

## Posudek školitele na postgraduálního studenta

### MUDr Jiřího Kellera a jeho práci k PhD obhajobě.

#### 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy Postgraduální doktorandské studium biomedicíny

---

MUDr Jiří Keller promoval na 3. Lékařské fakultě UK v r. 2006. Již za studia se věnoval několika mimoškolním aktivitám fakulty, jako byly např. sepsání skript pro reformovanou výuku studentů, účast v pěveckém sboru fakulty a hlavně pak odborná vědecká aktivita. V SVK dosáhl vítězství za nejlepší studii (Neuroradiologické analýzy difuzního axonálního poranění) nejen v rámci fakulty, ale také v celostátním kole. Za své vítězství obdržel stipendium Francouzského vyslanectví ke studijnímu pobytu v Paříži.

Jmenovaný zahájil své prezenční studium 1.10. 2006. Jako **původní pracovní téma** postgraduálního studia bylo stanoveno:

**Využití funkční magnetické rezonance a vážení difuzí při sledování konektivity mozkových center u symbolických poruch.**

**V prvním roce přípravy** se kandidát věnoval studiu neurologie a neuroradiologie v aplikaci na téma PhD studia. Prostudoval monografie „Jezzard: *Functional Magnetic Resonance*“ a „T. Moritani, S. Ekholm, P.-L. Westesson: *Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain*“ jakož i řadu publikací v zahraničních periodících, týkajících se nejen problematiky hemodynamiky, ale i atrofických změn mozku a možností jejich kvantifikace.

**Zkouška: 8.6.2007 Anglický jazyk**

**Kurzy:** 22.1-4.2.2007 Metody a organizace vědecké práce  
jaro 2007: Pokroky v neurovědách 2007

**Výuka** pregraduálních studentů v oboru patologická fyziologie v obou semestrech

**Publikace :** Kalvach Pavel, Keller Jiří: Variace mozkového průtoku v zobrazovacích metodách, Ces Slov Neurol N 2007;70/103(3): 236-247 **IF 0,037**

V Nemocnici Na homolce se na špičkovém neuroradiologickém oddělení vzdělával v nových metodikách hodnocení difuze, fMRI, morfometrických a relaxometrických změn za pomoci open source nástrojů a to jak v operačním systému MS Windows (SPM), tak GNU Linux (FSL). Dále vyvinul nástroj pro ulehčení hodnocení intenzity signálu a jejího dalšího zpracování ve formě zásuvného modulu aplikace ImageJ (lic. GNU) a obslužného kódu v jazycích Free Pascal a awk.

Zapojil se do řešení grantu dotýkajícího se zpracovávané tematiky poruchy konektivity a to u kortikálních degenerativních změn. Začal zpracovávat data 27 pacientů s ALS, k nimž jako srovnávací skupinu bylo zapotřebí analyzovat kontrolní skupinu 38 zdravých dobrovolníků. U těchto pacientů bylo provedeno nejen klasické morfologické vyšetření T1 váženými obrazy, ale také relaxometrická sekvence umožňující kvantifikaci T2 relaxačního času a u některých i 12ti kanálová ep2d sekvence vážená difuzí.

Student se dále zapojil do výzkumu morfometrických změn u pacientů s Alzheimerovou nemocí. Aby překonal problémy při zpracovávání dat pro SPM VBM v jejich prostorové orientaci, obrátil se na mezinárodní spolupráci s autorem softwarového balíku dicomnifti.

V prvním roce studia se též **zúčastnil následujících odborných akcí:**

22.11.2006 Olomoucké nerovaskulární sympozium

28.03.2007 Workshop III. olomoucké sympozium funkční magnetické rezonance v Olomouci

26. – 27.4.2007 3<sup>rd</sup> Central European Neurology Meeting, aktivní účast s příspěvkem **Tensor and Functional MR imaging in focal brain lesions**

1.-8.9.2007 7<sup>th</sup> international FSL and FreeSurfer Course v Cardiffu

**V druhém roce přípravy** prostudoval několik desítek článků týkajících se hodnocení frakční anisotropie, MR spektroskopie a fMRI a dále patofyziologických vztahů mezi poruchou tkáně a obrazem nervových traktů. První pokusy o vytvoření trojrozměrných reprezentací mapovaných traktů.

