

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta



Disertační práce

Praha, 2023

MUDr. Veronika Andrashko

Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Disertační práce

Predikce antidepresivního účinku ketaminu na základě klinických
parametrů a fenomenologie intoxikace

Prediction of the Antidepressant Effect of Ketamine Based on Clinical
Parameters and Intoxication Phenomenology

Školitel: prof. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu. Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne: 18.9.2023

MUDr. Veronika Andrashko

Podpis

Identifikační záznam:

ANDRASHKO, Veronika. *Predikce antidepresivního účinku ketaminu na základě klinických parametrů a fenomenologie intoxikace. [Prediction of the antidepressant affect of ketamine based on clinical parameters and intoxication phenomenology]*. Praha, 2023. Počet stran: 117, počet příloh: 5. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3.lékařská fakulta, Národní ústav duševního zdraví. Školitel: prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA.

Poděkování

Na tomto místě chci poděkovat všem, kteří svým odborným vedením a přátelskou podporou přispěli k vytvoření podmínek pro dokončení tohoto projektu.

V první řadě děkuji svému školiteli, přednostovi Kliniky psychiatrie a lékařské psychologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, prof. MUDr. Jiřímu Horáčkovi, Ph.D., FCMA za odborné vedení během postgraduálního studia, za jeho důvěru, motivaci a cenné rady k vědecké práci. Dále děkuji MUDr. Tomáši Novákovi, Ph.D. za vstřícnost při zpracování dat a přípravě společných publikací, MUDr. Miloslavu Kopečkovi, Ph.D. za přátelský přístup a předané zkušenosti při klinické práci s pacienty, MUDr. Vítu Knopovi a Alici Heuschneiderové za pomoc při sběru a registraci dat a také všem spoluautorům publikovaných článků.

Děkuji všem pacientům kliniky Národního ústavu duševního zdraví, jejichž účast ve studiích a statečná spolupráce v průběhu léčby deprese umožnila vznik této práce.

Ráda bych také srdečně poděkovala svému manželu Pavlovi za jeho trpělivost a podporu během celého mého pregraduálního i postgraduálního studia.

Abstrakt

Úvod: ketamin je rychlou možností léčby deprese, avšak dosavadní výzkum neidentifikoval faktory, umožňující efektivní selekci pacientů s větší pravděpodobností profitu z jeho aplikace. Cílem dané práce byla identifikace možných přístupných prediktorů, vyplývajících z klinických charakteristik pacientů a z průběhu intoxikace ketaminem.

Materiály a metody: data pocházela od 86 depresivních pacientů ze souborů A (2010-2015) a B (2018-2022). Všem byl intravenózně aplikován racemický ketamin v subanestetické dávce. Kromě demografických parametrů se před a po aplikaci hodnotila závažnost depresivních příznaků, subjektivní a objektivní míra úzkosti a míra anhedonie. Pacientům ze souboru A byl navíc snímán elektrokardiogram k hodnocení variability srdeční frekvence a pacientům ze souboru B byl v průběhu intoxikace zaznamenávat tlak, tepová frekvence a míra změněného stavu vědomí.

Výsledky: analýza souboru A odhalila, že užívání vyšších dávek benzodiazepinů souviselo s horší odpovědí na ketamin 3. (p = 0,04) a 7.den (p = 0,02) po aplikaci. Respondéři na ketamin vykazovali vyšší srdeční frekvenci (p = 0,001) a lišili se od nonrespondérů ve variabilitě srdeční frekvence (p = 0,011). V souboru B se respondéři lišili od nonrespondérů v dosažených vyšších hodnotách systolického (p = 0,003) i diastolického (p = 0,005) tlaku v průběhu intoxikace, nikoliv v dynamice změn srdeční frekvence. Respondéři a nonrespondéři se nelišili ve fenotypu deprese ani v disociativních či psychotických příznacích při intoxikaci. Užívání antipsychotik souviselo s významně horší odpovědí na ketamin (p = 0,001).

Závěr: výsledky mají řadu patofyziologických a klinických implikací. Nejrelevantnějšími jsou zjištění o souběžné medikaci, potenciálně modifikující léčbu deprese, a zjištění o vegetativní odezvě v průběhu aplikace ketaminu, potenciálně umožňující rozhodování o pokračovací terapii ketaminem. Lepší porozumění vztahu mezi těmito parametry vyžaduje jejich komplexní posouzení v regresních modelech u většího vzorku pacientů a v metaanalýzách.

Klíčová slova: deprese, ketamin, antidepressivum, predikce účinku, klinické prediktory, fenomenologie intoxikace.

Abstract

Background: ketamine is a rapid and potent antidepressant treatment, however no sufficient predictors for tailored treatment have been identified to date. The aim of the thesis was to identify possible clinical and phenomenological characteristics, associated with better antidepressant response in patients receiving ketamine.

Materials and methods: data from 86 depressed patients from cohorts A (2010-2015) and B (2018-2022) were utilized. All patients underwent ketamine infusion and demographic as well as clinical assessment (severity of depressive symptoms, subjective and objective anxiety and anhedonia before and after ketamine application). In addition, an electrocardiogram was taken to assess heart rate variability in cohort A and blood pressure, heart rate, and altered state of consciousness scales were recorded in cohort B during ketamine intoxication.

Results: in cohort A, the use of higher doses of benzodiazepines was associated with worse response at day 3 ($p = 0.04$) and day 7 ($p = 0.02$) after ketamine administration. Responders showed higher heart rate ($p = 0.001$) and differed from nonresponders in heart rate variability ($p = 0.011$). In cohort B, responders reached higher values of systolic ($p = 0.003$) and diastolic ($p = 0.005$) blood pressure during intoxication, but not higher heart rate. Responders did not differ from nonresponders in depression phenotype or in dissociative or psychotic symptoms during intoxication. Antipsychotic use was associated with a significantly worse response to ketamine ($p = 0.001$).

Conclusion: the results of the thesis have several pathophysiological and clinical implications, especially the findings concerning concomitant medication, as they potentially modify depression treatment, or on autonomic response during ketamine infusion, as they potentially allow tailoring continuous ketamine therapy. A better understanding of the relationship between these parameters requires their comprehensive assessment in regression models in a larger sample of patients and in meta-analyses

Key words: depression, ketamine, antidepressant, outcome prediction, clinical predictors, intoxication phenomenology.

Seznam použitých zkratek

5-HT – 5-hydroxytryptamin

ACC – přední cingulární kůra (anterior cingular cortex)

AMPA – α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionová kyselina

BAI – Beckův inventář úzkosti (Beck anxiety inventory)

BDI – Beckův inventář deprese (Beck depression inventory)

BDNF – neurotrofní faktor odvozený od mozku (brain-derived neurotrophic factor)

BZD – benzodiazepin

DBP – diastolický krevní tlak (diastolic blood pressure)

DSM – diagnostický a statistický manuál duševních poruch

DZ equi – diazepamový ekvivalent (dávky benzodiazepinů)

ECT, EKT – elektrokonvulsivní terapie

FDA – Food and Drug Administration, úřad pro kontrolu potravin a léčiv, USA

FLX equi – fluoxetinový ekvivalent (dávky antidepresiv)

GABA – kyselina gama aminomáselná (gamma amino butyric acid)

GBD – studie Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factor

HCN – hyperpolarizací aktivované cyklické nukleotidové kanály

HNK – hydroxynorketamin

HR – srdeční frekvence (heart rate)

HRV – variabilita srdeční frekvence (heart rate variability)

LC-MS/MS – kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií (liquid chromatography tandem mass spectrometry)

LLE – extrakce kapalina-kapalina (liquid-liquid extraction)

LLOQ – spodní mez stanovitelnosti (lower limit of quantification)

LOD – mez detekce (limit of detection)

MADRS – škála Montgomeryho a Åsbergové pro hodnocení deprese (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)

MAPK – mitogenem aktivované proteinkinázy (mitogen-activated protein kinase)

M.I.N.I. – Mini-International Neuropsychiatric Interview

MKN – mezinárodní klasifikace nemocí

MTBE – metaltercbutyleter

mTOR – savčí kináza TOR (mammalian target of rapamycin)

NaSSA – noradrenergní a specificky serotonergní antidepresivum

NDRI – inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu

nLF – normalizované hodnoty nízkofrekvenčního spektra variability srdeční frekvence (normalized low frequency value)

NMDA – N-methyl-D-aspartát

NMDAR – N-methyl-D-aspartátový receptor

NUDZ – Národní ústav duševního zdraví

PCP – Psychiatrické centrum Praha

PET – pozitronová emisní tomografie

PSD95 – protein postsynaptické denzity (postsynaptic density protein 95)

RIMA – reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy

rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace

SARI – serotoninový antagonist a inhibitor zpětného vychytávání

SBD – systolický tlak (systolic blood pressure)

SNRI – inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor)

SSRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitor)

STAR*D – studie The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

SWA – pomalovlnná aktivita (slow wave activity)

TCA – tricyklické antidepresivum

tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (transcranial direct-current stimulation)

TrkB – kináza tropomyosinového receptoru (tropomyosin receptor kinase B)

VTA – ventrální tegmentální oblast (ventral tegmental area)

WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

Obsah

1. Úvod	13
1.1. Deprese	13
1.1.1. Deprese: vymezení pojmu a souhrn poznatků o etiologii a patogenezi	13
1.1.2. Deprese: dosavadní možnosti léčby a jejich nedostatky	16
1.2. Ketamin	18
1.2.1. Ketamin: obecná charakteristika	18
1.2.2. Ketamin: historie výzkumu	22
1.3. Antidepressivní efekt ketaminu	25
1.3.1. Antidepressivní efekt ketaminu: neurobiologie	25
1.3.2. Antidepressivní efekt ketaminu: evidence, limitace a otevřené otázky	29
1.4. Predikce antidepressivní odpovědi na ketamin	34
1.4.1. Predikce antidepressivní odpovědi na ketamin – kandidátní biomarkery	34
1.4.2. Predikce antidepressivní odpovědi na ketamin – klinické parametry	35
1.4.2.1. Význam fenotypu deprese	35
1.4.2.2. Význam souběžné medikace	36
1.4.3. Predikce antidepressivní odpovědi na ketamin – průběh intoxikace	37
1.4.3.1. Význam kardiovaskulárních parametrů	37
1.4.3.2. Význam fenomenologie změněného stavu vědomí	38
2. Hypotézy a cíle práce	41
3. Metodika	43
3.1. Vymezení studijního souboru	43
3.2. Aplikace ketaminu	45
3.3. Použité dotazníky a škály	45
3.4. Metodika hodnocení souběžné medikace	47

3.5. Metodika hodnocení hemodynamických parametrů	48
3.6. Metodika stanovení ketaminu a norketaminu	49
3.7. Použité statistické metody	49
4. Výsledky	52
4.1. Soubor A	52
4.1.1. Analýza vlivu benzodiazepinu	53
4.1.2. Analýza variability srdeční frekvence	55
4.2. Soubor B	59
4.2.1. Analýza vlivu demografických a klinických parametrů	59
4.2.2. Analýza průběhu intoxikace – hemodynamické parametry	62
4.2.3. Analýza průběhu intoxikace – změněný stav vědomí	65
4.2.4. Analýza vlivu antipsychotik	68
4.2.5. Analýza plasmatických hladin ketaminu a norketaminu	71
5. Diskuze	73
5.1. Význam fenotypu deprese	73
5.2. Význam souběžné medikace	74
5.3. Význam variability srdeční frekvence	78
5.4. Význam průběhu intoxikace – hemodynamické parametry a změněný stav vědomí	79
6. Závěr	84
Souhrn	85
Summary	86
Seznam literatury	87
Seznam publikací autorky	115
Seznam příloh	117

1. Úvod

1.1. Deprese

1.1.1. Deprese: vymezení pojmu a souhrn poznatků o etiologii a patogenezi

Depresivní porucha je závažným duševním onemocněním s vysokou celoživotní prevalencí (Kupfer et al., 2012), významným invalidizujícím potenciálem a nepříznivým celospolečenským ekonomickým dopadem (WHO, 2017). Výzkum Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factor Study již v roce 2019 umístil depresi mezi 25 nejčastějších příčin celosvětové zdravotní zátěže (GBD, 2019) a v následujících letech odhalil nárůst prevalence i zátěže v souvislosti s pandemií COVID-19 (GBD, 2021). Pozoruhodné však je, že přes nesporný pokrok ve vývoji terapeutických postupů, od roku 1990 dodnes nejsou žádné známky snížení globálního výskytu deprese ani zátěže s ní spojené (GBD, 2019).

Podle platné Mezinárodní klasifikace nemocí v 10. revizi (WHO, 1992) pro diagnózu depresivní epizody je nezbytná přítomnost alespoň dvou hlavních a dvou vedlejších příznaků po dobu minimálně dvou týdnů, po většinu dnů a většinu času během dne. Mezi hlavní diagnostické příznaky depresivní epizody patří: a) přetrvávající smutek nebo pokleslá nálada, b) zřetelné snížení zájmu či schopnosti prožívat potěšení v aktivitách, které dříve pacienta těšily a c) pokles energie, snížená aktivita, výrazná únavnost i po pouze malém úsilí. Mezi vedlejší příznaky patří: a) snížená schopnost soustředění a pozornosti, b) snížené sebehodnocení a sebedůvěra, c) pocity neopodstatněné viny a nehodnosti, d) smutné a pesimistické výhledy do budoucnosti, e) myšlenky nebo pokusy o sebepoškození nebo sebevraždu, f) porucha spánku (snížení nebo zvýšení v porovnání k předchozímu stavu či normě) a g) snížená chuť k jídlu.

Diagnóza je možná také při trvání symptomů po kratší dobu než 2 týdny, pokud jsou symptomy obzvláště výrazné. Jako rekurentní depresivní poruchu pak označujeme výskyt dvou a více depresivních epizod u jednoho pacienta. Rozlišení na depresi unipolární a bipolární (čili depresivní epizodu v rámci bipolární afektivní poruchy) má svá opodstatnění zejména z důvodu odlišných terapeutických strategií (Cuellar et al., 2005).

Etiologie deprese je multifaktoriální a zahrnuje, jako většina psychiatrických nosologických jednotek, kombinaci genetických a enviromentálních faktorů. Genetická dispozice ovlivňuje resilienci nebo vulnerabilitu pro rozvoj deprese, není však přímo asociována s depresivním onemocněním per se. Konkordance monozygotních dvojčat je zhruba

60% a diskutují se polymorfismy genů pro serotoninový transportér či neurotrofní faktory, zejména polymorfismus Val66Met faktoru BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor) (Youssef et al., 2018). Psychosociální faktory zahrnují stresové a traumatické události v dětství, ztrátu blízké osoby či narušenou ranou vazbu v anamnéze (LeMoult et al., 2020). Na hormonální úrovni u pacientů s depresí byla mnohokrát prokázána dysregulace hypotalamo-hypofyzo-adrenergní osy (Höschl et al., 1985; Zajkowska et al., 2022) s vlivem na metabolismus přední cingulární kůry (Bonnekoh et al., 2023) a limbických struktur včetně hipokampu (Murphy et al., 2022).

V posledních desetiletích se diskutuje také role chronobiologie (Sato a Sassone-Corsi, 2021) a imunopatologických mechanismů. Průřezové i longitudinální studie prokazují známky aktivace zánětlivé odpovědi v periferní krvi i v mozkové tkáni pacientů s depresí. Jako příklad lze uvést zjištěné vyšší hladiny TNF- α (Hestad et al., 2003), IL-6 a IL 1- β (Dahl et al., 2014) v periferní krvi depresivních pacientů a jejich redukci vlivem úspěšné terapie. V metaanalýze byla prokázána souvislost mezi zvýšenou hodnotou CRP a depresivní symptomatologií a byl potvrzen kauzální vliv výše zmíněného IL-6 (Valkanova et al., 2013). Při pětiletém longitudinálním sledování souboru 656 pacientů byl prokázán vliv elevace zánětlivých cytokinů na perzistenci depresivní symptomatologie (Zalli et al., 2016). U depresivních pacientů se suicidálními ideacemi byl zjištěn vyšší zánětlivý index (sumární skóre z parametrů jako jsou CRP, IL-6, IL-10 a TNF- α) ve srovnání s depresivními pacienty bez suicidálních myšlenek (O'Donovan et al., 2013). S těmito experimentálními výsledky koreluje vyzorována sekundární depresivní symptomatologie a suicidální ideace u pacientů léčených interferony (Dieperink et al., 2004; Wang et al., 2016).

Neurozobrazovací studie u depresivních pacientů poukazují na funkční a strukturální narušení konektivity v oblastech dorzální a subgenuální přední cingulární kůry (ACC), subkortikální amygdaly, hipokampu a ventrálního striata (Phillips et al., 2015) a zmenšení objemu hippocampu, prefrontálního kortexu (zejména v oblasti subgenuální a přední cingulární kůry) (MacQueen a Frodl, 2011; Savitz a Drevets, 2009). Za neurobiologický podklad těchto změn na buněčné úrovni je považována maladativní plasticita, tedy změna počtu, síly a hustoty synapsí v důsledku neuronální excitotoxicity – jako protipól adaptivní plasticity, uplatněné ve vývoji či při učení. V důsledku dlouhodobého stresu dochází v animálních modelech deprese k retrakci dendritických trnů a oslabení synaptických spojení spolu s atrofií neuronů v prefrontální kůře a v hipokampu (Holmes a Wellman, 2009), tedy ke změnám, totožným s nálezy u pacientů s depresí. Je prokázáno, že tuto maladativní neuroplasticitu lze alespoň

částečně ovlivnit léčbou (Horacek et al., 2010; Musazzi et al., 2010). To znamená, že změnu kvality a počtu synapsí lze označit za korelát antidepresivního efektu účinné terapie, ať už pomocí antidepresiv, jiných biologických metod, či psychoterapie (Bessa et al., 2009; Rogan a Wilkinson, 2023).

Od objevu prvních antidepresiv v 50. letech minulého století byl výzkum patogeneze deprese soustředěn na monoaminergní hypotézu, která předpokládala, že depresi způsobuje deplece monoaminů (zejména serotoninu a noradrenalinu), a že antidepresiva uplatňují svůj účinek zvýšením jejich extracelulární dostupnosti na synaptické štěrbině (Hillhouse a Porter, 2015; Schildkraut, 1965). Nyní však tento předpoklad lze považovat za překonaný z několika důvodů. Za prvé, popsáný monoaminergní mechanismus může vysvětlit pouze krátkodobé nežádoucí účinky antidepresiv, které se dostaví v řádu hodin až dní po jejich aplikaci a odpovídají zvýšené nabídce monoaminů na synaptické štěrbině (Heninger et al., 1996). Tato hypotéza však nestačí k objasnění samotného antidepresivního (dlouhodobého) efektu, který se dostaví až po týdnech nebo měsících užívání, jelikož jeho neurobiologickým podkladem jsou až navazující adaptivní neuroplastické změny (Musazzi et al., 2010; Sanacora et al., 2012). Za druhé, nejdůležitějším excitačním neurotransmiterem, značně převyšujícím modulační monoaminy co do zastoupení v neokortexu, je glutamát. Až 85% synapsí v mozku jsou totiž glutamatergní a většina výše zmíněných neuroplastických změn, které jsou substrátem terapeutické změny, probíhá právě v glutamatergních neuronálních okruzích (Douglas a Martin, 2007).

Klinická evidence glutamátové dysregulace jako patofyziologického mechanismu deprese v posledních desetiletích promptně narostla. Prokázala se zejména korelace mezi plasmatickou hladinou glutamátu a závažností depresivní symptomatologie (Mitani et al., 2006) nebo pokles sérové hladiny glutamátu po úspěšné terapii deprese pomocí běžných antidepresiv (Küçükbrahimoğlu et al., 2009). Některé post mortem studie u depresivních pacientů ukazují změny v zastoupení podtypů glutamátových receptorů (Akil et al., 2018; Gray et al., 2015) a spektroskopická data odhalují změny kumulace glutamátu v okcipitální, frontální a cingulární kůře depresivních pacientů (Grimm et al., 2012; Hasler et al., 2007; Sanacora et al., 2004).

Glutamatergní neurotransmise těsně souvisí s výše diskutovanými imunopatologickými mechanismy, protože prozánětlivé cytokiny interagují s glutamátem hned na několika úrovních: snížením exprese glutamátových transportérů, uvolněním glutamátu z astrocytů s jeho následným působením na extrasynaptické NMDA (N-metyl-D-aspartát) receptory, down-regulací BDNF a zvýšením excitotoxicity, nebo také inhibicí aktivity glutamin syntetázy s výsledným hromaděním koncentrace glutamátu (Miller et al., 2009). Kromě toho,

prozánětlivé cytokiny mohou zapojovat alternativní cestu degradace tryptofanu, kdy indukcí enzymu indolamin 2,3-dioxygenázy se místo produkce serotoninu spouští kynureninová kaskáda. Dvěma konečnými produkty této kaskády jsou chinolinová a kynureninová kyseliny, obě s početnými účinky na neurotransmisi (Dantzer et al., 2008; Schwarcz et al., 2012). Vlivem kynurenin 3-hydroxylázy vzniká kyselina chinolinová, která je významným excitotoxinem CNS, selektivně agonizujícím NMDA receptory v hipokampu, striatu a neokortexu, kde vede k alteraci neuronálních funkcí a jejich zániku (Hestad et al., 2022, Vonka a Horáček, 2015). V mozkomíšním moku pacientů s anamnézou TS pokusu byla nalezena signifikantně vyšší hladina chinolinátu ve srovnání se zdravými kontrolami, která nejenže korelovala s hladinou IL-6 a depresivní symptomatikou, ale klesala s časovým odstupem 6 měsíců po sebevražedném pokusu, taktéž úměrně redukcí depresivity (Bay-Richter et al., 2015; Erhardt et al., 2013).

Glutamátem zprostředkované neurobiologické změny jsou klíčové při působení stresu na mozek, a proto dle současných poznatků hrají zásadní roli v patogenezi deprese. Morfologické studie glutamatergních neuronů ukazují, že v důsledku chronického stresu se zkracuje délka dendritů a oslabuje větvení neuronů hipokampu a mediálního prefrontálního kortexu (Duman et al., 2016; McEwen et al., 2015). Chronický stres také snižuje kortikální hladiny synaptických markerů, včetně GluA1, PSD95 a synapsinu-1 v prefrontální kůře (Li et al., 2011).

Daná zjištění přispívají k porozumění vztahu mezi stresem, atrofií glutamátových neuronů a výše popsaným výsledným snížením objemu kortikálních a limbických struktur u pacientů s depresí více než dosavadní monoaminergní vysvětlení. Z toho důvodu se látky ovlivňující glutamatergní transmissi dostávají do centra neuropsychiatrického zájmu jako potenciální antidepresiva.

1.1.2. Deprese: dosavadní možnosti léčby a jejich nedostatky

Mezi současně nejčastěji používaná antidepresiva patří: selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) jako jsou escitalopram, sertralin, fluoxetin a další; inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) venlafaxin a duloxetin; duální noradrenergní a specificky serotonergní antidepresiva (NaSSA) mirtazapin a mianserin; inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu (NDRI) bupropion a serotoninový antagonist a inhibitor zpětného vychytávání (SARI) trazodon. Od roku 2013 je schváleno nejnovější tzv. multimodální antidepresivum vortioxetin, které působí na více receptorových systémů: antagonizuje serotoninové 5-HT_{3A}, 5-HT₇ a 5-HT_{1D} receptory, agonizuje 5-HT_{1A}

receptory, parciálně agonizuje 5-HT_{1B} receptory a inhibuje serotoninový transportér (Sanchez et al., 2015) a má nepřímý vliv na glutamatergní neurotransmisi (Hlavacova et al., 2018). V záloze nadále zůstávají starší, přesto efektivní tricyklická antidepresiva (TCA) jako nortriptylin, amitriptylin, dosulepin a klomipramin, nebo inhibitory monoaminoxidázy, ze kterých je však v ČR dostupný pouze reverzibilní inhibitor monoaminoxidázy (RIMA) moklobemid. S výjimkou melatonergního agonisty agomelatinu či tianeptinu s opačným mechanismem facilitace zpětného vychytávání serotoninu, většina současných farmak vychází z výše zmíněného mechanismu založeného na zvýšení extracelulární dostupnosti monoaminů.

Při nedostatečné odpovědi či rezistenci na antidepresivní léčbu je doporučována její optimalizace: zvýšení dávky či změna léku za antidepresivum s jiným mechanismem, kombinace antidepresiv různých skupin nebo různé způsoby augmentace antidepresivní medikace jiným preparátem. Doporučené augmentační postupy zahrnují kombinaci s antiepileptiky, s malými dávkami atypických antipsychotik nebo lithiem či hormony štítné žlázy (Novák, 2017; Zhou et al., 2015). Nefarmakologické metody zahrnují psychoterapii – ať už kognitivně-behaviorální, dynamicky či humanisticky zaměřenou (Cuijpers et al., 2020; Lilliengren et al., 2016; Rogan a Wilkinson, 2023), nebo neurostimulační metody – kromě elektrokonvulzivní terapie (ECT) také repetitivní transkraniální magnetickou stimulaci (rTMS) a nově zkoumanou transkraniální stimulaci stejnosměrným proudem (tDCS) (Hejzlar et al., 2021).

Přes prudký psychofarmakologický vývoj a všechny aktuálně dostupné terapeutické možnosti, léčba deprese zůstává zatím nezdolanou výzvou. Podle výsledků rozsáhlé multicentrické randomizované studie STAR*D (The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) po dvou léčebných pokusech s antidepresivou nedosahuje remise až 44 % pacientů a 33 % pacientů zůstává rezistentních dokonce po 4 léčebných pokusech (Rush et al., 2006). Ani uspokojivá odpověď na antidepresivní léčbu však nezaručí celoživotní remisi. Studie odhalují až 30% riziko časné rekurence depresivních obtíží do 3 měsíců a 90% riziko rekurence deprese po třech předchozích prodělaných epizodách (Hardeveld et al., 2013).

Navzdory široké paletě výše zmíněných dostupných antidepresiv a vývoji nových léčebných modalit, celkově lze tedy vymezit následující hlavní nevyřešené problémy:

a) časová prodleva před nástupem účinku konvenčních léků, spojená s délkou pracovní neschopnosti a vysokým rizikem sebevraždy (Harmer et al., 2017; Zisook et al., 2009)

b) rezistence na léčbu, kdy polovina pacientů nereaguje na první zvolené antidepresivum a 20% nemocných nedosáhne remise ani po dvou letech léčby (Rush et al., 2006; Trivedi et al., 2006)

c) chybění personalizovaných léčebných postupů, které by umožnily aplikaci terapie „na míru“ a zkrátily by rizika současné časově náročné léčby metodou "pokusů a omylů".

V klinické praxi to pak znamená, že měsíce, strávené očekáváním terapeutického efektu převážně monoaminergních antidepresiv, nemusí vést ke zlepšení klinického stavu pacienta. V posledních desetiletích proto sledujeme posun v paradigmatu výzkumu deprese směrem k alternativním patofyziologickým mechanismům neuroplasticity. Centrem zájmu se tak stává výše zmíněný glutamát, nyní považovaný za ústřední mediátor afektivních poruch a látka ketamin s její glutamatergním působením a prokázaným rychlým antidepresivním účinkem. Jedním z již existujících příkladů implementace ketaminu do běžné praxe je nově schválena možnost augmentace SSRI či SNRI u pacientů s rezistentní depresí přidáním esketaminu ve formě nosního spreje, který je v ČR dostupný od roku 2019 (Kopeček a Andrashko, 2022). Tato možnost však ke dni odevzdání dané práce stále zůstává mimořádně nákladnou a bez adekvátně vyřešené úhrady v systému pojišťoven.

1.2. Ketamin

1.2.1 Ketamin: obecná charakteristika

Ketamin je syntetický arylcykloalkylamin, který existuje ve formě S(+) a R(-) izomerů a je běžně používán jako jejich racemická směs (v ČR aktuálně dostupný injekční roztok Calypsol). V antidepresivní indikaci je zkoumán a nyní již registrován také izolovaný S(+) ketamin (v ČR dostupný jako nosní sprej Spravato).

Jedná se o látku rozpustnou ve vodě i v tucích, s relativně nízkou vazbou na plasmatické bílkoviny, která rychle proniká přes hematoencefalickou bariéru do mozkové tkáně (Domino et al., 1984). Ketamin má krátký distribuční poločas kolem 10-15 minut, velký distribuční objem kolem 3 l/kg a relativně krátký eliminační poločas kolem 2-3 hodin (Clements a Nimmo, 1981). Jeho metabolizací v játrech prostřednictvím systému cytochromů P450 CYP3A4 a CYP2B6 vzniká aktivní metabolit norketamin, který si zachovává třetinovou anestetickou aktivitu (Domino et al., 1984; Zanos et al., 2018a). Neaktivní metabolity ketaminu se vylučují ledvinami (Wieber et al., 1975). Odbourávání ketaminu probíhá stereoselektivně s pomalejší metabolizací

izomerů ketaminu ve srovnání s jeho racemátem (Zhao et al., 2012). Biologická dostupnost ketaminu se liší podle cesty aplikace z důvodu first-pass efektu při průchodu játry. Při intravenózní aplikaci jeho biologická dostupnost dosahuje 100% (Weber et al., 2004), při intramuskulární a subkutánní 93% (Clements et al., 1982), při intranazální aplikaci se pohybuje v rozmezí 8 až 45% (Yanagihara et al., 2003), při perorálním podání 17-29% a při rektální aplikaci podle různých studií 11-25% (Li and Vlisides, 2016).

Dominantním farmakodynamickým účinkem ketaminu je nekompetitivní blokáda postsynaptických ionotropních glutamátergních NMDA receptorů jak pomocí okluze iontového kanálu se snížením délky jeho otevření, tak i alosterickým snížením frekvence otvírání (Orser et al., 1997). Současně ketamin zvyšuje presynaptickou syntézu a uvolňování glutamátu (Sanacora et al., 2012) a má několik dalších cílů. Například, byla prokázána jeho slabá afinita k σ , μ a κ opioidním receptorům *in vitro* a *in vivo*, čemuž je přisuzován potenciální podíl na riziku rozvoje závislosti, ale také na antidepresivním efektu vlivem synaptické remodelace (Klein et al., 2020; Pacheco et al., 2014; Robson et al., 2012). Ketamin dále antagonizuje muskarinové acetylcholinové receptory, zvyšuje hladiny acetylcholinu inhibicí acetylcholinesterázy (Cohen et al., 1974) a s nízkou valencí agonizuje dopaminové D₂ a serotoninové 5-HT_{2A} receptory (Kapur a Seeman, 2002), což přispívá k jeho antidepresivním, psychotomimetickým, sympatomimetickým účinkům (Nishimura et al., 1998). Kromě toho, diskutuje se působení ketaminu na transportéry zpětného vychytávání serotoninu, noradrenalinu a dopaminu, které bylo pozorováno v animálních studiích (Martin et al., 1982; Yamamoto et al., 2013), přičemž inhibici zpětného vychytávání serotoninu se připisuje jeho analgetická role (Martin et al., 1982). Nicméně, u subanestetických dávek se pravděpodobně jedná o nepřímý efekt, jelikož *in vitro* studie prokázaly vliv na transportéry pouze u velmi vysokých dávek ketaminu (Can et al., 2016; Nishimura et al., 1998). Ketamin také ovlivňuje některé další iontové kanály – například, napětově řízené sodíkové (Haeseler et al., 2003) a vápníkové (Yamakage et al., 1995) kanály, což přispívá k relaxaci svaloviny dýchacích cest, nebo cyklickými nukleotidy aktivované kanály HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels), což je částečně zodpovědné za jeho hypnotický účinek (Zhou et al., 2013). Relativně nedávno byly objeveny další zásadní mechanismy, které vysvětlují antidepresivní efektu ketaminu, zejména glutamátem zprostředkována nepřímá aktivace ionotropních glutamátergních receptorů α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionové kyseliny (AMPA) a následná aktivace proteinkináz včetně mTOR (mammalian

target of rapamycin). Tyto mechanismy budou podrobně popsány v samostatné kapitole 1.3.1. níže.

Ketamin je považován za výhodné přednemocniční anestetikum zejména v traumatologii a v medicíně katastrof, protože navozuje rychlou, řízenou a předvídatelnou anestezii při současném dobrém bezpečnostním profilu. Jeho výhodou oproti jiným anestetikům je zachování hemodynamické stability díky sympatomimetickému efektu, který kompenzuje jeho přímý negativně inotropní efekt na srdce, zprostředkovaný antagonismem napětově řízených vápníkových kanálů (Yamakage et al., 1995), a také zachování reflexů dýchacích cest. Toto umožňuje jeho použití u hemodynamicky kompromitovaných pacientů se šokem, kardiálním či respiračním selháním (Morris et al., 2009). S výhodou se ketamin používá u dětí, zejména při operacích pro hemodynamicky problematické vrozené srdeční vady s pravolevým zkratem nebo při operacích hlavy a krku, včetně stomatologických zákroků (Horacek et al., 2012; Kurdi et al., 2014). Existuje také evidence efektivity ketaminu v pediatrii k ukončení refrakterního status epilepticus (Rosati et al., 2012). Je také účinným analgetikem k managementu chronické bolesti (Niesters et al., 2014), fantomové bolesti (Mitra a Kazal, 2015), při krátkých bolestivých zákrocích na pohotovosti a ošetření popálenin (Griggs et al., 2017). V literatuře existuje evidence o efektivitě ketaminu k prevenci postoperačního deliria (Horacek et al., 2023; Hovaguimian et al., 2018) nebo dokonce k managementu migrény s prolongovanou aurou (Afridi et al., 2013).

Přes jeho příznivý bezpečnostní profil, má ketamin několik nežádoucích účinků, závislých na dávce a způsobu aplikace, a tudíž odlišných pro anestetické a psychiatrické (využívající subanestetické dávky) studie. Zkušenosti se subanestetickou dávkou ketaminu v neuropsychiatrickém výzkumu byly shrnuty na relativně velkém vzorku zdravých dobrovolníků již v roce 2007 (Perry et al., 2007). Jednalo se o vzorek 450 subjektů, u kterých bylo po aplikaci celkem 833 infuzí ketaminu hlášeno pouze 10 případů sedace či dysforie v průběhu infuze. Všechny nežádoucí účinky vyjma jednoho případu zcela odezněly do konce dne aplikace. V podskupině subjektů, která souhlasila s longitudinálním sledováním, se v týdnu po infuzi vyskytly nežádoucí účinky pouze u tří pacientů. Jednalo se o hlášenou únavu, nevolnost, bolest hlavy, závratě a živé sny. V tomto longitudinálním sledování nebyly pozorovány žádné prolongované neuropsychiatrické následky po infuzi, jako například zvýšená úzkost nebo bažení po látce (Perry et al., 2007).

Po somatické stránce dochází u většiny pacientů po aplikaci ketaminu ke zvýšení krevního tlaku a zrychlení srdeční frekvence o 10 až 50% (Szarmach et al., 2019). Tyto účinky jsou zprostředkovány jeho sympatomimetickým efektem a blokádu muskarinových M₂

receptorů. Většinou jsou tyto změny asymptomatické, přechodné a odeznívají v průběhu 2 hodin po přerušení aplikace (McIntyre et al., 2021; Stukus et al., 2014; Szarmach et al., 2019). Často se vyskytuje také nauzea nebo vertigo, méně často zvracení a tyto nežádoucí účinky taktéž zpravidla odeznívají do hodiny po aplikaci (Acevedo-Diaz et al., 2020). V anesteziologických kazuistikách se objevují protichůdné informace ohledně možného zvýšení intrakraniálního tlaku po aplikaci ketaminu v anestetických dávkách u pediatrické populace, avšak systematický přehled studií nepotvrzuje toto riziko (Zeiler et al., 2014).

Jak vyplývá z výše popsané neurobiologie účinku ketaminu, jeho aplikaci pravidelně doprovází tranzitorní psychotropní (disociativní či psychotomimetické) účinky. Zatímco vyšší dávky navozují anestetický spánek – tedy hlubokou disociaci s tranzitorní kvantitativní poruchou vědomí a amnézií, v případě subanestetické dávky se nejedná o ztrátu vědomí, ale o jeho kvalitativní změnu. Takový stav disociace zahrnuje například změny vnímání času, prostoru, barev či zvuků, nebo prožitky odpojení od okolí či od vlastního těla. Objevuje se v 72% studií se subanestetickou dávkou ketaminu u pacientů s rezistentní depresí a odeznívá do 1-2 hodin po ukončení aplikace (Short et al., 2018). Jako psychotomimetický efekt byl historicky označován ketaminem navozovaný psychóze fenomenologicky podobný stav, pozorovaný v animálních i humánních studiích (Fujáková et al., 2014; Horacek et al., 2010; Krystal et al., 1994; Luby et al., 1959; Vollenweider et al., 1997). Kvůli neurobiologicky opodstatněným obavám z exacerbace psychotické symptomatiky (Malhotra et al., 1997b), schizofrenní psychóza v anamnéze je vylučujícím kritériem pro většinu studií s ketaminem. Nicméně, podle recentní studie ketamin nezhoršoval psychotické příznaky u pacientů s psychotickou depresí (Gałuszko-Węgielnik et al., 2023) a dokonce několik studií poukázalo na bezpečné podání ketaminu v antidepresivní indikaci u pacientů s osobní anamnézou schizofrenie (Bartova et al., 2018; Pennybaker et al., 2017a; Jolien K. E. Veraart et al., 2021). O hemodynamických parametrech a doprovodných fenomenologických charakteristikách intoxikace ketaminem bude podrobně pojednáno v dalších částech této práce.

Opakované a časté aplikace ketaminu mohou být spojeny s potenciálním rizikem závislosti a vzhledem k jeho disociativním účinkům také může být zneužíván rekreačně (Le et al., 2022). Neurobiologickým podkladem pro potenciální rozvoj závislosti může být vazba ketaminu na opiátové receptory nebo uvolňování dopaminu ve ventrální tegmentální oblasti (VTA) (Kokkinou et al., 2018). Nicméně, v nedávných animálních experimentech bylo ketaminem navozené uvolnění dopaminu ve VTA rychle ukončeno a nevedlo k lokomoční sensitizaci či nekontrolovanému sebedávkování (Simmler et al., 2022). Neurodegenerativní změny, pozorované při prolongované postnatální expozici ketaminu u laboratorních zvířat (Zou

et al., 2009) nebyly v humánních studiích potvrzeny (Acevedo-Diaz et al., 2020; Short et al., 2018). U chronických rekreačních abuserů ketaminu byly dokumentovány případy ketaminem navozené cystitidy s nadměrnou aktivitou detrusoru močového měchýře (Tsai et al., 2009), biliární dysfunkce (Lo et al., 2011), neurokognitivního deficitu ve verbální paměti a exekutivních funkcích (Zhang et al., 2020) nebo perzistujících disociativních příznaků při každodenním abusu velkých dávek (Sassano-Higgins et al., 2016). V humánních studiích s ketaminem v klinických podmínkách však ke dni odevzdání této práce nebyl jednoznačně prokázán vyšší výskyt těchto nežádoucích účinků (Morrison et al., 2018) ani rozvoje bažení, tolerance nebo závislosti (Acevedo-Diaz et al., 2020; Perry et al., 2007). Jedná se tedy o rizika, které lze eliminovat při řízené aplikaci ketaminu zdravotnickým personálem (McIntyre et al., 2021).

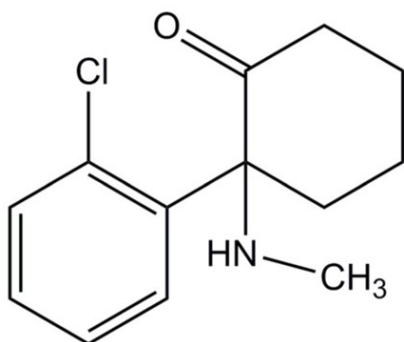
V České republice je ketamin registrován jako Calypsol (injekční roztok racemického ketaminu hydrochloridu 50 mg/ml) pro účely anestezie, analgezie, bronchospasmu rezistentního na běžnou terapii, adjuvantní léčbu u astmatického stavu, úpornou škytavku a priapismus. Je indikován pro dospělé, dospívající a děti. Podle SPC je povolena jeho intravenózní, intramuskulární, intranazální a bukovální aplikace (SÚKL, dostupné na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0087814). U psychiatrických pacientů v České republice je roztok racemického ketaminu používán výzkumně v rámci klinických hodnocení a klinicky jako off-label terapeutický postup, což předpokládá použití registrovaného léčivého přípravku při indikaci, jež není v SPC uvedena, má však své klinické opodstatnění. Aplikace off-label léčby je legislativně upravena ustanovením § 8 odst. 3 a 4 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech (Kopeček a Andrashko, 2022).

