

Téma práce se zaměřuje na aktuální problematiku arytmiického syndromu dlouhého QT (LQTS). Za cíl si dává zpřesnění diagnostiky tohoto onemocnění pomocí geometrické analýzy repolarizační fáze EKG a jejího zpracování již dostupnými metodami. U záznamů s prokázanou diagnózou LQTS a určeným genotypem pak vyvinutý algoritmus vede s přiměřenou sensitivitou k odlišení tří nejčastějších skupin LQTS 1, 2 a 3. Jedná se o téma zajímavé – s rozvojem genetických metod v nedávné době výrazně přibýlo nových poznatků v souvislostech mezi geno- a fenotypy LQTS. Lze předpokládat, že při vypracování aplikovatelné metody by tato mohla nasměrovat genetické vyšetření na užší soubor patologických variant genů, a tím zjednodušit další přesnou diagnostiku. Díky nízkým nárokům na kvalitu EKG signálu a výpočetní výkon by dalším využitím metody mohlo být hodnocení signálů z běžné nositelné elektroniky.

Text je napsán v angličtině a je strukturován klasicky do šesti hlavních kapitol. Práce s citacemi je správná, počet citací adekvátní. Jazyk a stylistika jsou perfektní, aktuální poznání i popis vlastní práce jsou napsány srozumitelně. Vzorce a úvahy jsou velmi dobře vysvětleny. V různých podkapitolách metodiky se ale velké množství textu opakuje, není neobvyklé, že jeden metodický postup je vysvětlen mnohokrát. Identický opis a vysvětlení statistických metod ve více kapitolách jsou také nepotřebné. Počty pacientů ve skupinách LQTS 1, 2 a 3 jsou opakovaně zmíněny ve třech kapitolách, bez přínosu další informace, spíše je to matoucí. Toto působí nadbytečně, avšak nepředstavuje faktickou chybu. Odlišení statí věnujících se jednotlivým podstudiím je obtížné – zasloužilo by si přidat závěr jedné podstudie před začátkem další (například kapitoly 4.2 a 4.3). Celková kategorizace a uspořádání textu by mohlo být lepší.

Při popisu metod a hodnocení výsledků jsou zaměňovány výrazy „signal“, „lead“, a „patient“ – mělo by být upřesněno, že jeden signál pochází právě od jednoho pacienta a o kolik EKG svodů se jedná. Obdobně by mělo být sjednoceno označení srdečního cyklu na EKG. Použití „ECG cycle“ a „ECG beat“ jsou neobvyklé a zejména použití prostého „cycle“ je matoucí.

V textu jsou uváděny pro přesnost algoritmů „selectivity“ i „sensitivity“, lépe by bylo výrazy sjednotit. (1) Vysvětlíte rozdíly mezi selectivity, sensitivity, recall, precision a accuracy. Dále je potřeba zmínit, že text včetně výsledků vychází z jednoho publikovaného článku autorky a jejích školitelů, se kterým vykazuje významnou shodu ve všech částech textu, výsledky ale navíc rozšiřuje o aplikaci analytické metody k rozlišení mezi více typy LQTS onemocnění. Obrazové přílohy vhodně dokumentují písemný text a mají vysokou kvalitu i názornost; převzaté jsou řádně ocitovány.

Úvod do problematiky detailně shrnuje současné medicínské poznání o LQTS včetně jeho etiologie a možností diagnostiky a léčby. Princip EKG je popsán jednoduše a správně včetně přehledu aktivace iontových kanálů a odpovídajících nálezů na EKG při jejich poruše.

(2) Jak koreluje QT se srdeční frekvencí?

Záměrem práce je ověření hypotézy, že představený inovativní algoritmus v automatické analýze EKG rozliší mezi třemi hlavními typy LQTS. Vytyčené cíle zahrnují: (a) vybrat parametry EKG, které nejlépe rozliší mezi třemi hlavními typy LQTS, (b) automaticky delinovat EKG křivku a měřit tyto parametry, (c) nalézt algoritmus k rozlišení konkrétního

typu LQTS podle zvolených parametrů a (d) vytvoření multitřídového klasifikátoru a jeho otestování.

K odborné části mám následující poznámky. V této části posudku si všímám především srozumitelnosti metodiky a užitečnosti výsledků pro využití v navazujících výzkumech nebo v praxi. U výpočetní části posuzuji její komplexnost a originalitu z pohledu lékaře a fyziologa.