Příprava na státní zkoušku.

**Zkoušky: 22.9.2008 Státní zkouška z neurověd**

**Kurzy:** Vstoupil do studia na Matematicko-Fyzikální fakultě UK 2008/2009 – 2 semestry Programování v C++ (Programming in C++)

**Výuka** pregraduálních studentů v oboru patologická fyziologie v zimním a normální fyziologie v letním semestru v rozsahu 65 hodin

Pro vypracování potřebných algoritmů bylo nutno experimentální MRI sekvence optimalizovat pro klinické použití. Ve výsledku se mu podařilo zkrátit čas nutný k akvizici dat z celého objemu mozku z původních cca 20 minut na méně než 5. Byť cenná skalární data frakční anisotropie a průměrné difuzivity v jednotlivých voxelech bylo možno již takto do jisté míry zpracovávat, student dále modifikoval svůj skript k vyššímu zdokonalení.

V modulu aplikace ImageJ pro účely měření T2 relaxačního času z předchozího roku stanovil základní oblasti zájmu pro určení norem a jejich další srovnání s pacienty. Provedl funkční MR vyšetření podle standardizovaného paradigmatu u pacienta se známou stenózou karotidy za účelem zhodnocení stranových rozdílů při aktivaci primární motorické kůry.

Dále pokračoval výzkum pacientů s ALS, zejména s ohledem na difuzní parametry a student se též zapojil do jiné volumetrické studie.

V rámci aktualizace MR přístroje se podílel na instalaci programu pro MR spektroskopii – nejprve single-voxel (SVS), v létě 2008 dokonce i multi-voxel chemical shift imaging (CSI).

**Účast na odborných akcích:** Přednáška *Vázení difuzí a mozková traktografie ve zdraví a nemoci*. Hradec Králové 15.-16.11.2007 – konference VZ

**Ve třetím roce přípravy** ve spolupráci se statistikem provedl vyhodnocení relaxometrických dat pacientů s ALS. Provedl první DTI traktografické studie v rámci předoperačního plánování, otevírající další možnosti validizace této cenné metody. Na sklonku roku 2008, kdy byl instalován nový 1,5 T MR Siemens Avanto, se ukázalo nezbytným upravovat odlišně difuzní sekvence. Pro tuto mimořádně náročnou a u nás nedostupnou expertizu se musel vypravit na speciální dvoutýdenní kurz na téma programování pulzních sekvencí a obrazové

rekonstrukce dat v Severní Karolíně (USA). Aby byl na tento kurz předem dostatečně připraven, musel využívat svých nových vědomostí z mimořádného studia na matematicko-fyzikální fakultě (MFF) UK, předmět Programování v C++, který v tomto roce úspěšně zakončil odevzdáním zápočtového programu a složením zkoušky na výbornou. V květnu rozšířil vzdělání o kurz statistického parametrického mapování (SPM) v Londýně, které mu dále rozšířilo možnosti zpracování zejména funkčních (fMRI) dat v kombinaci s FSL.

### **Zkouška: Programování v C++ na MFF UK: Výborně**

**Výuka** pregraduálních studentů v oboru patologická fyziologie v zimním i letním semestru, v zimním semestru dále výuka neurologie; celkem odučil 63 hodin.

