

UNIVERZITA KARLOVA
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

AUTOREFERÁT DISERTAČNÍ PRÁCE



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

**Analýza ICP za účelem stanovení predikčních
patofyziologických markerů**

RNDr. Arnošt Mládek, Ph.D.

Praha, 2021

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Jan Laczó, Ph.D.

Školící pracoviště: Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN

Školitel: doc. MUDr. RNDr. Ondřej Bradáč, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

1	Abstrakt	4
2	Abstract	5
3	Úvod	6
4	Hypotézy a cíle práce	6
4.1	Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT	6
4.1.1	Hypotéza	6
4.2	Neinvazivní monitorace dynamiky ICP	6
4.2.1	Hypotéza	6
5	Metodika	7
5.1	Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT	7
5.1.1	LIT, ELD a akvizice dat	7
5.1.2	Zpracování dat a extrakce příznaků	7
5.1.3	Klasifikační proces	7
5.2	Neinvazivní monitorace dynamiky ICP	8
5.2.1	Teoretický základ metody	8
5.2.2	Měření a hardwarové zapojení	8
5.2.3	Zpracování a analýza signálů	8
6	Výsledky	8
6.1	Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT	8
6.1.1	Dataset pacientů	8
6.1.2	Vyhodnocení ICP/EKG příznaků	9
6.1.3	Vyhodnocení klasifikační přesnosti ML modelů	9
6.2	Neinvazivní monitorace dynamiky ICP	9
7	Diskuze	13
7.1	Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT	13
7.2	Neinvazivní monitorace dynamiky ICP	14
7.2.1	Vazba mezi dICP a střední hodnotou ICP	16
8	Závěr	16
8.1	Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT	16
8.1.1	Výhled do budoucna	16
8.1.2	Zhodnocení hypotéz	17
8.2	Neinvazivní monitorace dynamiky ICP	17
8.2.1	Výhled do budoucna	17
8.2.2	Zhodnocení hypotéz	17
9	Seznam použité literatury	17
10	Seznam publikací	19

1. Abstrakt

Nitrolební tlak (ICP) představuje jeden z nezastupitelných parametrů neurointenzivní péče a jako takový je předmětem intenzivního vědeckého výzkumu. Diagnostický význam ICP je podmíněn dvěma faktory: (1) umístěním centrální nervové soustavy (CNS) v pevné kostěné schránce, kdy lokální expanzivní procesy (nádory, abscesy, krvácení) se, i při relativně malých objemech, mohou projevit nitrolební hypertenzí; (2) specifickou vlastností CNS reagovat relativně uniformně na různé patologické situace, neboť etiologicky různá difúzní poškození nervové tkáně vedou k rozvoji edému, který je opět příčinou elevace ICP. Komplikací monitorace ICP je nutnost neurochirurgického zavedení tlakového čidla do nitrolebního prostoru, a s tím souvisejících rizik jako krvácení, neuroinfekce a traumatizace tkáně.

Nitrolební tlak je více než číslo na monitoru, přestože je na tuto informaci v klinické praxi často redukován. Podobně, jako jde informační obsah EKG vysoko nad rámec výpočtu tepové frekvence, pochopení dynamiky ICP nám může mnohé napovědět nejen o aktuálním stavu, ale i prognóze pacienta.

Pilířem předkládané disertační práce jsou dvě prvoautorské práce publikované v časopisech *Scientific Reports* (IF 4.38) a *Neurosurgery* (IF 4.65), jejichž společným jmenovatelem je studium dynamiky ICP a hledání specifických markerů s dopadem do klinické neurochirurgické praxe.

První z uvedených studií se věnuje metodice neinvazivního měření dynamiky ICP na základě diferenciálně geometrické analýzy pohybů hlavy. V práci prokazujeme univerzálně platný lineární vztah mezi okamžikem registrace mikropohybu hlavy a maximem první derivace ICP (dICP), který nese informaci o kulminaci toku mozkomíšního moku (CSF). Předkládáme i hypotézu o korelaci mezi relativně abstraktní vlnovou formou dICP a střední hodnotou ICP.

Druhá z prací se týká matematické analýzy ICP signálu z lumbálního infuzního testu (LIT) prováděného v rámci diferenciálně diagnostické baterie pro identifikaci syndromu normotenzního hydrocefalu (NPH). Standardní vyhodnocení LIT stojí na výpočtu jediné hodnoty – výtokového odporu R_{out} , na základě které je odhadnuta reakce pacienta na trvalou drenáž CSF s přesností $\sim 62\%$. Za použití moderních metod strojového učení jsme sestavili algoritmus, který na základě až 48 příznaků vypočtených z ICP signálu klasifikuje pacienta jako (ne)vhodného kandidáta pro zkratovou operaci, a to s přesností až $\sim 82\%$. Navržený algoritmus má tak potenciál v budoucnu plně nahradit stávající zlatý diagnostický standard, 5-denní lumbální drenáž (ELD), která je však spojena s rizikem infekce, nitrolební hypotenzní cefaleou a finančními náklady na hospitalizaci.

Klíčová slova: nitrolební tlak, ICP, lumbální infuzní test, LIT, normotenzní hydrocefalus, NPH, strojové učení

2. Abstract

Intracranial pressure (ICP) is an irreplaceable neurointensive care parameter and is an area under intensive research. The great diagnostic importance of ICP is underlied by two factors: (1) the central nervous system (CNS) is placed in a rigid cranial vault and even small local expansive processes (e.g. tumors, abscesses, bleeding) may lead to intracranial hypertension; (2) a specific property of the CNS is a rather uniform response to various pathological events since many etiologically heterogeneous diffuse injuries of neural tissue lead to oedema elevating ICP. The complexity of ICP monitoring stems from the neurosurgical insertion of the pressure sensor into the intracranial space and the associated risks of bleeding, neuroinfection and brain tissue damage.

Intracranial pressure is more than just a number on a bedside monitor, even though in clinical practice this simplification is rather common. Similarly to electrocardiogram (ECG) signals whose information content goes well beyond heart rate calculation, understanding of ICP dynamics can provide us with insight into the current clinical status as well as prediction of further evolution.

The mainstay of the dissertation thesis are two first-author articles published in *Scientific Reports* (IF 4.38) a *Neurosurgery* (IF 4.65) journals. Both studies deal with analysis of ICP dynamics and investigate specific markers with clinical implications.

The first of the two studies concerns non-invasive ICP dynamics based on differential geometric analysis of head trembles. We show a universal patient-independent linear correlation between the time of head micro-motions and the ICP time derivative (dICP) maximum, a parameter associated with the biggest cerebrospinal fluid (CSF) flow. We hypothesize and give evidence of a correlation between the abstract dICP waveform and the mean ICP value.

The second study deals with the mathematical analysis of the lumbar infusion test (LIT) ICP signal with LIT being a part of the normal pressure hydrocephalus (NPH) diagnostic battery. The common LIT is evaluated using a single calculated value, the outflow resistance R_{out} , which predicts the CSF shunt implantation response with an accuracy of $\sim 62\%$. We have developed a state-of-the-art machine learning algorithm which takes into account up to 48 ICP waveform features and classifies the patient as (un)suitable for permanent CSF drainage with an accuracy of $\sim 82\%$. The designed classifier has the potential to fully replace the 5-day external lumbar drainage (ELD) associated with the risk of infection, intracranial hypotension and financial costs.

Keywords: intracranial pressure, ICP, lumbar infusion test, LIT, normal pressure hydrocephalus, NPH, machine learning

3. Úvod

Předmětem této práce byla detailní analýza dynamiky vývoje nitrolebního tlaku v čase a nalezení specifických markerů s možným využitím v klinické praxi. Zaměřili jsme se primárně na hledání (1) dynamických příznaků, které by korelovaly s charakteristickými mikropohyby hlavy a tvořily tak most mezi zkoumanými intrakraniálními mechanickými procesy a měřitelnými extrakraniálními projevy a (2) kombinace takových příznaků ICP/EKG, jejichž znalost by s vysokou senzitivitou a specificitou umožnila separovat vyšetřované NPH-suspektní pacienty podle předpokládané klinické odpovědi na diverzi likvoru formou dočasné nebo permanentní drenáže.

4. Hypotézy a cíle práce

Pilířem předkládané dizertační práce jsou dvě studie, jejichž společným jmenovatelem je matematická analýza ICP signálu. Širším cílem obou studií je využití získaných výsledků v klinické praxi za účelem zpřesnění diagnostických závěrů a rozšíření možností neinvazivní kontinuální monitorace ICP.

4.1 Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT

Znalost signaturních příznaků ICP signálu, které by svou (ne)přítomností poukazyvaly na zvýšenou nebo sníženou vnímavost suspektního NPH pacienta k případné implantaci VP zkratu, je v současné době velmi omezená. Přestože nasazení metod strojového učení (ML) a umělé inteligence (AI) v oblasti neurovědních oborů je obecně na vzrůstu (Yasaka a Abe, 2018; Mei a kol., 2021; Senders a kol., 2018; Segato a kol., 2020; Deo, 2015; Buchlak a kol., 2020; Staartjes a kol., 2020; Celtikci, 2018; Booth a kol., 2020; Savarraj a kol., 2021; Rau a kol., 2021; Shao a kol., 2019; Maass a kol., 2020), jejich aplikace v rámci diagnostiky NPH je v současné době minimální (Santamarta a kol., 2016; Muscas a kol., 2020; Klimont a kol., 2019).

Primárním cílem studie bylo (1) **nalezení dostatečně NPH-specifických příznaků ICP signálu** a (2) za pomoci moderních ML/AI metod **sestavení klasifikačního algoritmu** se schopností predikce dopadu drenáže CSF na klinický stav pacienta. Vzhledem k úloze LIT v diagnostické baterii NPH je možné cíl studie reformulovat jako **zvýšení diagnostické senzitivity a specificity LIT za pomoci ML/AI metod**.

