

UNIVERZITA KARLOVA  
1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Studijní program: Neurovědy



UNIVERZITA KARLOVA  
1. lékařská fakulta

RNDr. Arnošt Mládek, Ph.D.

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

Deriving predictive pathophysiological markers from ICP analysis

DISERTAČNÍ PRÁCE

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

Praha, 2021

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně, a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V ..... dne .....

RNDr. Arnošt Mládek, Ph.D.



## **Identifikační záznam**

MLÁDEK, Arnošt. Analýza ICP za účelem stanovení predikčních patofyziologických markerů. [Deriving predictive pathophysiological markers from ICP analysis]. Praha, 2021, 78 stran. Disertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN. Školitel: doc. MUDr. RNDr. Ondřej Bradáč, Ph.D.

## Poděkování

Děkuji svému školiteli doc. MUDr. RNDr. **Ondřeji Bradáčovi**, Ph.D. za odborné vedení mé doktorské práce. Oceňuji především jeho osobitý, přímočarý, ale vždy férový a vstřícný přístup po celou dobu studia.

Dále upřímně děkuji svým dvěma nejbližším kolegům a přátelům MUDr. **Petru Skalickému** a Ing. **Václavu Gerlovi**, Ph.D. za odbornou a lidsky velmi příjemnou spolupráci na výzkumných projektech. Oba se významnou měrou podíleli na vzniku vědeckých publikací, které se staly podkladem předkládané disertační práce.

Děkuji samozřejmě i dalším kolegům a spoluautorům za odborné konzultace a jejich příspěvek ke společnému dílu: panu prof. RNDr. **Petru Šebovi**, DrSc. za původní geniální myšlenky v oblasti neinvazivního měření ICP, na kterých jsem měl tu čest stavět, Ing. **Vladimíru Kolářovi** za technickou podporu a vývoj měřicího zařízení a MUDr. **Aleši Vlasákovi** za podnětné klinické komentáře při přípravě manuskriptů.

Rád bych také poděkoval panu prof. MUDr. **Vladimíru Benešovi**, DrSc., panu doc. MUDr. **Vladimíru Benešovi**, Ph.D. a paní doc. Ing. **Lence Lhotské**, CSc. za možnost být členem jejich vědeckého týmu. Děkuji společnosti LINET spol. s.r.o. za příležitost podílet se na vývoji projektu extrakraniální monitorace nitrolebního tlaku.

V neposlední řadě děkuji **svým nejbližším** za neutuchající podporu po celou dobu mých studií.

Vědecká práce byla kofinancována z následujících studentských grantových projektů: **GAUK 1068120** (Grantová agentura UK) a **SGS21/162/OHK4/3T/13** (Studentská grantová soutěž ČVUT). Jménem celého řešitelského týmu děkuji za finanční podporu.

## 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 difuzní 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 neinvasivního měření dynamiky ICP na základě diferenciálně geometrické analýzy pohybů hlavy. V práci prokázáme 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

## 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

## Seznam použitých zkratk

<b>ABP</b>	Arteriální krevní tlak
<b>AD</b>	Alzheimerova choroba
<b>AdaBoost</b>	ML klasifikátor: Adaptive Boosting
<b>AI</b>	Umělá inteligence
<b>CBF</b>	Krevní průtok krve mozkem
<b>CaBV</b>	Intrakraniální objem arteriální krve
<b>CART</b>	Klasifikační a regresní stromy
<b>CBV</b>	Intrakraniální objem krve
<b>COX2</b>	Cyklooxygenáza 2
<b>CSF</b>	Mozkomíšní mok
<b>CNS</b>	Centrální nervový systém
<b>CT</b>	Výpočetní tomografie
<b>CV</b>	Krosvalidace
<b>CWT</b>	Vlnková (wavelet) transformace
<b>DESH</b>	Disproporčně rozšířené subarachnoidální prostory
<b>DET()</b>	Operátor determinismu (RQA analýza)
<b>dICP</b>	Časová derivace ICP ( $\frac{dICP}{dt}$ )
<b>EI</b>	Elementární interval
<b>ELD</b>	Externí lumbální drenáž
<b>En()</b>	Operátor Shannonovy entropie
<b>ExtraTrees</b>	ML klasifikátor: Extra Trees
<b>FI</b>	Významnost příznaku XGBoost klasifikátoru
<b>fICP</b>	rICP signál po filtraci klouzavým průměrem
<b>FT</b>	Fourierova transformace
<b>FV</b>	Rychlost toku
<b>GaussNB</b>	ML klasifikátor: Gaussian Naive Bayes
<b>GradBoost</b>	ML klasifikátor: Gradient Boosting algoritmus
<b>HDF</b>	Higuchiho fraktální dimenze
<b>ICP</b>	Nitrolební tlak
<b>LAM()</b>	Operátor laminarity (RQA analýza)
<b>LIT</b>	Lumbální infuzní test
<b>LogEn()</b>	Operátor pro výpočet logaritické energie entropie
<b>LogReg</b>	ML klasifikátor: Logistic regression
<b>LOOCV</b>	Leave-one-out krosvalidační metoda
<b>MAP</b>	Střední arteriální tlak
<b>M-K</b>	Monro-Kellie
<b>mGluR</b>	Metabotropní glutamátový receptor

<b>ML</b>	Strojové učení
<b>MRI</b>	Zobrazení pomocí nukleární magnetické rezonance
<b>NIRS</b>	Blízká infračervená spektroskopie
<b>NPH</b>	Normotenzní hydrocefalus
<b>PD</b>	Parkinsonova choroba/syndrom
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
<b>PLA<sub>2</sub></b>	Fosfolipáza A <sub>2</sub>
<b>PLC</b>	Fosfolipáza C
<b>rICP</b>	ICP signál po filtraci Hampelovým filtrem
<b>R<sub>out</sub></b>	Výtoková resistence
<b>RAP</b>	Korelační koeficient mezi pulzní amplitudou a střední hodnotou ICP
<b>rCBF</b>	Regionální krevní průtok krve v mozku
<b>RF</b>	ML klasifikátor: Random forest
<b>ROC</b>	Operační charakteristika přijímače
<b>RQA</b>	Rekurentní kvantifikační analýza
<b>SFS</b>	Sekvenční selekce příznaků
<b>sNPH</b>	Sekundární normotenzní hydrocefalus
<b>SVM</b>	ML klasifikátor: Support vector machine
<b>TBI</b>	Traumatické poranění mozku
<b>TT</b>	Tap test
<b>TT()</b>	Operátor času zachycení (RQA analýza)
<b>UZ</b>	Ultrazvuk
<b>VP shunt</b>	Ventrikulo-peritoneální zkrat
<b>XGBoost</b>	ML klasifikátor: eXtreme Gradient Boosting

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b>	<b>3</b>
1.1	Anatomie CNS . . . . .	3
1.1.1	Likvorové prostory v CNS . . . . .	3
1.1.2	Cévní zásobení mozku . . . . .	6
1.1.3	Obaly CNS . . . . .	7
1.1.4	Bariérové systémy mozku . . . . .	9
1.1.5	Hematoencefalická bariéra . . . . .	10
1.1.6	Hematolikvorová bariéra . . . . .	10
1.2	Nitrolební tlak a hemodynamika . . . . .	11
1.2.1	Nitrolební tlak . . . . .	11
1.2.2	Monro-Kellie homeostáza . . . . .	13
1.2.3	Nitrolební hemodynamika a autoregulace . . . . .	14
1.2.4	Metodika invazivního ICP monitoringu . . . . .	19
1.3	Diferenciální geometrie křivek . . . . .	21
1.3.1	Aplikace diferenciální geometrie . . . . .	21
1.3.2	Vektorová reprezentace (signální) křivky . . . . .	21
1.3.3	Délka oblouku (signální) křivky . . . . .	21
1.3.4	Cartanovy invarianty ve 4-dimenzionálním prostoru . . . . .	22
<b>2</b>	<b>Hypotézy a cíle práce</b>	<b>24</b>
2.1	Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT . . . . .	24
2.1.1	Motivace studie . . . . .	24
2.1.2	Primární cíl studie . . . . .	24
2.1.3	Dílčí cíle studie . . . . .	25
2.1.4	Hypotéza . . . . .	25
2.2	Neinvazivní monitorace dynamiky ICP . . . . .	25
2.2.1	Motivace studie . . . . .	25
2.2.2	Primární cíl studie . . . . .	26
2.2.3	Dílčí cíle studie . . . . .	26
2.2.4	Hypotéza . . . . .	27
<b>3</b>	<b>Metodika</b>	<b>28</b>
3.1	Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT . . . . .	28
3.1.1	Design studie a výběr pacientů . . . . .	28
3.1.2	LIT a akvizice ICP/EKG . . . . .	28
3.1.3	Externí lumbální drenáž . . . . .	30
3.1.4	Zpracování dat a extrakce příznaků . . . . .	30
3.1.5	Parametry ML modelů . . . . .	35
3.1.6	Detaily krosvalidace . . . . .	36
3.2	Neinvazivní monitorace dynamiky ICP . . . . .	37
3.2.1	Teoretický základ metody . . . . .	37
3.2.2	Měření a hardwarové zapojení . . . . .	37
3.2.3	Zpracování a analýza signálů . . . . .	38
3.2.4	Přehled měřených pacientů . . . . .	39
3.2.5	Korelační analýza . . . . .	41

<b>4</b>	<b>Výsledky</b>	<b>44</b>
4.1	Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT . . . . .	44
4.1.1	Dataset pacientů . . . . .	44
4.1.2	Vyhodnocení ICP/EKG příznaků . . . . .	44
4.1.3	Vyhodnocení klasifikační přesnosti ML modelů . . . . .	44
4.2	Neinvazivní monitorace dynamiky ICP . . . . .	48
<b>5</b>	<b>Diskuze</b>	<b>51</b>
5.1	Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT . . . . .	51
5.1.1	Limitace ML modelu . . . . .	52
5.2	Neinvazivní monitorace dynamiky ICP . . . . .	53
5.2.1	Limitace metody . . . . .	55
5.2.2	Vazba mezi dICP a střední hodnotou ICP . . . . .	55
<b>6</b>	<b>Závěr a zhodnocení hypotéz</b>	<b>56</b>
6.1	Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT . . . . .	56
6.1.1	Závěr studie . . . . .	56
6.1.2	Výhled do budoucna . . . . .	56
6.1.3	Zhodnocení hypotéz . . . . .	56
6.2	Neinvazivní monitorace dynamiky ICP . . . . .	57
6.2.1	Závěr studie . . . . .	57
6.2.2	Výhled do budoucna . . . . .	57
6.2.3	Zhodnocení hypotéz . . . . .	57
<b>7</b>	<b>Souhrn/Summary</b>	<b>59</b>
7.1	Souhrn . . . . .	59
7.2	Summary . . . . .	60
<b>8</b>	<b>Seznam použité literatury</b>	<b>61</b>
<b>9</b>	<b>Seznam publikací</b>	<b>68</b>
9.1	Publikace, které jsou podkladem práce . . . . .	68
9.2	Publikace, které nejsou podkladem práce . . . . .	68
9.3	Kapitoly v odborných monografiích . . . . .	69
9.4	Scientometrická data . . . . .	69
<b>10</b>	<b>Přílohy</b>	<b>70</b>
10.1	Životopis . . . . .	70
10.2	Seznam obrázků . . . . .	78
10.3	Seznam tabulek . . . . .	78



# 1. Úvod

## 1.1 Anatomie CNS

Cílem této kapitoly je shrnout základní anatomické aspekty centrální nervové soustavy (CNS), které úzce souvisí s (1) produkcí, cirkulací a vstřebáváním mozkomíšního moku (*liquor cerebrospinalis*; CSF) a (2) cévním zásobením mozku. V této teoretické kapitole bylo čerpáno z následujících literárních zdrojů: (Cihák, 2004; Rigamonti, 2014; Petrovický, 2002; Lullmann-Rauch, 2012)

### 1.1.1 Likvorové prostory v CNS

Likvorový systém představuje multi-kompartmentovou soustavu sériově zapojených dutin v CNS zahrnující komory, cisterny a subarachnoidální prostor (Obrázek 1.1 a 1.2). Postranní mozkové komory (I. a II. komora; *ventriculi laterales*) ústí přes *foramina interventricularia Monroi* do třetí mozkové komory (III. komora; *ventriculus tertius*). Třetí mozková komora je spojena úzkým kanálkem *aqueductus mesencephali (canalis Sylvii)* se čtvrtou komorou mozkovou (IV. komora; *ventriculus quartus*), nepárovou dutinou v rhombencaphalon. Odtud pak CSF vstupuje do *canalis centralis medullae spinalis* a prostřednictvím párových *foramina Luschkae* a nepárového *foramen Magendi* do subarachnoidálních cisteren. Velikost a tvar mozkových komor lze sledovat rentgenologicky (ventrikulografie), nebo na řezech pomocí moderních metod výpočetní tomografie (CT) a nukleární magnetické rezonance (MRI). V dětském věku jsou komory úzké, s rostoucím věkem se rozšiřují vzhledem k úbytku mozkového parenchymu.

#### Ventriculi laterales cerebri

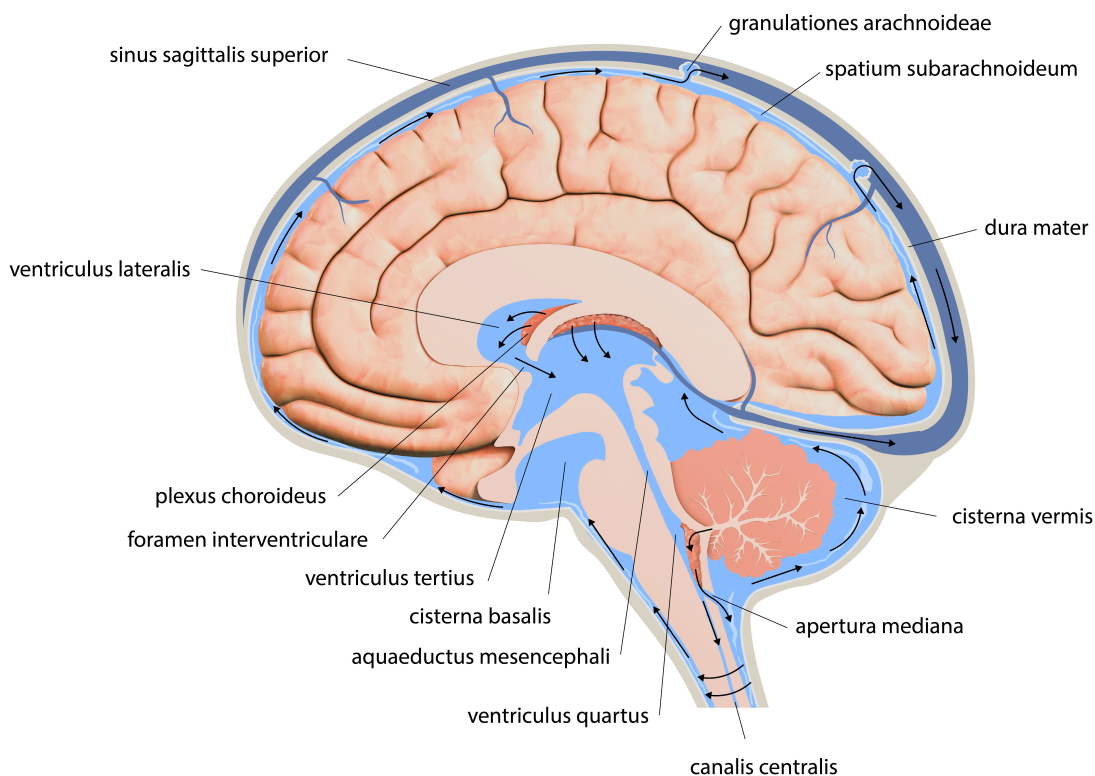
Postranní mozkové komory se nachází v mozkových hemisférách telencephalon a každá je prostřednictvím vlastního *foramen interventriculare* spojená s III. komorou. Postranní komora má přibližně tvar podkovy. Na postranní komoře rozlišujeme čtyři oblasti:

**cornu frontale** Oblast vyklenutá do čelního laloku a ohraničená vlákny *corpus callosum* (kraniálně), *septum pellucidum* (mediálně) a *nucleus caudatus* (laterálně).

**pars centralis** Oblast tvaru ploché šterbiny sahající od *foramen interventriculare* k okcipitálnímu laloku a ohraničená vlákny *corpus callosum* (kraniálně), fornixem a horní plochou thalamu (mediálně), *nucleus caudatus* (laterálně) a *lamina affixa thalami* (kaudálně). V celém rozsahu *tela choroidea* je vytvořen i *plexus choroideus*, který je skrz *foramen interventriculare* spojen s choroidálním plexem III. komory.

**cornu occipitale** Dutina nasedající na zadní ohbí komory, mířící do týlního laloku hemisféry a ohraničená ze všech stran bílou hmotou laloku.

Obrázek 1.1: Ilustrační schéma vzniku, pohybu a vstřebávání CSF (světle modrá) do žilního systému (tmavě modrá).



**cornu temporale** Oblast postranní komory nacházející se ve spánkovém laloku a ohraničená *tela choroidea ventriculi lateralis* (mediálně), *nucleus caudatus* (kraniálně a laterálně) a parahipokampální bílou hmotou (kaudálně).

### Ventriculus tertius cerebri

Třetí mozková komora je úzký nepárový prostor v oblasti diencephalon, laterálně ohraničený thalamy a hypothalamy obou stran. Přední stěnu tvoří *lamina terminalis*, na kaudálním konci se zužuje do *canalis Sylvii*. Strop III. komory tvoří horizontální nepárová *tela choroidea ventriculi tertii*, laterálně připojená na *taenie thalami* obou stran. Komora vpředu začíná u *foramen Monroi*, vzadu končí u *commisura habenularum*. Piální cévní pletěň se vyklenuje v *plexus choroideus ventriculi tertii* do nitra komory.

### Aqueductus mesencephali (canalis Sylvii)

*Aqueductus mesencephali* prochází jako úzký kanálek celým mesencephalon. Je pokračováním horního konce IV. komory a rostrálním směrem se otevírá do III. komory. S výjimkou *canalis centralis* se jedná o nejúžší část likvorových cest.

### Ventriculus quartus cerebri

Čtvrtá komora mozková je nepárová dutina v rhombencephalon umístěná mezi mozkovým kmenem a mozečkem. Spodinu IV. komory tvoří *fossa rhomboidea*,

laterálně je ohraničena *pedunculi cerebellares caudales* (dolní okraj), *pedunculi cerebellares medii* (uprostřed) a *pedunculi cerebellares craniales* (horní okraj). Strop komory je tvořen v kranio-kaudálním směru následujícími strukturami: *velum medullare superius*, *fastigium* (vrchol stropu komory) a *velum medullare inferius*. Na *velum* kaudálně navazuje *tela choroidea ventriculi quarti*, vazivová ploténka krytá na komorovém povrchu ependymem. V nejlaterálnějším cípu IV. komory se nachází párové *aperturae laterales ventriculi quarti* (*foramina Luschkae*), kterými komora komunikuje se subarachnoidálním prostorem. Ve střední čáře nad dolním koncem komory se nachází nepárový otvor *apertura mediana ventriculi quarti* (*foramen Magendi*). Piální cévy se vyklenují do nitra komory a tvoří *plexus choroideus ventriculi quarti*.

### Canalis centralis medullae spinalis

Centrální míšňí kanálek je velmi úzký, kruhovitý na průřezu a prostupuje celou délkou míchy. V *conus medullaris* je po přechodném rozšíření slepě zakončen, v oblasti krční míchy bývá druhotně obliterován. Kraniálně se otevírá do IV. komory mozkové.

Obrázek 1.2: Pohled na komorový systém z antero-laterálního směru levé strany.



### 1.1.2 Cévní zásobení mozku

Cévy mozku jsou mezoderмальního původu a během vývoje vrůstají do nervové tkáně z mezodermového základu obalů CNS. Arterie a arterioly jsou elastického typu, kapiláry mají specifické uspořádání, které je součástí hematoencefalické bariéry. Buňky endotelu jsou pevně spojeny prostřednictvím *zonulae occludentes* (tight junctions) a chybí jim fenestrace.

Krevní zásobení mozku zajišťují dva páry hlavních tepen. Dominantní podíl na zásobení mozkové kůry mají *aa. carotis internae*; mozkový kmen a hluboké struktury mozku jsou relativně více závislé na *aa. vertebrales*. Krev z mozku je odváděna žilním systémem, který je tvořen povrchovými a hlubokými mozkovými žilami *vv. cerebri* a širokými žilními splavy *sinus durae matris*. Větší část krve se slévá do *vv. jugularis internae*, menší část pak cestou *vv. emissariae* skrze lebeční kosti do mimolebních žil.

#### Vertebro-basilární tepenný systém

Vertebrální arterie vstupují do nitrolebí skrz *foramen magnum* a na úrovni horní oblongaty se spojují v nepárovou *a. basilaris*, která se přikládá k ventrální části pontu. Vertebro-basilární systém vysílá k mozečku a mozkovému kmenu následující větve: *aa. medullares* (mozkový kmen), *aa. pontis* (mozkový kmen), *aa. cerebelli inferiores* (spodní plocha mozečku) a *aa. cerebelli superiores* (kortex a jádra mozečku). V úrovni mesencefala se *a. basilaris* rozděluje a dává vzniknout dvěma konečným větvím *aa. cerebri posteriores*, které obtáčí *pedunculi cerebri* a jdou nad *tentorium cerebelli* k zásobení okcipitálního laloku. Dopředu vysílají *aa. cerebri posteriores* silnější spojky do Willisova okruhu (Obrázek 1.3), *aa. communicantes posteriores*. Obě větve představují napojení vertebro-basilárního systému na další tepenné systémy mozku, basální a karotický.

#### Karotický tepenný systém

Karotický systém je tvořen párem *aa. carotis internae*, které vstupují do nitrolebí skrze *canalis caroticus*, a společně s *aa. cerebri posteriores* z vertebro-basilárního systému zásobuje mozkovou kůru. Po výstupu z kanálu prochází *a. carotis interna* skrze *sinus cavernosus* (*pars cavernosa* tvořící karotický sifon) a rozděluje se na své konečné větve: *a. cerebri anterior* a *a. cerebri media*.

*A. cerebri anterior*, slabší koncová větev vnitřní karotidy, odstupuje dopředu na mediální plochu mozkových hemisfér a probíhá nad *corpus callosum*. Její větve zásobují *gyrus frontalis*, část *gyrus praecentralis*, *gyrus postcentralis* a *lobulus parietalis superior*, tj. celou mediální stranu hemisféry. Okcipitálně hraničí s oblastí zásobenou a *a. cerebri posterior*.

Pokračování kmene vnitřní karotidy, *a. cerebri media* probíhá laterálně mezi frontálním a temporálním lalokem do *fossa lateralis cerebri*, kde vydává své větve. Korové větve tepny zásobují insulární kůru a dále se rozbíhají do všech přilehlých částí frontálního, parietálního, okcipitálního a temporálního laloku. S jistým zjednodušením lze konstatovat, že *a. cerebri media* zásobuje celou zevní stranu hemisfér s výjimkou periferního okraje.

## Basální tepenný systém

Hluboké struktury mozku jsou zásobeny ze speciálního okruhu, který je vytvořen na rozhraní karotického a vertebro-basilárního tepenného systému. Z hlavních tepen obou systémů vystupují *aa. communicantes*, které spojují oba systémy do tepenného okruhu *circulus arteriosus cerebri* (Willisův okruh) ve tvaru nepravidelného šestiúhelníku (Obrázek 1.3). Jedná se o anatomickou strukturu poskytující anastomotické spojení mezi přední (karotickou) a zadní (vertebro-basilární) mozkovou cirkulací a mezi pravou a levou cerebrální hemisférou. Willisův okruh se nachází v subarachnoidálním prostoru nepárové interpedunkulární cisterny. S výjimkou velkých korových tepen uvedených výše vystupují z Willisova okruhu *aa. centrales* a *aa. choroideae*.

*Aa. centrales* jsou skupinky menších tepen zásobující mozkovou bazi a hlubší struktury mesencefala, diencefala a telencefala (bazální ganglia, hypothalamus a thalamus). Na základě lokalizace jejich výstupu z Willisova okruhu se dělí na *aa. centrales anteromediales*, *aa. centrales anterolaterales*, *aa. centrales posteromediales* a *aa. centrales posterolaterales*.

*Aa. choroideae* jsou tři: *a. choroidea anterior* odstupuje z *a. carotis interna* a vstupuje do hippokampálního konce *plexus choroideus ventriculi lateralis*; *a. choroidea posterior* odstupuje z *a. cerebri posterior*, obíhá *crura cerebri* a vstupuje do *plexus choroideus ventriculi tertii*; *a. choroidea ventriculi quarti* zásobující choroidální plexus IV. komory je větví *a. cerebelli inferior posterior*.

## Žilní systém

Žilní systém mozku se skládá ze dvou komunikujících komponent: mozkových žil (*vv. cerebri*) a žilních splavů (*sinus durae matris*).

Mozkové žíly nemají chlopně, probíhají v subarachnoidálním prostoru nebo pod ependymem, a obecně je můžeme rozdělit na žíly povrchové a hluboké. Povrchové mozkové žíly odvádí krev z mozkové kůry a vlévají se do žilních splavů. Hluboké žíly odvádí krev z diencefala a hlubokých struktur hemisfér do *v. magna cerebri*.

*Sinus durae matris* probíhají mezi tvrdou plenou a periostem. V jejich stěně je hladká svalovina nahrazena vazivem, v některých splavech jsou patrné jemné vazivové trámce. Žilní splavy odvádějí krev z mozku, mozkových plen a lebečních kostí do *v. jugularis interna*.

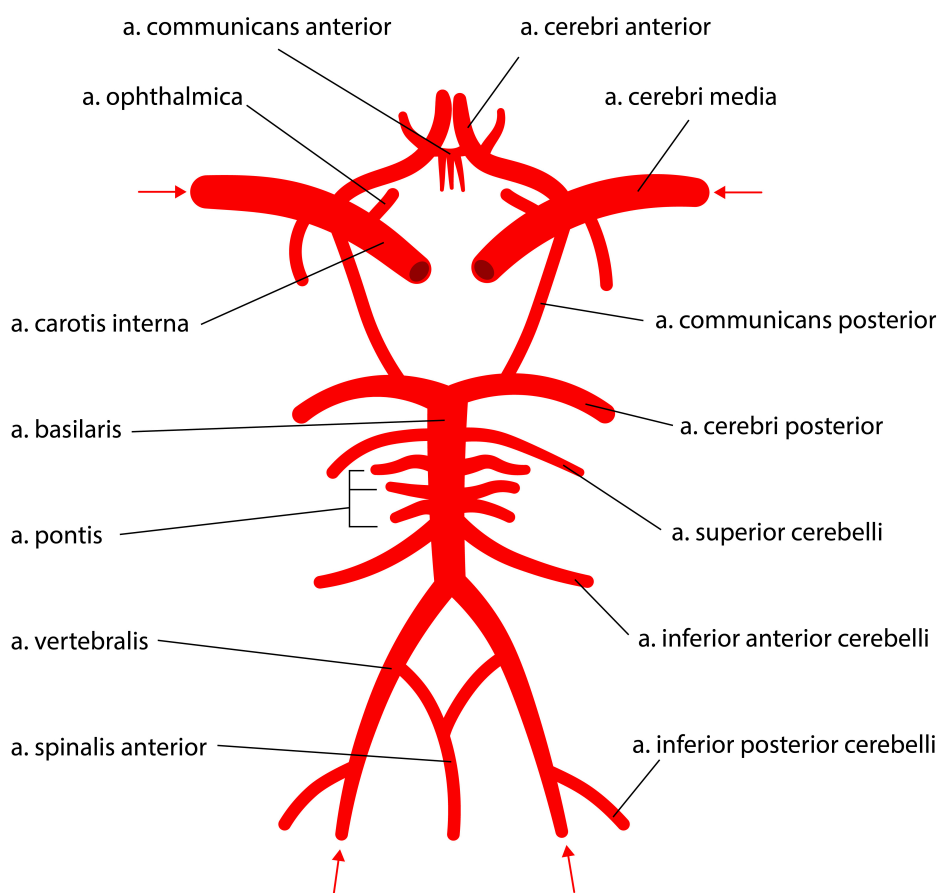
### 1.1.3 Obaly CNS

V makroskopické anatomii se popisují následující vrstvy obalů (*meninges*) centrálního nervstva: *pachymeninx* (*dura mater*; tvrdá plena) a *leptomeninx* (*arachnoidea mater*; pavoučnice a *pia mater*; omozečnice) (Obrázek 1.4).

#### Pachymeninx

Tvrdá mozkomíšní plena je vrstva vaziva mesenchymálního původu úzce související s periostem. Od pavoučnice jí ohraničuje vrstva tvořená několika řadami plochých fibroblastů (*lamina neurothelialis*; arachnoideový neurothel). Podle podílu embryonálního materiálu rozlišujeme tvrdou plenu mozkovou (*dura mater cranialis*) a tvrdou plenu míšní (*dura mater spinalis*). Histologicky se tvrdá plena skládá z hypocelulárního, hustého kolagenního vaziva.

Obrázek 1.3: Schématické znázornění *circulus arteriosus cerebri* (Willisův okruh).