1.2.2. Ketamin: historie výzkumu

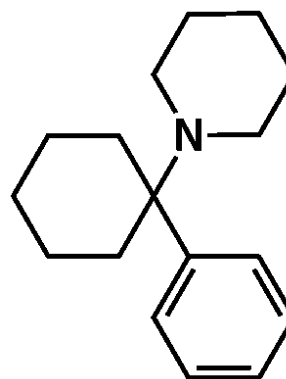
Ketamin (obr. 1) byl syntetizován jako bezpečnější strukturální analog anestetika fencyklidinu (obr. 2). Fencyklidin, objevený v roce 1956 jako potenciální anestetikum, totiž zároveň způsoboval poměrně intenzivní a dlouhé pooperační delirantní stavy (Domino a Luby, 2012). O fenomenologii intoxikace fencyklidinem se proto od začátku zajímali psychiatři v čele s Elliotem Lubym z Lafayette clinic a jeho schopnost navozovat u zdravých dobrovolníků chování podobné tomu u pacientů se schizofrenií byla označena za „psychotomimetický účinek“ (Luby et al., 1959).

V roce 1962, ve snaze o vývoj látky s kratším poločasem a mírnějším delirogenním potenciálem, chemik Calvin L. Stevens syntetizoval ketamin, tehdy označený jako CI-581,

který měl ve srovnání s fencyklidinem zhruba desetinásobně slabší účinnost (Domino, 2010). V roce 1964 byl ketamin jako potenciální anestetikum poprvé aplikován skupině 20 vězňů farmakologem Edwardem Dominem a anesteziologem Guenterem Corssenem z Michiganské univerzity. V následujících letech byla potvrzena a publikována jak jeho účinnost a bezpečnost u dospělých i dětských pacientů, tak minimální vedlejší účinky ve srovnání s fencyklidinem (Domino et al., 1965). Přestože ketamin také způsoboval změněný stav vědomí, nevedl k rozvoji závažného či protrahovaného deliria (Corssen a Domino, 1966).



Obr. 1: Ketamin – strukturní vzorec



Obr. 2: Fencyklidin – strukturní vzorec

Termín „disociativní anestetikum“ navrhla Dominova manželka při diskuzi o „odpojení“ pacientů od vnějšího světa při intoxikaci ketaminem (Domino, 2010). Tento pojem se používá dodnes a jeví se jako výstižný zejména v kontextu pozdějších neurofyziologických nálezů disociace mezi thalamo-neokortikálními a limbickými systémy, které molekula navozuje. Již na konci 60. let byl popsáno, že na EEG záznamu laboratorních zvířat při intoxikaci ketaminem hipokampus vykazuje „bdělou“ théta aktivitu, zatímco v thalamu a neokortexu se objevuje vysokovoltážní hypersynchronní delta aktivita (Miyasaka a Domino, 1968). Výsledky pozdějších humánních výzkumů odhalily, že ketamin, na rozdíl od běžných anestetik, zvyšuje elektroencefalografickou aktivitu v pásmu 40 Hz a zároveň, podobně jako propofol a jiná anestetika, zvyšuje vysokovoltážní aktivitu delta (Lee et al., 2013). V subanestetických dávkách ketamin zesiluje aktivitu v pásmu gama (Shaw et al., 2015) a zvyšuje výkon i koherenci EEG (Páleníček et al., 2011). Nálezy z funkční magnetické rezonance po aplikaci ketaminu svědčí o narušené konektivě mezi frontálním a posteriorním kortexem, avšak zároveň s intaktní integritou sluchové a zrakové sítě (Bonhomme et al., 2016).

V roce 1970 byl racemický ketamin pod názvem Ketalar schválen americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration - FDA) pro použití u lidí a je již přes 50 let efektivním celosvětově používaným anestetikem u dospělých a děti.

První sporadické zprávy o potenciálu ketaminu pro psychiatrii lze vystopovat ještě v 70. letech, kdy byl hlášen jeho antidepresivní efekt v animálních modelech deprese: inhibice tetrabenazinem indukované ptózy, reserpinové hypotermie nebo oxotremorinem indukovaného tremoru u hlodavců, i když v těchto modelech byla jeho antidepresivní aktivita nižší ve srovnání s imipraminem (Sofia a Harakal, 1975). Spolu s antidepresivním potenciálem však v těchto animálních modelech byl pozorován i nežádoucí, přesto zajímavý psychotomimetický účinek. Ten se projevoval jako hyperlokomoce, deficit propulzní inhibice či podmíněná preference místa (Becker a Grecksch, 2004; Fujáková et al., 2014; Imre et al., 2006). Posléze byl tento psychotomimetický účinek používán jako jedna z cest modelování schizofrenie u laboratorních zvířat (Bubeníková-Valesová et al., 2008; Langova et al., 2020), zároveň však do jisté míry limitoval humánní experimenty s ketaminem v následujících letech pro logickou obavu z navození psychózy u lidí.

V roce 1983 bylo prokázáno, že ketamin je blokátorem ionotropních glutamátových NMDA receptorů (Anis et al., 1983). Pozdější výzkum odhalil, že úspěšná dlouhodobá léčba konvenčními antidepresivy mění vazbu radioligandů na NMDA receptorech v mozkové kůře (Skolnick et al., 1996). Právě odhalený molekulární mechanismus účinku ketaminu se stal podnětem pro výzkum glutamátergní neurotransmise u deprese (Abdallah et al., 2018b).

Humánní psychiatrický výzkum, který se zprvu omezoval na kazuistická hlášení o fenomenologii intoxikace vlivem různých dávek ketaminu (Khorramzadeh and Lotfy, 1973; Kohtala, 2021), po odhalení jeho glutamátergního účinku gradoval (Abdallah et al., 2018b; Anis et al., 1983). Na počátku 90. let bylo prokázáno, že čtyřicetiminutová infuze subanestetické dávky ketaminu (jednalo se o dávku 0,5 mg/kg, která ještě nevyvolává anestezii) způsobuje přechodné psychotomimetické příznaky u jinak zdravých dospělých (Krystal et al., 1994). Infuze ketaminu způsobovala poruchy vnímání (iluze a pseudohalucinace), poruchy myšlení (formální i obsahové, například persekční bludy), a změny poznávacích funkcí (například přechodně zhoršenou pozornost a všítivost). Tyto příznaky byly u zdravých jedinců pozorovány během samotné infuze, ale odezněly záhy po jejím ukončení. Objevovaly se zároveň zprávy, že u schizofrenních pacientů může ketamin potencovat psychotické příznaky nejen v průběhu intoxikace, ale i hodiny po ní (Lahti et al., 1995). Tento nový, ketaminem indukovaný, farmakologický model psychózy podnítil také posun v paradigmatu porozumění patogenezi schizofrenie od dopaminergní ke glutamátergní hypotéze, která nabízela vysvětlení

nejen pozitivních, ale také negativních a kognitivních příznaků onemocnění ve světle NMDAR-podmíněné desynchronizace kortikálních neuronálních sítí (Frohlich a Van Horn, 2014).

Průkaz antidepresivního efektu ketaminu v roce 2000 se stal revolucí ve výzkumu a léčbě deprese. Ve studii na malém vzorku pacientů (Berman et al., 2000) byla použita totožná subanestetická dávka a efekt na ústup depresivních symptomů se projevil již během několika hodin po infuzi ketaminu, což bylo (a nadále zůstává) neslýchané v kontextu jiných dostupných antidepresivních možností. V následujících letech byl tento efekt mnohokrát replikován na velkých souborech, včetně pacientů s depresí rezistentní na předchozí terapii (Murrough et al., 2013; Phillips et al., 2019; Zarate et al., 2006). V posledních letech byl také dokumentován jeho terapeutický efekt u pacientů s posttraumatickou stresovou poruchou (PTSD) (Albott et al., 2018; Feder et al., 2021, 2020), s úzkostí, nereagující na standardní léčbu (Tully et al., 2022), nebo u pacientů s problematikou závislosti (Azhari et al., 2021; Jones et al., 2018; Rothberg et al., 2021). Tato práce bude dále podrobně věnována specificky antidepresivnímu efektu racemického ketaminu.

1.3. Antidepresivní efekt ketaminu

1.3.1. Antidepresivní efekt ketaminu: neurobiologie

Ústředním a nejčastěji studovaným mechanismem antidepresivního efektu ketaminu je dezinhibiční kaskáda, zahrnující: 1) blokádu influxu vápníku na N-methyl-D-aspartátových receptorech (NMDAR), exprimovaných na inhibičních GABA interneuronech (Homayoun a Moghaddam, 2007), z toho vyplývající 2) dezinhibici pyramidových neuronů s následujícím efluxem glutamátu v prefrontálním kortexu (Miller et al., 2016; Moghaddam et al., 1997), který dále vede k 3) aktivaci postsynaptických ionotropních excitačních receptorů AMPA se zásadní roli v depolarizaci buněčné membrány, v synaptické potenciaci a plasticitě (Maeng et al., 2008). Následuje 4) blokáda excitotoxických extrasynaptických NMDA receptorů, které jsou jinak tonicky aktivovány glutamátem (Autry et al., 2011), což spolu s aktivovanými AMPAR vede k 5) zapojení synaptoplastických intracelulárních pochodů počínaje translací BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) a fosforylací jeho receptoru TrkB (tropomyosin receptor kinase) (Liu et al., 2012), s navazující aktivací několika signálních dráh včetně MAPK (mitogen-activated protein kinase) (Réus et al., 2014) a mTOR (mammalian target of rapamycin) (Li et al., 2010), tedy serin/treoninové kinázy, zodpovědné za buněčný růst a proliferaci. Konečným důsledkem této kaskády je tedy transkripce a syntéza signálních proteinů, které se již přímo

podílí na synaptickém růstu a potažmo na konektivitě v kůře mozkové (Barco et al., 2002; Li et al., 2010).

Výše popsaný eflux glutamátu trvá 1-2 hodiny, a tedy má časově omezený potenciál pro excitotoxické působení. K indukci mTOR dochází 30 minut po aplikaci ketaminu a do 2 hodin po aplikaci se hladiny fosforylovaných proteinů této signální dráhy normalizují (Deyama a Duman, 2020; Duman a Li, 2012). Naopak 2 hodiny po aplikaci začínají stoupat koncentrace synaptických proteinů jako Arc, Synapsin, PSD95 (postsynaptic density protein 95) a GluR1 (Duman a Voleti, 2012; Li et al., 2010). Roli zmíněných signálních molekul dokládají studie in vivo, ve kterých při zablokování signální dráhy mTOR nevedla aplikace ketaminu k synaptoplastickým změnám ani k antidepressivnímu účinku (Li et al., 2010). Stejně tak neměl ketamin antidepressivní ani synaptoplastický efekt u hlodavců s narušenou BDNF transmisí (Lepack et al., 2014; Liu et al., 2012). Role Val66Met polymorfismu, spojeného s narušeným intracelulárním transportem a sekrecí BDNF, byla potvrzena i u lidských subjektů s depresí a u nositelů Met alely byl dokumentován horší antidepressivní efekt ketaminu (Laje et al., 2012).

Některé studie přisuzují významnou roli přímé inhibici ketaminem extrasynaptických NMDAR obsahujících podjednotku GluN2B (Miller et al., 2014) na pyramidových neuronech, což následně narušuje tonickou aktivaci NMDAR okolním glutamátem a vede tak k homeostatické synaptoplasticitě a kompenzačnímu zesílení excitace v prefrontální kůře (Autry et al., 2011; Miller et al., 2016). Jiné práce se zaměřují na separátní účinek ketaminového metabolitu hydroxynorketaminu (HNK) přes aktivaci AMPAR nezávisle na blokádě NMDAR (Zanos et al., 2016). Mezi další diskutované cíle působení ketaminu patří například dopaminové receptory D1 a D2 na pyramidových neuronech infralimbického prefrontálního kortexu laboratorních zvířat (Hare et al., 2019). Ketamin také prokazatelně snižuje NMDAR-dependentní aktivaci (tzv. burst firing) neuronů laterální habenuly (LHb) v depresivním modelu laboratorních zvířat, což dezinhibuje navazující mechanismy odměny (Yang et al., 2018). Dalším potenciálním terčem účinku ketaminu je mozková kináza GSK-3 (glycogen synthase kinase-3). Ketamin pomocí fosforylace GSK-3 inhibuje její účinek (podobné jako lithium) a u laboratorních zvířat s knockoutovanou funkcí fosforylace GSK-3 nedocházelo k antidepressivnímu efektu po aplikaci ketaminu (Beurel et al., 2011). Recentně zkoumanou byla také role aktivace opiátového systému, zejména s ohledem na to, že opioidní antagonist naltrexon blokuje jak antidepressivní, tak antisuicidální efekt ketaminu (Klein et al., 2020; Williams et al., 2018). Nicméně, ketamin nenapodobuje hedonické účinky opiátů a z dosavadních studií vyplývá, že samotná aktivace opiátových receptorů nestačí k antidepressivnímu efektu, z čehož vyplývá, že opioidní systém je doprovodným, nikoliv

kauzálním aktérem v antidepresivním působení ketaminu, na rozdíl od NMDAR (Malinow a Klein, 2020; Sanacora, 2019).

Důležitým je propojení neurobiologie ketaminu s imunopatologickou hypotézou deprese. Například, v animálních studiích byl antidepresivní efekt ketaminu spojen s inhibicí mikroglie a s down-regulací prozánětlivých cytokinů v hipokampu (Chen et al., 2017; Horacek et al., 2011) a pokles sérové hladiny IL-6 koreloval s antidepresivním efektem ketaminu u pacientů s rezistentní depresí (Yang et al., 2015). Protože ketamin blokuje NMDAR, zapadá jeho antidepresivní efekt také do kontextu kynureninové hypotézy, popsané v kapitole 1.1.1., jelikož konkuruje s potenciálně depresogenním chinolinátem, jež NMDAR právě naopak agonizuje. Existuje evidence ketaminem navozeného zpomalení konverze kynureninu na chinolinovou kyselinu (Steiner et al., 2011) ale také nezávislé kompetice ketaminu s chinolinátem na NMDAR bez ovlivnění kynureninové kaskády – takové výsledky vychází z animální studie, která mapovala mechanismus účinku ketaminu v lipopolysacharidem navozeném modelu deprese, doprovázeném zánětem indukovanou aktivací kynureninové kaskády právě s tvorbou NMDA agonisty chinolinátu (Walker et al., 2013). Při aplikaci nízké dávky ketaminu však u těchto zvířat nedošlo k rozvoji depresivního chování, přestože v mozkové tkáni byla patrná aktivace cytokinů a klinicky byly patrné somatické, nikoliv však behaviorální, známky indukovaného zánětu. Navíc, při podání AMPAR antagonisty NBQX se efekt lipopolysacharidu na depresivní chování opět obnovil i přes podaný ketamin (Walker et al., 2013).

Přes různorodost výše popsaných potenciálních receptorových cílů a diskutovaných signálních mechanismů, všechny studované cesty vedou v konečném důsledku k indukci synaptických proteinů, nárůstu počtu a zapojení nových synaptických trnů a k výslednému zvýšení aktivity konkrétních neuronálních okruhu (Zanos et al., 2018b). Tento mechanismus nejenže vysvětluje efekt ketaminu, který přetrvává po odeznění samotné intoxikace a odbourání látky z organismu, ale také přináší vysvětlení jeho robustního efektu na terénu stresem navozených defektů synaptoplasticity, popsaných v kapitole 1.1.1 této práce. Tyto mechanismy zároveň propojují ketamin se širší skupinou psychedelických látek, které, přestože jsou primárně serotoninergní (5HT_{2A} agonisté), při antidepresivním působení navozují totožné neurofyziologické a molekulárně biologické mechanismy (Kadriu et al., 2021; Muthukumaraswamy et al., 2015; Schartner et al., 2017). Korelátém popsaných synaptoplastických změn jsou nálezy z elektrofyziologických a zobrazovacích studií. Již před průkazem antidepresivního efektu ketaminu bylo odhaleno, že jeho subanestetické dávky zvyšují metabolickou aktivitu v prefrontální kůře u zdravých dobrovolníků, měřenou pomocí

pozitronové emisní tomografie (PET) (Breier et al., 1997). Toto zjištění koresponduje s pozdějším průkazem snížené prefrontální theta kordance (změny, která jinak bývá patrná nejdříve po týdnu užívání standardních antidepresiv) již 10 minut po aplikaci ketaminu u zdravých dobrovolníků (Horacek et al., 2010) a následně s nálezem zvýšené glutamátové neurotransmise v prefrontální kůře po aplikaci ketaminu depresivním pacientům (Abdallah et al., 2018a). Neurovizuální studie taktéž dominantně odhalují změny metabolismu v prefrontálním kortexu, zejména v oblasti subgenuálního cingula, zadní cingulární kůry a hipokampu (Ionescu et al., 2018). Důležitými objevy jsou ketaminem navozená normalizace metabolismu v oblasti subgenuálního cingula, jehož hyperaktivita je konstantním nálezem u depresivních pacientů (Alexander et al., 2019; Morris et al., 2020) a také normalizace prefrontální dyskonektivity, způsobené depresí (Abdallah et al., 2017).

Zajímavá jsou zjištění týkající se elektrofyziologie spánku po aplikaci ketaminu. U laboratorních potkanů byl po intoxikaci prokázán zvýšený výskyt delta vln (Feinberg and Campbell, 1995) a u depresivních pacientů byla v noci po ketaminové infuzi pozorována zvýšená pomalovlnná aktivita SWA (slow wave activity) (Duncan et al., 2013a), která je považována za korelát synaptoplastické (takzvané homeostatické) odpovědi na předchozí kortikální excitaci (Kohtala et al., 2021). V návaznosti na zjištění o synaptické homeostáze a spánkových změnách po aplikaci ketaminu vznikla hypotéza o kódování, konsolidaci a renormalizaci u deprese (ENCORE-D), podle které jak akutní, tak trvalé účinky ketaminu vznikají a konsolidují se v několika fázích během bdění a spánku (Rantamäki a Kohtala, 2020). Tato hypotéza popisuje, jak ketaminem navozena kortikální excitace spouští vnitřní mechanismy synaptické plasticity nejen akutně, ale také po vyloučení látky z organismu, kdy usnadňuje kódování informací a posílení synaptických spojů skrz změny v transkripci a syntéze proteinů. Předpokládá ale navíc, že konečná fáze ketaminem navozených změn se odehrává v průběhu noci následující po aplikaci, v období hlubokého spánku, kterému dominuje SWA. Podle ENCORE-D tedy synapse v dříve aktivovaných sítích procházejí renormalizací síly, což je koncept v rámci hypotézy synaptické homeostázy (Tononi a Cirelli, 2020). V tomto kontextu náš tým prokázal pozoruhodný nález změn homeostatické regulace spánku (konkrétně prolongované REM latence a suprese SWA v prvním spánkovém cyklu) po aplikaci psilocybinu, tedy látky ze skupiny psychedelik, podobné ketaminu ve fenomenologii akutního efektu, s intenzivně synaptoplasticky podmíněným antidepresivním potenciálem (Dudysová et al., 2020). Zajímavými jsou zjištění z animálního výzkumu, dokládající paralely mezi efektem ketaminu a spánkové deprivace. Tyto odlišné metody totiž kromě rychlého antidepresivního efektu spojuje totožný vliv na expresi hodinových genů (Orozco-Solis et al., 2017). Vztah mezi

antidepresivním efektem ketaminu a chronobiologií však nadále zůstává otevřenou otázkou, v neposlední řadě kvůli chybějícím přesvědčivým experimentálními datům a odlišným diurnálními rytmy mezi lidmi a laboratorními zvířaty (Duncan et al., 2017; Reuelto et al., 2002).

1.3.2. Antidepresivní efekt ketaminu: dosavadní evidence, limitace a otevřené otázky

Antidepresivní účinek ketaminu je odlišný od účinku běžných antidepresiv zejména v rychlosti jeho nástupu. Ve světle výše zmíněných nedostatků standardní léčby se jedná o unikátní vlastnost, která ke dni odevzdání této práce nebyla v takové míře prokázána u žádné jiné léčebné látky. Úleva od depresivních obtíží je napříč studiemi pozorována již během několika hodin po aplikaci ketaminu a vrcholí v intervalu od 24 hodin do několika dní, při jednorázové aplikaci však až na výjimky odeznívá za 1-2 týdny (Corrigan a Pickering, 2019; Walter et al., 2014).

Promptní efekt ketaminu, jak bylo zmíněno výše, byl poprvé prokázán v roce 2000, v randomizované placebem kontrolované studii s jeho subanestetickou dávkou (0,5 mg/kg) u skupiny 9 pacientů s depresí, kdy u poloviny nemocných došlo k poklesu Hamiltonovy škály deprese o 50% a více oproti placebo již v průběhu tří dnů (Berman et al., 2000). Po několika letech byl jeho efekt replikován u skupiny pacientů s depresí rezistentní na předchozí standardní druhy léčby včetně elektrokonvulzivní terapie. Ketamin zde měl antidepresivní efekt až u 70% pacientů, přičemž u poloviny z nich významné zlepšení nálady přetrvávalo déle než týden (Zarate et al., 2006). Efektivita ketaminu u pacientů s rezistentní depresí byla mnohokrát replikována v dalších placebem kontrolovaných studiích s jednorázovou (Fava et al., 2020; Murrough et al., 2013) či opakovanou (Phillips et al., 2019) aplikací. Následně byla jeho účinnost potvrzena v systematických studiích i v metaanalýzách (Alnefeesi et al., 2021; Conley et al., 2021; McGirr et al., 2015), které konzistentně prokazují robustní efekt účinku ketaminu. Podle poslední publikované metaanalýzy souhrnného souboru 2665 pacientů, u kterých selhaly minimálně 2 předchozí léčby pro současnou epizodu deprese, odpověď nastala u 45±10% a remise u 30±5,9% pacientů (Alnefeesi et al., 2022). Systematický přehled studií poukazuje rovněž na zlepšení celkového psychosociálního fungování po léčbě ketaminem (Ng et al., 2021). Recentní práce poukázala na efektivitu a bezpečnost ketaminu u pacientů s psychotickou depresí, kde měl promptní antisuicidální efekt a nezhoršoval psychotické příznaky (Gałuszko-Węgielnik et al., 2023). Dokumentován byl též rychlý antidepresivní účinek ketaminu u pacientů s bipolární depresí (Diazgranados et al., 2010; Zarate et al., 2012), avšak velikost

efektu byla podle následujících metaanalýz u této skupiny nižší ve srovnání s unipolární depresí (McGirr et al., 2015).

Recentní randomizovaná studie s velkým vzorkem pacientů (n=403) prokázala dokonce noninferioritu ketaminu v porovnání s elektrokonvulzivní terapií u nemocných s rezistentní depresí bez psychotických příznaků, kdy odpověď na léčbu ketaminem podle škály MADRS byla zjištěna u 50,8% pacientů ve srovnání s 41,1% pacientů léčených ECT. Remise dle MADRS dosáhlo 37,9% pacientů v ketaminové skupině oproti 21,8% pacientů po ECT (Anand et al., 2023).

Nebyl prokázán rozdíl v efektivitě ketaminu či ve výskytu nežádoucích účinků u mužů a žen, ani mezi ženami v produktivním věku a postmenopauzálními ženami (Freeman et al., 2019). Ketamin byl úspěšný také u adolescentů s rezistentní depresí (Dwyer et al., 2021) a u rezistentních na běžná antidepresiva seniorních pacientů starších 60 let, kde byl studován jeho efekt po intranazální (Lapidus et al., 2014) či subkutánní (George et al., 2017) aplikaci.

Prokázán byl specificky antisuicidální účinek subanestetické dávky ketaminu nejen u depresivních nemocných (Price, 2009), ale i v transdiagnostické studii u pacientů, hospitalizovaných na akutním oddělení pro suicidalitu na terénu různých psychiatrických diagnóz (Domany a McCullumsmith, 2022). Recentní metaanalýza potvrdila významný antisuicidální efekt subanestetických dávek racemického intravenózního a intranazálního esketaminu již 4-6 hodin po aplikaci a trvalostí 24 hodin (Chen et al., 2023).

Přestože je ketamin s jeho rychlým antidepresivním působením nesporně relevantní a efektivní možností léčby, je nutno zmínit několik jeho limitů. Prvním a nejčastěji diskutovaným problémem je krátkodobý účinek jedné aplikace, zřídka přesahující 2 týdny, s prokázanými relapsy depresivní symptomatiky po 2-4 týdnech (McMullen et al., 2021). Tato limitace podnítila výzkum různých možností prodloužení jeho efektu pomocí komedikace s jinými glutamatergními farmaky. Například, několik randomizovaných, placebem kontrolovaných studií testovalo aditivní efekt glutamatergního modulátoru riluzolu (Ibrahim et al., 2012; Mathew et al., 2010), avšak v žádné ze studií nebyla potvrzena jeho superiorita vůči placebo. Zkoušen byl také memantin (Kollmar et al., 2008), lithium, klonidin, lamotrigin (Mathew et al., 2010), parciální koagonista NMDAR d-cykloserin (Kantrowitz et al., 2015) a řada antagonistů metabotropních glutamátových receptorů mGlu2/3 jako jsou MGS0039, LY341495, LY3020371 a další (Pałucha-Poniewiera, 2022). Testovala se též kombinace s nefarmakologickými metodami jako rTMS, ECT či psychoterapie (McMullen et al., 2021). Dosavadní systematický výzkum těchto postupů však neprokázal efekt žádné ze zmíněných metod na prodloužení efektu jednorázové aplikace ketaminu.

Na protiváhu zatím neúspěšným pokusům augmentace jedné dávky ketaminu, byla mnohokrát potvrzena efektivita i bezpečnost jeho opakovaných aplikací, při kterých se jednak prodlužoval čas remise (Rasmussen et al., 2013), ale také zvyšoval kumulativní počet respondérů (Diamond et al., 2014; Rasmussen et al., 2013). Pokračovací léčba ketaminem bývá dobře tolerována. Podle nedávné studie na velkém vzorku depresivních pacientů (n=203), méně než 5% nemocných přerušilo opakované infuze ketaminu pro nesnášenlivost a u žádného z pacientů nebyla dokumentována psychóza či nový výskyt suicidálních ideací (Rodrigues et al., 2020). Opakované aplikace ketaminu depresivním pacientům nezhoršovaly jejich neurokognitivní parametry podle Montrealského kognitivního testu v recentní studii (Dai et al., 2022). Dané zjištění je v souladu s dřívějšími bezpečnostními poznatky – například s publikací z roku 2018, která odhaluje, že po dlouhodobé aplikaci ketaminu (12-45 infuzí po dobu 14-46 týdnů) nebyl prokázán vyšší výskyt kognitivního deficitu (Wilkinson et al., 2018). Ve studii se šesti infuzemi obvyklé subanestetické dávky (0,5 mg/kg) ve frekvenci třikrát týdně se zdvojnásobila šance na zlepšení deprese ve srovnání s jednorázovou aplikací (Phillips et al., 2019). Pozdější studie s totožným designem prokázala také kumulativní redukci výskytu suicidálních ideací u pacientů s rezistentní depresí po šesti aplikacích ketaminu (Phillips et al., 2020). Opakování aplikací ketaminu vedlo také k prodloužení intervalu jeho antidepresivního účinku: metaanalýza z roku 2021 odhalila signifikantní velikost efektu nejen 2 týdny, ale také 4 a 6 týdnů po ukončení léčby ketaminem (Conley et al., 2021).

Recentní retrospektivní analýza velkého souboru pacientů, léčených opakovanými intravenózními aplikacemi ketaminu (714 pacientů splňujících kritéria indukčního protokolu a 836 kritéria pokračovacího protokolu) odhalila významnou velikost efektu oproti pacientům, léčeným standardními antidepresivy a naivním ke ketaminu. Je pozoruhodné, že symptomatické zlepšení zůstalo podle této studie stabilní v průběhu ročního sledování a část pacientů bez odpovědi v indukční fázi léčby dosáhla kumulativní opožděné odpovědi na léčbu. K poklesu depresivní symptomatiky (dle QIDS) došlo až u 38,3% pacientů a k poklesu úzkosti (dle GAD-7) u 40,5% pacientů (Hietamies et al., 2023).

Ve studiích s opakovaným podáváním ketaminu byly kromě intravenózní aplikace také vyzkoušeny intramuskulární, subkutánní, intranazální a perorální cesty. Dosud nejrozsáhlejší zprávou o intramuskulární aplikaci ketaminu byla retrospektivní analýza elektronické databáze psychiatrických praxí, aplikujících ketamin v USA od roku 2018 do 2021 pro různé psychiatrické diagnózy (n=452, v průměru 2,8 diagnózy u jednoho pacienta, z toho depresivní porucha byla stanovena u 420 (93 %) pacientů). Pacienti se zlepšili průměrně o 38% v depresivní a o 50% v úzkostné symptomatice a v průběhu udržovací léčby ketaminem bylo

průměrné zlepšení deprese (o minimálně 4,7 bodů podle PHQ-9) a úzkosti (o minimálně 4,9 bodů podle GAD-7) udrženo po dobu 7 měsíců (Ahuja et al., 2022). Udržovací subkutánní aplikace ketaminu byla publikována u malého vzorku pacientů starších 60 let s rezistentní depresí, kde byl ketamin postupně titrován, dobře tolerován a při opakovaných aplikacích zvyšoval pravděpodobnost a prodlužoval délku remise (George et al., 2017). Recentně byla publikována větší randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, ve které pacienti s rezistentní depresí dostávali ketamin dvakrát týdně po dobu 4 týdnů. Opět se potvrdila výborná tolerance ketaminu a také jeho superiorita vůči midazolamu u kohorty s flexibilní titrací dávky ketaminu (n=106, 19,6% vs. 2,0% remisí; p = 0,005) (Loo et al., 2023). Přestože opakovaná intranazální aplikace esketaminu je již schválenou metodou léčby rezistentní deprese, udržovací intranazální aplikace jeho racemátu byla zatím publikována jen v 1 randomizované studii a ve 2 kazuistických sériích (Gálvez et al., 2018; Papolos et al., 2018; Sakurai et al., 2020). Taková aplikace vyžaduje také edukaci pacienta a úpravu dávky kvůli odlišné biologické dostupnosti ketaminu při intranazálním podání (Kopeček a Andrashko, 2022). Jak bylo zmíněno výše, dostupnost ketaminu po orálním podání je 17-29 % ve srovnání s intravenózním, avšak jeho perorální aplikace je nejméně invazivní, tudíž pro pacienty pohodlnou metodou léčby. Přestože s akutní orální aplikací ketaminu u pacientů s rezistentní depresí jsou rozsáhlé zkušenosti – jako příklad lze uvést metaanalýzu randomizovaných, placebem kontrolovaných studií (n = 161), která prokázala jeho robustní antidepresivní efekt ve srovnání s komparátorem a nezjistila statisticky vyšší výskyt celkových, neuropsychiatrických ani gastrointestinálních nežádoucích účinků (Nuñez et al., 2020) – ke dni odevzdání dané práce existuje pouze jedna studie, dokumentující dlouhodobé perorální užívání racemického ketaminu. Jednalo se o malý vzorek 22 pacientů, kteří užívali perorální ketamin každé 3 dny (rozmezí dávek 100-300 mg), z čehož 7 pacientů dosáhlo alespoň částečné antidepresivní odpovědi, která přetrvávala po dobu 15 týdnů až 2 let (Al Shirawi et al., 2017).

Podle dat z dosavadních studií lze rozlišit 3 způsoby léčby opakovaně podávaným ketaminem, které jsou analogické k fázím léčby klasickými antidepresivy: akutní, pokračovací a udržovací aplikace. Akutní (indukční) léčba trvalostí do 4 týdnů je zacílena na kumulativní antidepresivní efekt a navození remise. Pokračovací léčba trvalostí 4-9 měsíců míří na udržování remise, prevenci relapsu a návrat k premorbidnímu fungování, zatímco dlouhodobá udržovací (profylaktická) léčba by měla cílit na prevenci výskytu nových depresivních epizod. Konsenzuální doporučené postupy stran počtu a délky opakovaných aplikací ketaminu však zatím nejsou vypracované.

Hned po krátkodobém efektu ketaminu je další proklamovanou limitací (Zanos a Gould, 2018) specifický ketaminem navozený změněný stav vědomí, který předurčuje podmínky aplikace (edukace před podáním, nutnost sledování pacienta v průběhu intoxikace, přípravu a školení personálu pro práci se změněnými stavy vědomí), ale také může některé pacienty pro obavy z disociativních příznaků od léčby odrazovat. Tato skutečnost vedla k výzkumu jiných antagonistů NMDAR bez výrazného psychotropního efektu (například, podle animálních studií slibných molekul laniceminu či rapastinelu), nicméně v dosavadních humánních studiích efektivita takových molekul selhala (Kato a Duman, 2020; Sanacora et al., 2014). Jak bylo zmíněno v kapitole 1.2.1., ketaminem navozený stav disociace se objevuje v 72% studií se subanestetickou dávkou ketaminu (Short et al., 2018).

Protože se efekt ketaminu fenomenologicky značně podobá účinku klasických psychedelik (Pallavicini et al., 2019; Vollenweider and Kometer, 2010), se kterými sdílí také synaptoplastický mechanismus antidepresivního účinku i odhalený vliv na neuronální síť (Johnston et al., 2023; Kadriu et al., 2021), řada prací navrhuje, že změněný stav vědomí není nežádoucím, ale naopak doprovodným a pro výsledný antidepresivní efekt nutným účinkem (Mathai et al., 2020; Muscat et al., 2022; Sumner et al., 2021; Viktorin et al., 2022). Hlubší porozumění souvislostí mezi fenomenologií intoxikace a antidepresivním efektem ketaminu je jedním z pilířů dané práce, proto budou podrobně rozpracovány v následujících kapitolách.

Podobně jako pro ostatní léčebné modalitty, ani pro ketamin neplatí absolutní efektivita u všech depresivních pacientů, jak vyplývá z výše popsaných studií. Udávané rozpětí antidepresivního efektu u 30 až 70% pacientů se v jednotlivých studiích liší, s průměrem odpovědi dle poslední metaanalýzy u $45 \pm 10\%$ pacientů, rezistentních na předchozí léčbu (Alnefeesi et al., 2022). Ačkoliv se populace pacientů lišily mezi sebou (kromě demografických parametrů také podle tíže deprese a míry rezistence nebo výskytu komorbidit), dosavadní výzkum zatím neidentifikoval jednoznačné faktory, které by objasnily tento rozptyl a potažmo by následně predikovaly lepší odpověď u konkrétních skupin pacientů.

1.4. Predikce antidepresivní odpovědi na ketamin

1.4.1. Predikce antidepresivní odpovědi na ketamin – kandidátní biomarkery

V návaznosti na nedostatek kritérií, umožňujících efektivní personalizaci terapie, je psychiatrický výzkum posledního desetiletí zaměřen na charakteristiky respondérů a zprostředkované mapování predikce účinku antidepresivní terapie. Pojem prediktor označuje

takový klinický nebo biologický parametr, jehož přítomnost nebo specifická změna předpovídá terapeutický efekt konkrétní léčebné modality. Zkoumají se jak bazální prediktory, tedy moderátory, potenciálně identifikovatelné ještě před zahájením léčby, a průběžné prediktory – mediátory, identifikovatelné až v průběhu léčby, eventuálně umožňující její včasnou změnu (Papakostas and Fava, 2008; Trivedi, 2013; Trivedi et al., 2016).

V souladu s ostatními terapeutickými modalitami, i u ketaminu byla identifikována řada kandidátních prediktorů. Například, genetické studie polymorfismů odhalily souvislost mezi alelou Val/Val BDNF a lepší odpovědí na ketamin u myši (Liu et al., 2012) a později u lidí s depresí (Laje et al., 2012). Dále bylo provedeno několik funkčních neurovizuálních studií. Podobně jako u klasických antidepresiv, magnetoencefalografie odhalila korelaci mezi klinickým zlepšením po léčbě ketaminem a výchozí kortikální aktivitou přední cingulární kůry (Salvadore et al., 2009) a později výchozí funkční konektivitou předního cingula a amygdaly (Salvadore et al., 2010). Neurotransmitterové studie s využitím H1-magnetické rezonanční spektroskopie navíc odhalily, že výchozí poměr Glx/glutamát (odvozeného glutaminového markeru, který vypovídá o stavu neuroglií) v dorsomediální/dorsolaterální prefrontální kůře negativně koreluje s antidepresivním účinkem ketaminu, což implikuje lepší efekt ketaminu na terénu defektní neuroplasticity (Salvadore et al., 2012). Studie zkoumající spánkovou architekturu navrhl, že výchozí poměr delta spánku před aplikací ketaminu předpovídá odpověď na léčbu 1 den po jeho aplikaci (Duncan et al., 2013b). Jednotlivé molekulárně biologické studie dokumentovaly vliv výchozích plasmatických hladin koagonisty NMDAR D-serinu (Moaddel et al., 2014), zánětlivého cytokinu IL-6 (Yang et al., 2015) či synaptického proteinu SHANK3 (SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3) (Ortiz et al., 2015).

Přestože tato zjištění přispívají k pochopení možných neurobiologických mechanismů účinku ketaminu, jejich přínos pro klinické využití je zatím nízký – jednak proto, že většina studií zatím nebyla replikována na větších vzorcích pacientů, ale také (zejména v případě neurovizuálních studií) proto, že se jedná o nákladná a pro běžnou klinickou praxi nedostupná biologická vyšetření.

1.4.2. Predikce antidepresivní odpovědi na ketamin – klinické parametry

1.4.2.1. Význam fenotypu deprese

Studie depresivních pacientů naznačují, že těžší symptomy, suicidalita, komorbidní úzkost a častější depresivní epizody predikují větší riziko rezistence (Bartova et al., 2019).

V tomto ohledu bylo zkoumáno několik kandidátních klinických prediktorů efektivity antidepresiv. Například, respondéři na SSRI měli lepší výchozí výsledky neurokognice (Bruder et al., 2014). Podle rozsáhlé multicentrické studie STAR*D nedosažení remise při léčbě citalopramem predikoval výskyt psychiatrické či somatické komorbidity, užívání návykových látek, delší depresivní epizody či horší sociální fungování (Trivedi et al., 2006).

Několik studií s ketaminem si položilo analogickou otázku a byla sporadicky prokázána lepší efektivita ketaminu u pacientu s nižší mírou suicidality (Niciu et al., 2014a) nebo vyšší mírou výchozí anhedonie (Thomas et al., 2018) či úzkostnosti před aplikací ketaminu (Ionescu et al., 2014). Tyto nálezy však nebyly dostatečně replikovány, narozdíl od konzistentně prediktivního vyššího skóre BMI (Niciu et al., 2014a; Rong et al., 2018), které však může souviset de facto s relativně vyšší podanou dávkou ketaminu.

Zajímavou je výraznější efektivita ketaminu u depresivních pacientů s rodinnou anamnézou abusu alkoholu u příbuzných první linie, což bylo několikrát nezávisle replikováno u pacientů s unipolární (Niciu et al., 2014b; Phelps et al., 2009) i bipolární depresí (Luckenbaugh et al., 2012; Pennybaker et al., 2017b). Lze spekulovat, zda se jedná o (epi)genetickou variantu NMDA receptorů, společných pro ketamin i ethanol, nebo o důsledky hypoteticky spojeného s alkoholismem rodičů psychosociálního stresu v raném věku. S druhou hypotézou by korelovaly výsledky nedávné studie (sumární n=178), která prokázala signifikantně lepší antidepresivní efekt u dospělých pacientů s anamnézou traumatizace v dětském věku (O'Brien et al., 2019).

Přestože se ketamin používá většinou až po selhání předchozích terapeutických pokusů, ukazuje se, že s narůstající mírou rezistence se jeho efektivita snižuje. Systematický výzkum shrnující 18 randomizovaných studií s ketaminem, prokázal větší velikost účinku a delší antidepresivní působení ketaminu u pacientu s nižší mírou rezistence deprese (Levinta et al., 2022). Predikční potenciál dalších zmíněných klinických parametrů nebyl dosud systematicky prokázán.

1.4.2.2. Význam souběžné medikace

Narozdíl od biologických markerů, popsaných výše, je souběžná medikace potenciálně modifikovatelným faktorem, proto má pro klinickou praxi velký význam, zejména s ohledem na farmakokinetiku, farmakodynamiku a na několik odlišných molekulárních cest antidepresivního působení ketaminu, se kterými může interagovat.

