

## Oponentský posudek na doktorskou dizertační práci

**Autor:** MUDr. Ing. Lukáš Lambert

**Název práce:** Elektrofyzilogické změny během rozvoje kortikální fototrombotické ischemické léze a epilepsie

**Oponent:** MUDr. Eduard Kuriščák, Ph.D.

### **Struktura a rozsah práce**

Rozsah doktorské dizertační práce je 138 stran textu. Obsahuje český a anglický souhrn, obsah práce, seznam použitých zkratk, úvod, metodiku, výsledky, diskusi, český závěr. Dále obsahuje seznam literatury (citováno 216 pramenů), seznam vědecké činnosti autora a jeho publikace. V práci je 80 barevných obrázků a 6 tabulek. Na konci práce jsou přiloženy již opublikované 3 články in extenso, z nichž dva jsou v časopisech s IF.

### **Všeobecná charakteristika práce**

V úvodu práce autor specifikuje a vymezuje téma dizertační práce, stručně vysvětluje některé termíny použité v práci a zmiňuje vývoj zkoumané problematiky ve světě. Věnuje se různým modelům ischemie mozku u potkana, konkrétněji se zaměřuje na fototrombotickou ischemii. Popisuje možnosti automatického hodnocení evokovaných a jednotkových potenciálů pomocí výpočetních prostředků a detailně formuluje hypotézy a cíle práce. V metodické části uspokojivě popisuje uspořádání experimentů, metodiku záznamu a stimulace mozkové kůry, morfologické zpracování mozku. Vcelku detailně se věnuje analýze signálu, především automatickému zpracování dat (evokovaných potenciálů a jednotkové aktivity) s využitím ověřených algoritmů implementovaných do vlastních softwarových prostředků. Zaostává zde schopnost názorně vysvětlit smysl užití dostupných automatických metod analýzy signálů ke splnění vytýčených cílů práce (především část „optimalizační algoritmy“). Kupodivu je tento smysl bezděčně a výstižně popsán jedinou větou ve výsledkové části (str. 73, 1. věta 2. odstavce) a také krátkým textem na str. 118. Metodická část částečně přesahuje do výsledkové části, což bylo zřejmě dáno oprávněnou potřebou autora detailně charakterizovat plauzibilitu použitých algoritmů i funkčnost vlastního softwarového produktu použitého k analýze dat. To zčásti ubírá prostor pro systematickou prezentaci vlastních experimentálních výsledků – popisu vlivu ischemie a iradiace laserovým světlem na kvantitativní a kvalitativní změny evokovaných a jednotkových potenciálů snímaných z mozkové kůry. Problémem této části je také menší formální přesnost vyjadřování sdělených výsledků. Na výsledkovou část navazuje **Diskuse**, ve které autor systematicky srovnává a uspokojivě diskutuje použitou metodiku a výsledky s dostupnou literaturou.

### **Formální úprava práce**

Lze konstatovat, že dizertační práce je až na některé nedostatky přehledná a její celková formální úprava je na dobré úrovni. Po formální stránce práce splňuje nároky kladené na odborný text. Odkazy na literaturu jsou v dostatečném počtu i rozsahu, záměru i aktuálnosti. Vzhledem k technickému vzdělání autora mě na některých místech překvapil nedůsledný formální popis matematických postupů a formální nedostatky v popisu některých grafů a vizualizací.