Autorka navazuje na dříve popsané postupy vedoucí k rozpoznání LQTS od nepostižených jedinců podle EKG. Metodika tedy pracuje pouze s EKG křivkami pacientů s již určenou diagnózou LQTS a zaměřuje se na rozlišení třech hlavních genotypů. (3) Jaké jsou kromě klidového EKG další diagnostické metody k určení LQT syndromu?

Geny kódující proteiny zodpovědné za LQT syndromy 1-3 jsou lokalizovány na chromozomech 11, 7 a 3. Velké množství jejich mutací způsobuje různý stupeň změn repolarizace. (4) Jakou formu dědičnosti tato onemocnění vykazují? Je možné, že některé mutace nebudou rozpoznatelné podle EKG? Odhadněte podíl ze všech geneticky pozitivních jedinců.

Celkem popisuje 21 parametrů vybraných k identifikaci genotypu LQTS. Popisují trvání úseku ST-T, amplitudy, plochy pod úseky křivky ST-T, jejich transformace do jednotkové kružnice a jejich relativizaci vzhledem k srdeční frekvenci. (5) Prosím o dodatečné zhodnocení, zda se jedná o běžně používané parametry nebo je použití některých inovativní a na jakém základě byly vybrány.

Tyto parametry byly nejprve změřeny pro 32 záznamů 12svodového EKG pacientů s diagnózou LQTS typu 1, 2 nebo 3 v rámci tzv. „preliminary study“. K rozlišení mezi konkrétními typy LQTS rozdělenými do párů byly použity vždy ale jen 2 z parametrů s nejvyšší významností vypočítanou podle neparametrického testu. V jimi definované dvourozměrné rovině pak prostou lineární funkcí hodnoty rozděleny. (6) Jak jste metodicky pracovala s nerovností počtu srdečních cyklů u jednotlivých pacientů (4 až 22)?

Samotný význam této preliminary study mi přijde otazný a i její provedení není dobře vysvětlené – podle grafů je hodnocen pouze jeden z 12 svodů EKG, ale není specifikováno, který, ani proč nebyly použity ostatní svody. (7) Prosím o vysvětlení. Obdobně jako u hlavní studie, i zde by použití všech nebo alespoň více EKG svodů a hlavně současně více z uvedených parametrů mělo vést ke zpřesnění rozlišovací schopnosti funkce. (8) Předpokládáte, že by použití více svodů a aplikace většího množství parametrů vedlo k zpřesnění algoritmu? Je s podivem, že měřené hodnoty parametrů ST-T úseku nejeví gaussovské rozdělení. (9) Jak si to vysvětlujete? Obrázky 15, 16 a 17 zobrazují vždy páry parametrů pro celkem 32 záznamů. Z grafů je patrná výrazná variabilita přesahující i >400 % u některých měření pro konkrétního pacienta (například trvání vlny T u pacienta 10LQT1). (10) Byla obdobně vysoká variabilita automatického měření parametrů pozorována i v hlavní studii? Jak výrazný dopad na výsledky toto představuje?

V hlavní studii byl analyzován soubor křivek z Holter EKG dohromady od 426 pacientů (246 pro LQTS1, 145 pro LQTS2 a 35 pro LQTS3) získaný z Telemetric and Holter ECG Warehouse. Pro analýzy bylo využito ale jen část (205 pro LQTS1, 86 pro LQTS2 a 31 pro LQTS3). (11) Jaký je důvod vyřazení značného množství dat? Dvě třetiny použity na nastavení parametrů klasifikátoru, jedna třetina použita na jeho testování. Vzorkovací frekvence je 200 Hz, o které je uvedeno v 4.3.1: „...fidelity of these signals is preserved at a sampling frequency of 200 Hz“, ale současně v 6.2: „Further development in this area should focus on this specific application by incorporating more channel information with a higher sampling frequency.“ (12) Je vzorkovací frekvence 200 Hz dostatečná pro hodnocení repolarizace na EKG? Pro jaká vyšetření může být užitečné využití vyšší frekvence?

Nerovnoměrnost počtu pacientů ve skupinách je vyrovnána vážením klasifikátorů (2,4 pro LQT2 a 6,8 a 6,5 pro LQT3). (13) Jaký je způsob umělého navýšení počtu ve skupinách LQTS2 a LQTS3? Nebylo by správnější přizpůsobit počet nejméně početné skupině?