4.1.1 Hypotéza

Informace o dopadu drenáže CSF na klinický stav NPH pacienta je „zakódována“ ve vlnové formě a dynamice ICP. Za předpokladu, že je taková informace v ICP signálu nesena a je dekodovatelná, je možné ji klinicky využít pro zpřesnění diagnostiky.

4.2 Neinvazivní monitorace dynamiky ICP

Hlavním cílem studie bylo **rozpracování a ověření původní myšlenky neinvazivního měření nitrolebního tlaku založeném na výpočtu diferenciálně geometrických invariantů mikropohybů hlavy** u komatózních pacientů. Potenciál uvedeného přístupu spočívá v možnosti kontinuálního měření ICP, například v rámci konzervativní léčby TBI. Domníváme se však, že navržená metodika monitorace dalece přesahuje hranice traumatické neurochirurgie a bylo by možné ji aplikovat i v jiných oblastech medicíny.

4.2.1 Hypotéza

Měřené mikropohyby hlavy nesou informaci o samotném vnitřním procesu v nitrolebí, který je vektorové (silové) povahy, a proto má jasně definovaný vztah k prostorovým transformačním

grupám. Získaná vícerozměrná signální křivka tak nese informaci o mechanických procesech v nitrolebí a její geometrie souvisí v dynamikou ICP.

5. Metodika

5.1 Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT

5.1.1 LIT, ELD a akvizice dat

Cílem LIT je stanovení compliance CSF prostřednictvím infuze fyziologického roztoku do subarachnoidálního prostoru páteřního kanálu. Klasickým parametrem pro identifikaci vhodných kandidátů pro zkratovou operaci je výtokový odpor R_{out} ($\text{mmHg}\cdot\text{min}\cdot\text{ml}^{-1}$), který je definován jako tlakový gradient mezi výchozím a finálním stavem dělený rychlostí infuze (Børgesen a Gjerris, 1987).

Náš modifikovaný LIT protokol sestává ze tří navazujících fází. Během fáze I získáváme rovnovážnou ICP křivku s konstantní průměrnou hodnotou. Fáze II odpovídá klasickému LIT: infuzní pumpa je zapnutá, dokud není dosaženo nového rovnovážného stavu, kdy dojde k ustálení průměrné hodnoty ICP. Fáze III představuje test rychlosti návratu systému do původního stavu. Během LIT bylo synchronně monitorováno EKG za účelem segmentace ICP signálu metodou „time locking“.

Externí lumbální drenáž Externí lumbální drenáž (ELD) představuje test, na základě kterého byli suspektní NPH pacienti rozděleni do podskupin NPH a non-NPH. Pětidenní ELD byla zavedena u všech pacientů ihned po LIT, nehlédě na hodnotu R_{out} . Hodnocení ELD bylo provedeno na základě rozdílu v klinické symptomatologii pacienta před a po ELD, konkrétně rozdílu v testu chůze, kognitivním stavu, intenzitě močové inkontinence a celkovém klinickém stavu.

5.1.2 Zpracování dat a extrakce příznaků

V předkládané studii bylo spočteno a analyzováno celkově 48 ICP příznaků spadajících do 7 skupin: časově-dynamické (F01–F11), integrální (F12–F13), nelineární (F14–F21), příznaky založené na integrální vlnkové transformaci (F22–F28), příznaky založené na rekurentní kvantifikační analýze (RQA) ICP signálu (F29–F40), příznaky spočtené pouze z EKG (F41–F42) a příznaky vycházející z „time locking“ segmentace (F43–F48). Před vlastní klasifikační úlohou byly hodnoty příznaků centrovány, normovány a byl proveden t-test na normální rozdělení.

5.1.3 Klasifikační proces

V rámci studie jsme otestovali 8 klasifikačních modelů strojového učení (ML modelů) implementovaných v Scikit-Learn Python knihovně: Random Forest (RF), Logistic Regression (LogReg), Gaussian Naive Bayes (GaussNB), Support Vector Machine (SVM), Adaptive Boosting (AdaBoost), Extra-trees (ExtraTrees), Gradient Boosting (GradientBoost) a eXtreme Gradient Boosting (XGBoost). Parametry ML modelů byly ponechány na výchozích doporučených hodnotách.

Detaily křížové validace Byla aplikována sekvenční selekce příznaků (SFS) pro redukci dimenze prostoru příznaků. Byla použita dvojitá vnořená krosvalidace (CV); vnitřní pětiskupinová křížová validace pro selekci příznaků pomocí SFS a vnější „leave-one-out“ krosvalidace (LOOCV) pro validaci finální množiny příznaků. V LOOCV přístupu je každý z N subjektů souboru použit právě jednou jako jednoprvková testovací množina, ostatních $N - 1$ prvků pak tvoří trénovací množinu. Klasifikační model je následně trénován N -krát a validován na každém prvku separátně. Výsledné charakteristiky modelu jsou pak průměrem přes všechny LOOCV cykly. Pro porovnání jednotlivých ML modelů byla provedena ROC analýza. Dále byla spočtena důležitost příznaku (FI), metrika určující přínosnost daného příznaku pro přesnost modelu.

5.2 Neinvazivní monitorace dynamiky ICP

5.2.1 Teoretický základ metody

Proud krve reprezentovaný pulzní tlakovou vlnou se šíří podél artérií s hybností, která se podle zákona zachování hybnosti může pouze transformovat do jiných fyzikálních procesů. Větvími se arteriemi se krev dostává k lebeční klenbě a částečně se odráží na jejím vnitřním povrchu. Část hybnosti odražené krve je předána lebečním kostem, což vede k výslednému (mikro)pohybu hlavy. Větvení tepen není zcela symetrické vzhledem k ose těla, a tudíž mikroskopický pohyb představuje velmi složitý proces, jehož podkladem je superpozice odražených vln.

Mechanické vektorové procesy uvnitř lebky mohou být reprezentovány multidimenzionální křivkou β - geometrickým objektem, který globálně popisuje pohyb hlavy. Signální křivka β je funkce $\beta : I \rightarrow \mathbb{R}^N$, z časového intervalu I do N -dimenzionálního prostoru \mathbb{R}^N , tak že $t \rightarrow (\beta_1(t), \beta_2(t), \dots, \beta_N(t))$, kde $\beta_k(t)$ je signál registrovaný senzorem k v čase t . Každý senzor uvnitř polštáře poskytuje jednorozměrnou projekci pohybu hlavy a představuje příslušnou složku β v daném směru. Zatímco posunutí senzorů vzhledem k hlavě inherentně mění jednotlivé projekce, vlastní křivka β se nemění, neboť změna polohy polštáře nemá žádný vliv na procesy v lebce.

Podle diferenciální geometrie pro danou hladkou N -rozměrnou křivku β existuje přesně $N - 1$ funkcí $k_1(t), k_2(t), \dots, k_{N-1}(t)$, které křivku zcela definují. Tyto funkce se označují jako Cartanovy křivosti, a lze je vypočítat z naměřených jednorozměrných signálových projekcí. Funkce $k_i(t)$ představují tzv. euklidovské invarianty, které se nemění s pohybem hlavy, a to i přesto, že jsou vypočítány z projekcí závislých na poloze hlavy. V rámci navržené metody se omezujeme na křivost prvního řádu $k_1(t)$.

5.2.2 Měření a hardwarové zapojení

Synchronně bylo zaznamenáváno 6 časových řad: EKG, referenční ICP měřené intraparenchymálním katetrem a mechanické signály pohybů hlavy registrované čtyřmi nezávislými tlakovými senzory v polštáři.

5.2.3 Zpracování a analýza signálů

Z projekcí $\beta_k(t)$ vypočítáme první Cartanovu křivost $k_1(t)$, která je z definice nezáporná a vykazuje množství maxim. Každé maximum $k_1(t)$ odpovídá jisté nitrolební události v čase t a s ní souvisejícímu mikropohybu hlavy.

Dynamika CSF je úzce spjata se srdečním cyklem. Z tohoto důvodu jsme použili „time locking“ metodu, v rámci které jsou $k_1(t)$ a derivace ICP(t) (dICP) segmentovány na základě R-kmitu do takzvaných elementárních intervalů (EI). Každý n -tý EI začíná v okamžiku n -tého R-kmitu t_n a končí v $t_n + 500$ ms. Grafickým seskupením EI získáme alternativní 2D reprezentaci $k_1(t)$ a dICP – Cartanovu a dICP mapu. Na Cartanových mapách vidíme variabilní počet oblastí maxim, z nichž každá oblast je spojena s nějakou mechanickou událostí v těle, ke které dochází při každém srdečním cyklu v přibližně stejnou dobu.

6. Výsledky

6.1 Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT

6.1.1 Dataset pacientů

V Tabulce 6.1 jsou uvedeny základní charakteristiky souboru pacientů. Průměrný věk kohorty byl 73.7 ± 6.9 let; 68% pacientů byli muži. Z celkového počtu 46 NPH pacientů, 29 (63%) mělo pozitivní LIT a 17 (37%) negativní LIT. Kompletní Hakimova triáda byla vyjádřena u 36 NPH pacientů (78%), v non-NPH skupině byla klinická triáda popsána u 28 (56%) pacientů. Porucha chůze klasifikovaná pomocí Dutch Gait Scale (Ravdin a kol., 2008) byla nejčastějším klinickým příznakem u téměř všech pacientů, přítomnost močové inkontinence byla nejméně častá. Mezi pacienty NPH a non-NPH skupiny nebyl detekován statisticky signifikantní rozdíl v pohlaví

a věku. U 80% zkratovaných pacientů bylo v rámci tříměsíční kontroly zaznamenáno výrazné klinické zlepšení, 5 pacientů nebylo z různých důvodů vyšetřeno.