***Drobné připomínky a podněty k práci, ke kterým se autor nemusí vyjádřit v rámci rozpravy:***

- Str. 5, 3. odstavec – v souhrnu práce si zkratka N2 možná zaslouží rozvést
- Str. 20, 1.2.1.1., 2. odstavec – doplnit, že se jedná o intracelulární záznam
- Str. 23, 1.3.3, 3. odstavec – není nevysvětleno proč je 15 ve vzorci 60x6-15. Pro lepší pochopení způsobu zpřůměrování a decimace dat by to bylo vhodné
- Str. 24, obr. 4., nevhodně a neintuitivně označené osy, popis obrázku z formálního hlediska není dobrý a příliš nepomáhá k pochopení způsobu zpracování dat
- Str. 25, 2. odstavec, 2. věta není pravdivá (příkladem budiž např. přenos informace v retině).  
4. Věta je velké zjednodušení (opominut neuronální kód „labeled line“, ISI závislý axonální propagační delay transformující vstupní ISI sekvenci, probabilistický přenos APs v axonálním větvení, atd..)
- Str. 27, 1. odstavec - značení os „x,y,z“ je nesjednocené s významem obr. 4.
- Str. 27, přikláněl bych se k používání termínu „evoluční algoritmy“ místo „evolučního programování“, místo „simulované ochlazování“ doporučuji používat termín „simulované žihání“
- Str. 28, 1. odstavec, 1. věta je „odvážná“. Řekl bych, že evoluční algoritmy se pouze „inspirují“ některými vyzorovanými principy evoluce
- Str. 33, obr. 10, předpokládám, že síť „Backpropagation“ je ve skutečnosti autorova zkratka sítě "feed-forward back-propagation network"
- str. 38, 4. odstavec – špatně uvedená zkratka pro kyselinu aminooctovou; poslední odstavec: výkon 55mW/cm<sup>2</sup> se mi zdá podhodnocen – reálnější hodnoty jsou k 100mW/cm<sup>2</sup>
- Str. 49, předposlední odstavec – doporučuji používat běžnější terminologii pro analýzu dat a systémovou vědu. Místo „úseku“ použít např. „časový řez realizací (epoch)“. Je potřeba toto odlišit, nebo sjednotit užívání termínu „rámeček (frame)“
- Str. 50, ve smyslu předchozího bodu, zde schází vysvětlující popis obr. 19 vztažen na jednotlivé epochy evok. potenciálů
- Str. 58, není vysvětlen význam indexu *i*; v předposledním odstavci v druhé větě chybí slovo „se šumem“
- Str. 59, – „v poměru 1:1“ – autor v popisu obrázku nezmiňuje, jaké parametry jsou v poměru (v hlavním textu uvádí poměr amplitud, nicméně pro srovnání dvou signálů/šumů je běžnější poměr výkonových spekter).
- Str. 80, 2. věta, první odstavec – „program správně rozpozná 100% jednotkových potenciálů“ – jak se dospělo k tomuto číslu?
- Str. 83, obr. 51 místo novinářského stylu „několik miliónů“ uvést počet exponentem
- Str. 84, kap 3.6. první věta není zcela srozumitelná, jakou „odpověď“ si mám představit, ECoG?
- Str. 87, před-předposlední věta – se vytvořila výkonová křivka čeho? ECoG?
- Str. 93, obr. 64 průběh jaké „odpovědi“ ECoG?; obr. 65 a obr. 67 „vážená suma amplitud záznamů“ čeho?, čím vážená? – i když se autorovi může zdát, že to musí být z textu zřejmé, je doporučeno tyto termíny opakovat – problém v celé kapitole 3.6.
- Str. 96, „výsledky byly obdobné jako ve čtvrté části“ – jaké výsledky si mám představit pod slovem obdobné? – zde se mi to nedaří
- Str. 97, 1. věta kapitoly 3.7. – na první pohled není zcela jasné, o jakou modalitu stimulace se jednalo. Stejný problém u obr. 70 a 71
- str. 108, místo 10mg/kg má být 10mg/ml.

Str. 115, 1. věta 2. odstavce – „průběh komponenty akčního potenciálu“ má zřejmě jiný význam než autor zamýšlel

***Připomínky a otázky k práci, ke kterým by se autor měl vyjádřit v rámci rozpravy:***

Za jakých podmínek se autor domnívá, že přímá interakce světla s kortikálními neurony může učinit použitý model fototrombotické léze neschůdným pro elektrofyziologické měření.

