

Oponentský posudek dizertační práce

Název práce: Brain oscillations and temporal structure of spatial memory pattern retrieval

Student: MUDr. František Zitrický

Studijní obor: Laboratoř experimentální neurofyzologie Biomedicínského centra,
Ústav patologické fyziologie, LF UK v Plzni

Č. j. UKLFP/404954/2022-1-1

Oponent: Mgr. Kamil Vlček, PhD.

Pracoviště: Fyziologický ústav, AV ČR, v.v.i., Vídeňská 1083, 14220, Praha 6,
kamil.vlcek@fgu.cas.cz

Zaměření a cíle práce

Autor se ve své práci zaměřil na dynamiku aktivity místových buněk u potkana, speciálně na její změny při rychlé změně prostředí nazývané teleportace. Navazuje tím na práci svého školitele z roku 2011 (Ježek et al. 2011 Nature), který paradigma teleportace zavedl a demonstroval změny specifity souboru místových buněk v rámci jednotlivých cyklů théta rytmu, pro původní a nové prostředí. MUDr. Zitrický v jeho dizertační práci tyto výsledky významným způsobem rozšířil. Ukázal, že teleportace je spojena s nárůstem celkové aktivity místových buněk a nárůstem poziční chyby, obojí významnější pro nové než pro původní prostředí. Změna prostředí byla spojena i s nárůstem výskytu smíšených reprezentací pro obě prostředí spolu s vyšší koaktivitou v čase buněk specifických pro jedno z prostředí. Zvýšila se i síla frekvencí théta a gama, stejně jako jejich mezifrekvenční vazba. Získané poznatky jsou důležité především z hlediska základního výzkumu jako jsou mozkové základy paměti a prostorové orientace.

Struktura práce

Disertační práce je psána v angličtině a má formu kompletního textu obsahujícího souhrn, seznam zkratk, úvod obsahující literární přehled, cíle práce a hypotézy i popis metodologie a výsledků, včetně diskuze a závěrů. Seznam literatury obsahuje úctyhodných 264 citací. Vlastní dizertační práce neuvádí seznam autorových publikací, nicméně v autoreferátu jsou uvedeny tři v časopisech s IF, z toho jedna prvoautorská, a jedna další přehledová v časopise bez IF. Text dizertační práce je založen na první z nich (Zitrický and Ježek, 2019, Scientific Reports).

Literárním úvod je poměrně obsáhlý (39 stran) a autor v něm hutným ale srozumitelným způsobem uvádí čtenáře do problematiky neurobiologie hippocampu, jako je funkce jednotlivých částí v paměti a zpracování prostorových reprezentací, a hipokampálních EEG rytmů. V závěru úvodu jsou vysvětleny i pokročilejší témata důležitá pro pochopení vlastní práce, jako atraktory a jejich dynamika, přechody mezi stavy sítě a jejich modelování. Autorovu literární rešerši považují zdařilý úvod pro další zájemce o tuto problematiku.

Za vhodné považuji uvedení cílů práce a hypotéz ve speciální kapitole před popisem metodiky. Autor uvádí celkem čtyři cíle a související hypotézy, které dále ověřoval, a diskutuje je znovu v části diskuze a shrnuje v závěrech. U každé hypotézy je krátce vysvětlen důvod pro její formulaci.

Pro mě trochu nepochopitelně jsou kapitoly Metodika, Výsledky a Diskuze rozděleny do dvou celků: část 3 pojednává o analýze aktivity místových buněk (cíle práce 1-3), zatímco část 4 o analýze

lokálních potenciálů (EEG, cíl práce 4). Nicméně se jedná o data naměřená ze stejných zvířat během stejného experimentu. V kapitolách Metodika je podrobně popsána technika elektrofyziologického měření, použitého paradigmatu teleportace i následných analýz. Analyzována byla data z celkem šesti potkanů kmene Long-Evans a jejich 355 pyramidálních neuronů z hippocampu. Popis metodiky je stručný a výstižný, přesto větší části srozumitelný a experimenty i analýzu by asi bylo možné podle popisu z velké části reprodukovat. V některých místech je částečně nekonzistentní. Například v popisu tréninku a testu je uvedeno, že trénink se skládal ze čtyř fází, ale jsou popsány pouze tři. V popisu analýzy se mluví o síle (power) a velikosti (amplitudě) frekvencí θ a γ , bez zdůvodnění a jejich rozlišení (například Figure 17 uvádí obojí; pokud autor opravdu analyzoval jak sílu tak velikost, není jasné proč). Metodika analýzy chování místových buněk je velmi pokročilá, založená na rozlišení jednotlivých θ cyklů, zavádějící několik nových měřítek pro vzorce aktivity a používající model využívající Poissonovo rozdělení. Není ale uveden software, kterým byla data analyzována. Vzhledem k povaze výpočtů lze předpokládat, že vlastními skripty v prostředí Matlab nebo Python, ale kdo byl jejich autorem? V některých analýzách je jako kontrolní stav uváděn čas před teleportací, zatímco v jiných je použita baseline napříč událostmi teleportace, ale není srozumitelně vysvětleno, kdy a proč která z nich. Z popisu není zřetelné, jestli baseline byla počítána pouze z části testu s teleportací („teleportation session“) a nebo i z ostatních částí testu („reference session“)

