

DODATEK

Odpovědi na připomínky recenzenta – Prof. MUDr. Josef Syka, DrSc.

1) Jaký nález lze předpokládat ve vyšetření pomocí fMRI a použitém testu self agency vs. other agency u dalších episod schizofrenie, podobně jaké výsledky lze předpokládat u dalších episod schizofrenie ve vyšetření klidové fMRI?

Vzhledem k progresivnímu charakteru funkčních a strukturních změn u schizofrenie (Canu et al., 2015; Li et al., 2016) se dá očekávat zvýraznění rozdílů v aktivaci centrálních mediálních struktur mezi pacienty s FES a zdravými jedinci. V další analýze, která není součástí dizertace, jsme také popsali antikorelaci DMN a CEN během self-/other-agency, která je u pacientů s FES signifikantně méně zvýrazněná (Spaniel et al., 2016). Proto během progresu nemoci očekáváme také další pokles míry korelace DMN a CEN u self-/other-agency.

V průběhu rozvoje schizofrenie od první epizody se zvětšuje rozsah změn ve funkční konektivitě (Li et al., 2016). Dle Mwansisya et al., (2017) dochází u FES ke změnám konektivity především ve fronto temporální oblasti (dorsolaterální prefrontální kůra, orbitální kůra, superiorní temporální gyrus). Dle výsledků Li et al., (2016) došlo u FES ke změnám funkční konektivity z 90% v čelním laloku a to zejména v inferiorním frontálním gyru vrátaně Brokově oblasti. U pacientů s rozvinutou formou schizofrenie se změny ve funkční konektivitě rozšířily do thalamo-frontálních, thalamo temporálních a thalamo-sensomotorických oblastí. Podobně se ve studiích, které klasifikovaly pacienty s FES nebo rozvinutou schizofrenií a zdravé dobrovolníky ukazuje vyšší přesnost klasifikace v chronických stádiích, což zřejmě souvisí s progresí změn ve funkční konektivitě (Kambeitz et al., 2015).

2) Český slovník odborných pojmů použitých v dizertaci

central executive network - centrální exekutivní síť

classification accuracy – přesnost klasifikace

crossvalidation – křížová validace

default mode network - defaultní síť

feature - příznak

hyperplane – nadrovina

machine learning - strojové učení

margin – odstup

salience network - prominentní (salientní) síť

support vector machine – metoda podpůrných vektorů

support vectors – podpůrné vektory

Zdroje: Jonáš Juraj et al., 2016 a “Matematická biologie učebnice: Lineární verze metody podpůrných vektorů – lineárně separabilní třídy,” n.d.

Odpovědi na připomínky recenzenta - Ing. Milan Hájek, DrSc.

A. Číslované komentáře recenzenta

1) V práci jsou používáno velké množství softwaru, který je sám osobě náročný pro zvládnutí. Přivítal bych vývojové diagramy jak pro probíhal celý postup vyšetřování fMRI a DTI včetně následného zpracování pro skupinovou statistiku a strojové učení. Tak by bylo přehlednější, co se vlastně dělalo. Totéž platí o demonstraci vstupních dat pro jednotlivé metody.

Workflow diagramy byly doplněny:

Workflow diagram task-fMRI self/other agency experiment (Supplementary Figure 1).

Workflow diagram analýzy resting-state funkční konektivity pomocí support-vector machine (Supplementary Figure 2).

Workflow diagram analýzy DTI pomocí support-vector machine (Supplementary Figure 3).

2) Tabulka 2. - z popisu u tabulky nemohu pochopit o co se jedná. Cluster size – velikost nebo počet voxelů?

Doplnění popisu Table 2: “Cluster size – number of voxels. “

3) Tabulka 4. – nejsou uvedena % a sloupce jsou chybně přiřazeny.

Procenta byla doplněna a rozestupy mezi sloupci byly zvětšeny. Errata byla zanesena do pdf dizertační práce.

4) Obrázek 7. - na obrázku jsou tři barvy – červená, růžová, bílá, v textu se popisují dvě. Nemohly by být dva obrázky? (červená, bílá; červená růžová).

Spojení obou barev na obrázku 7 (nově Figure 8) ukazuje průnik oblastí, které významně přispívají ke klasifikaci FES / zdravých dobrovolníků a oblastí rozdílů v konektivitě na meziskupinové úrovni, což bylo záměrem zobrazení (Sekce 3.2.3.). Zde je doplnění popisku obrázku:

“The regions contributing to the SVM classification overlapped with the regions identified with the between group statistics on the uncorrected level (pink). “

5) Obrázek 8. – není popsáno co znamenají barvy – v jakých je to jednotkách/ bezrozměrné? Popis obrázku je nedostatečný.