Přestože je ketamin ve většině studií přidáván jako add-on ke stávající medikaci, ke dni odevzdání této práce nebyl dokumentován signifikantní vliv žádného z antidepresiv na jeho efekt. Několik studií poukázalo, že antipsychotikum risperidon rušil ketaminem indukované změny mozkové perfuze na fMRI (Doyle et al., 2013; Joules et al., 2015; Shcherbinin et al., 2015). Data o vlivu haloperidolu jsou diskrepantní a jejich farmakodynamická interakce nebyla jasně stanovená (Lahti et al., 1995; Oranje et al., 2009). Podobně sporná jsou i zjištění u MARTA antipsychotik. Zatímco u olanzapinu nebyl prokázán vliv na psychotomimetický efekt ketaminu, klopazipin zmírňoval ketaminem navozené pozitivní příznaky u pacientů se schizofrenií, ne však psychotomimetické účinky u zdravých dobrovolníků (Malhotra et al., 1997a). Interakce nebyla dokumentována ani v kombinaci s lithiem (Costi et al., 2019), přestože se taková augmentace zkoušela jako jeden ze způsobů augmentace antidepresivního efektu ketaminu. O dalších neúspěšných pokusech augmentace jinými psychofarmaky bylo pojednáno v kapitole 1.3.2.

S ohledem na mechanismus účinku ketaminu je zajímavá jeho potenciální interakce s glutamatergní medikací. Systematický přehled (Veraart et al., 2021) pátral po možných interakcích ketaminu s lamotriginem, ale jen ve 2 z 5 evidovaných studií dokumentoval zhoršení jeho antidepresivního efektu při takové kombinaci. V tomto kontextu je potenciálně důležitou otázkou komedikace benzodiazepiny (BZD). Za prvé, BZD představují velmi často předepisovaná psychotropní léčiva (Fassaert et al., 2007; Olfson et al., 2015) a přestože nejsou součástí doporučených postupů terapie deprese (Kennedy et al., 2016; Raboch a Červený, 2018), jsou přidávány k antidepresivům zejména v prvních týdnech léčby. Podle kohortové studie až 10,6 % pacientů dostává BZD současně se zahajovanou léčbou antidepresivy a 12,3 % z nich se později stává dlouhodobými uživateli BZD (Bushnell et al., 2017). Řada pacientů s depresí nedokáže vysadit BZD ani po skončení akutní fáze terapie (Sanyal et al., 2011; Sjöstedt et al., 2017; Valenstein et al., 2004), přestože BZD mohou přispívat k rezistenci na léčbu (Parker and Graham, 2015).

Za druhé, BZD působí jako agonisté GABA-A receptorů, čímž alostericky zvyšují inhibiční tonus GABA-interneuronů (Costa et al., 1975; Downing et al., 2005), a mohou tak interferovat s terapeutickým účinkem ketaminu na NMDA receptory identických populací interneuronů (Abdallah et al., 2018b). Tato interakce byla dokumentována v experimentálních studiích na zvířatech, což přispělo k pochopení farmakodynamiky i behaviorálních účinků ketaminu. Diazepam selektivně blokoval vliv ketaminu na metabolismus limbického systému (Eintrei et al., 1999) a inhiboval ketaminem navozenou hyperlokomoci u hlodavců (Irifune et al., 1998). Více než pět desetiletí zkušeností v anesteziologii navíc dokumentuje, že BZD mírní

psychotomimetické vedlejší účinky ketaminu během celkové anestezie (Cartwright and Pingel, 1984; Horacek et al., 2023). Tyto klinické zkušenosti spolu s opačnými účinky ketaminu a BZD na GABAergních interneuronech naznačují, že BZD mohou interferovat i s antidepresivním účinkem ketaminu a několik kazuistických sérií s malým vzorkem pacientů podporovalo takový předpoklad (Albott et al., 2017; Ford et al., 2015; Frye et al., 2015), proto jedním z úkolů dané práce se stal průkaz této interakce na větším vzorku pacientů s posouzením závislosti na dávce.

1.4.3. Predikce antidepresivní odpovědi na ketamin – průběh intoxikace

1.4.3.1. Význam kardiovaskulárních parametrů

Deprese je spojována s vegetativní dysbalancí doprovázenou zvýšenou sympatickou nebo sníženou parasympatickou aktivitou (Schulz et al., 2010). Kardiovaskulární parametry (systolický a diastolický krevní tlak, srdeční frekvence a její variabilita) odráží aktivitu vegetativního nervového systému a jsou přístupné snadnému, neinvazivnímu, nízkonákladovému a objektivnímu hodnocení. U pacientů s depresí byla provedena řada studií, využívajících kardiovaskulárních parametrů jako časných prediktorů odpovědi na léčbu. Například, vyšší srdeční frekvence (HR) u malého vzorku (n=33) pacientů bez předchozí medikace predikovala jejich lepší odpověď na SSRI či mirtazapin (Olbrich et al., 2016). Analýza údajů od 598 pacientů z rozsáhlé studie iSPOT (Williams et al., 2011) prokázala souvislost mezi vyšší klidovou srdeční frekvencí před zahájením antidepresivní léčby a odpovědí na SNRI ve srovnání se SSRI. Další změnou, odrážející sympatovagální dysbalanci u pacientů s depresí, je snížená variabilita srdeční frekvence (HRV – Heart Rate Variability), tedy snížená proměnlivost délky RR intervalů mezi srdečními stahy, úměrná nedostatečné adaptabilitě vegetativního nervového systému (Agelink et al., 2002; Nahshoni et al., 2004). Metaanalýza prokázala negativní korelaci mezi HRV a závažností deprese (Kemp et al., 2010), avšak důkazy o vlivu antidepresiv na HRV jsou diskrepanční. Snížení HRV bylo patrné při léčbě tricyklickými antidepresivy, zatímco vliv ostatních antidepresiv zůstává sporný (Kemp et al., 2012; Licht et al., 2010). Bylo prokázáno, že změny HRV v reakci na emoční podněty souvisely se snížením depresivních příznaků po léčbě fluoxetinem (Fraguas et al., 2007). Malá studie odhalila nižší relativní výkon velmi nízkých frekvencí (rVLF) HRV před zahájením antidepresivní léčby (Jain et al., 2014) u pacientů, profitujících z léčby escitalopramem.

Jak již bylo zmíněno v kapitole 1.2.1. této práce, po aplikaci ketaminu u většiny pacientů dochází ke zvýšení krevního tlaku a zrychlení srdeční frekvence o 10 až 50% (Szarmach et al.,

2019). Tyto účinky jsou zprostředkovány jeho sympatomimetickým efektem a bloádou muskarinových M₂ receptorů (Cohen et al., 1974). Lze předpokládat, že zvýšený tonus sympatiku, který se může projevit vyšším tlakem, HR, silou HRV a větší silou nízkých frekvencí HRV před a během aplikace ketaminu, může predikovat výraznější pokles depresivních symptomů po jeho podání. Recentní práce (Keith et al., 2022), zkoumající hodnoty krevního tlaku a srdeční frekvence u pacientu, léčených opakovanou intravenózní aplikací ketaminu (n=145, 6-8 infuzí), odhalila signifikantní rozdíl ve změně SBP mezi respondéry a nonrespondéry, s vyšší změnou SBP oproti výchozím hodnotám v průběhu první infuze u pacientů s větším antidepresivním efektem po aplikaci. Naopak nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v hodnotách DBP ani HR. Respondéři se rovněž nelišili od nonrespondérů v demografických parametrech ani užívané psychiatrické medikaci, tedy ve faktorech, které mohly potenciálně modifikovat hodnoty tlaku a tepové frekvence (Keith et al., 2022). Limitací této studie bylo hodnocení depresivních příznaků pouze podle subjektivního dotazníku PHQ-9 a chybění údajů o fenomenologii intoxikace, která mohla modifikovat aktivitu vegetativního nervového systému, nebo o plasmatických hladinách ketaminu, které by přispěly k ilustraci intenzity jejího průběhu. Podrobnější vztah mezi kardiovaskulárními parametry a efektem ketaminu nebyl jinde dokumentován.

1.4.3.2. Význam fenomenologie změněného stavu vědomí

Schopnost ketaminu navozovat změněný stav vědomí je jeho specifickou vlastností. V začátcích výzkumu tento fenomén facilitoval zájem o ketamin v psychiatrickém výzkumu (Anis et al., 1983; Khorramzadeh and Lotfy, 1973; Krystal et al., 1994), ale v kontextu antidepresivního efektu je vnímán kontroverzně: přestože je považován za nežádoucí účinek intoxikace a za limitaci kvůli potenciálnímu subjektivnímu dyskomfortu, řada autorů naopak tvrdí, že se jedná o nezbytnou součást jeho terapeutického účinku (Mathai et al., 2020; Muscat et al., 2022; Sumner et al., 2021).

Tyto argumenty podporují rozsáhlé studie fenomenologicky příbuzných psychedelických látek (LSD, psilocybinu a dalších), které aktivací 5HT_{2A} serotoninových receptorů vyvolávají eflux glutamátu v V. vrstvě pyramidových neuronů a vedou k následujícím neuroplastickým změnám, odpovědným za antidepresivní efekt (De Gregorio et al., 2018; Ly et al., 2018). Jak aplikaci klasických psychedelik (Preller et al., 2020), tak i podání ketaminu (Zacharias et al., 2020) doprovází modifikace konektivity včetně salientní (SN – salient network) a defaultní (DMN – default mode network) sítí, uplatněných v prožívání

vlastního já a zásadních v neurofyziologii antidepresivní odpovědi (Carhart-Harris a Friston, 2019). Zároveň, akutní subjektivní změny prožívání, navozené podáním subanestetické dávky ketaminu, se fenomenologicky kryjí se změněným stavem vědomí, navozeným klasickými psychedeliky (Studerus et al., 2010; Vollenweider and Kometer, 2010). Studie, zkoumající antidepresivní potenciál klasických psychedelických látek, prokázaly, že psychedeliky navozený pocit rozpuštění ega koreluje s jejich antidepresivním efektem (Barrett and Griffiths, 2018; Davis et al., 2020; Roseman et al., 2017).

Analogicky několik prací, zaměřených na antidepresivní účinek ketaminu, zkoumalo souvislost mezi ketaminem navozenou akutní změnou vědomí a jeho antidepresivním efektem, avšak bez konzistentního závěru. V těchto výzkumech byla míra změny vědomí hodnocena buď pomocí škály disociace (CADSS – Clinician-Administered Dissociative States Scale), psychotických příznaků (BPRS – Brief Psychotic Rating Scale) nebo, méně často, pomocí pětidimenzionální verze škály změněných stavů vědomí 5D-ACS (Altered States of Consciousness Scale). Výsledky dvou nezávislých studií prokazují negativní korelaci mezi disociací dle CADSS v průběhu aplikace a škálami depresivní symptomatiky HAM-D (Luckenbaugh et al., 2014) a MADRS (Phillips et al., 2019) po jeho aplikaci a jedna studie popsala negativní korelaci mezi CADSS a depresivitou ve 2. týdnu po aplikaci u 12 pacientů s déle přetrvávajícím antidepresivním efektem ketaminu (Pennybaker et al., 2017b). Nicméně, další čtyři studie, které kromě jiných parametrů také hodnotily vztah mezi CADSS a antidepresivním efektem, nepotvrdily takovou korelaci (Fava et al., 2020; Lapidus et al., 2014; Valentine et al., 2011; Włodarczyk et al., 2021). Naším týmem byly v roce 2013 publikovány výsledky randomizované, placebem kontrolované studie u 27 pacientů, prokazující vztah mezi mírou psychotomimetického účinku ketaminu a jeho antidepresivním efektem, vyjádřený v signifikantně negativní korelaci mezi skóry BPRS v průběhu aplikace a MADRS týden po aplikaci ketaminu (Sos et al., 2013). V dalších třech pracích, které taktéž porovnávaly BPRS a míru antidepresivního efektu u sumárního počtu 100 pacientů s depresí, naopak nebyla potvrzena statisticky významná korelace mezi těmito parametry (Lapidus et al., 2014; Luckenbaugh et al., 2014; Vidal et al., 2018).

Vzhledem k totožným aplikovaným dávkám a podobnému designu těchto studií, lze diskrepanci ve výsledcích vysvětlit například odlišnými podmínkami aplikace ketaminu, kdy faktory takzvaných „setu a settingu“ (příprava pacienta a personálu či světelné, olfaktorické, hudební a další aspekty prostředí aplikace) mohou ovlivňovat kvantitativní i kvalitativní charakteristiky intoxikace (Hartogsohn, 2017). Navíc nebyl systematicky zkoumán vztah mezi intenzitou změněného stavu vědomí a mírou úzkosti pacientů, která hypoteticky mohla

předurčovat průběh intoxikace. Lepší porozumění by mohlo přinést obohacení stávajícího hodnocení změněného stavu vědomí (odvozeného od pozorování jeho behaviorálních korelátů) o objektivní parametry průběhu intoxikace, jako například výše zmíněné oběhové parametry či plasmatické hladiny ketaminu, které nebyly hodnoceny ve všech studiích. Navíc, pouze ve dvou z osmi zmíněných studií bylo provedeno hodnocení obou škál, tedy CADSS i BPRS, současně (Lapidus et al., 2014; Luckenbaugh et al., 2014).

Použití subjektivních škál pro hodnocení změněného stavu vědomí ve studiích s ketaminem je problematičtější s ohledem na dynamiku ketaminem navozených neurobiologických změn (Duman a Voleti, 2012; Li et al., 2010), potažmo jejich psychického korelátu (Walter et al., 2014). Jedna studie nenalezla u malého vzorku pacientů (n=10) korelaci mezi antidepresivní odpovědí a škálou 5D-ASC (Vidal et al., 2018), zatímco pozdější práce s větším vzorkem (n=32) dokumentovala větší antidepresivní efekt ketaminu 24 hodiny po aplikaci u pacientů s vyšším skóre v subškálách spirituality, jednoty a vhledu (Sumner et al., 2021). Výhodou druhé studie bylo použití „aktivního placeba“ remifentanilu pro kontrolní větev, což minimalizovalo dodatečný placebo-efekt změněného stavu vědomí per se. Hodnocení pomocí 5D-ASC ve studiích s ketaminem však naráží na technicky neřešitelný problém, neboť vyplnění této subjektivní škály pacientem je možné až s časovým odstupem od intoxikace (ve studii Sumner et al. se jednalo o administraci 3,5 hodin po aplikaci), tedy v době, kdy podle dostupných neurobiologických poznatků, popsaných v kapitole 1.3.1. této práce, již probíhají synaptoplastické změny. Subjektivní škály, vyplňované pacientem s časovým odstupem, tedy spíše než o faktické změně vědomí v průběhu intoxikace, mohou vypovídat o post hoc interpretaci této změny již hypoteticky zkreslenou subjektivní optikou pacienta na terénu probíhající změny depresivních příznaků.

2. Hypotézy a cíle práce

Jak vyplývá z předchozích odstavců, hlavním problémem dosavadních metod léčby deprese je nedostatek rychlých postupů, které by zkracovaly dobu do návratu pacienta k běžnému životu a chybějící personalizace terapie. Ketamin se ukázal jako efektivní nástroj rychlé úlevy či prolomení rezistence tam, kde selhaly jiné metody. Zároveň pro ketamin taktéž platí potřeba kritérií, umožňujících efektivní selekci pacientů s větší pravděpodobností klinického profitu z jeho aplikace. Výzkum posledního desetiletí se pokusil o identifikaci několika kandidátních prediktorů antidepresivního efektu ketaminu, avšak zatím bez jednoznačných výsledků, které by jasně ovlivnily postupy jeho klinické aplikace. Úskalím dosud zkoumaných prediktorů byla buď technologická a finanční nedostupnost biologických faktorů, nebo diskrepance a nedostatečná replikace faktorů klinických. Tato práce se proto zaměřila na identifikaci, komparaci a replikaci dostupnějších a méně nákladných klinických prediktorů s potenciálním konkrétním dopadem na postupy aplikace ketaminu pro klinickou praxi.

Cílem práce bylo identifikovat jak klinické parametry, které předurčují efektivitu ketaminu ještě před zahájením léčby, tak průběžné charakteristiky fenomenologie intoxikace, patrné při jeho aplikaci, potenciálně napomáhající v rozhodování o pokračování opakovaných aplikací ketaminu. Z důvodů, argumentovaných v kapitole 1.4.2., byly mezi bazální klinické parametry zahrnuty:

- a) fenotyp deprese, tedy kromě tíže depresivních příznaků také míra rezistence, přítomnost melancholických rysů, míra anhedonie a přidružené úzkosti;
- b) bazální kardiovaskulární parametry, které odráží aktivitu vegetativního nervového systému u depresivních pacientů.
- c) souběžná medikace, jelikož je potenciálně modifikovatelným faktorem, přítomným u většiny pacientů, indikovaných k aplikaci ketaminu.

Mezi průběžné faktory, tedy mediátory efektu ketaminu, byly zahrnuty parametry fenomenologie intoxikace:

- a) charakteristika změněného stavu vědomí v průběhu aplikace ketaminu;
- b) charakteristika vegetativní odezvy v průběhu aplikace ketaminu.

Přestože tyto fenomenologické parametry spolu těsně souvisí, doposud nebyly v žádné ze studií hodnoceny souběžně ani nebyla systematicky zkoumána korelace těchto parametrů s plasmatickými hladinami ketaminu a norketaminu. Daná práce proto kromě replikace vlivu jednotlivých faktorů cílí na jejich komplexní posouzení.

Hypotézy:

H01: Respondéři a nonrespondéři na ketamin se neliší v míře ani fenotypu deprese

H02: Respondéři a nonrespondéři na ketamin se neliší v užívané souběžné medikaci

H03: Respondéři a nonrespondéři na ketamin se neliší ve výchozích parametrech tonusu sympatiku, vyjádřených vyšším tlakem, srdeční frekvencí a vyšší silou HRV

H04: Respondéři a nonrespondéři na ketamin se neliší ve vegetativní reakci, vyjádřené změnou krevního tlaku a srdeční frekvence v průběhu intoxikace

H05: Respondéři a nonrespondéři na ketamin se neliší v míře změněného stavu vědomí, vyjádřeného v disociativních (CADSS) a psychotomimetických (BPRS) parametrech.

3. Metodika

3.1. Vymezení studijního souboru

Pro účel dané práce byla použita data od 86 pacientů ze dvou studijních souborů. Soubor A byl použit k post hoc analýzám konkomitantní medikace benzodiazepiny a variability srdeční frekvence a zahrnoval 47 pacientů ze dvou randomizovaných, placebem kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií se zkříženým designem, provedených v Psychiatrickém centru Praha a Národním ústavu duševního zdraví v letech 2010-2015 (tabulka 1). Soubor B zahrnoval 39 pacientů z otevřené studie s jednorázovým podáním ketaminu, provedené v Národním ústavu duševního zdraví v letech 2018-2022, již přímo zaměřené na predikci antidepresivní odpovědi, a posloužil k podrobnějšímu hodnocení vlivu fenotypu deprese a fenomenologie intoxikace na výsledný antidepresivní efekt jedné dávky ketaminu (tabulka 2).

V obou souborech se jednalo o dospělé pacienty, muže i ženy ve věku 18 až 65 let, s potvrzenou diagnózou depresivní epizody či depresivní epizody v rámci rekurentní depresivní poruchy, stanovenou podle kritérií MKN-10 a potvrzenou pomocí české verze 5.0.0. dotazníku M.I.N.I. (Sheehan et al., 1998). Pacienti byli rekrutováni cestou ambulantních psychiatrů nebo cestou ošetřujících lékařů lůžkových oddělení v průběhu hospitalizace. Všichni pacienti byli v průběhu klinického hodnocení hospitalizováni na lůžkových odděleních kliniky Psychiatrického centra Praha a Národního ústavu duševního zdraví. Před zařazením do studie všichni pacienti podstoupili zevrubné fyzikální somatoneurologické vyšetření, měření váhy, měření krevního tlaku a tepové frekvence a laboratorní vyšetření: základní biochemické a hematologické odběry (krevní obraz, mineralogram, jaterní a ledvinové testy, parametry štítné žlázy) a biochemické vyšetření moče.

Všichni pacienti byli podrobně informováni o kritériích a postupech v rámci klinického hodnocení, o charakteru aplikace ketaminu a zevrubně edukováni o možných subjektivních efektech v průběhu intoxikace ketaminem. Studie byly schváleny Etickou komisí Psychiatrického centra Praha a Národního ústavu duševního zdraví v Klecanech. Všichni pacienti poskytli písemný Informovaný souhlas s účastí ve studii a měli možnost kdykoliv pokládat otázky studijnímu ošetřujícímu lékaři nebo kdykoliv odstoupit ze studie bez udání důvodu. Studie probíhaly v souladu s etickými zásadami podle Helsinské deklarace z roku 1975, revidované v Hongkongu v roce 1989 a byly řádně registrovány v Evropské databázi klinických hodnocení EudraCT. Pro oba soubory byla použita totožná zařazovací kritéria:

- a) diagnóza depresivní epizody podle kritérií MKN-10 a potvrzena pomocí české verze 5.0.0. dotazníku M.I.N.I. (Sheehan et al., 1998)
- b) skóre 20 a více dle škály depresivity MADRS (Montgomery a Asberg, 1979)
- c) selhání odpovědi alespoň na jednu antidepressivní léčbu v adekvátní dávce a délce v rámci aktuální depresivní epizody
- d) užívání stabilní dávky antidepressiv (monoterapie nebo kombinace) po dobu minimálně čtyř týdnů před podáním ketaminu.

Vylučovací kritéria, taktéž totožná pro oba soubory, byla následující:

- a) aktuálně vysoké riziko sebevraždy hodnocené na základě klinického vyšetření
- e) psychiatrická komorbidita, potvrzena pomocí české verze 5.0.0. dotazníku M.I.N.I. (Sheehan et al., 1998), přítomná posledních 6 měsíců před zařazením do studie
- b) závažné či nestabilní somatické nebo neurologické onemocnění
- c) užívání inhibitorů monoaminoxidázy nebo aktuální augmentace léčby lamotriginem, lithiem nebo antipsychotiky první generace
- d) výskyt psychotické poruchy v osobní anamnéze či v rodinné anamnéze u příbuzných prvního nebo druhého stupně

Vyšetření	den -7 až -1	den 0	den 1	den 3	den 7
Somatické	•				
M.I.N.I.	•				
MADRS	•		•	•	•
BDI, BAI	•		•	•	•
BPRS*		•			
Odběr krve		•			
EKG		•			

Tab. 1: Schéma experimentu – soubor A, dny vyšetření. 0 = den aplikace ketaminu

*data dostupná u části souboru (n=27, publikováno dříve - Šóš et al., 2013).

Vyšetření	den -7 až -2	den -1	den 0	den 1	den 3	den 7
Somatické	•					
M.I.N.I.	•					
MADRS	•	•		•	•	•
SHAPS-C		•			•	
BDI, BAI		•		•	•	•
HAM-A		•		•	•	•
QIDS		•		•	•	•
CADSS			•			
BPRS			•			
Odběr krve			•			

Tab. 2: Schéma experimentu – soubor B, 0 = den aplikace ketaminu.

3.2. Aplikace ketaminu

Všem pacientům byla jednorázově aplikována intravenózní infuze racemického ketamin-hydrochloridu (Calypsol, Gedeon Richter Plc., Česká republika) prostřednictvím infuzní pumpy (ID 20/50, Polymed medical CZ s.r.o.) v ranních hodinách. Aplikace ketaminu probíhala nalačno k minimalizaci nežádoucích účinků jako je nevolnost a zvracení a bez ranní dávky psychiatrické medikace. Infuze trvala 30 minut, dávkovací schéma bylo vypočteno s ohledem na farmakokinetiku ketaminu (Hetem et al., 2000; Horacek et al., 2010) k dosažení jeho stabilních hladin v krvi v průběhu aplikace. Celková aplikovaná dávka tak stanovila 0,54 mg/kg tělesné hmotnosti a byla v souladu s většinou studií zaměřených na antidepresivní efekt intravenózního ketaminu (Xu et al., 2015). Po celou dobu aplikace a minimálně 30 minut po ukončení infuze byli všichni pacienti v uvolněné poloze v pololeže v místnosti s tlumeným zvukem a osvětlením, aplikaci doprovázela tichá nelyrická relaxační hudba. Každý pacient byl po celou dobu aplikace i následného sledování pod nepřetržitým lékařským dohledem.

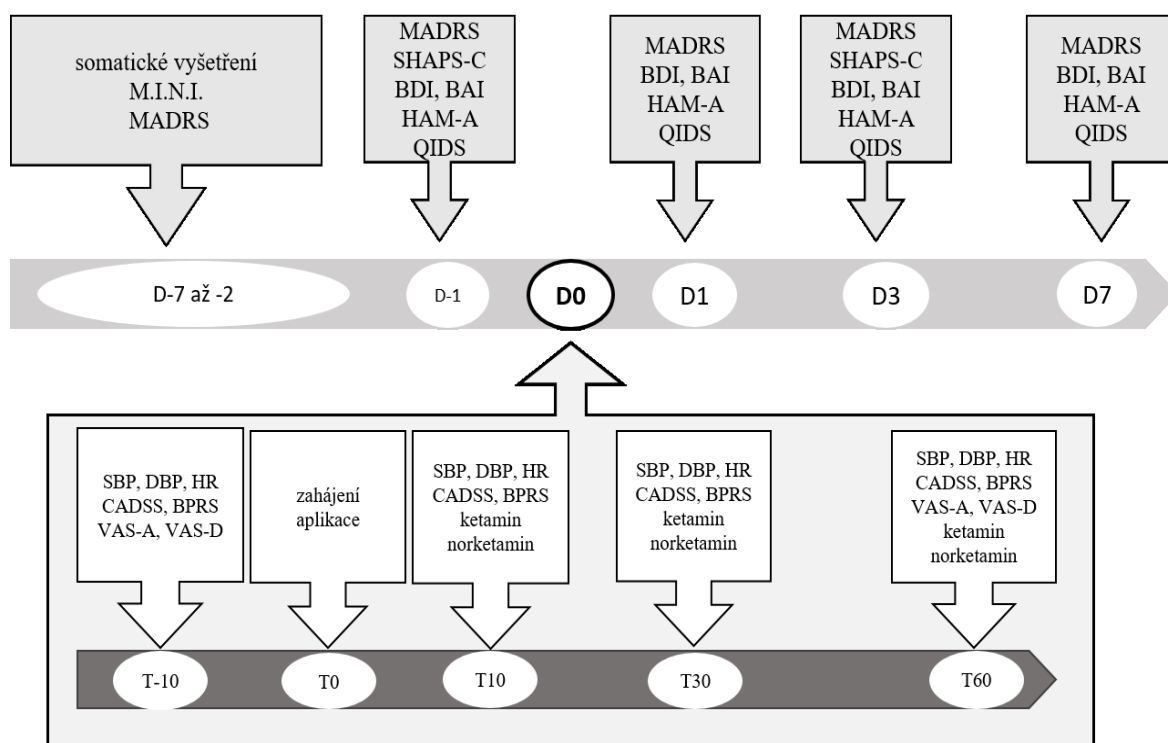
3.3. Použité dotazníky a škály

Závažnost depresivních příznaků byla v obou souborech hodnocena pomocí dotazníku MADRS při vstupu do studie, den před aplikací ketaminu a dále v čase 24 h, 3 dny a 7 dní po aplikaci. Odpověď na léčbu byla definována jako snížení MADRS o nejméně 50 % oproti

výchozí hodnotě během týdenního období sledování po aplikaci ketaminu. Pacienti, kteří dosáhli redukce MADRS o minimálně 50 % oproti výchozí hodnotě, byli označeni za respondéry. Pacienti, u kterých nedošlo k minimálně 50 % redukcii depresivní symptomatiky, byli označeni za nonrespondéry studie. V totožných časových intervalech byla hodnocena i subjektivní míra depresivní a úzkostné symptomatiky pomocí subjektivních škál (Beckova škála deprese – BDI (Beck et al., 1996) a Beckova škála úzkosti – BAI (Beck et al., 1988)).

V souboru B bylo hodnocení obohaceno o několik dalších klinických parametrů. U každého pacienta bylo přidáno subjektivní hodnocení depresivní symptomatiky dle QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptomatology) (Rush et al., 2003) a objektivní hodnocení úzkostné symptomatiky dle Hamiltonovy škály HAM-A (Hamilton, 1959) před aplikací, 3. den po aplikaci a týden po aplikaci. Míra anhedonie byla kvantifikována podle Snaith-Hamiltonovy škály potěšení SHAPS (Nakonezny et al., 2015; Snaith et al., 1995), respektive české verze její validované varianty SHAPS-C (Ameli et al., 2014), modifikované pro administraci klinickým pracovníkem. Anhedonie byla hodnocena před aplikací a 3. den po aplikaci ketaminu. Melancholické rysy deprese byly extrahovány z položek české verze 5.0.0. dotazníku M.I.N.I. (Sheehan et al., 1998), vyplněného u každého pacienta při úvodní vizitě. V den aplikace bylo také u každého pacienta provedeno orientační subjektivní hodnocení depresivity a úzkostnosti s využitím vizuálních analogových škál (respektive VAS-D a VAS-A s úsekem hodnocení od 0 do 10).

V průběhu intoxikace ketaminem byla u pacientů ze souboru B opakovaně hodnocena míra změněného stavu vědomí. Z důvodů, popsaných v kapitole 1.4.3.1., k eliminaci zkreslující post hoc interpretace změněného stavu vědomí byly použity výhradně objektivní škály disociace, a to jak škála disociace CADSS – Clinician-Administered Dissociative States Scale (Bremner et al., 1998), tak psychoticismu BPRS – Brief Psychotic Rating Scale (Overall and Gorham, 1962). U každého pacienta bylo skóre obou škál zaznamenáno klinickým pracovníkem, přítomným u aplikace, čtyřikrát v průběhu sezení: před aplikací, 10 minut, 30 minut a 60 minut od zahájení aplikace. Pro přehlednost jsou hodnocení prováděna v průběhu experimentu a v den aplikace ketaminu znázorněna na obrázku 3.



Obr. 3: Soubor B – časová osa experimentu a vyšetření v průběhu aplikace. D = den sledování, D0 = den aplikace, T = čas sledování.

3.4. Metodika hodnocení souběžné medikace

V obou studijních souborech se jednalo o podání ketaminu jako add-on ke stávající medikaci a pacienti zůstávali na neměnné dávce antidepresiv (AD) po dobu klinického hodnocení. Pro referenční účely byla celková dávka standardních AD u všech subjektů hodnocena s využitím fluoxetinového ekvivalentu (FL equi) (Hayasaka et al., 2015). V případě antipsychotik (AP) se jednalo o nízké dávky, podávané v rámci augmentace stávající antidepresivní medikace. Dávka AP se v průběhu klinického hodnocení taktéž neměnila a byla hodnocena s použitím olanzapinového ekvivalentu (OLA equi) (Leucht et al., 2015; Yu et al., 2023).

Všichni pacienti, užívající benzodiazepiny (BZD) před vstupem do studie, mohli zůstat na neměnné dávce v průběhu celého klinického hodnocení. V naléhavých případech silné úzkosti, tenze či neklidu byla u obou souborů možná jednorázová aplikace BZD u pacientů, kteří je pravidelně neužívali, nebo navýšení stávající dávky BZD až do dávky, odpovídající 20 mg oxazepamu denně. Pacienti pravidelně užívající BZD bez ohledu na dávku během období studie (7 dní před infuzí a po dobu 7 dní po infuzi ketaminu) byli definováni jako uživatelé BZD. Pacienti bez pravidelné anxiolytické medikace nebo užívající BZD méně než dvakrát

týdně, byli definováni jako neuživatelé BZD. Pro referenční účely byla dávka BZD převáděna a hodnocena s použitím diazepamového ekvivalentu (DZ equi) (Kane, 2017). Vzhledem ke zjištěním, vyplývajícím z hodnocení souboru A, které budou dále diskutovány, byla dávka BZD v souboru B minimalizována ještě před vstupem pacientů do klinického hodnocení. Protokoly studií rovněž předpokládaly možnost parenterální aplikace BZD jakožto nouzové medikace v případě extrémní úzkosti nebo agitovanosti jako nežádoucí reakce během infuze ketaminu, avšak tento nouzový postup nebyl u žádného z pacientů nutný.

3.5. Metodika hodnocení hemodynamických parametrů

Všem pacientům ze souboru A byl v rámci vyšetření digitálním zesilovačem BrainScope (M&I, Praha, Česká republika) snímán elektrokardiogram (EKG). EKG byl zaznamenán z elektrody umístěné na dolním okraji levého žeberního oblouku. Vzorkovací frekvence dat byla 250 Hz. Záznam byl pořizován před aplikací ketaminu (výchozí EKG) a v průběhu infuze. Hodnocení parametrů srdeční frekvence (HR) a variability srdeční frekvence (HRV) bylo provedeno pomocí softwaru Kubios (Kubios HRV software verze 2.0), úseky R-R byly detekovány pomocí automatického algoritmu s vizuální kontrolou časové řady a v případě potřeby s následnou korekcí. Z úseků R-R byla vypočtena srdeční frekvence (HR) jako celkový odhad aktivity autonomního nervového systému. Na základě spektrální analýzy změn mezi jednotlivými kmity R na EKG v milisekundách byly odvozeny parametry variability srdeční frekvence (HRV, 0.04 – 0.4 Hz). Nízkofrekvenční spektrum (LF, 0,04 – 0,15 Hz) vypovídá především o aktivitě sympatiku, zatímco vysokofrekvenční (0,15 – 0,4 Hz) o parasympatické aktivitě (Malliani et al., 1991; Pomeranz et al., 1985). Normalizované hodnoty jednotlivých spekter ilustrují sympatovagální rovnováhu a jejich zastoupení v % celkového výkonu odráží podíl větví ANS na celkovém výkonu. Pro sjednocení se uvádí pouze % zastoupení normalizované hodnoty nízkých frekvencí (nLF).

Všem pacientům v rámci souboru B byly měřeny a zaznamenávány hodnoty systolického (SBP) a diastolického krevního tlaku (DBP) a tepové frekvence (HR) v předem stanovených pravidelných intervalech: před zahájením aplikace (baseline hodnota), v 10. a 30. minutě v průběhu aplikace a v 60. minutě, tedy půl hodiny po ukončení infuze. Měření probíhalo v poloze v pololeže, s horní končetinou v úrovni těla u všech pacientů. K registraci byl použit automatický tonometr OMRON (OMRON Česká republika) s manžetou 22-42 cm a s kalibrovanou přesností měření TK ± 3 mmHg a TF $\pm 5\%$.

3.6. Metodika stanovení hladin ketaminu a norketaminu

K vyhodnocení sérových hladin ketaminu a jeho prvního metabolitu norketaminu byla použita metoda kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS). Všem pacientům byly provedeny odběry venózní krve po 2 ml čtyřikrát v průběhu sezení: před provedením aplikace ketaminu, 10 a 30 minut po zahájení infuze a v 60. minutě, tedy půlhodiny po ukončení infuze. Po centrifugaci byly vzorky séra uloženy při teplotě $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ v mikrozkušnicích typu Eppendorf. Postup příprav vzorků byl založen na extrakci kapalina-kapalina (liquid-liquid extraction, LLE) s metylterbutyleterem (MTBE), která byla upravena podle dříve publikované metody (Hasan et al., 2017). K séru v mikrozkušnici byl přidán roztok vnitřního standardu (po 4 μl vodných roztoků ketaminu-d4 a norketaminu-d4 v koncentraci 1 $\mu\text{g/ml}$), vzorek byl zředěn roztokem uhličitanu sodného (125 μl) a krátce vortexován. Následně byla provedena opakovaná extrakce s MTBE (2 x 1 ml). Suchý zbytek byl následně rekonstituován v 5% methanolu ve vodném roztoku 10 mM mravenčanu amonného (100 μl). Pevné zbytky byly odstraněny filtrací přes odstředivé filtry pomocí centrifugy 5415 R (Eppendorf, Německo). Získaný čirý roztok byl převeden do lahvičky pro kapalinovou chromatografii. Pro samotnou LC-MS/MS analýzu byl použit LC systém UltiMate 3000 (Thermo, MA, USA) spojený s hmotnostním spektrometrem QTrap 6500 (AB Sciex, MA, USA). Chromatografická separace byla provedena na koloně Luna Omega Polar C18, 2,1 x 100 mm, 3,0 μm (Phenomenex, CA, USA). Zvolené mobilní fáze byly 10mM mravenčan amonný ve vodě a methanol. Při průtoku mobilní fáze nastaveném na 400 $\mu\text{l/min}$ byly retenční časy norketaminu 4,84 min a ketaminu 4,97 min. Injekční objem byl 5 μl . Teplota kolony byla nastavena na $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, zatímco teplota autosampleru byla udržována na $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pro kvantifikaci byla vyvinuta metoda vícenásobného monitorování reakcí se třemi přechody pro oba studované analyty a odpovídající deuterované standardy. Pro sběr a vyhodnocení hladin ketaminu a norketaminu byl použit software Analyst verze 1.63 a MultiQuant 3.0.3 (AB Sciex, MA, USA).

3.7. Použité statistické metody

Pro oba soubory byly základní klinické a demografické parametry před aplikací ketaminu srovnávány mezi skupinami v závislosti na typu proměnných a jejich rozložení pomocí nepárového t testu, Mann-Whitneyho U testu nebo Fisherova exaktního testu. V případě kvantitativních dat bylo rozložení dat posouzeno testem Shapiro-Wilk.

Pro soubor A byla k odlišení odpovědi na ketamin u pacientů s žádnou nebo nízkou dávkou BZD a pacientů s vysokou dávkou BZD (spíše než jen mezi definovanými uživateli a neuživateli BZD) použita křivka ROC (receiver operating characteristic) k určení hraniční denní dávky BZD s nejvyšší senzitivitou a specificitou pro rozlišení respondérů a nonrespondérů. BZD+ (uživatelé vysokých dávek BZD) a BZD- (uživatelé nulových nebo nízkých dávek BZD) byli porovnáváni v demografických a klinických parametrech a poté zadáni do logistického regresního modelu jako skupinové proměnné k predikci odpovědi na ketamin. Jako potenciálně modifikující kovariáty byly zahrnuty skóry deprese a úzkosti (MADRS, BAI). Ke zjištění odlišného vzorce odpovědi na ketamin v rámci období klinického hodnocení byla provedena analýza opakovaných měření (RM-ANOVA) s odlišnými skupinovými proměnnými (BZD+/BZD-) a skóre MADRS ve čtyřech časových bodech jako opakovanou proměnnou. Při hodnocení parametrů HRV byl rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry hodnocen pomocí lineárních smíšených modelů pro HR a HRV před infuzí, v průběhu aplikace a 24 hodin po infuzi ketaminu. Cohenovo d bylo vypočteno pomocí nativních parametrů EKG kvůli neexistenci etablované metody pro výpočet velikosti účinku pro lineární smíšené modely. Vzhledem k tomu, že ne všichni pacienti měli EKG záznam po 24 hodinách, byla provedena analýza citlivosti s použitím pouze prvních tří intervalů EKG záznamu (před aplikací, na začátku a na konci infuze). Další analýza zahrnovala logistickou regresi pro výpočet ROC křivek pro signifikantní parametry, které zahrnovaly buď pouze základní parametr HR pro získání prediktivní síly, nebo všechny dostupné parametry HR.

Pro soubor B byla skupinová proměnná (odpověď na léčbu) definována jako $\geq 50\%$ pokles depresivní symptomatologie hodnocené stupnicí MADRS 7. den po aplikaci ketaminu proti vstupní hodnotě. Pro posouzení meziskupinových rozdílů (mezi respondéry a nonrespondéry) v průběhu opakovaných měření (změna psychopatologie, krevního tlaku, fenomenologie intoxikace) byly použity modely se smíšenými efekty pro opakovaná měření s kovariační strukturou nejlépe vyhovující modelu. Byly testovány pevné efekty času, odpovědi a interakce mezi časem a odpovědí, náhodný efekt představovaly subjekty. Kovariáty se lišily dle hodnocené závislé proměnné, mezi jinými byl testován vliv věku, BMI, vstupní úrovně úzkosti či hladin ketaminu a jeho metabolitu. V případě hladin ketaminu a norketaminu byla s ohledem na rozložení dat použita log transformace.

Rozdíly průměrů srovnávaných skupin, jejich intervaly spolehlivosti a p hodnoty byly upraveny metodami dle Bonferroniho. Vztahy mezi proměnnými byly testovány Pearsonovým či Spearmanovým koeficientem korelace s korekcí na mnohočetná srovnávání.