**Publikace** : Malíková H, Vojtěch Z, Liščák R, Procházka T, Vymazal J, Vladyka V, Keller J, Kalina M. *Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MRI with clinical seizure outcome*. Epilepsy Res. 2009 Feb; 83(2-3): 235-42. **IF 2,479**

### **Kurzy:**

23.3.2009-3.4.2009 Idea sequence programming and Idea imaging calculation programming“, Cary, North Carolina, USA

21.4.2009 Předatestační kurz Neurointenzivní medicína

7.5.2009 – 9.5.2009 SPM short course, London, Velká Británie

26.5.2009 Předatestační kurz Primární bolesti hlavy

### **Účast na odborných akcích:**

6.5.2009 Odborný seminář „10 000 operací Leksellovým gama nožem“.

13.5.2009-17.5.2009 EFNS Academy for Young Neurologists

V původně stanoveném termínu 3 let nebylo možno dokončit dizertační práci z několika důvodů: Rozsah potřebných vědomostí pro tak složité téma z fyzikálně-technického fondu přesáhl znalosti, obvyklé na půdě ČR. Extrémní náročnost použité matematiky si vyžádala speciální studium na Matematicko-fyzikální fakultě. Programování soft-warů k vydobytí dat z frakční anizotropie se současně rozvíjelo ve světové špičce a Neuroradiologické oddělení Na Homolce zakoupilo modernější aparaturu. Tyto převratné změny musel MUDr Keller zažít novou pílí a hlavně účastí na zahraničních, dokonce programátorských, kurzech. Požádal proto – úspěšně - o **prodloužení své PhD přípravy**.

**V doplňkovém roce čtvrtém** pracoval kandidát na kompletaci svých dat z předchozích let a sepsal svou dizertační práci. Publikoval postery na Mezinárodních konferencích v Istanbulu a ve Stockholmu.

**Výuka** v Ústavu klinické a patologické fyziologie v rozsahu několik desítek hodin.

### **Publikace:**

**J. Keller, J. Vymazal, P. Ridzoň, R. Rusina, P. Kulišťák, H. Malíková, A. Rulseh, and R. Jech.** Quantitative Brain MR Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med.*, DOI 10.1007/s10334-010-0237-4, 2011. **IF v roce 2010: 1,859.**

H.Malíková, Z. Vojtěch, R. Liščák, T. Procházka, J. Vymazal, I.Marečková, M. Kalina, V. Dbalý, **J. Keller**, and V. Vladyka. Microsurgical and Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampectomy for the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Different Volume Reduction, Similar Clinical Seizure Control. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 88(1):42–50, 2010. **IF: 1,451**.

**Kurzy:** 14.-16.10.2010. Diffusion Imaging: From Physics to Physiology (Zobrazení difuzí: od fyziky k fyziologii) v Oxfordu, Velká Británie

## Souhrn:

Pochopení principů magnetické rezonance, zvláště ve speciálních metodách jejího využití, je mimořádně obtížné. Vyžaduje velkou představivost a významnou fyzikální a hlavně matematickou průpravu. Tyto podmínky MUDr Keller vrchovatou měrou splnil. Pro nábor vyšší matematiky se přihlásil na Matematicko-fyzikální fakultu, kde studoval 2 semestry 3. ročníku a zkoušky splnil na „výbornou“. Tyto vědomosti mu velmi dobře posloužily v kombinaci s jeho mimořádnými znalostmi počítačového programování. Své znalosti z domova (od otce specialisty) bohatě rozvinul na několika softwarech a doplnil je v originálních postupech při zadání vlastních programů (např. 64-směrová sekvence pro vyšetření frakční anizotropie, rozvinutá z předchozích WIP sekvencí 12-tisměrových). Těch využil nejen pro mnohahodinové výpočetní operace k nalezení hodnot difuze, tenzorů a jejich závislostí na různých vektorových proměnných, ale také k vizualizaci výsledků v trojrozměrných modelech. Samostatně rozvinul analýzu pomocí systémů GNU/Linux. Postupy zautomatizoval vlastními skripty a programy v jazycích bash, sed, awk a C++. Vytvořil vlastní náročné templáty pro „Voxel based morfometrii“. Složitá byla koregistrace dat z difuzních MR obrazů a obrazů fMRI do strukturálních matic. Za použití lineární koregistrace z firemních softwarů vyvinul MUDr Keller další originální variantu přenosu fuzovaných obrazů v jazyce C++. Ve svých geometrických demonstracích překonal veškeré efekty, používané dosud v praktických provozech. Proto také udivoval svou osobní metodikou specialisty ve výrobních závodech firmy Siemens, nebo ve firemních kurzech nejvyšší fyzikálně-matematické úrovně (např. v USA).