Tabulka 6.1: Základní charakteristika datasetu NPH-suspektních pacientů (96).

Třída	Proměnná	NPH	non-NPH	Celkem
Obecné	Počet pacientů	46 (48)	50 (52)	96 (100)
	Pohlaví (M/Ž)	30/16 (65/35)	35/15 (70/30)	65/31 (68/32)
	Věk	73.5 ± 4.7	73.9 ± 8.6	73.7 ± 6.9
	CCI	5.8 ± 1.8	5.8 ± 2.0	5.8 ± 1.9
LIT	Pozitivní/Negativní	29/17 (63/37)	19/31 (38/62)	48/48 (50/50)
	Průměrná délka fáze	1:46/16:13/4:35	1:36/16:28/4:56	1:41/16:21/4:46
Trias	Chůze (A/N/NA)	46/0/0 (100/0/0)	48/1/1 (96/2/2)	94/1/1 (98/1/1)
	Inkontinence (A/N/NA)	39/7/0 (85/15/0)	31/18/1 (62/36/2)	70/25/1 (73/26/1)
	Demence (A/N/NA)	43/3/0 (93/7/0)	42/7/1 (84/14/2)	85/10/1 (89/10/1)
	Příznaků (3/2/1/0)	36/10/0/0	28/17/3/2	64/27/3/2
Zlepšení	3 měsíce (A/N/NA)	33/8/5 (80/20)	NA	NA
	12 měsíců (A/N/NA)	18/6/22 (72/25)	NA	NA

CCI: Charlsonův komorbidity index (Charlson a kol., 1987; de Groot a kol., 2003). NA: neaplikováno nebo nedostupná hodnota. Průměrná délka fáze je v minutách. Hodnoty uvedené v závorce jsou v %.

6.1.2 Vyhodnocení ICP/EKG příznaků

V Tabulce 6.2 jsou uvedeny průměrné hodnoty vypočtených ICP/EKG příznaků F01–F48, které byly použity pro konstrukci ML modelů.

6.1.3 Vyhodnocení klasifikační přesnosti ML modelů

V Tabulce 6.3 jsou uvedeny následující charakteristiky ML modelů: přesnost, AUC, senzitivita a specificita. Z testovaných algoritmů dosahuje XGBoost při použití všech 48 příznaků nejvyšší diskriminační schopnosti s přesností 80.2%, AUC 0.887, senzitivitou 86.0% a specificitou 73.9%. Klasická klasifikace postavená na parametry výtokové rezistence R_{out} dosahuje nižší shody s výsledkem ELD s přesností 62.5%, senzitivitou 62.0% a specificitou 63.0%.

Na Obrázku 6.1 je zobrazena analýza XGBoost klasifikátoru. Z pohledu hodnoty AUC (0.891), přesnosti (82.3%) a senzitivity (86.1%) je nejlepšího klasifikačního výsledku dosaženo při použití 8 příznaků (Obrázek 6.1A–B). Nejvyšší specificity (78.3%) dosahuje model při použití 7 příznaků (Obrázek 6.1C). Přírůstek jednotlivých příznaků pro identifikaci pacientů jako NPH a non-NPH je kvantifikována pomocí FI metriky, která reflektuje frekvenci využití příslušného příznaku v klasifikačním algoritmu (Obrázek 6.1E). Kalibrační křivka (Obrázek 6.1F) demonstruje míru shody mezi predikovanými a pozorovanými pravděpodobnostmi klasifikace.

6.2 Neinvazivní monitorace dynamiky ICP

Celkem bylo zaznamenáno přes 574 hodin záznamu od 24 pacientů s TBI v komatozním stavu (Tabulka 6.4). Naměřená data byla analyzována pomocí vlastního MATLAB kódu, s cílem nalézt nejdlejší nepřerušované segmenty s minimálním počtem 5 000 EI. Počet nalezených segmentů u jednotlivých pacientů je v rozmezí 1 (P11, P13, P17 a P23) až 11 (P16). Celkový počet nalezených segmentů je 108 a průměrná délka segmentu je > 100 000 EI, tj. 24 hodin nepřerušovaného záznamu. Pro každý nalezený segment byla spočtena Cartanova a dICP mapa a analyzována semi-automatickým algoritmem pro detekci hran.

V dICP mapách detekujeme až tři oblasti maxim. První maximum se nachází v časovém okně 60–180 ms, bývá jasně lokalizováno a odpovídá nejrychlejšímu nárůstu ICP směrem k P1. V souladu se známou variabilitou P2 a P3 maxim v ICP signálu jsou i odpovídající druhé a třetí dICP maxima méně vyjádřena a často překryta šumem.

Na rozdíl od dICP je počet a distribuce oblastí maxim v Cartanově mapě pacient dependentní. I přes značnou heterogenitu je však možné v Cartanových mapách nalézt motivy, které se zdají

Tabulka 6.2: Seznam a průměrná hodnota ICP/EKG příznaků seřazených dle FI.

ID	NPH		non-NPH		P	FI	Popis příznaku
	Průměr	SD	Průměr	SD			
01	20.9	7.3	14.9	5.4	1.41e-5	62	Q _{0.99} (ICP)-Q _{0.01} (ICP); fICP
02	17.7	6.7	13.0	4.6	1.32e-4	26	mean(ICP(L30))-mean(ICP(F30)); fICP
03	3.23	1.21	2.68	1.16	2.65e-2	10	SD(ICP); rICP-fICP
04	1.22	0.63	0.83	0.29	1.83e-4	9	mean(minutové ΔICP inkrementy); fICP
05	18.1	6.7	13.7	4.8	3.14e-4	8	mean(ICP(L60)); fICP
06	-2.42	1.15	-1.65	0.71	1.75e-4	6	sečna ICP ve fázi III; fICP
07	1.43	0.72	1.02	0.55	1.85e-3	2	SD(minutové ΔICP inkrementy); fICP
08	1.16	0.52	0.82	0.29	1.59e-4	2	sečna ICP ve fázi II; fICP
09	12.5	3.8	11.2	3.5	9.20e-2	1	mean(ICP) ve fázi I; fICP
10	8.57	3.29	6.92	3.23	1.50e-2	1	Q _{0.99} (ICP); rICP-fICP
11	27.8	9.1	21.1	7.3	1.30e-4	0	Q _{0.99} (ICP)-Q _{0.01} (ICP); rICP
12	1.84e+3	2.80e+3	2.54e+3	4.38e+3	3.55e-1	33	normalizované AUC; rICP-fICP
13	1.38e+6	3.51e+5	1.15e+6	3.26e+5	9.73e-4	4	normalizované AUC; fICP
14	-4.07e+7	3.78e+7	-2.96e+7	3.47e+7	1.36e-1	46	En(ICP); rICP-fICP
15	-7.16e+3	3.91e+3	-4.27e+3	2.48e+3	3.39e-5	12	En(ICP(L120)); fICP
16	6.73	0.57	6.26	0.63	2.40e-4	4	LogEn(ICP(L120)); fICP
17	1.78	0.12	1.85	0.08	1.11e-3	2	HFD(ICP(L120)); fICP
18	-0.16	0.13	-0.08	0.09	2.64e-3	2	HFD(ICP(L120))-HFD(ICP(F120)); fICP
19	1e.93	0.08	1.93	0.08	9.76e-1	1	HFD(ICP(F120)); fICP
20	-1.15e+3	8.06e+2	-8.45e+2	5.12e+2	2.70e-2	1	En(ICP(F120)); fICP
21	5.13	0.63	4.85	0.73	5.01e-2	0	LogEn(ICP(F120)); fICP
22	0.03	0.01	0.03	0.01	4.11e-2	51	mean(CWT výkon v 0.18-0.62 Hz); rICP
23	0.05	0.01	0.05	0.01	9.94e-2	15	mean(CWT výkon v 0.05-0.18 Hz); rICP
24	0.57	0.27	0.42	0.17	2.25e-3	2	mean(CWT výkon v 1.92-10.00 Hz); rICP
25	0.03	0.01	0.03	0.01	1.60e-2	0	mean(CWT výkon v 0.62-1.92 Hz); rICP
26	0.40	0.12	0.42	0.12	4.38e-1	0	pos(max(CWT v 0.18-0.62 Hz)); rICP
27	1.83	0.26	1.79	0.38	5.27e-1	0	pos(max(CWT v 0.62-1.92 Hz)); rICP
28	9.40	1.54	9.77	1.33	2.12e-1	0	pos(max(CWT v 1.92-10.00 Hz)); rICP
29	98.9	0.7	99.2	0.4	1.33e-1	31	DET(R(F30)); rICP
30	99.1	0.7	99.4	0.3	4.57e-3	23	DET(R(L30)); rICP
31	20.4	4.0	22.3	3.9	1.57e-2	19	TT(R(L30)); rICP
32	5.25	0.63	5.47	0.39	4.05e-2	12	En(R(F30)); rICP
33	5.06	0.63	5.31	0.42	2.66e-2	7	En(R(mean(A30))); rICP
34	99.8	0.2	99.8	0.1	1.30e-2	7	LAM(R(mean(A30))); rICP
35	99.6	0.4	99.7	0.3	2.55e-1	6	LAM(R(F30)); rICP
36	99.8	0.2	99.9	0.1	2.71e-2	6	LAM(R(L30)); rICP
37	22.0	4.5	23.5	4.2	7.64e-2	3	TT(R(mean(A30))); rICP
38	24.1	8.6	25.9	10.3	3.70e-1	2	TT(R(F30)); rICP
39	4.93	0.69	5.18	0.51	4.58e-2	1	En(R(L30)); rICP
40	99.1	0.6	99.3	0.3	6.94e-3	1	DET(R(mean(A30))); rICP
41	76.6	9.5	69.6	10.2	2.49e-2	2	mean(HR); EKG
42	77.0	9.1	69.8	10.7	2.26e-2	0	median(HR); EKG
43	232	49	263	65	8.38e-2	14	pos(max(dICP(F200ms))); rICP
44	373	70	401	74	1.99e-1	0	pos(max(ICP(F200ms))); rICP
45	227	49	262	62	4.25e-2	0	pos(max(dICP(F500ms))); rICP
46	230	94	249	60	4.38e-1	0	pos(max(dICP(L200ms))); rICP
47	0.30	0.13	0.18	0.07	5.35e-4	0	pos(max(ICP(L200ms))); rICP
48	-0.04	0.21	-0.09	0.24	5.19e-1	0	S(dICP(L200ms))-S(dICP(F200ms))