Statistické analýzy pro soubor A byly provedeny pomocí programů Statistica, verze 12 (2013) a MedCalc, verze 15.11.4, pro analýzu HRV v souboru A byl použit software SPSS (IBM, 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, verze 23.0.). K analýze souboru B byly použity statistické programy NCSS 2023 Statistical Software (2023) a Jamovi verze 2.3.21.0. Pro všechny testy byla přijata hladina významnosti (p-hodnota) 0,05.

4. Výsledky

4.1. Soubor A

Do analýzy byly zahrnuty údaje získané od 47 pacientů, z toho 27 (57 %) žen, ve věku od 31 do 52 let (průměr $43,0 \pm 12,3$ let). Průměrná výchozí závažnost deprese hodnocena pomocí škály MADRS byla $24,0 \pm 6,3$ bodů. Průměrná doba trvání diagnózy deprese byla $10,0 \pm 10,1$ roků, zatímco průměrná doba trvání aktuální epizody deprese byla $4,4 \pm 6,1$ týdne. Třináct pacientů (28 %) užívalo antidepresiva (AD) v monoterapii a 34 (72 %) mělo kombinaci dvou nebo více antidepresiv. Průměrná denní dávka AD byla $54,1 \pm 24,5$ mg fluoxetinového ekvivalentu. V souboru A třináct pacientů (28 %) reagovalo na jednorázovou dávku ketaminu ($\geq 50\%$ snížení MADRS kdykoli během jednoho týdne). Respondéři měli významně nižší výchozí úroveň úzkosti ($p=0,04$) a nižší výchozí závažnost deprese ($p=0,052$), jinak byly obě skupiny srovnatelné (tabulka 5). Data ze souboru A byla použita k post hoc analýzám vlivu benzodiazepinů (Andrashko et al., 2020) a souvislosti antidepresivního efektu ketaminu s parametry variability srdeční frekvence (Meyer et al., 2021).

Vstupní klinické parametry	Respondéři (n=13)	Non-respondéři (n=34)	Hodnota p
Věk (roky)	$41,6 \pm 13,1$	$43,5 \pm 12,2$	0,64 ¹
Ž/M	6/7	21/13	0,51 ²
AD monoterapie/kombinace	5/8	8/26	0,46 ²
Délka diagnózy deprese (roky)	$5,9 \pm 5,9$	$11,6 \pm 10,9$	0,10 ³
Délka aktuální epizody (týdny)	$10,8 \pm 9,4$	$22,6 \pm 30,4$	0,13 ³
Bez hospitalizace	$2,4 \pm 2$	$2,7 \pm 2,4$	0,70 ³
Vstupní BDI	$14,8 \pm 5,4$	$18,9 \pm 6,9$	0,06 ¹
Vstupní BAI	$14,9 \pm 9,1$	$22,2 \pm 11,3$	0,04¹
Vstupní MADRS	$21,1 \pm 6,5$	$25,0 \pm 5,9$	0,052 ¹
První/rekurentní epizoda	5/8	6/28	0,25 ²
FLX equi	$46,9 \pm 16,8$	$56,9 \pm 26,5$	0,21 ¹
DZ equi	$7,7 \pm 4,5\text{mg}$	$32,1 \pm 24,9\text{mg}$	0,007³

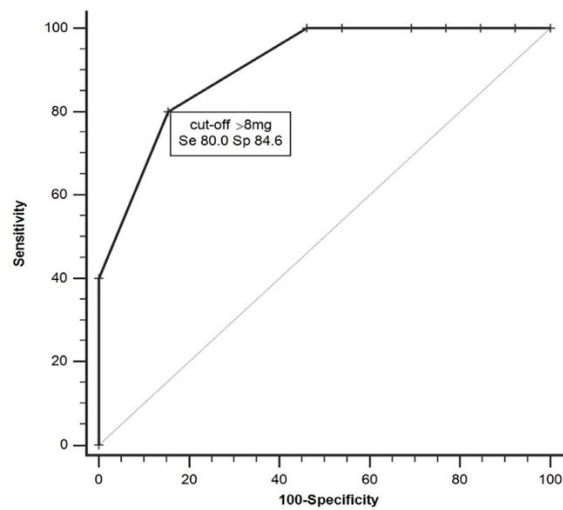
Tab. 5: Vstupní charakteristika respondérů vs. non-respondérů – soubor A. K porovnání skupin byly použity: ¹nepárový t-test, ²Fisherův exaktní test, ³Mann-Whitneyho U test.

4.1.1. Analýza vlivu benzodiazepinů

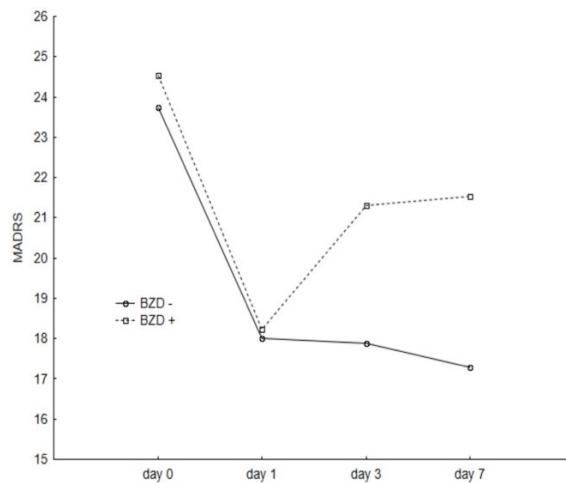
Dvacet jedna pacientů ze vzorku A užilo během sledovaného období alespoň jednu dávku BZD. Z toho 19 pacientů (40 %) užívalo BZD denně (uživatelé BZD) v dávkách od 3,8 do 94,0 mg DZ ekvivalentu denně. Třináct (68 %) pacientů užívalo klonazepam, pět (26 %) alprazolam a jeden pacient měl kombinaci klonazepamu a midazolamu. Zatímco souběžná medikace BZD (v jakékoli dávce) byla u respondérů (38 %) a nonrespondérů (42 %) rozložena rovnoměrně, obě skupiny se výrazně lišily v dávkách BZD, přičemž u nonrespondérů byly dávky signifikantně vyšší ($7,7 \pm 4,5$ respektive $32,1 \pm 24,9$ mg DZ ekvivalentu; $p=0,007$).

Analýza ROC rozlišila nonrespondéry od respondérů podle kritéria > 8 mg ekvivalentu DZ se senzitivitou 80 % a specificitou 84,6 % (AUC=0,91, 95%CI 0,68-0,99, $p=0,001$, obrázek 4). Po rozdělení pacientů na skupiny uživatelů vysokých dávek BZD (BZD+, >8 mg DZ ekvivalentu, N=13) a uživatelů nízkých až nulových dávek BZD (BZD-, 0-8 mg DZ ekvivalentu, tedy například méně než 0,5 mg klonazepamu; N=34), pouze jeden pacient ze skupiny BZD+ patřil mezi respondéry, zatímco ostatní respondéři byli ze skupiny BZD- (míra odpovědi 8 % u BZD+ vs. 35 % u BZD-; Fisherův exaktní test, $p=0,07$).

Logistická regrese s odpovědí na ketamin jako závislou proměnnou upravenou podle výchozí závažnosti deprese (skóre MADRS) a úzkosti (skóre BAI) jako možných kovariát ukázala vyšší pravděpodobnost, že BZD+ pacienti budou nonrespondéry (OR=9,7, 95%CI 1,2-69,7, $p=0,03$). Při porovnání skóre MADRS mezi skupinou BZD+ a BZD- v čase od výchozího stavu do 7. dne byla odhalena odlišná dynamika odpovědi na ketamin (RM-ANOVA; interakce skupina x čas: $F=2,98$, $df=3,135$, $p=0,03$), se srovnatelným poklesem depresivních příznaků 24 hodiny po infuzi (Bonferroniho post hoc test, $p=0,53$) u obou skupin, ale významně horším výsledkem u BZD+ při kontrole 3. den ($p=0,04$, $g=0,67$) a týden po aplikaci ($p=0,02$, $g=0,78$) (obrázek 5). Jinak se skupiny BZD+ a BZD- nelišily ani v demografických či klinických proměnných, ani v plazmatických hladinách ketaminu a jeho metabolitu norketaminu v průběhu aplikace (tabulka 6).



Obr. 4: ROC křivka odlišující respondéry a nonrespondéry ze souboru A podle kritéria > 8 mg ekvivalentu DZ se senzitivitou 80 % a specificitou 84.6 % (AUC=0,91, 95%CI 0,68-0,99, p <0,001)



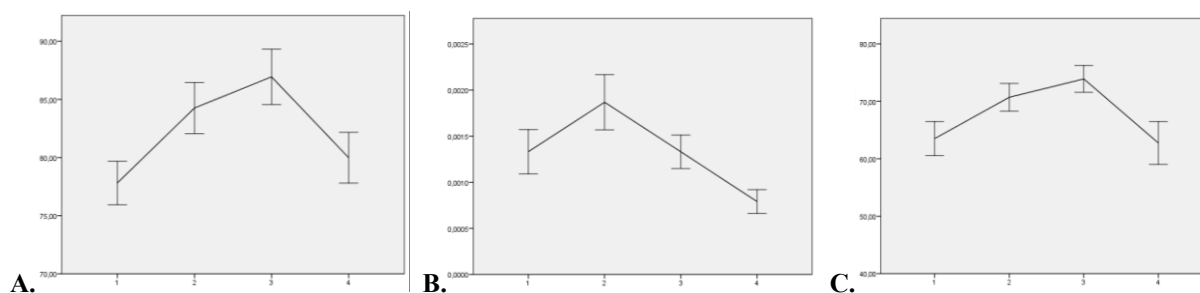
Obr. 5: Změna depresivní symptomatiky dle hodnot MADRS ve skupině BZD+ a BZD- při kontrolách 3.den (p=0,04) a 7.den (p=0,02) po aplikaci ketaminu.

Sledované parametry	BZD + (n=13)	BZD - (n=34)	Hodnota p
Respondér/nonrespondér	1/12	12/22	0,07 ¹
Věk (roky)	41,3 ± 14,2	43,6 ± 11,7	0,57 ²
Délka diagnózy deprese (roky)	11,7 ± 14,2	9,4 ± 8,1	0,48 ³
Délka aktuální epizody (týdny)	24,3 ± 41,0	17,4 ± 19,3	0,43 ³
Vstupní BDI	17,1 ± 7,6	18,1 ± 6,5	0,65 ²
Vstupní BAI	21,7 ± 14,2	19,6 ± 9,9	0,56 ²
Vstupní MADRS	24,5 ± 8,2	23,7 ± 5,4	0,70 ²
Změna MADRS vstupně vs. den 1	0,2 ± 0,3	0,3 ± 0,3	0,52 ²
Změna MADRS vstupně vs. den 3	0,04 ± 0,43	0,26 ± 0,28	0,04²
Změna MADRS vstupně vs. den 7	0,03 ± 0,47	0,30 ± 0,27	0,02²
Hladina ketaminu, 10.min. (ng/mL)	276±148	226 ± 94	0,22 ²
Hladina ketaminu, 30.min. (ng/mL)	262 ±87	235±79	0,36 ²
Hladina norketaminu, 10.min. (ng/mL)	18±13	12±10	0,1 ²
Hladina norketaminu, 30.min. (ng/mL)	80±39	65±28	0,2 ²

Tab.6: Porovnání uživatelů vyšších dávek BZD (BZD+, >8mg of DE) a nižších či žádných dávek BZD (BZD-, 0-8mg of DE) v průběhu období sledování. K porovnání skupin byly použity: ¹nepárový t-test, ²Fisherův exaktní test, ³Mann-Whitneyho U test.

4.1.2. Analýza variability srdeční frekvence

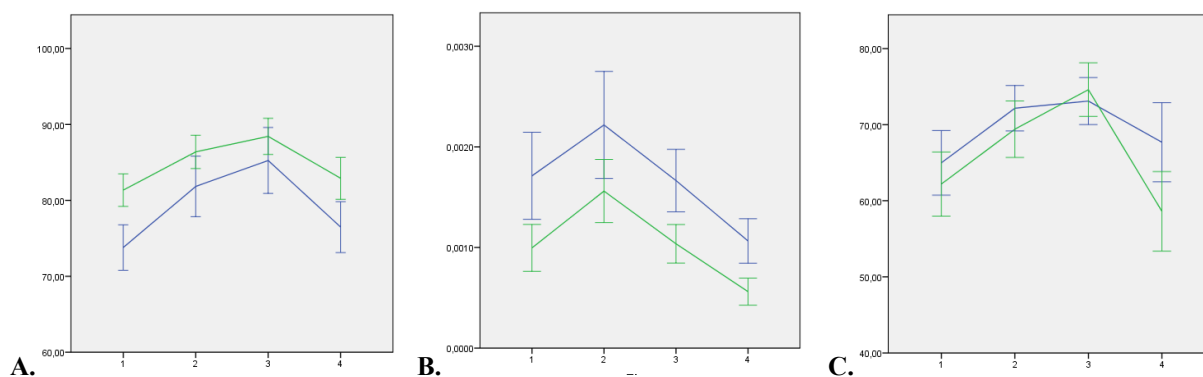
U všech pacientů ze vzorku A byl zjištěn signifikantní nárůst HR během infuze oproti výchozímu stavu, s normalizací k původním hodnotám po 24 hodinách ($p_{\text{corr}} < 0,001$). V případě výkonu HRV byl jeho nárůst signifikantní pouze během infuze ve srovnání s hodnotou 24 hodiny po infuzi ($p < 0,009$), zatímco výkon nLF byl signifikantně vyšší bezprostředně po infuzi ve srovnání s výchozí hodnotou ($p < 0,035$) a ve srovnání s hodnotou 24 hodin po infuzi ($p < 0,026$) (obrázek 6).



Obr.6: Dynamika hodnot HR (A), HRV (B) a nLF (C) před infuzí (1), v průběhu infuze (2), na její konci (3) a 24 hodiny po aplikaci (4).

Při použití stanoveného kritéria 50% redukce MADRS po 24 h, lineární smíšený model pro HR neprokázal žádný významný skupinový efekt (respondéři vs. nonrespondéři; $F = 0,05$, $df = 150,28$, $p = 0,83$), ale byl patrný významný efekt pro kovariátu pohlaví ($F = 5,73$, $df = 162,30$, $p = 0,02$). Když však bylo zvoleno kritérium 30% poklesu MADRS po 24 hodinách, kritéria response dosáhlo 21 pacientů. V takovém modelu byl patrný významný skupinový efekt pro HR (respondéři vs. nonrespondéři; $F = 10,86$, $df = 147,65$, $p = 0,001$) a také významný efekt pro kovariátu pohlaví ($F = 5,83$, $df = 162,67$, $p = 0,017$) a věku ($F = 4,24$, $df = 161,93$, $p = 0,041$). Cohenovo d bylo 0,47 pro všechna měření HR a 0,61 pro základní měření HR před infuzí. Nebyla potvrzena významnost pro efekt času ($F = 2,58$, $df = 68,88$, $p = 0,061$) ani pro interakci čas x skupina ($F = 0,16$, $df = 67,33$, $p = 0,924$).

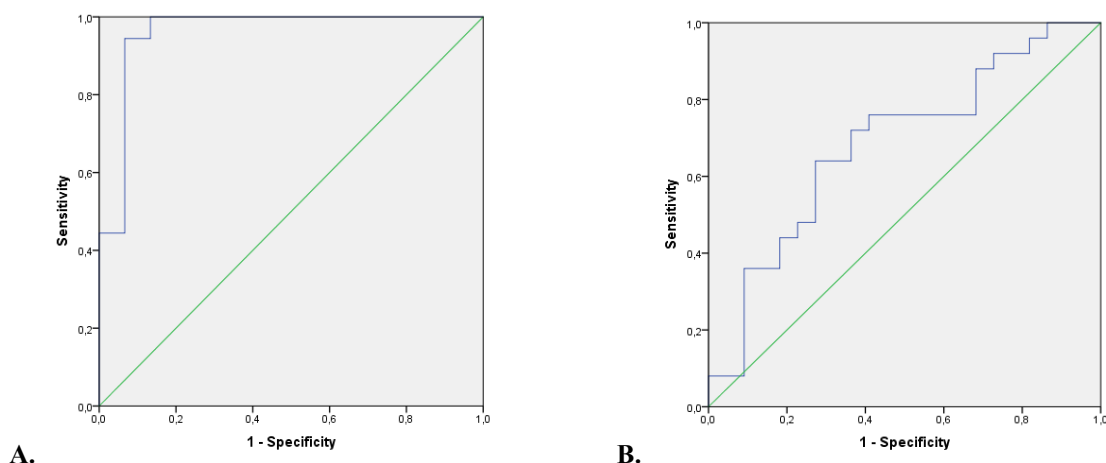
Dodatečná analýza s použitím modifikovaného kritéria odpovědi (pokles MADRS > 30 % kdykoli během 7 dnů) odhalila podobný skupinový efekt pro HR ($F = 11,32$, $df = 149,05$, $p = 0,001$) a významný efekt pro kovariátu pohlaví ($F = 7,59$, $df = 163,63$, $p = 0,007$), ale ne pro věk ($F = 2,80$, $df = 162,63$, $p = 0,100$). U kritéria 50% poklesu MADRS kdykoli během 7 dnů byl zjištěn skupinový efekt (respondéři vs. nonrespondéři) pro HR ($F = 4,55$, $df = 144,63$, $p = 0,035$) a signifikantní efekt pro kovariátu pohlaví ($F = 6,68$, $df = 162,56$, $p = 0,011$). Další analýza výkonu HRV odhalila signifikantní skupinový efekt (respondéři vs. nonrespondéři, kritérium 30% poklesu MADRS 24 hodiny po aplikaci; $F = 6,65$, $df = 133,30$, $p = 0,011$), efekt pro kovariátu věku ($F = 8,08$, $df = 81,52$, $p = 0,006$) a času ($F = 5,41$, $df = 93,10$, $p = 0,002$), ale neprokázala žádný vliv pohlaví ($F = 3,00$, $df = 89,24$, $p = 0,087$) nebo interakci čas a skupina ($F = 0,75$, $df = 89,08$, $p = 0,97$). Analýza nLF ukázala pouze významný vliv času ($F = 3,50$, $df = 63,20$, $p = 0,02$) bez dalších významných vlivů nebo interakcí (obrázek 7).



Obr. 7: Porovnání dynamiky HR (A), výkonu HRV (B) a nLF (C) mezi respondéry a nonrespondéry v dynamice v časech před infuzí(1), v průběhu infuze (2), na konci infuze (3) a 24 hodiny po infuzi (4).

Dodatečně byla provedena analýza citlivosti, protože ne všechny subjekty měly čtvrtý EKG záznam po 24 hodinách. Do lineárního smíšeného modelu proto byly zahrnuty pouze první tři měření (před aplikací, během infuze a bezprostředně po ní). Výsledky pro HR ukázaly významný efekt skupiny ($F = 9,67$, $df = 131,65$, $p = 0,002$) a času ($F = 3,71$, $df = 89,18$, $p = 0,028$) a významný vliv kovariát pohlaví ($F = 4,32$, $df = 131,59$, $p = 0,04$) a věku ($F = 6,32$, $df = 131,59$, $p = 0,13$), interakce čas a skupina nebyla signifikantní ($F = 0,24$, $df = 89,18$, $p = 0,79$).

Při hodnocení predikční (rozlišovací) schopnosti výchozích parametrů HR a HRV byla plocha pod křivkou 0,68 se senzitivitou 72 % a specificitou 64 %. Na výsledku se podílela především HR před infuzí (Wald = 4,42) a v menší míře celkový výkon HRV před infuzí (Wald = 2,25). Při logistické regresi všech dostupných měření HR a HRV (tedy HR, výkonu HRV a výkonu nLF ze všech záznamů) a skupinách odpovědí se plocha pod křivkou zvýšila na 0,96 se senzitivitou 94 % a specificitou 93 %. K výsledkům přispěl především celkový výkon HRV během infuze ketaminu (Wald = 1,94) a nLF po infuzi (Wald = 2,26). Při zahrnutí všech dostupných měření však prediktivní hodnota mizela. Plocha pod křivkou pro kritérium 50% poklesu po 24 hodinách byla 0,53 pro základní parametry i pro všechny dostupné parametry v čase (obrázek 8).



Obr. 8: ROC křivka odlišující respondéry a nonrespondéry ze souboru A podle výchozích parametrů HR a HRV před infuzí ketaminu (A) a pro všechny dostupné parametry ze čtyř měření (B).

Parametr HRV	Hladina ketaminu 10 min (ng/ml)	Hladina ketaminu 30 min (ng/ml)	Hladina norketaminu 10 min (ng/ml)	Hladina norketaminu 30 min (ng/ml)
pre HR	0,131	0,245	0,337*	0,269
ket HR	0,1	0,186	0,337*	0,174
post HR	0,171	0,199	0,375*	0,159
24h HR	0,371	0,409*	0,398*	0,498**
pre HRV	-0,223	-0,198	-0,193	-0,134
ket HRV	-0,211	-0,157	-0,233	-0,161
post HRV	-0,357*	-0,357*	-0,17	-0,191
24h HRV	-0,475*	-0,594**	-0,29	-0,454*
pre nLF	-0,145	0,049	-0,18	-0,004
ket nLF	-0,089	0,085	-0,18	-0,123
post nLF	-0,009	0,113	-0,313	-0,267
24h nLF	-0,042	0,161	-0,332	-0,13

Tab. 7: Korelace mezi parametry HRV a plasmatickými hladinami ketaminu a norketaminu v časech před aplikací (pre), v průběhu infuze(ket), po její ukončení (post) a 24 hodiny po aplikaci (24h), ** signifikantní s $p < 0,05$ po Bonferroniho korekci, * signifikantní s $p < 0,05$

K upřesnění farmakodynamického podílu ketaminu na vegetativních parametrech byla provedena analýza korelací mezi HRV a jeho plasmatickými hladinami, které obecně pozitivně

korelovaly se srdeční frekvencí a negativně korelovaly s celkovým výkonem HRV. Nebyl pozorován žádný jasný trend mezi plasmatickými hladinami a nLF. Pouze negativní korelace mezi hladinami ketaminu na konci infuze a celkovým výkonem HRV 24 hodin po aplikaci ($r=-0,594$, $p_{\text{corr}}<0,05$) nebo pozitivní korelace mezi hladinami norketaminu na konci infuze a celkovým výkonem HRV 24 hodin po aplikaci ($r=0,498$, $p_{\text{corr}}<0,05$) přežily Bonferroniho korekci. (tabulka 7).

4.2. Soubor B

Do analýzy byly zahrnuty údaje získané od 39 pacientů, z toho 19 (49 %) žen, ve věku od 23 do 61 let (průměr $43,1 \pm 11$). Průměrná výchozí závažnost deprese měřená pomocí MADRS byla $28 \pm 4,2$ bodů. Průměrná doba trvání diagnózy deprese byla $12,5 \pm 8,3$ roků, zatímco trvalost aktuální v moment měření depresivní epizody byla od 3 do 24 měsíců, s průměrem trvání poslední depresivní epizody $12,8 \pm 7,4$ měsíců. Před vstupem do klinického hodnocení pacienti ze souboru B podstoupili v průměru $3,0 \pm 3,0$ psychiatrické hospitalizace a pro poslední epizodu absolvovali v průměru $4,2 \pm 2,5$ neúspěšných terapeutických pokusů před aplikací ketaminu. Šestnáct pacientů (41%) bylo na monoterapii jedním AD, zbylých 23 (59%) mělo kombinaci dvou nebo více antidepresiv. Mezi nejčastější AD patřily venlafaxin u 12 (31%) pacientů, SSRI ($n=8$) a mirtazapin ($n=8$), další pacienti užívali bupropion ($n=7$), vortioxetin ($n=7$) a 4 pacienti byli medikováni TCA. Průměrná denní dávka AD byla $55,3 \pm 28,8$ mg fluoxetinového ekvivalentu. Devatenáct pacientů (49%) užívalo antipsychotika k augmentaci antidepresivní léčby, v subantipsychotické dávce s průměrem $4,4 \pm 2,6$ mg olanzapinového ekvivalentu. Pouze 5 pacientů (12%) bylo medikováno benzodiazepinovými anxiolytiky s průměrnou dávkou $6,6 \pm 3,9$ mg diazepamového ekvivalentu.

4.2.1. Analýza vlivu výchozích demografických a klinických parametrů

Sedmnáct pacientů (43%) reagovalo na jednorázovou dávku ketaminu ($\geq 50\%$ redukce MADRS týden po aplikaci ketaminu) a byli označeni za respondéry. Ze vstupních demografických parametrů byl mezi respondéry a nonrespondéry nalezen statisticky významný rozdíl v celoživotní délce vzdělání ($t=-2,174$, $df=37$, $p=0,03$).

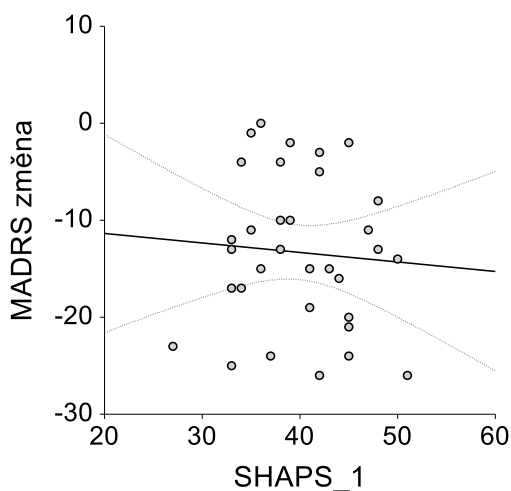
Vstupní klinické parametry	Respondéři (n=17)	Non-respondéři (n=22)	Hodnota p
Základní demografické parametry			
Věk (roky)	40,4 ± 11,7	45,7 ± 10,3	0,15 ¹
Ž(%)	9(53)	10(46)	0,64 ²
Délka vzdělání (roky)	16,6 ± 2,6	15,1 ± 2,1	0,03 ³
Váha (kg)	79,0 ± 20,4	84,0 ± 21,8	0,48 ¹
BMI (kg/m ²)	25,6 ± 5,9	26,8 ± 6,5	0,58 ¹
Závažnost deprese a míra rezistence			
Délka diagnózy deprese (roky)	11,7 ± 7,5	13,1 ± 9,2	0,60 ¹
Délka aktuální epizody (měsíce)	13,4 ± 7,5	12,3 ± 7,5	0,62 ¹
Počet hospitalizací	2,2 ± 1,7	3,6 ± 3,7	0,11 ³
Počet léčebných pokusů pro aktuální epizodu	3,8 ± 2,1	4,6 ± 2,8	0,3 ³
Farmakoterapeutické charakteristiky			
AD dávka FLX equi (mg)	48,1 ± 28,4	60,8 ± 28,6	0,18 ¹
Augmentace AP (%)	3 (18)	16 (73)	0,001²
BZD (%)	3(18)	2(9)	0,64 ²
Vstupní klinické parametry			
MADRS	28,3 ± 4,6	27,0 ± 3,8	0,7 ¹
QIDS	19,9 ± 5,4	19,0 ± 5,8	0,59 ¹
HAM-A	19,2 ± 5,4	17,5 ± 4,3	0,28 ¹
BDI	28,1 ± 9,7	23,8 ± 9,5	0,18 ¹
BAI	16,5 ± 10,7	14,1 ± 7,0	0,41 ¹
Melancholické rysy (%)	11 (65)	14 (64)	0,99 ²
SHAPS-C	38,9 ± 6,4	40,0 ± 7,1	0,63 ¹

Tab. 8: Vstupní charakteristiky respondérů a nonrespondérů – soubor B. Hodnoty představují průměr ± směrodatnou odchylku nebo počty (procenta). K porovnání skupin byly použity: ¹nepárový t-test, ²Fisherův exaktní test, ³Mann-Whitneyho U test.

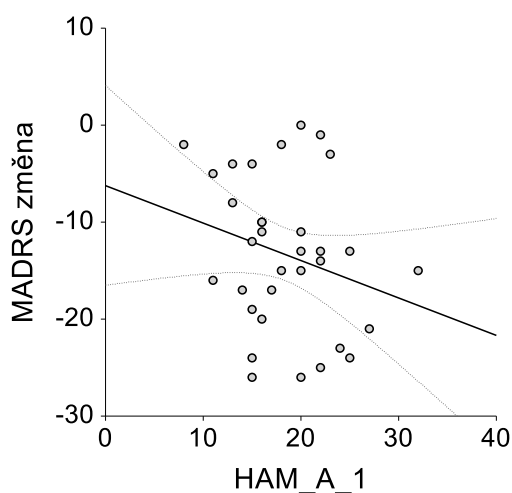
Z klinických parametrů byl ve skupině nonrespondérů na ketamin statisticky významně větší podíl uživatelů antipsychotik (Fisherův exaktní test, $p=0,001$) s vyšší průměrnou skupinovou dávkou ve skupině nonrespondérů ($t=2,76$, $df=37$, $p=0,008$). Obě skupiny byly srovnatelné v ostatních vstupních demografických i klinických parametrech včetně závažnosti deprese a míry rezistence (posuzovaných na základě délky onemocnění, počtů hospitalizací a počtů předchozích neúspěšných léčebných pokusů). Respondéři se nelišili od nonrespondérů v dávkách antidepresiv. Pro minimální užívání benzodiazepinů v tomto souboru, dávky BZD nebyly dále porovnávány (tabulka 8).

Respondéři a nonrespondéři na ketamin měli shodné vstupní skóre depresivní symptomatiky dle MADRS ($t=0,2$, $df=37$, $p=0,7$), nelišili se v přítomnosti melancholických rysů dle M.I.N.I. (Fisherův exaktní test, $p=0,9$) či v subjektivních škálách deprese BDI ($t=-1,35$, $df=34$, $p=0,18$) a QIDS ($t=-0,54$, $df=35,25$, $p=0,59$). Mezi skupinami nebyl nalezen ani signifikantní rozdíl ve vstupních hodnotách úzkostných parametrů dle subjektivní škály BAI ($t=-0,8$, $df=36$, $p=0,41$) či dle objektivního hodnocení HAM-A ($t=-1,097$, $df=30$, $p=0,28$). Ve vstupním skóre anhedonie podle SHAPS-C se skupiny taktéž nelišily ($t=0,27$, $df=37$, $p=0,63$).

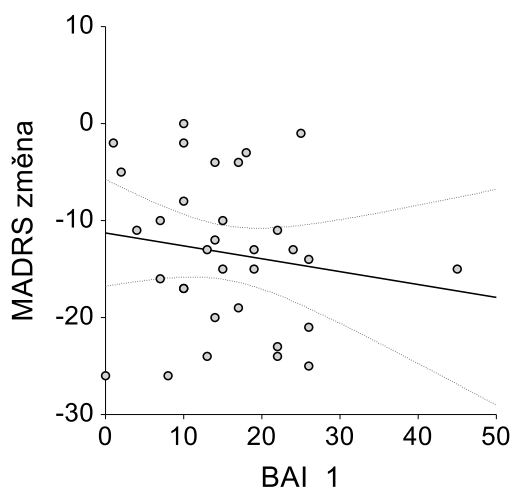
Nebyla zjištěna signifikantní korelace mezi vstupní hodnotou SHAPS-C či vstupními skóry úzkosti a poklesem depresivní symptomatiky týden po podání ketaminu (obrázky 9-11).



Obr. 9: Žádná korelace mezi výchozí hodnotou SHAPS-C a změnou MADRS po aplikaci oproti výchozím hodnotám ($r=-0,072$, $p>0,05$).



Obr. 10: Žádná korelace mezi výchozí hodnotou HAM-A a změnou MADRS po aplikaci oproti výchozím hodnotám ($r=-0,253$, $p>0,05$).



Obr. 11: Žádná korelace mezi výchozí hodnotou BAI a změnou MADRS po aplikaci oproti výchozím hodnotám ($r=-0,155$, $p>0,05$).

4.2.2. Analýza průběhu intoxikace – hemodynamické parametry

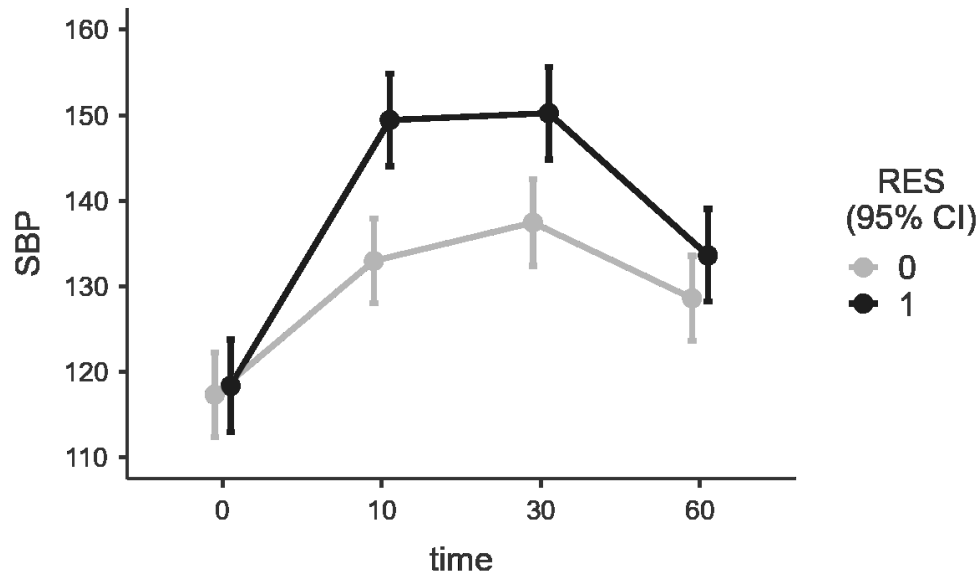
U všech pacientů ze vzorku B v průběhu aplikace stoupaly hodnoty systolického i diastolického tlaku v 10. a 30. minutě aplikace, s následným relativním poklesem v 60. minutě od aplikace. Respondéři na ketamin se v dosažených hodnotách signifikantně lišili od nonrespondérů (tabulka 9).

Vstupní klinické parametry	Respondéři (n=17)	Non-respondéři (n=22)	Hodnota p_{corr}
Hodnoty systolického tlaku (SBP, mmHg)			
SBP, před aplikací	118 (113-124)	117 (112-122)	1,00
SBP, 10.minuta	149 (144-154)	133 (128-137)	<0,001
SBP, 30.minuta	150 (144-155)	137 (132-142)	0,003
SBP, 60.minuta	133 (128-138)	129 (123-133)	0,7
Hodnoty diastolického tlaku (DBP, mmHg)			
DBP, před aplikací	81 (77-84)	80 (76-83)	1,00
DBP, 10.minuta	99 (95-102)	87 (83-90)	<0,001
DBP, 30.minuta	97 (93-101)	86 (82-89)	<0,001
DBP, 60.minuta	90 (86-93)	83 (80-86)	0,05
Hodnoty srdeční frekvence (HR/min)			
HR, před aplikací	73 (66-80)	75 (68-81)	1,00
HR, 10.minuta	83 (77-89)	78 (73-83)	1,00
HR, 30.minuta	75 (67-82)	79 (73-86)	1,00
HR, 60.minuta	70 (64-76)	73 (67-78)	1,00

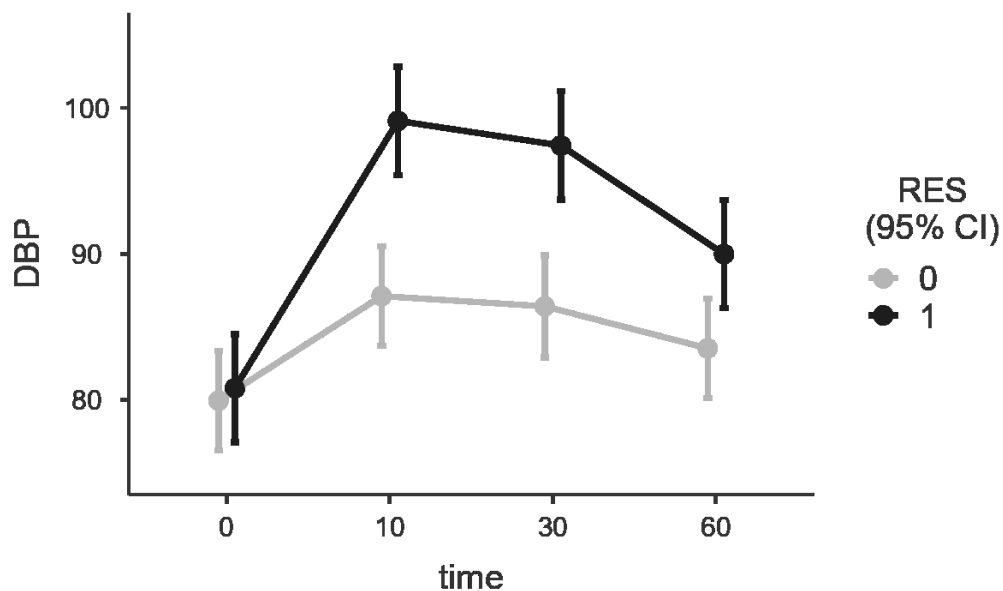
Tab. 9: Porovnání respondérů a nonrespondérů dle hodnot systolického tlaku (SBP), diastolického tlaku (DBP) a srdeční frekvence (HR). Hodnoty představují průměr a (jeho 95% interval spolehlivosti). p_{corr} = hodnota po Bonferroniho korekci.

Při porovnání hodnot systolického tlaku (SBP) mezi skupinou respondérů a nonrespondérů na ketamin v čase, byla odhalena odlišná dynamika SBP (efekt času: $F=52$, $df=3,65$, $p<0,001$; efekt skupiny: $F=13,3$, $df=1,28$, $p=0,001$; skupina x čas: $F=5,03$, $df=3,65$, $p=0,003$, obrázek 12), se srovnatelnými hodnotami SBP před a aplikací a na konci sezení, ale se signifikantním rozdílem hodnot v 10. minutě (průměrný rozdíl 16 mmHg, $p_{corr}<0,001$) a 30. minutě (průměrný rozdíl 13 mmHg, $p_{corr}=0,003$). Dynamika hodnot v průběhu intoxikace se mezi skupinami lišila i v případě diastolického tlaku (efekt času: $F=24$, $df=3,66$, $p<0,001$; efekt skupiny: $F=23$, $df=1,28$, $p<0,001$; skupina x čas: $F=4,6$, $df=3,66$, $p=0,005$, obrázek 13), se srovnatelnými hodnotami DBP před aplikací, ale signifikantním rozdílem hodnot v 10. minutě (průměrný rozdíl 12 mmHg, $p_{corr}<0,001$), 30. minutě (průměrný rozdíl 11 mmHg, $p_{corr}<0,001$)

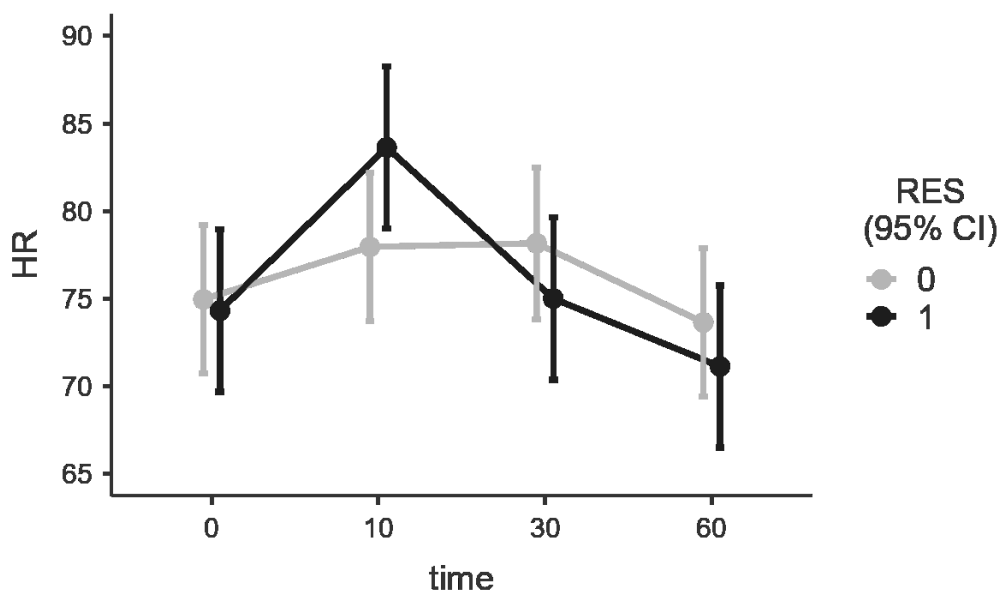
a 60. minutě (průměrný rozdíl 6 mmHg, $p_{\text{corr}}=0,05$). Na protíváhu hodnotám tlaků, nebyl nalezen rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry v dynamice změn srdeční frekvence v průběhu aplikace (efekt času: $F=7,6$, $df=3,72$, $p<0,001$; efekt skupiny: $F=0,1$, $df=1,30$, $p=0,7$; skupina x čas: $F=2,5$, $df=3,72$, $p=0,07$, obrázek 14) či rozdíl v konkrétních časech měření.



