

## DIAGNOSTIKA NORMOTENZNÍHO HYDROCEFALU POMOCÍ STROJOVÉHO UČENÍ

Arnošt Mládek, Václav Gerla, Petr Šeba, Petr Skalický,  
Vladimír Beneš, Ondřej Bradáč

### 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: i) umístěním centrální nervové soustavy v pevné kostěné schránce, kdy lokální expanzivní procesy (nádory, abscesy, krvácení) se, i při relativně malých objemech, mohou projevit nitrolební hypertenzí; ii) specifickou vlastností centrální nervové soustavy reagovat relativně uniformně na různé patologické situace, neboť etiologicky různá difúzní poškození nervové tkáně vedou k rozvoji edému, který je opět příčinou elevace ICP. Komplikací monitorace ICP je nutnost neurochirurgického zavedení tlakového čidla do nitrolebního prostoru, a s tím souvisejících rizik jako krvácení, neuroinfekce a traumatizace tkáně.

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

Předkládaná studie 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 ~ 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 ~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

### 1 Úvod

Normotenzní hydrocefalus (NPH) je neurodegenerativní onemocnění seniorů se stále se zvyšující prevalencí (1). NPH je typicky charakterizováno Hakimovou trias zahrnující močovou inkontinenci, demenci a poruchy chůze (2). Klinický obraz je doplněn ventrikulomegalií, avšak bez známek obstrukčního hydrocefalu nebo nitrolební hypertenze. Klinické projevy však nejsou vždy plně vyjádřeny, případně jsou zastíněny jinými komorbiditymi nebo známkami stárnutí.

Zavedení trvalého ventrikulo-peritoneálního zkratu (VP shunt) představuje efektivní chirurgickou léčbu NPH (3), která zpomaluje progresi onemocnění a zvyšuje kvalitu života u 70–90% pacientů (4). 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 (5) až 30% pacientů splňující MRI kritéria pro NPH nevykazuje ani Hakimovu klinickou triádu ani zvýšenou výtokovou rezistenci CSF.

Bylo odhadnuto, že až 80% pacientů s NPH zůstává nerozpoznáno a je léčeno neodpovídajícím způsobem (4). Senzitivita a specifická LIT pro diagnostiku NPH je v rozmezí 56–100%, resp. 50–90% (6, 7). I přes to zůstává LIT přínosným diagnostickým nástrojem k odhalení snížené compliance CSF poukazující na suspektní NPH (8–11). 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 specifitu (60–100%) (8). 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 (12, 13).

Znalost signaturních příznaků ICP signálu, které by svou (ne)přítomností poukazyvaly na zvýšenou nebo sníženou vnímavost suspektního NPH pacienta k případné implantaci VP zkratu, je v současné době velmi omezená. Přestože nasazení metod strojového učení (machine learning, ML) a umělé inteligence (artificial intelligence, AI) v oblasti neurovědních oborů je obecně na vzrůstu (14–16), jejich aplikace v rámci diagnostiky NPH je v současné době minimální (17, 18).

Primárním cílem studie (19) bylo i) nalezení dostatečně NPH-specifických příznaků ICP signálu a ii) 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 specifity LIT za pomoci ML/AI metod.

## 2 Metody

### 2.1 LIT, ELD a akvizice dat

Cílem LIT je stanovení compliance CSF prostřednictvím infuze fyziologického roztoku do subarachnoidálního prostoru páteřního kanálu. Klasickým parametrem pro identifikaci vhodných kandidátů pro zkratovou operaci je výtokový odpor  $R_{out}$  (mmHg.min.ml<sup>-1</sup>), který je definován jako tlakový gradient mezi výchozím a finálním stavem dělený rychlostí infuze (20).

Náš modifikovaný LIT protokol (19) sestává ze tří navazujících fází. Během fáze I získáváme rovnovážnou ICP křivku s konstantní průměrnou hodnotou. Fáze II odpovídá klasickému LIT: infuzní pumpa je zapnutá, dokud není dosaženo nového rovnovážného stavu, kdy dojde k ustálení průměrné hodnoty ICP. Fáze III představuje test rychlosti návratu systému do původního stavu. Během LIT bylo synchronně monitorováno EKG za účelem segmentace ICP signálu metodou „timelocking“.