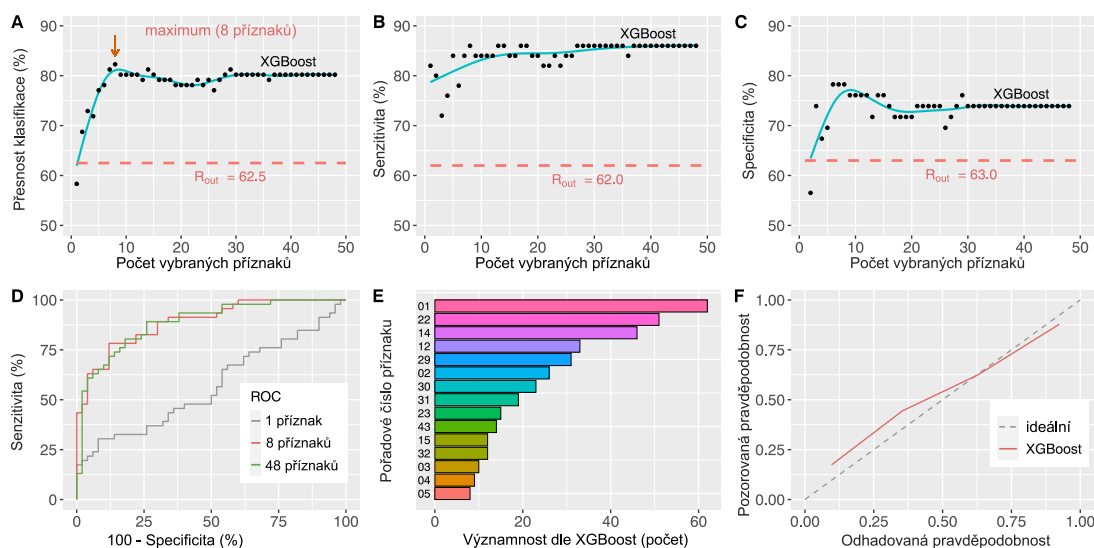
V popisu příznaků byla použita operátorová notace $\mathbf{X}(Y)$, kde \mathbf{X} je operátor počítané veličiny, Y je vstup. **CWT**: vlnková transformace, $\mathbf{Q}_k()$: k -tý percentil, **SD**(): standardní odchylka, **AUC**: plocha pod křivkou, **HFD**(): Higuchiho fraktální dimenze, **En**(): entropie, **LogEn**(): logaritmus energie entropie, **mean**(): průměrná hodnota, **max**(): maximum, **min**(): minimum, **pos**(): pozice maxima/minima na časové nebo frekvenční ose, **R**(): rekurentní mapa, **DET**(): determinismus, **TT**(): čas zachycení, **LAM**(): laminarita, **dICP**: časová derivace ICP, **S**(): šikmost. **F#**: prvních # sekund záznamu, **L#**: posledních # sekund záznamu, **A#**: výpočet přes všechny # sekundové segmenty záznamu. S výjimkou F06 a F09, které odpovídají LIT fázi III a I, všechny příznaky byly počítány pro LIT fázi II.

Tabulka 6.3: Vyhodnocení klasifikační přesnosti testovaných ML modelů.

Model	AUC	Přesnost (%)	Senzitivita (%)	Specifická (%)
R_{out}	NA	62.5	62.0	63.0
RF	0.707	68.5	72.0	63.0
LogReg	0.711	70.8	80.0	60.9
GaussNB	0.688	71.6	84.0	52.2
SVM	0.728	71.9	86.0	56.5
AdaBoost	0.707	75.0	84.0	65.2
ExtraTrees	0.817	76.0	82.0	69.6
GradientBoost	0.895	79.2	86.0	71.7
XGBoost	0.887/0.891 (8)	80.2/82.3 (8)	86.0/86.1 (8)	73.9/78.3 (7)

U XGBoost modelu X/Y (Z): X odpovídá hodnotě při použití všech 48 příznaků, Y hodnotě při použití optimálního počtu příznaků Z. **AUC**: plocha pod ROC křivkou.

Obrázek 6.1: Detailní analýza klasifikačního ML modelu XGBoost.



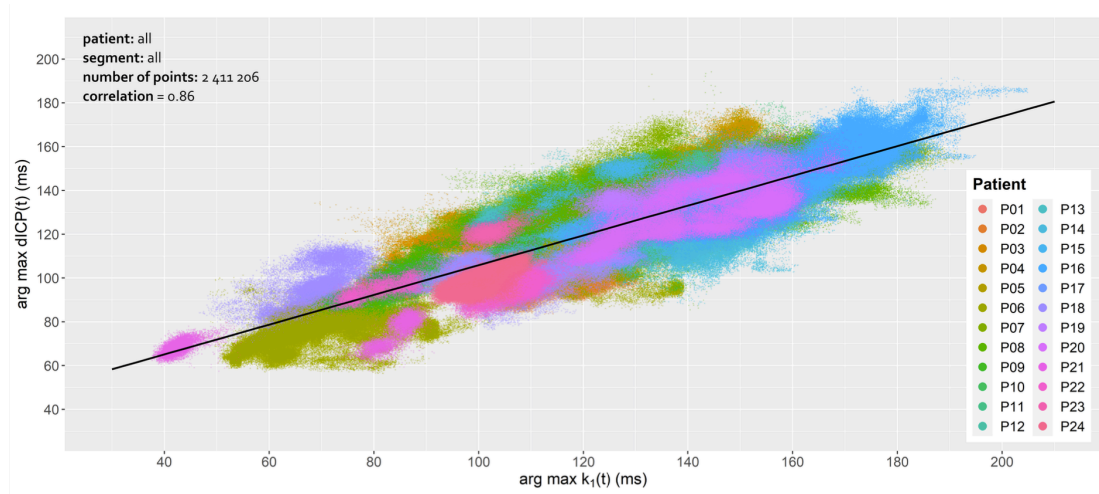
A: klasifikační přesnost modelu (%) v závislosti na počtu použitých příznaků; **B**: senzitivita modelu (%) jako funkce počtu příznaků; **C**: specifická modelu (%) jako funkce počtu příznaků; **D**: ROC křivka XGBoost modelu pro 1 (šedá), 8 (červená) a všech 48 (zelená) příznaků; **E**: seřazení příznaků podle důležitosti měřené metrikou FI; **F**: kalibrační křivka modelu. **A–C**: červená čárkovaná úsečka označuje příslušnou hodnotu pro manuální R_{out} klasifikaci.

Tabulka 6.4: Výsledky neinvazivního měření $k_1(t)$ a dICP u 24 pacientů s TBI.

Pacient	PS	Použité EI	Celkové EI	Využití (%)	Čas (h)	KK	Směrnice
P01	4	45 000	203 522	22.1	10.7	0.73 ± 0.09	0.63 ± 0.40
P02	3	44 000	234 518	18.8	10.5	0.71 ± 0.01	0.69 ± 0.14
P03	10	180 000	714 118	25.2	42.9	0.74 ± 0.10	0.95 ± 0.27
P04	3	220 000	531 888	41.4	52.4	0.76 ± 0.02	1.25 ± 0.60
P05	9	273 000	511 853	53.4	65.1	0.76 ± 0.11	0.93 ± 0.08
P06	8	212 000	779 019	27.2	50.5	0.76 ± 0.09	0.81 ± 0.18
P07	5	156 000	432 682	36.1	37.1	0.72 ± 0.09	0.73 ± 0.25
P08	9	236 000	944 134	25.0	56.2	0.76 ± 0.06	0.62 ± 0.16
P09	2	84 000	136 773	61.4	20.2	0.72 ± 0.16	0.79 ± 0.63
P10	5	80 000	474 700	16.9	19.0	0.76 ± 0.03	1.20 ± 0.21
P11	1	10 000	495 318	2.0	2.4	0.64 ± 0.00	0.86 ± 0.00
P12	2	20 000	362 159	5.5	4.8	0.66 ± 0.06	0.75 ± 0.20
P13	1	6 270	18 770	33.4	1.5	0.81 ± 0.00	1.16 ± 0.00
P14	10	140 300	433 607	32.4	33.4	0.74 ± 0.09	0.90 ± 0.21
P15	4	46 500	203 512	22.8	11.1	0.80 ± 0.06	0.79 ± 0.12
P16	11	216 000	405 808	53.2	51.4	0.74 ± 0.11	0.89 ± 0.26
P17	1	56 836	56 836	100.0	13.5	0.89 ± 0.00	0.94 ± 0.00
P18	5	84 000	320 603	26.2	20.0	0.75 ± 0.07	0.79 ± 0.09
P19	2	30 000	275 091	10.9	7.1	0.66 ± 0.04	0.44 ± 0.06
P20	3	90 000	463 417	19.4	21.4	0.81 ± 0.15	0.90 ± 0.20
P21	2	20 000	338 910	5.9	4.8	0.73 ± 0.12	1.26 ± 0.58
P22	2	40 000	505 968	7.9	9.5	0.71 ± 0.01	0.76 ± 0.21
P23	1	10 000	431 123	2.3	2.4	0.71 ± 0.00	0.78 ± 0.00
P24	5	111 000	141 156	78.6	26.4	0.71 ± 0.03	0.92 ± 0.07
Celkem	108	2 411 206	9 415 485	NA	574.1	0.86	0.68
Průměr	4.5	100 467	392 312	25.6	23.9	0.74 ± 0.08	0.86 ± 0.27

PS: počet nepřerušovaných segmentů o minimální délce 5 000 EI (srdečních cyklů); **Použité EI:** počet použitých elementárních intervalů; **Celkové EI:** počet všech naměřených EI; **Využití:** použité EI/celkové EI (v %); **Čas:** přibližný čas měření (hodiny) vypočítaný pro průměrnou tepovou frekvenci 70 min^{-1} ; **KK:** Spearsův korelační koeficient mezi časy maxim $k_1(t)$ a dICP pro daného pacienta; **Směrnice:** směrnice lineární regrese $k_1(t)$ –dICP pro daného pacienta. Řádek **Celkem:** hodnoty vypočtené pro všechny pacienty a všechny segmenty dohromady. Řádek **Průměr:** zprůměrované hodnoty jednotlivých pacientů.