Obr. 12: Změna systolického tlaku (SBP) před aplikací ketaminu a v 10., 30 a 60. minutě po aplikaci ve skupině respondérů (1) a nonrespondérů (0) (chybové úsečky představují 95% CI).



Obr. 13: Změna diastolického tlaku (DBP) před aplikací ketaminu a v 10., 30 a 60. minutě po aplikaci ve skupině respondérů (1) a nonrespondérů (0) (chybové úsečky představují 95% CI).



Obr. 14: Změna srdeční frekvence (HR) před aplikací ketaminu a v 10., 30 a 60. minutě po aplikaci ve skupině respondérů (1) a nonrespondérů (0) (chybové úsečky představují 95% CI).

K posouzení vlivu užívaných psychofarmak na hodnoty tlaku byly porovnány dávky AD dle FLX ekvivalentu s hodnotami systolického (SBP) a diastolického (DBP) tlaku před aplikací a v průběhu intoxikace, ale žádná korelace nebyla statisticky významná (tabulka 10). Výsledky analýzy souvislosti mezi hodnotami krevního tlaku a užíváním antipsychotik následují v kapitole 4.2.4.

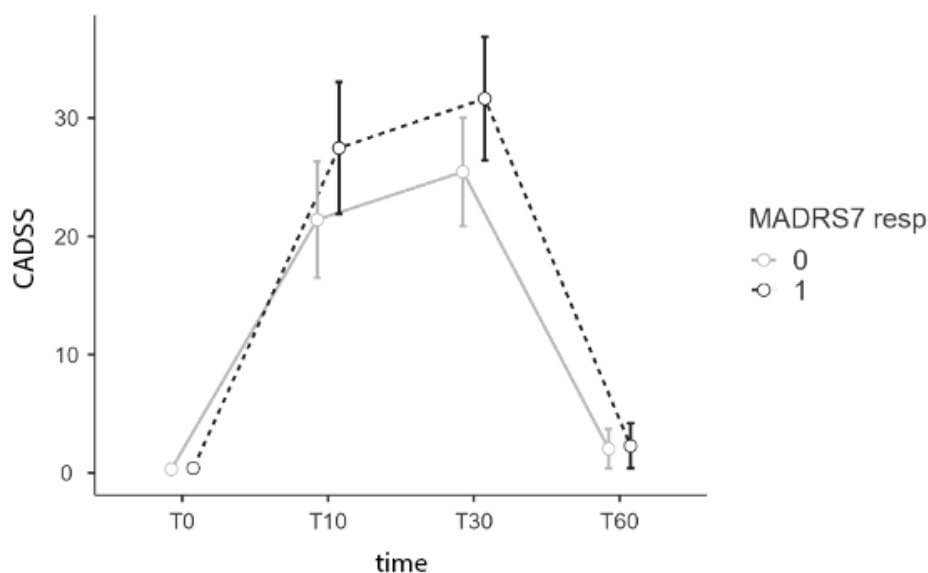
Parametry	SBP, T0	DBP, T0	SBP, T10	DBP, T10	SBP, T30	DBP, T30
FLX equi	-0,003	-0,002	-0,274	-0,111	-0,118	0,132

Tab. 10: Korelace mezi výchozí hodnotou (T0) a změnou systolického (SBP) a diastolického (DBP) tlaku v průběhu intoxikace (T10 = 10. minuta, T30 = 30. minuta aplikace) a fluoxetinovým ekvivalentem podávaných antidepresiv (FLX equi).

4.2.3. Analýza průběhu intoxikace – změněný stav vědomí

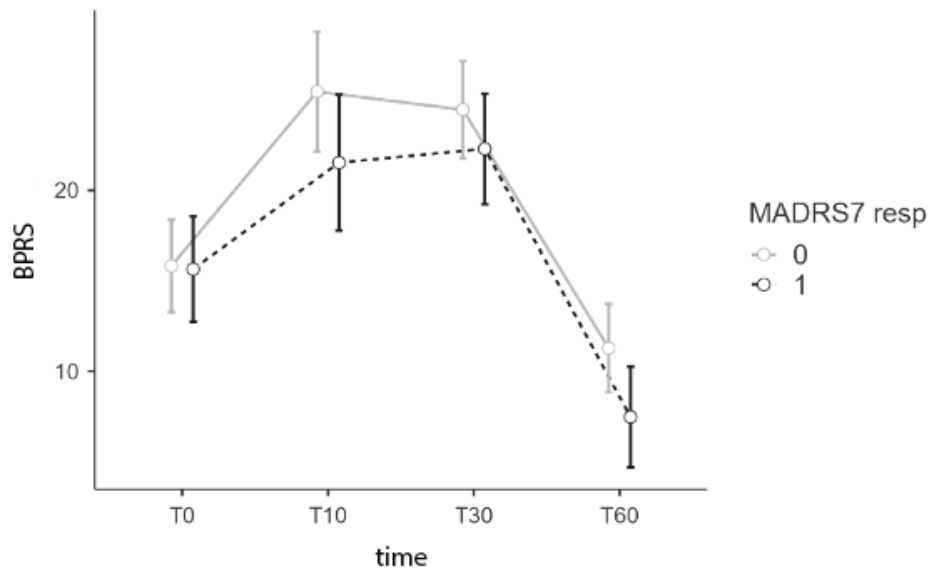
Skóre disociace, hodnocené podle škály CADSS, bylo na začátku studie u všech pacientů blízké nule ($0,35 \pm 0,77$) a stoupalo úměrně očekávanému trendu v 10. minutě ($24,05 \pm 11,6$) a 30. minutě ($28,15 \pm 10,9$) aplikace. Půl hodiny po ukončení infuze (v 60. minutě) se podle očekávání hodnota vracela k zanedbatelným hodnotám ($2,15 \pm 3,82$). Respondéři a nonrespondéři na ketamin se nelišili v žádném ze čtyř měření CADSS. Při porovnání skóre

CADSS mezi skupinou respondérů a nonrespondérů před aplikací, v 10. minutě, 30. minutě a 60. minutě od aplikace nebyl nalezen signifikantní rozdíl (interakce čas a skupina: $F=2,48$, $df=3,88$, $p=0,10$), ačkoliv respondéři měli poněkud vyšší (avšak nesignifikantní) míru disociace (obrázek 15).



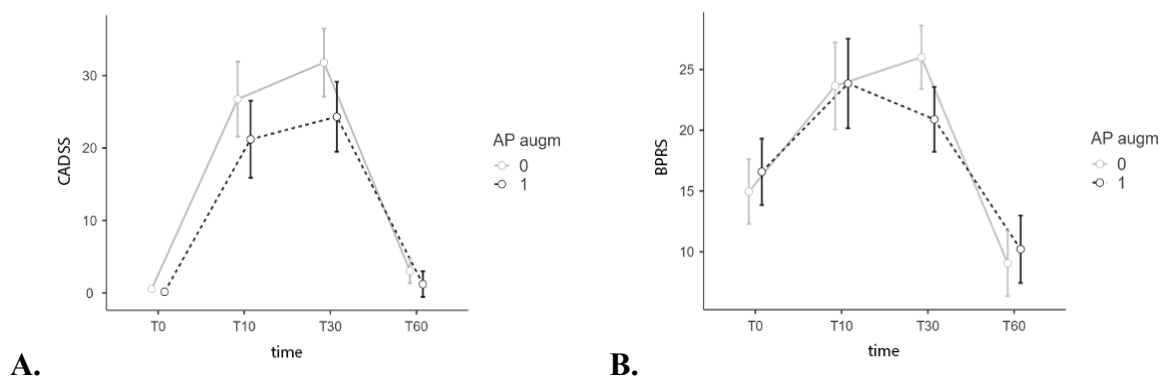
Obr. 15: Změna hodnot CADSS před aplikací ketaminu a v 10., 30 a 60. minutě po aplikaci ve skupině respondérů (1) a nonrespondérů (0) (chybové úsečky představují 95% CI).

Skóre psychotických příznaků, hodnocené podle škály BPRS, stoupalo u všech pacientů z průměrných $15,74 \pm 5,85$ bodů před aplikací na $23,74 \pm 7,8$ v 10. minutě a $23,57 \pm 6,22$ v 30. minutě aplikace. Půl hodiny po ukončení infuze hodnoty klesaly na průměr $9,61 \pm 5,91$ bodů. Respondéři a nonrespondéři na ketamin se nelišili v žádném ze čtyř měření BPRS. Při porovnání skóre BPRS mezi skupinou respondérů a nonrespondérů v čase nebyl nalezen signifikantní rozdíl v hodnotách před aplikací, v 10. minutě, 30. minutě a 60. minutě od aplikace (interakce čas a skupina: $F=0,96$, $df=3,88$, $p=0,40$) (obrázek 16).



Obr. 16: Změna hodnot BPRS před aplikací ketaminu a v 10., 30 a 60. minutě po aplikaci ve skupině respondérů (1) a nonrespondérů (0) (chybové úsečky představují 95% CI).

K odhalení možného vlivu antipsychotické medikace na průběh intoxikace byla porovnána dynamika CADSS a BPRS v čase mezi skupinou AP+ a AP- a skupiny se signifikantně nelišily v žádném ze sledovaných časů (před aplikací, 10 minut, 30 minut a 60 minut od zahájení infuze ketaminu) (obrázek 17).



Obr. 17: Změna hodnot CADSS (A) a BPRS (B) před aplikací ketaminu a v 10., 30 a 60. minutě po aplikaci ve skupině uživatelů (1) a neuživatelů (0) antipsychotik (chybové úsečky představují 95% CI).

K posouzení možné souvislosti mezi změněným stavem vědomí a aktivitou sympatiku, vyjádřenou hemodynamickými parametry, byla provedena doplňující analýza korelací mezi změnami SBP/DBP a parametry CADSS/BPRS v 10. a 30. minutě aplikace. Hodnoty disociace v 30. minutě aplikace signifikantně pozitivně korelovaly se změnou diastolického krevního tlaku při stejném měření ($r=0,323$, tabulka 11), u hodnot BPRS byla naopak nalezena negativní korelace se změnou systolického tlaku v 30. minutě ($r=-0,385$, tabulka 12). Jiná korelace mezi zmíněnými parametry nebyla nalezena.

Parametr	CADSS II	CADSS III
SBP 10 minut	0,043	0,002
DBP 10 minut	0,133	0,111
SBP 30 minut	0,188	0,104
DBP 30 minut	0,278	0,323*

Tab. 11: Korelace mezi změnou systolického (SBP) a diastolického (DBP) tlaku v průběhu intoxikace (10. minuta, 30. minuta) a hodnotami CADSS v 10. (CADSS II) a 30. minutě (CADSS III) intoxikace. *signifikantní s $p<0,05$

Parametr	BPRS II	BPRS III
SBP 10 minut	-0,298	0,063
DBP 10 minut	-0,072	0,007
SBP 30 minut	-0,385*	-0,120
DBP 30 minut	-0,121	-0,097

Tab. 12: Korelace mezi změnou systolického (SBP) a diastolického (DBP) tlaku v průběhu intoxikace (10. minuta, 30. minuta) a hodnotami BPRS v 10. (BPRS II) a 30. minutě (BPRS III) intoxikace. *signifikantní s $p<0,05$

4.2.4. Analýza vlivu antipsychotik

Téměř polovina pacientů ze vzorku B ($n=19$, 49%) užívala při vstupu do klinického hodnocení antipsychotika k augmentaci antidepressivní léčby. Kvetiapinem bylo medikováno 6 pacientů, další pacienti užívali olanzapin ($n=4$), risperidon ($n=3$), amisulprid ($n=2$), aripiprazol ($n=2$) a karpiprazin ($n=2$). Průměrná dávka antipsychotik byla $4,4 \pm 2,6$ mg olanzapinového ekvivalentu. Pro možnou interferenci s výše zmíněnými nálezy byla provedena sekundární srovnávací analýza uživatelů a ne uživatelů antipsychotik.

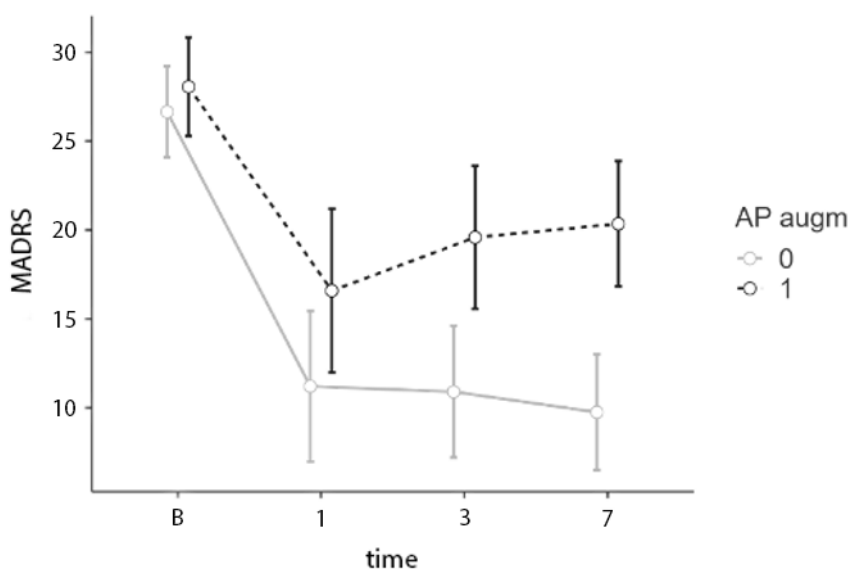
Sledované parametry	AP + (n=19)	AP - (n=20)	Hodnota p
Věk (roky)	43,5 ± 11,8	43 ± 10,6	0,74
Délka vzdělání (roky)	15,26 ± 2,4	16,3 ± 2,4	0,24
BMI (kg/m²)	28,6 ± 6,3	24,4 ± 5,4	0,03
AD dávka FLX equi (mg)	64,9 ± 29	46,1 ± 26,2	0,03
Závažnost deprese a míra rezistence			
Počet hospitalizací	3,7 ± 3,8	2,2 ± 1,9	0,25
Počet depresivních epizod	4 ± 2,6	3,2 ± 1,2	0,51
Délka diagnózy deprese (roky)	12,5 ± 9,2	12,4 ± 7,7	0,83
Délka aktuální epizody (měsíce)	12,5 ± 9,2	12,4 ± 7,5	0,56
Počet th. pokusů akt. epizody	4,8 ± 2,8	3,6 ± 2,1	0,17
Vstupní klinické parametry			
BDI	25,1 ± 10,7	25,6 ± 9,2	0,97
BAI	14,5 ± 7,1	15,3 ± 10,5	0,95
MADRS	28,3 ± 4,4	26,5 ± 6,5	0,62
QIDS	18,7 ± 5	20,2 ± 6,1	0,33
HAM-A	17,4 ± 3,2	19,4 ± 5	0,35
SHAPS-C	40,3 ± 7,1	38,7 ± 6,4	0,23
SBP (mmHg)	120,3 ± 10,7	115,5 ± 17,8	0,59
DBP (mmHg)	83,3 ± 6,6	8,5 ± 14,5	0,35
HR/min	76,3 ± 15	72,2 ± 12,4	0,43

Tab. 13: Porovnání uživatelů AP (AP+) a ne uživatelů AP (AP-) s použitím nepárového t-testu a Mann-Whitneyho U testu. Hodnoty představují průměr ± směrodatnou odchylku. SBP – systolický krevní tlak, DBP – diastolický krevní tlak, HR – srdeční frekvence.

Uživatelé antipsychotik (AP+, n=19) se signifikantně lišili od ne uživatelů (AP-, n=20) ve vyšším BMI ($t = 2,13$, $df = 34$, $p = 0,03$) a ve vyšší celkové dávce antidepresiv dle FLX ekvivalentu ($t = 2,12$, $df = 37$, $p = 0,03$). Nelišili se však v jiných výchozích demografických či

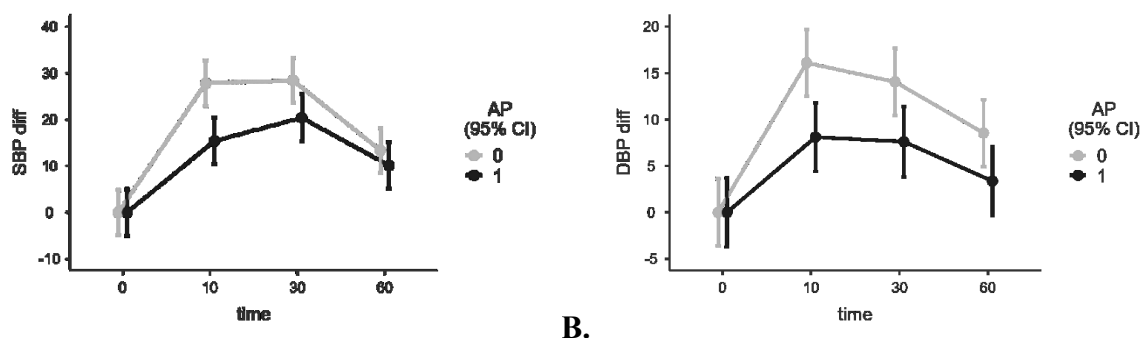
klinických parametrech včetně závažnosti a délky deprese, počtech hospitalizací či vyzkoušených předchozích léčebných modalit (tabulka 13).

Antipsychotickou medikací užívalo pouze 3 (18%) respondérů na ketamin, zatímco mezi nonrespondéry bylo antipsychotiky medikováno 16 (73%) pacientů. Rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry v užívání AP byl signifikantní (Fisherův exaktní test, $p=0,001$). Při porovnání změny skóre MADRS od výchozího stavu do 7. dne mezi skupinou AP+ a AP- se dynamika odpovědi na ketamin významně lišila (interakce skupina x čas: $F=6,8$, $df=2,79$, $p=0,001$). U obou skupin byl srovnatelný pokles depresivních příznaků 24 hodiny po infuzi ($p_{corr}=1,0$), ale při kontrole po 3 dnech byl ve skupině AP+ hraničně horší výsledek ($p_{corr}=0,07$) a týden po aplikaci měli AP+ signifikantně horší výsledek MADRS ve srovnání s AP- ($p_{corr}=0,002$) (obrázek 18).



Obr.18: Změna depresivních příznaků dle MADRS v období sledování (před aplikací, 1., 3., 7. den po aplikaci) ve skupině uživatelů (1) a ne uživatelů (0) antipsychotik (chybové úsečky představují 95% CI).

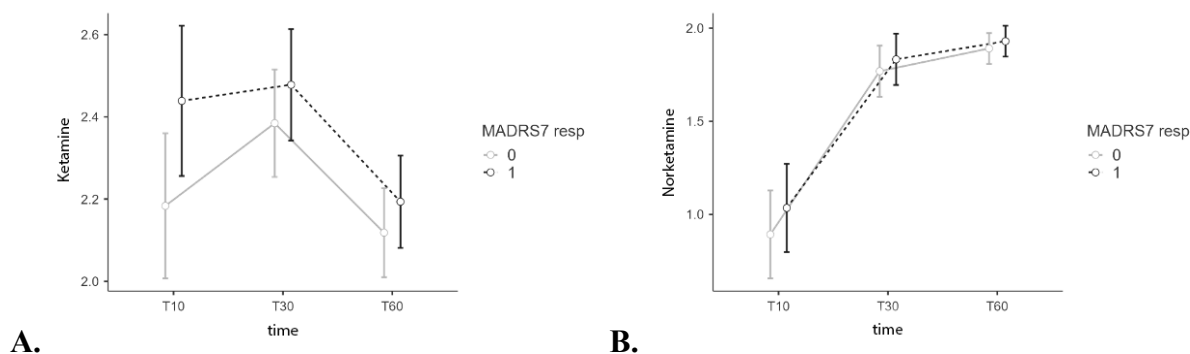
Při použití AP jako skupinové proměnné (AP+/AP-), a hodnot tlaků jako závislých proměnných v čase, byl patrný podobný průběh změn tlaků jako u respondérů a nonrespondérů, se signifikantně nižšími hodnotami systolického i diastolického tlaku u uživatelů AP (AP+) v 10. minutě aplikace ketaminu (obrázek 19).



Obr. 19: Změna hodnot SBP (A) a DBP (B) před aplikací ketaminu a v 10., 30 a 60. minutě po aplikaci ve skupině uživatelů (1) a neuživatelů (0) antipsychotik (chybové úsečky představují 95% CI).

4.2.5 Analýza plasmatických hladin ketaminu a norketaminu

Hladiny byly měřeny v 10. minutě, 30. minutě a v 60. minutě, tedy s půlhodinovým odstupem po ukončení aplikace. Odběr plasmatických hladin ketaminu a jeho metabolitu norketaminu byl z technických důvodů proveden pouze u 29 ze 39 pacientů ze souboru B (u některých pacientů pro omezenou spolupráci v rámci intoxikace nebyl proveden jeden nebo více odběrů). Vzhledem k asymetrické distribuci byly hodnoty transformovány pomocí logaritmické transformace pro jejich normalizaci. Respondéři a nonrespondéři se nelišili v dynamice hladin ketaminu (interakce skupina x čas: $F=1,44$, $df=2,36$, $p=0,25$) ani norketaminu (interakce skupina x čas: $F=0,68$, $df=2,58$, $p=0,51$) v průběhu všech měření (obrázek 20).



Obr. 20: Změna plasmatických hladin ketaminu (A) a norketaminu (B) před aplikací ketaminu a v 10., 30 a 60. minutě po aplikaci ve skupině respondérů (1) a nonrespondérů (0) na ketamin (chybové úsečky představují 95% CI).

Kromě negativní korelace mezi změnou systolického tlaku v 30. minutě a hladinou norketaminu v 10. minutě jinak nebyla potvrzena žádná souvislost hladin se systolickým či diastolickým tlakem (tabulka 14) ani s parametry CADSS v průběhu intoxikace (tabulka 15).

Parametr	ket 10 log	norket 10 log	ket 30 log	norket 30 log
SBP 10 min	0,118	0,082	0,310	0,155
DBP 10 min	-0,072	0,055	-0,058	0,087
SBP 30 min	0,150	-0,537*	0,307	-0,234
DBP 30 min	-0,104	-0,057	-0,236	-0,059

Tab. 14: Korelace mezi změnou systolického (SBP) a diastolického (DBP) tlaku v průběhu intoxikace (10.minuta, 30. minuta aplikace) a logaritmičticky transformovanými hodnotami hladin ketaminu (ket) a norketaminu (norket). * signifikantní s $p < 0,05$

Parametr	ket 10 log	norket 10 log	ket 30 log	norket 30 log
CADSS II	0,319	0,100	0,172	0,024
CADSS III	0,314	0,196	0,049	0,020

Tab. 15: Korelace mezi CADSS v průběhu intoxikace (10.minuta, 30. minuta aplikace) a logaritmičticky transformovanými hodnotami hladin ketaminu (ket) a norketaminu (norket).

5. Diskuze

5.1. Význam fenotypu deprese

Analýza charakteristik deprese neprokázala rozdíly mezi respondéry a nonrespondéry v závažnosti depresivních příznaků ani v míře rezistence, vyjádřené délkou obtíží, počtem depresivních epizod, hospitalizací či neúspěšných léčebných pokusů. Dané zjištění je v kontradikci s recentním systematickým výzkumem, který prokázal negativní vliv větší míry rezistence deprese na velikost účinku a délku antidepresivního efektu ketaminu (Levinta et al., 2022). V souboru A byla zjištěna signifikantně vyšší míra úzkosti dle subjektivní škály BAI u nonrespondérů, avšak v souboru B takový rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry nebyl potvrzen ani dle totožné subjektivní škály BAI, ani dle přidané objektivní škály HAM-A. Dané výsledky tedy vyvrací dříve hlášenou souvislost mezi vyšší mírou úzkostnosti před aplikací a lepším antidepresivním efektem ketaminu (Ionescu et al., 2014).

V rámci souboru B se respondéři nelišili od nonrespondérů ve výskytu melancholických rysů deprese a nebyl prokázán ani signifikantní rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry ve výchozích parametrech anhedonie dle škály SHAPS-C před aplikací. Po aplikaci nepřekvapivě došlo k signifikantní redukci míry anhedonie, která byla úměrná redukci depresivní symptomatologie. Daný výsledek tedy spolehlivě replikuje antianhedonický efekt ketaminu (Nogo et al., 2022) a poznatky z validizačních studií škály SHAPS-C (Ameli et al., 2014), avšak nevyvrací stanovenou nulovou hypotézu a je v kontradikci s dříve publikovanou, ale dále nereplikovanou vyšší mírou výchozí anhedonie u respondérů na ketamin (Thomas et al., 2018).

Zůstává nezodpovězenou otázkou, zda by k získaným poznatkům přispělo případné hodnocení rodinné anamnézy abusu alkoholu, která v několika dřívějších studiích predikovala antidepresivní efekt ketaminu (Niciu et al., 2014b; Phelps et al., 2009; Luckenbaugh et al., 2012; Pennybaker et al., 2017b), avšak v dané práci nebyla zahrnuta. Tento parametr totiž může souviset s (epi)genetickou specifikou NMDA i GABA receptorů, diskutovaných dále v kontextu souběžné medikace, nebo také s anamnézou traumatizace v dětském věku (O'Brien et al., 2019), jak bylo zmíněno v úvodu této práce.

Relativně malý studijní soubor může částečně vysvětlovat diskrepance mezi těmito výsledky míry rezistence a recentním systematickým výzkumem a je jasnou limitací dané práce. Zahrnutí dalších výchozích klinických parametrů do budoucích robustnějších výzkumu je však opodstatněné i přes nejednoznačné dosavadní výsledky.

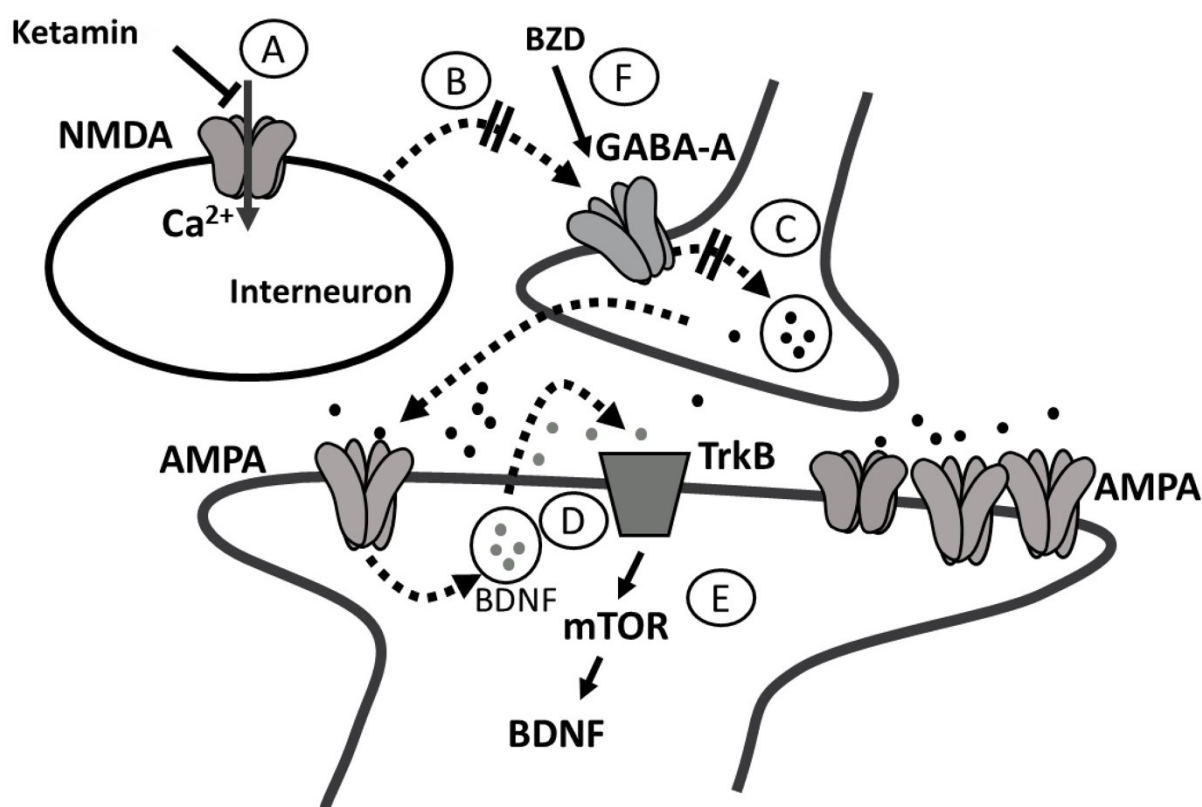
5.2. Význam souběžné medikace

Analýza vlivu souběžné medikace ze skupiny benzodiazepinů (soubor A) a antipsychotik (soubor B) odhalila signifikantní interferenci obou skupin medikace s antidepresivním účinkem ketaminu. Tento vztah byl maximální 3 dny a týden po aplikaci ketaminu a nesouvisel s plazmatickými hladinami ketaminu či jeho metabolitu norketaminu během infuze. V žádném ze souborů nebyl patrný vliv výchozí dávky antidepresiv na dopad aplikace ketaminu, avšak při dílčí analýze byla u uživatelů antipsychotik ze souboru B zjištěna vyšší průměrná dávka antidepresiv oproti pacientům bez augmentační antipsychotické medikace.

Odhalení možného vlivu konvenční medikace na antidepresivní efekt ketaminu má dopad na směřování dalšího výzkumu a několik patofyziologických a klinických implikací. Nález interference benzodiazepinů s antidepresivním efektem ketaminu v souboru A korespondoval s předchozí sporadickou evidencí vlivu BZD v kazuistickém sdělení u jednoho pacienta (Ford et al., 2015) a v malých studiích s deseti (Frye et al., 2015) a 13 pacienty (Albott et al., 2017). Tento nález byl po jeho publikaci (Andrashko et al., 2020) následně replikován při nezávislé post hoc analýze 99 pacientů s rezistentní depresí ze zkřížené, aktivním placebem (midazolamem) kontrolované studie (Feeney et al., 2022), přičemž na nezávislém vzorku se taktéž podařilo prokázat, že oslabení antidepresivního efektu ketaminu je pozorováno až při vyšších dávkách současně užívaných benzodiazepinů. Naše výsledky rovněž podnítily výzkum vlivu benzodiazepinů na intranazálně aplikovaný esketamin, který byl publikován v následujícím roce (Diekamp et al., 2021). Tato post hoc analýza rozsáhlých dat z randomizovaných, placebem kontrolovaných studií s esketaminem (n=456) neprokázala rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry na esketamin v užívání benzodiazepinů. Problémem však je, že v dané studii pacienti byli rozděleni pouze dichotomicky (jako uživatelé či neuživatelé benzodiazepinů \pm 2 dny od infuze), tudíž nebyl posouzen účinek odlišných dávek BZD. Navíc odpověď na ketamin byla hodnocena již druhý den po aplikaci, z nálezů tedy nelze odvozovat informace o vlivu BZD na efekt ketaminu týden po podání, který je relevantní z klinického hlediska. Spolu se skutečností, že se jednalo o esketamin (nikoliv racemát), tato studie i přes velký studovaný soubor nepřispěla k lepší generalizaci výsledků.

Z patofyziologické perspektivy daná zjištění podněcují další výzkum sdílených molekulárních aspektů účinku ketaminu a jiných psychofarmak. Jak bylo zmíněno v kapitole

1.4.2.2 v úvodu práce, BZD mohou interferovat s dezinhibičním účinkem ketaminu kvůli alosterické modulaci GABA-A receptorů a zvýšení inhibičního tonu interneuronů (Costa et al., 1975; Downing et al., 2005). Vyšší dávky souběžných psychofarmak by tedy hypoteticky mohly ovlivňovat účinek ketaminu již na úrovni blokády gabaergních interneuronů (obrázek 21). Taková interpretace by byla v souladu s pozorováním ve studiích, kde BZD inhibovaly psychotropní účinek vysokých dávek ketaminu při celkové anestezii (Cartwright a Pingel, 1984; Freuchen et al., 1976), nebo kde AP rušily ketaminem indukované změny mozkové perfuze v průběhu intoxikace (Doyle et al., 2013; Joules et al., 2015). Nicméně, s ohledem na diskrepantní data o vztahu mezi psychotomimetickým a antidepresivním efektem ketaminu u pacientů s depresí (včetně poznatků, odhalených při výzkumu vzorku B v rámci dané práce, které budou diskutovány níže), není možné takovou hypotézu generalizovat na jeho subanestetické dávky, používané v psychiatrii.



Obr. 21: Možné vysvětlení interakce mezi ketaminem a BZD na úrovni gabaergních interneuronů. Ketamin blokuje influx vápníku na NMDA receptorech, exprimovaných na inhibičních GABA interneuronech (A). To vede ke snížení uvolňování GABA (B), k dezinhibici pyramidových neuronů se zvýšením uvolňování glutamátu (C) a k aktivaci postsynaptických AMPAR stimuluji uvolňování BDNF (D). BDNF prostřednictvím TrkB aktivuje kinázy jako mTOR, které indukují translaci BDNF, syntézu proteinů a synaptogenezi (E). BZD mohou interferovat s účinkem ketaminu (B-E) kvůli zvýšení inhibiční aktivity receptorů GABA-A (F) (Horacek et al., 2023).

Pozoruhodným je zjištění, že BZD i AP interferovaly právě s opožděnou antidepresivní odpovědí na ketamin, dokumentovanou 3. a 7. den po podání, a naopak neměly signifikantní vliv na odpověď v prvních 24 hodinách. Jak bylo podrobně popsáno v kapitole 1.3.1. této práce, na ketaminem navozenou akutní blokádu NMDA receptorů s efluxem glutamátu, který dále aktivuje glutamátergní AMPA receptory, navazuje aktivace proteinkináz a kaskáda pochodů, regulujících synaptický růst a remodelaci (Duman a Voleti, 2012; Maeng et al., 2008; Miller et al., 2016). Vyplavení synaptických proteinů je detekováno několik hodin až 7 dní po aplikaci ketaminu (Duman a Voleti, 2012; Li et al., 2010). Tyto sekundární pochody se tedy odehrávají již po odbourání ketaminu z organismu, přesto jsou klíčovým podkladem jeho antidepresivního efektu (Zanos et al., 2018b). Ve světle takových poznatků pak může zjištění, že vyšší dávky BZD i AP zasahují právě do opožděné antidepresivní odpovědi na ketamin, naznačovat jejich interferenci právě s touto sekundární synaptoplastickou kaskádou. Taková hypotéza by byla v souladu s reportovanou interakcí antipsychotika klozapinu a ketaminu na intracelulární fosforylační kaskádě u laboratorních zvířat (Rame et al., 2017), nicméně k její potvrzení chybí podrobnější humánní výzkum, například zaměřený na odlišnou časovou dynamiku neurotrofních proteinů u pacientů se souběžnou medikací.

Patofyziologicky potenciálně zajímavým je také propojení daných zjištění s dřívějším poznatkem z animálních studií, ve kterých chronická (ale nikoliv akutní) aplikace antipsychotik oslabovala ketaminem indukované gama oscilace (Anderson et al., 2014), protože právě tento elektrofyziologický nález je považován za korelát synaptické potenciace. S antidepresivním efektem ketaminu byly spojovány právě opožděné změny výkonu gama, které jsou podle některých studií dokonce biomarkerem jeho efektivity (Cornwell et al., 2012; Horacek et al., 2023; Nugent et al., 2019a, 2019b). Přidání elektrofyziologického vyšetření před aplikací, v průběhu infuze a s časovým odstupem po aplikaci by tak přispělo k lepšímu porozumění vlivu klinických a fenomenologických parametrů na antidepresivní efekt ketaminu.

Zjištění interference benzodiazepinů s antidepresivním efektem ketaminu jsou cenná také pro anesteziologii, protože představují možnou odpověď na otázku, proč selhávaly dosavadní protokoly prevence postoperačního deliria ketaminem, podávaným spolu s dalšími celkovými (gabaergními) anestetiky (Horacek et al., 2023).

Zjištění, že BZD ani AP neovlivnily antidepresivní účinek ketaminu v prvních 24 hodinách (v obou skupinách docházelo k tranzitornímu zlepšení 24 hodiny po aplikaci), lze interpretovat možným počátečním zmírněním příznaků v důsledku robustního akutního psychologického účinku, nesouvisejícího s antidepresivním účinkem jako takovým, ale

spojeného s očekáváním pacienta po nemaskovaném akutním účinku infuze, což je společnou limitací všech studií s ketaminem (Krystal et al., 1994; Sanderson et al., 2013).

Z klinické perspektivy, dané výsledky mají velký vliv na diskusi o farmakoterapii rezistentní deprese v širším smyslu. Z podstaty jeho indikace (tam, kde předchozí léčba selhala) je totiž ketamin málokdy aplikován farmakologicky naivním pacientům. V kapitole 1.4.2.2. již bylo zmíněno, nakolik často jsou depresivním pacientům předepisovány BZD, přestože nejsou součástí doporučených postupů terapie deprese (Kennedy et al., 2016, Raboch a Červený, 2018) a dokonce mohou přispívat k rezistenci na léčbu (Parker a Graham, 2015). Ačkoliv se ketamin v mnoha zemích stává schválenou modalitou léčby rezistentní deprese, zatím neexistují doporučené postupy, které by takovou souběžnou medikaci zohledňovaly, popřípadě limitovaly. Kromě AP a BZD lze předpokládat, s ohledem na mechanismus působení, že účinek ketaminu mohou ovlivňovat také antiglutamatergní antikonvulziva. Kazuistiky sice poukazují na možné oslabení psychotomimetického účinky ketaminu vlivem lamotriginu (Anand et al., 2000) či na neurozobrazovací koreláty takové interakce dle fMRI (Doyle et al., 2013), avšak v malé studii u 10 pacientů nebyl zjištěn rozdíl v glutamatergní medikaci mezi respondéry a nonrespondéry na ketamin (Frye et al., 2015). Robustnější data o vlivu antiglutamatergní medikace na antidepresivní účinek ketaminu dosud chybí a tento směr výzkumu je důležitý, jelikož antikonvulziva jsou další skupinou léků, používaných k augmentaci či stabilizaci u pacientů s unipolární i bipolární depresí (Vigo a Baldessarini, 2009).

Klinickou relevanci výzkumu vlivu souběžných farmak podporuje skutečnost, že medikace, narozdíl od demografických či biologických charakteristik, je modifikovatelným faktorem, jehož změna může potenciálně zlepšovat efektivitu ketaminu u vybraných pacientů. Větší poměr respondérů na ketamin v souboru B, kde byla medikace BZD na základě poznatků získaných při post hoc analýzách souboru A limitována ještě před vstupem do studie, může svádět ke spekulacím o příznivém efektu takové metodologické modifikace, zejména s ohledem na to, že se v žádném ze souborů respondéři nelišili od nonrespondérů mírou depresivity či rezistence. Takové tvrzení však nelze podpořit dostatkem dat vzhledem k dalším metodologickým odlišnostem daných studií (například zkřížený vs. otevřený design) a malým souborům.

Kromě relativně malých vzorků pacientů je třeba zmínit několik dalších limitací. Za prvé, byly zohledněny dávky užívané medikace, nikoliv však plasmatické hladiny psychofarmak, tudíž nebylo možné plně posoudit vliv BZD či AP s přihlédnutím k jejich farmakokinetice. Ani plasmatické hladiny by však neposkytly jednoznačnou odpověď, protože nevypovídají o koncentracích léčiv v mozkomíšním moku ani o obsazenosti receptorů. Za

druhé, přestože byl vliv některých kovariát (jako výchozí úzkosti či závažnosti deprese při hodnocení vlivu BZD v souboru A) nivelizován při dodatečné logistické regresi, nelze vyloučit vliv jiných faktorů. Několik studií, zaměřených na rozdíly v kortikální excitaci a inhibici s ohledem na glutamatergii (Li et al., 2018) a GABAergní neurotransmisi (Bajbouj et al., 2006; Jeng et al., 2020) naznačují, že vyšší závažnost a/nebo rezistence depresivní symptomatiky je spojena s poruchou GABAergních funkcí. Vzhledem k hypotetickému předpokladu propojení interakce ketaminu a BZD právě na této úrovni neurotransmise a také vzhledem k tomu, že augmentace AP v souboru B mohla být reakcí na závažnější či rezistentní depresivní příznaky (Zhou et al., 2015), nelze opomíjet vliv závažnosti výchozí depresivní a úzkostné symptomatiky. Na tomto místě je třeba podotknout, že se respondéři a nonrespondéři na ketamin v souboru A lišili ve výchozím subjektivním skóre úzkosti (BAI) a v souboru B byla u uživatelů AP zároveň zjištěna signifikantně vyšší dávka antidepresiv, což může být substrátem pro spekulace o větší závažnosti vstupní psychopatologie, přestože nebyl odhalen její statisticky významný podíl při cíleném hodnocení. Spolu s malým studijním vzorkem mohou zmíněné limitace oslabovat relevanci tvrzení, že souběžně podávána psychofarmaka jsou ultimátní determinantou, ovlivňující antidepresivní efekt ketaminu.

