

NON-INVASIEVE INTRACRANIËLE DRUKMETING MET BEHULP VAN CT- PERFUSIE BIJ PATIËNTEN MET TRAUMATISCH SCHEDELHERSENLETSEL

Multidisciplinaire Opdracht Technische Geneeskunde

Jeroen Goudswaard, Karin Meijer, Lisan Morsinkhof en Liset Noltes

Begeleiders

Medisch: Hugo den Boogert
Technisch: Jordy van Zandwijk
Proces: Carmen van den Hoven

24 juni 2015

Universiteit Twente

SAMENVATTING

In dit onderzoek staat centraal in hoeverre CT-perfusie (CTp) kan worden toegepast om non-invasief een verhoogde intracraniale druk (ICP) te bepalen bij patiënten met traumatisch schedelhersenletsel. Momenteel is er nog geen non-invasieve techniek die een indicatie van de ICP kan geven. Als gevolg hiervan ontstaat er discussie omtrent het al dan niet plaatsen van een ICP-meter. Om houvast te geven bij het maken van deze beslissing is er in dit onderzoek een model opgesteld waarin met behulp van CTp een indicatie van verhoogde ICP gegeven kan worden. Bovendien wordt gekeken hoe deze methode klinisch geïmplementeerd kan worden. Voor het model is een constante α bepaald aan de hand van CTp-data van tien patiënten zonder schedelhersenletsel. Uit de Kolmogorov-Smirnov toets is gebleken dat deze constante normaal verdeeld is. De uiteindelijke waarde van α bedraagt $227 \pm 69,8$ mmHg*min/100g. Dit houdt in dat met CTp en het model een representatieve gestandaardiseerde correlatie tussen de ICP en de cerebrale bloedflow, het cerebrale bloedvolume en de gemiddelde arteriële bloeddruk gevonden is. Klinische implementatie van deze methode is te kwantificeren als goed. De standaarddeviatie is echter aan de hoge kant waardoor het model nog niet toegepast kan worden in de praktijk.

Trefwoorden: intracraniale druk, CT-perfusie, cerebrale bloedflow, cerebraal bloedvolume, gemiddelde arteriële druk

INHOUDSOPGAVE

Inleiding	4
Anatomische structuren en de ICP	5
Ventrikels en cisternae	5
Nervus opticuschede	5
Vasculaire systeem	5
Non-invasieve technieken.....	7
MRI.....	7
Transcraniële doppler	7
CT-angiografie.....	7
CT-perfusie.....	7
CT-perfusie.....	8
Methode.....	9
Fase 1: Technische Toepasbaarheid	9
Model	9
Fase 1a: Bepaling α	13
Fase 1b: Toetsing Model.....	18
Fase 2: Klinische Implementatie.....	19
Resultaten	20
Fase 1a: Bepaling α	20
Dataset	20
Fase 1b: Toetsing Model	22
Fase 2: Klinische implementatie.....	22
Huidige procedure	22
Huidige apparatuur en toepassing.....	23
Veranderingen in de workflow	23
Veranderingen voor de patiënt (invloed op de patiënt?	23
Discussie.....	24
Vergelijkbare onderzoeken	24
Fase 1a: Bepaling α	24
Techniek	24
Patiëntenpopulatie	25
Aannames.....	26
Fase 1b: Toetsing Model	26
Conclusie	27
Aanbevelingen	28

<i>Meten van variabelen</i>	28
Grootte dataset	28
Dataverzameling	28
Dataverwerking	28
Dankwoord.....	29
Referenties.....	30

INLEIDING

Traumatisch schedelhersenletsel is een veelvoorkomend probleem. In Europa zijn er naar schatting 235 gevallen per 100.000 inwoners per jaar [1]. De gevolgen die bij deze patiënten ontstaan kunnen zowel primair als secundair zijn. Primaire gevolgen omvatten traumatische hersenschade die direct het gevolg zijn van een externe kracht. De secundaire gevolgen zijn indirect het gevolg van trauma. Dit kan gepaard gaan met verhoogde intracranieële druk (ICP). [2]

Een normale ICP varieert tussen 5 en 13 mmHg. Wanneer deze hoger wordt dan 20 mmHg, zal er focale ischemie van de hersenen optreden. Deze ischemie kan globaal worden wanneer de ICP stijgt boven 50 mmHg [3].