Obrázek 6.2: Korelace mezi časy sledovaného maxima $k_1(t)$ a prvního maxima dICP pro všechny pacienty dohromady. Převzato z (Mládek a kol., 2021).



být univerzálními. U každého jednotlivého pacienta jsme detekovali oblast $k_1(t)$ maxima v časovém intervalu $(t_n + 50, t_n + 200)$ ms, která tvarem a časem odpovídá prvnímu dICP maximu.

Pomocí semi-automatického detektoru hran byly identifikovány křivky spojující příslušná $k_1(t)$ a první maxima dICP samostatně pro každý segment. Pearsonův korelační koeficient mezi časem maxima $k_1(t)$ a časem prvního maxima dICP v každém ze 108 segmentů je v rozmezí 0.62 (P12/S02) a 0.94 (P05/S08). Střední korelační koeficient zprůměrovaným přes všechny segmenty je 0.74 ± 0.08 (Tabulka 6.4). Průměrná směrnice lineární regrese pro všechny segmenty je 0.86 ± 0.27 . Pro ověření univerzální závislosti mezi časovou prodlevou maxim $k_1(t)$ a dICP jsme spojili data všech pacientů ($\sim 2.4 \cdot 10^6$ EI). Korelační koeficient mezi časy maxim $k_1(t)$ a dICP je roven 0.86, směrnice lineární regrese je 0.68 (Tabulka 6.4 a Obrázek 6.2).

7. Diskuze

7.1 Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT

ICP signál vykazuje v časové a frekvenční doméně komplexní motivy, jejichž znalost může být přínosná v klinické praxi. Není překvapivé, že stěžejní příznak s nejvyšší hodnotou FI je F01 (Obrázek 6.1E), elevace ICP v infuzní fázi LIT. Jedná se *de facto* o hodnotu R_{out} , která není škálovaná reciprokou hodnotou rychlosti infuze. Příznak F01 je, dle očekávání, statisticky signifikantně vyšší u NPH pacientů ($p = 1.4e-5$, $FI = 62$; Tabulka 6.2), ve shodě s principem LIT. Klasifikační přesnost potenciálního XGBoost modelu založeného pouze na jediném příznaku ($< 60\%$; Obrázek 6.1A) je nižší než přesnost ruční klasifikace podle R_{out} . Tato diskrepance pramení z faktu, že vyšetřující lékař má k dispozici další informace, například o pohybu pacienta v průběhu testu, a bere tak v potaz případné artefakty měření. Stávající ML model informaci o pohybových artefaktech nemá a dosahuje proto nižší nominální přesnosti.

Zbývající příznaky F02–F48 vykazují dva fenomény. Obecně je interpretace takto abstraktních příznaků netriviální, neboť zde chybí jasný klinický korelát. Jejich fyziologické vysvětlení je spíše spekulativní a je předmětem dalšího výzkumu. Druhým fenoménem je metrika FI, která nemusí nutně korelovat s vypočtenými p-hodnotami. Jinými slovy, příznaky, které by v rámci standardní statistické analýzy byly hodnoceny jako „nezajímavé“ pro rozlišení NPH a non-NPH pacientů, se mohou ukázat jako velmi přínosné pro ML klasifikační model a obráceně. Například 3. a 4. nejprínosnější příznak pro XGBoost model, F14: entropie rICP-fICP diference ($FI = 46$, $p = 1.4e-1$) a F12: integrál normalizované ICP křivky ($FI = 33$, $p = 3.6e-1$), by byly v rámci

statistického testování s rezervou zamítnuty.

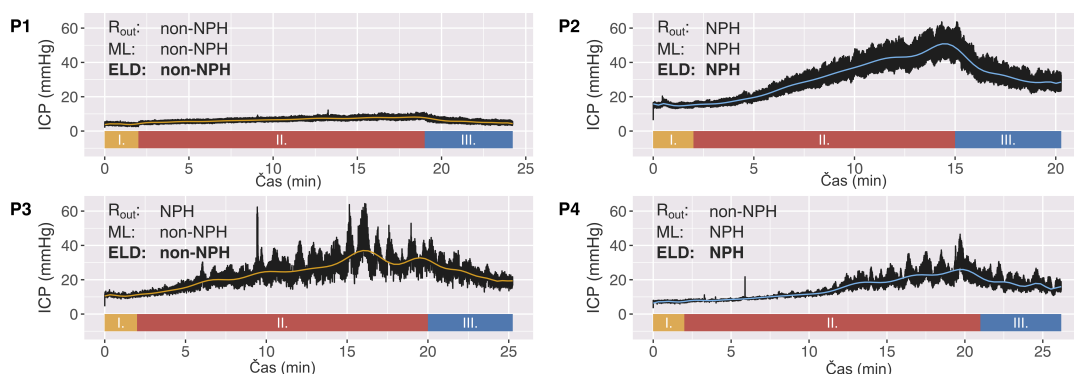
Z výsledků je zřejmé, že využití příznaků F02–F48 zvýší klasifikační přesnost XGBoost modelu o $\sim 25\%$ v porovnání s hypotetickým jedno-příznakovým modelem, a o $\sim 20\%$ oproti R_{out} klasifikaci. Uvedený výsledek ilustruje hlavní přínos moderních ML metod, tj. schopnost nalézt v multidimenzionálním příznakovém prostoru skryté a klinicky relevantní vazby.

Přestože nemůže v současné době ML evaluace LIT ICP plně nahradit ELD, představuje alternativní metodu pro selekci pacientů indikovaných pro permanentní drenáž likvoru. Přínos námi navrženého ML modelu je ilustrován na Obrázku 7.1.

Vyhodnocení ICP záznamu pacientů P1 a P2 je relativně snadné, výsledek manuální klasifikace pomocí R_{out} je ve shodě s výsledkem ML modelu a obě metody souhlasí se závěrem ELD.

Pacienti P3 a P4 se naopak nacházejí v diagnostické „šedé zóně“. Výtokový odpor pacienta P3 byl $13.8 \text{ mmHg}\cdot\text{min}\cdot\text{ml}^{-1}$, podle R_{out} byl tedy klasifikován jako LIT+. Naopak R_{out} pacienta P4 bylo výrazně podlimitní ($7.3 \text{ mmHg}\cdot\text{min}\cdot\text{ml}^{-1}$), pacient byl dle standardního postupu klasifikován jako LIT-. Výsledek ELD byl v obou případech v protikladu s R_{out} závěrem: klinický stav pacienta P4 se výrazně zlepšil po ELD i následném zavedení VP zkratu v rámci tříměsíční kontroly; pacient P3 nevykazoval zlepšení po ELD a nebyl proto indikován ke zkratové operaci. Ve všech případech P1–P4 byl XGBoost model ve shodě s ELD.

Obrázek 7.1: Ukázka klasifikace ICP záznamu z LIT pro vybrané čtyři pacienty P1–P4: vyhodnocení podle R_{out} vs. XGBoost ML modelu.



R_{out} : klasifikace LIT podle výtokové rezistence; **ML**: klasifikace LIT podle XGBoost modelu; **ELD**: vyhodnocení dle 5-denní lumbální drenáže. **P1**: jednoznačně negativní pacient; **P2**: jednoznačně pozitivní pacient; **P3**: diagnosticky komplikovaný pacient s jednoznačně nadlimitní hodnotou R_{out} , ale bez odpovědi na drenáž; **P4**: diagnosticky komplikovaný pacient s jednoznačně podlimitní hodnotou R_{out} , jehož klinický stav se výrazně zlepšil po ELD.

7.2 Neinvazivní monitorace dynamiky ICP

Monitorace ICP je důležitá součást managementu patologických stavů v neurointenzivní péči, u kterých je riziko vzrůstu ICP, například traumatické stavy s nitrolebním krvácením, difúzní mozkový edém z metabolických nebo neuroinfekčních příčin, apod.

Podle Monro-Kellie doktríny jsou kompenzatorní mechanismy v případě nárůstu nitrolebního objemu limitované. V okamžiku jejich vyčerpání dochází k prudkému nárůstu ICP, kompresi interních struktur a sekundárnímu poškození mozku. U akutního traumatu nastává porucha autoregulace a hroutí se fyziologická závislost mezi CBF a CPP. Vzhledem ke vztahu $CPP = MAP - ICP$ je znalost aktuální hodnoty ICP klíčová pro minimalizaci sekundárního poškození mozku (Freeman, 2015).