5.3. Význam variability srdeční frekvence

Jak vyplývá z mechanismu účinku ketaminu a z dřívějších bezpečnostních studií, po jeho aplikaci u většiny pacientů dochází ke zvýšení krevního tlaku a zrychlení srdeční frekvence (Szarmach et al., 2019), což je zprostředkováno sympatomimetickým efektem ketaminu a blokádu muskarinových M_2 receptorů (Cohen et al., 1974). Tyto poznatky podnítily předpoklad, že zvýšený tonus sympatiku (který se může projevit vyšším tlakem, HR, silou HRV a větším podílem nízkých frekvencí HRV) před a během aplikace ketaminu, může predikovat výraznější pokles depresivních symptomů po jeho podání.

Post hoc analýza EKG dat pacientů ze souboru A poukázala na rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry na ketamin dle profilu aktivity autonomního nervového systému. Konkrétně byl zjištěn signifikantní nárůst HR v průběhu infuze, vyšší variabilita srdeční frekvence (HRV) v průběhu infuze a nárůst normalizovaných hodnot nízkofrekvenčního spektra HRV (nLF) po infuzi. Když bylo zvoleno alternativní kritérium 30% poklesu MADRS, lineární model prokázal signifikantně vyšší HR a nižší výkon HRV u respondérů a neprokázal a rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry v hodnotách nLF.

Dané výsledky je možné nahlížet v kontextu dosavadních poznatků o vegetativní dysbalanci u pacientů s depresí, s častým nálezem zvýšené sympatické nebo snížené parasympatické aktivity (Schulz et al., 2010). Jak bylo zmíněno v úvodu, v několika dřívějších studiích vyšší výchozí hodnota HR predikovala odpověď na konvenční antidepresiva (Olbrich et al., 2016; Williams et al., 2011) a změna HRV souvisela se snížením depresivních příznaků po léčbě SSRi (Fraguas et al., 2007). Vyšší HR u respondérů na ketamin v průběhu infuze by bylo tedy možné interpretovat jako korelát vyššího sympatického nebo sníženého parasympatického tonu. Přestože hodnoty HR v této dílčí analýze korelovaly s plasmatickou hladinou ketaminu a nabízela by se spekulace o jeho farmakodynamickém efektu, výchozí parametry HR byly u respondérů ze souboru A vyšší oproti nonrespondérům již před aplikací infuze. Tyto parametry však mohou znamenat celkově lepší odpověď na antidepresivní léčbu, nikoliv specifickou pro ketamin.

U výchozí hodnoty HR před infuzí byl v souboru A zjištěn významný rozdíl střední velikosti účinku mezi respondéry a nonrespondéry, což by mohlo naznačovat prediktivní potenciál tohoto parametru, avšak při analýze souboru B nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve výchozí hodnotě HR u respondérů a nonrespondérů. Odlišné podmínky aplikace ketaminu (zkřížený vs. otevřený design) a odlišná registrace HR (výpočet z EKG vs. automatická registrace tonometrem) však limitují porovnání těchto souborů.

Mezi limitace analýzy variability srdeční frekvence je třeba zmínit post hoc design a skutečnost, že kritérium 50% poklesu MADRS po 24 hodinách nepřineslo významné skupinové rozdíly v HRV mezi respondéry a nonrespondéry, proto bylo zvoleno alternativní kritérium 30% poklesu po 24 hodinách nebo prodloužení doby odpovědi na 7 dní, čímž se zvýšila síla analýzy. Od publikace výsledků této dílčí analýzy (Meyer et al., 2021) nebyl vztah mezi efektem ketaminu a parametry HRV dosud replikován.

5.4. Význam průběhu intoxikace – hemodynamické parametry a změněný stav vědomí

Analýza hodnot krevního tlaku v průběhu aplikace ketaminu u pacientů ze souboru B odhalila signifikantní rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry. Větší antidepresivní efekt ketaminu týden po aplikaci byl spojen s vyšším nárůstem hodnot systolického i diastolického tlaku v průběhu intoxikace. V případě diastolického tlaku, přes návrat k normálním hodnotám v 60. minutě u většiny pacientů, přetrvával signifikantní rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry i při posledním měření, tedy 30 minut po ukončení infuze. Taková zjištění jsou opět v souladu s výše diskutovaným předpokladem vyšší sympatické a nižší parasympatické

aktivity u pacientů s lepší antidepresivní odpovědí v širším kontextu. V kontextu antidepresivního efektu ketaminu tyto výsledky souzní s jedinou dosavadní prací, která posuzovala rozdíl hemodynamických parametrů u pacientů, podstupujících terapii ketaminem (Keith et al., 2022). V souladu s touto prací byl u pacientů ze souboru B popsán větší nárůst SBP v průběhu infuze ketaminu a nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v hodnotách HR. Také ani v souboru B nebyla nalezena korelace mezi hodnotami systolického a diastolického tlaku a dávkou antidepresiv. Naopak v kontradikci s citovanou prací u respondérů ze souboru B byly signifikantně vyšší i hodnoty DBP v průběhu a po aplikaci ketaminu ve srovnání s nonrespondéry. Analýza souboru B navíc propojila výzkum hemodynamických parametrů s dalšími potenciálně modifikujícími faktory, jako jsou: a) plasmatické hladiny ketaminu, b) antipsychotická medikace a c) parametry změněného stavu vědomí.

Stran plasmatických hladin ketaminu a jeho metabolitu norketaminu, kromě negativní korelace mezi změnou systolického tlaku v 30. minutě a hladinou norketaminu v 10. minutě jinak nebyla nalezena žádná signifikantní korelace hladin s hodnotami tlaku.

V případě antipsychotické medikace je pozoruhodným rozdílem hodnot tlaků v čase mezi uživateli a neuživateli antipsychotik, kdy pacienti s antipsychotickou medikací dosahovali nižších hodnot systolického i diastolického tlaku v průběhu intoxikace a zároveň, jak bylo diskutováno výše, i menší pravděpodobnost response na ketamin. V tomto kontextu se nabízí několik vysvětlení. Za prvé, přichází v úvahu některými antipsychotiky navozena tendence k hypotenzi (Buckley and Sanders, 2000; Drici and Priori, 2007), kterou bychom mohli očekávat zejména u AP ze skupiny MARTA (10 z 19 AP+ pacientů (52%) ze vzorku B užívalo kvetiapin či olanzapin). Nicméně u všech pacientů se jednalo o dlouhodobě užívanou medikaci, kdy spíše než ortostatický efekt hrozí metabolické riziko spolu s tendencí k hypertenzi (Hirsch et al., 2017). Je také důležité, že se AP+ a AP- skupiny nelišily ve výchozích hodnotách tlaku a rozdíl byl patrný pouze při změnách v průběhu intoxikace. Další spekulaci o možném vlivu antipsychotik na intenzitu prožitku změněného stavu vědomí (se sekundárně menší vegetativní odezvou) vyvrací nález, že se skupiny AP- a AP+ signifikantně nelišily v hodnotách CADSS či BPRS v průběhu aplikace. Za třetí, nabízí se úvaha, zda indikace antipsychotik nereflektuje větší závažnost či míru rezistence u daných pacientů, což je podrobně diskutováno v kapitole 5.2. v kontextu souběžné medikace. Tato hypotéza je potenciálně zajímavou, její potvrzení však vyžaduje komplexní posouzení všech kandidátních faktorů v regresních modelech u většího vzorku pacientů.

Změněný stav vědomí při intoxikaci ketaminem, vyjádřený v parametrech disociace (CADSS) a psychoticismu (BPRS) měl shodnou intenzitu i časový průběh u respondérů i nonrespondérů v souboru B, tedy nepredikoval výsledný antidepresivní efekt ketaminu.

V případě CADSS se trend u respondérů a nonrespondérů sice mírně lišil (s vyšší mírou disociace u respondérů), avšak rozdíl nebyl statisticky významný. Tento nálezn je v souladu s výsledkem čtyř dosavadních studií (Fava et al., 2020; Lapidus et al., 2014; Valentine et al., 2011; Włodarczyk et al., 2021), ale v kontradikci s třemi (Luckenbaugh et al., 2014; Pennybaker et al., 2017b; Phillips et al., 2019), které pozorovaly souvislost mezi CADSS v průběhu intoxikace ketaminem a jeho následným antidepresivním efektem.

V případě BPRS se respondéři taktéž nelišili od nonrespondérů v žádném z měření. Je však třeba zmínit, že oproti CADSS je BPRS méně specifickou škálou, jelikož obsahuje položky, překrývající se s intenzitou deprese a úzkosti. Tomu nasvědčuje pokles BPRS v 60. minutě ve srovnání se skóre před aplikací ketaminu, z čehož lze usuzovat na zmírnění tenze a depresivity oproti stavu před aplikací. Výsledky analýzy BPRS se shodují s nálezy ze 3 studií (Lapidus et al., 2014; Luckenbaugh et al., 2014; Vidal et al., 2018), diskutovanými v kapitole 1.4.3.2 této práce. Za zmínku však stojí, že u dílčí části pacientů ze souboru A (n=27) byl naším týmem v předchozích letech publikován vztah mezi BPRS a zlepšením deprese (Sos et al., 2013). Pro odlišnosti v designu hodnocení souborů však nebylo možné rozšířit post hoc analýzu na celý vzorek A ani porovnat parametry CADSS a BPRS mezi soubory A a B, proto se nelze vyjádřit k eventuální souvislosti alterace vědomí s posléze zjištěným vlivem dávek BZD.

Výhodou studijního souboru B byla možnost komplexního hodnocení simultánně zaznamenávaných škál CADSS i BPRS, které v dřívějších studiích byly až na výjimky (Lapidus et al., 2014; Luckenbaugh et al., 2014) jinak zkoumány pouze jednotlivě. Další výhodou bylo obohacení stávajícího hodnocení změněného stavu vědomí o objektivní parametry průběhu intoxikace, tedy oběhové parametry a plasmatické hladiny ketaminu a jeho metabolitu norketaminu. Zjištěnou absenci korelace mezi hladinami ketaminu a norketaminu, mírou disociace a změnami systolického a diastolického tlaku lze vysvětlit tím, že plasmatické hladiny nereflktují farmakodynamické působení ketaminu v CNS, které je přímo zodpovědné za klinické příznaky intoxikace. Korelace mezi hemodynamickými parametry a mírou změněného stavu vědomí přinesly většinou rozporuplné výsledky, až na korelaci mezi hodnotou CADSS a diastolickým tlakem v 30. minutě aplikace.

Vzhledem k zjištěné a výše diskutované souvislosti mezi medikací antipsychotiky a antidepresivním efektem ketaminu, bylo hodnocení souboru B dále doplněno o porovnání

parametrů disociace a psychoticismu v závislosti na užívání AP. Dodatečná analýza však neprokázala vliv medikace na míru či dynamiku změněného stavu vědomí. Takové zjištění je v kontradikci k dřívějším předpokladům o schopnosti antipsychotik blokovat akutní projevy intoxikace ketaminem, získaným z animálních a anesteziologických studií, avšak v souladu s nekonzistencí v pozdějších humánních studiích (Doyle et al., 2013; Malhotra et al., 1997a). Existuje několik vysvětlení takové diskrepance. Za prvé, srovnávání dat z anesteziologických a psychiatrických podmínek je problematické, protože byl popsán odlišný neurobiologický a elektrofyziologický mechanismus anestetických a subanestetických dávek ketaminu (Abdallah et al., 2018a; Anderson et al., 2014; Nugent et al., 2019a). Za druhé, je třeba brát v potaz rozdíl mezi účinkem plné dávky antipsychotik v experimentálním kontextu a subantipsychotickou dávkou antipsychotik, podávanou depresivním pacientům, včetně vzorku ze souboru B (Zhou et al., 2015).

Nelze vyloučit, že diskrepance je dána limitací na straně samotných škál, popisujících behaviorální koreláty změněného stavu vědomí, který fenomenologicky sice psychózu napodobuje, ale není s ní zcela totožný (Marguilho et al., 2023) a jehož subjektivní prožitek je označován za nesdělitelný (Sumner et al., 2021). Navíc BPRS, jak je popsáno výše, není dostatečně specifická pro psychoticismus, jelikož se některé položky překrývají s úzkostně-depresivní symptomatikou, čemuž nasvědčuje zjištěný u souboru B pokles BPRS v 60. minutě oproti výchozí hodnotě před zahájením infuze ketaminu. Na druhou stranu CADSS, přestože patří mezi objektivní škály, vyplňované klinikem, vyžaduje určitou míru kooperace a výpověď pacienta, která může v rámci aktuálně změněného stavu vědomí být narušená a vést ke zkreslení hodnocení. Subjektivní škály jako 5D-ASC (Sumner et al., 2021; Vidal et al., 2018), vyplňované pacientem po odeznění intoxikace a popsané v kapitole 1.4.3.1. této práce, však tento problém neřeší, protože post hoc interpretace intoxikace pacientem, u kterého již nastoupil antidepressivní efekt ketaminu, má potenciál chybné dedukce v duchu *petitio principii*.

Parametry, získané při hodnocení intoxikace ketaminem, mohou sloužit jako potenciální průběžné prediktory (mediátory), umožňující rozhodnutí o včasné změně léčby (Trivedi et al., 2016). Při léčbě ketaminem mohou být obzvláště cenné k predikci efektu dalších aplikací, tedy pro strategické plánování udržovací léčby ketaminem. Výsledky této práce podporují zejména sledování objektivních a snadno registrovatelných hemodynamických parametrů, které se ukazují jako přesnější oproti problematicky kvantifikovatelným charakteristikám změněného stavu vědomí. Z dostupných škál pro hodnocení změněného stavu vědomí se jako racionálnější jeví použití CADSS pro její větší specifitu a korelaci alespoň se

změnou diastolického tlaku v průběhu intoxikace. Lepší porozumění vztahu mezi těmito parametry však vyžaduje jejich komplexní posouzení v regresních modelech u většího vzorku pacientů a v metaanalýzách.

Z diskutovaných výsledků lze odvozovat několik finálních metodologických doporučení pro směrování budoucího výzkumu:

- a) Při studiu interference souběžné medikace s antidepresivním efektem ketaminu je vhodné kromě antidepresiv zahrnout do analýzy benzodiazepiny, antipsychotika a glutamátergní antikonvulziva, s přihlédnutím k dávkám i plasmatickým hladinám psychofarmak pro objektivizaci jejich vlivu.
- b) Je vhodná replikace výsledků interference souběžné medikace na větším vzorku pacientů a zahrnutí souběžné medikace jako nezávislého faktoru do metaanalýz.
- c) Propojení klinických charakteristik s výzkumem biologických markerů synaptoplasticity (například s časovou dynamikou neurotrofních proteinů či jejichmi elektrofyziologickými koreláty) po aplikaci ketaminu může přispět k porozumění patofyziologie vlivu souběžné medikace na jeho efekt.
- d) Na základě zjištěných poznatků je vhodné stanovení vodítek pro úpravu dávek psychofarmak před plánovanou aplikací ketaminu.
- e) Je vhodné rozšíření post-hoc analýz, zaměřených na souběžnou medikaci a závažnost vstupní psychopatologie, o hodnocení rodinné anamnézy abusu alkoholu a rané traumatizace a zahrnutí těchto položek do dalšího prospektivního výzkumu.
- f) Je vhodná replikace souvislosti mezi hemodynamickými parametry v průběhu intoxikace a antidepresivním efektem ketaminu na větším vzorku a zahrnutí do regresních modelů dalších kandidátních faktorů s potenciálním vlivem na hodnoty tlaků.
- g) Je vhodná implementace hodnocení hemodynamických ukazatelů do terapeutických protokolů s opakovanou aplikací ketaminu, kde tyto parametry mohou predikovat trajektorii pokračovací léčby.

6. Závěr

Na základě shrnutí poznatků získaných v průběhu řešení této disertační práce lze konstatovat následující:

1. Respondéři a nonrespondéři na ketamin se nelišili v závažnosti deprese či míře rezistence, vyjádřené její délkou a počtem neúspěšných léčebných pokusů, ani v závažnosti anhedonie. Přestože při post hoc analýze jednoho ze souborů byla patrná vyšší subjektivní míra úzkosti u respondérů, v prospektivním sledování druhého souboru takový rozdíl nebyl potvrzen.
2. Respondéři a nonrespondéři na ketamin se signifikantně lišili v užívané souběžné medikaci: u nonrespondérů z jednoho souboru byly zjištěny vyšší dávky benzodiazepinů a v druhém souboru bylo signifikantně více nonrespondérů medikováno antipsychotiky. Interference medikace byla maximální 3. a 7. dnů po aplikaci, na základě čehož lze předpokládat vliv na sekundární synaptoplastické pochody.
3. Odlišnost respondérů a nonrespondérů ve výchozích parametrech tonusu sympatiku je diskrepantní, kdy v jednom souboru vyšší srdeční frekvence predikovala odpověď na ketamin, zatímco v druhém nebyl nalezen rozdíl mezi respondéry a nonrespondéry ve výchozích parametrech srdeční frekvence ani krevního tlaku.
4. Respondéři se však signifikantně lišili od nonrespondérů v dynamice změn systolického i diastolického krevního tlaku a dosáhli signifikantně vyšších hodnot v průběhu aplikace. Hodnoty tlaků nekorelovaly s farmakokinetikou ketamini, vyjádřenou plasmatickou hladinou ketaminu a jeho metabolitu norketaminu a naznačují interferenci vegetativní reakce v průběhu aplikace s antidepressivní odpovědí na ketamin.
5. Respondéři a nonrespondéři na ketamin se nelišili v parametrech změněného stavu vědomí, vyjádřeného v parametrech disociace (CADSS) či psychoticismu (BPRS). Tyto parametry nekorelovaly signifikantně s plasmatickými hladinami ketaminu a jeho metabolitu norketaminu.

Získané poznatky mají řadu patofyziologických, klinických a metodologických implikací. Nejrelevantnějšími jsou zjištění o souběžné medikaci, potenciálně modifikující léčbu deprese, a zjištění o vegetativní odezvě v průběhu aplikace ketaminu, potenciálně umožňující rozhodování o pokračovací terapii ketaminem. Lepší porozumění vztahu mezi těmito parametry vyžaduje jejich komplexní posouzení v regresních modelech u většího vzorku pacientů a v metaanalýzách.

Souhrn

Disertační práce nabízí přehled poznatků o antidepresivním efektu subanestetických dávek ketaminu, konkrétně o jeho neurobiologii, zkoumaných protokolech aplikace a limitacích, s důrazem na chybné prediktorů, které by napomáhaly v selekci pacientů s větší pravděpodobností profitu z léčby. Konsekvantním cílem práce byl výzkum výchozích klinických charakteristik depresivních pacientů a popis hemodynamických a fenomenologických parametrů průběhu intoxikace ketaminem k identifikaci možných prediktorů jeho efektivity. Analyzovaná data pocházela od 86 depresivních pacientů ze dvou odlišných souborů. Všichni pacienti absolvovali infuzi subanestetické dávky racemického ketaminu a hodnocení závažnosti depresivních příznaků, subjektivní a objektivní míry úzkosti a míra anhedonie před a po jeho aplikaci. Pacientům ze souboru A byl navíc snímán elektrokardiogram k hodnocení variability srdeční frekvence a pacientům ze souboru B byl v průběhu intoxikace zaznamenávat tlak, tepová frekvence a míra změněného stavu vědomí. Post hoc analýza prvního souboru odhalila, že užívání vyšších dávek benzodiazepinů souviselo s horší odpovědí na ketamin 3. a 7.den po aplikaci a že respondéři na ketamin vykazovali vyšší srdeční frekvenci a variabilitu srdeční frekvence. V souboru B se respondéři lišili v dosažených vyšších hodnotách systolického i diastolického tlaku v průběhu intoxikace se signifikantně větším nárůstem tlaků u respondérů, nikoliv však v dynamice změn srdeční frekvence. Respondéři a nonrespondéři se nelišili ve fenotypu deprese ani v disociativních či psychotických příznacích při intoxikaci. Užívání antipsychotik souviselo s významně horší odpovědí na ketamin. Největší patofyziologickou a klinickou relevanci představují zjištění o souběžné medikaci, protože podněcují otázku potenciální modifikace léčby deprese, a zjištění o vegetativní odezvě při aplikaci ketaminu, jako potenciálního průběhového prediktoru, umožňujícího rozhodování o pokračovací terapii ketaminem. Součástí diskuse jsou limitace práce včetně malého vzorku, post hoc hodnocení části parametrů a odlišnosti v designu klinických hodnocení, neumožňující komparaci souborů mezi sebou, a také metodologická doporučení pro směřování budoucího výzkumu. Lepší porozumění vztahu mezi těmito parametry vyžaduje jejich komplexní posouzení v regresních modelech u většího vzorku pacientů a v metaanalýzách.

Summary

This thesis overviews comprehensive evidence on the antidepressant effect of subanesthetic doses of ketamine, including its neurobiology, administration protocols and limitations, with an emphasis on the lack of predictors that could alleviate the selection of patients more likely to benefit from treatment. The consequent aim of the thesis was to investigate baseline clinical characteristics of depressed patients and to describe the hemodynamic and phenomenological parameters of the course of ketamine intoxication to identify possible predictors of its efficacy. The data from 86 depressed patients from two different cohorts were utilized. All subjects underwent ketamine infusion as well as assessment of depressive symptoms severity, subjective and objective measures of anxiety and anhedonia before and after its administration. In addition, an electrocardiogram was taken to assess heart rate variability in cohort A and blood pressure, heart rate, and altered state of consciousness scales were recorded in cohort B during ketamine intoxication. A post hoc analysis of the first cohort revealed that the use of higher doses of benzodiazepines was associated with a poorer response to ketamine on days 3 and 7 after administration, and that responders to ketamine showed higher heart rate and heart rate variability. In group B, responders differed in achieving higher systolic and diastolic blood pressure values during intoxication with a significantly greater blood pressure increment in responders. However, responders did not differ in the dynamics of heart rate changes. Responders and nonresponders did not differ in depression phenotype or in dissociative or psychotic symptoms during intoxication either. Antipsychotic use was associated with a significantly worse response to ketamine. The findings have considerable pathophysiological and clinical relevance. This can be especially said about the findings on concomitant medication, as they prompt the question of potential modification of depression treatment, and also on autonomic response during ketamine administration as a potential course predictor, allowing to tailor repeated ketamine therapy. Limitations of the work include small sample size, post hoc assessment of some of the parameters, and differences in clinical trial design between the groups, hindering comparison between the cohorts. These are discussed along with several methodological recommendations to address in future research. A better understanding of the relationship between these parameters requires their comprehensive assessment in regression models in a larger sample of patients and in meta-analyses.

Seznam literatury

1. Abdallah, C.G., Averill, C.L., Salas, R., Averill, L.A., Baldwin, P.R., Krystal, J.H., Mathew, S.J., Mathalon, D.H., 2017. Prefrontal Connectivity and Glutamate Transmission: Relevance to Depression Pathophysiology and Ketamine Treatment. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2, 566–574. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.04.006>
2. Abdallah, C.G., De Feyter, H.M., Averill, L.A., Jiang, L., Averill, C.L., Chowdhury, G.M.I., Purohit, P., de Graaf, R.A., Esterlis, I., Juchem, C., Pittman, B.P., Krystal, J.H., Rothman, D.L., Sanacora, G., Mason, G.F., 2018a. The effects of ketamine on prefrontal glutamate neurotransmission in healthy and depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 43, 2154–2160. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0136-3>
3. Abdallah, C.G., Sanacora, G., Duman, R.S., Krystal, J.H., 2018b. The neurobiology of depression, ketamine and rapid-acting antidepressants: Is it glutamate inhibition or activation? *Pharmacol Ther* 190, 148–158. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.010>
4. Acevedo-Diaz, E.E., Cavanaugh, G.W., Greenstein, D., Kraus, C., Kadriu, B., Zarate, C.A., Park, L.T., 2020. Comprehensive Assessment of Side Effects Associated with a Single Dose of Ketamine in Treatment-Resistant Depression. *J Affect Disord* 263, 568–575. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.028>
5. Afridi, S.K., Giffin, N.J., Kaube, H., Goadsby, P.J., 2013. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. *Neurology* 80, 642–647. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182824e66>
6. Agelink, M.W., Boz, C., Ullrich, H., Andrich, J., 2002. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res* 113, 139–149. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(02\)00225-1](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00225-1)
7. Ahuja, S., Brendle, M., Smart, L., Moore, C., Thielking, P., Robison, R., 2022. Real-world depression, anxiety and safety outcomes of intramuscular ketamine treatment: a retrospective descriptive cohort study. *BMC Psychiatry* 22, 634. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04268-5>
8. Akil, H., Gordon, J., Hen, R., Javitch, J., Mayberg, H., McEwen, B., Meaney, M.J., Nestler, E.J., 2018. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev* 84, 272–288. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.019>
9. Al Shirawi, M.I., Kennedy, S.H., Ho, K.T., Byrne, R., Downar, J., 2017. Oral Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Clinical Effectiveness Case Series. *J Clin Psychopharmacol* 37, 464–467. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000717>
10. Albott, C.S., Lim, K.O., Forbes, M.K., Erbes, C., Tye, S.J., Grabowski, J.G., Thuras, P., Batres-Y-Carr, T.M., Wels, J., Shiroma, P.R., 2018. Efficacy, Safety, and Durability of Repeated Ketamine Infusions for Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 79, 17m11634. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11634>
11. Albott, C.S., Shiroma, P.R., Cullen, K.R., Johns, B., Thuras, P., Wels, J., Lim, K.O., 2017. The Antidepressant Effect of Repeat Dose Intravenous Ketamine Is Delayed by Concurrent Benzodiazepine Use. *J Clin Psychiatry* 78, e308–e309. <https://doi.org/10.4088/JCP.16111277>

12. Alexander, L., Gaskin, P.L.R., Sawiak, S.J., Fryer, T.D., Hong, Y.T., Cockcroft, G.J., Clarke, H.F., Roberts, A.C., 2019. Fractionating Blunted Reward Processing Characteristic of Anhedonia by Over-Activating Primate Subgenual Anterior Cingulate Cortex. *Neuron* 101, 307-320.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.021>
13. Alnefeesi, Y., Chen-Li, D., Krane, E., Jawad, M.Y., Rodrigues, N.B., Ceban, F., Di Vincenzo, J.D., Meshkat, S., Ho, R.C.M., Gill, H., Teopiz, K.M., Cao, B., Lee, Y., McIntyre, R.S., Rosenblat, J.D., 2022. Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review & meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research* 151, 693–709. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.04.037>
14. Alnefeesi, Y., Chen-Li, D., Krane, E., Jawad, Y., Meshkat, S., Ho, R., Rodrigues, N., Ceban, F., Di Vincenzo, J., Gill, H., Teopiz, K., Cao, B., Lee, Y., McIntyre, R., Rosenblat, J., 2021. Real-world Effectiveness of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review & Meta-analysis.
15. Ameli, R., Luckenbaugh, D.A., Gould, N.F., Holmes, M.K., Lally, N., Ballard, E.D., Zarate, C.A., 2014. SHAPS-C: the Snaith-Hamilton pleasure scale modified for clinician administration. *PeerJ* 2, e429. <https://doi.org/10.7717/peerj.429>
16. Anand, A., Charney, D.S., Oren, D.A., Berman, R.M., Hu, X.S., Cappiello, A., Krystal, J.H., 2000. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry* 57, 270–276. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.3.270>
17. Anand, A., Mathew, S.J., Sanacora, G., Murrough, J.W., Goes, F.S., Altinay, M., Aloysi, A.S., Asghar-Ali, A.A., Barnett, B.S., Chang, L.C., Collins, K.A., Costi, S., Iqbal, S., Jha, M.K., Krishnan, K., Malone, D.A., Nikayin, S., Nissen, S.E., Ostroff, R.B., Reti, I.M., Wilkinson, S.T., Wolski, K., Hu, B., 2023. Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *New England Journal of Medicine* 388, 2315–2325. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302399>
18. Anderson, P.M., Pinault, D., O'Brien, T.J., Jones, N.C., 2014. Chronic administration of antipsychotics attenuates ongoing and ketamine-induced increases in cortical γ oscillations. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 17, 1895–1904. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000959>
19. Andrashko, V., Novak, T., Brunovsky, M., Klirova, M., Sos, P., Horacek, J., 2020. The Antidepressant Effect of Ketamine Is Dampened by Concomitant Benzodiazepine Medication. *Front. Psychiatry* 11, 844. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00844>
20. Anis, N. a., Berry, S. c., Burton, N. r., Lodge, D., 1983. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *British Journal of Pharmacology* 79, 565–575. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1983.tb11031.x>
21. Autry, A.E., Adachi, M., Nosyreva, E., Na, E.S., Los, M.F., Cheng, P., Kavalali, E.T., Monteggia, L.M., 2011. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 475, 91–95. <https://doi.org/10.1038/nature10130>
22. Azhari, N., Hu, H., O'Malley, K.Y., Blocker, M.E., Levin, F.R., Dakwar, E., 2021. Ketamine-facilitated behavioral treatment for cannabis use disorder: A proof of concept study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 47, 92–97. <https://doi.org/10.1080/00952990.2020.1808982>
23. Bajbouj, M., Lisanby, S.H., Lang, U.E., Danker-Hopfe, H., Heuser, I., Neu, P., 2006. Evidence for impaired cortical inhibition in patients with unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 59, 395–400. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.07.036>
24. Barco, A., Alarcon, J.M., Kandel, E.R., 2002. Expression of constitutively active CREB protein facilitates the late phase of long-term potentiation by enhancing synaptic capture. *Cell* 108, 689–703. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00657-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00657-8)

25. Barrett, F.S., Griffiths, R.R., 2018. Classic Hallucinogens and Mystical Experiences: Phenomenology and Neural Correlates. *Curr Top Behav Neurosci* 36, 393–430. https://doi.org/10.1007/7854_2017_474
26. Bartova, L., Dold, M., Kautzky, A., Fabbri, C., Spies, M., Serretti, A., Souery, D., Mendlewicz, J., Zohar, J., Montgomery, S., Schosser, A., Kasper, S., 2019. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) — basis for further research and clinical practice. *The World Journal of Biological Psychiatry* 20, 427–448. <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1635270>
27. Bartova, L., Papageorgiou, K., Milenkovic, I., Dold, M., Weidenauer, A., Willeit, M., Winkler, D., Kasper, S., 2018. Rapid antidepressant effect of S-ketamine in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 28, 980–982. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.05.007>
28. Bay-Richter, C., Linderholm, K.R., Lim, C.K., Samuelsson, M., Träskman-Bendz, L., Guillemin, G.J., Erhardt, S., Brundin, L., 2015. A role for inflammatory metabolites as modulators of the glutamate N-methyl-D-aspartate receptor in depression and suicidality. *Brain Behav Immun* 43, 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.07.012>
29. Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G., Steer, R.A., 1988. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56, 893–897. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>
30. Beck, A.T., Steer, R.A., Ball, R., Ranieri, W., 1996. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 67, 588–597. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13
31. Becker, A., Grecksch, G., 2004. Ketamine-induced changes in rat behaviour: a possible animal model of schizophrenia. Test of predictive validity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 28, 1267–1277. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.06.019>
32. Berman, R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S., Krystal, J.H., 2000. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 47, 351–354. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00230-9)
33. Bessa, J.M., Ferreira, D., Melo, I., Marques, F., Cerqueira, J.J., Palha, J.A., Almeida, O.F.X., Sousa, N., 2009. The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Mol Psychiatry* 14, 764–773, 739. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.119>
34. Beurel, E., Song, L., Jope, R.S., 2011. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 is necessary for the rapid antidepressant effect of ketamine in mice. *Mol Psychiatry* 16, 1068–1070. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.47>
35. Bonhomme, V., Vanhauzenhuysse, A., Demertzi, A., Bruno, M.-A., Jaquet, O., Bahri, M.A., Plenevaux, A., Boly, M., Boveroux, P., Soddu, A., Bricchant, J.F., Maquet, P., Laureys, S., 2016. Resting-state Network-specific Breakdown of Functional Connectivity during Ketamine Alteration of Consciousness in Volunteers. *Anesthesiology* 125, 873–888. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001275>
36. Bonnekoh, L.M., Seidenbecher, S., Knigge, K., Hünecke, A.-K., Metzger, C.D., Tempelmann, C., Kanowski, M., Kaufmann, J., Meyer-Lotz, G., Schlaaff, K., Dobrowolny, H., Tozzi, L., Gescher, D.M., Steiner, J., Kirschbaum, C., Frodl, T., 2023. Long-term cortisol stress response in depression and comorbid anxiety is linked with reduced N-acetylaspartate in the anterior cingulate cortex. *World J Biol Psychiatry* 24, 34–45. <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2058084>
37. Breier, A., Malhotra, A.K., Pinals, D.A., Weisenfeld, N.I., Pickar, D., 1997. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 154, 805–811. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.6.805>

38. Bremner, J.D., Krystal, J.H., Putnam, F.W., Southwick, S.M., Marmar, C., Charney, D.S., Mazure, C.M., 1998. Measurement of dissociative states with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress* 11, 125–136. <https://doi.org/10.1023/A:1024465317902>
39. Bruder, G.E., Alvarenga, J.E., Alschuler, D., Abraham, K., Keilp, J.G., Hellerstein, D.J., Stewart, J.W., McGrath, P.J., 2014. Neurocognitive predictors of antidepressant clinical response. *J Affect Disord* 166, 108–114. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.057>
40. Bubeníková-Valesová, V., Horáček, J., Vrajová, M., Höschl, C., 2008. Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 32, 1014–1023. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.012>
41. Buckley, N.A., Sanders, P., 2000. Cardiovascular Adverse Effects of Antipsychotic Drugs. *Drug-Safety* 23, 215–228. <https://doi.org/10.2165/00002018-200023030-00004>
42. Bushnell, G.A., Stürmer, T., Gaynes, B.N., Pate, V., Miller, M., 2017. Simultaneous Antidepressant and Benzodiazepine New Use and Subsequent Long-term Benzodiazepine Use in Adults With Depression, United States, 2001–2014. *JAMA Psychiatry* 74, 747–755. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1273>
43. Can, A., Zanos, P., Moaddel, R., Kang, H.J., Dossou, K.S.S., Wainer, I.W., Cheer, J.F., Frost, D.O., Huang, X.-P., Gould, T.D., 2016. Effects of Ketamine and Ketamine Metabolites on Evoked Striatal Dopamine Release, Dopamine Receptors, and Monoamine Transporters. *J Pharmacol Exp Ther* 359, 159–170. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.235838>
44. Carhart-Harris, R.L., Friston, K.J., 2019. REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacol Rev* 71, 316–344. <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>
45. Cartwright, P.D., Pingel, S.M., 1984. Midazolam and diazepam in ketamine anaesthesia. *Anaesthesia* 39, 439–442. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1984.tb07312.x>
46. Chen, C.-C., Zhou, N., Hu, N., Feng, J.-G., Wang, X.-B., 2023. Acute Effects of Intravenous Sub-Anesthetic Doses of Ketamine and Intranasal Inhaled Esketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 19, 587–599. <https://doi.org/10.2147/NDT.S401032>
47. Chen, Q., Feng, J., Liu, L., Wang, X., Wan, Y., Li, M., Wang, M., Zhang, C., 2017. The effect of ketamine on microglia and proinflammatory cytokines in the hippocampus of depression-like rat. *Neuropsychiatry* 7, 77–85. <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000183>
48. Clements, J.A., Nimmo, W.S., 1981. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 53, 27–30. <https://doi.org/10.1093/bja/53.1.27>
49. Clements, J.A., Nimmo, W.S., Grant, I.S., 1982. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci* 71, 539–542. <https://doi.org/10.1002/jps.2600710516>
50. Cohen, M.G., Chan, S.L., Bhargava, H.N., Trevor, A.J., 1974. Inhibition of mammalian brain acetylcholinesterase by ketamine. *Biochem Pharmacol* 23, 1647–1652. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(74\)90377-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(74)90377-3)
51. Conley, A.A., Norwood, A.E.Q., Hatvany, T.C., Griffith, J.D., Barber, K.E., 2021. Efficacy of ketamine for major depressive episodes at 2, 4, and 6-weeks post-treatment: A meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 238, 1737–1752. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05825-8>
52. Cornwell, B.R., Salvatore, G., Furey, M., Marquardt, C.A., Brutsche, N.E., Grillon, C., Zarate, C.A., 2012. Synaptic potentiation is critical for rapid antidepressant response to

- ketamine in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 72, 555–561. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.03.029>
53. Corriger, A., Pickering, G., 2019. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des Devel Ther* 13, 3051–3067. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S221437>
 54. Corssen, G., Domino, E.F., 1966. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg* 45, 29–40.
 55. Costa, E., Guidotti, A., Mao, C.C., 1975. Evidence for involvement of GABA in the action of benzodiazepines: studies on rat cerebellum. *Adv Biochem Psychopharmacol* 113–130.
 56. Costi, S., Soleimani, L., Glasgow, A., Brallier, J., Spivack, J., Schwartz, J., Levitch, C.F., Richards, S., Hoch, M., Stade, E.C., Welch, A., Collins, K.A., Feder, A., Iosifescu, D.V., Charney, D.S., Murrugh, J.W., 2019. Lithium continuation therapy following ketamine in patients with treatment resistant unipolar depression: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacol.* 44, 1812–1819. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0365-0>
 57. Cuellar, A.K., Johnson, S.L., Winters, R., 2005. Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clin Psychol Rev* 25, 307–339. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.12.002>
 58. Cuijpers, P., Karyotaki, E., Eckshtain, D., Ng, M.Y., Corteselli, K.A., Noma, H., Quero, S., Weisz, J.R., 2020. Psychotherapy for Depression Across Different Age Groups: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 77, 694–702. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0164>
 59. Dahl, J., Ormstad, H., Aass, H.C.D., Malt, U.F., Bendz, L.T., Sandvik, L., Brundin, L., Andreassen, O.A., 2014. The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology* 45, 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.03.019>
 60. Dai, D., Miller, C., Valdivia, V., Boyle, B., Bolton, P., Li, S., Seiner, S., Meisner, R., 2022. Neurocognitive effects of repeated ketamine infusion treatments in patients with treatment resistant depression: a retrospective chart review. *BMC Psychiatry* 22, 140. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03789-3>
 61. Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W., Kelley, K.W., 2008. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9, 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
 62. Davis, A.K., Barrett, F.S., Griffiths, R.R., 2020. Psychological flexibility mediates the relations between acute psychedelic effects and subjective decreases in depression and anxiety. *J Contextual Behav Sci* 15, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.11.004>
 63. De Gregorio, D., Enns, J.P., Nuñez, N.A., Posa, L., Gobbi, G., 2018. d-Lysergic acid diethylamide, psilocybin, and other classic hallucinogens: Mechanism of action and potential therapeutic applications in mood disorders. *Prog Brain Res* 242, 69–96. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.07.008>
 64. Deyama, S., Duman, R.S., 2020. Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacol Biochem Behav* 188, 172837. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172837>
 65. Diamond, P.R., Farmery, A.D., Atkinson, S., Haldar, J., Williams, N., Cowen, P.J., Geddes, J.R., McShane, R., 2014. Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic. *J Psychopharmacol* 28, 536–544. <https://doi.org/10.1177/0269881114527361>
 66. Diazgranados, N., Ibrahim, L., Brutsche, N.E., Newberg, A., Kronstein, P., Khalife, S., Kammerer, W.A., Quezado, Z., Luckenbaugh, D.A., Salvatore, G., Machado-Vieira,

- R., Manji, H.K., Zarate, C.A., 2010. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 67, 793–802. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.90>
67. Diekamp, B., Borentain, S., Fu, D.-J., Murray, R., Heerlein, K., Zhang, Q., Schüle, C., Mathews, M., 2021.

