

Disertační práce - Posudek oponenta

Jméno doktoranda: **MUDr. Veronika Andrashko**

Téma dizertační práce: **Predikce antidepresivního účinku ketaminu na základě klinických parametrů a fenomenologie intoxikace.**

Thesis title: **Prediction of the Antidepressant Effect of Ketamin based on Clinical Parameters and Intoxication Phenomenology**

Školící pracoviště: Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3.LF UK a Národní ústav duševního zdraví.

Obor postgraduálního studia: neurovědy

Supervisor: Prof.MUDr. Jiří Horáček, PhD., FCMA

Předložená disertační práce se zabývá možností predikce antidepresivního působení subanestetické dávky ketaminu u pacientů s rezistentní depresí. Udává, že 20 % nemocných nedosáhne remise ani po dvou letech terapie i přes vývoj terapeutických možností v posledních desetiletích. Popisuje promptní účinek subanestetické dávky, který byl mnohokrát replikován i jeho mechanismy účinku, desinhibiční kaskádu (blokátu NMDA receptořů na inhibičních GABA interneuronech, desinhibiči pyramidových neuronů, aktivaci postsynaptických ionotropních excitačních receptorů AMPA a výsledné zapojení synaptoplatických intracelulárních procesů. Dle poslední metaanalýzy z roku 2022 je ale efekt ketaminu patrný v průměru u 45+-10 % pacientů s rezistentní depresí a existuje nedostatek kritérií k predikci jeho pozitivního účinku a interakce se současně podávanými psychofarmaky, a tedy i efektivní personalizace terapie...

Cílem práce bylo identifikovat klinické faktory před zahájením léčby (fenotyp deprese, kardiovaskulární parametry, komedikaci) a průběžné charakteristiky intoxikace (změněné vědomí a vegetativní odezvy). Autorka uvádí 5 hypotéz s tvrzeními, že respondéři a nonrespondéři se neliší ve: 1.fenotypu deprese, 2. v souběžné medikaci, 3.ve výchozích parametrech sympatiku, 4. ve vegetativní reakci na ketamin vyjádřené krevním tlakem a tepovou frekvencí, 5. a ve změněném stavu vědomí popsáném pomocí disociativních (CADSS) a psychotomimetických parametrů (BPRS).

Autorka použila data dvou souborů (celkem 86 pacientů), jeden randomizovaný placebem kontrolovaný z let 2020-15 a druhý z otevřené studie s jednorázovou aplikací ketaminu (2018-22). Disertace obsahuje 86 stran textu, 28 stran literatury a seznam devíti publikací autorky (celkový IF 22,29), z nich pět s IF je uvedeno v disertační práci in extenso (jen 3 se zabývají ketaminem, další 2 psilocybinem) (viz seznam příloh str. 117). U jedné přiložené práce je doktorandka první autorkou.

V **úvodu** (str.1-40) je vymezen pojem deprese, shrnuta historie užívání ketaminu a představeny možné markery k predikci antidepresivního účinku a základní mechanismy antidepresivního působení. Kapitola **Hypotézy, cíle a metodika** (str 41-51) zahrnuje

metodiky stanovení ketaminu, norketaminu i hemodynamických parametrů a statistické použité statistické metody. Výsledky jsou odděleně uvedeny pro soubor A a B (str. 52-72) a doplněny přehlednými tabulkami a grafy. **V diskuzi** se autorka (str.73-83) snaží zdůvodnit nekonsistentní prediktivní výsledky v současné literatuře, zmiňuje nutnost monitorovat současné medikace a komentuje vhodnost použitých dotazníků. V poslední části disertační práce jsou shrnuty a diskutovány hlavní nálezy (**závěr** str. 84), možnosti implementace těchto nálezů do klinické praxe (např. vodítka pro úpravu dávek psychofarmak před aplikací ketaminu) a trajektorie dalšího výzkumu (doplnění anamnestických údajů, rodinné anamnézy, abusu alkoholu u větších vzorků pro zahrnutí do regresních modelů).

ZÁVĚR

K práci nemám žádné zásadní připomínky, je napsána srozumitelným jazykem, přehledně členěna. Cíle jsou jasně formulované.

Lze však konstatovat, že disertační práce MUDr. Andrashenko přináší zajímavé poznatky do antidepressivní léčby rezistentní deprese, přestože jsou podobně jako ve světové literatuře nepříliš konsistentní.

Disertační práce ale jednoznačně prokazuje předpoklady autorky k samostatné tvořivé vědecké práci a k udělení titulu „Ph.D.“ za jménem.

V Praze dne 10.11.2023

prof. MUDr.  Papežová, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Ke Karlovu 11

128 21 Praha 2

Otázky do diskuse:

1. Jedná se o práci vycházející ze spolupráce poměrně širokého kolektivu, založené na některých rozsáhlých, metodicky náročných experimentálních pracích. Může doktorandka uvést, jak se na jednotlivých částech výzkumu podílela?
2. Autorka udává rozdíl v mechanismech anestetické a subanestetické dávky aplikovaného ketaminu. Může tyto rozdíly shrnout?
3. Může autorka zdůvodnit proč do disertační práce s názvem predikce antidepressivního účinku ketaminu vložila 2 práce týkající se psylocybinu?