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

### 2.2 Zpracování dat a extrakce příznaků

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

### 2.3 Klasifikační proces

V rámci studie jsme otestovali 8 klasifikačních modelů strojového učení (ML modelů) implementovaných v Scikit-Learn Python knihovně: RandomForest (RF), LogisticRegression (LogReg), GaussianNaiveBayes (GaussNB), Support VectorMachine (SVM), AdaptiveBoosting (AdaBoost), Extra-trees (ExtraTrees), Gradient Boosting (GradientBoost) a eXtreme Gradient Boosting (XGBoost). Parametry ML modelů byly ponechány na výchozích doporučených hodnotách.

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

### 3 Výsledky

#### 3.1 Dataset pacientů

V Tabulce 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%), v non-NPH skupině byla klinická triáda popsána u 28 (56%) pacientů. Porucha chůze klasifikovaná pomocí DutchGaitScale (21) byla nejčastějším klinickým příznakem u téměř všech pacientů, přítomnost močové inkontinence byla nejméně častá. Mezi pacienty NPH a non-NPH skupiny nebyl detekován statisticky signifikantní rozdíl v pohlaví věku. U 80% zkratovaných pacientů bylo v rámci tříměsíční kontroly zaznamenáno výrazné klinické zlepšení, 5 pacientů nebylo z různých důvodů vyšetřeno.

#### 3.2 Vyhodnocení ICP/EKG příznaků

V Tabulce 2 jsou uvedeny průměrné hodnoty vypočtených ICP/EKG příznaků F01–F48, které byly použity pro konstrukci ML modelů.

#### 3.3 Vyhodnocení klasifikační přesnosti ML modelů

V Tabulce 3 jsou uvedeny následující charakteristiky ML modelů: přesnost, AUC, senzitivita a specifita. Z testovaných algoritmů dosahuje XGBoost při použití všech 48 příznaků nejvyšší diskriminační schopnosti s přesností 80.2%, AUC 0.887, senzitivitou 86.0% a specifikou 73.9%. Klasická klasifikace postavená na parametry výtokové rezistence Rout dosahuje nižší shody s výsledkem ELD s přesností 62.5%, senzitivitou 62.0% a specifikou 63.0%.

Na Obrázku 1 je zobrazena analýza XGBoost klasifikátoru. Z pohledu hodnoty AUC (0.891), přesnosti (82.3%) a senzitivity (86.1%) je nejlepšího klasifikačního výsledku dosaženo při použití 8 příznaků (Obrázek 1, A–B). Nejvyšší specifity (78.3%) dosahuje model při použití 7 příznaků (Obrázek 1, C). Přínosnost 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 1, E). Kalibrační křivka (Obrázek 1, F) demonstruje míru shody mezi predikovanými a pozorovanými pravděpodobnostmi klasifikace.

### 4 Diskuze

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 1, E), elevace ICP v infuzní fázi LIT. Jedná se de facto o hodnotu Rout, která není škálována reciprokou hodnotou rychlosti infuze. Příznak F01 je, dle očekávání, statisticky signifikantně vyšší u NPH pacientů ( $p = 1.4e-5$ ,  $FI = 62$ ; Tabulka 2), ve shodě s principem LIT. Klasifikační přesnost potenciálního XGBoost modelu založeného pouze na jediném příznaku (<60%; Obrázek 1, A) je nižší než přesnost ruční klasifikace podle Rout. 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 informací o pohybových artefaktech nemá a dosahuje proto nižší nominální přesnosti.

Zbývající příznaky F02–F48 vykazují dva fenomény. Obecně je interpretace takto abstraktních příznaků netriviální, neboť zde chybí jasný klinický korelát. Jejich fyziologické vysvětlení je spíše spekulativní a je předmětem dalšího výzkumu. Druhým fenoménem je metrika FI, která nemusí nutně korelovat s vypočtenými  $p$ -hodnotami. Jinými slovy, příznaky, které by v rámci standardní statistické analýzy byly hodnoceny jako „nezajímavé“ pro rozlišení NPH a non-NPH pacientů, se mohou ukázat jako velmi přínosné pro ML klasifikační model a obráceně. Například 3. a 4. 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 ~25% v porovnání s hypotetickým jedno-příznakovým modelem, a o ~20% oproti Rout 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 plně nahradit ELD, představuje alternativní metodu pro selekci pacientů indikovaných pro permanentní drenáž likvoru. Přínos náminavřezného ML modelu (19) je ilustrován na Obrázku 2.