Popisek obrázku 8A (nově Figure 9A) byl doplněn. Zde je jeho nové znění:

“A. SVM weight maps for classification of FES and controls. The color scale encodes the model weights, i.e. the relative contributions of individual voxels to the SVM hyperplane (see figure 5). Maximum weights were diffusely distributed across the main white-matter tracts. “

6) Obrázek 1. - není nikde v textu diskutován v souvislosti s obsahem dizertace je tedy zbytečný.

Sekce 1.3., která na obrázek odkazuje, pojednává o limitacích využití skupinové statistiky v MRI experimentech v psychiatrii (nízká specificita/sensitivita i přes statistickou významnost meziskupinových rozdílů). Obrázek 1 doplňuje sekci 1.3. o praktický příklad využití skupinové statistiky v MRI experimentu, kde byli nalezeny statistické rozdíly na meziskupinové úrovni, hodnoty v obou skupinách se ale v překrývají a jednotlivé subjekty nelze na individuální úrovni odlišit, t.j. vykazují nízkou specificitu/sensitivitu.

Text sekce 1.3., který na obrázek odkazuje, byl přepracován, zde je jeho nová verze:

„The figure 1 provides an illustrative example of a typical neuroimaging experiment. Here, the statistically significant differences in the levels of the N-acetylaspartate signal in the brain between 3 groups of subjects (patients not treated with lithium, patients on lithium and healthy controls) are shown (Hajek et al., 2012). The findings in all groups were highly variable and they overlapped to a great extent. In fact, a subgroup of patients (patients taking lithium) completely overlapped with the healthy controls. This is a common problem of classical neuroimaging studies.“

Doplnění popisu obrázku o dovysvětlení:

“Figure 1. An illustrative example of the results of a typical neuroimaging experiment (adapted according to Hajek et al., (2012)). The study investigated the levels of the N-acetylaspartate signal in the brain between 3 groups of subjects (patients not treated with lithium, patients on lithium and healthy controls).“

7) Za zajímavé zjištění považuji, že metoda strojového učení neukazuje na rozdíly mezi skupinami na rozdíl od klasické statistiky. Vysvětlení se hledá ve velkém počtu proměnných při použití algoritmů strojového učení. Existuje nějaká studie, která by na modelu ukázala jak velké musí být skupiny kontrol a pacientů a jak přesné musí být vstupní hodnoty fMR a nebo DTI aby se dosáhlo podobných výsledků jako při klasické analýze?

Dle Nieuwenhuis et al., (2012) se SVM klasifikace stává stabilnější s větším počtem subjektů a autoři doporučují celkový počet subjektů minimálně N=130.

8) Na straně 57-58 je zmínka o „big data model“. Jak velký soubor by měl být v multicentrických studiích? Je to podobná otázka jako v bodě 7.

V oblasti multicentrických studií není minimální velikost souboru stanovena. Obecně platí čím více subjektů, tím stabilnější je SVM (Nieuwenhuis et al., 2012). Dosud publikované neurovizuální multicentrické studie využívající SVM za účelem klasifikace pacientů a

zdravých dobrovolníků využili řádově stovky až tisíce subjektů. Např. Dluhoš et al. (2017) celkové N=480, školitel této práce T. Hájek publikoval v r. 2018 studii s celkovým N=3020 (Nunes et al., 2018).

9) Obdobná otázka jako v bodě 5 nastává pro využití metody strojového učení pro zařazení subjektů do správné skupiny. Specificita a sensitivita se v této studii pohybují kolem 70%, tzn. že jako pro potvrzení správné koncepce je to použitelný výsledek, pokud si to autor tak nastavil na základě porovnání s literárními výsledky (není to ale nikde takto definováno). Pro klinickou aplikovatelnost je to však nepřijatelné, tam by se specificita a sensitivita měla dostat přes 90%, nebo ještě lépe nad 99%. Zdá se mi, že použití lineárního modelu strojového učení s učitelem (linear SVM) asi není správná cesta. Jaké další modely přicházejí do úvahy? Nezamýšlel se autor nad možností využití nějakého komerčního systému např. Microsoft Azure, Google nebo jiné?

Support vector machine je nejčastěji používaný klasifikátor v neurozobrazovacích studiích. Naším cílem bylo provést “proof of concept“ studii s využitím pokud možno standardních metod preprocessingu a analýzy v zájmu snížení heterogenity a snadné replikovatelnosti. Nebylo naším cílem najít nejlepší možný klasifikátor. Zdokonalování preprocessingu a samotné klasifikace je tématem budoucích prací.

Další často využívané algoritmy jsou např. random forest, regularized logistic regression, discriminant analysis, Gaussian process classifier nebo nelineární SVM. Salvador et al. (2017) provedli rozsáhlé srovnání přesností klasifikací z MRI dat pomocí různých klasifikátorů, přičemž nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi jednotlivými metodami. Navíc, lineární SVM přináší oproti nelineárním metodám řadu výhod, především nižší riziko overfitting (více Sekce 5.Limitations), používá jenom jeden variabilní parametr C (sekce 2.12.) a umožňuje zobrazit distribuci významných oblastí/voxelů pro klasifikaci (sekce 2.12.). Využití komerčních systémů jsme nezvažovali, jelikož je většina klasifikátorů je v současnosti dostupná v rámci zdrojových kódů, případně toolboxů pro Python, R, Matlab atd.