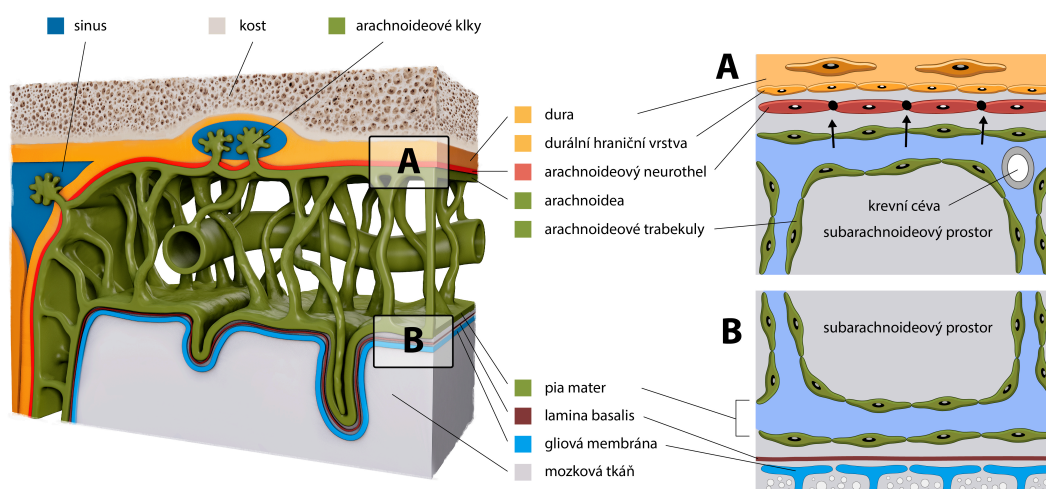
**Dura mater cranialis** Lebeční tvrdá plena je pevně srostlá s periostem lebečních kostí, a do tohoto srůstu jsou zavzaty také povrchové žilní pleteně, které dávají vzniknout *sinus durae matris*. *Spatium epidurale* není za fyziologických okolností vytvořeno. Může však vzniknout následkem krvácení (epidurální krvácení), zejména z vlastních cév, a vést tak k odloučení tvrdé pleny od kosti. Do nitrolebí odstupují duplikatury tvrdé pleny, například *falx cerebri*, *tentorium cerebelli* nebo *falx cerebelli*.

**Dura mater spinalis** Uvnitř páteřního kanálu k srůstu dury a endorhachis nedochází a mezi tvrdou plenou a periostem se nachází široký epidurální prostor vyplněný tukovým vazivem a žilními plexy (*plexus venosi vertebrales interni*). Tvrdá plena míšní vytváří kolem míchy a měkkých obalů vak *saccus durae matris spinalis*. Tento sahá od *foramen magnum* po obratel S2, odkud kaudálně pokračuje jako vazivové vlákno *filum terminale externum*. Podél výstupů míšních kořenů se tvrdá plena vychlipuje do *foramina intervertebralia*, kde srůstá s periostem.

### Leptomeninx

Měkké pleny představují komplex meningových buněk a jemných kolagenních vláken. Během vývoje se v systému *leptomeninx* vytváří tenká štěrbina,

Obrázek 1.4: Mozkomíšní pleny a zevní likvorový prostor.



subarachnoidální prostor, který odděluje obě měkké pleny a je vyplněn mozkomíšním mokem. Pavoučnice a omozečnice však zůstávají propojeny pomocí tenkých arachnoideových trabekul (Obrázek 1.4).

**Arachnoidea mater** Pavoučnice, tenká a prakticky bezcévná blána pavučinového vzhledu, odpovídá zevní vrstvě *leptomeningis* naléhající těsně na tvrdou plenu. *Spatium subdurale*, virtuální štěrbina mezi tvrdou plenou a pavoučnicí, však nepředstavuje skutečný anatomický prostor a vzniká pouze v případě patologického nahromadění krve z poraněných žil (subdurální hematoma). Na rozdíl od *pia mater* obaluje pavoučnice CNS volně a nevniká do povrchových zářezů a štěrbin. Tím vznikají na různých místech povrchu mozku *cisternae subarachnoideae*, rozšířená místa subarachnoidálního prostoru. Mezi největší patří *cisterna cerebellomedullaris*, *cisterna chiasmatis*, *cisterna pontis* a další. Histologicky je pavoučnice tvořena vazivem s jemnou sítí kolagenních a retikulárních vláken.

**Pia mater** Omozečnice je velmi tenká a průsvitná vazivová blána, která kopíruje povrch mozku a míchy a vniká do všech zářezů povrchu CNS. Po povrchu *pia mater* probíhají větší cévy, které se skrze omozečnici zanořují do mozkového parenchymu. Mikroskopicky je omozečnice tvořena jemným vazivem s množstvím fibrocytů, histiocytů, žírných buněk a lymfocytů. V submikroskopické stavbě *pia mater* je možné prokázat více vrstev.

#### 1.1.4 Bariérové systémy mozku

Extracelulární prostor CNS je od krevního prostředí organismu oddělen hematoencefalickou (Obrázek 1.5A) a hematolikorovou (Obrázek 1.5B) bariérou. Klíčovými strukturami zodpovědnými za tato rozhraní je endotel kapilár a epitel choroidových plexů, které jsou spojeny pomocí tight junctions.



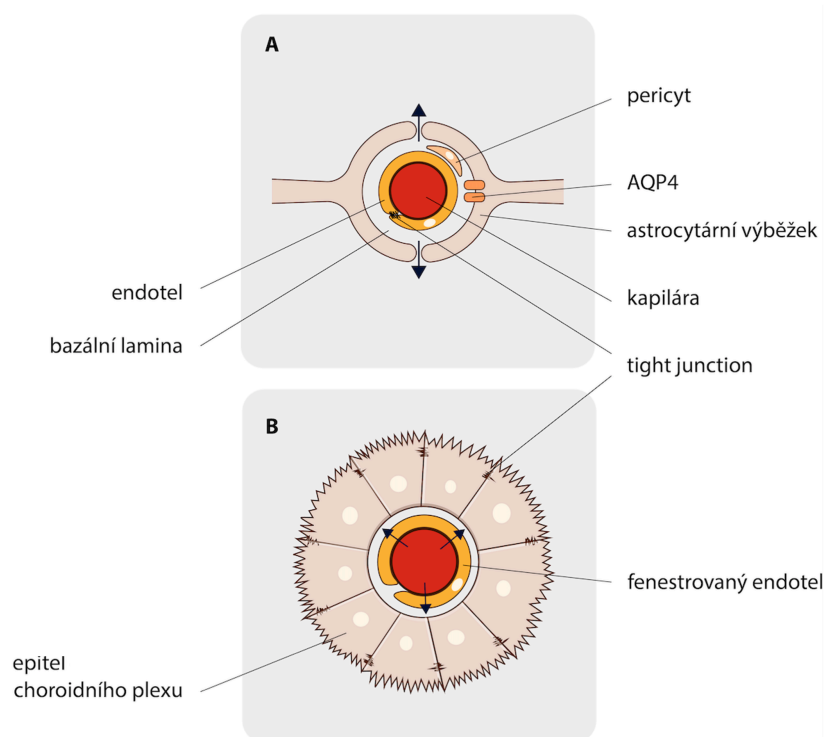
### 1.1.5 Hematoencefalická bariéra

Anatomickými hraničními vrstvami mezi extracelulárním prostorem CNS a krví je gliová membrána tvořená astrocytárními výběžky, bazální lamina kapilár a kapilární endotel, který představuje vlastní difusní bariéru s výrazně nižší permeabilitou v porovnání s endotelem v tkáních mimo CNS. Endotelové buňky jsou vzájemně spojeny pomocí tight junctions, a proto je v CNS blokován vstup hydrofilních látek prostřednictvím paracelulárního nebo transcelulárního transportu. Astrocytární výběžky indukují vznik a udržování integrity bariérového systému.

### 1.1.6 Hematolikvorová bariéra

Hematolikvorová bariéra je nezbytnou komponentou bariérového systému CNS, neboť mozkomíšní mok a extracelulární prostor mozkové tkáně vzájemně komunikují. V oblasti komor představuje bariéru epitel choroidního plexu. Endotel kapilár je zde, na rozdíl od hematoencefalické bariéry, fenestrován a funkci bariéry tudíž neplní. V zevních likvorových prostorech zajišťuje funkci bariéry neurothel na rozhraní arachnoidey a dury. Buňky neurothelu jsou vzájemně spojeny pomocí tight junctions.

Obrázek 1.5: Bariérové systémy mozku. **A:** hematoencefalická bariéra; **B:** hematolikvorová bariéra.





## 1.2 Nitrolební tlak a hemodynamika

Cílem této kapitoly je shrnout základní (pato)fyzilogické aspekty nitrolebního tlaku (ICP) a s ním úzce související hemodynamické regulace.

### 1.2.1 Nitrolební tlak

Podle Monro-Kellie (M-K) doktríny je za předpokladu intaktního a absolutně tuhého krania součet objemů jednotlivých nitrolebních kompartmentů – mozku, mozkomíšního moku a krve – konstantní. Vzhledem k tomu, že kompartmenty jsou považovány za prakticky nestlačitelné, zvýšení objemu jednoho kompartmentu tak musí být kompenzováno odpovídajícím snížením jednoho nebo více zbývajících kompartmentů. Změny v objemech se manifestují kolísáním nitrolebního tlaku.

#### Kompartment I: mozkový parenchym

Mozkový parenchym, vlastní funkční tkáň mozku, představuje masu přibližně o hmotnosti 1400 g skládající se z neuronů, gliových buněk a extracelulární tekutiny. Mozkový parenchym tvoří přibližně 80% nitrolebního obsahu. Hematoencefalická a hematolikorová bariéra pak společně zajišťují strukturální podklad pro separaci krve a intersticiální tekutiny. Příčinou patologického zvýšení objemu mozkového parenchymu může být například nádor (primární nebo metastatický), absces nebo cysta. Častou doprovázející příčinou pak bývá edém, abnormální akumulace tekutiny v mozkové tkáni. Tekutina se může hromadit intracelulárně při buněčné smrti nebo změnách osmolarity (cytotoxický edém), intersticiálně při poruše hematoencefalické bariéry (vazogenní edém) nebo v obou kompartmentech (konečná fáze obou základních typů edému).

#### Kompartment II: mozkomíšní mok

Mozkomíšní mok (likvor, CSF) je čirá, bezbarvá tekutina, kterou produkují choroidální plexy v mozkových komorách v množství asi 500–600 ml/den. Likvor dále proudí přes čtvrtou komoru mozkovou do prostoru mezi měkkými plenami (subarachnoidální prostor) a vstřebává se prostřednictvím arachnoidálních klků (Pacchioniho granulace) v žilních splavech. V celém systému obíhá přibližně 150 ml CSF. Kromě nitrolební má subarachnoidální prostor i extrakraniální složku sledující průběh míchy. Komunikace mezi intra- a extrakraniální částí subarachnoidálního prostoru umožňuje obousměrnou redistribuci CSF, a je tak jedním z pilířů kompenzačních mechanismů při vzniku tlakových gradientů.

Likvor plní v nitrolebním prostoru úlohu pružného prvku nadlehčujícího mozek, vyrovnává běžné kolísání nitrolebního tlaku a chrání mozek před nárazy do kostí lebky při běžných pohybech (mechanická funkce). Dále zajišťuje chemicky stálé prostředí (metabolická funkce) a transport metabolitů, neurotransmiterů a glukózy (transportní funkce). Vzhledem k obsahu humorálních a buněčných složek imunitního systému má likvor také imunitní funkci.

#### Kompartment III: krev

Arteriální zásobení mozku je zajištěno karotickým a vertebro-bazilárním povodím, odvod krve pak mozkovými žilami, venózními splavy a vnitřními jugulárními

žilami. Přibližný objem krevního kompartmentu je 150 ml ( $\sim 10\%$  nitrolebního objemu), dvě třetiny z něj tvoří žilní krev.

Krevní cerebrální průtok (cerebral blood flow; CBF) je z důvodu metabolické aktivity mozkové tkáně relativně vysoký:  $\sim 50$  ml/100 g/min (obecně je vyšší v šedé hmotě); celkový CBF je přibližně 700 ml/min, což představuje více než 15% srdečního výdeje.

K patologickému nárůstu intrakraniálního objemu krve (cerebral blood volume; CBV) může dojít následkem arteriálního nebo venózního krvácení (epidurální, subdurální, subarachnoidální, intraparenchymální).

## Vlnová forma ICP

ICP představuje tlak ve sdíleném nitrolebním prostoru, který působí na jednotlivé kompartmenty. Fyziologické ICP se periodicky mění s respirační a srdečním cyklem. K přechodnému kolísání ICP může dojít při změně polohy těla vzhledem k tíhovému poli, kašli nebo Valsalvově manévru (Oswal a Toma, 2017; Partington a Farmery, 2014).

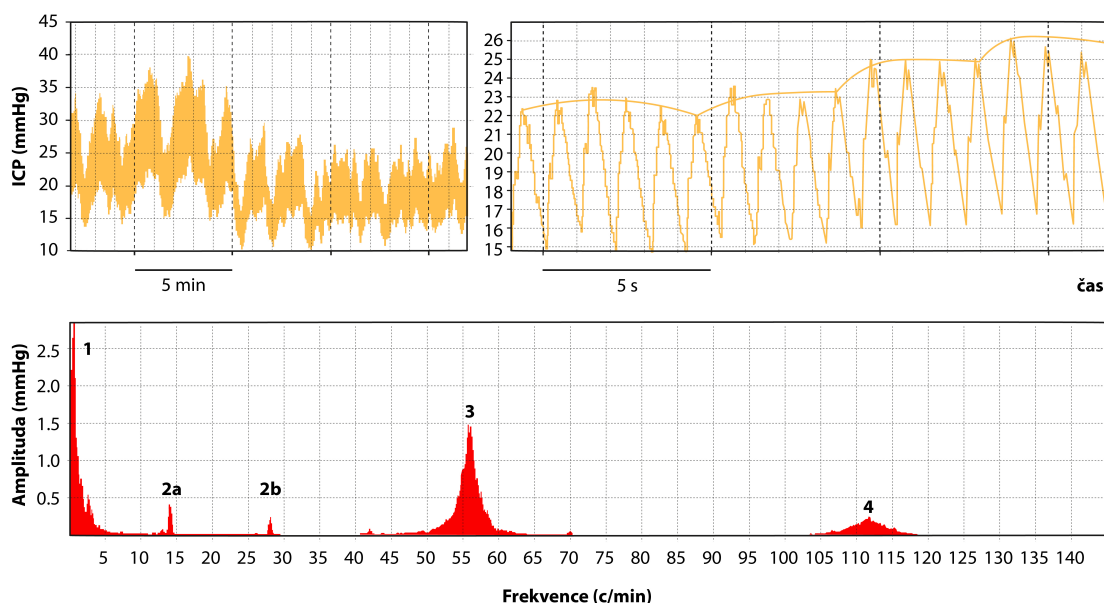
Fyziologická hodnota ICP u dospělého člověka v supinační poloze je přibližně v rozmezí 7–15 mmHg (Steiner a Andrews, 2006). Pokud je ICP trvale zvýšen přibližně nad 15 mmHg, dochází k nitrolební hypertenzi a snižující se CBP, tlakový gradient udržující mozkovou perfuzi, vede postupně k fokální a následně i globální ischemii. Kromě toho organické léze, podmiňující nárůst ICP (přesněji jeho gradientu), mohou způsobit přesun mozkových struktur až do obrazu herniace (subfalcinní, transtentoriální, temporální, okcipitální). Jedná se o nejzávažnější komplikaci intrakraniální hypertenze.

ICP je „více než číslo“. Jedná se o komplexní, časově proměnný biosignál s charakteristickými vlastnostmi (Czosnyka a kol., 2017). Vlnová forma ICP (waveform) se skládá ze tří komponent, které se překrývají v časové oblasti, ale ve frekvenční doméně je možná jejich separace (Obrázek 1.6).

Pulzní vlnová forma má základní a vyšší harmonické komponenty. Frekvence základní komponenty odpovídá tepové frekvenci, velikost její amplitudy je pak důležitá pro vyhodnocení intrakraniální fyziologie. Respirační vlnová forma je generována dýchacími pohyby, frekvenční maximum se nachází kolem  $8\text{--}20$  min<sup>-1</sup>. Takzvané „pomalé vlny“ popsané v původní Lundbergově práci (Lundberg, 1960) (také nazývané B-vlny) nejsou přesně definovány a do této kategorie spadají všechny příspěvky odpovídající periodě 20 sekund až 3 minuty (0.005–0.05 Hz). Pomocí blízké infračervené spektroskopie (NIRS) bylo prokázáno, že Lundbergovy B-vlny jsou koherentní s fluktuací objemu arteriální krve v mozku (CaBV; Obrázek 1.7).

V časové oblasti je vlnová forma ICP charakterizována třemi maximy P1, P2 a P3 (Cardoso a kol., 1983). První maximum P1, tzv. perkusní peak, je pravděpodobně spojen s rychlou distenzí tepenných stěn v okamžiku, kdy arteriální tlak dosahuje svého systolického maxima. Pozdní maxima P2 a P3 pravděpodobně souvisí s nárůstem objemu arteriální krve a jejím transportem z velkých, vysokoprůtokových mozkových arterií do arteriol o vyšší rezistenci. Poloha a velikost P2 a P3 jsou mimo jiné ovlivněna nitrolební kompliancí. Podle některých prací (Czosnyka a kol., 2017) souvisí P3 s dikrotickým zářezem a sekundárním maximem arteriálního tlaku a nepřímo tedy s uzavěrem aortální chlopně (Obrázek 1.7).

Obrázek 1.6: Komponenty ICP pozorované v časové (žlutá) a frekvenční (červená) doméně.



**Levý horní panel:** pomalé vazogenní vlny (0.005–0.05 Hz) asociované s kontinuální vazomotorickou aktivitou regulují cerebrovaskulární rezistenci, CBF a CBV. **Pravý horní panel:** pulzní vlnová forma ICP a respirační vlny. **Dolní panel:** frekvenční doména ICP signálu. **1:** pomalé vlny, **2a, 2b:** respirační vlny (2a) a respirační vyšší harmonické (2b), **3, 4:** pulzní vlny (3) a pulzní vyšší harmonické (4).

## 1.2.2 Monro-Kellie homeostáza

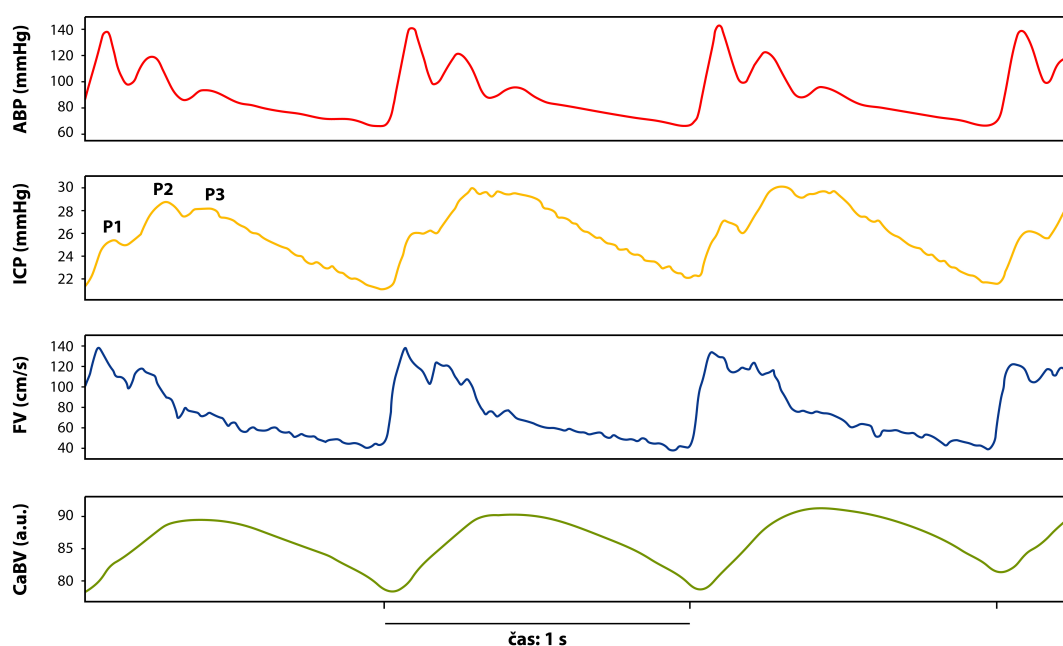
Monro-Kellie (M-K) homeostáza představuje komplexní fyziologický mechanismus kompenzující přechodné zvýšení CBV během srdeční systoly. Cílem M-K homeostázy je minimalizace rozptylu ICP v průběhu srdečního cyklu a redukce systolicko-diastolické tlakové difference na úrovni cerebrální mikrovaskulatury. Minimalizace tlakových změn je také udržována elasticitou tepenných stěn, která tlumí amplitudu tlakové vlny a zajišťuje tak konstantní průtok krve kapilárami (Windkesselův efekt). Na Obrázku 1.8 je schématicky znázorněn model M-K homeostázy, podle kterého je možné popsat dynamiku tekutin pro různé fáze srdečního cyklu:

**Systola** Během systoly komor dochází k expanzi mozkových arterií a propagaci tlakové vlny prostřednictvím CSF. Likvor je vytlačen skrz *foramen magnum* kaudálním směrem, venózní výtok se zvyšuje.

**Diastola** V průběhu plnění komor se CSF vrací z extrakraniálních subarachnoidálních prostor rostrálním směrem zpět do nitrolebí, venózní výtok klesá.

Porucha M-K homeostázy byla detekována u širokého spektra patologických neurologicko-psychiatrických stavů, například u vaskulární a Alzheimerovy demence (AD), deprese s pozdním nástupem, aj. (Partington a Farmery, 2014).

Obrázek 1.7: Maxima pulzní vlnové formy ICP: P1-P3.



**ABP**: vlnová forma arteriálního tlaku (arterial blood pressure, červeně); **ICP**: vlnová forma nitrolebního tlaku (intracranial pressure, žlutě); **FV**: rychlost toku (flow velocity, modře); **CaBV**: objem arteriální krve v mozku (cerebral arterial blood volume, zeleně).

Patologické nebo fyziologické zvýšení objemu jednoho či více kompartmentů je zpočátku „pufrováno“ vytlačení ekvivalentního objemu venózní krve a/nebo likvoru mimo nitrolební prostor. Tento kompenzační mechanismus zabrání nebo výrazně omezí nárůst ICP. Objem venózní krve a CSF reaguje na změnu v nitrolebí jako první, neboť jejich příslušné kompartmenty (venózní splavy a subarachnoidální prostor) jsou velmi poddajné (kompliance  $\sim \frac{dV}{dp}$ ). Stav systému se nachází v intervalu mírného lineárního nárůstu na tlakově-objemové ( $pV$ ) křivce s dobrou kompenzační rezervou; korelační koeficient mezi změnou pulzní amplitudy a střední hodnotou ICP (RAP koeficient) je roven 0, pulzní amplituda ICP se nemění s nitrolebním tlakem. Horní hranicí ICP pro zachování dobré kompenzační rezervy je práh exponenciálního růstu (Obrázek 1.9).

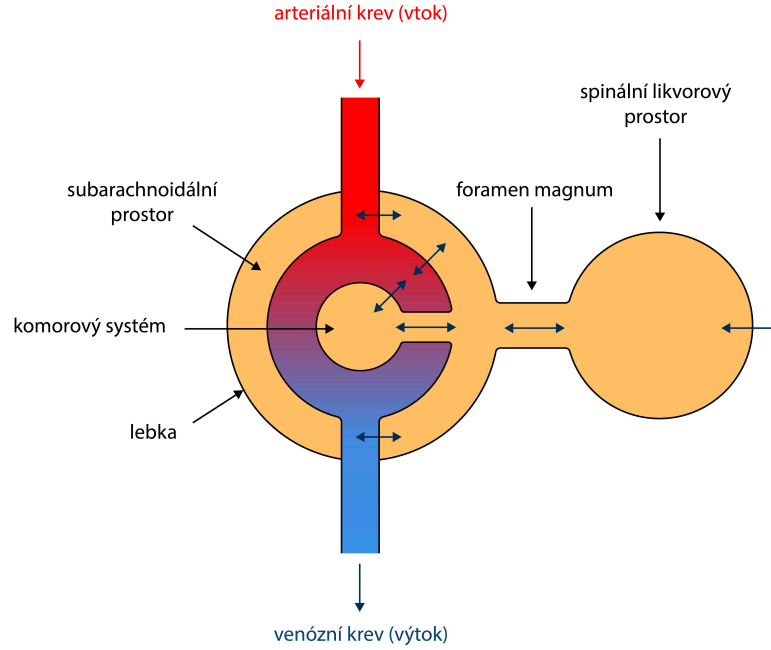
V případě dalšího zvětšování nitrolebního objemu dochází k exponenciálnímu růstu ICP a systém se dostává do oblasti slabé kompenzační rezervy. Kompliance rychle klesá, RAP koeficient je roven 1. Pulzní amplituda ICP lineárně roste se střední hodnotou ICP.

Pokud ICP přesáhne kritickou hodnotu, dochází k selhání regulačních mechanismů a areaktivitě mozkových arteriol. Pulzní amplituda ICP rychle klesá, přestože střední hodnota ICP nadále roste; koeficient  $RAP < 1$ . Hodnota ICP a střední arteriální tlak (MAP) se postupně vyrovnává, perfuzní tlak je nízký.

### 1.2.3 Nitrolební hemodynamika a autoregulace

Činnost centrální nervové soustavy stojí a padá s adekvátní perfuzí, která zabezpečuje zásobení kyslíkem, živinami a odplavení zplodin látkové výměny. Míra mozkové perfuze je daná veličinou CBF.

Obrázek 1.8: Schématický model Monro-Kellie homeostázy.



Obousměrné šipky napříč kompartmenty symbolizují kompliance (možnou změnu objemu jednoho kompartmentu na úrok druhého), obousměrné šipky v rámci jednoho kompartmentu symbolizují likvorovou komunikaci mezi extra- a intrakraniálním prostorem.

Krev, suspenze krevních buněk v plazmě, je z fyzikálního hlediska neneutronovská pseudoplastická kapalina. Za zjednodušujícího předpokladu newtonovského chování platí, že viskozitní tenzor napětí  $\tau_{ij}$  je lineární funkcí gradientu rychlostního pole  $(\nabla v)_{kl}$ :

$$\tau_{ij} = \sum_{kl} \mu_{ijkl} (\nabla v)_{kl}, \quad (1.1)$$

kde  $\mu_{ijkl}$  je tenzor viskozity 4. řádu. Pokud pokračujeme v aproximaci a prohlásíme krev za nestlačitelnou a izotropní, zjednoduší se rovnice (1.1) do tvaru:

$$\tau = \mu \frac{\partial v}{\partial y}, \quad (1.2)$$

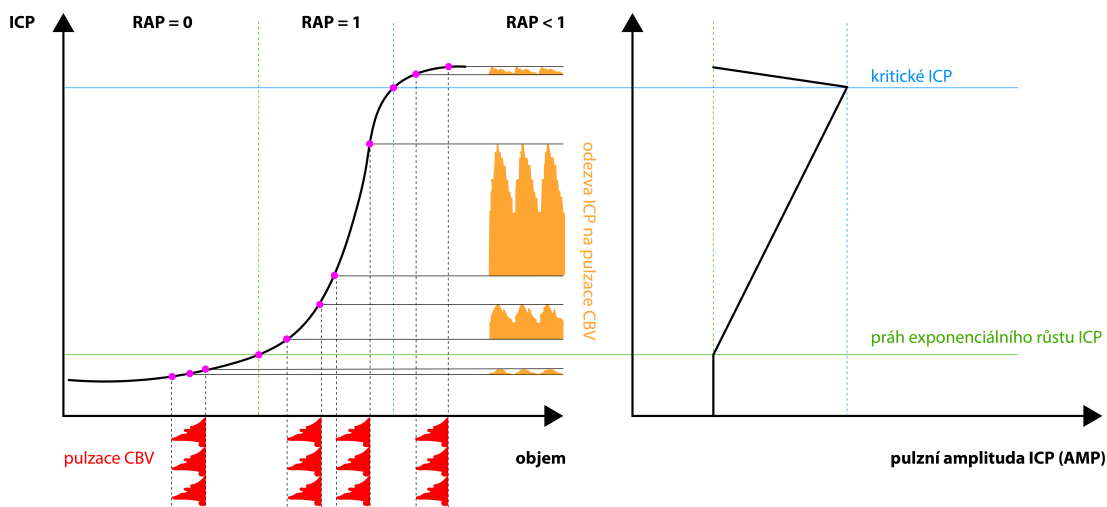
kde  $\tau$  je střížné (tangenciální) napětí,  $\mu$  je konstanta úměrnosti odpovídající smykové viskozitě a  $\partial_y v$  je derivace rychlostní komponenty ve směru působícího střížného napětí. Z rovnosti působících sil platí, že:

$$dv = -\frac{\Delta p}{2L\eta} \cdot y dy, \quad (1.3)$$

kde  $\Delta p$  je tlakový gradient,  $L$  je délka cévy,  $\eta$  je dynamická viskozita,  $y$  je souřadnice kolmá na směr laminárního toku. Po integraci rovnice (1.3) a dosazení do vztahu pro průtok  $dQ = v dS$ , kde  $S$  je plocha průřezu cévy, dostaneme známou Hagen-Poiseuillovu rovnici pro průtok:

$$Q = \frac{\pi}{8L\eta} \cdot r^4 \Delta p = k(L, \eta) \cdot r^4 \Delta p. \quad (1.4)$$

Obrázek 1.9: Intrakraniální tlakově-objemový diagram (vlevo) a vztah mezi střední hodnotou ICP a amplitudou jeho pulzní komponenty (vpravo).



**RAP**: korelační koeficient mezi změnou pulzní amplitudy a střední hodnotou ICP. Červenou barvou jsou znázorněny pulzace CBV, žlutou pulzatilní odezva ICP. **Elastance** systému je úměrná první derivaci tlaku podle objemu ( $\sim \frac{dp}{dV}$ ).

Z rovnice (1.4) vyplývá, že objemový laminární tok viskózní, newtonovské, nestlačitelné krve cévou kruhového průřezu je přímo úměrný tlakovému spádu  $\Delta p$ , čtvrté mocnině poloměru cévy  $r$  a konstantě úměrnosti  $k$ , do které se promítají anatomické vlastnosti (délka cévy  $L$ , na které je měřen tlakový pokles) a reologické vlastnosti krve (dynamická viskozita  $\eta$ ). Pomineme-li možnost regulace  $k$  prostřednictvím změny viskozity krve, která je netriviální funkcí hematokritu, viskozity plazmy a jiných parametrů, existují pouze dvě proměnné, pomocí kterých může organismus regulovat CBF: regulací vnitřního průsvitu cév a změnou perfuzního tlaku (Wilson, 2016).