Vaak komen patiënten met schedelhersenletsel in (kunstmatige) coma binnen. Dit betekent dat hun Glasgow Coma Score, een wereldwijd gebruikte maat voor het beoordelen van traumapatiënten met schedelhersenletsel, lager is dan 8 [4, 5]. Hierdoor zijn niet alle klinische testen toepasbaar. De testen voor de pupilreflex en isocorie vormen een uitzondering [6]. Naast deze testen wordt er een CT-scan gemaakt om een betere beeld van de gezondheidstoestand van de patiënt te krijgen. Hierbij wordt onder andere gezocht naar laesies en aanwijzingen voor een verhoogde ICP. Wanneer bij een patiënt een te evacueren laesie te zien is wordt er overgegaan tot operatie. Bij patiënten die geen te evacueren laesie en geen aanwijzingen voor een verhoogde ICP hebben, kunnen twee besluiten worden genomen. Ten eerste kan de patiënt gesedeerd gehouden worden vanwege ander letsel. Het kan dan wenselijk zijn om een ICP-meter te plaatsen voor monitoring. Ten tweede, wanneer er geen sprake is van ander letsel, kan besloten worden om, indien mogelijk, de patiënt te laten ontwaken. In dit geval kunnen extra klinische testen gedaan worden om een betere indicatie van het schedelhersenletsel te krijgen.

Wanneer de patiënt geen te evacueren laesie heeft, maar de scan wel aanwijzingen van een verhoogde ICP laat zien, kan er discussie over het wel of niet plaatsen van een ICP-meter ontstaan. Het plaatsen van een ICP-meter is de enige methode om de ICP te kunnen bepalen [7, 8]. Dit is echter een invasieve handeling die de nodige risico's met zich meebrengt, zoals bacteriële meningitis, intraparenchymateuze abcesvorming of bloedingen [9]. Idealiter kan er op non-invasieve wijze een indicatie van de ICP gegeven worden. Wanneer deze methode een verhoogde ICP laat zien, kan er alsnog een ICP-meter geplaatst worden.

ANATOMISCHE STRUCTUREN EN DE ICP

Het verband tussen de ICP en anatomische structuren van de hersenen berust op de doctrine van Monro-Kellie [10]. Volgens Monro-Kellie bestaat het volume van de hersenen uit drie componenten: bloed, liquor en parenchym. Het totale volume van de hersenen blijft altijd gelijk. Dit betekent dat bij een toename in volume van één van de drie componenten het volume van één van de twee andere componenten in volume moet afnemen. Vaak zal deze afname van bloed of liquor zijn, omdat deze componenten gemakkelijk kunnen verplaatsen in vergelijking met het parenchym [3]. Wanneer de toename van één van de componenten zo groot is dat deze onvoldoende gecompenseerd kan worden door de andere twee, zal de ICP stijgen. Dit gebeurt ook wanneer het volume van één van componenten zo snel toeneemt dat de andere componenten dit niet kunnen bijhouden [3].

Ventrikels en cisternae

Er zijn verschillende onderzoeken gedaan naar de correlatie tussen de anatomische structuren en de ICP [7, 11-13]. Zo hebben Eide et al. [12] met behulp van CT onderzocht of de diameter van ventrikels een parameter is voor een benadering van een verhoogde ICP. Hier werd een correlatie tussen de ventrikels en de ICP gevonden, maar deze is niet sterk genoeg om in de klinische praktijk toe te passen.

Kristiansson et al. [7] en Rosenberg et al. [13] hebben met behulp van CT aangetoond dat een verkleining van de cisternae correleert met een verhoogde ICP. Echter, deze methode geeft niet altijd een juiste indicatie van de ICP. Wanneer een normale grootte van de cisternae wordt waargenomen, geeft dit geen uitsluitsel over de aanwezigheid van een verhoogde ICP.