Po celou dobu přípravy bylo zřejmé, že věda a pochopení podstaty jevů jsou pro studenta prioritou, které slouží celým svým mimořádným intelektem. Vyzbrojen kvalitní angličtinou, němčinou, ruštinou, francouzštinou i latinou se velmi angažovaně - a k podivu svých hostitelů - zapojil do mezinárodní elitní diskuse v Paříži, Londýně, Severní Karolíně, Stockholmu, Istanbulu Szegedu a dalších. Kromě předepsaných kurzů u nás, absolvoval několik zahraničních.

Po celou dobu dizertační průpravy učil intenzivně na Fyziologickém ústavu i na neurologii, k plné spokojenosti svých studentů (kteří jej upřímně pochválili ve svých evaluacích).

MUDr Jiří Keller optimálně propojil obrovský fond vědomostí z technické oblasti Magnetické rezonance s klinickou neurologií.

Celkem 5x byl kandidát spoluorganizátorem kurzu Evropské Federace Neurologických Společností, „EFNS Academy for young neurologists“, kde patřil k iniciativnímu jádru akce.

Pro školitele je při takto široce pojaté tématice a aktivně pojaté spolupráci zvláštním potěšením vědomí, že student neprovádí svou činnost pro samoučelné publikace, nýbrž v zájmu originálního dobytí nových poznatků z dosud neznámých partií lůna přírody.

**Jeho dizertační práce „Difuzí vážené zobrazení a další kvantitativní MR metody v diagnostice některých afekcí CNS“** má 175 stran formátu A4. Principy difuzí váženého (DWI) MRI zobrazení a funkční magnetické rezonance (fMRI) jsou popsány na 23 stranách, T2 relaxometrie a morfometrie na dalších 6.

Vyšetřovány byly 3 soubory osob: zdraví dobrovolníci (N = 12 + 52), pacienti s amyotrofickou laterální sklerózou (N = 33 + 30) a pacienti vyšetření traktografií v rámci průzkumu před mozkovou operací (N = 31/13). „Metodika“ vyšetření a následného analytického zpracování je popsána na dalších 13 stranách. „Výsledky“ zaujímají 75 stran (s vydatnou obrazovou přílohou uvnitř textu) a následná „Diskuse“ pak k výsledkům frakční anizotropie u zdravých dobrovolníků, dále u nálezů u amyotrofické laterální sklerózy a nakonec u traktografie, pokrývá celkem 18 stran. Za „Závěry“ na 3 stranách následuje „Použitá literatura“ o 216 citacích.

Dizertační práce má 70 obrázků, často komponovaných. Jedná se částečně o grafy, velkou měrou však o traktografie, plošné přehledy hodnot frakční anizotropie a o fúze obrazů z morfometrického a relaxometrického výzkumu na masky standardních MRI obrazů.

Dizertační práce je tak vysoce matematicky náročná, že nebylo možno psát ji v běžném programu „Word“. V zájmu velkého množství složitých matematických rovnic, musel kandidát sepsat práci ve speciálním programu, který si opatřil od německého výrobce.

Použitými metodami jsou Deterministická a probabilistická traktografie, difuzní tenzory se zpracováním jejich prostorových orientací, Traktografie, Funkční magnetická rezonance, T2 relaxometrie a Morfometrie. Aplikované jsou na dobrovolníky, nemocné s amyotrofickou laterální sklerózou a na nemocné v předoperačním rozboru, u nichž se hledaly zóny přijatelného chirurgického zákroku. Předpokladem pro tato zpracování dat byla rozsáhlá technicko-matematická příprava, umožňující zkracovat původně mnohahodinové počítačové operace na prakticky použitelné časové hodnoty.