## Autoregulace

Mozková tkáň (obzvláště šedá hmota) je metabolicky vysoce aktivní a v důsledku toho intolerantní k hypoxii a hypoglykémii. Autoregulace je fyziologický mechanismus, který umožňuje zachovat relativně stabilní perfuzi mozku navzdory značným výkyvům ( $\sim 100$  mmHg) systémového krevního tlaku.

Princip autoregulace je nejlépe demonstrovatelný na vztahu CPP a CBF (Obrázek 1.10). CPP je matematicky definován rozdílem středního arteriálního a nitrolebního tlaku:

$$CPP = MAP - ICP. \quad (1.5)$$

Ačkoliv přesný mechanismus autoregulace není doposud přesně znám, klíčovou roli zde pravděpodobně hraje myogenní reaktivita cerebrálních arteriol. Vaskulární hladká svalovina se kontrahuje v reakci na zvýšený CPP a relaxuje při jeho snížení (Baylissův efekt). Molekulárním podkladem tohoto fenoménu je aktivace neselektivních kationtových kanálů na povrchu vaskulárních hladkosvalových buněk mechanickým napětím cévní stěny.

Tabulka 1.1: Patofyziologické důsledky hypoperfuze mozku pro CPP < 25 mmHg.

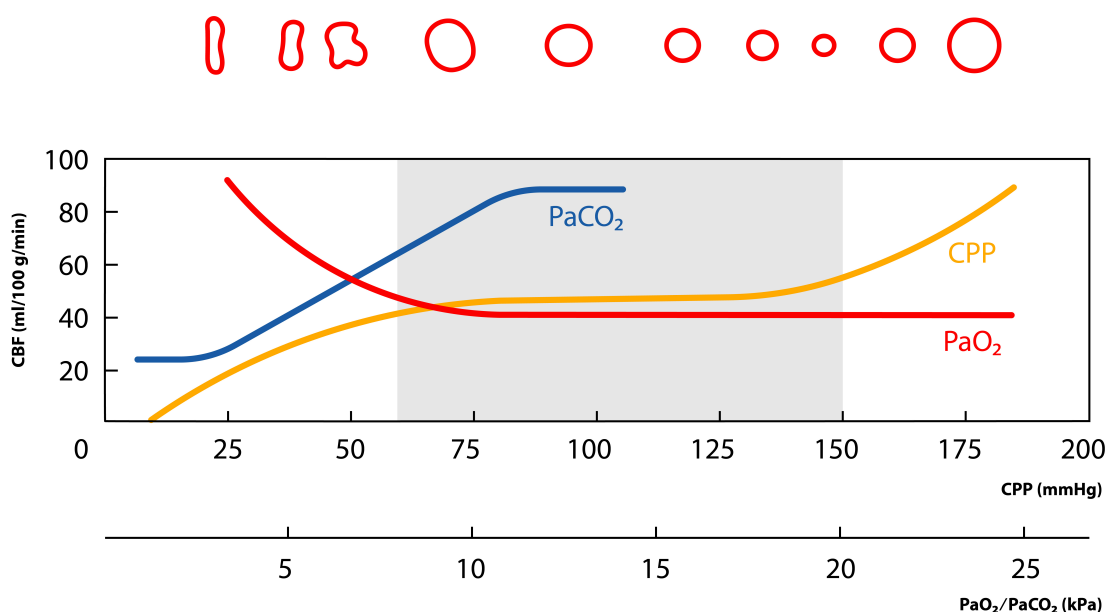
CPP (mmHg)	CBF (ml/100 g/min)	Důsledek ischemie
25	25	zpomalení elektrické aktivity
15	15	elektrická aktivita mozku ustává
< 10	< 10	kolaps buněčné integrity, eflux K <sup>+</sup> , nekróza

**Mozková hypoperfuze** Oblast přibližně levé třetiny grafu s CPP < 75 mmHg. CBF roste přibližně lineárně s CPP, mozkové cévy jsou pasivně kolabované.

**Mozková hyperémie** Oblast přibližně pravé třetiny grafu s CPP > 150 mmHg. Autoregulační mechanismy jsou vyčerpané, vazokonstrikce dosahuje maximální možné úrovně. Další zvyšování CPP vede k nekontrolované cévní dilataci, zhroucení hematoencefalické bariéry a vazogennímu edému.

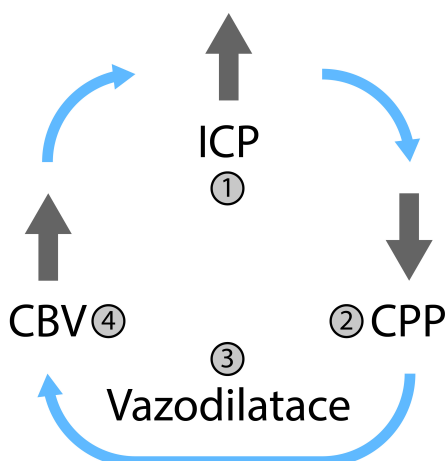
Za specifických okolností může vést autoregulace pozitivní zpětnou vazbou k prohlubování poruchy perfuze. Pokud například v rámci TBI dojde k expanzi hematomu a akutnímu nárůstu ICP, CPP klesá v souladu s rovnicí (1.5). Autoregulační mechanismy reagují vazodilatací, čímž dojde ke zvýšení CBV a k dalšímu nárůstu ICP (Obrázek 1.11). Pokles CPP pod dolní hranici autoregulace zamezí dalšímu růstu ICP, avšak za cenu nedostatečné perfuze.

Obrázek 1.10: Autoregulace mozkové perfuze (CBF).



**CBF**: krevní průtok mozkiem (cerebral blood flow), **CPP**: mozkový perfuzní tlak (cerebral perfusion pressure), **PaO<sub>2</sub>**: parciální tlak O<sub>2</sub> v arteriální krvi (oxémie, norma: 10–13 kPa), **PaCO<sub>2</sub>**: parciální tlak CO<sub>2</sub> v arteriální krvi (kapnie, norma: 4.8–5.8 kPa). Nahore: schématické znázornění průsvitu cév. Šedá oblast: oblast autoregulace CBF pro CPP ∈ (60, 150) mmHg.

Obrázek 1.11: Malfunkce autoregulačního mechanismu a vznik *circulus vitiosus*.



1: Nitrolební expanze vede k rychlému nárůstu ICP; 2: CPP klesá z důvodu rostoucího ICP (a klesajícího MAP); 3: autoregulační mechanismus reaguje globální vazodilatací s cílem udržet CBF; 4: vazodilatace vede k růstu CBV, a tak k dalšímu zvyšování ICP.

### Metabolismem řízená regulace CBF

Kromě globální perfuze zajišťuje mozková vaskulatura adaptivní regulaci i lokálního průtoku krve (regional cerebral blood flow, rCBF). Tento průtok je úzce svázán s metabolickými nároky dané oblasti mozkové tkáně na kyslík a glukózu, obligátní zdroj energie (funkční hyperémie, neurovascular coupling) (Wilson, 2016; Oswal a Toma, 2017; Partington a Farmery, 2014). Principem neurovaskulárního couplingu je zvýšení rCBF v reakci na zvýšení lokální neuronální aktivity. Ačkoliv nebyl přesný mechanismus funkční hyperémie plně popsán, panuje názor, že klíčovou roli zde hrají astrocyty, které jsou svými buněčnými výběžky v kontaktu s neurony i cévami (Obrázek 1.12). Excitační synaptická transmise vede k aktivaci metabotropních glutamátových (mGluR) a purinergních receptorů. Cestou fosfolipázy C (PLC) dojde ke zvýšení intracelulární koncentrace  $Ca^{2+}$  a aktivaci kalcium-dependentní fosfolipázy A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). Dochází k uvolnění arachidonové kyseliny, jejíž metabolity, prostaglandiny (především PGE<sub>2</sub> produkovaný cyklooxygenázou COX2) působí jako vazodilatátory.

Kromě neurocouplingu zajišťují astrocyty další podpůrné funkce pro neurony. Mezi metabolicko-trofické funkce patří transport laktátu (lactate shuttle), hlavního energetického substrátu neuronů, a recyklace neurotransmiterů po jejich uvolnění (glutamát-glutaminový cyklus) (Obrázek 1.12, nad přerušovanou čarou). Na neurovaskulárním couplingu se podílejí i samotné neurony (primárně inhibiční interneurony) prostřednictvím glutamát-dependentní produkce NO a vazoaktivních peptidů (vazoaktivní intestinální peptid, neuropeptid Y, aj.), které regulují cévní tonus.

Perfuzie mozku je společně s CPP determinována dalšími faktory: parciálním tlakem CO<sub>2</sub> v arteriální krvi (kapnie, PaCO<sub>2</sub>), parciálním tlakem O<sub>2</sub> v arteriální krvi (oxémie, PaO<sub>2</sub>) a autonomním nervovým systémem.

**Vliv PaCO<sub>2</sub> na CBF** Vztah mezi PaCO<sub>2</sub> a CBF je v rámci fyziologické oblasti přibližně lineární; s rostoucí hodnotou PaCO<sub>2</sub> se zvyšuje krevní průtok mozkem



(Obrázek 1.10, modře). Při hyperkapnii s  $\text{PaCO}_2 \sim 10.6$  kPa je CBF přibližně 2x větší než u normokapnického stavu, rezistenční mozkové cévy jsou maximálně dilatované. Naopak v hypokapnickém stavu s  $\text{PaCO}_2 \sim 2.7$  kPa je průsvit cév minimální, CBF je na polovině normokapnické hodnoty. Vazba mezi CBF a  $\text{PaCO}_2$  je pravděpodobně zprostředkována extracelulární koncentrací  $[\text{H}^+]$ , neboť dle Handerson-Hasselbachovy rovnice platí:

$$\text{pH} \sim \log \left( \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{pCO}_2} \right). \quad (1.6)$$

Klinické využití vazby mezi CBF a  $\text{PaCO}_2$  spočívá v možnosti hyperventilace jako prevence mozkové hyperémie a elevace ICP. Přílišné snížení  $\text{PaCO}_2$  může naopak vést k ischemickému poškození mozku.

**Vliv  $\text{PaO}_2$  na CBF** Hypoxie mozku je silným stimulem pro vazodilataci a zvýšení CBF spojeného s metabolickou acidózou. Snížený parciální tlak kyslíku má přímý vliv na hladkou svalovinu mozkových artérií a arteriol, kde prostřednictvím aktivace  $\text{K}^+$  kanálů a hyperpolarizace buněčné membrány vede k relaxaci kontraktálního aparátu. Extrémní hyperoxie naopak vede k vazokonstrikci v systémovém řečišti.

**Vliv autonomního nervového systému na CBF** Cerebrální vaskulatura je inervovaná vlákny autonomního nervového systému. Sympatické zásobení extraparenchymálních cév vychází z *ggl. cervicales*, intraparenchymové cévy jsou zásobeny z *locus coeruleus*. Parasympatická postsynaptická vlákna vycházejí z *ggl. pterygo-palatinum et oticum*. Sympatická větev má vazokonstrikční efekt, parasympatická inervace vede obecně k vazodilataci.

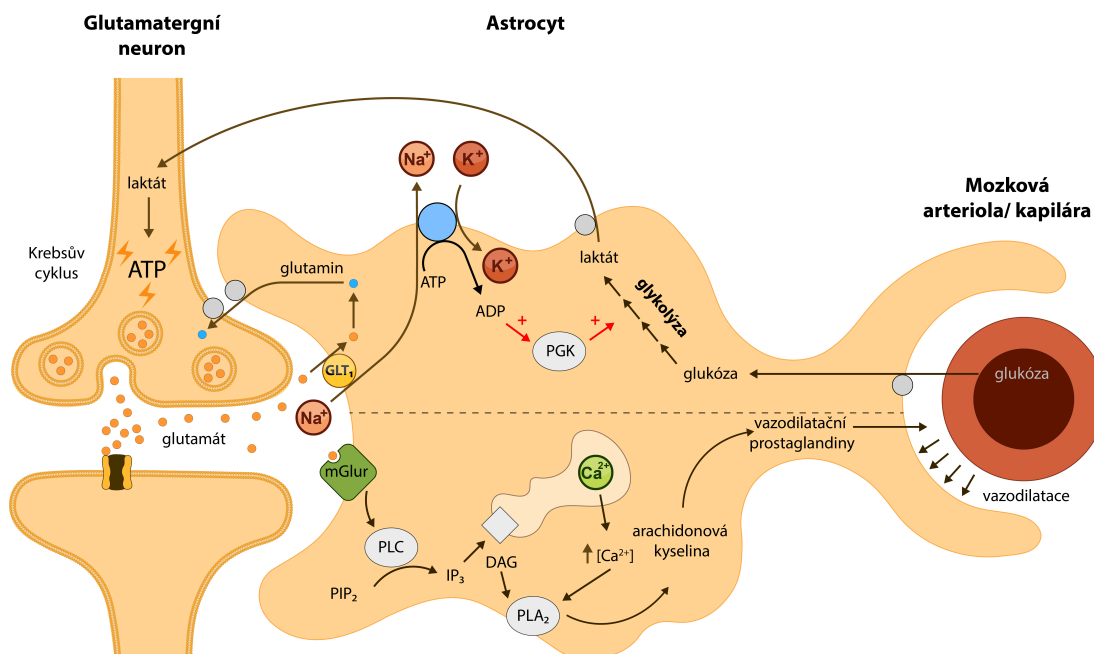
## 1.2.4 Metodika invazivního ICP monitoringu

Zlatým standardem měření ICP je zavedení intraventrikulárního katetru s tlakovým čidlem (Obrázek 1.13). Výhodou tohoto způsobu měření je nejen diagnostika, ale i případná evakuace likvoru za terapeutickým účelem. Zavedení katetru může být problematické, zvláště u pacientů s vrozeně malými nebo komprimovanými komorami.

Podobnou výpovědní hodnotu jako intraventrikulární měření má také intraparenchymová lokalizace tlakového čidla. Čidlo pro měření je umístěno na proximálním konci fiberoptického vlákna, které se zavádí do mozkového parenchymu přibližně 2 cm hluboko. Distální konec vlákna je vyveden mimo kožní incizi nad trepanací, případně skrz šroub, který je fixován závitem do trepanace. Jedná se v současné době o nejčastější způsob měření tlaku vzhledem k relativní jednoduchosti zavedení, dobré výpovědní hodnotě, nízké traumatizaci mozkové tkáně a relativně nižšímu riziku neuroinfekce.

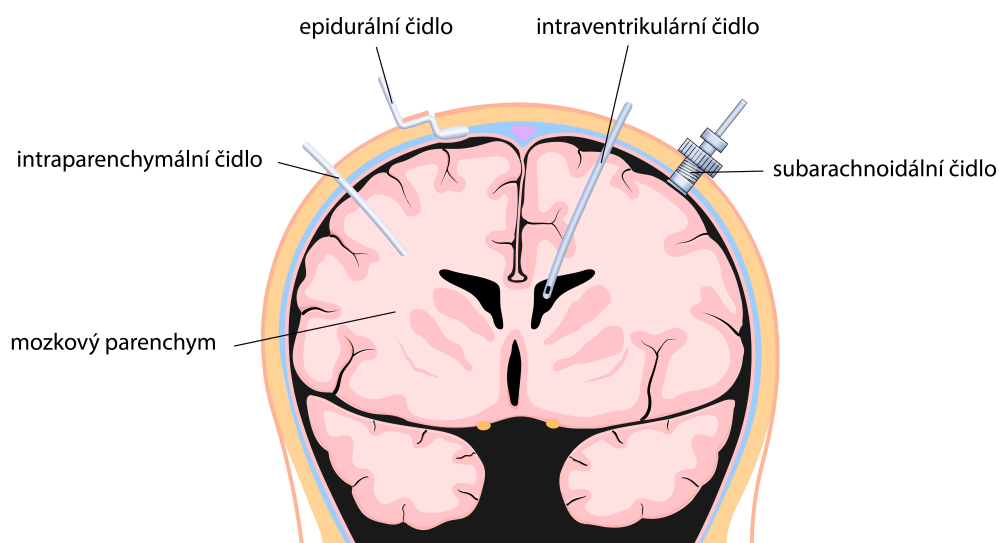
Existují čidla i pro jiné lokalizace, například subarachnoidální, subdurální nebo epidurální. Jedná se o metody používané v praxi minimálně, a to z důvodu nižší přesnosti měření, technických komplikací se zavedením a obecně vyššího rizika vzniku infekce.

Obrázek 1.12: Metabolické zajištění neuronální aktivity prostřednictvím astrocytu.



**mGluR**: metabotropní glutamátový receptor, **PLC**: fosfolipáza C, **PIP<sub>2</sub>**: fosfatidylinositol-4,5-bisfosfát, **IP<sub>3</sub>**: inositol-1,4,5-trifosfát, **DAG**: diacylglycerol, **PLA<sub>2</sub>**: fosfolipáza A<sub>2</sub>, **PGK**: fosfoglycerát kináza, **GLT<sub>1</sub>**: glutamátový transportér typu EAAT-2; **nad čárkovanou linií**: glutamát-glutaminový cyklus a transport laktátu; **pod čárkovanou linií**: mechanismus neurovaskulárního couplingu.

Obrázek 1.13: Invazivní metody měření ICP.



## 1.3 Diferenciální geometrie křivek

Cílem následující teoretické kapitoly je přiblížení diferenciální geometrie křivek, o kterou se metodicky opírá studie o neinvazivním sledování dynamiky ICP za pomoci polštáře s tlakovými čidly, které sledují mikropohyby hlavy. Obsah kapitoly vychází primárně z následujícího zdroje (Macit a Düldül, 2014).

### 1.3.1 Aplikace diferenciální geometrie

Předpokládejme zařízení (v našem případě polštář), který obsahuje  $N$  mechanických/tlakových sensorů. Každý sensor poskytuje 1-dimenzionální signál o vzorkovací frekvenci  $f_s$ . Vzhledem k diskrétnosti signálu, výstup z každého z  $N$  sensorů můžeme považovat za vektorovou projekci  $N$ -dimenzionální signální křivky na příslušnou osu  $N$ -dimenzionálního kartézského souřadnicového systému. Navržená metoda vychází z faktu, že matematické transformační vlastnosti sledované signální křivky musí být identické s transformačními vlastnostmi mechanických vektorových procesů uvnitř těla, které dávají křivce vzniknout. Za předpokladu, že zanedbáme vliv tíhového pole Země, jsou vnitřní mechanické vektorové procesy nezávislé na (1) translačním pohybu v prostoru (souvislost se zákonem zachování energie) a (2) rotačním pohybu v prostoru (souvislost se zákonem zachování momentu hybnosti). Jinými slovy  $N$ -dimenzionální signální křivka musí být invariantní vůči Euklidovské grupě rotací a translací. Je však třeba dodat, že invariance přestává platit v případě expozice vnějším silovým polím.

### 1.3.2 Vektorová reprezentace (signální) křivky

$N$ -dimenzionální signální křivka  $\beta$  je morfismus z 1- do  $N$ -dimenzionálního prostoru:

$$\beta : I \subset \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^N, \quad (1.7)$$

kde  $I$  je časový interval a  $\mathbb{R}^N$  je  $N$ -dimenzionální vektorový prostor. Uvažujme signál každého z  $N$  sensorů  $\beta_k(t)$ , výsledná signální křivka  $\beta$  pak může být reprezentována jako sloupcový vektor:

$$t \rightarrow \begin{pmatrix} \beta_1(t) \\ \beta_2(t) \\ \dots \\ \beta_N(t) \end{pmatrix}, \quad (1.8)$$

kde  $t$  představuje čas a  $\beta_k(t)$  naměřenou hodnotu z  $k$ -tého senzoru v čase  $t$ . Pro další odvozování předpokládejme, že signální křivka  $\beta$  je hladká a diferencovatelná do požadovaného řádu.

### 1.3.3 Délka oblouku (signální) křivky

Nechť  $\gamma : [0, T] \in I \rightarrow \mathbb{R}^N$  je spojitě diferencovatelná funkce. Délka křivky je pak definovaná jako nevlastní limita součtu jednotlivých úsečkových segmentů při rovnoměrném rozdělení intervalu  $[0, T]$ . To znamená:

$$\mathcal{L}(\gamma, [0, T]) = \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^N \left| \frac{\gamma(t_i) - \gamma(t_{i-1})}{\Delta t} \right| \Delta t = \int_0^T \|\gamma'(t)\| dt, \quad (1.9)$$

kde  $\mathcal{L}(\gamma, [0, T])$  je délka oblouku křivky  $\gamma$  od  $t = 0$  do  $T$ ,  $\|\gamma'(t)\|$  je norma první časové derivace. Necht  $\gamma : [0, T] \subset I \rightarrow \mathbb{R}^N$  je křivka a  $Q : \mathbb{R}^N \rightarrow \mathbb{R}^N$  je libovolná Euklidovská transformace. Protože  $Q$  je lineární, platí následující rovnice:

$$(Q \circ \gamma)'(t) = Q \circ \gamma'(t). \quad (1.10)$$

Tudíž

$$\mathcal{L}(Q \circ \gamma) = \int_0^T \|(Q \circ \gamma)'(t)\| dt = \int_0^T \|Q \circ \gamma'(t)\| dt = \int_0^T \|\gamma'(t)\| dt = \mathcal{L}(\gamma), \quad (1.11)$$

kde  $\|Q \circ \gamma'(t)\| = \|\gamma'(t)\|$ , neboť  $Q$  představuje rigidní a normu zachovávající transformaci. Délka oblouku je tak nejjednodušším invariantem křivky, který může být vypočten pomocí následujícího vztahu:

$$\mathcal{L}(\gamma, [0, T]) = \int_0^T \sqrt{\left(\frac{\partial \gamma_1}{\partial t}\right)^2 + \left(\frac{\partial \gamma_2}{\partial t}\right)^2 + \dots + \left(\frac{\partial \gamma_N}{\partial t}\right)^2} dt, \quad (1.12)$$

kde  $\gamma_i(t)$  je  $i$ -tá projekce křivky  $\gamma$  v okamžiku  $t$ .

### 1.3.4 Cartanovy invarianty ve 4-dimenzionálním prostoru

Pomocí matematického aparátu diferenciální geometrie je možné ukázat, že pro každou  $N$ -dimenzionální křivku  $\beta$

$$t \rightarrow (\beta_1(t), \beta_2(t), \dots, \beta_N(t))^T \quad (1.13)$$

existuje právě  $N - 1$  funkcí  $(k_1(t), k_2(t), \dots, k_{N-1}(t))$ , které jednoznačně charakterizují křivku  $\beta$  až na Euklidovské transformace. Funkce  $k_i(t)$  se nazývají Cartanovy křivosti. Přestože je křivka  $\beta$   $N$ -dimenzionální, její kompletní geometrie je popsána pomocí  $N - 1$  Cartanových křivostí  $k_i(t)$ , které jsou invariantní vůči Euklidovským transformacím.

Necht  $M$  je orientovaná plocha a  $\beta : I \subset \mathbb{R} \rightarrow M$  regulární křivka parametrizovaná pomocí délky oblouku. Označme Frenetův doprovodný trojhran (repér) definovaný v každém regulárním neinflexním bodu křivky jako  $\{\mathcal{T}, \mathcal{N}, \mathcal{B}\}$ , potom Frenetovy vztahy můžeme napsat jako

$$\mathcal{T}' = \kappa \mathcal{N}, \quad \mathcal{N}' = -\kappa \mathcal{T} + \tau \mathcal{B}, \quad \mathcal{B}' = -\tau \mathcal{N}, \quad (1.14)$$

kde  $\mathcal{T}$  je jednotkový vektor tečny,  $\mathcal{N}$  je vektor hlavní normály a  $\mathcal{B}$  je vektor binormály křivky;  $\kappa$  a  $\tau$  představují v tomto pořadí zakřivení a torzi křivky  $\beta$ .

Protože  $\beta$  leží na orientované ploše  $M$ , existuje další pohyblivý trojhran nazývaný Darbouxův repér:  $\{\mathcal{T}, \mathcal{U}, \mathcal{V}\}$ .  $\mathcal{T}$  je jednotkový vektor tečny křivky,  $\mathcal{U}$  je jednotkový normálový vektor plochy a  $\mathcal{V}$  je jednotkový vektor definovaný jako  $\mathcal{V} = \mathcal{U} \times \mathcal{T}$ . Předpis pro časovou derivaci Darbouxova repéru je možné napsat jako:

$$\frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} \mathcal{T} \\ \mathcal{V} \\ \mathcal{U} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \kappa_g & \kappa_n \\ -\kappa_g & 0 & \tau_g \\ -\kappa_n & -\tau_g & 0 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \mathcal{T} \\ \mathcal{V} \\ \mathcal{U} \end{pmatrix}, \quad (1.15)$$

kde  $\kappa_g$  je geodetické zakřivení,  $\kappa_n$  je normálová křivost a  $\tau_g$  je geodetická torze křivky. Vztahy mezi uvedenými funkcemi jsou následující:

$$\kappa_g = \kappa \sin \psi, \quad \kappa_n = \kappa \cos \psi, \quad \tau_g = \tau + \frac{\partial \psi}{\partial s}, \quad (1.16)$$

kde  $\psi$  je úhel mezi vektory  $\mathcal{N}$  a  $\mathcal{U}$ . V diferenciální geometrii ploch, pro každou křivku  $\beta$  ležící na ploše  $M$  platí následující: (1)  $\beta$  je geodetická křivka tehdy a jen tehdy, pokud  $\kappa_g = 0$ , (2)  $\beta$  je asymptotická přímka tehdy a jen tehdy, pokud  $\kappa_n = 0$ , a (3)  $\beta$  je hlavní osou tehdy a jen tehdy, pokud  $\tau_g = 0$ .

Nechť  $\alpha : I \subset \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{E}^4$  je libovolná křivka parametrizovaná pomocí délky oblouku. Pokud  $\{\mathcal{T}, \mathcal{N}, \mathcal{B}_1, \mathcal{B}_2\}$  je Frenetův trojhran pohybující se podél  $\alpha$ , potom jsou Frenetovy vztahy dány:

$$\mathcal{T}' = k_1 \mathcal{N} \quad (1.17)$$

$$\mathcal{N}' = -k_1 \mathcal{T} + k_2 \mathcal{B}_1 \quad (1.18)$$

$$\mathcal{B}_1' = -k_2 \mathcal{N} + k_3 \mathcal{B}_2 \quad (1.19)$$

$$\mathcal{B}_2' = -k_3 \mathcal{B}_1, \quad (1.20)$$

kde  $\mathcal{T}$ ,  $\mathcal{N}$ ,  $\mathcal{B}_1$ , a  $\mathcal{B}_2$  představují tangenciální, hlavní normální, první binormální a druhé binormální vektorové pole;  $k_i$ , ( $i \in \{1,2,3\}$ ) označují  $i$ -tou křivost křivky  $\alpha$ . Je možné ukázat, že  $k_1, k_2 > 0$ .

Nechť  $\{\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3, \mathbf{e}_4\}$  je standardní báze 4-rozměrného Euklidovského prostoru  $\mathbb{E}^4$ . Ternární součin vektorů  $\mathbf{x} = \sum_{i=1}^4 x_i \mathbf{e}_i$ ,  $\mathbf{y} = \sum_{i=1}^4 y_i \mathbf{e}_i$ , a  $\mathbf{z} = \sum_{i=1}^4 z_i \mathbf{e}_i$  je definován:

$$\mathbf{x} \otimes \mathbf{y} \otimes \mathbf{z} = \begin{vmatrix} \mathbf{e}_1 & \mathbf{e}_2 & \mathbf{e}_3 & \mathbf{e}_4 \\ x_1 & x_2 & x_3 & x_4 \\ y_1 & y_2 & y_3 & y_4 \\ z_1 & z_2 & z_3 & z_4 \end{vmatrix}. \quad (1.21)$$

**Teorém 1.** *Nechť  $\alpha : I \subset \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{E}^4$  je křivka jednotkové rychlosti (unit-speed curve). Potom jsou Frenetovy vektory křivky definovány:*

$$\mathcal{T} = \alpha', \quad \mathcal{N} = \frac{\alpha''}{\|\alpha''\|}, \quad \mathcal{B}_2 = -\frac{\alpha' \otimes \alpha'' \otimes \alpha'''}{\|\alpha' \otimes \alpha'' \otimes \alpha'''\|}, \quad \mathcal{B}_1 = \mathcal{B}_2 \otimes \mathcal{T} \otimes \mathcal{N}. \quad (1.22)$$

**Teorém 2.** *Nechť  $\alpha : I \subset \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{E}^4$  je křivka jednotkové rychlosti (unit-speed curve). Potom jsou křivosti křivky definovány:*

$$k_1 = \|\alpha''\|, \quad k_2 = \frac{\langle \mathcal{B}_1, \alpha''' \rangle}{k_1}, \quad k_3 = \frac{\langle \mathcal{B}_2, \alpha'''' \rangle}{k_1 k_2} \quad (1.23)$$

Teorém 2 nám tak poskytuje praktický návod pro výpočet všech tří Cartanových křivostí signální křivky pro 4-dimenzionální příklad (tj. případ 4 senzorů). Z důvodu zjednodušení výpočtu a redukci šumu se v naší studii omezujeme pouze na první z  $N - 1$  Cartanových křivostí  $k_1(t)$  (Rovnice 1.23), která je přímo úměrná normě druhé derivace křivky. První Cartanova křivost je 1-rozměrná nezáporná funkce, jejíž maxima odpovídají mechanickým událostem v těle (odraz pulzní vlny, průchod zakřivením, apod.).