10) Více-méně filozofická otázka: Nebylo by výhodné zdokonalovat analytické a vyšetřovací metody a používat lidský mozek? Třeba již z etických důvodů? Hlavně precizní medicína je zaměřena na vyhledávání specifických biomarkerů. Vím, že je těžké

na tuto otázku odpovědět, ale zajímá mne pohled autora na tuto věc. Složitě matematicko-statistické metody by se výrazně zjednodušily.

Současné metody strojového učení v klinické praxi poskytují asistenci během rozhodování (predikce terapeutické odpovědi v onkologii, predikce rizika vzniku psychózy) a jsou supervidovány člověkem, podobně jako jakékoliv jiné klinické vyšetření (Dwyer et al., 2018; Fusar-Poli et al., 2017). Změna paradigmatu může nastat, když budou metody umělé inteligence výkonnější než člověk (např. díky paralelnímu učení). To přinese řadu etických otázek, mimo jiné kdo ponese zodpovědnost, když algoritmus udělá chybu. Přenost a bezpečnost algoritmů automatizovaného rozhodování v klinice je potřeba vyhodnotit pomocí klinických studií. Není vyloučeno, že podobně jako u automaticky řízených aut bude rozhodování pomocí umělé inteligence v medicíně bezpečnější než lidský faktor. Současná situace tomu ale nenasvědčuje, komerční projekty v medicíně zatím nejsou schopny spolehlivě samostatně rozhodovat v základních klinických problémech (Ärzteblatt, 2018).

B. Ostatní komentáře recenzenta

1) Na úvodní straně ale chybí jméno autora.

Doplnění: MUDr. Pavol Mikoláš

Erratum bylo zaneseno do pdf dizertační práce.

2) Dizertace obsahuje 9 obrázků, obrázek 5 je ale označen 2x.

Errata:

Figure 5, strana 38; nově Figure 6

Figure 6, strana 39; nově Figure 7

Figure 7, strana 44; nově Figure 8

Figure 8, strana 48; nově Figure 9

Errata byla zanesena do pdf dizertační práce.

3) U obrázků chybí odkazy na již publikované zdroje např. obrázek 5 (ilustrace SVM) je nápadně podobný obrázku ve Wikipedii.

Doplnění citace: Adapted according to <http://www.coxdocs.org> and Iniesta et al., (2016).

Erratum bylo zaneseno do pdf dizertační práce.

Zbylé 2 převzaté obrázky (figure 1, 2) obsahují zdroje v popisech obrázku.

4) Obrazová dokumentace je chabá, popisky k obrázkům neúplné (MR zobrazování nabízí řadu snímků, které se mohou použít pro demonstraci – např. obrázek.8 by mohl být doplněn o kvalitní MR zobrazení).

Výsledky analýzy pomocí strojového učení se odlišují od konvenční statistiky. U konvenčních metod meziskupinového srovnání je možné statisticky významné oblasti přesně lokalizovat, a proto je podrobné zobrazení klíčové. U strojového učení je zpravidla nemožné významné oblasti definovat ve smyslu přesných topografických souvislostí, jelikož se do jisté míry na klasifikaci podílejí všechny voxely (Iniesta et al., 2016). Klíčovým výsledkem jsou míry přesnosti, sensitivity a specificity. Zobrazení na obrázku 8 (nově Figure 9) je proto spíše orientační a ilustruje obecně difúzní rozložení maxim "model weights", které odpovídá difúznímu snížení FA. Jako pozadí byl použitý průměrný T1 snímek všech probandů ve studii, což je standardní a doporučované zobrazení metodou TBSS (Smith et al., 2006).

5) Seznam činností spolupracovníků

Návrh studie:

MUDr. Filip Španiel Ph.D. ^{1,2}

Prof. MUDr. Tomáš Hájek, Ph.D. ^{1,6}

MUDr. Pavol Mikoláš ^{1,2,3}

Náběr probandů a klinické škálování:

MUDr. Filip Španiel Ph.D. ^{1,2}

MUDr. Pavol Mikoláš ^{1,2,3}

MUDr. Tomáš Melicher^{1,2}

MUDr. Anrea Slováková^{1,2,3}

MUDr. Martin Matějka^{1,2,3}

MR vyšetření:

MSc. Ibrahim Ibrahim Ph.D.⁴

MUDr. Antonín Škoch, Ph.D. ^{1,4}

Preprocessing, analýza dat, statistické zpracování:

MUDr. Pavol Mikoláš ^{1,2,3}

Prof. MUDr. Tomáš Hájek, Ph.D. ^{1,6}

MUDr. Antonín Škoch, Ph.D. ^{1,4}

Ing. Jaroslav Hlinka, Ph.D. ^{1,5}

Ing. Eduard Bakštein, Ph.D. ¹

Ing. David Tomeček^{1,5}

Ing. Zbyněk Pitra ^{1,5}

Psaní publikací:

MUDr. Pavol Mikoláš ^{1,2,3}

Prof. MUDr. Tomáš Hájek, Ph.D. ^{1,2,7}

MUDr. Filip Španiel Ph.D. ^{1,2}

Prof. Dr. med. Thomas Frodl⁶

Afiliace pracovníků:

1. Národní ústav duševního zdraví NUDZ, Klecany, ČR

2. 3. lékařská Fakulta UK, Praha, ČR

3. Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha, ČR

4. Institut klinické a experimentální medicíny IKEM, Praha, ČR

5. Akademie věd České republiky, Praha, ČR

6. Otto van Guericke Universität, Universitätsklinikum Magdeburg, Německo

7. Dalhousie University Halifax, Kanada

Literatura:

Ärzteblatt, D.Ä.G., Redaktion Deutsches, 2018. iDoc: Unterstützung, aber kein Ersatz [WWW Document]. Dtsch. Ärztebl. URL <https://www.aerzteblatt.de/archiv/198860/iDoc-Unterstuetzung-aber-kein-Ersatz> (accessed 10.1.18).

Canu, E., Agosta, F., Filippi, M., 2015. A selective review of structural connectivity abnormalities of schizophrenic patients at different stages of the disease. *Schizophr. Res., White Matter Pathology* 161, 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.020>

Dluhoš, P., Schwarz, D., Cahn, W., van Haren, N., Kahn, R., Španiel, F., Horáček, J., Kašpárek, T., Schnack, H., 2017. Multi-center machine learning in imaging psychiatry: A meta-model approach. *NeuroImage* 155, 10–24. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.027>

Dwyer, D.B., Falkai, P., Koutsouleris, N., 2018. Machine Learning Approaches for Clinical Psychology and Psychiatry. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 14, 91–118. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045037>

Fusar-Poli, P., Rutigliano, G., Stahl, D., Davies, C., Bonoldi, I., Reilly, T., McGuire, P., 2017. Development and Validation of a Clinically Based Risk Calculator for the Transdiagnostic Prediction of Psychosis. *JAMA Psychiatry* 74, 493–500. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0284>

Hajek, T., Bauer, M., Pfennig, A., Cullis, J., Ploch, J., O'Donovan, C., Bohner, G., Klingebiel, R., Young, L., MacQueen, G., Alda, M., 2012. Large positive effect of lithium on prefrontal cortex N-acetylaspartate in patients with bipolar disorder: 2-centre study. *J. Psychiatry Neurosci.* 37, 185–192. <https://doi.org/10.1503/jpn.110097>

Iniesta, R., Stahl, D., McGuffin, P., 2016. Machine learning, statistical learning and the future of biological research in psychiatry. *Psychol. Med.* 46, 2455–2465. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001367>

Jonáš Juraj, Rodriguez Mabel, Voráčková Veronika, 2016. Když se dva jazyky bijí v jednom mozku. *Vesmír* 95, 642–643.

Kambeitz, J., Kambeitz-Ilankovic, L., Leucht, S., Wood, S., Davatzikos, C., Malchow, B., Falkai, P., Koutsouleris, N., 2015. Detecting neuroimaging biomarkers for schizophrenia: a meta-analysis of multivariate pattern recognition studies. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 40, 1742–1751. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.22>

Li, T., Wang, Q., Zhang, J., Rolls, E.T., Yang, W., Palaniyappan, L., Zhang, L., Cheng, W., Yao, Y., Liu, Zhaowen, Gong, X., Luo, Q., Tang, Y., Crow, T.J., Broome, M.R., Xu, K., Li, C., Wang, J., Liu, Zhening, Lu, G., Wang, F., Feng, J., 2016. Brain-Wide Analysis of Functional Connectivity in First-Episode and Chronic Stages of Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* sbw099. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw099>

Matematická biologie učebnice: Lineární verze metody podpůrných vektorů – lineárně separabilní třídy [WWW Document], n.d. URL <http://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=analiza-a-hodnoceni-biologickych-dat-vicerozmerne-metody-pro-analizu-dat--klasifikace--klasifikace-pomoci-hranic-v-obrazovem-prostoru-flda-svm-linearni-a-nelinearni--metoda-podpurnych-vektoru--linearni-verze-metody-podpurnych-vektoru-linearne-separabilni-tridy> (accessed 10.29.18).