Vyhodnocení ICP záznamu pacientů P1 a P2 je relativně snadné, výsledek manuální klasifikace pomocí Rout je ve shodě s výsledkem ML modelu a obě metody souhlasí se závěrem ELD. Pacienti P3 a P4 se naopak nacházejí v diagnostické „šedé zóně“. Výtokový odpor pacienta P3 byl  $13.8 \text{ mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$ , podle Rout byl tedy klasifikován jako LIT+. Naopak Rout pacienta P4 bylo výrazně podlimitní ( $7.3 \text{ mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$ ), pacient byl dle standardního postupu klasifikován jako LIT-. Výsledek ELD byl v obou případech v protikladu s Rout 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.

### 5 Závěr

Lumbální infuzní test představuje základní metodu funkčního vyšetření resorpce likvoru využívanou v rámci diagnostiky NPH. Hodnocení LIT je postaveno na vyčíslení výtokové rezistence Rout 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 Rout.

Nosná myšlenka námi navrženého postupu evaluace LIT (19) stojí na dvou pilířích: i) výpočet desítek signálových příznaků

ze získaného ICP/EKG záznamu a ii) 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%; specifická 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 NPH a non-NPH pacientů. V porovnání s přístupem založeným na Rout jsme tak dosáhli zpřesnění klasifikace o ~20% a zvýšili tak výťažnost LIT.

## DIAGNOSTICS OF NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS BY MEANS OF MACHINE LEARNING METHODS

### 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,

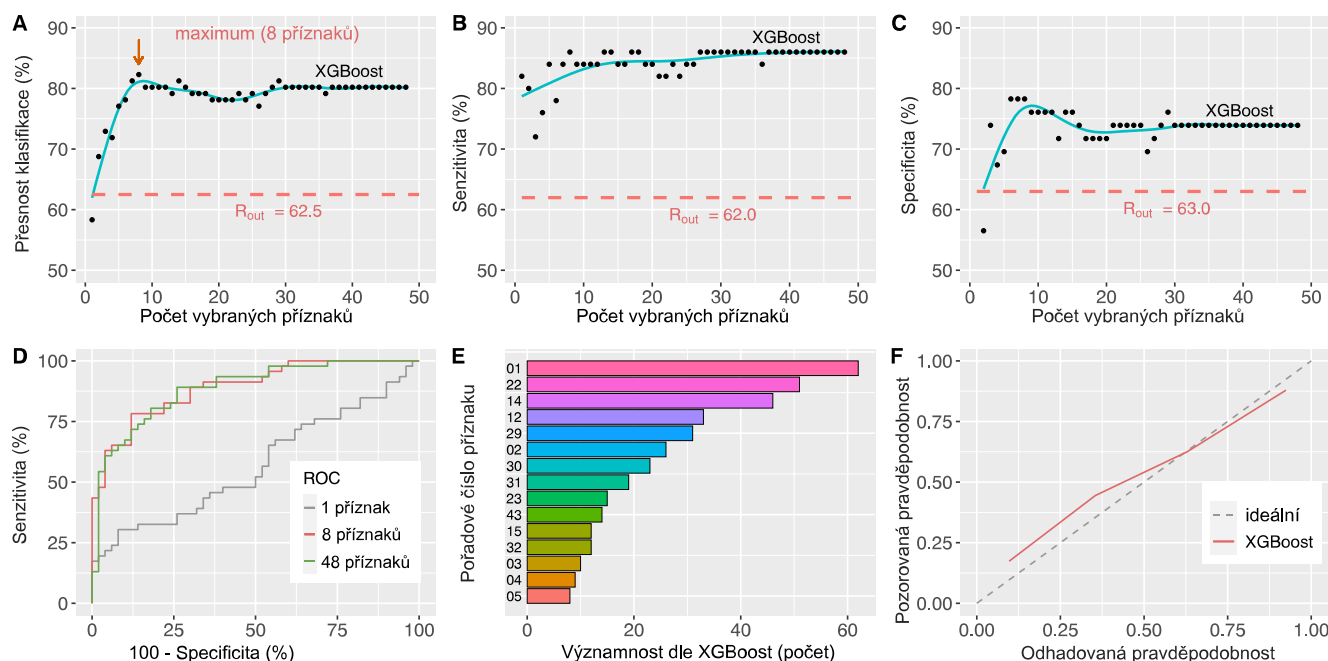
abscesses, bleeding) may lead to intracranial hypertension; (2) a specific property of the CNS is a rather uniform response to various pathological events since many etiologically heterogeneous diffuse injuries of neural tissue lead to oedema elevating ICP. The complexity of ICP monitoring stems from 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.

