



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Verknüpfung biologischer Parameter der zerebralen Autoregulation zur Prädiktion eines schweren Hirnschadens bei induzierter, akuter Gehirnschädigung

Autor: Ralf Kronemayer
Institut / Klinik: Mannheimer Biomedical Engineering Laboratories
Doktorvater: Prof. Dr. M. Niemz

Derzeit werden für eine medizinische Diagnose auf Intensivstationen unterschiedliche Biosignale aufgenommen, jedoch meist nur anhand einstellbarer Sollwerte kontrolliert. Zusätzliche Analyseverfahren erfordern häufig lange Zeit. Bei der Bestimmung der zerebralen Autoregulation bei einem SHT wird zum Beispiel eine Messdauer über eine ganze Nacht empfohlen. Diese Arbeit zeigt einen Weg, mittels Optimierung der Verarbeitung sowie der Analyse der gemessenen Parameter, die Qualität der Messung zu verbessern und gleichzeitig die Messdauer deutlich zu reduzieren.

In einem Tierversuch des Universitätsklinikums Göttingen wurden verschiedene Biosignale an Schweinen bei induzierter, akuter Gehirnschädigung gemessen. Nach dem Stand der Wissenschaft erfolgt eine Verlaufskontrolle über Parameter zur Schätzung der zerebralen Autoregulation aus dem arteriellen Blutdruck und dem Hirndruck - hier PRx und RAP.

Zur Optimierung der Parameter wird zuerst in einer Beat-to-Beat Analyse der Zeitpunkt jedes einzelnen Herzschlages ermittelt. Zur internen Selbstkontrolle erfolgt dies simultan aus dem arteriellen Blutdruck und dem Elektrokardiogramm. Anschließend werden innerhalb des dazwischenliegenden Zeitraumes Merkmale extrahiert, die analytisch betrachtet der ursprünglich verwendeten Filterung, zur Generierung von PRx und RAP, entsprechen.

Die analog zu den bekannten Indizes gebildeten Verbesserungen werden anhand der AUC der Receiver Operating Characteristic beurteilt. Es zeigt sich, dass mit den bestehenden Verfahren eine Prognose der Gehirnschädigung innerhalb der Versuchsdauer von vier Stunden nicht möglich ist ($AUC_{PRx} = 0,57$; $AUC_{RAP} = 0,52$). Bei dem verbesserten Verfahren des RAP jedoch stellt sich mit $AUC_{BiB-RAP} = 0,71$ eine signifikante Verbesserung ein (T-Test $\alpha = 0,10$).

Zusätzlich wird in einer umfassenden uni- und bivariaten Untersuchung eine weitere Optimierung der Bestimmung der zerebralen Autoregulation zur Prädiktion eines schweren Hirnschadens analysiert. Hierzu werden, neben den Filterfrequenzen zur Bestimmung der Indizes PRx und RAP, weitere Frequenzbereiche untersucht, in denen sich zusätzliche Informationen über physiologische Vorgänge befinden. Weitere eng gekoppelte Merkmale werden dieser Analyse gegenüber gestellt. Nach der Beat-to-Beat Analyse werden aus AP, CVP und ICP weitere Kenngrößen extrahiert, wie zum Beispiel Minimum, Maximum und Median einer Messkurve bei jedem einzelnen Herzschlag. Zusätzlich werden die Zeiten bis zu diesen Merkmalen, sowie die Fläche unter der Kurve gegen den Mittelwert extrahiert. In umfassenden uni- und bivariaten Analysen werden alle diese Merkmale untersucht. Für die bivariaten Analysen wird, analog zur Bestimmung von PRx und RAP, über ein sogenanntes 'Moving Window', jeweils über 200 Sekunden, die Korrelation zwischen zwei Kenngrößen bestimmt. Insgesamt werden 225 Analysen bei der Filterung nach festen Frequenzen und 576 Analysen bei der Extraktion von Kenngrößen ausgewertet.

Bei den univariaten Analysen zeigen sich in allen untersuchten Messsignalen Merkmale zur Prognose einer Hirnschädigung. Eine Verbesserung ist durch den Einsatz der Beat-to-Beat Analyse mit Extraktion von Kenngrößen zu erkennen, aber nicht signifikant (T-Test: $\alpha = 0,16$). Bei den bivariaten Analysen der Filterung nach festen Frequenzen zeigt sich nur ein signifikantes Merkmal. Bei der Extraktion von Kenngrößen hingegen zeigen sich 31 signifikante Merkmale. Ein Vergleich der

Ergebnisse zeigt nicht nur eine Verbesserung der Anzahl signifikanter Merkmale, sondern auch eine deutliche Steigerung der Güte der Merkmale (T-Test: $\alpha < 0,001$). Bei einer Prognose anhand zweier extrahierter Kenngrößen aus AP und CVP (Gesamttest positiv, wenn einer der Einzeltests positiv ist), ergibt sich im optimalen Fall ein Restfehler der Sensitivität von 4 %.

Zur Begutachtung der Merkmale werden Videos generiert, in denen im hohen Zeitraffer die Messsignale der Versuchstiere abgespielt werden. Hierbei entsteht ein relativ statisches und störungsfreies Bild, in dem die statistisch relevanten extrahierten Kenngrößen optimal dargestellt werden können. Zur Verbesserung der intensivmedizinischen Betreuung kann bei Instrumenten mit ähnlichen Anzeigen künftig für eine schnelle Beurteilung eine solche Anzeige implementiert und die entsprechende Kenngröße hervorgehoben werden.

Die Analyse der histologischen Untersuchungen zeigt, dass mit dieser Technik die Früherkennung einer irreparablen Hirnschädigung möglich ist noch bevor ein erhöhtes Zellsterben beobachtet werden kann. Die histologischen Befunde der gehirngeschädigten Gruppe zeigen nach einer Versuchsdauer von vier Stunden einen leichten, aber nicht signifikanten Anstieg zu der Kontrollgruppe. Dank den Ergebnissen dieser Arbeit ist es somit möglich, eine schnelle und äußerst sensible Verlaufskontrolle einer Gehirnschädigung zu implementieren. Diese überwacht eine vermutete Schädigung innerhalb deutlich engerer Grenzen als heute auf Intensivstationen möglich ist. Auf diese Weise kann der behandelnde Arzt auf eine Verschlechterung hingewiesen werden, noch bevor ein bleibender Schaden eingetreten ist.