Mwansisya, T.E., Hu, A., Li, Y., Chen, X., Wu, G., Huang, X., Lv, D., Li, Z., Liu, C., Xue, Z., Feng, J., Liu, Z., 2017. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: A systematic review. *Schizophr. Res.* 189, 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.026>

Nieuwenhuis, M., van Haren, N.E.M., Hulshoff Pol, H.E., Cahn, W., Kahn, R.S., Schnack, H.G., 2012. Classification of schizophrenia patients and healthy controls from structural MRI scans in two large independent samples. *NeuroImage* 61, 606–612. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.079>

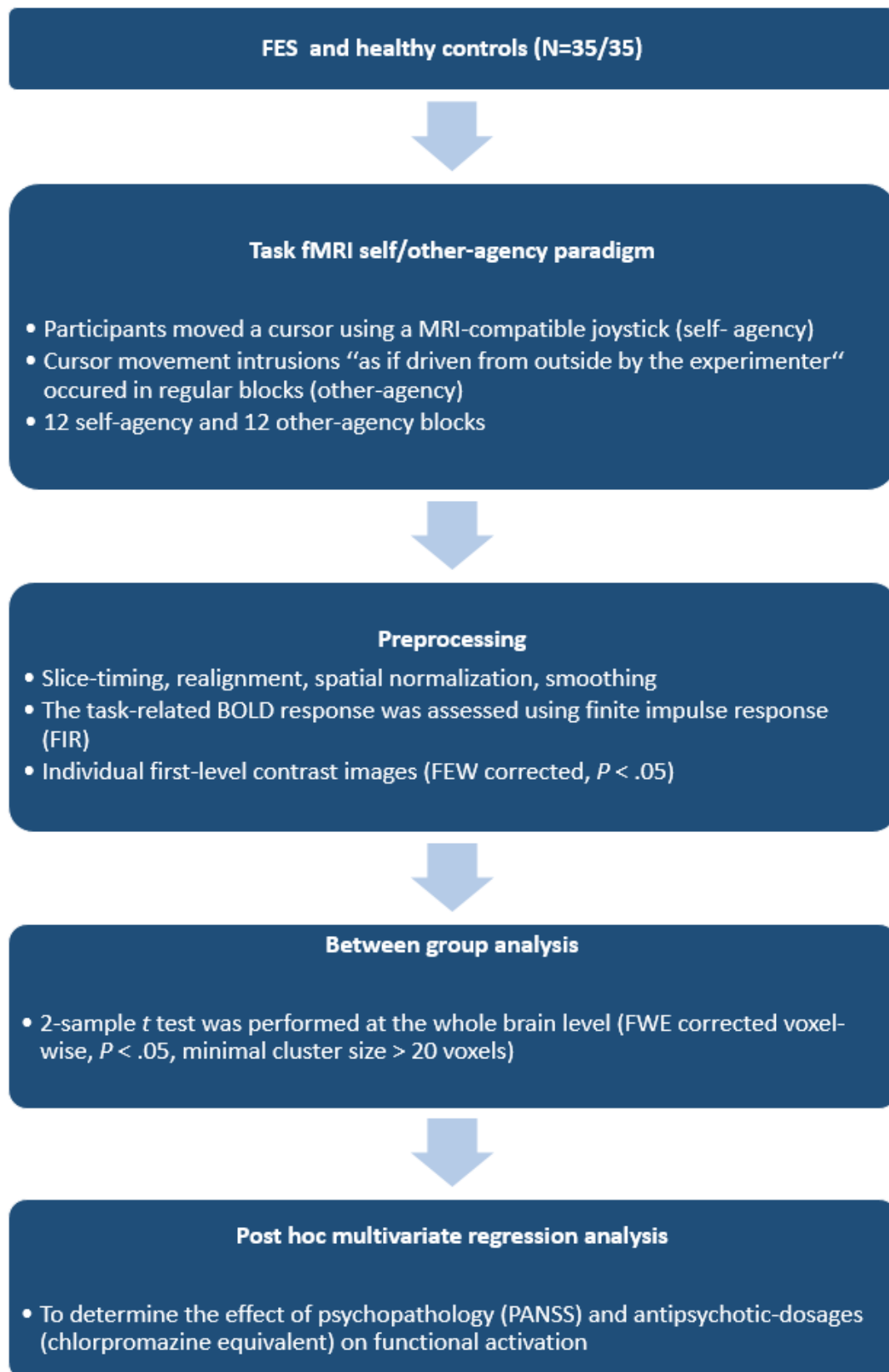
Nunes, A., Schnack, H.G., Ching, C.R.K., Agartz, I., Akudjedu, T.N., Alda, M., Alnæs, D., Alonso-Lana, S., Bauer, J., Baune, B.T., Bøen, E., Bonnin, C.D.M., Busatto, G.F., Canales-Rodríguez, E.J., Cannon, D.M., Caseras, X., Chaim-Avancini, T.M., Dannlowski, U., Díaz-Zuluaga, A.M., Dietsche, B., Doan, N.T., Duchesnay, E., Elvsåshagen, T., Emden, D., Eyler, L.T., Fatjó-Vilas, M., Favre, P., Foley, S.F., Fullerton, J.M., Glahn, D.C., Goikolea, J.M., Grotegerd, D., Hahn, T., Henry, C., Hibar, D.P., Houenou, J., Howells, F.M., Jahanshad, N., Kaufmann, T., Kenney, J., Kircher, T.T.J., Krug, A., Lagerberg, T.V., Lenroot, R.K., López-Jaramillo, C., Machado-Vieira, R., Malt, U.F., McDonald, C., Mitchell, P.B., Mwangi, B., Nabulsi, L., Opel, N., Overs, B.J., Pineda-Zapata, J.A., Pomarol-Clotet, E., Redlich, R., Roberts, G., Rosa, P.G., Salvador, R., Satterthwaite, T.D., Soares, J.C., Stein, D.J., Temmingh, H.S., Trappenberg, T., Uhlmann, A., van Haren, N.E.M., Vieta, E., Westlye, L.T., Wolf, D.H., Yüksel, D., Zanetti, M.V., Andreassen, O.A., Thompson, P.M., Hajek, T., ENIGMA Bipolar Disorders Working Group, 2018. Using structural MRI to identify bipolar disorders - 13 site machine learning study in 3020 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorders Working Group. *Mol. Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0228-9>