Nervus opticuschede

Een andere anatomische verandering waar naar gekeken is, is een vergrote diameter van de nervus opticuschede als gevolg van een verhoogde ICP [11]. Deze diameter is gemeten met behulp echografie. Deze methode heeft een gepoolde sensitiviteit van 0.90 en een gepoolde specificiteit van 0.85. Wanneer er sprake is van een verhoogde ICP, maar deze niet waargenomen wordt, zal dit ernstige gevolgen hebben voor de patiënt. Daarom zullen klinici hun aandacht eerst vestigen op de sensitiviteit van een methode. Voor deze methode betekent dit dat bij 10% van de patiënten de verhoogde ICP niet zal worden waargenomen. De correlatie tussen de nervus opticuschede en een verhoogde ICP is daardoor niet sterk genoeg om het beleid van de patiënt op te baseren [11]. Als gevolg hiervan heeft methode zijn weg naar de praktijk nog niet gevonden.

Naast de te lage sensitiviteit zijn er nog een aantal andere nadelen van deze methode. Er is bijvoorbeeld niet bekend welke invloed pathologieën, zoals oogafwijkingen, meningitis, ernstige encephalitis en hartklepafwijkingen, op de diameter van de nervus opticuschede hebben [11]. Bovendien kan dit onderzoek alleen uitgevoerd worden door iemand die een expert is op dit gebied, omdat de foutmarge hiervan afhankelijk is. Wanneer er reeds ervaring is op het gebied van echografie kan deze methode aangeleerd worden met tien onderzoeken, waarvan drie scans abnormaal moeten zijn. Wanneer er geen ervaring is, zijn er ongeveer 25 scans nodig [14]. Doordat deze methode sterk afhankelijk is van experts, is deze niet eenvoudig toe te passen op de SEH.

Vasculaire systeem

Een verhoogde ICP kan ook bepaald worden door te kijken naar het vasculaire systeem in de hersenen. Er zijn modellen bekend waarin de ICP berekend kan worden aan de hand van de

gemiddelde arteriële druk (MAP) en de cerebrale perfusiedruk (CPP) [15] [16]. Wanneer de waarden hiervan worden berekend, kan hiermee een benadering van de ICP gegeven worden.

Studies van Lee et al. [17] en Kashif et al. [18] hebben aangetoond dat de ICP bepaald kan worden aan de hand van MAP en cerebrale bloedflow. De standaarddeviatie voor de berekende ICP is respectievelijk 4,3 mmHg en 4,9 mmHg. Omdat er nog relatief weinig onderzoek naar gedaan is naar de relatie tussen de ICP en het vasculaire systeem, is hier nog veel verbetering mogelijk. Daarnaast bieden de eerste resultaten potentie. Mede daarom is besloten deze methode verder te analyseren.

NON-INVASIEVE TECHNIEKEN

Aan de hand van het vasculaire systeem kan de ICP bepaald worden met behulp van de variabelen MAP, cerebrale bloedflow, cerebraal bloedvolume, lengte van het cerebrale vaatbed en viscositeit van het bloed. De variabelen die met beeldvormende technieken in vivo gemeten kunnen worden zijn bloedflow en -volume.

MRI

De eerste techniek die gebruikt zou kunnen worden om flow en volume te bepalen is MRI. Voordelen hiervan zijn dat de flow en het volume gemakkelijk gemeten kunnen worden [19] en dat eventuele diffuse axonale schade goed zichtbaar is op de afbeelding [20]. Er zijn echter ook een aantal nadelen aan deze methode. Ten eerste zijn hematomen, contusiehaarden en subarachnoïdale bloedingen op een MRI-scan wel zichtbaar, maar minder goed dan op een CT-scan [20]. Ten tweede is deze scan over het algemeen niet aanwezig op de SEH, waardoor een patiënt eerst binnen het ziekenhuis vervoerd moet worden voordat de scan gemaakt kan worden. Ten derde kost het maken van een MRI-scan veel tijd [7], namelijk ongeveer dertig minuten [19]. Dit is nadelig wanneer een patiënt op de SEH binnenkomt en zo snel mogelijk gehandeld moet worden.