Obě části výsledků jsou podobně stručné a výstižné podobně jako popis metodiky, nicméně z větší části srozumitelné. Autor postupně rozebírá jednotlivé kroky analýzy a výklad doprovází četnými obrázky. Srozumitelnost přesto částečně snižuje používání několik různých výrazů pro stejný obsah (což platí i o předchozí kapitole metodika), například „temporal bins“ je asi to samé jako „theta bins“, termínem „theta states“ se zřejmě myslí to samé jako termíny „ensemble states“ a „network states“, a pro fáze tréninku (v metodice a Figure 8) autor používá jak „phase“ tak „stage“. Některé termíny jsou také uváděny zkráceně, což je asi jasné autorovi, ale znesnadňuje pochopení čtenáři tématu méně známému („bins“ místo „theta bins“, „events“ místo „teleportation events“ aj.). Z počátku matoucí je také, že zatímco v popisu cílů autor píše o dvou kontextech kolem teleportace jako o „new“ a „old“, v popisu metodiky a výsledků používá termíny „correct“ pro nový kontext po teleportace a „incorrect“ pro starý. Zřetelnější popis terminologie by usnadnil pochopení laikovi. Grafy by v některých případech zasloužily lepší popis, například chybí dostatečné vysvětlení toho co je zobrazeno na ose x (Figure 10a), popis proměnné na ose y (Figure 10b, 10d), nebo je legenda zavádějící (Figure 10a „black bars: pre-teleportation, black bars: post teleportation“, „top“ a „bottom“ ve Figure 10c, když se jedná o „left“ a „right“).

Obě kapitoly Diskuze rozebírají na celkem osmi stranách podrobně všechny popsané výsledky a dostatečným způsobem je dávají do souvislosti s literaturou i s výsledky ostatních vlastních publikací MUDr. Zitrického. Výsledky práce jsou diskutovány ve vztahu k některých zajímavým teoriím, jako je „spike frequency adaptation“ nebo vývoj funkčních souborů buněk („functional cell assemblies“) pomocí koaktivity. Jejich výklad se bohužel omezuje na několik málo krátkých vět, ocenil bych podrobnější a srozumitelnější vysvětlení i pro nezasvěceného čtenáře. Autor dokonce v této části stručně uvádí předběžná nepublikovaná data z navazujícího experimentu a jejich analýzy. Jde o zajímavý experiment i data, bylo by myslím vhodnější ho zařadit do hlavní části dizertace a vysvětlit podrobněji jeho metodiku a výsledky.

Závěr velmi stručně shrnuje cíle práce a odpovědi na otázky a hypotézy. Trochu postrádám širší shrnutí významu práce z hlediska výzkumu paměti a prostorové orientace a jejich případných dalších aplikací.

Závěr

Celkově je práce na vynikající úrovni, co se týká fundovanosti v oboru i technického zpracování. A to přesto, že má místy rezervy ve srozumitelnosti. MUDr. František Zitrický předloženou prací prokázal schopnosti samostatného výzkumu. Jeho práce splňuje požadavky standardně kladené na dizertační práce a doporučuji ji k obhajobě. Doporučuji, aby v případě úspěšné obhajoby byla uchazeči MUDr. Františku Zitrickému udělena doktorská hodnost PhD.

Otázky

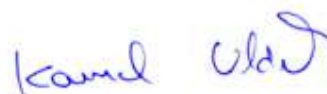
1. V popisu metodiky autor uvádí, že časové úseky fáze théta („theta cycle bins“) byly rozděleny hranicí podle fáze s minimální populační aktivitou. Jaká fáze vlnění théta to tedy byla a jak přesně ji autor zjistil?

2. Autor srovnává podíl théta cyklů správných a nesprávných (tedy reprezentujících podle ESI indexu aktuálně správné nebo nesprávné prostředí) v části baseline a části po teleportaci a ukazuje, že podíl nesprávných po teleportaci klesl. Jedná se ovšem o reprezentaci toho samého prostředí? Správné prostředí před teleportací je přece nesprávné prostředí po teleportaci a naopak. Možná by tedy dávalo smysl srovnat podíl správných reprezentací před teleportací s nesprávnými po teleportaci?

3. Při srovnání post-teleportační aktivity s pre-teleportační (nebo baseline) autor srovnává poměrně dlouhé časové úseky (20 théta cyklů, nebo 2 sekundy). Z obrázků Figure 9a nebo 10a je vidět, že za tu dobu se už většina změny aktivity po teleportaci odehrála a vrátila na skoro původní úroveň. Bylo by možné rozdělit analýzy aktivity po teleportaci na více úseků, například po 5ti théta cyklech a sledovat postupný vývoj souvisejících změn?

4. Vzhledem k tomu, že je text práce založen na jedné publikaci, kde je spoluautorem školitel, hledal jsem ale nenašel zmínku o tom jaký byl podíl MUDr. Zitrického na jednotlivých částech. Jaký byl tedy podíl autora této dizertační práce na provedení testu a následné analýze dat?

V Praze dne 21. září 2022



Kamil Vlček