Management nitrolební hypertenze závisí na příčině jejího vzniku. První intervenční fáze zahrnuje elevaci hlavy, sedaci a aplikaci analgetik. Pokud nejsou metody první fáze dostatečné, přichází v úvahu chirurgická intervence jako dočasná drenáž CSF nebo evakuace objemné léze. Pokud není chirurgické řešení možné, zahajuje se druhá fáze léčby sestávající z hyperventilace a

aplikace manitolu nebo hyperosmolárního roztoku NaCl. Poslední fází je pak navození hypotermie, metabolická suprese barbituráty nebo kraniektomie (Freeman, 2015).

Zlatým standardem měření ICP je zavedení ventrikulárního nebo intraparenchymálního tlakového čidla (Brain Trauma Foundation a kol., 2007; Cnossen a kol., 2017; Tavakoli a kol., 2017). Vzhledem k riziku potenciálních komplikací souvisejících s invazivním měřením ICP (neuroinfekce, post-procedurální hemoragie, nepřesné zavedení čidla) bylo navrženo množství neinvazivních metod, žádná z nich však plně nenahradila standardní způsob měření ICP (Tavakoli a kol., 2017; Nag a kol., 2019).

Vizualizace diferenciálně geometrických invariantů multidimenzionálního mechanického signálu při použití time locking segmentace vázané na srdeční rytmus představuje unikátní způsob pohledu na dynamické mechanické děje uvnitř lebky. Z teoretického hlediska každé maximum $k_1(t)$ odpovídá jisté mechanické události v nitrolebí, která se prostřednictvím tlakových změn propaguje parenchymem mozku, CSF a kraniem, a která je zaznamenána tlakovými senzory v polštáři. Použití time locking segmentace umožňuje odlišit stochastické pohyby (šum) od procesů vázaných na činnost srdce.

Pokud souvisí daný nitrolební proces, a tedy příslušný pohyb hlavy se systolickou tlakovou vlnou, nastává příslušné $k_1(t)$ maximum v každém srdečním cyklu přibližně ve stejný okamžik. Vizualizace prostřednictvím Cartanovy mapy zobrazí takový proces jako oblast/pás maxim táhnoucí se horizontálně mapou. Stochastické pohyby hlavy a okolní rušení se pak projeví diskretními $k_1(t)$ maximy v náhodných časech, takže se spojitá oblast maxim v Cartanově mapě nevytvoří.

Na rozdíl od dICP jsou Cartanovy mapy charakteristické větším počtem maxim v celém intervalu $(t_n, t_n + 500)$ ms, kde t_n je okamžik n -tého R kmitu. Přiřazení jednotlivých pravidelných $k_1(t)$ maxim odpovídajícím procesům uvnitř lebky je netriviální úloha. Navíc počet detekovaných pásů maxim je pacient dependentní a reflektuje pravděpodobně anatomické variace v arteriálním řečišti. I přes značnou variabilitu a heterogenitu vyžadující další výzkum, vykazují Cartanovy mapy jisté pravidelnosti nalezené u všech pacientů P01–P24.

V předkládané studii jsme se omezili na detekci $k_1(t)$ maxim v rámci podintervalu $(t_n + 50, t_n + 200)$ ms, a to z následujícího důvodu: pravidelná $k_1(t)$ maxima registrovaná dříve než 50 ms od systoly souvisí pravděpodobně s extrakraniálním procesem, neboť je brzy na to, aby arteriální pulzní vlna dosáhla nitrolebí. Domníváme se, že příslušná předčasná maxima registrovaná v intervalu $(t_n, t_n + 50)$ ms odpovídají isovolumické kontrakci komorového myokardu, otevření aortální chlopně, ejekci krve do aortálního oblouku nebo odrazu tlakové vlny na karotickém sinu. Mimo to se v intervalu $(t_n, t_n + 50)$ ms objevuje neurčitý počet superponovaných maxim podporující naši domněnku perzistujícího šumu a hypotézu, že časné hemodynamické procesy v nitrohruď nejsou vždy jasně vyjádřeny v pohybech hlavy. Tento fenomén je závislý spíše na poloze pacienta a vlastnostech jeho muskuloskeletálního systému.

Podobná situace nastává po $t_n + 200$ ms, kdy příslušná pozdní $k_1(t)$ maxima jsou široká, vzájemně se překrývající/křížící a obtížně identifikovatelná. Domníváme se, že původem pozdních $k_1(t)$ maxim je superpozice dynamiky CSF s parazitními procesy jako sekundární odrazy tlakových vln na velkých aortálních bifurkacích v dolní polovině těla a vibrace přenesené rostrálním směrem do nitrolebí podél míchy (O'Rourke, 1967).

Naše hypotéza o původu pravidelných $k_1(t)$ maxim je podložena skutečností, že použité senzory v polštáři detekují dynamické tlakové změny nebo přesněji změny tlaku v projekci kolmé na povrch senzoru. Okem nepostřehnutelná expanze kalvy je reakcí na rychlý nárůst ICP v nitrolebí (první maximum dICP), který je největší před dosažením prvního maxima ICP (P1). V tomto časovém okně dochází zároveň k transformaci hybnosti přitékající arteriální krve do pohybu hlavy, podle zákona zachování hybnosti. Jsme přesvědčeni, že u všech pacientů viditelné $k_1(t)$ maximum pro $t \in (t_n + 50, t_n + 200)$ ms reflektuje mechanickou odezvu krania na nárůst ICP.

Domníváme se dále, že hybnost transformující se do expanze lebky, kterou registrujeme jako mechanický signál, pochází výhradně z intrakraniálních tepen. Mechanický impuls propagovaný extrakraniálními artériemi se na pohybu hlavy nepodílí z důvodu jejich odlišné histologické stavby. Konkrétně, společná karotida je arterie elastického typu, která disponuje hustší interní elastickou laminou, tenčí medií a naopak jí chybí externí elastická lamina. Její intrakraniální a extrakraniální větve jsou však muskulárního typu. V místě vstupu vnitřní karotidy do lebky dochází ke značné redukci její intimální mediální tloušťky (snížení celkového počtu hladkých svalových a elastických vláken) a stran mechanických vlastností se podobá spíše artérii elastického

typu (Aggarwal a kol., 2014). Uvedený histologický rozdíl vede k odlišné propagaci tlakového pulzu krve podél intra a extrakraniálních tepen.

Kromě toho $\sim 65\%$ mechanického impulzu se šíří podél společné a dále vnitřní karotidy, zatímco 35% se propaguje do vnější karotidy a extrakraniální cirkulace (Sato a kol., 2011). Navíc hlava je přibližně zrcadlově symetrická v mediální rovině, takže výslednice mechanického impulzu neseného extrakraniální cirkulací leží v axiální ose těla a je tangenciální k tlakovým sensorům. Z tohoto důvodu je extrakraniální cirkulace pro senzory „neviditelná“ a její interference s intrakraniální hemodynamikou je minimální.

7.2.1 Vazba mezi dICP a střední hodnotou ICP

Přestože níže uvedené není předmětem studie, máme silné podklady pro tvrzení, že relativní čas maxima dICP, a tedy i $k_1(t)$, lineárně antikoreluje se střední hodnotou ICP. V případě nárůstu střední hodnoty ICP dochází k negativnímu časovému posunu maxima dICP, tj. maximum nastává dříve po příslušné kontrakci komor. Podle naší hypotézy, zvýšené ICP vede ke kompresi intrakraniálních artérií a pro zachování stabilní perfuze musí dojít k odpovídajícímu nárůstu CPP. Zvýšený oboustranný tlak na artérie vede k efektivnímu zvýšení tuhosti jejich stěn. Následkem toho je pak zrychlená propagace tlakové vlny podél tepen vedoucí k (1) časnějšímu nárůstu ICP (negativní časový posun maxima dICP) a zároveň k (2) časnějšímu odrazu pulzní vlny na vnitřním povrchu kalvy a příslušné mechanické odezvy (negativní časový posun maxima $k_1(t)$). Na základě uvedeného se domníváme, že informace o aktuální střední hodnotě nebo alespoň trendu ICP je kódována v geometrii dICP vlny, která je dostupná z Cartanovy mapy mikropohybů hlavy.

8. Závěr

8.1 Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT

Lumbální infuzní test představuje základní metodu funkčního vyšetření resorpce likvoru využívanou v rámci diagnostiky NPH. Hodnocení LIT je postaveno na vyčíslení výtokové rezistence R_{out} a porovnání s hraniční hodnotou. Celý, přibližně 30 minutový zátěžový test, ve kterém se sleduje odezva ICP na rychlostně konstantní bolus roztoku, se tak redukuje do jediného čísla. To je pravděpodobně příčinou relativně nízké senzitivity (62.0%) i specifity (63.0%), ne testu jako takového, ale způsobu jeho hodnocení dle R_{out} .

Nosná myšlenka námi navrženého postupu evaluace LIT stojí na dvou pilířích: (1) výpočet desítek signálových příznaků ze získaného ICP/EKG záznamu a (2) aplikace moderních metod strojového učení pro nalezení takových příznakových kombinací a váhových koeficientů, které nám s vysokou přesností klasifikují pacienta jako NPH, tj. vnímavého k dočasné/permanentní drenáži CSF, nebo non-NPH, tj. bez klinické odezvy na diverzi moku.

Z testovaných ML modelů dosahoval nejlepších výsledků eXtreme Gradient Boosting klasifikátor. Z 48 příznaků definovaných napříč různými oblastmi signálového zpracování jsme identifikovali 8, které, ač samy o sobě často nevýznamné pro diskriminaci NPH vs. non-NPH (s výjimkou například F01), poskytují v kombinaci s XGBoost algoritmem přesnost klasifikace 82.3% (senzitivita 86.1%; specifita 78.3%). Jinými slovy klasifikátor XGBoost našel v 48-rozměrném příznakovém prostoru takový 8-dimenzionální podprostor, že projekce jednotlivých pacientů do tohoto podprostoru tvoří oddělené shluky (klastry) NPH a non-NPH pacientů. V porovnání s přístupem založeným na R_{out} jsme tak dosáhli zpřesnění klasifikace o $\sim 20\%$ a zvýšili tak výtěžnost LIT.