Selekce hodnoceného signálu EKG každého pacienta z až 24 hodin záznamu na pouhých 60 srdečních cyklů bdělého klidu představuje velké omezení dostupných dat a zanedbání hodnocení například při zvýšené úrovni stresu nebo ve spánku. (14) Jaká je souvislost běžných denních aktivit a výskytu ventrikulárních arytmií u LQT syndromů?

Pro delineaace a segmentace EKG křivek byla využita automatická funkce programu MATLAB.

Obdobně jako v „preliminary study“ byla pro porovnání genotypů i zde k analýze využita pouze selekce 3 z nabídnutých 21 parametrů morfologie ST-T úseků. (15) I zde, prosím, zhodnoťte, zda by analýza většího množství parametrů mohla vést k zpřesnění metody.

Metodika hlavní studie využila strojové rozlišení genotypů dle zvolených parametrů metodou analýzy podpůrných vektorů v prostředí MATLAB. (16) Jedná se o model nejuvhodnější? Které jiné z dostupných klasifikačních metod strojového učení by přicházely v úvahu při dalším rozvoji metody?

Pochopil jsem, že v „preliminary study“ je statistická analýza prováděna se zahrnutím každého srdečního cyklu všech pacientů, kdežto v „hlavní studii“ je každý parametr průměrován. (17) Byly průměrné hodnoty parametrů vypočteny ze všech 60 srdečních cyklů? Jaký byl důvod této odlišnosti mezi studii?

V hlavní studii je veškerá analýza prováděna pouze z prvního končetinového svodu. Autorka ve výhledech cílí na hodinky a jinou elektroniku s primitivním záznamem EKG. Motivaci k využití metody při hodnocení záznamů z nositelné elektroniky ale považuji za neužitečnou. V případě rozlišení typu LQTS se jedná o zpřesnění diagnostiky, která patří do rukou arytmologa nebo genetika, a ti budou mít k dispozici vždy kvalitní vícesvodové EKG.

Účinnosti algoritmu pro rozlišení konkrétních třech typů LQTS byly testovány na třetině souboru a jsou obdobné jako v jiných podobně koncipovaných pracích. V závěru textu jsou výsledky v širší diskusi zasazeny do souvislostí k dosavadním publikovaným výsledkům.

Doplňující otázky:

- (18) Předpokládám, že je možné uvedený algoritmus aplikovat na EKG běžné populace. Vypočtete nebo odhadněte s jakou přesností by algoritmus odlišil LQTS od nepostižených jedinců.
- (19) Je uvedeno: „...LQT3 genotype, which is notably challenging to distinguish from the LQT1 group, is most discernible in the Lead I.“ Jaký je podklad pro tvrzení o výhodnosti určitých EKG svodů?
- (20) Určení prezentovanou metodou není 100 % rozlišující mezi LQT typy 1, 2, 3. Jak vážných konsekvencí bychom se mohli obávat, pokud by se chybně určil typ LQTS?
- (21) Principiální otázka: ani při teoreticky neomezeném množství tréninkových dat s EKG s maximální dostupnou fidelitou a neomezeným výpočetním výkonem bych neočekával, že bude možné diagnostikovat všechny jedince s patologickými mutacemi odpovídajících genů. Souhlasíte s tímto tvrzením? Který z těchto faktorů (velikost souboru, kvalitu EKG, výpočetní výkon) byste aktuálně považovala za nejvíc limitující? Jaké největší přesnosti dosahují jiné publikované algoritmy na větších souborech?

I přes zmíněné nedostatky je disertační práce v souladu se současným stavem poznání a doplňuje jej o představený vlastní algoritmus pro rozlišení tří typů LQTS, a to

včetně pomocí EKG obtížně diagnostikovatelného LQT3 (zdůrazňuji že jako jedna z mála prací), což jistě představuje potenciál pro klinické využití.

Autorka naplnila vytyčené cíle. Jádro disertační práce bylo publikováno v letošním roce v peer-reviewed časopise s impact faktorem 3.5. Jiné publikace nebo prezentace autorky mi nejsou známy. Doktorandka prokázala dobré schopnosti designu studie, dostatečné výpočetní dovednosti a celkový přehled v klinické problematice.

Uvedenou práci doporučuji k obhajobě. Budou-li během diskuze dostatečně zodpověděny otázky a práce obhájena, doporučuji k následnému udělení akademického titulu Ph.D. Ing. Martině Šrutové.

Praha, 7.11.2025

MUDr. Pavel Hála, Ph.D.
Fyziologický ústav, 1. lékařská fakulta
Kardiologická klinika Nemocnice Na Homolce a 1. lékařské fakulty
Univerzita Karlova