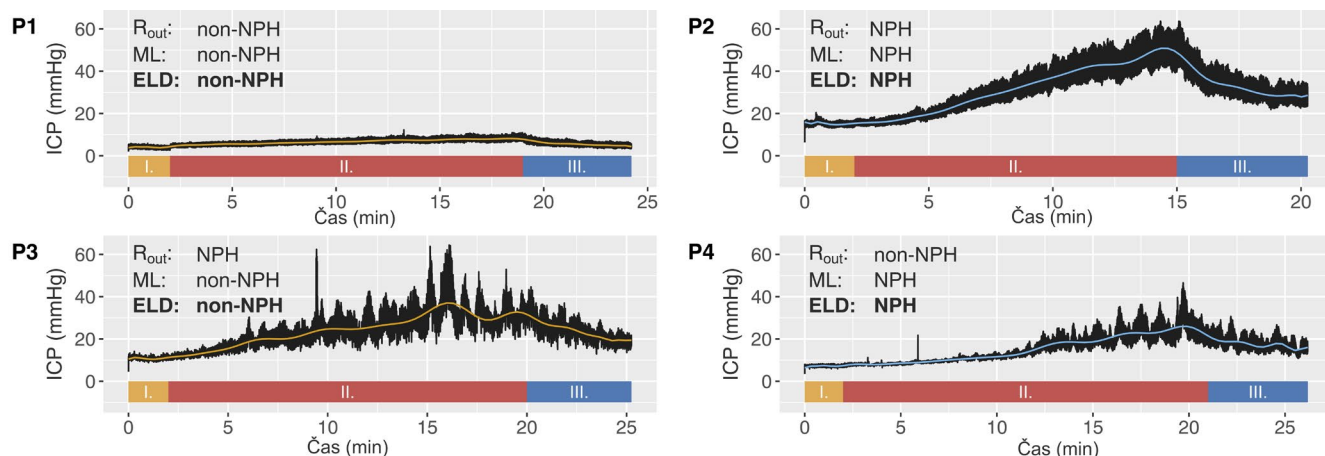
The present study deals with the mathematical analysis of the lumbar infusion test (LIT) ICP signal with LIT being a part of the normal pressure hydrocephalus (NPH) diagnostic battery. The common LIT is evaluated using a single calculated value, the outflow resistance  $R_{out}$ , which predicts the CSF shunt implantation response with an accuracy of ~ 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 ~ 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



Obrázek 1 – Detailní analýza klasifikačního ML modelu XGBoost. A: klasifikační přesnost modelu (%) v závislosti na počtu použitých příznaků; B: senzitivita modelu (%) jako funkce počtu příznaků; C: specifická modelu (%) jako funkce počtu příznaků; D: ROC křivka XGBoost modelu pro 1 (šedá), 8 (červená) a všech 48 (zelená) příznaků; E: seřazení příznaků podle důležitosti měřené metrikou F1; F: kalibrační křivka modelu. A–C: červená čárkovaná úsečka označujepřislusnou hodnotu pro manuální Rout klasifikaci.



Obrázek 2 – 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.

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

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

Tabulka 1 – Základní charakteristika datasetu NPH-suspektních pacientů (96)

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.

Tabulka 3 – Vyhodnocení klasifikační přesnosti testovaných ML modelů



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

Tabulka 2 – Seznam a průměrná hodnota ICP/EKG příznaků seřazených dle FI

## Literatura

- [1.] 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.
- [2.] 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.
- [3.] 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.
- [4.] 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>.
- [5.] 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>.
- [6.] 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.
- [7.] 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.
- [8.] 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 11–v. ISSN 1524-4040. doi: 10.1227/01.neu.0000168184.01002.60.
- [9.] 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.
- [10.] 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/jnnp.73.6.721.
- [11.] 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.
- [12.] 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>.
- [13.] 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/>.
- [14.] 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/>.
- [15.] 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/>.
- [16.] 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.
- [17.] Santamarta, D., González-Martínez, E., Fernández, J. a Mostaza, A. (2016). The Prediction of Shunt Response in Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Based on Intra-cranial Pressure Monitoring and Lumbar Infusion. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 122, 267–274. ISSN 0065-1419. doi: 10.1007/978-3-319-22533-3\_53.
- [18.] 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>.
- [19.] 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.
- [20.] 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.
- [21.] 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>. MDER.S47725

## Kontakt

RNDr. Mgr. et Mgr. Arnošt Mládek, Ph.D.  
Oddělení biokybernetiky,  
Ústav patologické fyziologie 1. LF UK  
[arnost.mladek@gmail.com](mailto:arnost.mladek@gmail.com)

Doc. MUDr. RNDr. Ondřej Bradáč, Ph.D.  
Neurochirurgická klinika 2. LF UK a FN  
Motol