

Oponentsky posudek disertacni prace:

Somatomotoricka a somatosenzoricka modulace bolesti v obraze fMRI a EEG autora
MUDr. Jiriho Vraný

Disertacni prace se zabýva důsledky izometrické kontrakce a elektrické stimulace na percepci bolestivých stimulu. Její mechanismy analyzuje pomocí evokovaných potenciálu a funkční magnetické rezonance. Ve shodě s některými předchozími nalezy potvrzuje, že nebolestiva stimulace a izometrická kontrakce podobně jako pohyb ovlivňuje funkci nociceptivních okruhu.

Prace je rozdělena do tří částí, přičemž první analyzuje změny zdrojových křivek somatosenzorických evokovaných potenciálu a druhé dvě se věnují změnám aktivity BOLD signálu pozorovaných za rozdílných podmínek stimulace.

Autor prokázal hlubokou znalost studované problematiky. Problem byl definován jasně a srozumitelně. Design jednotlivých experimentů byl navržen uvážlivě s ohledem na vyslovené hypotézy. Použité metody analýzy EEG a fMRI byly aplikovány správně a v souladu s obvyklými postupy.

Autor zvládl sofistikovaný způsob řešení inverzního problému za skalpového EEG záznamu pomocí dipolové analýzy i mnoha uskali obecného lineárního modelu při statistickém zpracování fMRI dat. Výsledky jsou prezentovány jasně a přehledně. Diskuse je věcná a zaměřena na interpretaci zjištěných nálezů v kontextu s relevantními literárními údaji.

Závěry z prvního experimentu autor publikoval v zahraničním periodiku s vysokým impakt faktorem, čímž prokázal, že jeho výsledky existují také na mezinárodní úrovni.

K disertacní práci mám nicméně několik dotazů a připomínek:

- 1) V prvním experimentu byly zjištěny signifikantní rozdíly v průbězích zdrojových křivek vyvolaných bolestivým podnetem za podmínek izometrické kontrakce a bez ní. Předpokládám, že kromě BESA analýzy, která sama o sobě vychází z rady nastavení a omezujících podmínek, autor analyzoval evokované potenciály i konvenčním způsobem (z hlediska změny latence a amplitudy). Byly také u nich zaznamenány nějaké signifikantní rozdíly?
- 2) Autor předpokládá, že změny dílců uťahu zdrojových křivek vznikly v důsledku izometrické kontrakce. Pomíjí přitom skutečnost, že při stisku gumového kroužku dochází současně k somatosenzorické stimulaci dotykem. Dotyk sebe sama, externí taktilní stimulace a náhodný nebo očekávaný dotyk přitom zpracování taktilních podnetů rovněž ovlivňují. Autor by měl tuto možnost v diskuti diskutovat. Dle mého názoru však koncepce experimentu neumožňuje odlížit, který z mechanismů (izometrická kontrakce + propiocepce vs. taktilní stimulace) se na modulaci SEP ve skutečnosti vlastně podílí.
- 3) V předzpracování fMRI dat nebyla použita filtrace pro supresi nízkých frekvencí BOLD signálu. Autor by měl srozumitelně vysvětlit proč ji nepoužil.
- 4) Autor provedl kroskorelační analýzu mezi průměrnou intenzitou BOLD signálu napříč všemi klastry se signifikantní aktivací pro každou z testovacích podmínek. Jejich

schematickým znázornením naznačil existenci rady funkčních vazeb, které se mění pro každou z podmínek jiným způsobem. Přestože vyber kroskorelační analýzy jako takové byla v principu správnou volbou, její výsledky jsou dle mého názoru interpretovány ne zcela správným způsobem. Výpočty vycházejí s korelací intenzity velkého počtu klastrů, přičemž počet subjektů je pro tento typ analýzy nízký. Korekce na mnohocetná srovnání je v tomto případě nezbytná, zvláště když tyto vazby nebyly *a priori* predikovány. Rada takto tzv. signifikantních výsledků na hladině $P < 0.05$ by korigované práhování jistě neprezila. Delají-li se z korelací jakékoliv závěry, měla by být data zároveň vynesena do grafu, aby bylo zřejmé, že při tak nízkém počtu subjektů nedošlo k ovlivnění odlehlymi hodnotami. Autor by měl tedy dodatečně korekci na vícečetná srovnání provést a navíc pomocí grafu prokázat, že signifikantní korelace nejsou jen artefaktem.

- 5) Spíše než korelace mezi jednotlivými klastry navzájem, které se jen obtížně interpretují, měl autor dle mého názoru spíše provést korelaci mezi intenzitou BOLD signálu a jedním vybraným objektivním nebo subjektivním parametrem (např. práhem bolesti, citlivosti, intenzitou stimulace apod.). V takovém případě by interpretace korelací byla daleko srozumitelnější. Hlavní problém vidím v tom, že vizuální analogové skály byly použity u jiné skupiny subjektů, než u těch, kteří byli do hlavních EEG a fMRI experimentů nakonec zařazeni. Proč nebyly tyto skály použity u všech subjektů?
- 6) Speklativní závěry by neměly vyznívat jako závěry plynoucí ze zjištěných výsledků. Nerozumím totiž, na základě čeho autor dospěl k závěru, že negativní interakce frontálních oblastí v experimentu 3 zaznamenané při kombinované vs. oddělené stimulaci souvisí se sníženou úzkostí, když míru úzkosti u svých subjektů neměřil. Navíc, jak z doplňující studie vyplynulo, při kombinované stimulaci nebyla subjektivní míra bolestivosti menší, jak se zřejmě původně předpokládalo. Nemohou také tyto změny souviset třeba s rozdílnou alokací somestetické pozornosti?
- 7) Poslední výhrada se týká terminologie. Nevím o tom, že by se výraz *medianova stimulace* v klinické neurofyzilogii bezně užíval. Stimulace jistě nijak nesouvisela s medianem (jako statistickým parametrem) ale s *n. medianus*.

Me výhrady a připomínky však nic neni na tom, že se jedná o nadprůměrnou a mimořádně kvalitní disertační práci, která přinesla radu unikátních výsledků. Jako její oponent ji hodnotím velmi kladně a proto jednoznačně doporučuji, aby jejímu autorovi byl udělen titul Ph.D.

MUDr. Robert Jech, Ph.D. v.r.

v Bangkoku, dne 3.2.2007