## 2. Hypotézy a cíle práce

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

### 2.1 Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT

#### 2.1.1 Motivace studie

Normotenzní hydrocefalus (NPH) je neurodegenerativní onemocnění seniorů se stále se zvyšující prevalencí (Andersson a kol., 2019). NPH je typicky charakterizováno Hakimovou trias zahrnující močovou inkontinenci, demenci a poruchy chůze (Hakim a Adams, 1965). Klinický obraz je doplněn ventrikulomegalií, avšak bez známek obstrukčního hydrocefalu nebo nitrolební hypertenze. Klinické projevy však nejsou vždy plně vyjádřeny, případně jsou zastíněny jinými komorbiditami nebo známkami stárnutí.

Zavedení trvalého ventrikulo-peritoneálního zkratu (VP shunt) představuje efektivní chirurgickou léčbu NPH (Reddy a kol., 2014), která zpomaluje progresi onemocnění a zvyšuje kvalitu života u 70–90% pacientů (Kiefer a Unterberg, 2012). Diagnóza NPH stojí na klinickém stavu pacienta, MRI obrazu a vyhodnocení dynamických CSF parametrů získaných z LIT, externí lumbální drenáže (ELD) nebo tap testu (TT). I přes výrazný pokrok v zobrazovacích metodách, diagnóza NPH zůstává netriviálním úkolem. Podle studie (Czepko a Cieslicki, 2016) až 30% pacientů splňující MRI kritéria pro NPH nevykazuje ani Hakimovu klinickou třídu ani zvýšenou výtokovou rezistenci CSF.

Bylo odhadnuto, že až 80% pacientů s NPH zůstává nerozpoznáno a je léčeno neodpovídajícím způsobem (Kiefer a Unterberg, 2012). Senzitivita a specificita LIT pro diagnostiku NPH je v rozmezí 56–100%, resp. 50–90% (Hebb a Cusimano, 2001; Skalický a kol., 2020). I přes to zůstává LIT přínosným diagnostickým nástrojem k odhalení snížené compliance CSF poukazující na suspektní NPH (Marmarou a kol., 2005; Ryding a kol., 2018; Kahlon a kol., 2002, 2005). Dočasná ELD aplikovaná typicky na dobu 3–5 dní má v porovnání s LIT obecně vyšší diagnostickou pozitivní predikční hodnotu (80–100%), senzitivitu (50–100%) i specificitu (60–100%) (Marmarou a kol., 2005). I přes riziko závažné komplikace objevující se až u 3% pacientů, ELD představuje metodu s nejvyšší přesností predikce dopadu VP zkratu a je obecně uznávaná jako zlatý standard v diagnostice NPH (Governale a kol., 2008; Walchenbach a kol., 2002).

#### 2.1.2 Primární cíl studie

Znalost signaturních příznaků ICP signálu, které by svou (ne)přítomností poukazovaly na zvýšenou nebo sníženou vnímavost suspektního NPH pacienta k případné implantaci VP zkratu, je v současné době velmi omezená. Přestože nasazení metod strojového učení (machine learning, ML) a umělé inteligence

(artificial intelligence, 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 metod ML/AI **sestavení klasifikačního algoritmu** se schopností predikce dopadu drenáže CSF na klinický stav pacienta. Vzhledem k úloze LIT v diagnostické baterii NPH je možné uvedený cíl studie reformulovat jako **zpřesnění diagnostické senzitivity a specificity LIT za pomoci ML/AI metod**.

### 2.1.3 Dílčí cíle studie

1. analýza morfologie vlnové formy a dynamiky ICP získané v průběhu LIT
2. výpočet signálových ICP příznaků
3. nalezení hlubokých závislostí mezi ICP příznaky a výsledky ELD
4. sestavení klasifikačního algoritmu
5. srovnání ML klasifikace s běžným hodnocením LIT pomocí  $R_{out}$

### 2.1.4 Hypotéza

Informace o dopadu (dočasné/trvalé) drenáže CSF na klinický stav suspektního 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.

## 2.2 Neinvazivní monitorace dynamiky ICP

### 2.2.1 Motivace studie

Zvýšená hodnota nitrolebního tlaku představuje emergentní situaci v neurochirurgii. Do etiologie vzniku nitrolební hypertenze spadají mozková traumata (TBI), nitrolební léze, poruchy cirkulace CSF a různé patologické difuzní procesy v nitrolebí. Schopnost kontinuální a přesné monitorace ICP je klíčová pro časnou detekci sekundárního poškození mozku a k nasazení akutní intervenční léčby. Zlatým standardem měření ICP je zavedení katetru s tlakovým čidlem do oblasti mozkového parenchymu nebo postranních komor. Tento postup je však spjat s rizikem zanesení infekce, traumatizací tkáně nebo vznikem nitrolebního krvácení. Potenciální přínos spolehlivé neinvazivní metody kontinuálního měření ICP by tak byl zásadní pro traumatickou neurochirurgii a neurointenzivní péči.

Navržené a publikované postupy neinvazivního měření ICP bohužel stále nedosahují požadované přesnosti nebo nesplňují požadavek na možnost dlouhodobé kontinuální monitorace. V recentním přehledovém článku neinvazivních postupů

měření ICP Canac *et al.* rozdělil metody podle použité modality na oftalmické, otické, elektrofyziologické a dále na metody měření fluidní dynamiky (Canac a kol., 2020).

**Oftalmické metody** Do oftalmických metod spadá ultrazvukové měření expanze pochvy optického zřetového nervu při zvýšeném ICP (Geeraerts a kol., 2008), venózní oftalmodynamometrie (Firsching a kol., 2000) postavená na principu závislosti ICP na průsvitu centrální retinální žíly, měření pomocí optické koherenční tomografie (Bruce, 2014) nebo pupilometrie (Marshall a kol., 1983).

**Otické metody** Otické metody jsou založeny na existenci komunikace mezi likvorovými a perilymfatickými prostory a na měření otoakustických emisí, jejichž intenzita koreluje s ICP (Stettin a kol., 2011; Voss a kol., 2006; Wu a kol., 2013).

**Elektrofyziologické metody** Elektroencefalografické studie prokázaly signaturní změny předcházející elevaci ICP (Amantini a kol., 2012), nicméně statistická signifikance korelačních koeficientů je nadále předmětem diskuze (Amantini a kol., 2012; Lescot a kol., 2005).

**Fluidně-dynamické metody** Transkraniální dopplerovské měření bylo použito pro odhad ICP (Aaslid a kol., 1982; Klingelhöfer a kol., 1987; Rosenberg a kol., 2011), univerzální předpis pro výpočet ICP však nebyl odvozen, a jednotlivé odhady se tak liší (Behrens a kol., 2010).

Uvedený přehled alternativních metod pro odhad ICP zdaleka není vyčerpávající, bližší informace je možné najít v rozsáhlém přehledovém článku (Canac a kol., 2020). Ačkoliv jsou navržené neinvazivní postupy důmyslné a inspirativní, k jejich rutinnímu nasazení v klinické praxi doposud nedošlo. Jsou využívány v experimentálním režimu v rámci aplikovaného výzkumu nebo jako screeningové doplňkové metody.

## 2.2.2 Primární cíl studie

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 jej aplikovat i v jiných oblastech medicíny.

## 2.2.3 Dílčí cíle studie

1. měření a akvizice dat
2. zpracování a analýza signálů, výpočet diferenciálně geometrických invariantů
3. nalezení statisticky významné korelace mezi invarianty a dynamikou ICP
4. ověření univerzální platnosti závěrů předchozího bodu



## 2.2.4 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.

## 3. Metodika

### 3.1 Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT

#### 3.1.1 Design studie a výběr pacientů

V rámci této prospektivní studie bylo na Neurochirurgickou a neuroonkologickou kliniku 1.LF UK a ÚVN v Praze přijato 198 pacientů s podezřením na NPH (Obrázek 5.1A). Z toho 37 pacientů bylo vyřazeno ze studie na základě absence klinických a radiologických kritérií pro NPH (Relkin a kol., 2005; Mori a kol., 2012), 13 pacientů bylo vyřazeno pro kontraindikaci anestezie nebo implantace VP zkratu.

Zbývajících 148 pacientů bylo hospitalizováno za účelem dalšího testování. Všichni pacienti podstoupili standardní vyšetření na MRI a byli vyšetřeni neurologem a neuropsychologem. Evaluace chůze byla provedena pomocí Dutch Gait Scale (Ravdin a kol., 2008; Boon a kol., 1998) na základě video záznamu. Z toho 21 pacientů bylo vyřazeno pro jiné neurodegenerativní onemocnění nebo sekundární NPH (sNPH): 5 pacientů s Alzheimerovou chorobou (AD), 2 pacienti s Parkinsonovou chorobou/syndromem (PD) a 14 pacientů s sNPH. Dalších 5 pacientů bylo vyřazeno pro obstrukci nebo stenózu likvorových cest, těmto pacientům byla provedena endoskopická ventrikulostomie. Dále 26 pacientů bylo vyřazeno z důvodu absence LIT nebo nedostatečné délky, resp. kvality ICP záznamu (např. předčasné ukončení, nízká kvalita záznamu u agitovaných pacientů, absence EKG).

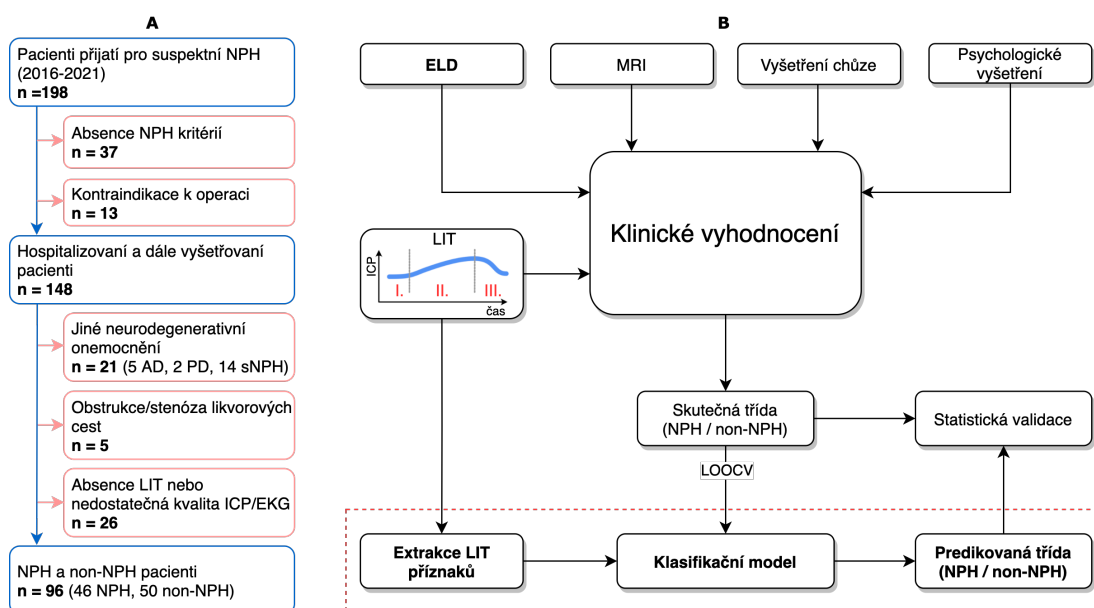
Výsledná skupina označená jako „suspektní NPH“ čítala 96 pacientů. U všech pacientů skupiny „suspektní NPH“ byla diagnostikována ventrikulomegalie (Evanšov index  $> 0.3$ ) a fyziologický otevírací tlak CSF. Pacienti skupiny „suspektní NPH“ byli rozděleni na základě reakce na ELD na NPH (46) a non-NPH (50). Skupina NPH pacientů tak představuje suspektní NPH pacienty s pozitivním ELD (ELD+), zatímco non-NPH skupina jsou suspektní NPH pacienti s negativním ELD (ELD-). Všem NPH pacientům byl zaveden VP zkrat. Klinický stav byl posouzen po třech měsících a pro ty, kteří byli přijati před 3/2020, také po jednom roce. Non-NPH pacienti nepodstoupili zkratovou operaci a byli odesláni pro další neurologické sledování.

Výběr pacientů pro implantaci shuntu byl proveden podle recentních doporučení (guidelines); tap test (TT) nebo přítomnost disproportionálně rozšířených subarachnoidálních prostor (DESH) nebyly brány v potaz při rozhodování o implantaci zkratu (Craven a kol., 2016).

#### 3.1.2 LIT a akvizice ICP/EKG

Cílem LIT je stanovení compliance CSF prostřednictvím infuze sterilního fyziologického roztoku do subarachnoidálního prostoru páteřního kanálu (Obrázek 3.3). Klasickým parametrem pro identifikaci vhodných kandidátů pro implantaci VP zkratu 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). Ačkoliv bylo navrženo více hraničních hodnot pro  $R_{out}$ , nepanuje dosud v této otázce široce uznávaná shoda. Podle recentní studie (Kim a kol., 2015)

Obrázek 3.1: **A.** Postup výběru a počty pacientů. **B.** Design vlastní studie.



Externí lumbární drenáž (ELD) představuje rozhodující metodu pro finální klasifikaci pacientů jako NPH (ELD+) a non-NPH (ELD-), **LOOCV**: krosvalidační metoda trénování ML modelu (leave-one-out cross validation).

Tabulka 3.1: Popis LIT protokolu a jeho fází I-III.

Fáze	Infuze	Délka <sup>†</sup>	Trend ICP	Charakter fáze
I.	0	01:41	–	stav dynamické rovnováhy
II.	1	16:21	↑	test absorpční kapacity
III.	0	04:46	↓	návrat do výchozího stavu

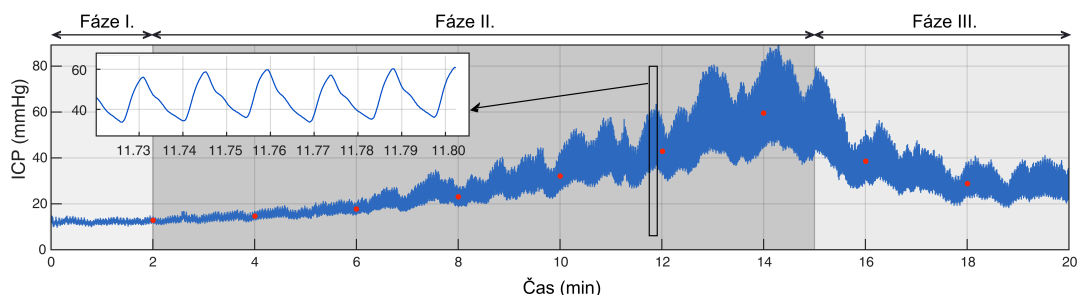
<sup>†</sup>: Průměrná délka trvání fází je v minutách.

hodnota  $12 \text{ mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$  je blízko hledaného prahu a byla využita v této studii pro označení pacientů jako LIT pozitivní (LIT+,  $R_{\text{out}} \geq 12 \text{ mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$ ), resp. LIT negativní (LIT-,  $R_{\text{out}} < 12 \text{ mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$ ).

Náš modifikovaný LIT protokol sestává ze tří navazujících fází (Tabulka 3.1 a Obrázek 3.2). 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“. Rychlost infuze byla nastavena na  $1.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ . Analogový výstup z monitoru životních funkcí byl diskretizován pomocí 12 bitového A/D převodníku, vzorkovací frekvence byla nastavena na 1 kHz (Obrázek 3.3).

Obrázek 3.2: Ilustrace ICP záznamu naměřeného během LIT.



Okno v levém horním rohu: časové okno v jednotkách sekund. Šedá oblast představuje časový interval zapnuté infuze.

### 3.1.3 Externí lumbální drenáž

Externí lumbální drenáž (ELD) představuje rozhodující test, na základě kterého byli suspektní NPH pacienti rozděleni do podskupiny 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 (Dutch Gait Scale skóre), kognitivním stavu, intenzitě močové inkontinence a celkovém klinickém stavu.

### 3.1.4 Zpracování dat a extrakce příznaků

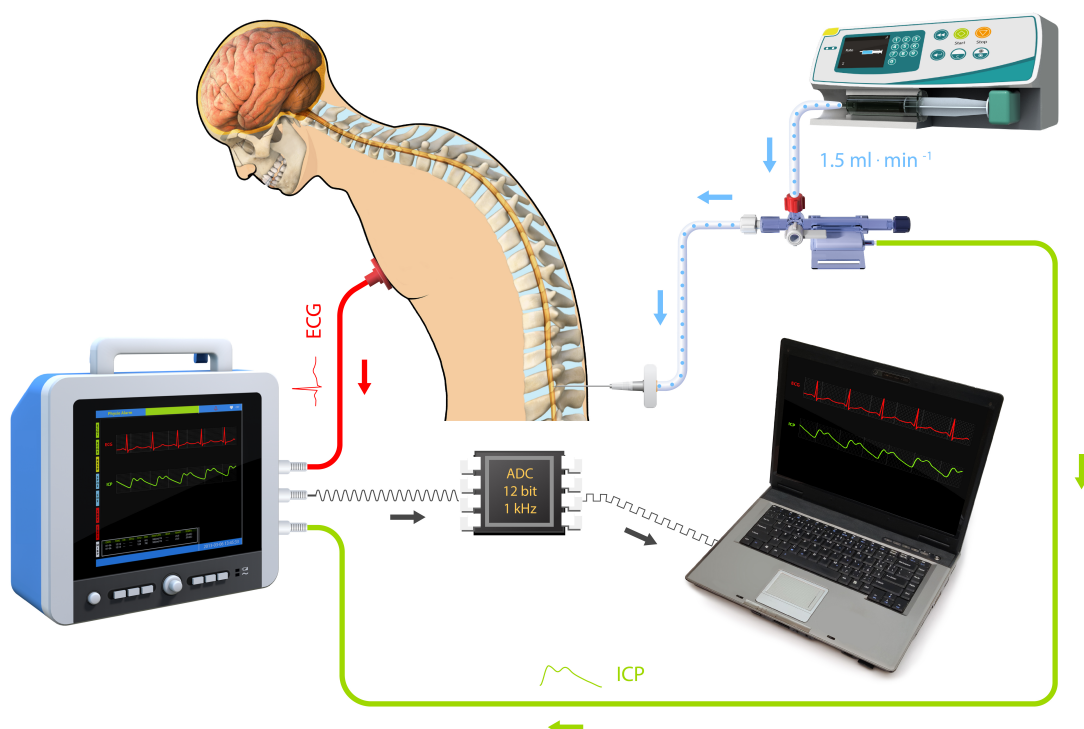
Pro očištění ICP signálu bylo použito dvoufázové kaskádové filtrování: pomocí Hampelova filtru Liu a kol. (2004) a následně klouzavého průměru s délkou okna 30 s. ICP zbavené vysokofrekvenčních artefaktů pomocí prvního z filtrů je označeno jako rICP, výstup filtrace rICP klouzavým průměrem je označen jako fICP (Obrázek 3.6A). Klíčovým krokem studie je extrakce takových příznaků ICP/EKG signálu, jejichž hodnota statisticky významně diskriminuje skupinu NPH a non-NPH pacientů.

V předkládané studii bylo spočteno a analyzováno celkově 48 příznaků spadajících na základě podobnosti do 7 skupin: časově-dynamické (F01–F11), integrální (F12–F13), nelineární (F14–F21), příznaky založené na integrální vlnkové (wavelet; CWT) transformaci (F22–F28, Obrázek 3.6D), příznaky založené na rekurentní kvantifikační analýze (RQA) ICP signálu (F29–F40, Obrázek 3.6C), příznaky spočtené pouze z EKG (F41–F42) a příznaky vycházející z „time locking“ segmentace (F43–F48, Obrázek 3.6B).

Jednotlivé markery byly spočteny pomocí následujících časových řad: rICP, fICP, rozdíl rICP - fICP (analogie horní propusti), kombinace rICP/EKG a pouze EKG. S výjimkou F06 a F09, které byly vyhodnoceny pouze pro LIT fázi III a I, všechny příznaky odpovídají fázi II. Před vlastní klasifikační úlohou byly hodnoty příznaků centrovány, normovány, a byl proveden t-test na normální rozdělení.

**Časově-dynamické příznaky** Skupina časově-dynamických příznaků (F01–F11) charakterizuje vývoj globální morfologie ICP v čase. Například F01 je spočten na základě filtrovaného fICP a odpovídá rozdílu 99- a 1-percentilu ICP. Jedná se tak o hodnotu vzrůstu ICP během druhé fáze LIT, což odpovídá neškálované hodnotě  $R_{out}$ .

Obrázek 3.3: Ilustrační schéma zapojení LIT.



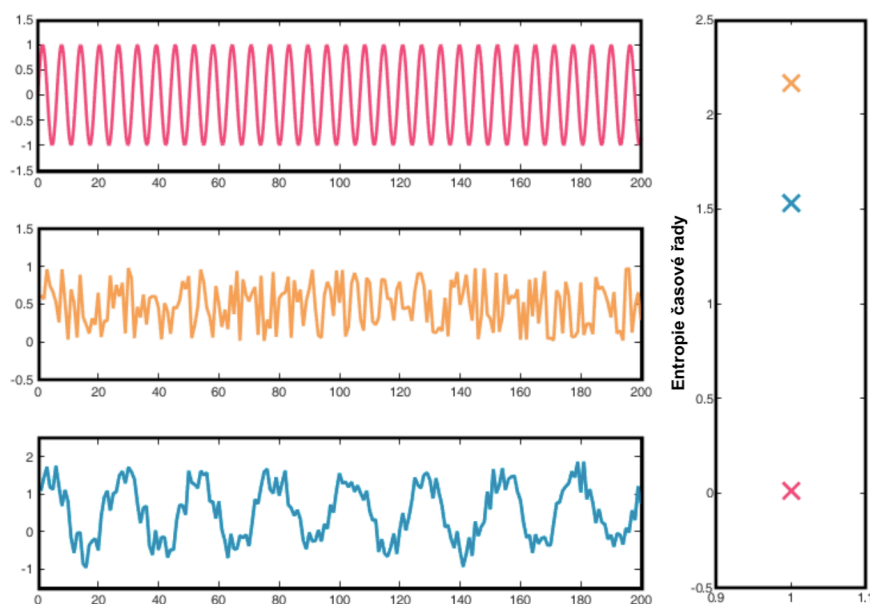
Fyziologický sterilní roztok je podáván pomocí infuzní pumpy konstantní rychlostí ( $1.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ) do subarachnoidálního prostoru páteřního kanálu (**modrá**). Jehla je spojená hadičkou přes třicestný uzávěr s tlakovým převodníkem. Mechanický signál je transformován na elektrický, který je dále veden metalickým kabelem do monitoru životních funkcí, kde je následně zesílen. Do monitoru vstupuje paralelně signál ICP (**zelená**) a EKG (**červená**). Oba signály jsou exportovány v analogové formě a pomocí 12 bitového A/D převodníku transformovány na signál digitální, který vstupuje do PC.

**Integrální příznaky** Oba integrální příznaky (F12–F13) reprezentují plochu pod normalizovanou ICP křivkou a liší se pouze ve vstupním signálu. Příznak F12 je vypočten z rozdílu  $rICP - fICP$ , F13 představuje plochu pod normalizovanou a vyhlazenou křivkou  $fICP$ .

**Nelineární příznaky** Nelineární příznaky (F14–F21) jsou rutinně využívány v oblasti zpracování signálu pro svoji schopnost zachytit komplexní prostorové a časové signatury. ICP signál reflektuje složitou dynamiku CSF a je z definice nestacionární a nelineární s časově proměnným frekvenčním spektrem (Dai a kol., 2020). Vzhledem k povaze ICP je tak přirozené využít nelineární signálové markery k charakterizaci dynamiky likvoru.

V předkládané studii byly využity nelineární ICP příznaky (F14–F21) založené na (1) modifikované Shannonově entropii ( $E_n$ ; F14, F15 a F20), (2) logaritmické energii entropie ( $\text{Log}E_n$ ; F16 a F21) a (3) Higuchiho fraktální dimenzi (HDF; F17–F19). Shannonova entropie (Shannon, 1948) je charakterizována stupněm neurčitosti asociovaným s danou hodnotou a poskytuje tak míru nepředvídatelnosti signálu. Logaritmická energie entropie je funkce energie signálu namísto vlastních pravděpodobností. Higuchiho algoritmus (Higuchi, 1988) představuje efektivní a

Obrázek 3.4: Ilustrace entropie pro tři různé typy časových řad.



**vlevo:** časové řady; **vpravo:** příslušná entropie; nahore: pravidelná sinusová funkce, uprostřed: chaotická časová řada, dole: periodická funkce s chaotickou komponentou. Čím více jsou prvky časové řady randomizované, tím vyšší je odpovídající entropie. Převzato a upraveno z (Cagigal, 2018).

robustní metodu pro výpočet fraktální dimenze diskretních časových řad, která kvantifikuje komplexitu a soběpodobnost vstupního signálu.

**CWT příznaky** Vlnková integrální transformace (CWT) je lineární metoda časově-frekvenční signálové analýzy, která jde nad rámec klasické Fourierovy transformace (FT). Posloupnost vlnek formálně reprezentuje kvadraticky integrovatelnou funkci přes úplnou, ortonormální množinu báze funkcí zvanou vlnky. Na rozdíl od FT CWT poskytuje variabilní časově-frekvenční rozlišení a reprezentuje vstupní signál pomocí časově proměnných spektrálních komponent (Craven a kol., 2016). Vlnková transformace  $W_\psi$  spojitého signálu  $f$  je definována jako:

$$[W_\psi f](a,b) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \psi_{a,b}^*(t) dt = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t) \frac{1}{\sqrt{a}} \psi^* \left( \frac{t-b}{a} \right) dt, \quad (3.1)$$

kde  $\psi^*$  je komplexně sdružená mateřská vlnka,  $\psi_{a,b}^*$  je komplexně sdružené jádro integrace,  $a$  je dilatace vlnky,  $b$  je časový posun vlnky.

Příznaky F22–F25 odpovídají spektrálním energiím zprůměrovaného rICP pro skupinu NPH a non-NPH ve čtyřech nepřekrývajících se frekvenčních intervalech od 0.05 do 10 Hz (Obrázek 3.6D). Příznaky F26–F28 reprezentují polohu maxima spektrální energie na frekvenční ose.

**RQA příznaky** Rekurentní kvantifikační analýza (RQA) je speciální nelineární metodou datové analýzy, která kvantifikuje počet a charakter rekurencí dynamického systému reprezentovaného trajektorií ve fázovém prostoru. Dynamické procesy mohou vykazovat komplexní rekurentní chování, což je fundamentální

vlastnost typická pro deterministické nelineární a chaotické systémy. V rámci RQA je vstupní signál transformován do podoby rekurentní mapy (Obrázky 3.5 a 3.6C) definované jako

$$R_{ij} = \Theta(\varepsilon - \|x_i - x_j\|), \quad i, j = 1, 2, \dots, N, \quad (3.2)$$

kde  $N$  je počet uvažovaných stavů  $x_i$  (tj. délka časové řady ICP),  $\varepsilon$  je limitní vzdálenost,  $\|\dots\|$  reprezentuje normu a  $\Theta() : \mathbb{R} \rightarrow (0, 1)$  Heavisideovu funkci. Limitní vzdálenost byla nastavena na hodnotu mediánu příslušného ICP intervalu - posledních 30s LIT fáze II. Binární matice  $R_{ij}$  představuje alternativní 2D reprezentaci ICP signálu, ze které je možné spočítat globální RQA příznaky, konkrétně determinismus (DET), čas zachycení (trapping time, TT), entropii ( $E_n$ ) a laminaritu (LAM).

DET odpovídá poměrnému zastoupení diagonálních rekurentních bodů a je definován jako

$$\text{DET} = \sum_{l=l_{\min}}^N lP(l) \cdot \left( \sum_{l=1}^N lP(l) \right)^{-1}, \quad (3.3)$$

kde  $P(l)$  je histogram diagonál o délce  $l$ . DET je tak mírou prediktability dynamického systému. Počet rekurentních bodů tvořící vertikální linie je vyjádřen laminaritou, která je definována jako

$$\text{LAM} = \sum_{v=v_{\min}}^N vP(v) \cdot \left( \sum_{v=1}^N vP(v) \right)^{-1}, \quad (3.4)$$

kde  $P(v)$  je histogram vertikálních linií o délce  $v$ . LAM je tak mírou laminární fáze vývoje systému.

