

# **Oponentský posudek disertační práce: Metabolom jako endofenotyp psychotického onemocnění**

**Autor:** MUDr. Pavel Knytl

**Pracoviště:** Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta

Práce obnáší 108 stran a 3 přílohy, sestávající z kopií základních publikací, o které se ve své disertační práci autor opírá a MUDr. Knytl je u nich autor či spoluautor.

## **Úvod**

Zahrnuje 48 stran. Nejprve se zabývá schizofrenií včetně různých hypotéz o vzniku onemocnění, dále typy fenotypů a metabolomem. Za instruktivní a cennou považují hlavně podkapitolu, týkající se neuroaktivní steroidů.

## **Vlastní práce**

### **Cíle a hypotézy**

Autor si klade za cíl zjistit 1. zda abnormality hladin neuroaktivních steroidů představují endofenotyp psychotického onemocnění, 2. replikovat výsledky deficitu kognitivních funkce jako endofenotypu u rizikových jedinců z hlediska rozvoje psychózy a 3. dále zjistit, zda hladiny neuroaktivních steroidů korelují s kognicí, resp. jednotlivými doménami kognice.

Na základě těchto cílů postuloval 3 (nulové) hypotézy.

### **Metodika**

Autor zvolil design průřezové studie. Srovnával 3 skupiny, tj. pacienty s 1. epizodou schizofrenie, jejich zdravé sourozence a kontrolní skupinu s jasně definovanými vstupními a vylučovacími kritérii. Byla získána základní demografická data a provedeno hodnocení psychického stavu adekvátně zvolenými postupy. Dále byly stanoveny koncentrace vybraných neuroaktivních a detailně vyšetřena standardizovanými postupy kognice včetně jednotlivých domén.

Data byla zpracována vhodně zvolenými statistickými metodami.

### **Výsledky**

Zkoumaný soubor zahrnoval 16 nemocných 1. epizodou schizofrenie, 22 jejich zdravých sourozenců a kontrolní skupinu v počtu 29 jedinců. Z hlediska základních demografických charakteristik byly jednotlivé skupiny srovnatelné. Jejich další charakteristiky jsou přehledně uvedeny v tabulkách.

Výsledky a srovnání jednotlivých skupin týkající se hladin neuroaktivních steroidů a kognice včetně jednotlivých hodnot jsou také přehledně zaznamenány v tabulkách.

Hodnoty plazmatických hladin: Při vzájemné srovnání výsledků u hodnocených 3 skupin byly nalezeny signifikantní rozdíly hladin kortizolu (vyšší u sourozenců než u pacientů), testosteronu (vyšší u sourozenců než u pacientů a kontrol) a dihydrotestosteronu (vyšší u sourozenců než u pacientů a kontrol a vyšší u kontrol než u pacientů)

Při srovnání jednotlivých domén kognice byly signifikantní rozdíly nalezeny ve výkonu vizuální paměti (lepší u kontrol a sourozenců než u pacientů), ve verbální paměti (kontroly lepší než pacienti a sourozenci), analogicky v doméně abstrakce (tj. kontroly lepší než pacienti a sourozenci), v psychomotorickém tempu a rychlosti zpracování informací (kontrolní skupina lepší než pacienti) a v doméně pracovní paměti a flexibility (kontrolní skupina lepší než pacienti)

Signifikantní korelace mezi některými doménami kognice a hladinami neuroaktivních steroidů byly nalezeny pouze u pacientů a jejich sourozenců. Konkrétně u pacientů byla nalezena signifikantní pozitivní korelace mezi hladinami kortizolu, rychlostí zpracování informací a pracovní pamětí, negativní korelace mezi hladinami progesteronu a abstrakcí, sourozenců negativní korelace mezi hladinami testosteronu a verbální pamětí, dále mezi hladinami progesteronu a pozorností.

## Diskuse

V diskusi konfrontuje autor svoje výsledky se dostupnou literaturou.