8.1.1 Výhled do budoucna

Domníváme se, že další zpřesnění klasifikátoru by v budoucnu mohlo vést ke kompletnímu nahrazení pětidenní ELD půlhodinovým LIT. Omezilo by se tak riziko vzniku infekce, intrakraniální hypotenze a snížily by se náklady spojené s hospitalizací pacienta.

8.1.2 Zhodnocení hypotéz

Hypotéza o přítomnosti takových signaturních motivů dynamiky ICP, které korelují s klinickou odezvou pacienta na drenáž CSF a jejichž predikční síla jde nad rámec hodnoty R_{out} , byla **prokázána**.

8.2 Neinvazivní monitorace dynamiky ICP

ICP představuje jeden ze základních dynamických parametrů ovlivňujících intrakraniální hemodynamiku a jeho klinický význam dalece přesahuje oblast neurointenzivní péče. Standardní způsob měření ICP, chirurgické zavedení tlakového čidla do nitrolebí, s sebou inherentně nese nutnost trepanace lebky, protěti mozkových plen a traumatizaci mozkové tkáně při průniku katetru do parenchymu nebo postranních komor. Výkon navíc nese riziko rozvoje infekce a je relativně nákladný.

Ačkoliv bylo vyvinuto množství důmyslných postupů neinvazivního měření ICP, žádný doposud nenašel široké uplatnění v klinické praxi. Častým důvodem byla nemožnost kontinuálního sledování časového vývoje ICP.

Ve spolupráci s firmou LINET spol. s r.o. se nám podařilo navrhnout teoretický rámec, zkonstruovat funkční řešení a na souboru 24 pacientů s TBI ověřit metodu neinvazivní monitorace dynamiky ICP založenou na postulátech diferenciální geometrie. Předpokladem metody je skutečnost, že informace o dynamice ICP je uložena v geometrii 4-rozměrné křivky, která představuje časový vývoj pohybů hlavy měřený maticí tlakových senzorů v polštáři. Součástí navrženého přístupu je i time locking algoritmus, který pro přirozenou segmentaci naměřených signálů využívá synchronně měřené EKG, konkrétně časových značek automaticky detekovaných QRS komplexů.

Na všech 24 pacientech jsme ověřili lineární vazbu mezi okamžikem maxima první Cartanovy křivosti $k_1(t)$, geometrickým invariantem měřené křivky a okamžikem prvního maxima časové derivace ICP, kdy dochází ke kulminaci toku CSF. Regresní parametry jsou nezávislé na pacientovi a mají tedy univerzální charakter.

Na základě dostupných dat se domníváme, že morfologie dICP, která se odráží v charakteristických pohybech hlavy, navíc antikoreluje se střední hodnotou ICP.

8.2.1 Výhled do budoucna

Další kroky výzkumu se budou ubírat těmito směry: (1) porozumění původu $k_1(t)$ maxim a schopnost jejich přiřazení mechanickým dějům v těle, (2) desenzitizace metody na okolní vlivy a rušení, (3) ověření vazby mezi morfologií dICP a střední hodnotou ICP, (4) plně automatizované sledování časových posunů $k_1(t)$ (doposud je kód semi-automatický), (5) automatická detekce a odstranění signálových artefaktů, (6) multicentrické ověření a klinické testy.

8.2.2 Zhodnocení hypotéz

Prokázali jsme statisticky signifikantní korelaci mezi $k_1(t)$ a dICP s univerzálními regresními parametry. Hypotéza, že mikropohyby hlavy nesou informaci o mechanických procesech v nitrolebí, a že geometrie generované signální křivky odráží dynamiku ICP, tak **byla potvrzena**.

9. Seznam použité literatury

- AGGARWAL, P., DATTA, I., GANGULY, S., BHARATI, S. a VERMA, M. (2014). HISTOLOGICAL STUDY OF MEDIUM SIZED ARTERIES OF NECK IN RELATION WITH THEIR PULSE PRESSURE AND PULSATORY POWER. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, **3**(66), 14270–14277.
- BOOTH, T. C., WILLIAMS, M., LUIS, A., CARDOSO, J., ASHKAN, K. a SHUAIB, H. (2020). Machine learning and glioma imaging biomarkers. *Clinical Radiology*, **75**(1), 20–32. ISSN 1365-229X. doi: 10.1016/j.crad.2019.07.001.
- BRAIN TRAUMA FOUNDATION, AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS, CONGRESS OF NEUROLOGICAL SURGEONS, JOINT SECTION ON NEUROTRAUMA AND CRITICAL CARE, AANS/CNS, BRATTON, S. L., CHESTNUT, R. M., GHAJAR, J., MCCONNELL HAMMOND, F. F., HARRIS, O. A., HARTL, R., MANLEY, G. T., NEMECEK,

- A., NEWELL, D. W., ROSENTHAL, G., SCHOUTEN, J., SHUTTER, L., TIMMONS, S. D., ULLMAN, J. S., VIDETTA, W., WILBERGER, J. E. a WRIGHT, D. W. (2007). Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VIII. Intracranial pressure thresholds. *Journal of Neurotrauma*, **24 Suppl 1**, S55–58. ISSN 0897-7151. doi: 10.1089/neu.2007.9988.
- BUCHLAK, Q. D., ESMAILI, N., LEVEQUE, J.-C., FARROKHI, F., BENNETT, C., PICCARDI, M. a SETHI, R. K. (2020). Machine learning applications to clinical decision support in neurosurgery: an artificial intelligence augmented systematic review. *Neurosurgical Review*, **43**(5), 1235–1253. ISSN 1437-2320. doi: 10.1007/s10143-019-01163-8.
- BØRGESEN, S. E. a GJERRIS, F. (1987). Relationships between intracranial pressure, ventricular size, and resistance to CSF outflow. *Journal of Neurosurgery*, **67**(4), 535–539. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.1987.67.4.0535.
- CELTIKCI, E. (2018). A Systematic Review on Machine Learning in Neurosurgery: The Future of Decision-Making in Patient Care. *Turkish Neurosurgery*, **28**(2), 167–173. ISSN 1019-5149. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.20059-17.1.
- CHARLSON, M. E., POMPEI, P., ALES, K. L. a MACKENZIE, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, **40**(5), 373–383. ISSN 0021-9681. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- CNOSSEN, M. C., HUIJBEN, J. A., VAN DER JAGT, M., VOLOVICI, V., VAN ESSEN, T., POLINDER, S., NELSON, D., ERCOLE, A., STOCCHETTI, N., CITERIO, G., PEUL, W. C., MAAS, A. I. R., MENON, D., STEYERBERG, E. W., LINGSMA, H. F. a CENTER-TBI INVESTIGATORS (2017). Variation in monitoring and treatment policies for intracranial hypertension in traumatic brain injury: a survey in 66 neurotrauma centers participating in the CENTER-TBI study. *Critical Care (London, England)*, **21**(1), 233. ISSN 1466-609X. doi: 10.1186/s13054-017-1816-9.
- DE GROOT, V., BECKERMAN, H., LANKHORST, G. J. a BOUTER, L. M. (2003). How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *Journal of Clinical Epidemiology*, **56**(3), 221–229. ISSN 0895-4356. doi: 10.1016/s0895-4356(02)00585-1.
- DEO, R. C. (2015). Machine Learning in Medicine. *Circulation*, **132**(20), 1920–1930. ISSN 1524-4539. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593.
- FREEMAN, W. D. (2015). Management of Intracranial Pressure. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, **21**(5 Neurocritical Care), 1299–1323. ISSN 1538-6899. doi: 10.1212/CON.0000000000000235.
- KLIMONT, M., FLIEGER, M., RZESZUTEK, J., STACHERA, J., ZAKRZEWSKA, A. a JOŃCZYK-POTOCZNA, K. (2019). Automated Ventricular System Segmentation in Paediatric Patients Treated for Hydrocephalus Using Deep Learning Methods. *BioMed Research International*, **2019**, 3059170. ISSN 2314-6141. doi: 10.1155/2019/3059170.
- MAASS, F., MICHALKE, B., WILLKOMMEN, D., LEHA, A., SCHULTE, C., TÖNGES, L., MOLLENHAUER, B., TRENKWALDER, C., RÜCKAMP, D., BÖRGER, M., ZERR, I., BÄHR, M. a LINGOR, P. (2020). Elemental fingerprint: Reassessment of a cerebrospinal fluid biomarker for Parkinson’s disease. *Neurobiology of Disease*, **134**, 104677. ISSN 1095-953X. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104677.
- MEI, J., DESROSIERS, C. a FRASNELLI, J. (2021). Machine Learning for the Diagnosis of Parkinson’s Disease: A Review of Literature. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**. ISSN 1663-4365. doi: 10.3389/fnagi.2021.633752. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8134676/>.
- MLÁDEK, A., GERLA, V., ŠEBA, P., KOLÁŘ, V., SKALICKÝ, P., WHITLEY, H., LHOTSKÁ, L., BENEŠ, V. a BRADÁČ, O. (2021). From head micro-motions towards CSF dynamics and non-invasive intracranial pressure monitoring. *Scientific Reports*, **11**(1), 14349. ISSN 2045-2322. doi: 10.1038/s41598-021-93740-5.
- MUSCAS, G., MATTEUZZI, T., BECATTINI, E., ORLANDINI, S., BATTISTA, F., LAISO, A., NAPPINI, S., LIMBUCCI, N., RENIERI, L., CARANGELO, B. R., MANGIAFICO, S. a DELLA PUPPA, A. (2020). Development of machine learning models to prognosticate chronic shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica*, **162**(12), 3093–3105. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-020-04484-6. URL <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04484-6>.
- NAG, D. S., SAHU, S., SWAIN, A. a KANT, S. (2019). Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. *World Journal of Clinical Cases*, **7**(13), 1535–1553. ISSN 2307-8960. doi: 10.12998/wjcc.v7.i13.1535. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6658373/>.
- O’ROURKE, M. F. (1967). Pressure and flow waves in systemic arteries and the anatomical design of the arterial system. *Journal of Applied Physiology*, **23**(2), 139–149. ISSN 0021-8987. doi: 10.1152/jappl.1967.23.2.139.
- RAU, A., KIM, S., YANG, S., REISERT, M., KELLNER, E., DUMAN, I. E., STIELTJES, B., HOHENHAUS, M., BECK, J., URBACH, H. a EGGER, K. (2021). SVM-Based Normal Pressure Hydrocephalus Detection. *Clinical Neuroradiology*. ISSN 1869-1447. doi: 10.1007/s00062-020-00993-0.
- RAVDIN, L. D., KATZEN, H. L., JACKSON, A. E., TSAKANIKAS, D., ASSURAS, S. a RELKIN, N. R. (2008). Features of gait most responsive to tap test in normal pressure hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **110**(5), 455–461. ISSN 03038467. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.02.003. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846708000565>.