Čas zachycení (TT) reflektuje průměrnou délku vertikálních linií a reálně odpovídá době, po kterou zůstává systém v daném stacionárním stavu. TT je možné vypočítat podle následující rovnice:

$$\text{TT} = \sum_{v=v_{\min}}^N vP(v) \cdot \left( \sum_{v=v_{\min}}^N P(v) \right)^{-1}. \quad (3.5)$$

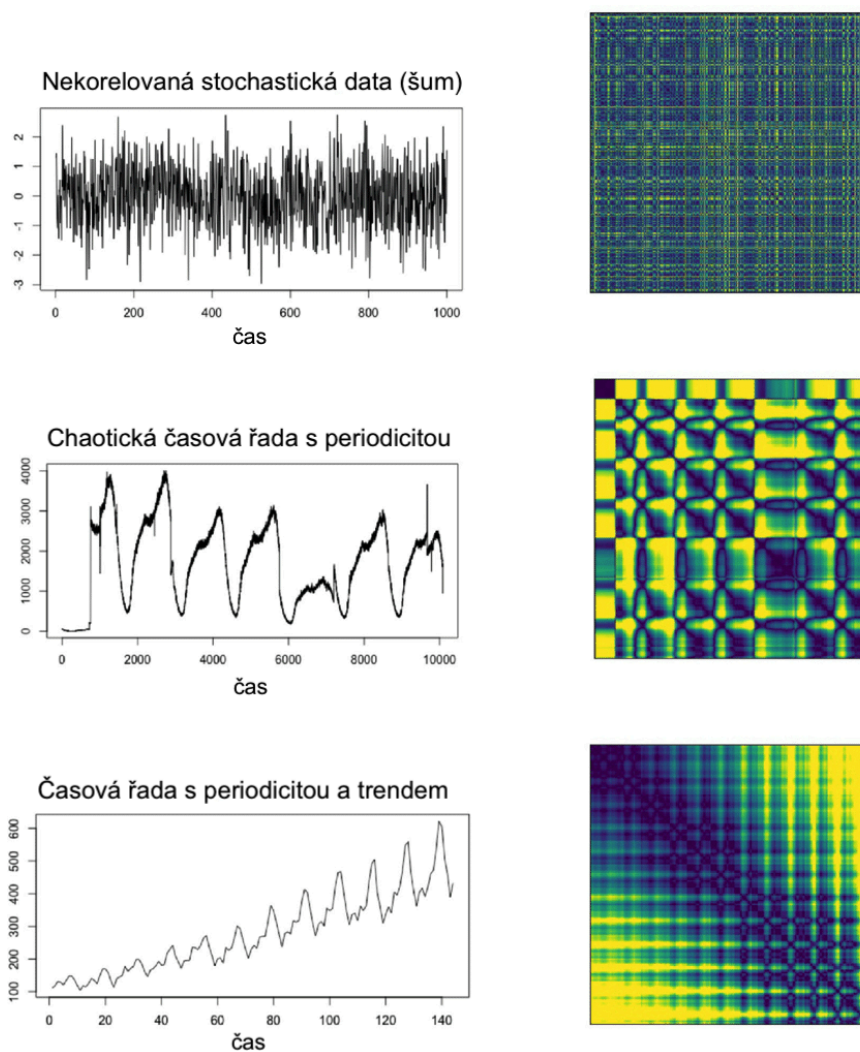
Entropie pravděpodobností distribuce diagonálních linií  $p(l)$  je definovaná podobně jako Shannonova entropie :

$$E_n = - \sum_{l=l_{\min}}^N -p(l) \ln p(l). \quad (3.6)$$

**EKG příznaky** EKG příznaky (F41–F42) vycházejí z časových pozic automaticky detekovaného R kmitu QRS komplexu. Příznak F41 představuje průměrnou tepovou frekvenci, F42 je medián tepové frekvence.

**Time locking příznaky** Příznaky F43–F48 vycházejí z aplikace „time locking“ metody, kdy je ICP signál segmentován na základě pozic R kmitů synchronně měřeného EKG (Obrázek 3.6B). Jedná se tak o markery vyhodnocené pro úsek ICP/dICP, odpovídající jednomu srdečnímu cyklu, například časová vzdálenost prvního maxima nebo minima ICP od počátku systoly.

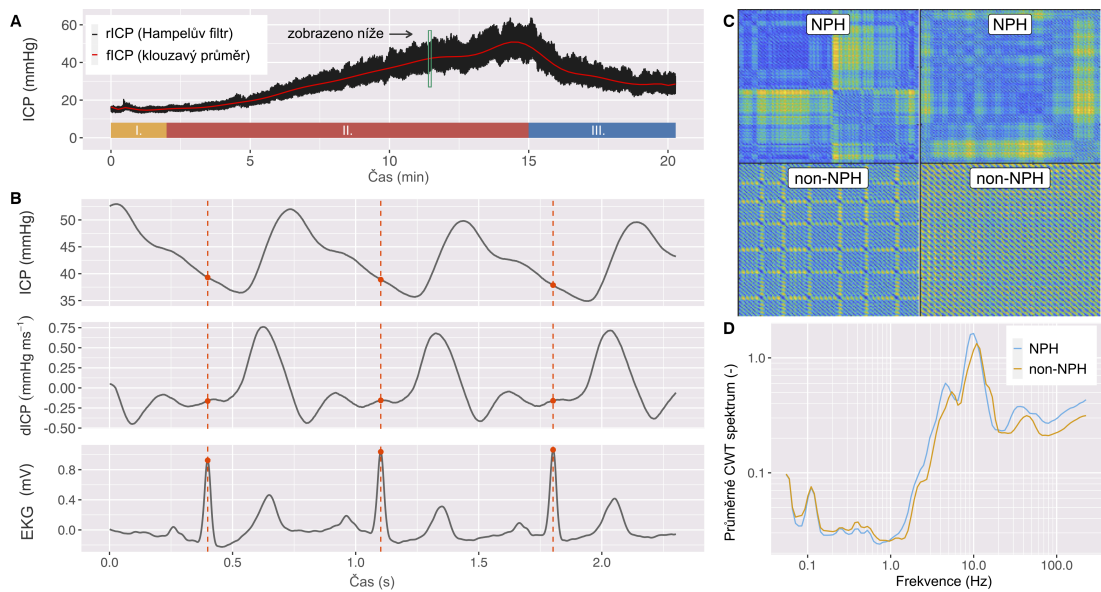
Obrázek 3.5: Ilustrace rekurentních map pro tři různé typy časových řad.



**vlevo:** časová řada; **vpravo:** příslušná rekurentní mapa; **nahoře:** nekorelovaný stochastický signál odpovídající bílému šumu, na rekurentní mapě není patrný žádný vzor; **uprostřed:** periodická časová řada s chaotickou komponentou; **dole:** periodická časová řada se vzestupným trendem. Převzato a upraveno z (Li a kol., 2020).



Obrázek 3.6: Ilustrace zpracování ICP signálu a výpočtu signálových příznaků.



**A.** Ilustrace záznamu LIT, barevně jsou označeny jednotlivé fáze I-III. Černá: rICP, červená: fICP. **B.** Detail signálů ICP, dICP (časová derivace ICP) a EKG. Červená přerušovaná linka procházející vrcholem QRS komplexu odpovídá „time locking“ segmentaci na R kmit. **C.** Ukázka rekurentních map ICP pro dva NPH (horní řádek) a dva non-NPH (dolní řádek) pacienty. Matice rekurentních map představuje vstup pro výpočet RQA příznaků (F29-F40). **D.** Ilustrace průměrného CWT spektra pro NPH (modrá) a non-NPH (oranžová) pacienty. CWT spektrum bylo použito pro výpočet příznaků F22-F28.

### 3.1.5 Parametry ML modelů

V předkládané studii jsme otestovali celkem 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 (Tabulka 3.2).

U žádného z ML modelů nebyla použita optimalizace hyperparametrů, která obecně zvyšuje nominální přesnost klasifikace za cenu rizika přeučení modelu na trénovacím datasetu.

Ve studii bylo testováno více ML klasifikátorů jako prevence přeučení jednoho vybraného modelu. Ačkoliv každý z uvedených ML modelů využívá svůj specifický algoritmus, je možné jejich formální seskupení podle obecné strategie klasifikace. V předkládané studii jsme se primárně zaměřili na ansámblové algoritmy (RF, AdaBoost, ExtraTrees, GradientBoost a XGBoost), které obecně dosahují vysoké přesnosti klasifikace.

XGBoost patří mezi nejpobulárnější a nejsostikovanější ML algoritmy pro jeho vysokou přesnost klasifikace pramenící ze schopnosti identifikovat hluboké a komplexní závislosti mezi příznaky Chen a Guestrin (2016). Základ XGBoost algoritmu tvoří rozhodovací stromy resp. soubory rozhodovacích stromů zvané

Tabulka 3.2: Hodnoty vstupních parametrů ML klasifikačních modelů.

ML model	Třída v Scikit-Learn knihovně	Hodnota parametru
RF	<code>sklearn.ensemble.RandomForestClassifier</code>	*
LogReg	<code>sklearn.linear_model.LogisticRegression</code>	*
GaussNB	<code>sklearn.naive_bayes.GaussianNB</code>	<code>var_smoothing = 1e-11</code>
SVM	<code>sklearn.svm.SVC</code>	<code>dual = false</code>
AdaBoost	<code>sklearn.ensemble.AdaBoostClassifier</code>	<code>learning_rate = 0.2</code>
ExtraTrees	<code>sklearn.ensemble.ExtraTreesClassifier</code>	<code>max_depth = 6</code>
GradientBoost	<code>sklearn.ensemble.GradientBoostingClassifier</code>	<code>learning_rate = 0.2</code> <code>max_depth = 6</code>
XGBoost	<code>xgboost.sklearn.XGBoost</code>	<code>learning_rate = 0.2</code> <code>max_depth = 6</code>

\*: algoritmus využívá doporučené hodnoty pro všechny parametry.

CART, čili klasifikační a regresní stromy pevně dané hloubky. XGBoost model postupuje iterativně a kombinuje jednotlivé stromy, slabé učence (Weak Learner), do jednoho algoritmu zvaného silný učelec (Strong Learner). Gradient v názvu odkazuje na použití algoritmu Gradient Descent během výpočtů nových parametrů.

### 3.1.6 Detaily krosvalidace

V prvním kroku byla aplikována sekvenční selekce příznaků (Sequential Feature Selection; SFS) pro redukci dimenze prostoru příznaků. Byla použita dvojitá vnořená krosvalidace (cross-validation, CV); vnitřní pěti-skupinová křížová validace pro selekci příznaků pomocí SFS a vnější „leave-one-out“ krosvalidace (LOOCV) pro validaci finální množiny příznaků. V rámci SFS jsou příznaky postupně přidávány na základě jejich přínosu pro stanovenou metriku, v daném případě průměrnou klasifikační přesnost modelu. Vnější LOOCV byla aplikována za účelem predikce přesnosti na datech, které nebyly využity pro učení modelu. V LOOCV přístupu je každý z  $N$  prvků (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 jako přesnost klasifikace, senzitivita nebo specifita jsou pak průměrem přes všechny LOOCV cykly. Přestože je LOOCV technika výpočetně náročná, byla použita pro evaluaci ML modelů pro svoji schopnost poskytnout robustní a nevyčýlený odhad reálné klasifikační přesnosti. LOOCV je vhodná pro menší datasety, neboť je v průběhu každého krosvalidačního cyklu z trénovací sady odebrán pouze jeden prvek.

Pro porovnání jednotlivých ML modelů byla provedena ROC (Receiver Operating Characteristic) analýza. Dále byla spočtena důležitost příznaku (Feature Importance; FI), metrika určující přínosnost daného příznaku pro přesnost modelu na základě frekvence jeho využití v klasifikačním stromu. Byla rovněž vypočtena kalibrace pro finální evaluaci XGBoost modelu.

## 3.2 Neinvazivní monitorace dynamiky ICP

### 3.2.1 Teoretický základ metody

Během systolické fáze srdečního cyklu je krev vypuzena z levé komory do nitrolebí. Proud krve reprezentovaný pulzní tlakovou vlnou šířící se podél artérií je spojen s hybností, která se podle zákona zachování hybnosti může pouze transformovat do jiných fyzikálních procesů, přičemž mikropohyb hlavy je jedním z nich. Větvicími se arteriemi se krev dostává k lebeční klenbě a částečně se odráží na jejím vnitřním povrchu. Hybnost odražené krve je předána lebečním kostem, což vede k výslednému pohybu hlavy, který je možné detekovat. Vzhledem k tomu, že větvení tepen není zcela symetrické v ose těla, představuje mikroskopický pohyb hlavy velmi složitý proces, jehož podkladem je superpozice odrazů jednotlivých vln.

Pro registraci mikropohybů hlavy používáme námi navržený polštář se zabudovanými mechanickými senzory. Polštář měří projekce pohybů hlavy ve směrech kolmých na jednotlivé senzory. Z elektroniky polštáře tak získáváme pohyby hlavy při pohledu ze souřadnicového systému spojeného s jednotlivými senzory.

Mechanické vektorové procesy uvnitř lebky mohou být reprezentovány multidimenzionální křivkou  $\beta$  - geometrickým objektem, který globálně popisuje pohyb hlavy. Signální křivka  $\beta$  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 tak poskytuje jednorozměrnou projekci pohybu hlavy a představuje příslušnou složku  $\beta$  v daném směru. Zatímco posunutí senzorů vzhledem k hlavě inherentně mění jednotlivé projekce, vlastní křivka  $\beta$  se nemění, neboť změna polohy polštáře nemá žádný vliv na procesy v lebce (pouze pozorujeme pohyb hlavy z jiné perspektivy). Zjednodušeně řečeno, multidimenzionální křivka  $\beta$  představuje „otisk prstu“ intrakraniálních mechanických procesů, ze kterých lze v principu monitorovat dynamiku ICP.

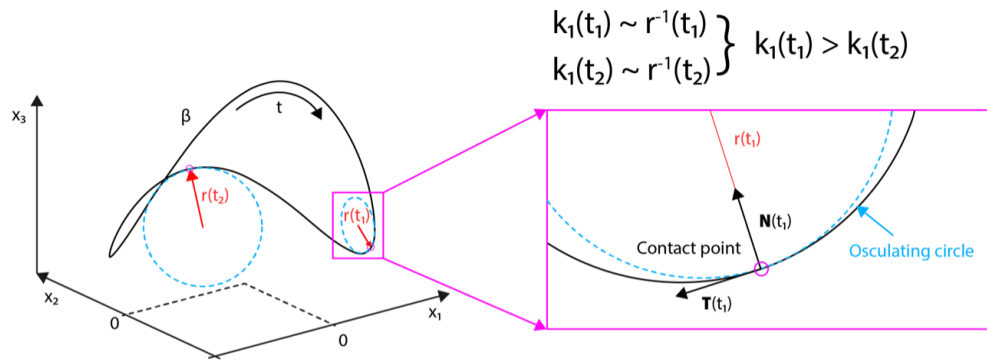
Podle diferenciální geometrie pro danou hladkou  $N$ -rozměrnou křivku  $\beta$  existuje přesně  $N - 1$  funkcí  $k_1(t), k_2(t), \dots, k_{N-1}(t)$ , které křivku zcela definují. Tyto funkce se označují jako Cartanovy křivosti, a lze je vypočítat z naměřených jednorozměrných signálových projekcí. 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 námi navržené metody se omezuje na křivost prvního řádu  $k_1(t)$ , a to z následujícího důvodu: komponenta  $k_1(t)$  je úměrná pouze normě druhých derivací naměřeného signálu, a tudíž není na rozdíl od derivací vyšších řádů citlivá na šum, současně však nese dostatek informací o zkoumaném procesu. Výpočet křivostí  $k_i(t)$  pro  $i \in \{2, \dots, N - 1\}$  vychází ze znalosti derivací  $i + 1$  řádu, které jsou výrazně citlivější na šum.

V hypotetickém dvourozměrném případě první Cartanova křivost  $k_1(t)$  tak kompletně popisuje danou křivku a je nepřímo úměrná poloměru oskulační kružnice v daném bodu křivky (Obrázek 3.7).

### 3.2.2 Měření a hardwarové zapojení

Hardwarové zapojení aparátu pro neinvazivní měření ICP je znázorněno na Obrázku 3.8. Synchronně bylo monitorováno a zaznamenáváno pro následné zpracování 6 časových řad: EKG, referenční ICP měřené intraparenchymálním

Obrázek 3.7: Nepřímá úměrnost mezi první Cartanovou křivostí a poloměrem oskulační kružnice na jednoduchém modelu parametricky definované 3D křivky.



**modře:** oskulační kružnice ve dvou různých bodech křivky  $\beta(t)$ ; první Cartanova křivost  $k_1(t)$  v čase  $t$  je nepřímo úměrná poloměru oskulační kružnice v čase  $t$ .  $\mathbf{N}(t_1)$ : normálový jednotkový vektor,  $\mathbf{T}(t_1)$ : tangenciální vektor,  $t$ : parametrický čas. Převzato z (Mládek a kol., 2021).

katetrem a mechanické signály pohybů hlavy registrované čtyřmi nezávislými tlakovými senzory, které jsou integrální součástí polštáře. Vzorkovací frekvence byla nastavena na 1 kHz, analogové signály byly interně digitalizovány 12 bitovým A/D převodníkem.

### 3.2.3 Zpracování a analýza signálů

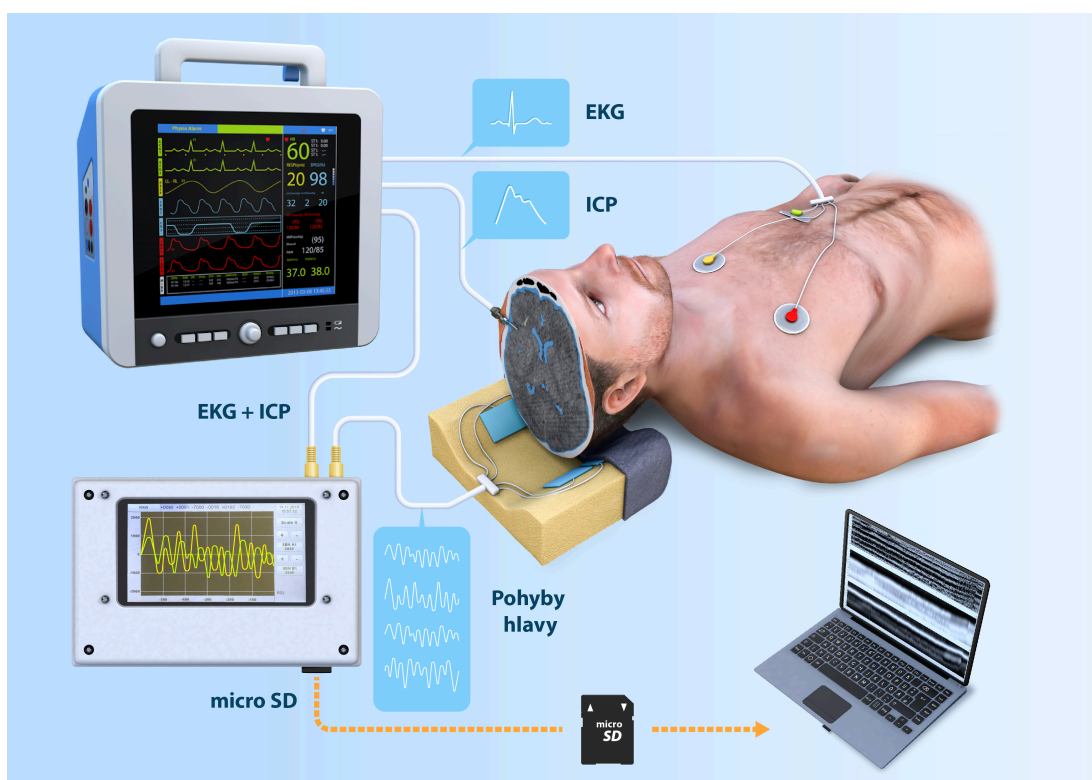
Proces zpracování signálů je znázorněn na Obrázku 3.9. Z mechanických signálů, které jsou reprezentovány 4-dimenzionální křivkou  $\beta$ , vypočítáme první Cartanovu křivost  $k_1(t)$  ( $\text{ADC} \cdot \text{ms}^{-2}$ , kde ADC představuje jednotku A/D převodníku), která je z definice nezáporná a vykazuje množství tranzientů (maxim). Každé maximum  $k_1(t)$  odpovídá konkrétní nitrolební události v čase  $t$  a s ní souvisejícímu mikropohybu hlavy.

Typická ICP vlna obsahuje tři po sobě jdoucí maxima označená P1–P3. I když je interpretaci ICP maxim věnována v literatuře značná pozornost (Obrázek 3.9A, červené puntíky), z pohledu naší metody jsou klíčové extrémy časové derivace ICP (dICP) ( $\text{mmHg} \cdot \text{ms}^{-1}$ ) (Obrázek 3.9A, modré tečky), neboť právě to jsou okamžiky, kdy dynamika CSF vrcholí a pulzní tlaková vlna se odráží od vnitřního povrchu kalvy. V okamžiku maxima ICP, tedy v okamžiku P1–P3, je dICP z definice rovno nule. Jedná se tak o okamžik, kdy je tlak v nitrolebí v rovnováze a tok CSF ustává.

Dynamika CSF je úzce spjata se srdečním cyklem. Z tohoto důvodu jsme použili „time locking“ metodu, v rámci které jsou vypočtené signály  $k_1(t)$ , ICP a dICP segmentovány na základě R-kmitu do takzvaných elementárních intervalů (EI). Každý  $n$ -tý EI začíná v době  $n$ -tého R-kmitu  $t_n$  a končí v  $t_n + 500$  ms (Obrázek 3.9A, svislé zelené linie).

Signály  $k_1(t)$  a dICP jsou tak fragmentovány na  $N$  stejně dlouhých EI. Hodnoty  $k_1(t)$  a dICP jsou v každém elementárním intervalu normalizovány na hodnotu 1 a mapovány pomocí stupnice šedi (černá: 0, bílá: 1) (Obrázek 3.9B,  $k_1(t)$ : modrý obdélník, dICP: oranžový obdélník). Barevně kódované proužky se poté otočí

Obrázek 3.8: Schéma hardwarového zapojení polštáře a měřící elektroniky.



Mikropohyby hlavy jsou detekovány pomocí 4 tlakových senzorů, které jsou integrální součástí polštáře. EKG a referenční hodnota intraparenchymálního ICP byla exportována z lékařského monitoru. Převzato a upraveno z (Mládek a kol., 2021).

o  $90^\circ$  ve směru hodinových ručiček a pospojují se vodorovně vedle sebe zleva doprava. Získáme tak alternativní reprezentaci  $k_1(t)$  a dICP – Cartanovu a dICP mapu (Obrázek 3.9C), kde osa  $x$  představuje index EI s  $n \in \{0, 1, \dots, N\}$ , osa  $y$  představuje relativní čas  $t$  v intervalu  $t \in (0, 500)$  ms. Na Cartanových mapách vidíme variabilní počet oblastí maxim (pásky bílé barvy), z nichž každá oblast je spojena s nějakou mechanickou událostí v těle, ke které dochází při každém srdečním cyklu v přibližně stejnou dobu. Analogické dICP mapy mají obecně nižší počet oblastí maxim, přičemž první maximum je zpravidla nejvýznamnější a nejlépe definované.

V rámci předkládané studie pracujeme pouze s relativními časovými posuny maxim  $k_1(t)$  a dICP vzhledem k příslušnému R-kmitu, a tudíž odpadá potřeba kalibrace metody. Pro případné odvození absolutní hodnoty ICP by iniciální kalibrace byla nezbytná.

### 3.2.4 Přehled měřených pacientů

Do studie bylo zahrnuto 24 pacientů (označení P01–P24); 21 mužů a 3 ženy s průměrným věkem  $47.3 \pm 18.5$  (Tabulka 3.3). GCS při příjmu se pohybovalo v intervalu 3 – 15, medián GCS = 3, IQR = 3 (Q1 = 3, Q3 = 6). Pacienti byli přijati na urgentní příjem Ústřední vojenské nemocnice v Praze s podezřením na izolované TBI nebo jako součást polytraumatu. Všichni pacienti podstoupili standardní

Tabulka 3.3: Přehled měřených pacientů s TBI (P01–P24).

Pacient	Pohlaví	Věk	Marshallovo skóre	GCS	Iniciální ICP
P01	M	29	II	3	16
P02	F	67	III	3	21
P03	M	32	II	15	15
P04	F	66	III	4	15
P05	M	68	III	3	15
P06	M	70	II	3	12
P07	M	31	III	3	17
P08	M	36	V	3	20
P09	F	39	III	3	29
P10	M	21	II	7	24
P11	M	75	V	3	2
P12	M	66	II	6	10
P13	M	44	II	3	26
P14	M	33	II	3	10
P15	M	33	II	6	2
P16	M	41	II	10	18
P17	M	31	III	3	17
P18	M	79	VI	3	12
P19	M	33	II	6	2
P20	M	27	III	3	40
P21	M	41	II	14	2
P22	M	58	VI	3	15
P23	M	40	II	3	20
P24	M	76	II	14	13

M: muž, F: žena. Uvedené iniciální ICP je v mmHg.

klinické a laboratorní vyšetření, byl proveden ultrazvuk (UZ) břicha a celotělové CT včetně CT angiografie mozku. Po počáteční léčbě bezprostředně život ohrožujících stavů byli pacienti umístěni na jednotku intenzivní péče k dalšímu sledování. Všichni pacienti měli vstupní a následné neurologické vyšetření včetně CT mozku. Pacienti se známkami nitrolební hypertenze, ale bez indikace k okamžitému chirurgickému zákroku, byli indikováni k invazivnímu (intraparenchymálnímu) monitorování ICP. Průměrné počáteční ICP bezprostředně po zavedení katetru bylo  $15.5 \pm 9.0$  mmHg. ICP katetr byl zaveden přes pravou prefrontální kůru s výjimkou případů, kdy bylo z jiných důvodů nutné umístění do levé prefrontální kůry (lokalizované expanze - kontuze, krvácení, ischemie nebo známá dominance pravé hemisféry). Po operaci byl pod hlavu pacienta umístěn polštář vybavený mechanickými senzory a řídicí elektronika napojena na monitor životních funkcí (Obrázek 3.8).

Zvýšený nitrolební tlak byl léčen dle doporučených postupů (Burgess a kol., 2016; Koenig, 2018; Sacco a Delibert, 2018; Sacco a Davis, 2019; Freeman, 2015). Farmakologická intervence zahrnovala kontinuální nebo bolusovou intravenózní aplikaci hypertonického roztoku NaCl nebo manitolu. V případě refrakterní elevace ICP bylo iniciální dávkou a následnou kontinuální infuzí barbiturátů navozeno koma. V rámci nefarmakologických intervencí byla aplikována dočasná hyperventilace s cílovým PaCO<sub>2</sub> mezi 30–35 mmHg a polohování pacienta. U pacientů s refrakterní elevací ICP bez dalších možností konzervativní léčby byla indikována

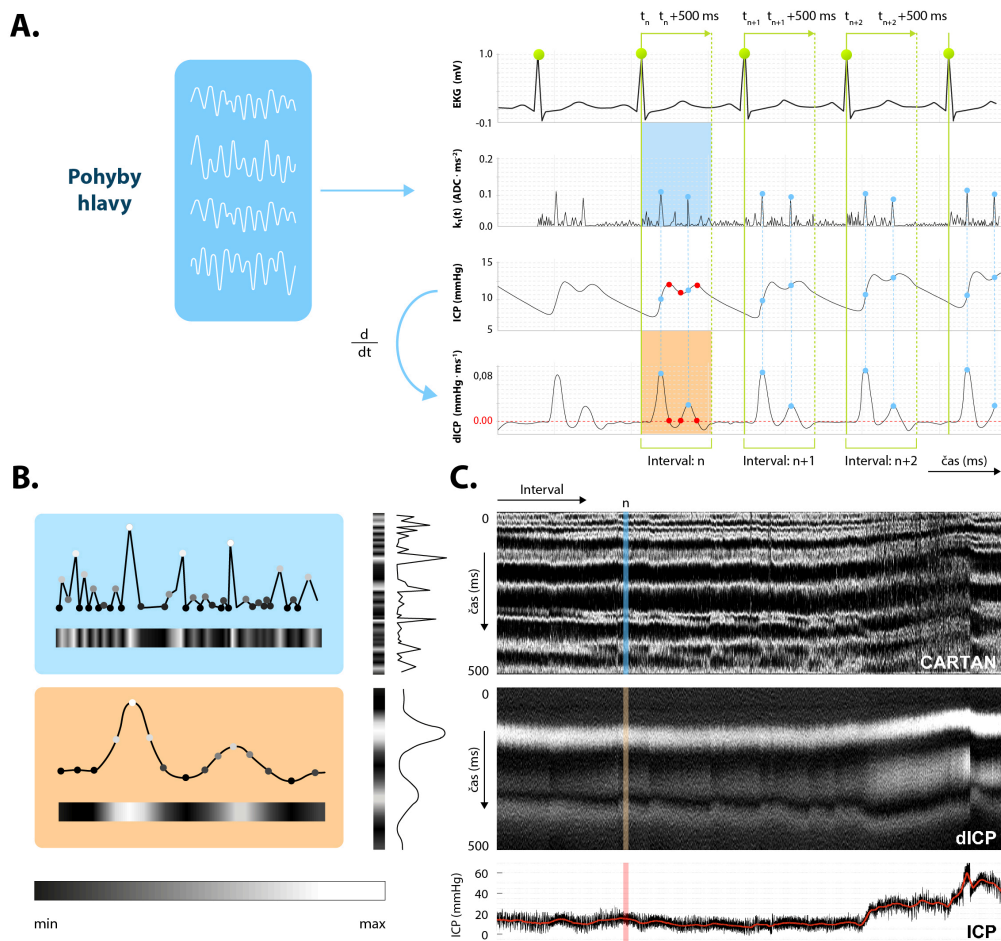
chirurgická intervence. V případě dekompresní hemikraniektomie bylo měření pohybů hlavy ukončeno. Akvizice veškerých mechanických dat byla provedena před případnou kraniektomií.

### 3.2.5 Korelační analýza

Proces korelační analýzy je znázorněn v podobě blokového vývojového diagramu na Obrázku 3.10. Cartanova křivost  $k_1(t)$  byla počítána výhradně z mechanických dat; dICP představuje časovou derivaci referenčního signálu ICP. Time locking segmentace na základě R-kmitů v EKG a uspořádání EI proužků vedle sebe umožňuje reprezentaci  $k_1(t)$  a dICP ve formě příslušných map. Průběh hran (sledování bílé oblasti lokálních maxim) byl semi-automaticky detekován v obou mapách (Obrázek 3.10, oranžové křivky). Vybrané křivky páru  $k_1(t)$ –dICP byly následně korelovány.