Effect of Concomitant Benzodiazepine Use on Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray in Patients with Major Depressive Disorder and Acute Suicidal Ideation or Behavior: Pooled Randomized, Controlled Trials

. *NDT* 17, 2347–2357. <https://doi.org/10.2147/NDT.S314874>
68. Dieperink, E., Ho, S.B., Tetrack, L., Thuras, P., Dua, K., Willenbring, M.L., 2004. Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry* 26, 237–240. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2004.01.003>
69. Domany, Y., McCullumsmith, C.B., 2022. Single, Fixed-Dose Intranasal Ketamine for Alleviation of Acute Suicidal Ideation. An Emergency Department, Trans-Diagnostic Approach: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Proof-of-Concept Trial. *Arch Suicide Res* 26, 1250–1265. <https://doi.org/10.1080/13811118.2021.1878078>
70. Domino, E.F., 2010. Taming the ketamine tiger. 1965. *Anesthesiology* 113, 678–684. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2>
71. Domino, E.F., Chodoff, P., Corssen, G., 1965. PHARMACOLOGIC EFFECTS OF CI-581, A NEW DISSOCIATIVE ANESTHETIC, IN MAN. *Clin Pharmacol Ther* 6, 279–291. <https://doi.org/10.1002/cpt196563279>
72. Domino, E.F., Domino, S.E., Smith, R.E., Domino, L.E., Goulet, J.R., Domino, K.E., Zsigmond, E.K., 1984. Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. *Clin Pharmacol Ther* 36, 645–653. <https://doi.org/10.1038/clpt.1984.235>
73. Domino, E.F., Luby, E.D., 2012. Phencyclidine/Schizophrenia: One View Toward the Past, The Other to the Future. *Schizophr Bull* 38, 914–919. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs011>
74. Douglas, R.J., Martin, K.A.C., 2007. Mapping the matrix: the ways of neocortex. *Neuron* 56, 226–238. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.017>
75. Downing, S.S., Lee, Y.T., Farb, D.H., Gibbs, T.T., 2005. Benzodiazepine modulation of partial agonist efficacy and spontaneously active GABA(A) receptors supports an allosteric model of modulation. *Br J Pharmacol* 145, 894–906. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706251>
76. Doyle, O.M., Simoni, S.D., Schwarz, A.J., Brittain, C., O’Daly, O.G., Williams, S.C.R., Mehta, M.A., 2013. Quantifying the Attenuation of the Ketamine Pharmacological Magnetic Resonance Imaging Response in Humans: A Validation Using Antipsychotic and Glutamatergic Agents. *J Pharmacol Exp Ther* 345, 151–160. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.201665>
77. Drici, M.-D., Priori, S., 2007. Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 16, 882–890. <https://doi.org/10.1002/pds.1424>
78. Dudysová, D., Janků, K., Šmotek, M., Saifutdinova, E., Kopřivová, J., Bušková, J., Mander, B.A., Brunovský, M., Zach, P., Korčák, J., Andrashko, V., Viktorinová, M., Tylš, F., Bravermanová, A., Froese, T., Páleníček, T., Horáček, J., 2020. The Effects of Daytime Psilocybin Administration on Sleep: Implications for Antidepressant Action. *Front Pharmacol* 11, 602590. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.602590>
79. Duman, R.S., Aghajanian, G.K., Sanacora, G., Krystal, J.H., 2016. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med* 22, 238–249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>

80. Duman, R.S., Li, N., 2012. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367, 2475–2484. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0357>
81. Duman, R.S., Voleti, B., 2012. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci* 35, 47–56. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.004>
82. Duncan, W.C., Sarasso, S., Ferrarelli, F., Selter, J., Riedner, B.A., Hejazi, N.S., Yuan, P., Brutsche, N., Manji, H.K., Tononi, G., Zarate, C.A., 2013a. Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 16, 301–311. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000545>
83. Duncan, W.C., Selter, J., Brutsche, N., Sarasso, S., Zarate, C.A., 2013b. Baseline delta sleep ratio predicts acute ketamine mood response in major depressive disorder. *J Affect Disord* 145, 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.042>
84. Duncan, W.C., Slonena, E., Hejazi, N.S., Brutsche, N., Yu, K.C., Park, L., Ballard, E.D., Zarate, C.A., 2017. Motor-Activity Markers of Circadian Timekeeping Are Related to Ketamine's Rapid Antidepressant Properties. *Biol Psychiatry* 82, 361–369. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.03.011>
85. Dwyer, J.B., Landeros-Weisenberger, A., Johnson, J.A., Londono Tobon, A., Flores, J.M., Nasir, M., Couloures, K., Sanacora, G., Bloch, M.H., 2021. Efficacy of Intravenous Ketamine in Adolescent Treatment-Resistant Depression: A Randomized Midazolam-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 178, 352–362. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010018>
86. Eintrei, C., Sokoloff, L., Smith, C.B., 1999. Effects of diazepam and ketamine administered individually or in combination on regional rates of glucose utilization in rat brain. *Br J Anaesth* 82, 596–602. <https://doi.org/10.1093/bja/82.4.596>
87. Erhardt, S., Lim, C.K., Linderholm, K.R., Janelidze, S., Lindqvist, D., Samuelsson, M., Lundberg, K., Postolache, T.T., Träskman-Bendz, L., Guillemin, G.J., Brundin, L., 2013. Connecting inflammation with glutamate agonism in suicidality. *Neuropsychopharmacology* 38, 743–752. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.248>
88. Fassaert, T., Dorn, T., Spreeuwenberg, P.M.M., van Dongen, M.C.J.M., van Gool, C.J.A.W., Yzermans, C.J., 2007. Prescription of benzodiazepines in general practice in the context of a man-made disaster: a longitudinal study. *Eur J Public Health* 17, 612–617. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckm020>
89. Fava, M., Freeman, M.P., Flynn, M., Judge, H., Hoepfner, B.B., Cusin, C., Ionescu, D.F., Mathew, S.J., Chang, L.C., Iosifescu, D.V., Murrough, J., DeBattista, C., Schatzberg, A.F., Trivedi, M.H., Jha, M.K., Sanacora, G., Wilkinson, S.T., Papakostas, G.I., 2020. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry* 25, 1592–1603. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0256-5>
90. Feder, A., Costi, S., Rutter, S.B., Collins, A.B., Govindarajulu, U., Jha, M.K., Horn, S.R., Kautz, M., Corniquel, M., Collins, K.A., Bevilacqua, L., Glasgow, A.M., Brallier, J., Pietrzak, R.H., Murrough, J.W., Charney, D.S., 2021. A Randomized Controlled Trial of Repeated Ketamine Administration for Chronic Posttraumatic Stress Disorder. *Am J Psychiatry* 178, 193–202. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20050596>
91. Feder, A., Rutter, S.B., Schiller, D., Charney, D.S., 2020. The emergence of ketamine as a novel treatment for posttraumatic stress disorder. *Adv Pharmacol* 89, 261–286. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2020.05.004>
92. Feeney, A., Hoepfner, B.B., Freeman, M.P., Flynn, M., Dan V. Iosifescu, Trivedi, M.H., Sanacora, G., Mathew, S.J., DeBattista, C., Ionescu, D.F., Cusin, C., Papakostas,

- G.I., Jha, M.K., Fava, M., 2022. Effect of Concomitant Benzodiazepines on the Antidepressant Effects of Ketamine: Findings From the RAPID Intravenous Ketamine Study. *J Clin Psychiatry* 84, 43883. <https://doi.org/10.4088/JCP.22m14491>
93. Feinberg, I., Campbell, I.G., 1995. Stimulation of NREM delta EEG by ketamine administration during waking: demonstration of dose dependence. *Neuropsychopharmacology* 12, 89–90. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1380242>
94. Ford, N., Ludbrook, G., Galletly, C., 2015. Benzodiazepines may reduce the effectiveness of ketamine in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry* 49, 1227. <https://doi.org/10.1177/0004867415590631>
95. Fraguas, R., Marci, C., Fava, M., Iosifescu, D.V., Bankier, B., Loh, R., Dougherty, D.D., 2007. Autonomic reactivity to induced emotion as potential predictor of response to antidepressant treatment. *Psychiatry Res* 151, 169–172. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.08.008>
96. Freeman, M.P., Papakostas, G.I., Hoepfner, B., Mazzone, E., Judge, H., Cusin, C., Mathew, S., Sanacora, G., Iosifescu, D., DeBattista, C., Trivedi, M.H., Fava, M., 2019. Sex differences in response to ketamine as a rapidly acting intervention for treatment resistant depression. *J Psychiatr Res* 110, 166–171. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.01.010>
97. Freuchen, I., Ostergaard, J., Kühl, J.B., Mikkelsen, B.O., 1976. Reduction of psychotomimetic side effects of Ketalar (ketamine) by Rohypnol (flunitrazepam). A randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 20, 97–103. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1976.tb05015.x>
98. Frohlich, J., Van Horn, J.D., 2014. Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol* 28, 287–302. <https://doi.org/10.1177/0269881113512909>
99. Frye, M.A., Blier, P., Tye, S.J., 2015. Concomitant benzodiazepine use attenuates ketamine response: implications for large scale study design and clinical development. *J Clin Psychopharmacol* 35, 334–336. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000316>
100. Fojáková, M., Páleníček, T., Brunovský, M., Gorman, I., Tylš, F., Kubešová, A., Řípová, D., Krajča, V., Horáček, J., 2014. The effect of ((-)-2-oxa-4-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylic acid (LY379268), an mGlu2/3 receptor agonist, on EEG power spectra and coherence in ketamine model of psychosis. *Pharmacol Biochem Behav* 122, 212–221. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.03.001>
101. Gałuszko-Węgielnik, M., Chmielewska, Z., Jakuszkowiak-Wojten, K., Wiglusz, M.S., Cudała, W.J., 2023. Ketamine as Add-On Treatment in Psychotic Treatment-Resistant Depression. *Brain Sciences* 13, 142. <https://doi.org/10.3390/brainsci13010142>
102. Gálvez, V., Li, A., Huggins, C., Glue, P., Martin, D., Somogyi, A.A., Alonzo, A., Rodgers, A., Mitchell, P.B., Loo, C.K., 2018. Repeated intranasal ketamine for treatment-resistant depression - the way to go? Results from a pilot randomised controlled trial. *J Psychopharmacol* 32, 397–407. <https://doi.org/10.1177/0269881118760660>
103. George, D., Gálvez, V., Martin, D., Kumar, D., Leyden, J., Hadzi-Pavlovic, D., Harper, S., Brodaty, H., Glue, P., Taylor, R., Mitchell, P.B., Loo, C.K., 2017. Pilot Randomized Controlled Trial of Titrated Subcutaneous Ketamine in Older Patients with Treatment-Resistant Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 25, 1199–1209. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2017.06.007>
104. Gray, A.L., Hyde, T.M., Deep-Soboslay, A., Kleinman, J.E., Sodhi, M.S., 2015. Sex differences in glutamate receptor gene expression in major depression and suicide. *Mol Psychiatry* 20, 1057–1068. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.91>

105. Griggs, C., Goverman, J., Bittner, E.A., Levi, B., 2017. Sedation and Pain Management in Burn Patients. *Clin Plast Surg* 44, 535–540. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2017.02.026>
106. Grimm, S., Luborzewski, A., Schubert, F., Merkl, A., Kronenberg, G., Colla, M., Heuser, I., Bajbouj, M., 2012. Region-specific glutamate changes in patients with unipolar depression. *J Psychiatr Res* 46, 1059–1065. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.04.018>
107. Haeseler, G., Tetzlaff, D., Bufler, J., Dengler, R., Münte, S., Hecker, H., Leuwer, M., 2003. Blockade of voltage-operated neuronal and skeletal muscle sodium channels by S(+)- and R(-)-ketamine. *Anesth Analg* 96, 1019–1026. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000052513.91900.D5>
108. Hamilton, M., 1959. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32, 50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
109. Hardeveld, F., Spijker, J., De Graaf, R., Hendriks, S.M., Licht, C.M.M., Nolen, W.A., Penninx, B.W.J.H., Beekman, A.T.F., 2013. Recurrence of major depressive disorder across different treatment settings: results from the NESDA study. *J Affect Disord* 147, 225–231. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.008>
110. Hare, B.D., Shinohara, R., Liu, R.J., Pothula, S., DiLeone, R.J., Duman, R.S., 2019. Optogenetic stimulation of medial prefrontal cortex *Drd1* neurons produces rapid and long-lasting antidepressant effects. *Nat Commun* 10, 223. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08168-9>
111. Harmer, C.J., Duman, R.S., Cowen, P.J., 2017. How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry* 4, 409–418. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30015-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30015-9)
112. Hartogsohn, I., 2017. Constructing drug effects: A history of set and setting. *Drug Science, Policy and Law* 3, 2050324516683325. <https://doi.org/10.1177/2050324516683325>
113. Hasan, M., Hofstetter, R., Fassauer, G.M., Link, A., Siegmund, W., Oswald, S., 2017. Quantitative chiral and achiral determination of ketamine and its metabolites by LC–MS/MS in human serum, urine and fecal samples. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 139, 87–97. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.02.035>
114. Hasler, G., van der Veen, J.W., Tumonis, T., Meyers, N., Shen, J., Drevets, W.C., 2007. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 64, 193–200. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.193>
115. Hayasaka, Y., Purgato, M., Magni, L.R., Ogawa, Y., Takeshima, N., Cipriani, A., Barbui, C., Leucht, S., Furukawa, T.A., 2015. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *Journal of Affective Disorders* 180, 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.021>
116. Hejzlar, M., Novak, T., Bares, M., 2021. Neurostimulation Methods in the Treatment of Depression: A Comparison of rTMS, tDCS, and Venlafaxine Using a Pooled Analysis of Two Studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 17, 1713–1722. <https://doi.org/10.2147/NDT.S303226>
117. Heninger, G.R., Delgado, P.L., Charney, D.S., 1996. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* 29, 2–11. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979535>
118. Hestad, K., Alexander, J., Rootwelt, H., Aaseth, J.O., 2022. The Role of Tryptophan Dysmetabolism and Quinolinic Acid in Depressive and Neurodegenerative Diseases. *Biomolecules* 12, 998. <https://doi.org/10.3390/biom12070998>

119. Hestad, K.A., Tønseth, S., Støen, C.D., Ueland, T., Aukrust, P., 2003. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization during electroconvulsive therapy. *J ECT* 19, 183–188. <https://doi.org/10.1097/00124509-200312000-00002>
120. Hetem, L.A., Danion, J.M., Diemunsch, P., Brandt, C., 2000. Effect of a subanesthetic dose of ketamine on memory and conscious awareness in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 152, 283–288. <https://doi.org/10.1007/s002130000511>
121. Hietamies, T.M., McInnes, L.A., Klise, A.J., Worley, M.J., Qian, J.J., Williams, L.M., Heifets, B.D., Levine, S.P., 2023. The effects of ketamine on symptoms of depression and anxiety in real-world care settings: A retrospective controlled analysis. *J Affect Disord* 335, 484–492. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.141>
122. Hillhouse, T.M., Porter, J.H., 2015. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol* 23, 1–21. <https://doi.org/10.1037/a0038550>
123. Hirsch, L., Yang, J., Bresee, L., Jette, N., Patten, S., Pringsheim, T., 2017. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf* 40, 771–781. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0543-0>
124. Hlavacova, N., Li, Y., Pehrson, A., Sanchez, C., Bermudez, I., Csanova, A., Jezova, D., Franklin, M., 2018. Effects of vortioxetine on biomarkers associated with glutamatergic activity in an SSRI insensitive model of depression in female rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 82, 332–338. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.008>
125. Holmes, A., Wellman, C.L., 2009. Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 33, 773–783. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.11.005>
126. Homayoun, H., Moghaddam, B., 2007. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci* 27, 11496–11500. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2213-07.2007>
127. Horacek, J., Brunovsky, M., Novak, T., Tislerova, B., Palenicek, T., Bubenikova-Valesova, V., Spaniel, F., Koprivova, J., Mohr, P., Balikova, M., Hoschl, C., 2010b. Subanesthetic dose of ketamine decreases prefrontal theta cordance in healthy volunteers: implications for antidepressant effect. *Psychol Med* 40, 1443–1451. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991619>
128. Horacek, J., Janda, R., Görnerova, N., Jajcay, L., Andrashko, V., 2023b. Several reasons why ketamine as a neuroplastic agent may have failed to prevent postoperative delirium: Implications for future protocols. *Neurosci Lett* 798, 137095. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137095>
129. Horacek, J., Palenicek, T., Malek, J., Scigel, V., Kurzova, A., Hess, L., 2012. The influence of clonidine on oral ketamine-midazolam premedication in intellectually disabled patients indicated for dental procedures: double-blind comparison of two sedation regimes. *Neuro Endocrinol Lett* 33, 380–384.
130. Horacek, J., Tejkalová, H., Novak, T., Bubenikova-Valesova, V., Palenicek, T., Rambousek, L., Ruzickova, S., Vaculin, S., Höschl, C., 2011. The influence of a subanaesthetic dose of ketamine on circulating pro-inflammatory cytokines and serotonin in brain reply. *Psychological Medicine* 41, 1787–1789.
131. Höschl, C., Stárka, L., Roth, Z., Vokáľková, J., Jassová, J., 1985. A specific laboratory test for the diagnosis of primary depression. A review results. *Acta Univ Carol Med (Praha)* 31, 347–367.

132. Hovaguimian, F., Tschopp, C., Beck-Schimmer, B., Puhan, M., 2018. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 62, 1182–1193. <https://doi.org/10.1111/aas.13168>
133. Ibrahim, L., Diazgranados, N., Franco-Chaves, J., Brutsche, N., Henter, I.D., Kronstein, P., Moaddel, R., Wainer, I., Luckenbaugh, D.A., Manji, H.K., Zarate, C.A., 2012. Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology* 37, 1526–1533. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.338>
134. Imre, G., Fokkema, D.S., Boer, J.A.D., Ter Horst, G.J., 2006. Dose–response characteristics of ketamine effect on locomotion, cognitive function and central neuronal activity. *Brain Research Bulletin* 69, 338–345. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.01.010>
135. Ionescu, D.F., Felicione, J.M., Gosai, A., Cusin, C., Shin, P., Shapero, B.G., Deckersbach, T., 2018. Ketamine-Associated Brain Changes: A Review of the Neuroimaging Literature. *Harv Rev Psychiatry* 26, 320–339. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000179>
136. Ionescu, D.F., Luckenbaugh, D.A., Niciu, M.J., Richards, E.M., Slonena, E.E., Voort, J.L.V., Brutsche, N.E., Jr, C.A.Z., 2014. Effect of Baseline Anxious Depression on Initial and Sustained Antidepressant Response to Ketamine. *J Clin Psychiatry* 75, 5470. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09049>
137. Irifune, M., Sato, T., Kamata, Y., Nishikawa, T., Nomoto, M., Fukuda, T., Kawahara, M., 1998. Inhibition by diazepam of ketamine-induced hyperlocomotion and dopamine turnover in mice. *Can J Anaesth* 45, 471–478. <https://doi.org/10.1007/BF03012584>
138. Jain, F.A., Cook, I.A., Leuchter, A.F., Hunter, A.M., Davydov, D.M., Ottaviani, C., Tartter, M., Crump, C., Shapiro, D., 2014. Heart rate variability and treatment outcome in major depression: a pilot study. *Int J Psychophysiol* 93, 204–210. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.04.006>
139. Jeng, J.-S., Li, C.-T., Lin, H.-C., Tsai, S.-J., Bai, Y.-M., Su, T.-P., Chang, Y.-W., Cheng, C.-M., 2020. Antidepressant-resistant depression is characterized by reduced short- and long-interval cortical inhibition. *Psychol Med* 50, 1285–1291. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001223>
140. Johnston, J.N., Kadriu, B., Allen, J., Gilbert, J.R., Henter, I.D., Zarate, C.A., 2023. Ketamine and serotonergic psychedelics: An update on the mechanisms and biosignatures underlying rapid-acting antidepressant treatment. *Neuropharmacology* 226, 109422. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109422>
141. Jones, J.L., Mateus, C.F., Malcolm, R.J., Brady, K.T., Back, S.E., 2018. Efficacy of Ketamine in the Treatment of Substance Use Disorders: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 9, 277. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00277>
142. Joules, R., Doyle, O.M., Schwarz, A.J., O’Daly, O.G., Brammer, M., Williams, S.C., Mehta, M.A., 2015. Ketamine induces a robust whole-brain connectivity pattern that can be differentially modulated by drugs of different mechanism and clinical profile. *Psychopharmacology* 232, 4205.
143. Kadriu, B., Greenwald, M., Henter, I.D., Gilbert, J.R., Kraus, C., Park, L.T., Zarate, C.A., 2021. Ketamine and Serotonergic Psychedelics: Common Mechanisms Underlying the Effects of Rapid-Acting Antidepressants. *Int J Neuropsychopharmacol* 24, 8–21. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa087>

144. Kantrowitz, J.T., Halberstam, B., Gangwisch, J., 2015. Single-dose ketamine followed by daily D-Cycloserine in treatment-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 76, 737–738. <https://doi.org/10.4088/JCP.14109527>
145. Kapur, S., Seeman, P., 2002. NMDA receptor antagonists ketamine and PCP have direct effects on the dopamine D(2) and serotonin 5-HT(2)receptors-implications for models of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7, 837–844. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001093>
146. Kato, T., Duman, R.S., 2020. Rapastinel, a novel glutamatergic agent with ketamine-like antidepressant actions: Convergent mechanisms. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 188, 172827. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172827>
147. Keith, K.M., Geller, J., Froehlich, A., Arfken, C., Oxley, M., Mischel, N., 2022. Vital Sign Changes During Intravenous Ketamine Infusions for Depression: An Exploratory Study of Prognostic Indications. *J Clin Psychopharmacol* 42, 254–259. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001542>
148. Kemp, A.H., Quintana, D.S., Gray, M.A., Felmingham, K.L., Brown, K., Gatt, J.M., 2010. Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry* 67, 1067–1074. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>
149. Kennedy, S.H., Lam, R.W., McIntyre, R.S., Tourjman, S.V., Bhat, V., Blier, P., Hasnain, M., Jollant, F., Levitt, A.J., MacQueen, G.M., McInerney, S.J., McIntosh, D., Milev, R.V., Müller, D.J., Parikh, S.V., Pearson, N.L., Ravindran, A.V., Uher, R., 2016. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry* 61, 540–560. <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>
150. Khorramzadeh, E., Lotfy, A.O., 1973. The use of ketamine in psychiatry. *Psychosomatics* 14, 344–346. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(73\)71306-2](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(73)71306-2)
151. Klein, M.E., Chandra, J., Sheriff, S., Malinow, R., 2020. Opioid system is necessary but not sufficient for antidepressive actions of ketamine in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117, 2656–2662. <https://doi.org/10.1073/pnas.1916570117>
152. Kohtala, S., 2021. Ketamine—50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. *Pharmacol Rep* 73, 323–345. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00232-4>
153. Kohtala, S., Alitalo, O., Rosenholm, M., Rozov, S., Rantamäki, T., 2021. Time is of the essence: Coupling sleep-wake and circadian neurobiology to the antidepressant effects of ketamine. *Pharmacol Ther* 221, 107741. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107741>
154. Kokkinou, M., Ashok, A.H., Howes, O.D., 2018. The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 23, 59–69. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.190>
155. Kollmar, R., Markovic, K., Thürauf, N., Schmitt, H., Kornhuber, J., 2008. Ketamine followed by memantine for the treatment of major depression. *Aust N Z J Psychiatry* 42, 170. <https://doi.org/10.1080/00048670701787628>
156. Krystal, J.H., Karper, L.P., Seibyl, J.P., Freeman, G.K., Delaney, R., Bremner, J.D., Heninger, G.R., Bowers, M.B., Charney, D.S., 1994. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51, 199–214. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950030035004>
157. Küçükibrahimoğlu, E., Saygin, M.Z., Calişkan, M., Kaplan, O.K., Unsal, C., Gören, M.Z., 2009. The change in plasma GABA, glutamine and glutamate levels in

- fluoxetine- or S-citalopram-treated female patients with major depression. *Eur J Clin Pharmacol* 65, 571–577. <https://doi.org/10.1007/s00228-009-0650-7>
158. Kupfer, D.J., Frank, E., Phillips, M.L., 2012. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 379, 1045–1055. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60602-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60602-8)
 159. Kurdi, M.S., Theerth, K.A., Deva, R.S., 2014. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res* 8, 283–290. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.143110>
 160. Lahti, A.C., Koffel, B., LaPorte, D., Tamminga, C.A., 1995. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 13, 9–19. [https://doi.org/10.1016/0893-133X\(94\)00131-I](https://doi.org/10.1016/0893-133X(94)00131-I)
 161. Laje, G., Lally, N., Mathews, D., Brutsche, N., Chemerinski, A., Akula, N., Kelmendi, B., Simen, A., McMahon, F.J., Sanacora, G., Zarate, C., 2012. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and antidepressant efficacy of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 72, e27-28. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.031>
 162. Langova, V., Vales, K., Horka, P., Horacek, J., 2020. The Role of Zebrafish and Laboratory Rodents in Schizophrenia Research. *Front Psychiatry* 11, 703. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00703>
 163. Lapidus, K.A.B., Levitch, C.F., Perez, A.M., Brallier, J.W., Parides, M.K., Soleimani, L., Feder, A., Iosifescu, D.V., Charney, D.S., Murrrough, J.W., 2014. A Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* 76, 970–976. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.026>
 164. Le, T.T., Cordero, I.P., Jawad, M.Y., Swainson, J., Di Vincenzo, J.D., Jaber, S., Phan, L., Lui, L.M.W., Ho, R., Rosenblat, J.D., McIntyre, R.S., 2022. The abuse liability of ketamine: A scoping review of preclinical and clinical studies. *J Psychiatr Res* 151, 476–496. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.04.035>
 165. Lee, U., Ku, S., Noh, G., Baek, S., Choi, B., Mashour, G.A., 2013. Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane. *Anesthesiology* 118, 1264–1275. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31829103f5>
 166. LeMoult, J., Humphreys, K.L., Tracy, A., Hoffmeister, J.-A., Ip, E., Gotlib, I.H., 2020. Meta-analysis: Exposure to Early Life Stress and Risk for Depression in Childhood and Adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 59, 842–855. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.10.011>
 167. Lepack, A.E., Fuchikami, M., Dwyer, J.M., Banasr, M., Duman, R.S., 2014. BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol* 18, pyu033. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu033>
 168. Leucht, S., Samara, M., Heres, S., Patel, M.X., Furukawa, T., Cipriani, A., Geddes, J., Davis, J.M., 2015. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. *Schizophr Bull* 41, 1397–1402. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv037>
 169. Levinta, A., Meshkat, S., McIntyre, R.S., Ho, C., Lui, L.M.W., Lee, Y., Mansur, R.B., Teopiz, K.M., Rodrigues, N.B., Di Vincenzo, J.D., Ceban, F., Rosenblat, J.D., 2022. The association between stage of treatment-resistant depression and clinical utility of ketamine/esketamine: A systematic review. *J Affect Disord* 318, 139–149. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.050>
 170. Li, C.-T., Yang, K.-C., Lin, W.-C., 2018. Glutamatergic Dysfunction and Glutamatergic Compounds for Major Psychiatric Disorders: Evidence From Clinical Neuroimaging Studies. *Front Psychiatry* 9, 767. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00767>

171. Li, L., Vlisides, P.E., 2016. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Front Hum Neurosci* 10, 612. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00612>
172. Li, N., Lee, B., Liu, R.-J., Banasr, M., Dwyer, J.M., Iwata, M., Li, X.-Y., Aghajanian, G., Duman, R.S., 2010. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 329, 959–964. <https://doi.org/10.1126/science.1190287>
173. Li, N., Liu, R.-J., Dwyer, J.M., Banasr, M., Lee, B., Son, H., Li, X.-Y., Aghajanian, G., Duman, R.S., 2011. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry* 69, 754–761. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.015>
174. Lillienberg, P., Johansson, R., Lindqvist, K., Mechler, J., Andersson, G., 2016. Efficacy of experiential dynamic therapy for psychiatric conditions: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychotherapy (Chic)* 53, 90–104. <https://doi.org/10.1037/pst0000024>
175. Liu, R.-J., Lee, F.S., Li, X.-Y., Bambico, F., Duman, R.S., Aghajanian, G.K., 2012. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 71, 996–1005. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.030>
176. Lo, R.S.C., Krishnamoorthy, R., Freeman, J.G., Austin, A.S., 2011. Cholestasis and biliary dilatation associated with chronic ketamine abuse: a case series. *Singapore Med J* 52, e52-55.
177. Loo, C., Glozier, N., Barton, D., Baune, B.T., Mills, N.T., Fitzgerald, P., Glue, P., Sarma, S., Galvez-Ortiz, V., Hadzi-Pavlovic, D., Alonzo, A., Dong, V., Martin, D., Nikolin, S., Mitchell, P.B., Berk, M., Carter, G., Hackett, M., Leyden, J., Hood, S., Somogyi, A.A., Lapidus, K., Stratton, E., Gainsford, K., Garg, D., Thornton, N.L.R., Fourier, C., Richardson, K., Rozakis, D., Scaria, A., Mihalopoulos, C., Chatterton, M.L., McDonald, W.M., Boyce, P., Holtzheimer, P.E., Kozel, F.A., Riva-Posse, P., Rodgers, A., 2023. Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* 1–9. <https://doi.org/10.1192/bjp.2023.79>
178. Luby, E.D., Cohen, B.D., Rosenbaum, G., Gottlieb, J.S., Kelley, R., 1959. Study of a new schizophrenomimetic drug; sernyl. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 81, 363–369. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1959.02340150095011>
179. Luckenbaugh, D.A., Ibrahim, L., Brutsche, N., Franco-Chaves, J., Mathews, D., Marquardt, C.A., Cassarly, C., Zarate, C.A., 2012. Family history of alcohol dependence and antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist in bipolar depression. *Bipolar Disord* 14, 880–887. <https://doi.org/10.1111/bdi.12003>
180. Luckenbaugh, D.A., Niciu, M.J., Ionescu, D.F., Nolan, N.M., Richards, E.M., Brutsche, N.E., Guevara, S., Zarate, C.A., 2014. Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *J Affect Disord* 159, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.02.017>
181. Ly, C., Greb, A.C., Cameron, L.P., Wong, J.M., Barragan, E.V., Wilson, P.C., Burbach, K.F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M.R., Duim, W.C., Dennis, M.Y., McAllister, A.K., Ori-McKenney, K.M., Gray, J.A., Olson, D.E., 2018. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep* 23, 3170–3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
182. MacQueen, G., Frodl, T., 2011. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry* 16, 252–264. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.80>

183. Maeng, S., Zarate, C.A., Du, J., Schloesser, R.J., McCammon, J., Chen, G., Manji, H.K., 2008. Cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine: role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Biol Psychiatry* 63, 349–352. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.028>
184. Malhotra, A.K., Adler, C.M., Kennison, S.D., Elman, I., Pickar, D., Breier, A., 1997a. Clozapine blunts N-methyl-D-aspartate antagonist-induced psychosis: a study with ketamine. *Biol Psychiatry* 42, 664–668. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(96\)00546-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(96)00546-x)
185. Malhotra, A.K., Pinals, D.A., Adler, C.M., Elman, I., Clifton, A., Pickar, D., Breier, A., 1997b. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 17, 141–150. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00036-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00036-5)
186. Malinow, R., Klein, M.E., 2020. Reply to Hashimoto: Ketamine is not an opioid but requires opioid system for antidepressant actions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117, 11202–11203. <https://doi.org/10.1073/pnas.2002739117>
187. Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., Cerutti, S., 1991. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84, 482–492. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.2.482>
188. Marguilho, M., Figueiredo, I., Castro-Rodrigues, P., 2023. A unified model of ketamine’s dissociative and psychedelic properties. *J Psychopharmacol* 37, 14–32. <https://doi.org/10.1177/02698811221140011>
189. Martin, L.L., Bouchal, R.L., Smith, D.J., 1982. Ketamine inhibits serotonin uptake in vivo. *Neuropharmacology* 21, 113–118. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(82\)90149-6](https://doi.org/10.1016/0028-3908(82)90149-6)
190. Mathai, D.S., Meyer, M.J., Storch, E.A., Kosten, T.R., 2020. The relationship between subjective effects induced by a single dose of ketamine and treatment response in patients with major depressive disorder: A systematic review. *J Affect Disord* 264, 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.023>
191. Mathew, S.J., Murrough, J.W., Rot, M., aan het, Collins, K.A., Reich, D.L., Charney, D.S., 2010. Riluzole for relapse prevention following intravenous ketamine in treatment-resistant depression: a pilot randomized, placebo-controlled continuation trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 13, 10.1017/S1461145709000169. <https://doi.org/10.1017/S1461145709000169>
192. McEwen, B.S., Bowles, N.P., Gray, J.D., Hill, M.N., Hunter, R.G., Karatsoreos, I.N., Nasca, C., 2015. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci* 18, 1353–1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>
193. McGirr, A., Berlim, M.T., Bond, D.J., Fleck, M.P., Yatham, L.N., Lam, R.W., 2015. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med* 45, 693–704. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001603>
194. McIntyre, R.S., Rosenblat, J.D., Nemeroff, C.B., Sanacora, G., Murrough, J.W., Berk, M., Brietzke, E., Dodd, S., Gorwood, P., Ho, R., Iosifescu, D.V., Lopez Jaramillo, C., Kasper, S., Kratiuk, K., Lee, J.G., Lee, Y., Lui, L.M.W., Mansur, R.B., Papakostas, G.I., Subramaniapillai, M., Thase, M., Vieta, E., Young, A.H., Zarate, C.A., Stahl, S., 2021. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *AJP* 178, 383–399. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20081251>
195. McMullen, E.P., Lee, Y., Lipsitz, O., Lui, L.M.W., Vinberg, M., Ho, R., Rodrigues, N.B., Rosenblat, J.D., Cao, B., Gill, H., Teopiz, K.M., Cha, D.S., McIntyre, R.S., 2021. Strategies to Prolong Ketamine’s Efficacy in Adults with Treatment-

- Resistant Depression. *Adv Ther* 38, 2795–2820. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01732-8>
196. Meyer, T., Brunovsky, M., Horacek, J., Novak, T., Andrashko, V., Seifritz, E., Olbrich, S., 2021. Predictive value of heart rate in treatment of major depression with ketamine in two controlled trials. *Clinical Neurophysiology* 132, 1339–1346. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.01.030>
 197. Miller, A.H., Maletic, V., Raison, C.L., 2009. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 65, 732–741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
 198. Miller, O.H., Moran, J.T., Hall, B.J., 2016. Two cellular hypotheses explaining the initiation of ketamine’s antidepressant actions: Direct inhibition and disinhibition. *Neuropharmacology* 100, 17–26. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.07.028>
 199. Miller, O.H., Yang, L., Wang, C.-C., Hargroder, E.A., Zhang, Y., Delpire, E., Hall, B.J., 2014. GluN2B-containing NMDA receptors regulate depression-like behavior and are critical for the rapid antidepressant actions of ketamine. *Elife* 3, e03581. <https://doi.org/10.7554/eLife.03581>
 200. Mitani, H., Shirayama, Y., Yamada, T., Maeda, K., Ashby, C.R., Kawahara, R., 2006. Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30, 1155–1158. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.036>
 201. Mitra, S., Kazal, S., 2015. Oral ketamine for phantom limb pain: An option for challenging cases. *Indian J Anaesth* 59, 446–448. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.160963>
 202. Miyasaka, M., Domino, E.F., 1968. Neural mechanisms of ketamine-induced anesthesia. *Int J Neuropharmacol* 7, 557–573. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(68\)90067-1](https://doi.org/10.1016/0028-3908(68)90067-1)
 203. Moaddel, R., Luckenbaugh, D.A., Xie, Y., Villaseñor, A., Brutsche, N.E., Machado-Vieira, R., Ramamoorthy, A., Lorenzo, M.P., Garcia, A., Bernier, M., Torjman, M.C., Barbas, C., Zarate, C.A., Wainer, I.W., 2014. D-serine plasma concentration is a potential biomarker of (R,S)-ketamine antidepressant response in subjects with treatment-resistant depression. *Psychopharmacology* 232, 399.
 204. Moghaddam, B., Adams, B., Verma, A., Daly, D., 1997. Activation of Glutamatergic Neurotransmission by Ketamine: A Novel Step in the Pathway from NMDA Receptor Blockade to Dopaminergic and Cognitive Disruptions Associated with the Prefrontal Cortex. *J Neurosci* 17, 2921–2927. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-08-02921.1997>
 205. Montgomery, S.A., Asberg, M., 1979. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *Br J Psychiatry* 134, 382–389.
 206. Morris, C., Perris, A., Klein, J., Mahoney, P., 2009. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? *Anaesthesia* 64, 532–539. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05835.x>
 207. Morris, L.S., Costi, S., Tan, A., Stern, E.R., Charney, D.S., Murrough, J.W., 2020. Ketamine normalizes subgenual cingulate cortex hyper-activity in depression. *Neuropsychopharmacology* 45, 975–981. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0591-5>
 208. Morrison, R.L., Fedgchin, M., Singh, J., Van Gerven, J., Zuiker, R., Lim, K.S., van der Ark, P., Wajs, E., Xi, L., Zannikos, P., Drevets, W.C., 2018. Effect of intranasal esketamine on cognitive functioning in healthy participants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 235, 1107–1119. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4828-5>

209. Murphy, F., Nasa, A., Cullinane, D., Raajakesary, K., Gazzaz, A., Sooknarine, V., Haines, M., Roman, E., Kelly, L., O'Neill, A., Cannon, M., Roddy, D.W., 2022. Childhood Trauma, the HPA Axis and Psychiatric Illnesses: A Targeted Literature Synthesis. *Front Psychiatry* 13, 748372. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.748372>
210. Murrough, J.W., Iosifescu, D.V., Chang, L.C., Al Jurdi, R.K., Green, C.E., Perez, A.M., Iqbal, S., Pillemer, S., Foulkes, A., Shah, A., Charney, D.S., Mathew, S.J., 2013. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 170, 1134–1142. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030392>
211. Musazzi, L., Milanese, M., Farisello, P., Zappettini, S., Tardito, D., Barbiero, V.S., Bonifacino, T., Mallei, A., Baldelli, P., Racagni, G., Raiteri, M., Benfenati, F., Bonanno, G., Popoli, M., 2010. Acute stress increases depolarization-evoked glutamate release in the rat prefrontal/frontal cortex: the dampening action of antidepressants. *PLoS One* 5, e8566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008566>
212. Muscat, S.-A., Hartelius, G., Crouch, C.R., Morin, K.W., 2022. Optimized Clinical Strategies for Treatment-Resistant Depression: Integrating Ketamine Protocols with Trauma- and Attachment-Informed Psychotherapy. *Psych* 4, 119–141. <https://doi.org/10.3390/psych4010012>
213. Muthukumaraswamy, S.D., Shaw, A.D., Jackson, L.E., Hall, J., Moran, R., Saxena, N., 2015. Evidence that Subanesthetic Doses of Ketamine Cause Sustained Disruptions of NMDA and AMPA-Mediated Frontoparietal Connectivity in Humans. *J Neurosci* 35, 11694–11706. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0903-15.2015>
214. Nahshoni, E., Aravot, D., Aizenberg, D., Sigler, M., Zalsman, G., Strasberg, B., Imbar, S., Adler, E., Weizman, A., 2004. Heart rate variability in patients with major depression. *Psychosomatics* 45, 129–134. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.45.2.129>
215. Nakonezny, P.A., Morris, D.W., Greer, T.L., Byerly, M.J., Carmody, T.J., Grannemann, B.D., Bernstein, I.H., Trivedi, M.H., 2015. Evaluation of anhedonia with the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) in adult outpatients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 65, 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.03.010>
216. Ng, J., Rosenblat, J.D., Lui, L.M.W., Teopiz, K.M., Lee, Y., Lipsitz, O., Mansur, R.B., Rodrigues, N.B., Nasri, F., Gill, H., Cha, D.S., Subramaniapillai, M., Ho, R.C., Cao, B., McIntyre, R.S., 2021. Efficacy of ketamine and esketamine on functional outcomes in treatment-resistant depression: A systematic review. *J Affect Disord* 293, 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.06.032>
217. Niciu, M.J., Luckenbaugh, D.A., Ionescu, D.F., Guevara, S., Machado-Vieira, R., Richards, E.M., Brutsche, N.E., Nolan, N.M., Zarate, C.A., 2014a. Clinical predictors of ketamine response in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry* 75, e417-423. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08698>
218. Niciu, M.J., Luckenbaugh, D.A., Ionescu, D.F., Richards, E.M., Vande Voort, J.L., Ballard, E.D., Brutsche, N.E., Furey, M.L., Zarate, C.A., 2014b. Ketamine's antidepressant efficacy is extended for at least four weeks in subjects with a family history of an alcohol use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 18, pyu039. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu039>
219. Niesters, M., Martini, C., Dahan, A., 2014. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol* 77, 357–367. <https://doi.org/10.1111/bcp.12094>
220. Nishimura, M., Sato, K., Okada, T., Yoshiya, I., Schloss, P., Shimada, S., Tohyama, M., 1998. Ketamine inhibits monoamine transporters expressed in human embryonic kidney 293 cells. *Anesthesiology* 88, 768–774. <https://doi.org/10.1097/00000542-199803000-00029>