Uvádí, že to může být potenciální problém u sledování řezů pod konfokálním mikroskopem. Jak může být dle autora tento problém závažný?

Jak autor sám uvádí na str. 112, impedance ischemické tkáně je jiná než u tkáně zdravé. Lze nějak efekt změny impedance odlišit od vlivu variability excitability neuronů?

Na str. 26 se autor zmiňuje o Poissonově distribuci korové jednotkové aktivity. Ve skutečnosti lze většinu spontánních spike trainů Poissonovým rozdělením jen aproximovat. Skutečná distribuce je daleko více komplexní a někdy až překvapivě nepoissonovská. Autor nicméně předpokládá, že distribuce spiků podléhá tomuto rozdělení (zmněno ve výsledkové - str. 80 a diskusní části - str. 118). Navíc shodu distribuce nalezených spiků u automatického rozpoznávání s modelovou Poissonovou distribucí interpretuje jako test plauzibility správnosti automatického rozpoznávání a nalézání jednotkových potenciálů, což může vést k chybným závěrům vzhledem ke spolehlivosti implementovaného řešení. Může se autor k tomu stručně vyjádřit?

Na str. 40 autor tvrdí (červený rámeček), že kvalitu výstupu softwaru (algoritmu) nelze objektivně hodnotit jinak než výpočetní složitostí. Má zajisté pravdu v případě, že se jedná o hodnocení výpočetní efektivity různých algoritmů s identickým mapováním mezi vstupem a výstupem. To však není pravděpodobně případ popisovaného řešení, jelikož varieta možných asociací vstupu a výstupu je ohromná. I když je manuální, respektive semi-automatický způsob popisu grafoelementů několikařádově časově náročnější, teoreticky lze jeho kvalitu bez problémů porovnávat s plně automatickým procesem. Je možné, aby se autor v rozpravě pokusil zhodnotit kvalitu výstupu svého softwarového řešení v tomto kontextu?

Na str. 121, na str. 6 a ještě na několika místech autor uvádí, že zkrácení latencí vln evokovaných potenciálů na svícené straně můžeme s ohledem na její časové konstanty připsat změnám hladin intracelulárních substancí při osvětlení laserem. Nezmiňuje však další detaily. Může autor toto vysvětlení v rozpravě rozvinout?

Na str. 120 jsou poprvé nastíněny možnosti použít k analýze dat softwarový produkt MATLAB. Proč se nevyužil tento nebo jiný nástroj (např. OCTAVE, SCILAB nebo jiné) k sepsání aplikace pro analýzu dat? Proč se volil relativně „low-level“ jazyk C++?. V průběhu celého textu se několikrát zmiňuje silná potřeba navrhnout vlastní software, přestože vytvoření obdobné aplikace v MATLABU by vyžadovalo dle mého názoru menší úsilí a možná by bylo dosaženo robustnějšího a verzatilnějšího prostředí.

Dovedu si představit, že aplikace napsaná v C++ bude značně převyšovat schopnosti obdobného kódu napsaného v „embedded systems“ jako je MATLAB a spol. právě v případě, že bude schopná provádět real-time analýzy, real-time shlukování, respektive sledovat „morphing“ evokovaných potenciálů během experimentu v čase. Jsem jsi vědom, že některé

z uvedených vlastností není možné a priori, bez patřičného nastavení třídících algoritmů, dosáhnout. Může autor v rozpravě pojednat o těchto schopnostech, respektive o skutečné potřebě real-time analýzy vybraných elektrofyziologických parametrů?

**Závěr**

Je nutno zdůraznit, že i přes uvedené, drobné připomínky je práce nesporným přínosem k dané problematice. Předložená práce MUDr. Ing. Lukáše Lamberta svým metodickým přístupem a obsahovým zaměřením splňuje nároky kladené na doktorské dizertační práce a doporučuji ji k obhajobě.

V Praze 5.3.2014

MUDr. Eduard Kurišćák, Ph.D.