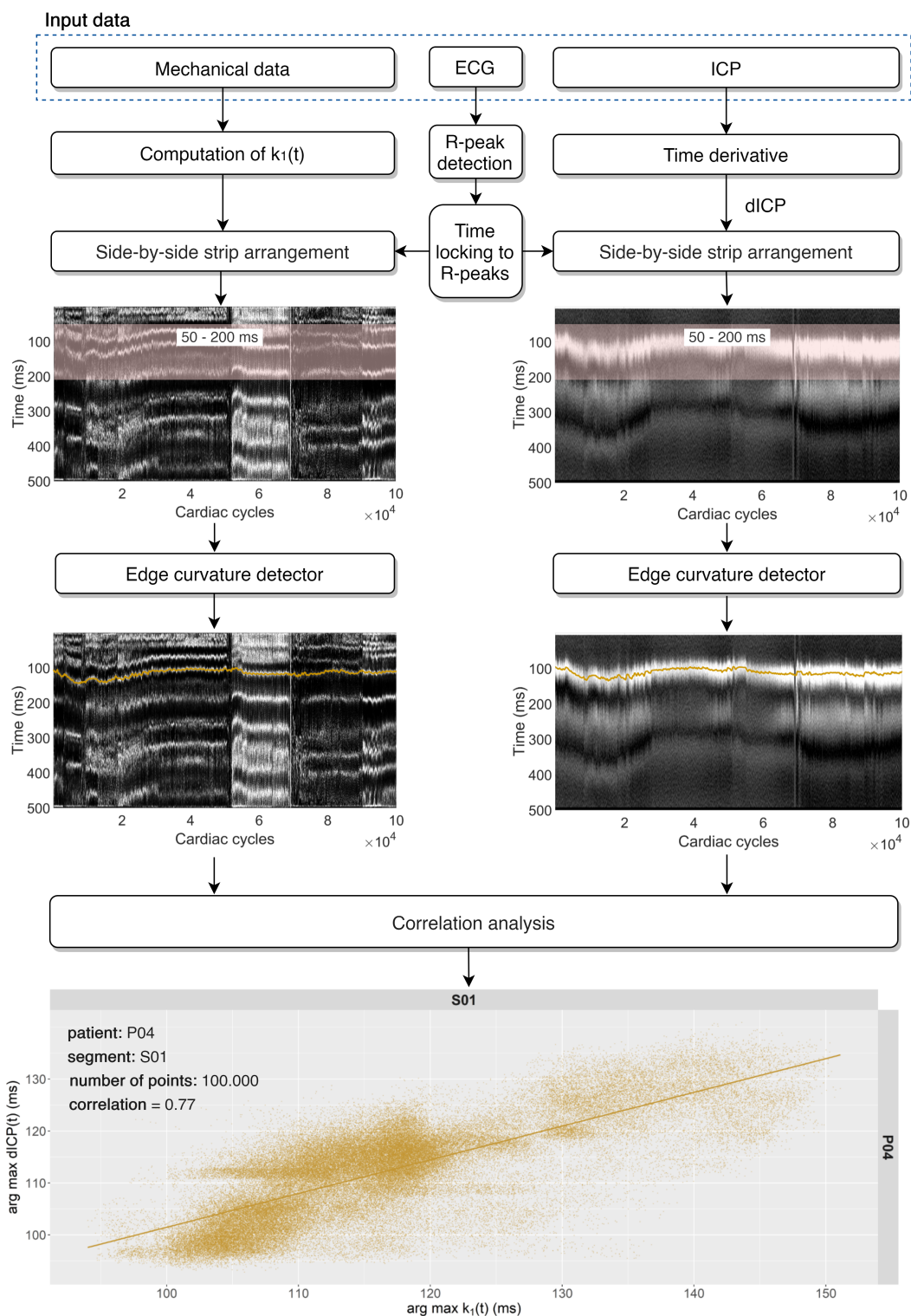
Obrázek 3.9: Analýza vstupních signálů: EKG, referenční ICP a pohyby hlavy.



**A:** vstupní signály - 4 mechanické signály generované mikropohyby hlavy, EKG a referenční ICP. Časovou derivací ICP dostáváme  $dICP$ , z mechanických signálů je získána  $k_1(t)$ , EKG slouží k „time locking“ segmentaci  $k_1(t)$ , ICP a  $dICP$ ; **zelené puntíky**: automaticky detekovaný R kmit QRS komplexu v EKG; **modré puntíky**: maxima  $k_1(t)$  a  $dICP$ ; **červené puntíky**: maxima ICP a nulové hodnoty  $dICP$ ; **svislé zelené linie**: princip segmentace signálů podle EKG. **B:** ukázka jednoho EI pro  $k_1(t)$  (modrá) a  $dICP$  (oranžová). **C:** výsledná Cartanova (nahore) a  $dICP$  (uprostřed) mapa, dole je znázorněn časový vývoj střední hodnoty ICP; **bílá**: maximum normované veličiny, **černá**: minimum normované veličiny; **n**: index EI (srdečního cyklu). Převzato a upraveno z (Mládek a kol., 2021).



Obrázek 3.10: Blokový vývojový diagram korelační analýzy.



Převzato z (Mládek a kol., 2021).

## 4. Výsledky

### 4.1 Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT

#### 4.1.1 Dataset pacientů

V Tabulce 4.1 jsou uvedeny základní charakteristiky souboru pacientů. Průměrný věk kohorty byl  $73.7 \pm 6.9$  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%), zatímco 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 téměř u všech pacientů datasetu. Naopak přítomnost močové inkontinence byla z Hakimovy triasy 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 4.1: 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	$73.5 \pm 4.7$	$73.9 \pm 8.6$	$73.7 \pm 6.9$
	CCI	$5.8 \pm 1.8$	$5.8 \pm 2.0$	$5.8 \pm 1.9$
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:** Charlsonové 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 %.

#### 4.1.2 Vyhodnocení ICP/EKG příznaků

V Tabulce 4.2 jsou uvedeny průměrné hodnoty vypočtených ICP/EKG příznaků F01–F48, které byly použity pro konstrukci ML modelů.

#### 4.1.3 Vyhodnocení klasifikační přesnosti ML modelů

V Tabulce 4.3 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

Tabulka 4.2: 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 <sub>0.99</sub> (ICP)-Q <sub>0.01</sub> (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 <sub>0.99</sub> (ICP); rICP-fICP
11	27.8	9.1	21.1	7.3	1.30e-4	0	Q <sub>0.99</sub> (ICP)-Q <sub>0.01</sub> (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))

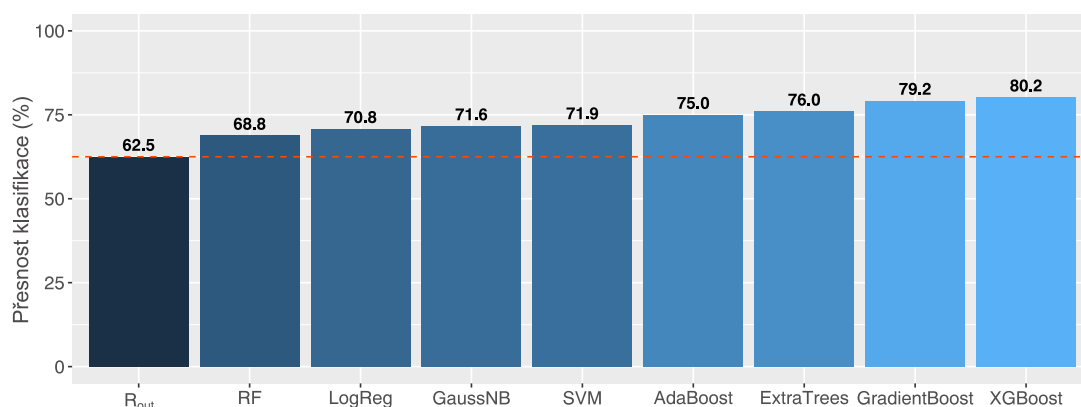
V popisu příznaků byla použita operátorová notace  $\mathbf{X}(Y)$ , kde  $\mathbf{X}$  je operátor počítané veličiny,  $Y$  je vstup. **CWT**: vlnková transformace,  $\mathbf{Q}_k()$ :  $k$ -tý percentil, **SD**( $\cdot$ ): standardní odchylka, **AUC**: plocha pod křivkou, **HFD**( $\cdot$ ): Higuchiho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

Tabulka 4.3: 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
<b>XGBoost</b>	<b>0.887/0.891 (8)</b>	<b>80.2/82.3 (8)</b>	<b>86.0/86.1 (8)</b>	<b>73.9/78.3 (7)</b>

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 4.1: Vyhodnocení klasifikační přesnosti ML modelů.

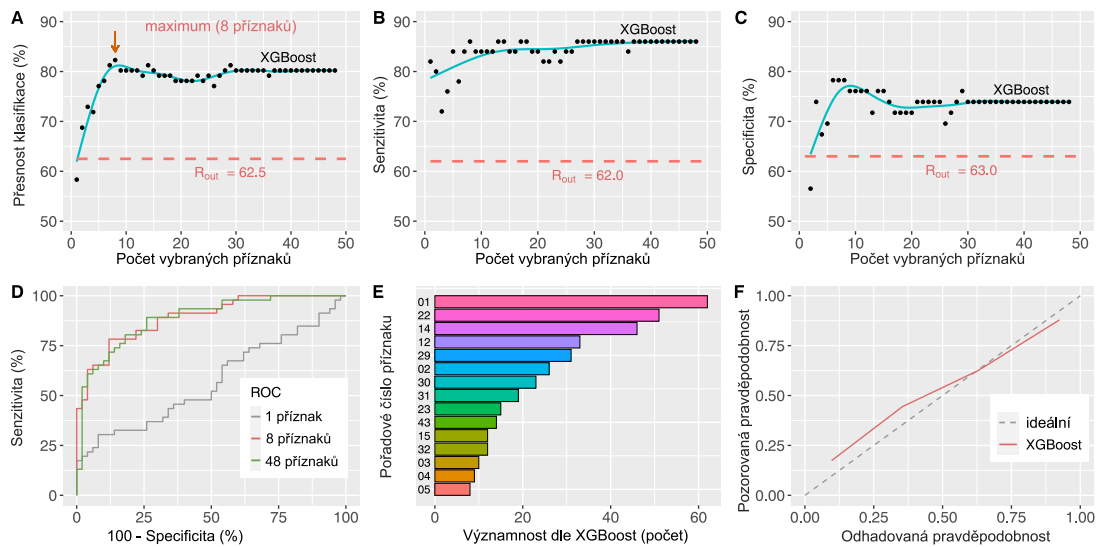


přesností 62.5%, senzitivitou 62.0% a specifickou 63.0% (Obrázek 4.1). Pro další kalibraci a hlubší analýzu výsledků byl použit pouze ML model XGBoost.

Na Obrázku 4.2 je ilustrována detailní 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 4.2A–B). Nejvyšší specifický (78.3%) dosahuje model při použití 7 příznaků (Obrázek 4.2C). 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 4.2E). Kalibrační křivka (Obrázek 4.2F) demonstruje míru shody mezi predikovanými a pozorovanými pravděpodobnostmi klasifikace.

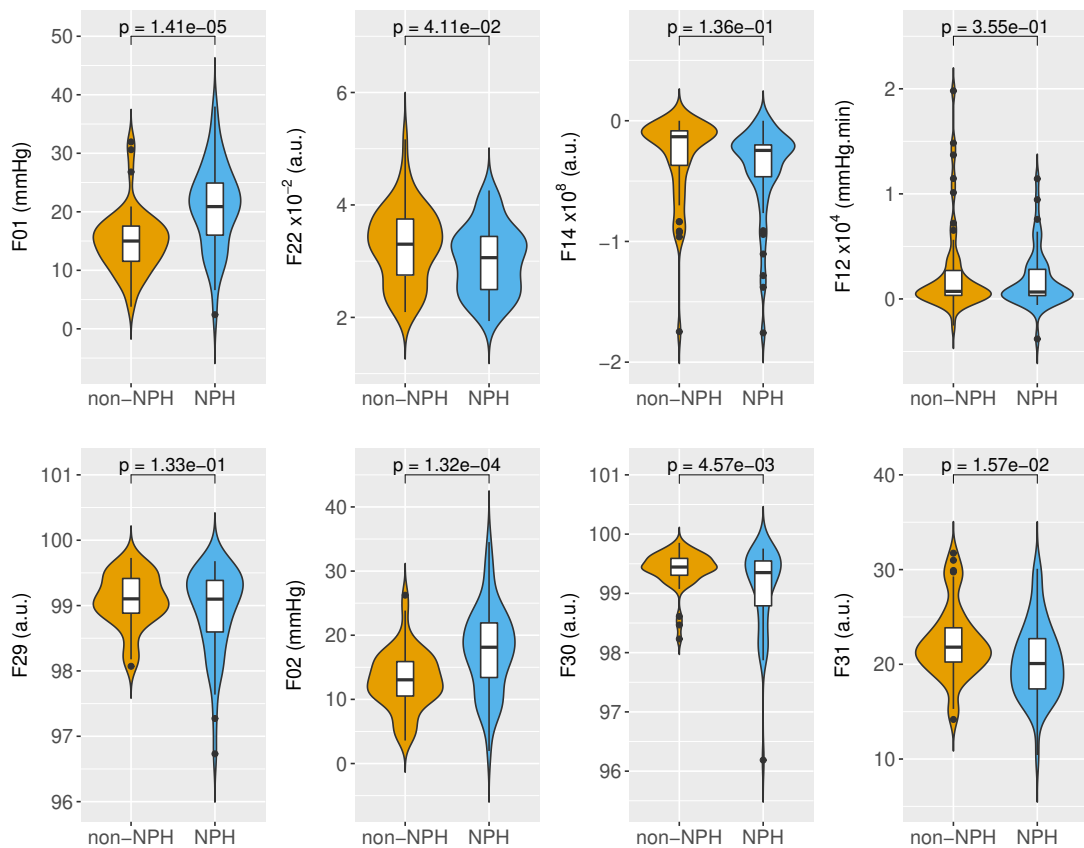
Distribuce vypočtených hodnot pro 8 příznaků s nejvyšší hodnotou FI (F01, F22, F14, F12, F29, F02, F30 a F31; Tabulka 4.2) pro NPH a non-NPH kohortu je zobrazena na Obrázku 4.3. Normální rozložení hodnot příznaků bylo testováno Kolmogorovým-Smirnovovým testem.

Obrázek 4.2: 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.

Obrázek 4.3: Distribuce hodnot 8 příznaků s nejvyšší hodnotou FI pro pacienty NPH (modrá) a non-NPH (oranžová) skupiny.



## 4.2 Neinvazivní monitorace dynamiky ICP

Celkem bylo zaznamenáno přes 574 hodin záznamu od 24 pacientů s TBI v komatozním stavu (Tabulka 4.4). Naměřená data byla analyzována pomocí vlastního MATLAB kódu s cílem nalézt nejdelší nepřerušované segmenty s minimálním počtem 5 000 EI (tj. minimálně 5 000 úderů srdce). Časová délka nejkratšího segmentu o 5 000 EI je pro průměrnou tepovou frekvenci  $70 \text{ min}^{-1}$  přibližně 1.2 hodiny. Počet nalezených segmentů u jednotlivých pacientů je v rozmezí 1 (P11, P13, P17 a P23) až 11 (P16). Průměrný počet segmentů na jednoho pacienta je 4.5. 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.

Tabulka 4.4: 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	$0.73 \pm 0.09$	$0.63 \pm 0.40$
P02	3	44 000	234 518	18.8	10.5	$0.71 \pm 0.01$	$0.69 \pm 0.14$
P03	10	180 000	714 118	25.2	42.9	$0.74 \pm 0.10$	$0.95 \pm 0.27$
P04	3	220 000	531 888	41.4	52.4	$0.76 \pm 0.02$	$1.25 \pm 0.60$
P05	9	273 000	511 853	53.4	65.1	$0.76 \pm 0.11$	$0.93 \pm 0.08$
P06	8	212 000	779 019	27.2	50.5	$0.76 \pm 0.09$	$0.81 \pm 0.18$
P07	5	156 000	432 682	36.1	37.1	$0.72 \pm 0.09$	$0.73 \pm 0.25$
P08	9	236 000	944 134	25.0	56.2	$0.76 \pm 0.06$	$0.62 \pm 0.16$
P09	2	84 000	136 773	61.4	20.2	$0.72 \pm 0.16$	$0.79 \pm 0.63$
P10	5	80 000	474 700	16.9	19.0	$0.76 \pm 0.03$	$1.20 \pm 0.21$
P11	1	10 000	495 318	2.0	2.4	$0.64 \pm 0.00$	$0.86 \pm 0.00$
P12	2	20 000	362 159	5.5	4.8	$0.66 \pm 0.06$	$0.75 \pm 0.20$
P13	1	6 270	18 770	33.4	1.5	$0.81 \pm 0.00$	$1.16 \pm 0.00$
P14	10	140 300	433 607	32.4	33.4	$0.74 \pm 0.09$	$0.90 \pm 0.21$
P15	4	46 500	203 512	22.8	11.1	$0.80 \pm 0.06$	$0.79 \pm 0.12$
P16	11	216 000	405 808	53.2	51.4	$0.74 \pm 0.11$	$0.89 \pm 0.26$
P17	1	56 836	56 836	100.0	13.5	$0.89 \pm 0.00$	$0.94 \pm 0.00$
P18	5	84 000	320 603	26.2	20.0	$0.75 \pm 0.07$	$0.79 \pm 0.09$
P19	2	30 000	275 091	10.9	7.1	$0.66 \pm 0.04$	$0.44 \pm 0.06$
P20	3	90 000	463 417	19.4	21.4	$0.81 \pm 0.15$	$0.90 \pm 0.20$
P21	2	20 000	338 910	5.9	4.8	$0.73 \pm 0.12$	$1.26 \pm 0.58$
P22	2	40 000	505 968	7.9	9.5	$0.71 \pm 0.01$	$0.76 \pm 0.21$
P23	1	10 000	431 123	2.3	2.4	$0.71 \pm 0.00$	$0.78 \pm 0.00$
P24	5	111 000	141 156	78.6	26.4	$0.71 \pm 0.03$	$0.92 \pm 0.07$
<b>Celkem</b>	108	2 411 206	9 415 485	NA	574.1	0.86	0.68
<b>Průměr</b>	4.5	100 467	392 312	25.6	23.9	$0.74 \pm 0.08$	$0.86 \pm 0.27$

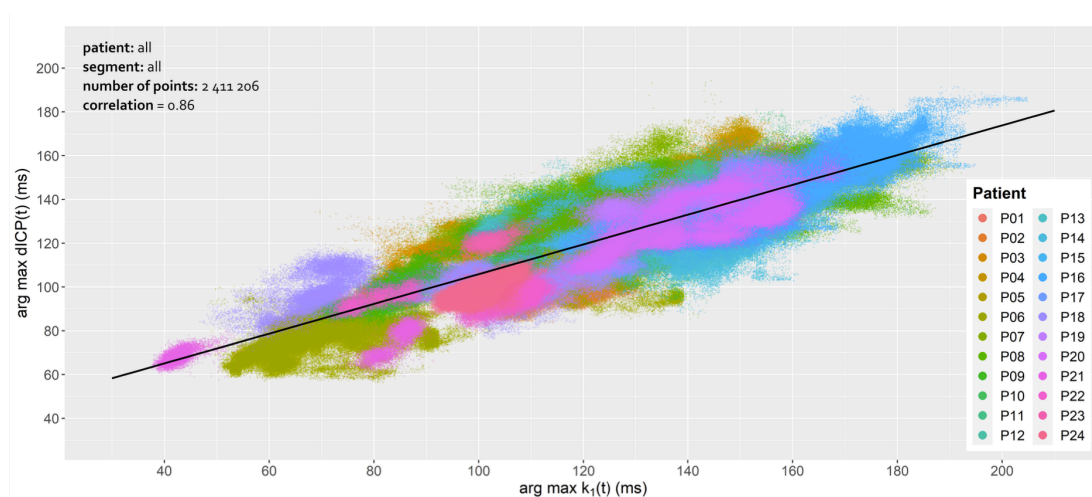
**PS:** počet nepřerušovaných segmentů o minimální délce 5 000 EI (srdečních cyklů); **Použité EI:** počet použitých elementárních intervalů; **Celkové EI:** počet všech naměřených EI; **Využití:** použité EI/celkové EI (v %); **Čas:** přibližný čas měření (hodiny) vypočítaný pro průměrnou tepovou frekvenci  $70 \text{ min}^{-1}$ ; **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.

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 (Obrázek 3.10).

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 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.

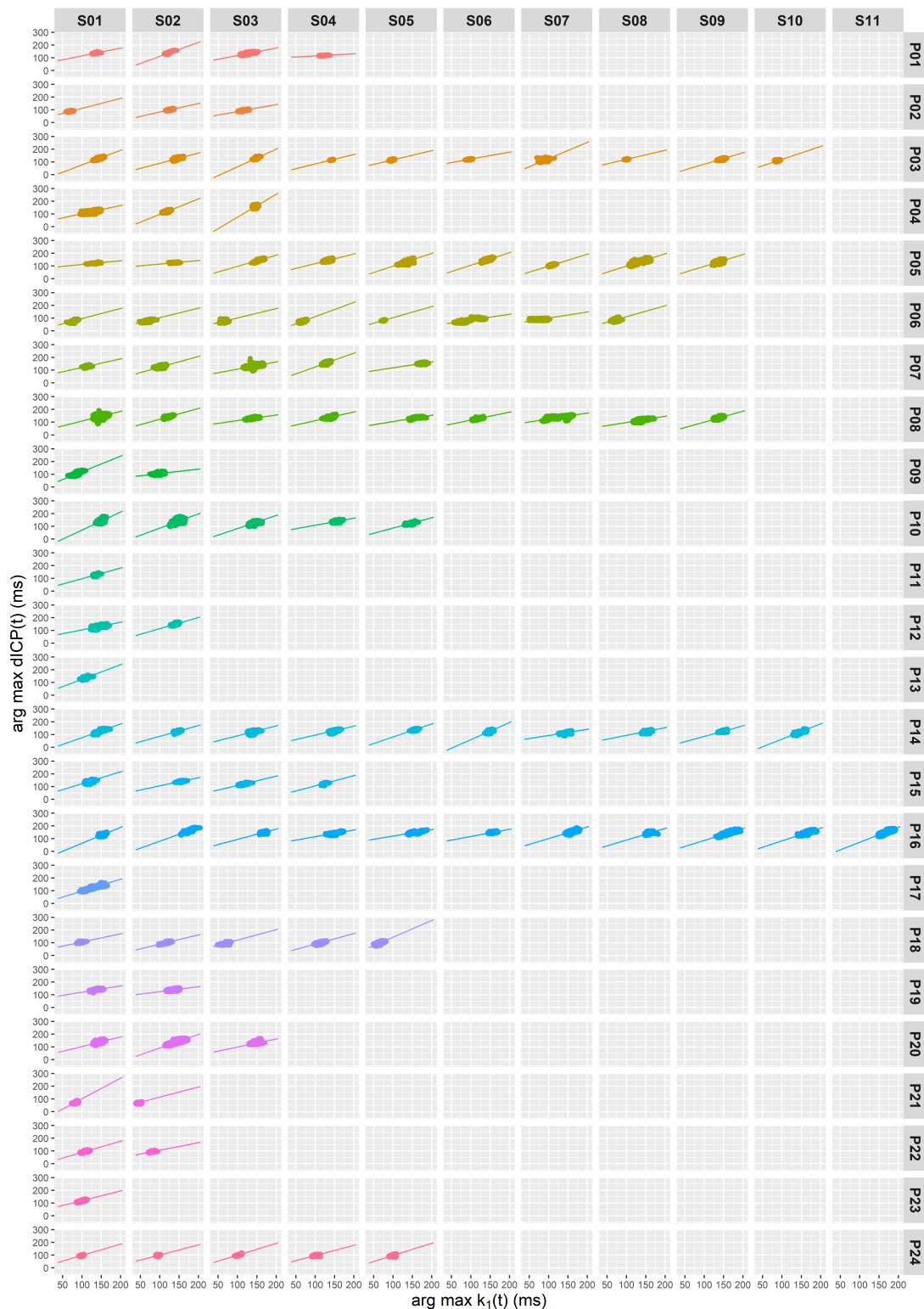
Pomocí semi-automatického detektoru hran byly identifikovány křivky spojující příslušná  $k_1(t)$  a první maxima dICP samostatně pro každý segment. Pearsonův korelační koeficient mezi časem maxima  $k_1(t)$  a časem prvního maxima dICP v každém ze 108 segmentů je v rozmezí 0.62 (P12/S02) a 0.94 (P05/S08). Střední korelační koeficient zprůměrovaným přes všechny segmenty je  $0.74 \pm 0.08$  (Tabulka 4.4). Dále jsme provedli lineární regresní analýzu. Průměrná směrnice lineární regrese pro všechny segmenty je  $0.86 \pm 0.27$ . Korelace mezi časovými posuny maxim  $k_1(t)$  a dICP v každém segmentu je znázorněna na Obrázku 4.5. V této souvislosti je nutné zdůraznit následující fakt: u invazivního měření ICP je tlakové čidlo umístěno v mozkovém parenchymu a jeho přesná pozice vzhledem ke kalvě se liší individuálně u jednotlivých pacientů. Ačkoliv je vzdálenost mezi hrotem tlakového čidla a vnitřním povrchem lebky malá, dává tento rozdíl vzniknout nezanedbatelnému časovému posunu mezi okamžikem registrace pulzní tlakové vlny v čidlu a na kalvě. Navíc vzhledem k nehomogenitě a anizotropii mozkového parenchymu měří tlakové čidlo ICP spíše lokálně v okolí hrotu katetru. Pohyb hlavy monitorovaný tlakovými senzory v polštáři však reflektuje výslednici odrazů pulzních vln v celém nitrolebí a popisuje tak globální stav.

Obrázek 4.4: Korelace mezi časy sledovaného maxima  $k_1(t)$  a prvního maxima dICP pro všechny pacienty dohromady. Převzato z (Mládek a kol., 2021).



Směrnice lineární závislosti časových pozic maxim  $k_1(t)$  a dICP je funkcí mnoha interních (atrofie, hustota kostní tkáně) i externích faktorů (relativní orientace polštáře vzhledem k hlavě pacienta). Podobně je i okamžik prvního maxima dICP závislý na více fyziologických parametrech jako je elasticita arterií a může se u jednotlivých pacientů lišit o desítky ms. 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 4.4 a Obrázek 4.4).

Obrázek 4.5: Korelace mezi časy sledovaného maxima  $k_1(t)$  a prvního maxima ICP pro jednotlivé pacienty (P) a segmenty (S). Převzato z (Mládek a kol., 2021).





# 5. Diskuze

## 5.1 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 4.2E), 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 4.2 a Obrázek 4.3), ve shodě s principem LIT. Klasifikační přesnost potenciálního XGBoost modelu založeného pouze na jediném příznaku ( $< 60\%$ ; Obrázek 4.2A) 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 „nezájímavé“ pro rozlišení NPH a non-NPH pacientů, se mohou ukázat jako velmi přínosné pro ML klasifikační model a obráceně (Obrázek 4.3). Například 3. a 4. nejpřínosnější příznak pro XGBoost model, F14: entropie rICP-fICP difference ( $FI = 46$ ,  $p = 1.4e-1$ ) a F12: integrál normalizované ICP křivky ( $FI = 33$ ,  $p = 3.6e-1$ ), by byly v rámci statistického testování s rezervou zamítnuty.

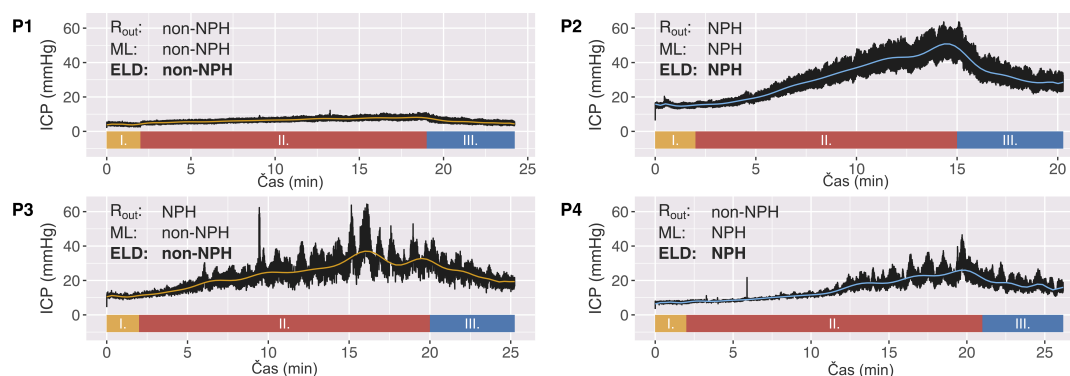
Z výsledků je zřejmé, že využití příznaků F02–F48 zvýší klasifikační přesnost XGBoost modelu o  $\sim 25\%$  v porovnání s hypotetickým jedno-příznakovým modelem, a o  $\sim 20\%$  oproti  $R_{out}$  klasifikaci. Uvedený výsledek ilustruje hlavní přínos moderních ML metod, tj. schopnost nalézt v multidimenzionálním 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 5.1.

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  $13.8 \text{ mmHg.min.ml}^{-1}$ , podle  $R_{out}$  byl tedy klasifikován jako LIT+. Naopak  $R_{out}$  pacienta P4 bylo výrazně podlimitní ( $7.3 \text{ mmHg.min.ml}^{-1}$ ), 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 5.1: 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.

### 5.1.1 Limitace ML modelu

Námi navržený proces konstrukce klasifikačního ML modelu disponuje limitacemi, z nichž nejzávažnější je selekční bias.

Zprv, před vlastním funkčním testováním probíhá selekce pacientů na základě klinických a radiologických kritérií, v souladu s recentními guidelines (Nakajima a kol., 2021). V rámci tohoto procesu tak může dojít k vyloučení potenciálních ELD+ pacientů, kteří by mohli profitovat ze zkratové operace.

Zadruhé, pro definitivní a jednoznačnou NPH diagnózu musí být prokázán jasný klinický dopad permanentní diverze CSF (Nakajima a kol., 2021). Z výše uvedeného vyplývá, že jediný statisticky korektní, nicméně eticky těžko obhajitelný přístup by znamenal zkratovat všechny NPH-suspektní pacienty. Metoda dočasné drenáže tak stále představuje nejpragmatictější test pro výběr vhodných kandidátů pro zkratovou operaci. Specificita ELD je obecně nižší než 100%, a proto zlomek ELD+ pacientů neprofituje ze zavedení VP shuntu. V předkládané studii došlo po 3 a 12 měsících ke klinickému zlepšení u 80% a 75% zkratovaných pacientů (Tabulka 4.1, hodnoty jsou ve shodě s publikovanými výsledky (Giordan a kol., 2018). Rozdíly v reportovaných relativních počtech zlepšených pacientů je možné vysvětlit odlišnými kritérii pro zavedení shuntu a pooperační klinické zlepšení na různých neurochirurgických pracovištích (Marmarou a kol., 2005). Podobně senzitivita ELD je nižší než 100%, takže blíže neurčený počet ELD- pacientů, kteří by bývali profitovali z permanentní CSF drenáže, jsou označeni jako non-NPH a zkratováni nejsou.