- SANTAMARTA, D., GONZÁLEZ-MARTÍNEZ, E., FERNÁNDEZ, J. a MOSTAZA, A. (2016). The Prediction of Shunt Response in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Based on Intracranial Pressure Monitoring and Lumbar Infusion. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, **122**, 267–274. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-319-22533-3_53.
- SATO, K., OGOH, S., HIRASAWA, A., OUE, A. a SADAMOTO, T. (2011). The distribution of blood flow in the carotid and vertebral arteries during dynamic exercise in humans. *The Journal of Physiology*, **589**(Pt 11), 2847–2856. ISSN 1469-7793. doi: 10.1113/jphysiol.2010.204461.
- SAVARRAJ, J. P. J., HERGENROEDER, G. W., ZHU, L., CHANG, T., PARK, S., MEGJHANI, M., VAHIDY, F. S., ZHAO, Z., KITAGAWA, R. S. a CHOI, H. A. (2021). Machine Learning to Predict Delayed Cerebral Ischemia and Outcomes in Subarachnoid Hemorrhage. *Neurology*, **96**(4), e553–e562. ISSN 1526-632X. doi: 10.1212/WNL.0000000000011211.
- SEGATO, A., MARZULLO, A., CALIMERI, F. a DE MOMI, E. (2020). Artificial intelligence for brain diseases: A systematic review. *APL bioengineering*, **4**(4), 041503. ISSN 2473-2877. doi: 10.1063/5.0011697.
- SENDERS, J. T., ZAKI, M. M., KARHADE, A. V., CHANG, B., GORMLEY, W. B., BROEKMAN, M. L., SMITH, T. R. a ARNAOUT, O. (2018). An introduction and overview of machine learning in neurosurgical care. *Acta Neurochirurgica*, **160**(1), 29–38. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-017-3385-8.
- SHAO, M., HAN, S., CARASS, A., LI, X., BLITZ, A. M., SHIN, J., PRINCE, J. L. a ELLINGSEN, L. M. (2019). Brain ventricle parcellation using a deep neural network: Application to patients with ventriculomegaly. *NeuroImage. Clinical*, **23**, 101871. ISSN 2213-1582. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101871.
- STAARTJES, V. E., STUMPO, V., KERNBACH, J. M., KLUKOWSKA, A. M., GADJRADJ, P. S., SCHRÖDER, M. L., VEERAVAGU, A., STIENEN, M. N., VAN NIFTRIK, C. H. B., SERRA, C. a REGLI, L. (2020). Machine learning in neurosurgery: a global survey. *Acta Neurochirurgica*, **162**(12), 3081–3091. ISSN 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-020-04532-1.
- TAVAKOLI, S., PEITZ, G., ARES, W., HAFEEZ, S. a GRANDHI, R. (2017). Complications of invasive intracranial pressure monitoring devices in neurocritical care. *Neurosurgical Focus*, **43**(5), E6. ISSN 1092-0684. doi: 10.3171/2017.8.FOCUS17450. URL <https://thejns.org/view/journals/neurosurg-focus/43/5/article-pE6.xml>. Publisher: American Association of Neurological Surgeons.
- YASAKA, K. a ABE, O. (2018). Deep learning and artificial intelligence in radiology: Current applications and future directions. *PLoS Medicine*, **15**(11). ISSN 1549-1277. doi: 10.1371/journal.pmed.1002707. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6267951/>.

10. Seznam publikací

Publikace s IF, které jsou podkladem disertační práce

- Mládek A.**, Gerla V., Skalický P., Vlasák A., Zazay A., Lhotská L., Beneš V. Sr., Beneš V. Jr., Bradáč O. Prediction of Shunt-Responsiveness in Suspected Normal Pressure Hydrocephalus Patients using Lumbar Infusion Test: A Machine Learning Approach. *Neurosurgery* (**2021**), v tisku. (IF 4.65)
- Mládek A.**, Gerla V., Šeba P., Kolář V., Skalický P., Whitley H., Lhostká L., Beneš V., Bradáč O. From head micro-motions towards CSF dynamics and non-invasive intracranial pressure monitoring. *Sci.Rep.* 11(1), 14349 (**2021**). (IF 4.38)
- Vlasák A., Skalický P., **Mládek A.**, Vrána J., Beneš V., Bradáč O. Structural volumetry in NPH diagnostics and treatment-future or dead end? *Neurosurg.Rev.* 44(1), 503–514 (**2021**). (IF 3.04)
- Skalický P., Vlasák A., **Mládek A.**, Vrána J., Bajaček M., Whitley H., Beneš V., Bradáč O. Role of DESH, callosal angle and cingulate sulcus sign in prediction of gait responsiveness after shunting in iNPH patients. *J.Clin.Neurosci.* 83, 99–107 (**2021**). (IF 1.96)
- Skalický P., **Mládek A.**, Vlasák A., De Lacy P., Beneš V., Bradáč O. Normal pressure hydrocephalus - an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. *Neurosurg.Rev.* 43(6), 1451–1464 (**2020**). (IF 3.04)

Publikace s IF, které nejsou podkladem disertační práce

Kulhánek T., Kofránek J., Matějčák M., Ježek F., Šilar J., **Mládek A.**, Feberová J., Feber M., Zazay A. From mathematical model towards educational simulation game of hemodynamics of cardiovascular system. *FASEB J.* 34(1) (2020). (IF 5.19)

Kofránek J., Kulhánek T., Matějčák M., Ježek F., Šilar J., **Mládek A.**, Feberová, J. Schola Ludus for the 21st century: simulators in the Internet browser. *FASEB J.* 34(1) (2020). (IF 5.19)

Zapletal V., **Mládek A.**, Melková K., Louša P., Nomilner E., Jaseňáková Z., Kubáň V., Makovická M., Laniková A., Žídek L. Choice of Force Field for Proteins Containing Structured and Intrinsically Disordered Regions. *Biophys. J.* 118(7), 1621–1623 (2020). (IF 4.30)

Přecechtělová J. P., **Mládek A.**, Zapletal V., Hritz J. Quantum Chemical Calculations of NMR Chemical Shifts in Phosphorylated Intrinsically Disordered Proteins. *J. Chem. Theory Comput.* 15(10), 5642–5658 (2019). (IF 6.01)

Šilar J., Polák D., **Mládek A.**, Ježek F., Kurtz T. W., DiCarlo S. E., Živný J., Kofránek J. Development of In-Browser Simulators for Medical Education: Introduction of a Novel Software Toolchain. *J. Med. Inter. Res.* 21(7), E14160 (2019). (IF 5.43)

Gerla V., Křemen V., Macaš M., Dudysová D., **Mládek A.**, Šoš P., Lhotská L. Iterative expert-in-the-loop classification of sleep PSG recordings using a hierarchical clustering. *J. Neurosci. Methods* 317, 61–70 (2019). (IF 2.39)

Kapitoly v odborných monografiích

Mládek A., Skalický P., Beneš V., Bradáč, O. Molecular Biology of CCM. Kniha: *Cavernomas of the CNS: Basic Science to Clinical Practice*. Springer, 1st Edition (2020).

Hritz J., **Mládek A.** Computational Molecular Modeling Techniques of Biomacromolecular Systems. Kniha: *Plant Structural Biology: Hormonal Regulations*. Springer, 1st Edition, 295-322, 28, ISBN 978-3-319-91352-0 (2018).

Scientometrická data

Tabulka 10.1: Scientometrická data, aktualizace k 11/2021.

Počty publikací s IF [†]	Celkový počet
Celkový počet publikací, které jsou podkladem dizertace	5
Celkový počet publikací, které nejsou podkladem dizertace	6
Celkový počet všech publikací autora	32

Impakt faktory	Součet
Celkový IF za publikace, které jsou podkladem dizertace	17.07
Celkový IF za publikace, které nejsou podkladem dizertace	28.51
Celkový IF za publikace, které vyšly během PGS studia	45.58
Celkový IF za všechny publikace autora	152.88

Počty citací a H-index	Hodnota
Celkový počet citací autora (dle WOS)	1150
Celkový počet citací autora bez autocitací (dle WOS)	1104
H-index	15

[†]: publikace, které **nejsou** podkladem dizertace - jedná se o publikace, které byly sepsány a publikovány během doktorského studia, ale nesouvisí s tématem dizertace.