Oponentský posudek – disertační práce Mgr. Martina Paštrnáka

Student zvolil zajímavé, relevantní téma z klinického i výzkumného hlediska.

Práce je zaměřena na patofyziologii depresivní a bipolární poruchy. Student za tímto účelem použil metod klidové funkční magnetické rezonance (dále rsfMRI), a to v podobě metaanalýzy již publikovaných článků i analýzy vlastních dat.

Úvodní teoretická část popisující klinické charakteristiky a patofyziologii onemocnění je sepsána s tematickou kvalitou a rozsahem adekvátními pro dizertační práci. Za negativum bych považoval nedodržení jednotné jazykové úpravy – některé tabulky (např. tabulka 3, části tabulky 4 a další) a také obrázky v dalším textu (obr. 3, části obrázku 4 a další) jsou uváděny v angličtině. Toto je samozřejmě standardní u zavedených termínů jako default mode network a eventuálně pominutelné u názvů jiných sítí (obr. 2, Frontoparietal network), nikoli však u běžných pojmů jako „no whole-brain scans" (obr. 4). V obrázcích a textu je také nadměrné množství překlepů (např. obr. 1 „Ffrontoparital", „bilaternalní"), a to včetně českého („inkonzistece") i anglického abstraktu („appeard", „signifikance"). Toto dle mého názoru zásadněji neubírá na vědecké kvalitě výsledků, ale svědčí spíše o menší svědomitosti při přípravě práce.

Bohužel mám významné výhrady k teoretickému úvodu k MRI metodikám. Práce obsahuje významné nepřesnosti až přímo nesprávné informace. Autor mluví o „rotujícím jádru", pravděpodobně v odkazu na termín „spin jádra". Jádro ale principiálně nerotuje, jedná se o kvantovou vlastnost elementárních částic fundamentálně spojenou s citlivostí na vnější magnetická pole. Také tvrzení, že „trojrozměrný obraz je vytvořen z více řezů" nemusí být nutně pravdivé – sám autor ve studii 2 používá 3D sekvenci MPRAGE, kde na rozdíl od víceřezových 2D sekvencí každý RF puls excituje celý zobrazovaný objem. Podobně lze rozporovat tvrzení o pouhé „hustotě molekul vody" jako základu MRI signálu či o VBM jako metodě primárně měřící objem struktur (z principu metody se nejedná o volumetrii). Zkratka DTI označuje „diffusion tensor imaging", nikoli „diffuse tensor imaging", a metoda je založená na hodnocení difuzních tenzorů, nikoli primárně frakční anizotropie. Frakční anizotropie je pouze jedna ze skalárních hodnot počítaných z vlastních čísel (eigenvalues) tenzoru. Podobné nepřesnosti lze nalézt také v popisu teorie za funkční MRI a dalších technických částech (např. opakovaně používaný pojem foci - „Každé foci představuje bod..." – foci je plurál latinského/anglického pojmu focus). Je tudíž zjevné, že autor neporozuměl mnoha důležitým charakteristikám vlastní technologie i zpracování dat, co se projevilo i ve studii č. 2 ve výzkumné části.

Ve vlastní výzkumné části oceňuji 1. studii autora – metaanalýzu dostupných rsfMRI studií u dané diagnózy. Plně souhlasím s jeho popisem problémů současné rsfMRI literatury v části 1.6 a i přes malý počet zařazených studií a omezený rozsah signifikantních výsledků autor adekvátně data diskutuje, včetně limitací.