Volba ELD jako superiorní metody pro zařazení pacienta jako NPH/non-NPH a skutečnost, že drenáž je indikovaná pouze v případě ELD+ pacientů, tak inherentně vede k selekčnímu biasu. S vědomím uvedeného selekčního biasu se však domníváme, že funkční testování podmiňující implantaci zkratu a mající oporu v mnoha vědeckých studiích (Marmarou a kol., 2005; Walchenbach a kol., 2002; Nakajima a kol., 2021) představuje z etického pohledu nejkorektnější postup.

## 5.2 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, difuzní 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 hroubí se fyziologická závislost mezi CBF a CPP. Vzhledem ke vztahu popsaného Rovnicí 1.5 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. V případě, že 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 kranie, 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 systolicou 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 diskrétními  $k_1(t)$  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 impulsu 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 impulsu 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.

### 5.2.1 Limitace metody

Limitací předkládané metody neinvazivního sledování dynamiky ICP je výrazná susceptibilita k vnějšímu mechanickému rušení. Kvalita měřených mechanických dat je snadno kompromitována interferencí vlastních pohybů hlavy s vibracemi umělé plicní ventilace, suboptimálním a nerovnoměrným zatížením senzorů v polštáři nebo pohybem pacienta zdravotníky (hygiena, výměna kanylu, apod.). Poslední jmenovaná příčina rušení však zhoršuje kvalitu také invazivně měřeného ICP a snižuje proto klinický přínos dlouhodobé neinvazivní monitorace na časové škále minut až hodin.

### 5.2.2 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 (Obrázek 3.9C, spodní graf). 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.

# 6. Závěr a zhodnocení hypotéz

## 6.1 Aplikace strojového učení pro zpřesnění LIT

### 6.1.1 Závěr studie

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.

### 6.1.2 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 náklady spojené s hospitalizací pacienta.

### 6.1.3 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.**

## 6.2 Neinvazivní monitorace dynamiky ICP

### 6.2.1 Závěr studie

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. Za předpokladu platnosti této hypotézy pak můžeme postup monitorace ilustrovat jako sekvenci kroků uvedených v Obrázku 6.1.

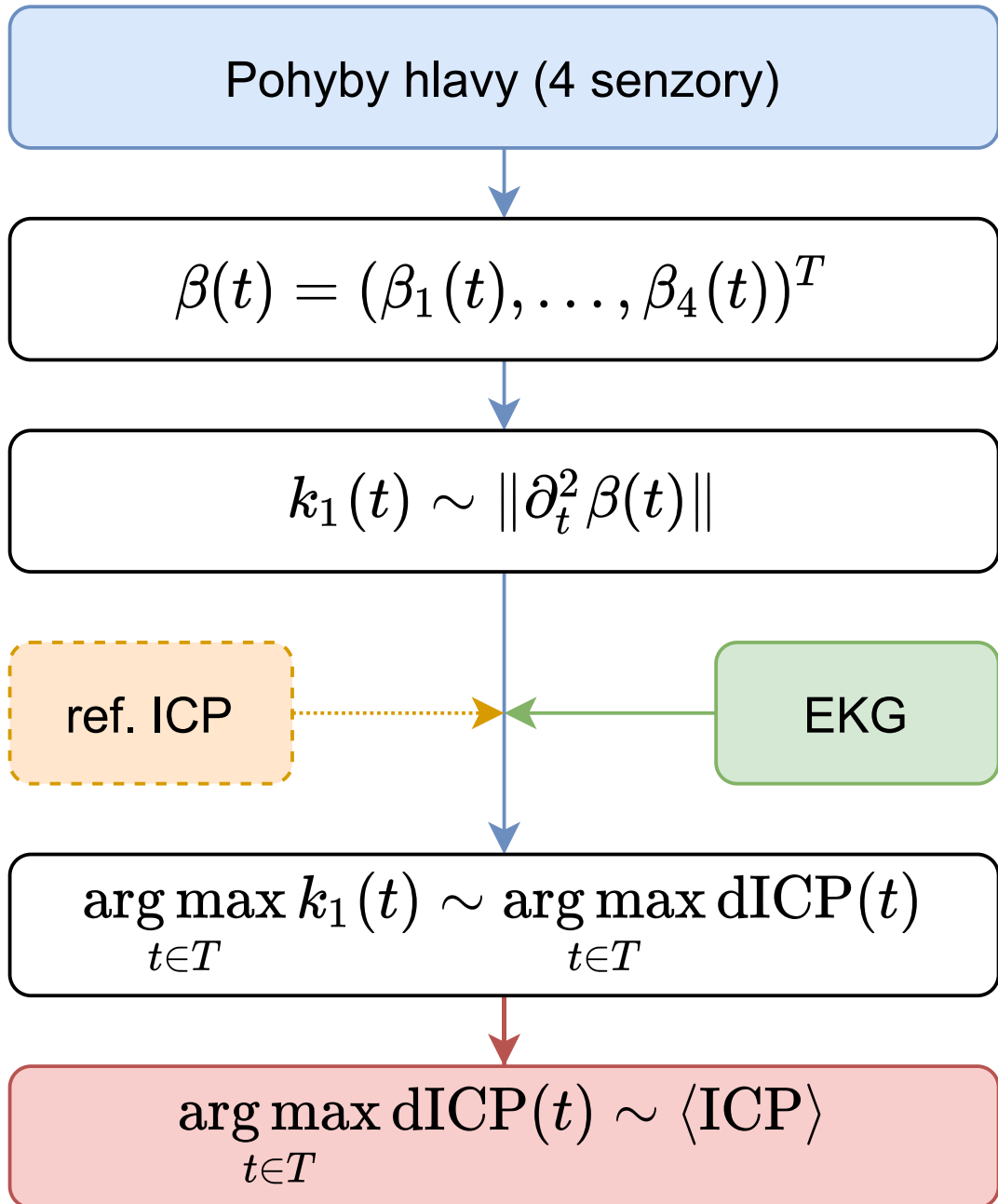
### 6.2.2 Výhled do budoucna

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.

### 6.2.3 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**.

Obrázek 6.1: Postup neinvazivního měření dynamiky ICP: sekvence kroků.



**vstupní signály:** pohyby hlavy měřené senzory v polštáři (modrá), EKG (zelená) a referenční invazivně měřené ICP (oranžová, pouze pro ověření metody); **zelená šipka:** time locking; **červená šipka a rámeček:** hypotetická neověřená vazba mezi morfologií dICP a střední hodnotou ICP;  $T$ : interval  $(t_n + 50, t_n + 200)$  ms v rámci jednoho EI, kde  $n$  je index EI/srdečního cyklu a  $t_n$  je čas  $n$ -tého R kmitu. V rámci intervalu  $T$  se hledá takové  $t$ , které maximalizuje argument:  $k_1(t)$  a  $\text{dICP}t$ ;  $\langle \cdot \rangle$ : střední hodnota.



# 7. Souhrn/Summary

## 7.1 Souhrn

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.

**Markery korelující s mikropohyby hlavy** Na 24 komatózních pacientech s traumatickým poraněním mozku jsme prokázali statisticky signifikantní lineární vazbu mezi okamžikem nejrychlejšího nárůstu ICP v oblasti před dosažením vrcholu P1 a okamžikem maximální hodnoty prvního Cartanova geometrického invariantu. Cartanův invariant je možné vyčíslit pouze ze znalosti neinvazivně měřených hodnot: mikropohybů hlavy a základního EKG, které ve výpočtu hraje roli metronomu udávajícího takt. Ukazujeme dále, že regresní parametry jsou univerzální; odpadá tak nutnost kalibrace pro každého pacienta. Potvrzená korelace mezi stavem v nitrolebí a pohyby hlavy tak otevírá cestu nejen pro možnost neinvazivní kontinuální monitorace ICP v neurointenzivní medicíně, ale obecně pro sledování libovolných mechanických procesů v těle, které mají obecně vektorový původ (např. celotělová hemodynamika, pohyb srdečních chlopní, střevní peristaltika, apod.).

**Markery korelující s odezvou na drenáž CSF** Standardní vyhodnocení lumbálního infuzního testu, široce rozšířené diagnostické metody pro funkční vyšetření vstřebávání moku u suspektních NPH pacientů, spočívá ve výpočtu výtokového odporu a v jeho porovnání s hraniční hodnotou. Výtokový odpor, který je pouze funkcí rozdílu iniciálního ICP před zahájením infuze a nového rovnovážného ICP v průběhu infuze (rychlost infuze je konstantní a má roli škálovacího faktoru), tak nebere v potaz dynamiku a geometrii vlnové formy ICP.

Využili jsme potenciálu moderních metod strojového učení a navrhli automatický klasifikační algoritmus, který na základě 8 komplexních signálových markerů predikuje odezvu pacienta na drenáž s  $\sim 82\%$  přesností. V porovnání s hodnocením podle hodnoty výtokového odporu jsme dosáhli o  $\sim 20\%$  vyšší přesnosti. Námi navržený klasifikátor je plně automatický, nevyžaduje kalibraci a procentuální přesnost klasifikace počítá pouze na základě vstupního ICP a EKG signálu.

## 7.2 Summary

This thesis deals with an in-depth analysis of ICP temporal dynamics and search for specific signal markers that can be used in clinical practice. We have aimed specifically for (1) dynamical ICP features that would correlate with specific head micromovements and bridge the gap between the investigated intracranial mechanical processes and the corresponding extracranial motions, and (2) combination of ICP/ECG features with the potential to identify those NHP patients that would respond to either temporary or permanent CSF shunting.

**Markers related to head micromotions** We gave evidence of a statistically significant linear correlation between the time of the ICP time derivative maximum (before reaching P1 peak) and the time of the first Cartan geometric invariant maximum. The calculation of the Cartan invariant can only be calculated based on non-invasively measured variables: head micromotions and basic ECG, which is used for time locking ICP segmentation. Further, we show that the linear fit parameters are patient-independent and hence no initial calibration is needed. The discovered correlation between intracranial processes and resulting head trembles opens a door not only for continual ICP monitoring in neurointensive care, but also for tracking any mechanical-based processes originating within the body (e.g. whole body hemodynamics, heart valves motion, intestinal peristalsis, etc.).

**Markers related to CSF drainage response** Evaluation of the lumbar infusion test, a common diagnostic tool CSF resorptive capacity examination in patients with suspected NPH, is based on outflow resistance calculation and comparison of the result with the cutoff value. The outflow resistance is a function of the initial ICP before infusion and the final steady state ICP difference. It does not take into account ICP geometry and dynamics.

We have employed modern machine learning methods and designed an automatic classification algorithm, which can predict the patient's clinical response to the CSF drainage with  $\sim 82\%$  accuracy. In comparison with the manual outflow resistance-based evaluation the machine learning model yields  $\sim 20\%$  higher prediction accuracy. Our decision tree-based classifier is fully automatic, does not require initial calibration and the classification is done using LIT ICP and ECG signals only.

## 8. Seznam použité literatury

- AASLID, R., MARKWALDER, T. M. a NORNES, H. (1982). Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of Neurosurgery*, **57**(6), 769–774. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769.
- 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.
- AMANTINI, A., CARRAI, R., LORI, S., PERIS, A., AMADORI, A., PINTO, F. a GRIPPO, A. (2012). Neurophysiological monitoring in adult and pediatric intensive care. *Minerva Anestesiologica*, **78**(9), 1067–1075. ISSN 1827-1596.
- ANDERSSON, J., ROSELL, M., KOCKUM, K., LILJA-LUND, O., SÖDERSTRÖM, L. a LAURELL, K. (2019). Prevalence of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A prospective, population-based study. *PloS One*, **14**(5), e0217705. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0217705.
- BEHRENS, A., LENFELDT, N., AMBARKI, K., MALM, J., EKLUND, A. a KOSKINEN, L.-O. (2010). Transcranial Doppler pulsatility index: not an accurate method to assess intracranial pressure. *Neurosurgery*, **66**(6), 1050–1057. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.NEU.0000369519.35932.F2.
- BOON, A. J. W., TANS, J. T. J., DELWEL, E. J., EGELER-PEERDEMAN, S. M., HANLO, P. W., WURZER, H. A. L., AVEZAAT, C. J. J., DE JONG, D. A., GOOSKENS, R. H. J. M. a HERMANS, J. (1998). Dutch Normal-Pressure Hydrocephalus Study: randomized comparison of low- and medium-pressure shunts. *Journal of Neurosurgery*, pages 490–495. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.1998.88.3.0490. URL <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/88/3/article-p490.xml>.
- 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.
- BRUCE, B. B. (2014). Noninvasive assessment of cerebrospinal fluid pressure. *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, **34**(3), 288–294. ISSN 1536-5166. doi: 10.1097/WNO.0000000000000153.
- 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.
- BURGESS, S., ABU-LABAN, R. B., SLAVIK, R. S., VU, E. N. a ZED, P. J. (2016). A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Hypertonic Sodium Solutions and Mannitol for Traumatic Brain Injury: Implications for Emergency Department Management. *Annals of Pharmacotherapy*. doi: 10.1177/1060028016628893. URL <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028016628893>.

- 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.
- CANAC, N., JALALEDDINI, K., THORPE, S. G., THIBEAULT, C. M. a HAMILTON, R. B. (2020). Review: pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. *Fluids and barriers of the CNS*, **17**(1), 40. ISSN 2045-8118. doi: 10.1186/s12987-020-00201-8.
- CARDOSO, E. R., ROWAN, J. O. a GALBRAITH, S. (1983). Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. *Journal of Neurosurgery*, **59**(5), 817–821. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.1983.59.5.0817.
- 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.
- CHEN, T. a GUESTRIN, C. (2016). XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. In *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, KDD '16*, pages 785–794, New York, NY, USA, August 2016. Association for Computing Machinery. ISBN 978-1-4503-4232-2. doi: 10.1145/2939672.2939785. URL <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>.
- CIHÁK, R. (2004). *Anatomie*, volume 3. Grada Publishing, Prague. ISBN 80-247-1132-X.
- 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.
- CRAVEN, C. L., TOMA, A. K., MOSTAFA, T., PATEL, N. a WATKINS, L. D. (2016). The predictive value of DESH for shunt responsiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, **34**, 294–298. ISSN 1532-2653. doi: 10.1016/j.jocn.2016.09.004.
- CZEPKO, R. a CIESLICKI, K. (2016). Repeated assessment of suspected normal pressure hydrocephalus in non-shunted cases. A prospective study based on the constant rate lumbar infusion test. *Acta Neurochirurgica*, **158**(5), 855–863. ISSN 0001-6268, 0942-0940. doi: 10.1007/s00701-016-2732-5. URL <http://link.springer.com/10.1007/s00701-016-2732-5>.
- CZOSNYKA, M., PICKARD, J. D. a STEINER, L. A. (2017). Principles of intracranial pressure monitoring and treatment. *Handbook of Clinical Neurology*, **140**, 67–89. ISSN 0072-9752. doi: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00005-2.
- DAI, H., JIA, X., PAHREN, L., LEE, J. a FOREMAN, B. (2020). Intracranial Pressure Monitoring Signals After Traumatic Brain Injury: A Narrative Overview and Conceptual Data Science Framework. *Frontiers in Neurology*, **11**, 959. ISSN 1664-2295. doi: 10.3389/fneur.2020.00959.
- 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.

- FIRSCHING, R., SCHÜTZE, M., MOTSCHMANN, M. a BEHRENS-BAUMANN, W. (2000). Venous ophthalmodynamometry: a noninvasive method for assessment of intracranial pressure. *Journal of Neurosurgery*, **93**(1), 33–36. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.2000.93.1.0033.
- 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.
- GEERAERTS, T., DURANTEAU, J. a BENHAMOU, D. (2008). Ocular sonography in patients with raised intracranial pressure: the papilloedema revisited. *Critical Care (London, England)*, **12**(3), 150. ISSN 1466-609X. doi: 10.1186/cc6893.
- GIORDAN, E., PALANDRI, G., LANZINO, G., MURAD, M. H. a ELDER, B. D. (2018). Outcomes and complications of different surgical treatments for idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, pages 1–13. ISSN 0022-3085, 1933-0693. doi: 10.3171/2018.5.JNS1875. URL <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/aop/article-10.3171-2018.5.JNS1875.xml>.
- GOVERNALE, L. S., FEIN, N., LOGSDON, J. a BLACK, P. M. (2008). TECHNIQUES AND COMPLICATIONS OF EXTERNAL LUMBAR DRAINAGE FOR NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS:. *Operative Neurosurgery*, **63**, 379–384. ISSN 2332-4252. doi: 10.1227/01.NEU.0000327023.18220.88. URL <https://academic.oup.com/ons/article-lookup/doi/10.1227/01.NEU.0000327023.18220.88>.
- HAKIM, S. a ADAMS, R. D. (1965). The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Journal of the Neurological Sciences*, **2**(4), 307–327. ISSN 0022-510X. doi: 10.1016/0022-510x(65)90016-x.
- HEBB, A. O. a CUSIMANO, M. D. (2001). Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery*, **49**(5), 1166–1184; discussion 1184–1186. ISSN 0148-396X. doi: 10.1097/00006123-200111000-00028.
- HIGUCHI, T. (1988). Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, **31**(2), 277–283. ISSN 0167-2789. doi: 10.1016/0167-2789(88)90081-4. URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0167278988900814>.
- KAHLON, B., SUNDBÄRG, G. a REHNCRONA, S. (2002). Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **73**(6), 721–726. ISSN 0022-3050. doi: 10.1136/jnmp.73.6.721.
- KAHLON, B., SUNDBÄRG, G. a REHNCRONA, S. (2005). Lumbar infusion test in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurologica Scandinavica*, **111**(6), 379–384. ISSN 0001-6314. doi: 10.1111/j.1600-0404.2005.00417.x.
- KIEFER, M. a UNTERBERG, A. (2012). The Differential Diagnosis and Treatment of Normal-Pressure Hydrocephalus. *Deutsches Aerzteblatt Online*. ISSN 1866-0452. doi: 10.3238/arztebl.2012.0015. URL <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2012.0015>.
- KIM, D.-J., KIM, H., KIM, Y.-T., YOON, B. C., CZOSNYKA, Z., PARK, K.-W. a CZOSNYKA, M. (2015). Thresholds of resistance to CSF outflow in predicting shunt responsiveness. *Neurological Research*, **37**(4), 332–340. ISSN 1743-1328. doi: 10.1179/1743132814Y.0000000454.
- 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.

- KLINGELHÖFER, J., CONRAD, B., BENECKE, R. a SANDER, D. (1987). Intracranial flow patterns at increasing intracranial pressure. *Klinische Wochenschrift*, **65**(12), 542–545. ISSN 0023-2173. doi: 10.1007/bf01727619.
- KOENIG, M. A. (2018). Cerebral Edema and Elevated Intracranial Pressure. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, **24**(6), 1588–1602. ISSN 1538-6899. doi: 10.1212/CON.0000000000000665.
- LESCOT, T., NACCACHE, L., BONNET, M. P., ABDENNOUR, L., CORIAT, P. a PUYBASSET, L. (2005). The relationship of intracranial pressure Lundberg waves to electroencephalograph fluctuations in patients with severe head trauma. *Acta Neurochirurgica*, **147**(2), 125–129; discussion 129. ISSN 0001-6268. doi: 10.1007/s00701-004-0355-8.
- LI, X., KANG, Y. a LI, F. (2020). Forecasting with time series imaging. *Expert Systems with Applications*, **160**, 113680. ISSN 0957-4174. doi: 10.1016/j.eswa.2020.113680. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0957417420305042>.
- LIU, H., SHAH, S. a JIANG, W. (2004). On-line outlier detection and data cleaning. *Computers & Chemical Engineering*, **28**(9), 1635–1647. ISSN 0098-1354. doi: 10.1016/j.compchemeng.2004.01.009. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0098135404000249>.
- LULLMANN-RAUCH, R. (2012). *Histologie*. Grada Publishing, Praha, 3. vydání edition. ISBN 978-80-247-3729-4.
- LUNDBERG, N. (1960). Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, **36**(149), 1–193. ISSN 0065-1591.
- 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.
- MACIT, N. a DÜLDÜL, M. (2014). Some new associated curves of a Frenet curve in E3 and E4. *Turkish Journal of Mathematics*, **38**, 1023–1037. doi: 10.3906/mat-1401-85.
- MARMAROU, A., BERGSNEIDER, M., KLINGE, P., RELKIN, N. a BLACK, P. M. (2005). The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*, **57**(3 Suppl), S17–28; discussion ii–v. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.neu.0000168184.01002.60.
- MARSHALL, L. F., BARBA, D., TOOLE, B. M. a BOWERS, S. A. (1983). The oval pupil: clinical significance and relationship to intracranial hypertension. *Journal of Neurosurgery*, **58**(4), 566–568. ISSN 0022-3085. doi: 10.3171/jns.1983.58.4.0566.
- 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.
- MORI, E., ISHIKAWA, M., KATO, T., KAZUI, H., MIYAKE, H., MIYAJIMA, M., NAKAJIMA, M., HASHIMOTO, M., KURIYAMA, N., TOKUDA, T., ISHII, K., KAJIYAMA, M., HIRATA, Y., SAITO, M. a ARAI, H. (2012). Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Second Edition. *Neurologia medico-chirurgica*, **52**(11), 775–809. ISSN 0470-8105, 1349-8029. doi: 10.2176/nmc.52.775. URL <http://japanlinkcenter.org/DN/JST.JSTAGE/nmc/52.775?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>.

- 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/>.
- NAKAJIMA, M., YAMADA, S., MIYAJIMA, M., ISHII, K., KURIYAMA, N., KAZUI, H., KANEMOTO, H., SUEHIRO, T., YOSHIYAMA, K., KAMEDA, M., KAJIMOTO, Y., MASE, M., MURAI, H., KITA, D., KIMURA, T., SAMEJIMA, N., TOKUDA, T., KAJIMA, M., AKIBA, C., KAWAMURA, K., ATSUCHI, M., HIRATA, Y., MATSUMAE, M., SASAKI, M., YAMASHITA, F., AOKI, S., IRIE, R., MIYAKE, H., KATO, T., MORI, E., ISHIKAWA, M., DATE, I., ARAI, H. a RESEARCH COMMITTEE OF IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS (2021). Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **61**(2), 63–97. ISSN 1349-8029. doi: 10.2176/nmc.st.2020-0292.
- 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.
- OSWAL, A. a TOMA, A. K. (2017). Intracranial pressure and cerebral haemodynamics. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, **18**(5), 259–263. ISSN 1472-0299. doi: 10.1016/j.mpaic.2017.03.002. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147202991730067X>.
- PARTINGTON, T. a FARMERY, A. (2014). Intracranial pressure and cerebral blood flow. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, **15**(4), 189–194. ISSN 1472-0299. doi: 10.1016/j.mpaic.2014.02.002. URL <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472029914000563>.
- PETROVICKÝ, P. (2002). *Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi*, volume 3. Vydavatelstvo Osveta, Martin. ISBN 80-8063-048-8.
- 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>.
- REDDY, G. K., BOLLAM, P. a CALDITO, G. (2014). Long-Term Outcomes of Ventriculoperitoneal Shunt Surgery in Patients with Hydrocephalus. *World Neurosurgery*, **81**(2), 404–410. ISSN 18788750. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.096. URL <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878875013001952>.
- RELKIN, N., MARMAROU, A., KLINGE, P., BERGSNEIDER, M. a BLACK, P. M. (2005). Diagnosing Idiopathic Normal-pressure Hydrocephalus. *Neurosurgery*, **57**(suppl\_3), S2–4–S2–16. ISSN 0148-396X, 1524-4040. doi: 10.1227/01.NEU.0000168185.29659.C5. URL [https://academic.oup.com/neurosurgery/article/57/suppl\\_3/S2-4/2744115](https://academic.oup.com/neurosurgery/article/57/suppl_3/S2-4/2744115).

- RIGAMONTI, D. (2014). *Adult Hydrocephalus*. Cambridge University Press, Cambridge. ISBN 978-1-139-38281-6. OCLC: 898027834.
- ROSENBERG, J. B., SHILOH, A. L., SAVEL, R. H. a EISEN, L. A. (2011). Non-invasive methods of estimating intracranial pressure. *Neurocritical Care*, **15**(3), 599–608. ISSN 1556-0961. doi: 10.1007/s12028-011-9545-4.
- RYDING, E., KAHLON, B. a REINSTRUP, P. (2018). Improved lumbar infusion test analysis for normal pressure hydrocephalus diagnosis. *Brain and Behavior*, **8**(11), e01125. ISSN 2162-3279. doi: 10.1002/brb3.1125.
- SACCO, T. L. a DAVIS, J. G. (2019). Management of Intracranial Pressure Part II: Nonpharmacologic Interventions. *Dimensions of critical care nursing: DCCN*, **38**(2), 61–69. ISSN 1538-8646. doi: 10.1097/DCC.0000000000000341.
- SACCO, T. L. a DELIBERT, S. A. (2018). Management of Intracranial Pressure: Part I: Pharmacologic Interventions. *Dimensions of critical care nursing: DCCN*, **37**(3), 120–129. ISSN 1538-8646. doi: 10.1097/DCC.0000000000000293.
- 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.00000000000011211.
- 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.
- SHANNON, C. E. (1948). A mathematical theory of communication. *The Bell System Technical Journal*, **27**(3), 379–423. ISSN 0005-8580. doi: 10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x. Conference Name: The Bell System Technical Journal.
- 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.
- SKALICKÝ, P., MLÁDEK, A., VLASÁK, A., DE LACY, P., BENEŠ, V. a BRADÁČ, O. (2020). Normal pressure hydrocephalus-an overview of pathophysiological mechanisms and diagnostic procedures. *Neurosurgical Review*, **43**(6), 1451–1464. ISSN 1437-2320. doi: 10.1007/s10143-019-01201-5.
- 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.



- STEINER, L. A. a ANDREWS, P. J. D. (2006). Monitoring the injured brain: ICP and CBF. *British Journal of Anaesthesia*, **97**(1), 26–38. ISSN 0007-0912. doi: 10.1093/bja/ael110.
- STETTIN, E., PAULAT, K., SCHULZ, C., KUNZ, U. a MAUER, U. M. (2011). Noninvasive intracranial pressure measurement using infrasonic emissions from the tympanic membrane. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, **25**(3), 203–210. ISSN 1573-2614. doi: 10.1007/s10877-011-9297-x.
- 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.
- VOSS, S. E., HORTON, N. J., TABUCCHI, T. H. P., FOLOWOSELE, F. O. a SHERA, C. A. (2006). Posture-induced changes in distortion-product otoacoustic emissions and the potential for noninvasive monitoring of changes in intracranial pressure. *Neurocritical Care*, **4**(3), 251–257. ISSN 1541-6933. doi: 10.1385/NCC:4:3:251.
- WALCHENBACH, R., GEIGER, E., THOMEER, R. a VANNESTE, J. (2002). The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **72**(4), 503–506. ISSN 0022-3050. doi: 10.1136/jnnp.72.4.503. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1737811/>.
- WILSON, M. H. (2016). Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **36**(8), 1338–1350. ISSN 1559-7016. doi: 10.1177/0271678X16648711.
- WU, J., HE, W., CHEN, W.-M. a ZHU, L. (2013). Research on simulation and experiment of noninvasive intracranial pressure monitoring based on acoustoelasticity effects. *Medical Devices (Auckland, N.Z.)*, **6**, 123–131. ISSN 1179-1470. doi: 10.2147/MDER.S47725.
- 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/>.

# 9. Seznam publikací

## 9.1 Publikace, které jsou podkladem 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)

## 9.2 Publikace, které nejsou podkladem práce

Kulhánek T., Kofránek J., Matěják 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., Matěják 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., Mako-vická 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)

## 9.3 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).

## 9.4 Scientometrická data

Tabulka 9.1: Scientometrická data, aktualizace k 11/2021.

Počty publikací s IF <sup>†</sup>	Celkový počet
Celkový počet publikací, které <b>jsou</b> podkladem dizertace	5
Celkový počet publikací, které <b>nejsou</b> podkladem dizertace	6
Celkový počet všech publikací autora	32

Impakt faktory	Součet
Celkový IF za publikace, které <b>jsou</b> podkladem dizertace	17.07
Celkový IF za publikace, které <b>nejsou</b> 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 <b>bez autocitací</b> (dle WOS)	1104
H-index	15

<sup>†</sup>: publikace, které **nejsou** podkladem disertace - jedná se o publikace, které byly sepsány a publikovány během doktorského studia, ale nesouvisí s tématem disertace.

# 10. Přílohy

## 10.1 Životopis



# Arnošt Mládek

SENIOR RESEARCH FELLOW · LECTURER · MEDICAL SCHOOL STUDENT

Department of Neurosurgery, Second Faculty of Medicine, Charles University & Motol University Hospital  
Department of Cognitive Systems and Neurosciences, Czech Institute of Informatics, Robotics and Cybernetics  
Department of Biocybernetics, Institute of Pathophysiology, First Faculty of Medicine, Charles University

☎ (+420) 723 541 421 | ✉ arnost.mladek@gmail.com | 🌐 arnost.mladek

## Education

### ONGOING

#### Department of Neurosurgery, First Faculty of Medicine & UVN, Charles University

Prague, Czech Republic

##### PH.D. IN NEUROSCIENCES

2016 - Present

- **Field of study:** Intracranial pressure waveform analysis
- **Supervisor:** Assoc. Prof. MUDr. RNDr. Ondřej Bradáč, Ph.D.