Salvador, R., Radua, J., Canales-Rodríguez, E.J., Solanes, A., Sarró, S., Goikolea, J.M., Valiente, A., Monté, G.C., Natividad, M. del C., Guerrero-Pedraza, A., Moro, N., Fernández-Corcuera, P., Amann, B.L., Maristany, T., Vieta, E., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., 2017. Evaluation of machine learning algorithms and structural features for optimal MRI-based diagnostic prediction in psychosis. *PLOS ONE* 12, e0175683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175683>

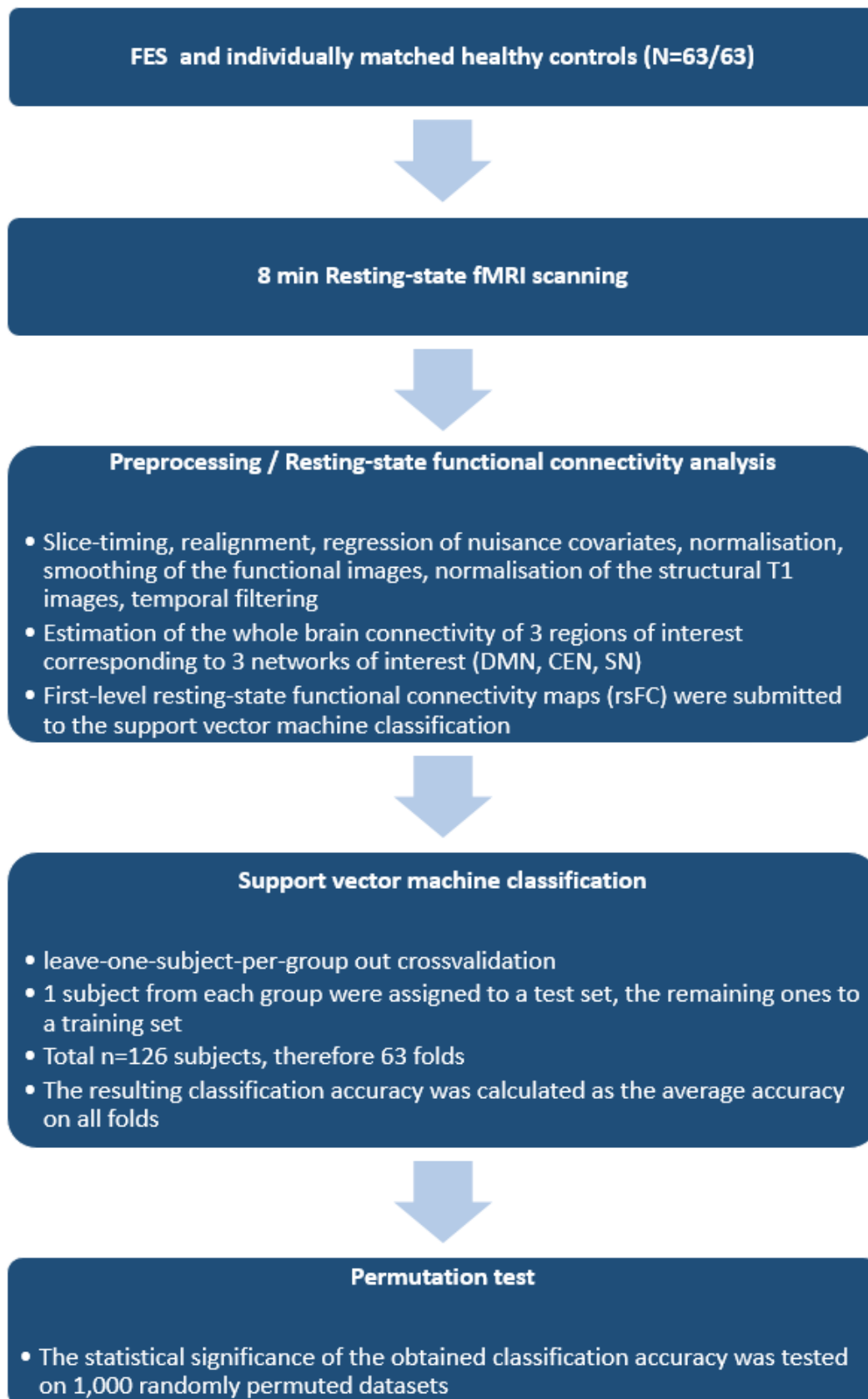
Smith, S.M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T.E., Mackay, C.E., Watkins, K.E., Ciccarelli, O., Cader, M.Z., Matthews, P.M., et al, 2006. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 31, 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>