## **Přehled publikací, přednášek, kurzů a zkoušek**

### **Publikace in extenso s IF**

**J. Keller**, J. Vymazal, P. Ridzoň, R. Rusina, P. Kulišťák, H. Malíková, A. Rulseh, and R. Jech. Quantitative Brain MR Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med.*, DOI 10.1007/s10334-010-0237-4, 2011. **IF v roce 2010: 1,859.**

H.Malíková, Z. Vojtěch, R. Liščák, T. Procházka, J. Vymazal, I.Marečková, M. Kalina, V. Dbalý, **J. Keller**, and V. Vladyka. Microsurgical and Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampectomy for the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Different Volume Reduction, Similar Clinical Seizure Control. *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, 88(1):42–50, 2010. **IF: 1,451.**

H. Malikova, Z. Vojtech, R. Liscak, T. Prochazka, J. Vymazal, V. Vladyka, **J. Keller**, and M. Kalina. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MRI with clinical seizure outcome. *Epilepsy Research*, 83(2-3):235–242, Feb. 2009. **IF: 2,479.**

P. Kalvach, **J. Keller**. Variace mozkového průtoku v zobrazovacích metodách. *Čes. a slov. neurol. a neurochir.*, 70(33):236-247, 2007 **IF: 0.037.**

### **Abstrakta v periodických s IF**

**J. Keller**, J. Vymazal, R. Jech, P. Ridzoň, R. Rusina, and O. Keller. Quantitative MR Imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med.*, 22(Suppl. 1):131, 2009. **IF 1,859**

D. Hořínek, **J. Keller**, V. Šulc, M. Mohapl, K. Saur, J. Vrána, Rejchrt and T. Belšan DTI jako možný diagnostický marker poškození periventrikulární bílé hmoty u normotenzního hydrocefalu. *Čes. a slov. neurol. a neurochir.*, 73/106(Suppl 2):S65, 2010 **IF: 0.246**.

J. Klempíř, J. Vymazal, R. Jech, J. Židovská, M. Syka, **J. Keller**, M. Kucharík, J. Štochl, J. Roth. The iron content in brains in Huntington's disease *Mov. Disord.*, 25(S2):S273, 2010 **IF 4,014**

#### **Abstrakta bez IF**

**J. Keller**, J. Vymazal, R. Jech, P. Ridzoň, R. Rusina, P. Kulišťák, H. Malíková, and O. Keller. Amyotrophic lateral sclerosis: Quantitative MR imaging. *Insights into Imaging*, 1(Suppl. 1):S150; B, 2010.

**J. Keller**, J. Vymazal, R. Jech, P. Ridzoň, R. Rusina, P. Kulišťák, and O. Keller. T2 hyperintensity in white matter in ALS patients and beyond it - quantitative MR Imaging. *Controversies in Neurology - program and abstracts*, pages A-59, Praha, 2009.

J. Klempíř, J. Vymazal, R. Jech, J. Židovská, M. Syka, **J. Keller**, M. Kucharík, J. Štochl, J. Roth. Changes of iron content in brains in Huntington. *World Congress on Huntington's Disease*, Vancouver, 2009

A. Rulseh, **J. Keller**, M. Syka, and J. Vymazal. Fractional anisotropy of various gray and white matter regions in adulthood. Age dependence and comparison of two DTI sequences. *Zasedání MR sekce ČRS*, Harrachov, 2010

**J. Keller**, J. Vymazal, P. Ridzoň, R. Rusina, P. Kulišťák, H. Malíková, A. Rulseh, and R. Jech. Kvantitativní MR obraz u amyotrofické laterální sklerózy. *Zasedání MR sekce ČRS*, Harrachov, 2010

**J. Keller**, J. Vymazal, P. Ridzoň, R. Rusina, P. Kulišťák, H. Malíková, A. Rulseh, O. Keller, and R. Jech. VBM, TBSS and T2 Relaxometry in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Sborník abstrakt - 57. společný sjezd české a slovenské společnosti pro klinickou neurofyziologii*, page 38, Čestlice, 2010.