221. Nogo, D., Jasrai, A.K., Kim, H., Nasri, F., Ceban, F., Lui, L.M.W., Rosenblat, J.D., Vinberg, M., Ho, R., McIntyre, R.S., 2022. The effect of ketamine on anhedonia: improvements in dimensions of anticipatory, consummatory, and motivation-related reward deficits. *Psychopharmacology (Berl)* 239, 2011–2039. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06105-9>
222. Novák, T., 2017. Trends in pharmacotherapy of unipolar depression. *Psychiatr. pro Praxi* 18, 120–124. <https://doi.org/10.36290/psy.2017.022>
223. Nugent, A.C., Ballard, E.D., Gould, T.D., Park, L.T., Moaddel, R., Brutsche, N.E., Zarate, C.A., 2019a. Ketamine has distinct electrophysiological and behavioral effects in depressed and healthy subjects. *Mol Psychiatry* 24, 1040–1052. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0028-2>
224. Nugent, A.C., Wills, K.E., Gilbert, J.R., Zarate, C.A., 2019b. Synaptic potentiation and rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression: A replication study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 283, 64–66. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.09.001>
225. Nuñez, N.A., Joseph, B., Pahwa, M., Seshadri, A., Prokop, L.J., Kung, S., Schak, K.M., Vande Voort, J.L., Frye, M.A., Singh, B., 2020. An Update on the Efficacy and Tolerability of Oral Ketamine for Major Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychopharmacol Bull* 50, 137–163.
226. O'Brien, B., Lijffijt, M., Wells, A., Swann, A.C., Mathew, S.J., 2019. The Impact of Childhood Maltreatment on Intravenous Ketamine Outcomes for Adult Patients with Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals* 12, 133. <https://doi.org/10.3390/ph12030133>
227. O'Donovan, A., Rush, G., Hoatam, G., Hughes, B.M., McCrohan, A., Kelleher, C., O'Farrelly, C., Malone, K.M., 2013. Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety* 30, 307–314. <https://doi.org/10.1002/da.22087>
228. Olbrich, S., Tränkner, A., Surova, G., Gevirtz, R., Gordon, E., Hegerl, U., Arns, M., 2016. CNS- and ANS-arousal predict response to antidepressant medication: Findings from the randomized iSPOT-D study. *J Psychiatr Res* 73, 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.001>
229. Olfson, M., King, M., Schoenbaum, M., 2015. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 72, 136–142. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1763>
230. Oranje, B., Gispen-de Wied, C.C., Westenberg, H.G.M., Kemner, C., Verbaten, M.N., Kahn, R.S., 2009. Haloperidol counteracts the ketamine-induced disruption of processing negativity, but not that of the P300 amplitude. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 12, 823–832. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009814>
231. Orozco-Solis, R., Montellier, E., Aguilar-Arnal, L., Sato, S., Vawter, M.P., Bunney, B.G., Bunney, W.E., Sassone-Corsi, P., 2017. A Circadian Genomic Signature Common to Ketamine and Sleep Deprivation in the Anterior Cingulate Cortex. *Biological Psychiatry, Genetic and Neuroimaging Biomarkers of Depression* 82, 351–360. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.1176>
232. Orser, B.A., Pennefather, P.S., MacDonald, J.F., 1997. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 86, 903–917. <https://doi.org/10.1097/00000542-199704000-00021>
233. Ortiz, R., Niciu, M.J., Lukkahati, N., Saligan, L.N., Nugent, A.C., Luckenbaugh, D.A., Machado-Vieira, R., Zarate, C.A., 2015. Shank3 as a potential biomarker of antidepressant response to ketamine and its neural correlates in bipolar depression. *J Affect Disord* 172, 307–311. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.015>

234. Overall, J.E., Gorham, D.R., 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 10, 799–812. <https://doi.org/10.2466/pr0.1962.10.3.799>
235. Pacheco, D. da F., Romero, T.R.L., Duarte, I.D.G., 2014. Central antinociception induced by ketamine is mediated by endogenous opioids and μ - and δ -opioid receptors. *Brain Research* 1562, 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.03.026>
236. Páleníček, T., Fujáková, M., Brunovský, M., Balíková, M., Horáček, J., Gorman, I., Tylš, F., Tišlerová, B., Soš, P., Bubeníková-Valešová, V., Höschl, C., Krajča, V., 2011. Electroencephalographic spectral and coherence analysis of ketamine in rats: correlation with behavioral effects and pharmacokinetics. *Neuropsychobiology* 63, 202–218. <https://doi.org/10.1159/000321803>
237. Pallavicini, C., Vilas, M.G., Villarreal, M., Zamberlan, F., Muthukumaraswamy, S., Nutt, D., Carhart-Harris, R., Tagliazucchi, E., 2019. Spectral signatures of serotonergic psychedelics and glutamatergic dissociatives. *Neuroimage* 200, 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.053>
238. Pałucha-Poniewiera, A., 2022. The role of mGlu2/3 receptor antagonists in the enhancement of the antidepressant-like effect of ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 220, 173454. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173454>
239. Papakostas, G.I., Fava, M., 2008. Predictors, moderators, and mediators (correlates) of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 10, 439–451. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.4/gipapakostas>
240. Papolos, D., Frei, M., Rossignol, D., Mattis, S., Hernandez-Garcia, L.C., Teicher, M.H., 2018. Clinical experience using intranasal ketamine in the longitudinal treatment of juvenile bipolar disorder with fear of harm phenotype. *J Affect Disord* 225, 545–551. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.08.081>
241. Parker, G.B., Graham, R.K., 2015. Determinants of Treatment-Resistant Depression: The Salience of Benzodiazepines. *J Nerv Ment Dis* 203, 659–663. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000348>
242. Pennybaker, S.J., Luckenbaugh, D.A., Park, L.T., Marquardt, C.A., Zarate, C.A., 2017a. Ketamine and Psychosis History: Antidepressant Efficacy and Psychotomimetic Effects Postinfusion. *Biol Psychiatry* 82, e35–e36. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.041>
243. Pennybaker, S.J., Niciu, M.J., Luckenbaugh, D.A., Zarate, C.A., 2017b. Symptomatology and Predictors of Antidepressant Efficacy in Extended Responders to a Single Ketamine Infusion. *J Affect Disord* 208, 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.026>
244. Pennybaker, S.J., Niciu, M.J., Luckenbaugh, D.A., Zarate, C.A., 2017c. Symptomatology and predictors of antidepressant efficacy in extended responders to a single ketamine infusion. *J Affect Disord* 208, 560–566. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.026>
245. Perry, E.B., Cramer, J.A., Cho, H.-S., Petrakis, I.L., Karper, L.P., Genovese, A., O'Donnell, E., Krystal, J.H., D'Souza, D.C., Yale Ketamine Study Group, 2007. Psychiatric safety of ketamine in psychopharmacology research. *Psychopharmacology (Berl)* 192, 253–260. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0706-2>
246. Phelps, L.E., Brutsche, N., Moral, J.R., Luckenbaugh, D.A., Manji, H.K., Zarate, C.A., 2009. Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist. *Biol Psychiatry* 65, 181–184. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.029>
247. Phillips, J.L., Norris, S., Talbot, J., Birmingham, M., Hatchard, T., Ortiz, A., Owoeye, O., Batten, L.A., Blier, P., 2019. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine

- Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 176, 401–409. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070834>
248. Phillips, J.L., Norris, S., Talbot, J., Hatchard, T., Ortiz, A., Birmingham, M., Owoeye, O., Batten, L.A., Blier, P., 2020. Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 45, 606–612. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0570-x>
249. Phillips, M.L., Chase, H.W., Sheline, Y.I., Etkin, A., Almeida, J.R.C., Deckersbach, T., Trivedi, M.H., 2015. Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am J Psychiatry* 172, 124–138. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14010076>
250. Pomeranz, B., Macaulay, R.J., Caudill, M.A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K.M., Barger, A.C., Shannon, D.C., Cohen, R.J., 1985. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248, H151–153. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1985.248.1.H151>
251. Preller, K.H., Duerler, P., Burt, J.B., Ji, J.L., Adkinson, B., Stämpfli, P., Seifritz, E., Repovš, G., Krystal, J.H., Murray, J.D., Anticevic, A., Vollenweider, F.X., 2020. Psilocybin Induces Time-Dependent Changes in Global Functional Connectivity. *Biol Psychiatry* 88, 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.12.027>
252. Rame, M., Caudal, D., Schenker, E., Svenningsson, P., Spedding, M., Jay, T.M., Godsil, B.P., 2017. Clozapine counteracts a ketamine-induced depression of hippocampal-prefrontal neuroplasticity and alters signaling pathway phosphorylation. *PLoS One* 12, e0177036. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177036>
253. Rantamäki, T., Kohtala, S., 2020. Encoding, Consolidation, and Renormalization in Depression: Synaptic Homeostasis, Plasticity, and Sleep Integrate Rapid Antidepressant Effects. *Pharmacol Rev* 72, 439–465. <https://doi.org/10.1124/pr.119.018697>
254. Rasmussen, K.G., Lineberry, T.W., Galardy, C.W., Kung, S., Lapid, M.I., Palmer, B.A., Ritter, M.J., Schak, K.M., Sola, C.L., Hanson, A.J., Frye, M.A., 2013. Serial infusions of low-dose ketamine for major depression. *J Psychopharmacol* 27, 444–450. <https://doi.org/10.1177/0269881113478283>
255. Rebuelto, M., Ambros, L., Montoya, L., Bonafine, R., 2002. Treatment-time-dependent difference of ketamine pharmacological response and toxicity in rats. *Chronobiol Int* 19, 937–945. <https://doi.org/10.1081/cbi-120014572>
256. Réus, G.Z., Vieira, F.G., Abelaira, H.M., Michels, M., Tomaz, D.B., dos Santos, M.A.B., Carlessi, A.S., Neotti, M.V., Matias, B.I., Luz, J.R., Dal-Pizzol, F., Quevedo, J., 2014. MAPK signaling correlates with the antidepressant effects of ketamine. *J Psychiatr Res* 55, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.010>
257. Robson, M.J., Elliott, M., Seminerio, M.J., Matsumoto, R.R., 2012. Evaluation of sigma (σ) receptors in the antidepressant-like effects of ketamine in vitro and in vivo. *Eur Neuropsychopharmacol* 22, 308–317. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.002>
258. Rodrigues, N.B., McIntyre, R.S., Lipsitz, O., Lee, Y., Cha, D.S., Nasri, F., Gill, H., Lui, L.M.W., Subramaniapillai, M., Kratiuk, K., Lin, K., Ho, R., Mansur, R.B., Rosenblat, J.D., 2020. Safety and tolerability of IV ketamine in adults with major depressive or bipolar disorder: results from the Canadian rapid treatment center of excellence. *Expert Opin Drug Saf* 19, 1031–1040. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1776699>

259. Rogan, T., Wilkinson, S.T., 2023. The Role of Psychotherapy in the Management of Treatment-Resistant Depression. *Psychiatric Clinics of North America, Treatment Resistant Depression* 46, 349–358. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2023.02.006>
260. Rong, C., Park, C., Rosenblat, J.D., Subramaniapillai, M., Zuckerman, H., Fus, D., Lee, Y.L., Pan, Z., Brietzke, E., Mansur, R.B., Cha, D.S., Lui, L.M.W., McIntyre, R.S., 2018. Predictors of Response to Ketamine in Treatment Resistant Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder. *Int J Environ Res Public Health* 15, 771. <https://doi.org/10.3390/ijerph15040771>
261. Rosati, A., L’Erario, M., Ilvento, L., Cecchi, C., Pisano, T., Mirabile, L., Guerrini, R., 2012. Efficacy and safety of ketamine in refractory status epilepticus in children. *Neurology* 79, 2355–2358. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318278b685>
262. Roseman, L., Nutt, D.J., Carhart-Harris, R.L., 2017. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol* 8, 974. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00974>
263. Rothberg, R.L., Azhari, N., Haug, N.A., Dakwar, E., 2021. Mystical-type experiences occasioned by ketamine mediate its impact on at-risk drinking: Results from a randomized, controlled trial. *J Psychopharmacol* 35, 150–158. <https://doi.org/10.1177/0269881120970879>
264. Rush, A.J., Trivedi, M.H., Ibrahim, H.M., Carmody, T.J., Arnow, B., Klein, D.N., Markowitz, J.C., Ninan, P.T., Kornstein, S., Manber, R., Thase, M.E., Kocsis, J.H., Keller, M.B., 2003. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 54, 573–583. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01866-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01866-8)
265. Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M.E., Lavori, P.W., Lebowitz, B.D., McGrath, P.J., Rosenbaum, J.F., Sackeim, H.A., Kupfer, D.J., Luther, J., Fava, M., 2006. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163, 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
266. Sakurai, H., Jain, F., Foster, S., Pedrelli, P., Mischoulon, D., Fava, M., Cusin, C., 2020. Long-term outcome in outpatients with depression treated with acute and maintenance intravenous ketamine: A retrospective chart review. *J Affect Disord* 276, 660–666. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.089>
267. Salvatore, G., Cornwell, B.R., Colon-Rosario, V., Coppola, R., Grillon, C., Zarate, C.A., Manji, H.K., 2009. Increased anterior cingulate cortical activity in response to fearful faces: a neurophysiological biomarker that predicts rapid antidepressant response to ketamine. *Biol Psychiatry* 65, 289–295. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.014>
268. Salvatore, G., Cornwell, B.R., Sambataro, F., Latov, D., Colon-Rosario, V., Carver, F., Holroyd, T., DiazGranados, N., Machado-Vieira, R., Grillon, C., Drevets, W.C., Zarate, C.A., 2010. Anterior cingulate desynchronization and functional connectivity with the amygdala during a working memory task predict rapid antidepressant response to ketamine. *Neuropsychopharmacology* 35, 1415–1422. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.24>
269. Salvatore, G., van der Veen, J.W., Zhang, Y., Marenco, S., Machado-Vieira, R., Baumann, J., Ibrahim, L.A., Luckenbaugh, D.A., Shen, J., Drevets, W.C., Zarate, C.A., 2012. An investigation of amino-acid neurotransmitters as potential predictors of

- clinical improvement to ketamine in depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 15, 1063–1072. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001593>
270. Sanacora, G., 2019. Caution Against Overinterpreting Opiate Receptor Stimulation as Mediating Antidepressant Effects of Ketamine. *Am J Psychiatry* 176, 249. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18091061>
 271. Sanacora, G., Gueorguieva, R., Epperson, C.N., Wu, Y.-T., Appel, M., Rothman, D.L., Krystal, J.H., Mason, G.F., 2004. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61, 705–713. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.7.705>
 272. Sanacora, G., Smith, M.A., Pathak, S., Su, H.-L., Boeijinga, P.H., McCarthy, D.J., Quirk, M.C., 2014. Lanicemine: a low-trapping NMDA channel blocker produces sustained antidepressant efficacy with minimal psychotomimetic adverse effects. *Mol Psychiatry* 19, 978–985. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.130>
 273. Sanacora, G., Treccani, G., Popoli, M., 2012. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology* 62, 63–77. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
 274. Sanchez, C., Asin, K.E., Artigas, F., 2015. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 145, 43–57. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.001>
 275. Sanderson, C., Hardy, J., Spruyt, O., Currow, D.C., 2013. Placebo and nocebo effects in randomized controlled trials: the implications for research and practice. *J Pain Symptom Manage* 46, 722–730. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.12.005>
 276. Sanyal, C., Asbridge, M., Kisely, S., Sketris, I., Andreou, P., 2011. The utilization of antidepressants and benzodiazepines among people with major depression in Canada. *Can J Psychiatry* 56, 667–676. <https://doi.org/10.1177/070674371105601105>
 277. Sassano-Higgins, S., Baron, D., Juarez, G., Esmaili, N., Gold, M., 2016. A REVIEW OF KETAMINE ABUSE AND DIVERSION. *Depress Anxiety* 33, 718–727. <https://doi.org/10.1002/da.22536>
 278. Sato, S., Sassone-Corsi, P., 2021. Linking Depression to Epigenetics: Role of the Circadian Clock. *Adv Exp Med Biol* 1344, 43–53. https://doi.org/10.1007/978-3-030-81147-1_3
 279. Savitz, J., Drevets, W.C., 2009. Bipolar and major depressive disorder: neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev* 33, 699–771. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.01.004>
 280. Schartner, M.M., Carhart-Harris, R.L., Barrett, A.B., Seth, A.K., Muthukumaraswamy, S.D., 2017. Increased spontaneous MEG signal diversity for psychoactive doses of ketamine, LSD and psilocybin. *Sci Rep* 7, 46421. <https://doi.org/10.1038/srep46421>
 281. Schildkraut, J.J., 1965. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122, 509–522. <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
 282. Schulz, S., Koschke, M., Bär, K.-J., Voss, A., 2010. The altered complexity of cardiovascular regulation in depressed patients. *Physiol. Meas.* 31, 303. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/31/3/003>
 283. Schwarcz, R., Bruno, J.P., Muchowski, P.J., Wu, H.-Q., 2012. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci* 13, 465–477. <https://doi.org/10.1038/nrn3257>
 284. Shaw, A.D., Saxena, N., E Jackson, L., Hall, J.E., Singh, K.D., Muthukumaraswamy, S.D., 2015. Ketamine amplifies induced gamma frequency

- oscillations in the human cerebral cortex. *Eur Neuropsychopharmacol* 25, 1136–1146. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.012>
285. Shcherbinin, S., Doyle, O., Zelaya, F.O., de Simoni, S., Mehta, M.A., Schwarz, A.J., 2015. Modulatory effects of ketamine, risperidone and lamotrigine on resting brain perfusion in healthy human subjects. *Psychopharmacology* 232, 4191–4204. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4021-z>
286. Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. 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* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
287. Short, B., Fong, J., Galvez, V., Shelker, W., Loo, C.K., 2018. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 5, 65–78. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30272-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30272-9)
288. Simmler, L.D., Li, Y., Hadjas, L.C., Hiver, A., van Zessen, R., Lüscher, C., 2022. Dual action of ketamine confines addiction liability. *Nature* 608, 368–373. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04993-7>
289. Sjöstedt, C., Ohlsson, H., Li, X., Sundquist, K., 2017. Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. *Psychiatry Res* 249, 221–225. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.046>
290. Skolnick, P., Layer, R.T., Popik, P., Nowak, G., Paul, I.A., Trullas, R., 1996. Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry* 29, 23–26. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979537>
291. Snaith, R.P., Hamilton, M., Morley, S., Humayan, A., Hargreaves, D., Trigwell, P., 1995. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry* 167, 99–103. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.1.99>
292. Sofia, R.D., Harakal, J.J., 1975. Evaluation of ketamine HCl for anti-depressant activity. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 214, 68–74.
293. Sos, P., Klirova, M., Novak, T., Kohutova, B., Horacek, J., Palenicek, T., 2013. Relationship of ketamine's antidepressant and psychotomimetic effects in unipolar depression. *Neuro Endocrinol Lett* 34, 287–293.
294. Steiner, J., Walter, M., Gos, T., Guillemin, G.J., Bernstein, H.-G., Sarnyai, Z., Mawrin, C., Brisch, R., Bielau, H., zu Schwabedissen, L.M., Bogerts, B., Myint, A.-M., 2011. Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission? *Journal of Neuroinflammation* 8, 94. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-94>
295. Studerus, E., Gamma, A., Vollenweider, F.X., 2010. Psychometric evaluation of the altered states of consciousness rating scale (OAV). *PLoS One* 5, e12412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012412>
296. Stukus, K.S., Przybyłowicz, R.W., Backes, C.H., Cohen, D.M., 2014. Ventricular tachycardia after ketamine sedation for fracture reduction. *Pediatr Emerg Care* 30, 730–732. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000237>
297. SÚKL - Přehled léčiv [WWW Document], n.d. URL https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/0087814 (accessed 5.9.23).
298. Sumner, R.L., Chacko, E., McMillan, R., Spriggs, M.J., Anderson, C., Chen, J., French, A., Jung, S., Rajan, A., Malpas, G., Hay, J., Ponton, R., Muthukumaraswamy, S.D., Sundram, F., 2021. A qualitative and quantitative account of patient's experiences

- of ketamine and its antidepressant properties. *J Psychopharmacol* 35, 946–961. <https://doi.org/10.1177/0269881121998321>
299. Szarmach, J., Cubala, W.J., Włodarczyk, A., Wiglusz, M.S., 2019. Short-term ketamine administration in treatment-resistant depression: focus on cardiovascular safety. *Psychiatr Danub* 31, 585–590.
 300. Thomas, R.K., Baker, G., Lind, J., Dursun, S., 2018. Rapid effectiveness of intravenous ketamine for ultraresistant depression in a clinical setting and evidence for baseline anhedonia and bipolarity as clinical predictors of effectiveness. *J Psychopharmacol* 32, 1110–1117. <https://doi.org/10.1177/0269881118793104>
 301. Tononi, G., Cirelli, C., 2020. Sleep and synaptic down-selection. *Eur J Neurosci* 51, 413–421. <https://doi.org/10.1111/ejn.14335>
 302. Trivedi, M.H., 2013. Modeling predictors, moderators and mediators of treatment outcome and resistance in depression. *Biol Psychiatry* 74, 2–4. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.009>
 303. Trivedi, M.H., McGrath, P.J., Fava, M., Parsey, R.V., Kurian, B.T., Phillips, M.L., Oquendo, M.A., Bruder, G., Pizzagalli, D., Toups, M., Cooper, C., Adams, P., Weyandt, S., Morris, D.W., Grannemann, B.D., Ogden, R.T., Buckner, R., McInnis, M., Kraemer, H.C., Petkova, E., Carmody, T.J., Weissman, M.M., 2016. ESTABLISHING MODERATORS and BIOSIGNATURES OF ANTIDEPRESSANT RESPONSE IN CLINICAL CARE (EMBARC): Rationale and Design. *J Psychiatr Res* 78, 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.03.001>
 304. Trivedi, M.H., Rush, A.J., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R.H., Lebowitz, B., McGrath, P.J., Shores-Wilson, K., Biggs, M.M., Balasubramani, G.K., Fava, M., STAR*D Study Team, 2006. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 163, 28–40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
 305. Tsai, T.-H., Cha, T.-L., Lin, C.-M., Tsao, C.-W., Tang, S.-H., Chuang, F.-P., Wu, S.-T., Sun, G.-H., Yu, D.-S., Chang, S.-Y., 2009. Ketamine-associated bladder dysfunction. *Int J Urol* 16, 826–829. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2009.02361.x>
 306. Tully, J.L., Dahlén, A.D., Haggarty, C.J., Schiöth, H.B., Brooks, S., 2022. Ketamine treatment for refractory anxiety: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology* 88, 4412–4426. <https://doi.org/10.1111/bcp.15374>
 307. Valenstein, M., Taylor, K.K., Austin, K., Kales, H.C., McCarthy, J.F., Blow, F.C., 2004. Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. *Am J Psychiatry* 161, 654–661. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.654>
 308. Valentine, G.W., Mason, G.F., Gomez, R., Fasula, M., Watzl, J., Pittman, B., Krystal, J.H., Sanacora, G., 2011. The antidepressant effect of ketamine is not associated with changes in occipital amino acid neurotransmitter content as measured by [(1)H]-MRS. *Psychiatry Res* 191, 122–127. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.10.009>
 309. Valkanova, V., Ebmeier, K.P., Allan, C.L., 2013. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord* 150, 736–744. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>
 310. Veraart, Jolien K E, Smith-Apeldoorn, S.Y., Bakker, I.M., Visser, B.A.E., Kamphuis, J., Schoevers, R.A., Touw, D.J., 2021. Pharmacodynamic Interactions Between Ketamine and Psychiatric Medications Used in the Treatment of Depression: A Systematic Review. *Int J Neuropsychopharmacol* 24, 808–831. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab039>
 311. Veraart, Jolien K. E., Smith-Apeldoorn, S.Y., Spijker, J., Kamphuis, J., Schoevers, R.A., 2021. Ketamine Treatment for Depression in Patients With a History

- of Psychosis or Current Psychotic Symptoms: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry* 82, 35305. <https://doi.org/10.4088/JCP.20r13459>
312. Vidal, S., Gex-Fabry, M., Bancila, V., Michalopoulos, G., Warrot, D., Jermann, F., Dayer, A., Sterpenich, V., Schwartz, S., Vutskits, L., Khan, N., Aubry, J.-M., Kosel, M., 2018. Efficacy and Safety of a Rapid Intravenous Injection of Ketamine 0.5 mg/kg in Treatment-Resistant Major Depression: An Open 4-Week Longitudinal Study. *J Clin Psychopharmacol* 38, 590–597. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000960>
 313. Vigo, D.V., Baldessarini, R.J., 2009. Anticonvulsants in the treatment of major depressive disorder: an overview. *Harv Rev Psychiatry* 17, 231–241. <https://doi.org/10.1080/10673220903129814>
 314. Viktorin, V., Griškova-Bulanova, I., Voicikas, A., Dojčánová, D., Zach, P., Bravermanová, A., Andrashko, V., Tylš, F., Korčák, J., Viktorinová, M., Koudelka, V., Hájková, K., Kuchař, M., Horáček, J., Brunovský, M., Páleníček, T., 2022. Psilocybin—Mediated Attenuation of Gamma Band Auditory Steady-State Responses (ASSR) Is Driven by the Intensity of Cognitive and Emotional Domains of Psychedelic Experience. *Journal of Personalized Medicine* 12, 1004. <https://doi.org/10.3390/jpm12061004>
 315. Vollenweider, F.X., Kometer, M., 2010. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci* 11, 642–651. <https://doi.org/10.1038/nrn2884>
 316. Vollenweider, F.X., Leenders, K.L., Scharfetter, C., Antonini, A., Maguire, P., Missimer, J., Angst, J., 1997. Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F]fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol* 7, 9–24. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(96\)00039-9](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(96)00039-9)
 317. Walker, A.K., Budac, D.P., Bisulco, S., Lee, A.W., Smith, R.A., Beenders, B., Kelley, K.W., Dantzer, R., 2013. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice. *Neuropsychopharmacology* 38, 1609–1616. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.71>
 318. Walter, M., Li, S., Demenescu, L.R., 2014. Multistage drug effects of ketamine in the treatment of major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264 Suppl 1, S55-65. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0535-3>
 319. Wang, L.-J., Chen, S.-W., Chen, C.-K., Yen, C.-L., Chang, J.-J., Lee, T.-S., Liu, C.-J., Chen, L.-W., Chien, R.-N., 2016. Treatment-emergent depression and anxiety between peginterferon alpha-2a versus alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C. *BMC Psychiatry* 16, 424. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1135-8>
 320. Weber, F., Wulf, H., Gruber, M., Biallas, R., 2004. S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and i.v. administration in anesthetized children. *Paediatr Anaesth* 14, 983–988. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2004.01358.x>
 321. Wieber, J., Gugler, R., Hengstmann, J.H., Dengler, H.J., 1975. Pharmacokinetics of ketamine in man. *Anaesthesist* 24, 260–263.
 322. Wilkinson, S.T., Katz, R.B., Toprak, M., Webler, R., Ostroff, R.B., Sanacora, G., 2018. Acute and Longer-Term Outcomes Using Ketamine as a Clinical Treatment at the Yale Psychiatric Hospital. *J Clin Psychiatry* 79, 17m11731. <https://doi.org/10.4088/JCP.17m11731>
 323. Williams, L.M., Rush, A.J., Koslow, S.H., Wisniewski, S.R., Cooper, N.J., Nemeroff, C.B., Schatzberg, A.F., Gordon, E., 2011. International Study to Predict Optimized Treatment for Depression (iSPOT-D), a randomized clinical trial: rationale and protocol. *Trials* 12, 4. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-4>

324. Williams, N.R., Heifets, B.D., Blasey, C., Sudheimer, K., Pannu, J., Pankow, H., Hawkins, J., Birnbaum, J., Lyons, D.M., Rodriguez, C.I., Schatzberg, A.F., 2018. Attenuation of Antidepressant Effects of Ketamine by Opioid Receptor Antagonism. *Am J Psychiatry* 175, 1205–1215. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18020138>
325. Włodarczyk, A., Cubała, W.J., Gałuszko-Węgielnik, M., Szarmach, J., 2021. Dissociative symptoms with intravenous ketamine in treatment-resistant depression exploratory observational study. *Medicine (Baltimore)* 100, e26769. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026769>
326. World Health Organization, 2017. Depression and other common mental disorders: global health estimates (No. WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization.
327. Xu, Y., Hackett, M., Carter, G., Loo, C., Gálvez, V., Glozier, N., Glue, P., Lapidus, K., McGirr, A., Somogyi, A.A., Mitchell, P.B., Rodgers, A., 2015. Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 19, pyv124. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv124>
328. Yamakage, M., Hirshman, C.A., Croxton, T.L., 1995. Inhibitory effects of thiopental, ketamine, and propofol on voltage-dependent Ca²⁺ channels in porcine tracheal smooth muscle cells. *Anesthesiology* 83, 1274–1282. <https://doi.org/10.1097/00000542-199512000-00018>
329. Yamamoto, S., Ohba, H., Nishiyama, S., Harada, N., Kakiuchi, T., Tsukada, H., Domino, E.F., 2013. Subanesthetic Doses of Ketamine Transiently Decrease Serotonin Transporter Activity: A PET Study in Conscious Monkeys. *Neuropsychopharmacology* 38, 2666. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.176>
330. Yanagihara, Y., Ohtani, M., Kariya, S., Uchino, K., Hiraishi, T., Ashizawa, N., Aoyama, T., Yamamura, Y., Yamada, Y., Iga, T., 2003. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 24, 37–43. <https://doi.org/10.1002/bdd.336>
331. Yang, J.-J., Wang, N., Yang, C., Shi, J.-Y., Yu, H.-Y., Hashimoto, K., 2015. Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. *Biol Psychiatry* 77, e19–e20. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.021>
332. Yang, Y., Cui, Y., Sang, K., Dong, Y., Ni, Z., Ma, S., Hu, H., 2018. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature* 554, 317–322. <https://doi.org/10.1038/nature25509>
333. Youssef, M.M., Underwood, M.D., Huang, Y.-Y., Hsiung, S.-C., Liu, Y., Simpson, N.R., Bakalian, M.J., Rosoklija, G.B., Dwork, A.J., Arango, V., Mann, J.J., 2018. Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF Levels with Major Depression and Suicide. *Int J Neuropsychopharmacol* 21, 528–538. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy008>
334. Yu, C.-L., Carvalho, A.F., Thompson, T., Tsai, T.-C., Tseng, P.-T., Hsu, C.-W., Hsu, T.-W., Liang, C.-S., 2023. Comparison of antipsychotic dose equivalents for acute bipolar mania and schizophrenia. *BMJ Ment Health* 26. <https://doi.org/10.1136/bmjment-2022-300546>
335. Zacharias, N., Musso, F., Müller, F., Lammers, F., Saleh, A., London, M., de Boer, P., Winterer, G., 2020. Ketamine effects on default mode network activity and vigilance: A randomized, placebo-controlled crossover simultaneous fMRI/EEG study. *Hum Brain Mapp* 41, 107–119. <https://doi.org/10.1002/hbm.24791>

336. Zajkowska, Z., Gullett, N., Walsh, A., Zonca, V., Pedersen, G.A., Souza, L., Kieling, C., Fisher, H.L., Kohrt, B.A., Mondelli, V., 2022. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood - a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 136, 105625. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105625>
337. Zalli, A., Jovanova, O., Hoogendijk, W.J.G., Tiemeier, H., Carvalho, L.A., 2016. Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. *Psychopharmacology (Berl)* 233, 1669–1678. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3919-9>
338. Zanos, P., Gould, T.D., 2018. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry* 23, 801–811. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.255>
339. Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P.J., Georgiou, P., Fischell, J., Elmer, G.I., Alkondon, M., Yuan, P., Pribut, H.J., Singh, N.S., Dossou, K.S.S., Fang, Y., Huang, X.-P., Mayo, C.L., Wainer, I.W., Albuquerque, E.X., Thompson, S.M., Thomas, C.J., Zarate, C.A., Gould, T.D., 2016. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 533, 481–486. <https://doi.org/10.1038/nature17998>
340. Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P.J., Riggs, L.M., Highland, J.N., Georgiou, P., Pereira, E.F.R., Albuquerque, E.X., Thomas, C.J., Zarate, C.A., Gould, T.D., 2018a. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev* 70, 621–660. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>
341. Zanos, P., Thompson, S.M., Duman, R.S., Zarate, C.A., Gould, T.D., 2018b. Convergent Mechanisms Underlying Rapid Antidepressant Action. *CNS Drugs* 32, 197–227. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0492-x>
342. Zarate, C.A., Brutsche, N.E., Ibrahim, L., Franco-Chaves, J., Diazgranados, N., Cravchik, A., Selter, J., Marquardt, C.A., Liberty, V., Luckenbaugh, D.A., 2012. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry* 71, 939–946. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.010>
343. Zarate, C.A., Singh, J.B., Carlson, P.J., Brutsche, N.E., Ameli, R., Luckenbaugh, D.A., Charney, D.S., Manji, H.K., 2006. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63, 856–864. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>
344. Zeiler, F.A., Teitelbaum, J., West, M., Gillman, L.M., 2014. The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 21, 163–173. <https://doi.org/10.1007/s12028-013-9950-y>
345. Zhang, C., Xu, Y., Zhang, B., Hao, W., Tang, W.K., 2020. Cognitive impairment in chronic ketamine abusers. *Psychiatry Research* 291, 113206. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113206>
346. Zhao, X., Venkata, S.L.V., Moaddel, R., Luckenbaugh, D.A., Brutsche, N.E., Ibrahim, L., Zarate, C.A., Mager, D.E., Wainer, I.W., 2012. Simultaneous population pharmacokinetic modelling of ketamine and three major metabolites in patients with treatment-resistant bipolar depression. *Br J Clin Pharmacol* 74, 304–314. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04198.x>
347. Zhou, C., Douglas, J.E., Kumar, N.N., Shu, S., Bayliss, D.A., Chen, X., 2013. Forebrain HCN1 channels contribute to hypnotic actions of ketamine. *Anesthesiology* 118, 785–795. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318287b7c8>
348. Zhou, X., Keitner, G.I., Qin, B., Ravindran, A.V., Bauer, M., Del Giovane, C., Zhao, J., Liu, Y., Fang, Y., Zhang, Y., Xie, P., 2015. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network

Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 18, pyv060.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv060>

349. Zisook, S., Trivedi, M.H., Warden, D., Lebowitz, B., Thase, M.E., Stewart, J.W., Moutier, C., Fava, M., Wisniewski, S.R., Luther, J., Rush, A.J., 2009. Clinical correlates of the worsening or emergence of suicidal ideation during SSRI treatment of depression: An examination of citalopram in the STAR*D study. *Journal of Affective Disorders* 117, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.002>
350. Zou, X., Patterson, T.A., Divine, R.L., Sadovova, N., Zhang, X., Hanig, J.P., Paule, M.G., Slikker, W., Wang, C., 2009. Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. *Int J Dev Neurosci* 27, 727–731. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.06.010>

Seznam publikací autorky (celkový IF 22,29)

Původní vědecké práce in extenso, které jsou podkladem disertační práce – s impaktním faktorem:

Andrashko, V., Novák, T., Brunovský, M., Klírová, M., Šoš, P., Horáček J. (2020). The Antidepressant Effect of Ketamine Is Dampened by Concomitant Benzodiazepine Medication. *Frontiers in Psychiatry*. 11, 844. doi: 10.3389/fpsy.2020.00844. IF 4,157.

Meyer, T., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Andrashko, V., Seifritz, E., Olbrich, S. (2021). Predictive Value of Heart Rate in Treatment of Major Depression with Ketamine in Two Controlled Trials. *Clinical Neurophysiology*. 132(6), 1339-1346. doi: 10.1016/j.clinph.2021.01.030. IF 4,861.

Původní vědecké práce in extenso související s tématem disertační práce, které nejsou jejím podkladem – s impaktním faktorem:

Dudysová, D., Janků, K., Šmotek, M., Saifutdinova, E., Kopřivová, J.,... Andrashko, V.,... Horáček, J. (2020). The Effects of Daytime Psilocybin Administration on Sleep: Implications for Antidepressant Action. *Frontiers in Pharmacology*. 11, 602590, 1-9. doi: 10.3389/fphar.2020.602590. IF 5,810.

Viktorin, V., Griškova-Bulanova, I., Voicikas, A., Dojčánová, D., Zach, P., ... Andrashko, V. ... Páleníček, T. (2022). Psilocybin—Mediated Attenuation of Gamma Band Auditory Steady-State Responses (ASSR) Is Driven by the Intensity of Cognitive and Emotional Domains of Psychedelic Experience. *J Pers Med*. 12, 1004. doi: 10.3390/jpm12061004. IF 3,508

Původní vědecké práce in extenso bez vztahu k tématu disertační práce – s impaktním faktorem:

Kopeček, M., Švancer, P., Andrashko, V., Knytl, P., Kohútová, B., Kožený, J., ... Mohr, P. (2019). Effect of vitamin D deficiency on BMI in patients treated with Multi-acting Receptor Target Antipsychotics. *Neuroendocrinology Letters*. 40(2), 75-78. ISSN 0172-780X. IF 0,750.

Přehledové články, kazuistiky – s impaktním faktorem

Horáček, J., Janda, R., Gornerová, N., Jajcay, L., Andrashko, V. (2023). Several Reasons Why Ketamine as a Neuroplastic Agent May Have Failed to Prevent Postoperative Delirium: Implications for Future Protocols. *Neuroscience Letters*. 798. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137095. IF: 3,197

Přehledové články, kazuistiky – bez impaktního faktoru:

Cink, V., Andrashko, V. Psychedelika jako imunomodulátory. (2019). *Psychiatrie*. 23(3), 153-158.

Andrashko, V., Dorazilová, A., Knytl, P., Kostýlková, L., Kopeček, M. (2022). "Druhý v tobě": Odlišně manifestace syndromu bludné misidentifikace u dvou pacientek s psychotickým onemocněním. *Psychiatrie*. 26(1), 4-10.

Kopeček, M., Andrashko, V. (2022). Racemický ketamin v léčbě rezistentní depresivní poruchy. Od výzkumu ke klinické off-label aplikaci. *Psychiatrie*. 26(4), 146-155.

Seznam příloh:

- 1) Andrashko, V., Novák, T., Brunovský, M., Klírová, M., Šoš, P., Horáček J. (2020). The Antidepressant Effect of Ketamine Is Dampened by Concomitant Benzodiazepine Medication. *Frontiers in Psychiatry*. 11, 844. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00844.
- 2) Meyer, T., Brunovský, M., Horáček, J., Novák, T., Andrashko, V., Seifritz, E, Olbrich, S. (2021). Predictive Value of Heart Rate in Treatment of Major Depression with Ketamine in Two Controlled Trials. *Clinical Neurophysiology*. 132(6), 1339-1346. doi: 10.1016/j.clinph.2021.01.030.
- 3) Dudysová, D., Janků, K., Šmotek, M., Saifutdinova, E., Kopřivová, J.,... Andrashko, V.,... Horáček, J. (2020). The Effects of Daytime Psilocybin Administration on Sleep: Implications for Antidepressant Action. *Frontiers in Pharmacology*. 11, 602590, 1-9. doi: 10.3389/fphar.2020.602590.
- 4) Viktorin, V., Griškova- Bulanova, I., Voicikas, A., Dojčánová, D., Zach, P., ... Andrashko, V. ... Páleníček, T. (2022). Psilocybin— Mediated Attenuation of Gamma Band Auditory Steady-State Responses (ASSR) Is Driven by the Intensity of Cognitive and Emotional Domains of Psychedelic Experience. *J Pers Med*. 12, 1004. doi: 10.3390/jpm12061004.
- 5) Horáček, J., Janda, R., Gornerová, N., Jajcay, L., Andrashko, V. (2023). Several Reasons Why Ketamine as a Neuroplastic Agent May Have Failed to Prevent Postoperative Delirium: Implications for Future Protocols. *Neuroscience Letters*. 798. doi: 10.1016/j.neulet.2023.137095.