Spaniel, F., Tintera, J., Rydlo, J., Ibrahim, I., Kasparek, T., Horacek, J., Zaytseva, Y., Matejka, M., Fialova, M., Slovakova, A., Mikolas, P., Melicher, T., Görnerova, N., Höschl, C., Hajek, T., 2016. Altered Neural Correlate of the Self-Agency Experience in First-Episode

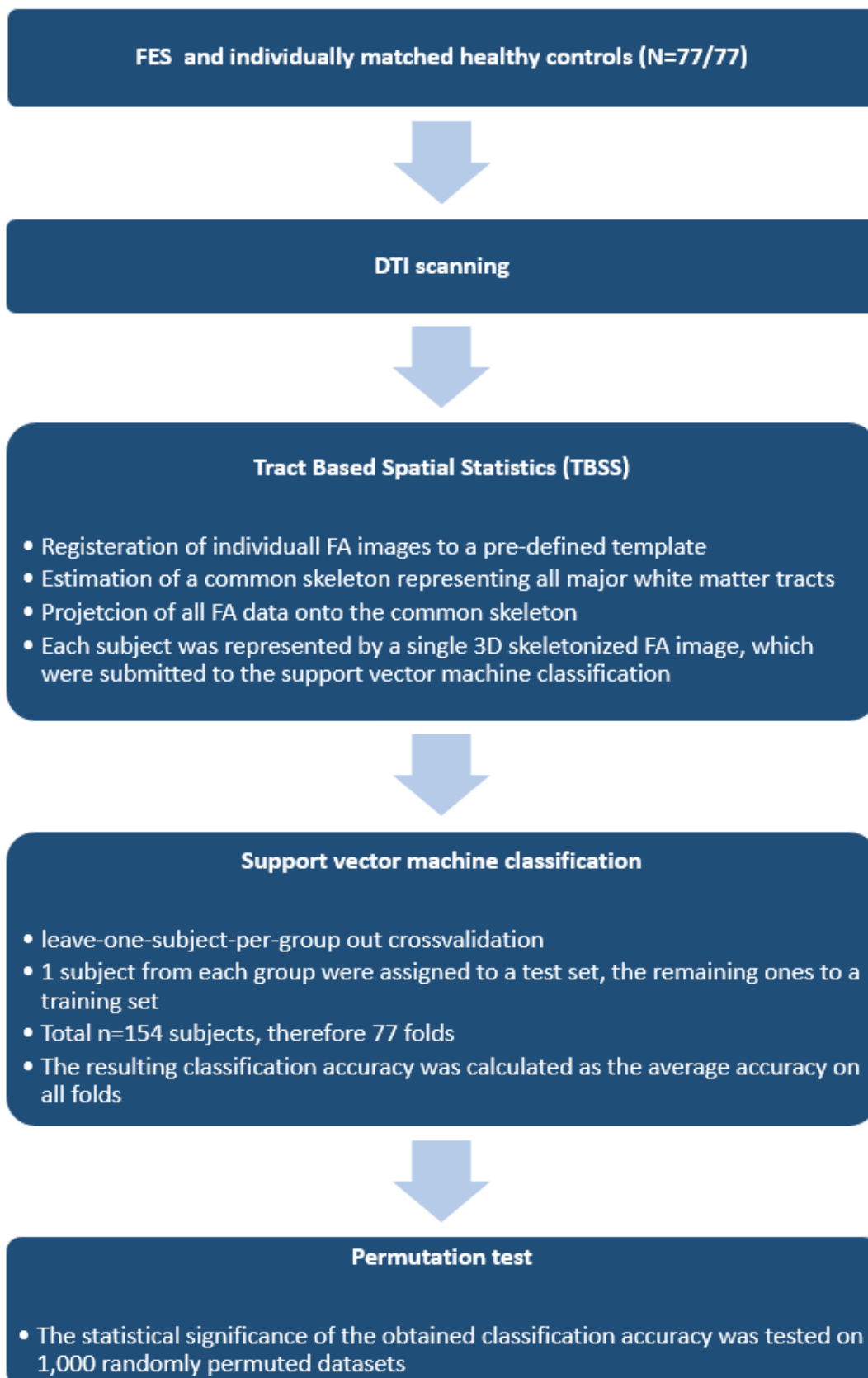
Schizophrenia-Spectrum Patients: An fMRI Study. *Schizophr. Bull.* 42, 916–925.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv188>