Minimální rozdíly v hladinách neuroaktivních steroidů mezi pacienty a kontrolní skupinou vysvětlují převážně tím, že pacienti byli v době odběru léčeni antipsychotiky, která sama o sobě mohou hladiny ovlivnit.

Srovnání kognice znovu potvrdilo známé údaje o přítomnosti kognitivního deficitu u 1. epizod schizofrenie.

Signifikantní korelace byly zaznamenány mezi hladinami neuroaktivních steroidů a doménou paměti. Upozorňují na základě literatury na možné pohlavní rozdíly v této oblasti. Autor byl limitován v této oblasti malým počtem zařazených jedinců, proto nemohl srovnání mužů a žen provést.

Nález vyšších hladinách kortizolu u sourozenců než u kontrolní skupiny, by mohl být interpretován jako rizikový faktor pro rozvoj psychotického onemocnění, což je částečně podporováno dostupnou literaturou. Možné vysvětlení pro vyšší hladiny testosteronu a dihydrotestosteronu u sourozenců psychotických jedinců je obtížnější vzhledem k menšímu počtu již provedených studií v tomto směru s rozdílnými výsledky.

### Závěry

Autor konstatuje, že se nepodařilo verifikovat hladiny neuroaktivních steroidů jako endofenotyp psychotického onemocnění

Nálezy vyšších hladin kortizolu, ev. i testosteronu jsou v souladu s výsledky prací zabývajících se rizikovými faktory pro přechod do psychotického stavu.

Práce replikovala výsledky deficitu kognitivních funkcí a podpořila validitu tohoto fenotypu.

Přehledně uvádí limitace studie.

### Souhrn

Shrnuje kvalifikovaně současný pohled na výzkum schizofrenie. Poukazuje na význam snadno dostupných objektivních ukazatelů, konkrétně metabolomu, pro exaktnější diagnostiku a cílenou léčbu.

### Literatura

Autorovi lze vytknout, že z českých autorů (s výjimkou Hosáka a Havelky) cituje pouze publikace NÚDZ, i když se například problematikou 1. epizod z hlediska kognitivních funkcí zabýval Marek Preiss a Hanka Příkrylová, kortizolémie, respektive dexamethasonovým supresivním testem Eva Češková. Dále autoři PK 1. LF UK publikovali velmi zdařilý přehled hypotéz o etiopatogenezi schizofrenie (Lupták M et al, 2021).

## **Kritické připomínky**

Název práce uvádí metabolom, ale až z obsahu práce vyplývá, že jde o metabolom neuroaktivních steroidů.

Vzhledem k tomu, že endofenotypy jsou považovány za heritabilní znaky spojené s nemocí, nezávislé na stavu a sdílené nemocnými a zdravými příbuznými (jde o trait markry na rozdíl od state markrů) není optimální volbou průřezová studie.

Překvapující je malý počet zařazených jedinců vzhledem k tomu, že se jedná o dlouhodobý výzkumný projekt trvající od roku 2016 zahájený oficiálně ve Výzkumném ústavu psychiatrickém (nyní Národním ústavu duševního zdraví)

Ve výsledcích chybí jasné vyjádření k potvrzení, resp. nepotvrzení postulovaných hypotéz.

Přes uváděné pohlavní rozdíly nebylo (zřejmě pro malý počet) provedeno srovnání mužů a žen.

Připomínky k literatuře viz výše.

### **Otázky**

Jaký je podíl vlastní práce autora?

Jaké byly důvody volby zkoumaných neuroaktivních steroidů?

### **Stanovisko vycházející z předchozího rozboru a celkové hodnocení práce**

Cílem disertační práce je však prokázat schopnost uchazeče samostatně vědecky pracovat. Autor tuto schopnost prokázal, hlavně v diskusi, která je velmi erudovaná a závěrech, ve kterých jasně formuluje, co se nepodařilo prokázat díky jasně popsaným limitům práce a velmi kvalitním souhrnu.

**Doporučuji práci přijmout k obhajobě.**

V Brně 1. 9. 2022

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