Po výčtu obecných problémů těchto studií (velikost vzorku, různorodost možných přístupů ke zpracování signálu a další) autor sám provádí studii založenou na relativně malém počtu subjektů v kontextu prevalence depresivní a bipolární poruchy a za použití další relativně nové metriky, u které opět není k dispozici předchozí biologická validace relevance matematického modelu. V situaci, kdy ani po 30 letech praktického používání fMRI není zcela objasněno propojení BOLD signálu a základní nervové aktivity, se proti studiím dokládajícím pouze rozdíly v aktivačních vzorcích či průběhu signálu mezi dvěma skupinami bez zjevné specifické a priori hypotézy nad rámec předem předpokládané přítomnosti blíže neurčeného meziskupinového rozdílu vymezují i přední kapacity (viz např. komentář prof. Kullmanna z roku 2020 v prestižním časopisu Brain). I přesto, že student měl k dispozici výsledky své metaanalýzy, které mohly posloužit jako vhodný seed pro následnou analýzu konektivity či jiný výchozí bod jako validace a rozšíření předchozí práce, provádí analýzu přes celý objem mozku a získává signifikantní cluster v oblasti frontálního pólu. Jelikož ale k měření použil EPI readout, dokonce s multiband faktorem 4, je nutné počítat s významnými artefakty v blízkosti dutin vyplněných vzduchem jako např. sinus frontalis, které vedou k výpadkům a deformaci signálu. V popisu MRI sekvence neuvádí směr fázového kódování, dle kterého by bylo možné odhadnout rozsah artefaktů. Akvizice neobsahuje fieldmapy, kterými by bylo možné artefakt alespoň částečně upravit. Frontální pól je také oblast extrémně citlivá na rotační artefakty podél B0 osy, co je spojeno s dalším spektrem problémů, které nelze korigovat jednoduchou regresí pohybových parametrů odvozených z předzpracování [viz např. Satterhwaite et al. 2012]. Pro významný podíl pohybových artefaktů svědčí také negativní korelace seedu ve frontálním pólu (tzn. oblast

spojená s pracovní pamětí a obecně vyššími kognitivními funkcemi) s protější stranou mozku, tzn. funkčně primárním vizuálním kortexem, která je biologicky špatně vysvětlitelná, ale jednoduchá rotace hlavy v ose B0 jev popisuje vcelku jednoznačně. Nadšená interpretace výsledků z této oblasti je předmětem oprávněné kritiky prakticky všech již úvodních vzdělávacích kurzů různých balíčků pro zpracování fMRI. Jelikož celá studie 2 stojí v základu na tomto jednom clusteru, je i interpretace dalších výsledků problematická. Opět zdůrazňuji, že autor mohl použít jako dobrou a priori hypotézu výsledek své studie 1. a vyhnout se tak inherentně cirkulární analýze, kde základní seed pro svou analýzu konektivity odvodil ze stejných údajů, kde následnou konektivitu počítal. Toto by bylo alespoň částečně omluvitelné rozšířením výsledků o klinické údaje a doložením, že meziskupinové rozdíly jsou spojeny také s tíží klinických příznaků. Taková analýza ale bohužel chybí.

Práce tudíž vykazuje významné nedostatky v teoretické i výzkumné části naznačující limitovaný rozsah znalostí autora v dané problematice. Autor sám správně popsal problémy rsfMRI studií a následně takovou studii sám provedl. Ztotožňuji se s prof. Kullmanem v jeho tvrzení, že pouhý meziskupinový rozdíl bez dalšího navázání na jinou MRI metodu a/nebo klinické/behaviorální charakteristiky je velice špatně interpretovatelný a velmi často nereplikovatelný v jiných analýzách s jinými rsfMRI metrikami. Použití samotných rsfMRI metrik bez dalších asociací je omluvitelné snad pouze v situacích, kde nelze vzhledem k stavu pacienta provést komplexnější MRI akvizici a další vyšetření. Autor měl ale k dispozici T1-vážené snímky umožňující autorem teoreticky zmiňovanou VBM nebo přímo rekonstrukci kortikálních povrchů s následným modelováním a analýzou fMRI signálu přímo na těchto kortikálních površích, kde lze významně lépe vyhodnotit kritizované artefakty vzhledem k vyhlazování přes homogenní kortikální struktury, a ne přes různé tkáně na základě pouhé blízkosti voxelů. Dle veřejně dostupných informací podstoupili pacienti v projektu pod EudraCT 2015–001639-19 také EEG vyšetření, které přímo umožňuje validaci autorem uváděné hypokonektivity frontálního pólu a vizuálního kortexu. Bez doložení adekvátní korekce off-resonance artefaktů, analýzy kvality signálu a další validace nelze dle mého názoru považovat výsledky za věrohodné. Vzhledem k dalším nedostatkům také v teoretické části nemohu tudíž doporučit studentovu disertační práci k obhajobě.

MUDr. Pavel Filip, Ph.D. MBA, FEBN
Neurologická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze
Katedra kybernetiky, Fakulta elektrotechnická, České vysoké učení technické v Praze
Center for Magnetic Resonance Research, University of Minnesota, Minneapolis, USA

V Praze, 7. 2. 2025