, www.R-project.org.
40. Raboch J, Anders M, Hellerova P, et al. In: *Psychiatry: recommended procedures for psychiatric care (in Czech)*. fourth ed. Prague: Psychiatric association
41. Rasanen J, Martin DJ, Downs JB, Hodges MR. Oxygen supplementation during electroconvulsive therapy. *Br J Anaesth* 1988;61:593–7.
42. Rossini P.M. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. Volume 91, Issue 2, August 1994, Pages 79-92.
43. Rotharmel M, Quesada P, Compere V, Guilllin O. Repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) to improve electroconvulsive therapy (ECT) in treatment-resistant depression: a report of two cases. *J Depress Anxiety* 2017:S12e1005.

44. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *New England Journal of Medicine* 1993; 328:839–846.
45. Sawayama E, Takahashi M, Inoue A, Nakajima K, Kano A, Sawayama T, Okutomi T MH. Moderate hyperventilation prolongs electroencephalogram seizure duration of the first electroconvulsive therapy. *J ECT* 2008;24:195–8.
46. Sealed Envelope Ltd. 2020. Simple randomisation service. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/> [Accessed 7 Mar 2021].
47. Stern L, Dannon P, Hirschmann S, Schriber S, Amytal D, Dolberg O, et al. Aminophylline increases seizure length during electroconvulsive therapy. *J ECT* 1999;15:252–7.
48. Swindells S, Simpson K. Oxygen saturation during electroconvulsive therapy. *Br J Psychiatry* 1987;150:695–7.
49. Takekita Y, Suwa T, Sunada N, Kawashima H, Fabbri C, Kato M, Tajika A, Kinoshita T, Furukawa TA, Serretti A. Remifentanyl in electroconvulsive therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016 Dec;266(8):703-717.
50. The UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:799–808.
51. Tiller J. et al. Seizure Threshold Determination for Electroconvulsive Therapy: Stimulus Dose Titration Versus Age-Based Estimations. *Aust NZJ Psychiatry*. 2006 Feb;40(2):188-92.
52. Thomas RK, White PJ, Dursun S. Treating electroconvulsive therapy-induced mania with more electroconvulsive therapy: Evidence for electroconvulsive therapy as the

ultra-mood stabilizer. SAGE Open Med Case Rep. 2018;6:2050313X18799236.

Published 2018 Sep 10. doi:10.1177/2050313X18799236

53. Trevithick L, Mcallister-williams RH, Blamire A, Branton T, Clark R, Downey D, et al. Study protocol for the randomised controlled trial : Ketamine augmentation of ECT to improve outcomes in depression (Ketamine-ECT study). BMC Psychiatry 2015:1–11. doi:10.1186/s12888-015-0641-4.
54. Tzabazis, A., Wiernik, M. E., Wielopolski, J., Sperling, W., Ihmsen, H., Schmitt, H. J., & Münster, T. (2017). Intravenous theophylline is the most effective intervention to prolong EEG seizure duration in patients undergoing electroconvulsive therapy. BMC anesthesiology, 17(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s12871-017-0412-5>.
55. Weiner RD, Rogers HJ, Davidson JR, Squire LR. Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. Annals of the New York Academy of Sciences 1986; 462:315–325.
56. Yi J, Torres J, Azner Y, Vaidya P, Schiavi A, Reti I. Flumazenil pretreatment in benzodiazepine-free patients: a novel method for managing declining ECT seizure quality. J ECT 2012;28:185–9.
57. Zheng et al. Adjunctive ketamine and electroconvulsive therapy for major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Affective Disorders, Volume 250, 2019, Pages 123-131.