Supplementary Figure 1. Workflow diagram of the task-fMRI self/other agency experiment. PANSS Positive and Negative Syndrome Scale, FES - first episode of schizophrenia-spectrum disorder



Supplementary Figure 2. Workflow diagram of the support vector machine classification experiment using the resting-state functional connectivity. CEN - central executive network, DMN - default mode network, SN - salience network, FES - first episode of schizophrenia-spectrum disorder



Supplementary Figure 3. Workflow diagram of the support vector machine classification experiment using the DTI data. FA – fractional anisotropy, FES - first episode of schizophrenia-spectrum disorder.

D. Seznam publikací doktoranda

1. publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace (s IF)

Mikolas, P., Hlinka, J., Skoch, A., Pitra, Z., Frodl, T., Spaniel, F., Hajek, T., 2018. Machine learning classification of first-episode schizophrenia spectrum disorders and controls using whole brain white matter fractional anisotropy. *BMC Psychiatry* 18. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1678-y> (IF 2.613)

Mikolas, P., Melicher, T., Skoch, A., Matejka, M., Slovakova, A., Bakstein, E., Hajek, T., Spaniel, F., 2016. Connectivity of the anterior insula differentiates participants with first-episode schizophrenia spectrum disorders from controls: a machine-learning study. *Psychol. Med.* 46, 2695–2704. <https://doi.org/10.1017/S0033291716000878> (IF 5.23)

Spaniel, F., Tintera, J., Rydlo, J., Ibrahim, I., Kasperek, T., Horacek, J., Zaytseva, Y., Matejka, M., Fialova, M., Slovakova, A., **Mikolas, P.**, Melicher, T., Görnerova, N., Höschl, C., Hajek, T., 2016. Altered Neural Correlate of the Self-Agency Experience in First-Episode Schizophrenia-Spectrum Patients: An fMRI Study. *Schizophr. Bull.* 42, 916–925. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv188> (IF 7.575)

Melicher, T., Horacek, J., Hlinka, J., Spaniel, F., Tintera, J., Ibrahim, I., **Mikolas, P.**, Novak, T., Mohr, P., Hoschl, C., 2015. White matter changes in first episode psychosis and their relation to the size of sample studied: a DTI study. *Schizophr. Res.* 162, 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.029> (IF 4.453)

2. publikace *in extenso* bez vztahu k tématu dizertace

a) s IF

Horacek, J., **Mikolas, P.**, Tintera, J., Novak, T., Palenicek, T., Brunovsky, M., Höschl, C., Alda, M., 2015. Sad mood induction has an opposite effect on amygdala response to emotional stimuli in euthymic patients with bipolar disorder and healthy controls. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 40, 134–142. (IF 4.893)

Fajnerová, I., Rodriguez, M., Levčik, D., Konrádová, L., **Mikoláš, P.**, Brom, C., Stuchlík, A., Vlček, K., Horáček, J., 2014. A virtual reality task based on animal research - spatial learning and memory in patients after the first episode of schizophrenia. *Front. Behav. Neurosci.* 8, 157. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00157> (IF 4.16)

Mikoláš, P., Kollárová, J., Sebková, K., Saudek, V., Yilma, P., Kostrouchová, Markéta, Krause, M.W., Kostrouch, Z., Kostrouchová, Marta, 2013. GEI-8, a homologue of

vertebrate nuclear receptor corepressor NCoR/SMRT, regulates gonad development and neuronal functions in *Caenorhabditis elegans*. *PloS One* 8, e58462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058462> (IF 3.534)

Mikoláš, P., Vyhnanek, J., Škoch, A., Horáček, J., 2012. Analysis of fMRI time-series by entropy measures. *Neuro Endocrinol. Lett.* 33, 471–476. (IF 0.932)

b) bez IF

Bartošková, M., Preiss, M., **Mikoláš, P.**, Ševčíková, M., Uhmánová, M., 2015. Deprese perspektivou evoluční teorie. *Psychiatr. Časopis Mod. Psychiatr.* 19, 147–152.

E. Publikace, které jsou podkladem disertace v plném znění