#### Department of Cybernetics, Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University

Prague, Czech Republic

##### PH.D. IN BIO-CYBERNETICS AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE

2016 - Present

- **Field of Study:** Development and application of advanced classification algorithms in neurosciences
- **Supervisor:** Ing. Václav Gerla, Ph.D.

#### First Faculty of Medicine, Charles University

Prague, Czech Republic

##### MD. IN GENERAL MEDICINE

2016 - Present

- **Total average grade:** 1.16

### COMPLETED

#### Faculty of Science, Masaryk University

Brno, Czech Republic

##### PH.D. IN BIOMOLECULAR CHEMISTRY

2010 - 2014

- **Thesis:** Studies of Nucleic Acids Using Quantum-Chemical Methods and Computer Simulations
- **Grades:** GPA 4.00/4.00, i.e. all exams passed with grade A
- **Supervisor:** Prof. RNDr. Jiří Šponer, DrSc.
- **Graduated with highest honors**

#### Faculty of Science, Masaryk University

Brno, Czech Republic

##### RNDR. IN MOLECULAR BIOPHYSICS

2011

- **Thesis:** Understanding the Sequence Preference of Recurrent RNA Building Blocks using Quantum Chemistry

#### Faculty of Mathematics and Physics, Charles University

Prague, Czech Republic

##### M.Sc. IN PHYSICS/THEORY OF MOLECULAR SYSTEMS

2011 - 2015

- **Thesis:** Computational Study of the TiO<sub>2</sub>-Catalyzed Synthesis of Acyclonucleosides from Formamide: Implications for the Origin of Life Theory
- **Grades:** GPA 4.00/4.00, i.e. all exams passed with grade A
- **Supervisor:** Prof. RNDr. Ing. Jaroslav Burda, DrSc.
- **Graduated with highest honors**

#### Faculty of Science, Masaryk University

Brno, Czech Republic

##### M.Sc. IN BIOCHEMISTRY/BIOMOLECULAR CHEMISTRY

2012 - 2014

- **Thesis:** Variation of the NMR Parameters Along the A-B DNA Transition Pathway
- **Grades:** GPA 4.00/4.00, i.e. all exams passed with grade A
- **Supervisor:** Dr. Karel Kubíček, Ph.D.
- **Graduated with highest honors**

#### Faculty of Science, Masaryk University

Brno, Czech Republic

##### M.Sc. IN PHYSICS/MOLECULAR BIOPHYSICS

2008 - 2010

- **Thesis:** Quantum Chemical Studies of DNA & RNA: The Sugar-Phosphate Backbone
- **Grades:** GPA 4.00/4.00, i.e. all exams passed with grade A
- **Supervisor:** Prof. RNDr. Jiří Šponer, DrSc.
- **Graduated with highest honors**

#### Faculty of Science, Masaryk University

Brno, Czech Republic

##### B.Sc. IN BIOCHEMISTRY/CHEMOINFORMATICS AND BIOINFORMATICS

2008 - 2011

- **Thesis:** Geometry and Electronic Structure of the As-DNA Backbone
- **Grades:** GPA 3.97/4.00, i.e. grade average 1.03, ranks among the best 1% of all students
- **Supervisor:** Prof. RNDr. Jiří Šponer, DrSc.
- **Graduated with highest honors**

- **Thesis:** Analysis of Molecular Interactions in Ribosomal RNA and Ribozymes
- **Grades:** GPA 3.95/4.00, i.e. grade average 1.05, ranks among the best 5% of all students
- **Supervisor:** Prof. RNDr. Jiří Šponer, DrSc.
- **Graduated with highest honors**

## Skills

---

<b>Languages</b>	Czech (native), English (C1), German (B1)
<b>Programming</b>	C/C++, Shell scripting, Python, R/ggplot, XHTML/CSS, LATEX, XML, Matlab/Octave, Modelica, GIT
<b>Operating systems</b>	UNIX-like (Linux/BSD), Mac OSX, MS Windows (any)
<b>High-performance computing</b>	SMP, (Open-)MPI, OpenMP, GPU computing
<b>Networking &amp; Security</b>	Cisco Networking Certificates (CCNA), Cisco IOS, xDSL Technologies
<b>Molecular modeling</b>	Turbomole, Gaussian, Molpro, Orca, MOPAC, CFOUR/ACES II, GROMACS, Amber, NAMD, Plumed
<b>Mathematical modeling</b>	Dymola, OpenModelica, BodyLight
<b>Machine learning</b>	Neural networks, Deep learning, TensorFlow, PyTorch
<b>Software: other</b>	Gnuplot, Maple, VMD, PyMOL, Chimera, GaussView

## Experience

---

### Department of Neurosurgery, Motol University Hospital

*Prague, Czech Republic*

RESEARCH FELLOW

2021 - PRESENT

- Intracranial pressure waveform analysis, Normal pressure hydrocephalus
- Application of machine learning methods in neurosurgery

### Department of Pathological Physiology, First Faculty of Medicine, Charles University

*Prague, Czech Republic*

RESEARCH FELLOW AND LECTURER

2018 - PRESENT

- Mathematical modeling of pathophysiological regulations
- Iron metabolism modeling
- Development of interactive study applications for medical students
- Lecturing (pathological physiology)

### Neurosurgical and Neurooncology Clinic, Central Military Hospital in Prague

*Prague, Czech Republic*

PH.D. STUDENT &amp; RESEARCH FELLOW

2016 - PRESENT

- Normal pressure hydrocephalus diagnostic biomarkers
- Intracranial pressure waveform analysis, cerebrospinal fluid dynamics
- Development of the non-invasive ICP measurement technique

### Department of Cognitive Systems and Neurosciences, CIIRC, Czech Technical University

*Prague, Czech Republic*

PH.D. STUDENT &amp; RESEARCH FELLOW

2016 - PRESENT

- Signal processing and classification algorithms development
- Artificial intelligence and machine learning methods, deep learning & convolutional networks
- Lecturing (signal analysis, molecular modeling and bioinformatics)

### Structural Biology Division, Central European Institute of Technology

*Brno, Czech Republic*

POSTDOCTORAL RESEARCH FELLOW

2015 - 2021

- Protein-membrane interactions and preferences
- Intrinsically disordered proteins, tyrosine hydroxylase regulatory domain stability
- Enhanced sampling molecular dynamics methods (Hamiltonian replica exchange, metadynamics), free energy calculations
- High-performance cluster computing

### Department of Structure & Dynamics of Nucleic Acids, Institute of Biophysics, AVCR v.v.i.

*Brno, Czech Republic*

RESEARCH FELLOW

2007 - 2014

- Molecular interactions in nucleic acids
- Structural biology of DNA and RNA conformations; DNA quadruplexes, GpU RNA dinucleotide platforms
- Electronic structure of the (As-)DNA sugar-phosphate backbone
- Quantum chemistry benchmark calculations
- Wave function-based quantum chemical methods, computational simulations, density functional theory

### Advanced Nano- & Microtechnologies Division, Central European Institute of Technology

*Brno, Czech Republic*

RESEARCH FELLOW

2014

- Molecular computational simulations

## Department of Condensed Matter Physics, Faculty of Science, Masaryk University

Brno, Czech Republic

LECTURER

2012 - 2013

- General and molecular biophysics

## Faculty of Electrical Engineering, Czech Technical University

Prague, Czech Republic

CISCO NETWORKING ACADEMY

2002 - 2004

- CISCO-based networking technologies, switching and routing protocols
- CISCO operation system

## Honors, Awards & Scholarships

---

2016	<b>Merit Scholarship</b> , 2016 - now, for outstanding study performance, First Faculty of Medicine	Prague
2014	<b>Josef Hlávka Award</b> , for talented researchers, Hlávka foundation	Prague
2013	<b>Institute of Biophysics Award (1.st place)</b> , for excellence in research, AVCR v.v.i.	Brno
2013	<b>Dean's Award</b> , for excellent representation of the Faculty of Science	Brno
2013	<b>Rector's Award</b> , for most talented Ph.D. students of the University, Masaryk University	Brno
2011	<b>Merit Scholarship</b> , 2011 - 2013, for outstanding study performance, Faculty of Mathematics & Physics	Prague
2010	<b>Brno Ph.D. Talent Award + Scholarship (1.st place)</b> , student competition in medical and biological sciences	Brno
2010	<b>Dean's Award</b> , for outstanding diploma thesis and research activities	Brno
2009	<b>Rector's Scholarship</b> , for the best university students, Faculty of Science	Brno
2005	<b>Merit Scholarship</b> , 2005 - 2014, for outstanding performance, Faculty of Science	Brno

## Grants and Research Funding

---

### Student grant competition (SGS)

Czech Technical University

PROJECT No. SGS21/162/OHK4/3T/13

2021-2023

- Project: Normal pressure hydrocephalus syndrome: a complex multidisciplinary diagnostic and prognostic battery

### Project funding (GAUK)

Charles University

PROJECT No. 1068120

2020-2022

- Project: Processing and analysis of biosignal during lumbar infusion test in NPH patients

## Conference Presentations

---

### Hydrocephalus 2021

Göteborg, Sweden

PRESENTATION OF RESULTS

2021

- Prediction of Shunt-Responsiveness in Suspected NPH Patients using Lumbar Infusion Test: A Machine Learning Approach.

### Stanford Medicine X

Palo Alto, CA, USA

PRESENTATION OF RESULTS, WITH ASSOC. PROF. JIŘÍ KOFRÁNEK, CSC.

2019

- Bodyligh.js: An Environment for Interactive Simulation WebBooks Development

### Prague Neurosurgical Week 2018

Prague, Czech Republic

PRESENTATION OF RESULTS

2018

- Mathematical Analysis of LIT-derived ICP Waveform for Better Accuracy of NPH Diagnostics

### Annual Conference of the Czech and Slovak Neurosurgical Society

Ústí nad Labem, Czech Republic

PRESENTATION OF RESULTS

2018

- Higunachi Fractal Dimension & Shannon's Entropy of ICP Waveform: a Prospective NPH Biomarker

### Theory and Applications of Computational Chemistry

Seattle, WA, USA

PRESENTATION OF RESULTS

2016

- Protein-protein Association/Dissociation Pathway by Means of Hamiltonian Replica Exchange Molecular Dynamics

### Cardiosleep Prague 2016

Prague, Czech Republic

PRESENTATION OF RESULTS

2016

- Semi-automatic PSG Data Hierarchical Clustering Method

### Theoretical Chemistry Conference

Telluride, CO, USA

PRESENTATION OF RESULTS

2011

- Electronic Structure of the As-DNA Sugar-Phosphate Backbone

## Density Function Theory Conference

Lyon, France

PRESENTATION OF RESULTS

2009

- Molecular Interactions in rRNA and Ribozymes: a Quantum-Chemical Analysis

## Summer Schools & Workshops

---

- |      |                                                                                                             |                |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 2019 | <b>Summer School of Experimental Surgery</b> , 2 weeks training (Medical School in Pilsen)                  | Czech Republic |
| 2016 | <b>Mathematical Methods &amp; Matlab for Neurosciences</b> , 1 week training (Radboud University, Nijmegen) | Netherlands    |
| 2012 | <b>Gaussian: Theory and Practice</b> , 1 week training (Ohio State University, Columbus)                    | OH, USA        |
| 2012 | <b>In Silico Biology</b> , 1 week training (Masaryk University, Brno)                                       | Czech Republic |
| 2010 | <b>Summer School of Quantum Chemistry and Molecular Properties</b> , 2 weeks training (Aarhus University)   | Denmark        |

## Teaching & Pedagogical Activities

---

### Pathological Physiology

First Faculty of Medicine

SEMINAR TUTOR

2020 - PRESENT

- A theoretical course for 3rd year medical students

### Theory of Signal Processing I.

Faculty of Electrical Engineering

LECTURER

2019 - PRESENT

- Signal processing basics: linear time-invariant system (LTI) theory, convolution, impulse response function, etc.

### Modeling & Simulations

Faculty of Electrical Engineering

LECTURER AND SEMINAR TUTOR

2019 - PRESENT

- Numerical simulations of complex systems: solution partial-differential equations, numerical methods, Modelica language, etc.

### Physics of Biopolymers

Faculty of Science

LECTURER

2019

- Basics of interatomic and intermolecular interactions in biopolymers, description of fundamental forces in biomolecules.

### Advanced Biophysical Chemistry - Theoretical Methods

Faculty of Science

LECTURER

2017 - 2018

- Theoretical description of biomolecular systems in solutions by means of physical-statistical and computational methods.

### Molecular Modeling in Biomedical Engineering

Faculty of Electrical Engineering

INVITED TUTOR

2016

- Molecular modeling in biomedical engineering overview: drug desing, chemo- and bioinformatics, NMR calculations

### Molecular Interactions in Biology and Chemistry

Faculty of Sciences

INVITED TUTOR

2012 - 2014

- The course explains the modern view on the role of molecular interactions in chemistry and biology.

### Nucleic Acids Structure and Dynamics

Faculty of Sciences

INVITED TUTOR

2012 - 2014

- The course gives basic knowledge about structure, dynamics and function of nucleic acids (DNA and RNA).

### Physics for Chemists II. (Optics, Quantum Physics, and Solid State Physics)

Faculty of Sciences

SEMINAR TUTOR

2011

- The course provides the students with the ability to solve basic problems from optics, quantum physics and solid state physics.

### Basics of Molecular Biophysics

Faculty of Sciences

SEMINAR TUTOR

2010 - 2013

- The course presents to the students basics of structure and function of biopolymers.

### Introduction to Biophysics

Faculty of Sciences

SEMINAR TUTOR

2010 - 2013

- This course is to give the students the first touch with the central themes of biophysics. Special attention is paid to the principles of physical methods that are used to study the structure of biopolymers.

## Supervision

---

### Mgr. Martin Babáš

Faculty of Science

DIPLOMA THESIS

2019 - 2020

- **Thesis:** Testing of Methyltransferase Inhibitors Using Computer Simulations.



- **Thesis:** Analysis of Sleep Polysomnography Data Using Advanced Signal Processing Algorithms.

## Scientometry (November 2021)

<b>32</b>	<b>Number of publications</b> , Web of Science
<b>1</b>	<b>Number of publications under review</b>
<b>15</b>	<b>H-index</b> , Web of Science
<b>1150</b>	<b>Number of citations</b> , Web of Science
<b>1104</b>	<b>Number of citations without self citations</b> , Web of Science
<b>35.9</b>	<b>Average citations per item</b> , Web of Science

## Publications

### PUBLICATIONS UNDER REVIEW

#### First experiences with Miethke M.blue valve in INPH patients

JOURNAL OF CLINICAL NEUROSCIENCE, 2021

IF 1.9

Skalický, P.; **Mládek, A.**; Vlasák, A.; Whitley, H.; Bradáč, O.

### RESEARCH ARTICLES

#### Prediction of Shunt-Responsiveness in Suspected Normal Pressure Hydrocephalus Patients using Lumbar Infusion Test: A Machine Learning Approach.

[32]

NEUROSURGERY, 2021, IN PRINT

IF 4.7

**Mládek, A.**; Gerla, V.; Skalický, P.; Vlasák, A.; Zazay, A.; Lhotská, L.; Beneš, Sr. V.; Beneš, Jr. V.; Bradáč, O.

#### From Head Micro-motions Towards CSF Dynamics and Non-invasive Intracranial Pressure Monitoring

[31]

SCIENTIFIC REPORTS, 11(1), 14349, 2021

IF 4.4

**Mládek, A.**; Gerla, V.; Šeba, P.; Kolář, V.; Skalický, P.; Whitley, H.; Lhotská, L.; Beneš, V.; Bradáč, O.

#### Role of DESH, Callosal Angle and Cingulate Sulcus Sign in Prediction of Gait Responsiveness After Shunting in INPH Patients

[30]

JOURNAL OF CLINICAL NEUROSCIENCE, 83, 99-107, 2021

IF 1.9

Skalický, P.; Vlasák, A.; **Mládek, A.**; Vrána, J.; Bajaček, M.; Whitley, H.; Beneš, V.; Bradáč, O.

#### Structural volumetry in NPH diagnostics and treatment-future or dead end?

[29]

NEUROSURGICAL REVIEW, 44(1), 2021

IF 2.5

Vlasák, A.; Skalický, P.; **Mládek, A.**; Vrána, J.; Beneš, V.; Bradáč, O.

#### From mathematical model towards educational simulation game of hemodynamics of cardiovascular system.

[28]

THE FASEB JOURNAL, 34(1), 2020

IF 5.0

Kulhánek, T.; Kofránek, J.; Matěják, M.; Ježek, F.; Šilar, J.; **Mládek, A.**; Feberová, J.; Feber, M.; Zazay, A.

#### Schola Ludus for the 21.st century: simulators in the Internet browser.

[27]

THE FASEB JOURNAL, 34(1), 2020

IF 5.0

Kofránek, J.; Kulhánek, T.; Matěják, M.; Ježek, F.; Šilar, J.; **Mládek, A.**; Feberová, J.

#### Choice of Force Field for Proteins Containing Structured and Intrinsically Disordered Regions

[26]

BIOPHYSICAL JOURNAL, 118(7), 1621-1633, 2020

IF 3.7

Zapletal, V.; **Mládek, A.**; Melková, K.; Louša, P.; Nomilner, E.; Jaseňáková, Z.; Kubáň, V.; Makovická, M.; Laniková, A.; Židek, L.

#### Normal Pressure Hydrocephalus: An Overview of Pathophysiological Mechanisms and Diagnostic Procedures

[25]

NEUROSURGICAL REVIEW, DOI: 10.1007/S10143-019-01201-5, 2019

IF 2.5

Skalický, P.; **Mládek, A.**; Vlasák, A.; De Lacy, P.; Beneš, V.; Bradáč, O.

#### Quantum Chemical Calculations of NMR Chemical Shifts in Phosphorylated Intrinsically Disordered Proteins

[24]

JOURNAL OF CHEMICAL THEORY AND COMPUTATION, 15(10), 5642-5658, 2019

IF 5.3

Přecechtělová, J.P.; **Mládek, A.**; Zapletal, V.; Hritz, J.

- Development of In-Browser Simulators for Medical Education: Introduction of a Novel Software Toolchain** [23]  
 JOURNAL OF MEDICAL INTERNET RESEARCH, 21(7), E14160, 2019 IF 4.9  
 Šilar, J.; Polák, D.; **Mládek, A.**; Ježek, F.; Kurtz, T.W.; DiCarlo, S.E.; Živný, J.; Kofránek, J.
- Iterative Expert-in-the-Loop Classification of Sleep PSG Recordings Using a Hierarchical Clustering** [22]  
 JOURNAL OF NEUROSCIENCE METHODS, 317, 61-70, 2019 IF 2.8  
 Gerla, V.; Křemen, V.; Macaš, M.; Dudysová, D.; **Mládek, A.**; Šoš, P.; Lhotská, L.
- Expert-in-the-loop Learning for Sleep EEG Data** [21]  
 PROCEEDINGS 2018 IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON BIOINFORMATICS AND BIOMEDICINE (BIBM), 2590 - 2596, 2018  
 Gerla, V.; Křemen, V.; Macaš, M.; Saifutdinova, E.; **Mládek, A.**; Lhotská, L.
- Computational Characterization of Hybrid Proteins Containing Ordered and Intrinsically Disordered Regions** [20]  
 FEBS JOURNAL, 2590 - 2596, 2017 IF 4.7  
 Zapletal, V.; **Mládek, A.**; Hritz, J.; Židek, L.
- Quantum Chemical Benchmark Study on 46 RNA Backbone Families Using a Dinucleotide Unit** [19]  
 JOURNAL OF CHEMICAL THEORY AND COMPUTATION, 11(10), 4972-4991, 2015 IF 5.3  
 Kruse, H.; **Mládek, A.**; Gkionis, K.; Šponer, J.
- Ion Binding to Quadruplex DNA Stems. Comparison of MM and QM Descriptions Reveals Sizable Polarization Effects Not Included in Contemporary Simulations** [18]  
 JOURNAL OF CHEMICAL THEORY AND COMPUTATION, 11(3), 1326-1340, 2014 IF 5.3  
 Gkionis, K.; Kruse, H.; Platts, J. A.; **Mládek, A.**; Koča, J.; Šponer, J.
- Energies and 2'-Hydroxyl Group Orientations of RNA Conformations. Benchmark CCSD(T)/CBS Database, Assessment of DFT Methods, and Preliminary Analysis of MD Simulations** [17]  
 JOURNAL OF CHEMICAL THEORY AND COMPUTATION, 10(1), 463-480, 2014 IF 5.3  
**Mládek, A.\***; Svozil, D.; Otyepka, M.; Banáš, P.; Zgarbová, M.; Jurečka, P.; Šponer, J.
- How to understand Quantum Chemical Computations on DNA and RNA Systems? A Practical Guide for Non-Specialists** [16]  
 METHODS, 64, 3-11, 2013 IF 3.8  
 Šponer, J.; Šponer, J. E.; **Mládek, A.**; Jurečka, P.; Banáš, P.; Otyepka, M.
- Nature and Magnitude of Aromatic Base Stacking in DNA and RNA: Quantum Chemistry, Molecular Mechanics and Experiment** [15]  
 BIOPOLYMERS, 99, 978-988, 2013 IF 1.8  
 Šponer, J.; Šponer, J. E.; **Mládek, A.**; Jurečka, P.; Banáš, P.; Otyepka, M.
- Relative Stability of Different DNA Guanine Quadruplex Stem Topologies Derived Using Large-Scale Quantum-Chemical Computations** [14]  
 JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 135, 9785-9796, 2013 IF 14.7  
 Šponer, J.; **Mládek, A.**; Grimme, S.; Špačková, N.; Cang, X. H.; Cheatham III, T. E.
- Quantum Chemical Studies on the Formamide-Based Origin of Life** [13]  
 JOURNAL OF BIOMOLECULAR STRUCTURE & DYNAMICS, 31(S1), 11-12, 2013 IF 3.3  
 Šponer, J.E.; **Mládek, A.**; Ferus, M.; Civiš, S.; Šponer, J.
- Benchmark Quantum-Chemical Calculations on a Complete Set of Rotameric Families of the DNA Sugar-Phosphate Backbone and Their Comparison With Modern Density Functional Theory** [12]  
 PHYSICAL CHEMISTRY CHEMICAL PHYSICS, 15(19), 7295-7310, 2013 IF 3.6  
**Mládek, A.\***; Svozil, D.; Čech, P.; Otyepka, M.; Banáš, P.; Zgarbová, M.; Jurečka, P.; Krepl, M.; Šponer, J.
- Structural and Energetic Factors Controlling the Enantioselectivity of Dinucleotide Formation Under Prebiotic Conditions** [11]  
 PHYSICAL CHEMISTRY CHEMICAL PHYSICS, 15(17), 6235-6242, 2013 IF 3.6  
 Šponer, J.E.; **Mládek, A.**; Šponer, J.
- On the Road from Formamide Ices to Nucleobases: IR-Spectroscopic Observation of a Direct Reaction between CN Radicals and Formamide in a High-Energy Impact Event** [10]  
 JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 134, 20788-20796, 2012 IF 14.7  
 Ferus, M.; Civiš, S.; **Mládek, A.**; Šponer, J.; Juha, L.; Šponer, J. E.

- The DNA and RNA Sugar-Phosphate Backbone Emerges as the Key Player. An Overview of Quantum-Chemical, Structural Biology and Simulation Studies** [9]  
 PHYSICAL CHEMISTRY CHEMICAL PHYSICS, 14, 15257-15277, 2012 IF 3.6  
 Šponer, J.; **Mládek, A.**; Šponer, J. E.; Svozil, D.; Zgarbová, M.; Banáš, P.; Jurečka, P.; Otyepka, M.
- Can We Accurately Describe the Structure of Adenine Tracts in B-DNA? Reference Quantum-Chemical Computations Reveal Overstabilization of Stacking by Molecular Mechanics** [8]  
 JOURNAL OF CHEMICAL THEORY AND COMPUTATION, 8, 2448-2460, 2012 IF 5.3  
 Banáš, P.; **Mládek, A.**; Otyepka, M.; Zgarbová, M.; Jurečka, P.; Svozil, D.; Lankaš, F.; Šponer, J.
- Understanding the Sequence Preference of Recurrent RNA Building Blocks using Quantum-Chemistry: The Intrastrand RNA Dinucleotide Platform** [7]  
 JOURNAL OF CHEMICAL THEORY AND COMPUTATION, 8, 335-347, 2012 IF 5.3  
**Mládek, A.**; Šponer, J. E.; Kulhánek, P.; Lu, X.-J.; Olson, W. K.; Šponer, J.
- Formamide-based Prebiotic Synthesis of Nucleobases: A Kinetically Accessible Reaction Route** [6]  
 JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY A, 116, 720-726, 2012 IF 2.6  
 Šponer, J. E.; **Mládek, A.**; Šponer, J.; Fuentes-Cabrera, M.
- Refinement of the Cornell et al. Nucleic Acids Force Field based on Quantum Chemical Calculations of Glycosidic Torsion Profiles** [5]  
 JOURNAL OF CHEMICAL THEORY AND COMPUTATION, 7, 2886-2902, 2011 IF 5.3  
 Zgarbová, M.; Otyepka, M.; Šponer, J.; **Mládek, A.**; Banáš, P.; Jurečka, P.
- Theoretical Modeling on the Kinetics of the Arsenate-Ester Hydrolysis: Implications to the Stability of As-DNA** [4]  
 PHYSICAL CHEMISTRY CHEMICAL PHYSICS, 13, 10869-10871, 2011 IF 3.6  
**Mládek, A.**; Šponer, J.; Sumpter, B. G.; Fuentes-Cabrera, M.; Šponer, J. E.
- On the Geometry and Electronic structure of the As-DNA Backbone** [3]  
 JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY LETTERS, 2, 389-392, 2011 IF 7.3  
**Mládek, A.**; Šponer, J.; Sumpter, B. G.; Fuentes-Cabrera, M.; Šponer, J. E.
- Conformational Energies of DNA Sugar-Phosphate Backbone: Reference QM Calculations and a Comparison with DFT and Molecular Mechanics** [2]  
 JOURNAL OF CHEMICAL THEORY AND COMPUTATION, 6(12), 3817-3835, 2010 IF 5.3  
**Mládek, A.**; Šponer, J. E.; Jurečka, P.; Banáš, P.; Otyepka, M.; Svozil, D.; Šponer, J.
- Trans Hoogsteen/Sugar Edge Base Pairing in RNA. Structures, Energies, and Stabilities from Quantum Chemical Calculations** [1]  
 JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B, 113, 1743-1755, 2009 IF 2.9  
**Mládek, A.**; Sharma, P.; Mitra, A.; Bhattacharyya, D.; Šponer, J.; Šponer, J. E.

## BOOK CHAPTERS

- Molecular Biology of Cerebral Cavemous Malformations** [2]  
 CEREBRAL CAVERNOUS MALFORMATIONS. 1.ST ED., SPRINGER, *in print*  
**Mládek, A.**, Skalický, P.; Beneš, V.; Bradáč, O.
- Computational Molecular Modeling Techniques of Biomacromolecular Systems** [1]  
 PLANT STRUCTURAL BIOLOGY: HORMONAL REGULATIONS. 1.ST ED., SPRINGER INT. PUBLISHING AG, 2018. 295-322, 28, ISBN 978-3-319-91352-0  
 Hritz, J. & **Mládek, A.**

## 10.2 Seznam obrázků

1.1	Cirkulace CSF: sagitální pohled . . . . .	4
1.2	Prostorový model komorového systému . . . . .	5
1.3	Schématické znázornění Willisova okruhu . . . . .	8
1.4	Mozkomíšní pleny a zevní likvorový prostor . . . . .	9
1.5	Bariérové systémy mozku . . . . .	10
1.6	Vlnová forma ICP . . . . .	13
1.7	Maxima pulzní vlnové formy ICP: P1-P3 . . . . .	14
1.8	Monro-Kellie homeostáza . . . . .	15
1.9	Tlakově-objemový diagram ICP . . . . .	16
1.10	Autoregulace mozkové perfuze . . . . .	17
1.11	Malfunkce autoregulačního mechanismu . . . . .	18
1.12	Metabolické zajištění neuronální aktivity . . . . .	20
1.13	Invazivní metody měření ICP . . . . .	20
3.1	Diagram výběru pacientů a design studie . . . . .	29
3.2	Ilustrace LIT ICP . . . . .	30
3.3	Ilustrační schéma zapojení LIT . . . . .	31
3.4	Entropie časové řady . . . . .	32
3.5	Ilustrace rekurentních map pro různé časové řady. . . . .	34
3.6	Ilustrace zpracování ICP . . . . .	35
3.7	První Cartanova křivost $k_1(t)$ ve 3D . . . . .	38
3.8	Schéma hardwarového zapojení . . . . .	39
3.9	Analýza signálů neinvazivní monitorace ICP . . . . .	42
3.10	Vývojový diagram korelační analýzy . . . . .	43
4.1	Vyhodnocení klasifikační přesnosti ML modelů . . . . .	46
4.2	Detailní analýza ML modelu XGBoost . . . . .	47
4.3	Distribuce příznaků pro NPH a non-NPH skupinu . . . . .	47
4.4	Korelační analýza maxim $k_1(t)$ a dICP: dohromady . . . . .	49
4.5	Korelační analýza maxim $k_1(t)$ a dICP: segmenty . . . . .	50
5.1	Klasifikace LIT ICP: $R_{out}$ vs. XGBoost model . . . . .	52
6.1	Sekvence kroků neinvazivního měření dynamiky ICP . . . . .	58

## 10.3 Seznam tabulek

1.1	Patofyziologické důsledky hypoperfuze mozku . . . . .	17
3.1	Protokol LIT . . . . .	29
3.2	Vstupní parametry ML modelů . . . . .	36
3.3	Přehled měřených pacientů . . . . .	40
4.1	Dataset NPH-suspektních pacientů . . . . .	44
4.2	LIT ICP/EKG příznaky . . . . .	45
4.3	Vyhodnocení klasifikační přesnosti ML modelů . . . . .	46
4.4	Výsledky neinvazivního měření pacientů s TBI . . . . .	48
9.1	Scientometrická data . . . . .	69