**J. Keller**, J. Vymazal, P. Ridzoň, R. Rusina, P. Kulišťák, H. Malíková, A. Rulseh, O. Keller, and R. Jech. Kvantitativní hodnocení MR obrazu u amyotrofické laterální sklerózy. *Mezinárodní workshop funkční magnetické rezonance*, page 7, Olomouc, 2010.

**J. Keller**, J. Vymazal, R. Jech, P. Ridzoň, R. Rusina, P. Kulišťák, H. Malíková, and O. Keller. T2 relaxometry and voxel based morphometry in amyotrophic lateral sclerosis. *New Frontiers in the Research of PhD Students*, pages 56-57, Hradec Králové, 2009.

1

#### **Jiné publikace**

L. Šmídková, K. Duchoňová, M. Havlínová, K. Hlavová, R. Charvát, **J. Keller**: *Modul A - Teoretické základy medicíny, díl první*, Triton, Praha, 2003, 301 s.

L. Šmídková, K. Duchoňová, M. Havlínová, K. Hlavová, R. Charvát, **J. Keller**: *Modul A - Teoretické základy medicíny, díl druhý*, Triton, Praha, 2003, 413 s.

### **Přednášky**

7.3.2011 - Brain Perfusion made easy – CT/MRI.Stroke and Vascular diseasesBrain Perfusion made easy – CT/MRI.Stroke and Vascular diseases, spoluautor vyzvané přednášky na European Congress of Radiology

10.4.2010 - Difuzně vážené zobrazení. CT/MR kurz 2010: Neurologie – diferenciální diagnostika CNS, NNH Praha

2.11.2008 - ALS v obraze MR. Předběžné výsledky relaxometrické studie. Konference VZ, Poděbrady

15.-16.11.2007 - Vážení difuzí a mozkové traktografie ve zdraví a nemoci. Konference VZ, Hradec Králové

26. – 27.4.2007 - Tensor and Functional MR imaging in focal brain lesions. 3rd Central European Neurology Meeting, Szeged, Maďarsko

4/2005 - Lésions axonales diffuses - imagerie par l'IRM. 5ème Congrès Est-Européen Francophone d'Imagerie Médicale, Bratislava;

### **Seznam absolvovaných kurzů:**

14.-16.10.2010 – kurz Diffusion Imaging: From Physics to Physiology (Zobrazení difuzí: od fyziky k fyziologii) v Oxfordu, Velká Británie

7.-9.5.2009 - SPM short course (krátký kurz SPM), Londýn, Velká Británie

23.3.-2.4.2009 - Idea sequence programming and Idea imaging calculation programming (Programování pulzních sekvencí v prostředí Idea a programování zobrazování MR obrazů), Cary, North Carolina, USA

2008/2009 - Programování v C++ na MFF UK (Programming in C++)

1.-8.9.2007 7<sup>th</sup> international FSL and FreeSurfer Course (7. mezinárodní kurz FSL a FreeSurfer) v Cardiffu

2007 - kurz Pokroky v neurovědách (Advances in Neuroscience)

22.1-4.2.2007 kurz Metody a organizace vědecké práce (Methods and organization of scientific work)

### **Zkoušky:**

8.6.2007 Anglický jazyk

22.9.2008 Státní zkouška z neurověd

2008/9 „programování v C++“ na matematicko-fyzikální fakultě UK na výbornou. Zkouška  
5.2.2009, zápočet 19.6.2009



**Prof. MUDr Kalvach Pavel, CSc,  
Neurologická klinika 3.LF, FNKV,  
Ruská 87, 100 00 Praha 10**