Transcraniële doppler

Een andere mogelijkheid om variabelen te bepalen is met behulp van transcraniële doppler (TCD). Met deze techniek kan de flow gemeten worden op plekken waar de schedel dun is [13]. Een groot voordeel van deze techniek is dat er op de SEH al een echoapparaat aanwezig is en dit onderzoek daardoor snel toegepast kan worden. Dit is belangrijk wanneer een patiënt met spoed onderzocht moet worden. Bovendien zijn de kosten voor deze techniek relatief laag [11]. De techniek heeft ook nadelen. Het kan voorkomen dat er bij patiënten geen sterk signaal te meten is [7]. Het gevolg hiervan is dat de duur van het onderzoek, ondanks de snelle toepassing, toeneemt of dat de gevonden waarden niet representatief zijn voor de werkelijke flow. Bovendien is de laterale resolutie van de TCD ongeveer 4 mm [21]. Dit betekent dat in het onderzoek alleen de relatief grote vaten worden meegenomen en de flow van de kleinere vaten niet wordt bepaald. Daarnaast is het met behulp van echo niet mogelijk om het volume te bepalen, waardoor de ICP niet bepaald kan worden. Daarom moet er nog een extra onderzoek plaatsvinden om een indicatie van de ICP te krijgen.

CT-angiografie

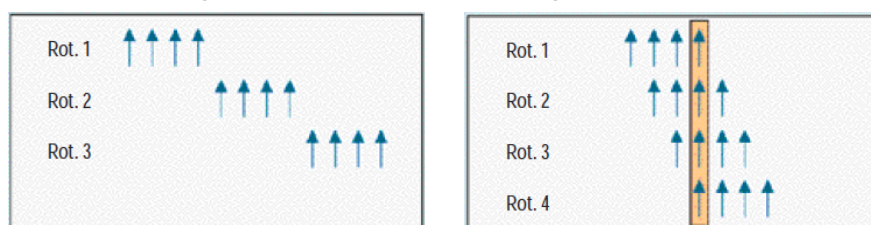
Verder is CT-angiografie (CTa) een mogelijkheid waarbij met behulp van contrastmiddel de vaten in beeld kunnen worden gebracht. Hierop zijn afwijkingen zoals stenose, dissectie en pseudoaneurysma duidelijk waar te nemen [22]. Daardoor kan deze techniek bij verdenking op deze indicaties goed toegepast worden. Echter, er kan geen volume of flow berekend worden.

CT-perfusie

CT-perfusie (CTp), de dynamische vorm van CTa, is een snelle techniek die flow en het volume wel kan bepalen [23]. Dit is de techniek die in het onderzoek zal worden gebruikt en deze wordt hieronder toegelicht.

CT-PERFUSIE

Bij een CTp-scan van het cranium gaat het erom dat er met één scan een zo groot mogelijk gebied weergegeven wordt, zodat het totale cranium sneller afgebeeld kan worden. Als gevolg hiervan kunnen meerdere afbeeldingen snel achter elkaar worden gemaakt. Hierdoor is het contrastmiddel te volgen. In figuur (1a) is te zien hoe een CT-scanner wordt gebruikt bij CTp. Dit is in tegenstelling tot figuur (1b) waarin een plak meerdere malen wordt gescand om een hoge resolutie CT-afbeelding te krijgen. De resolutie bij CTp is niet hoog, maar dit levert geen problemen op omdat de focus op het volgen van het contrastmiddel ligt. [24] [25]



Figuur 1a

Figuur 1b

Figuur 1 Verschillende manieren waarop een CT-scanner een afbeelding kan maken. Figuur a geeft een lage resolutie, maar kan daardoor wel sneller scannen in de tijd. Deze methode wordt gebruikt bij het maken van een CTp-scan. Figuur b geeft een hoge resolutie doordat één plak meerdere keren wordt gescand. [25]

Bij CTp wordt vijftig mL contrastmiddel in de vena cephalicus geïnjecteerd [23]. Om te zorgen dat deze bolus contrastmiddel compact blijft, wordt dit in tien seconden gedaan [23]. Binnen vijf seconden verplaatst het contrastmiddel zich naar de hersenen, waarna het scannen begint. Er wordt gedurende vijfenveertig seconden iedere twee seconden een afbeelding gemaakt [23].

Een belangrijk voordeel is dat het toedienen van het contrastmiddel en het maken van de CTp-scan direct na blanco CT-scan kan waardoor de procedure slechts één minuut langer duurt [23]. Een tweede voordeel is dat CT op dit moment al toegepast wordt op de SEH bij verdenking van schedelhersenletsel [4]. Een derde voordeel is dat bij een aantal andere indicaties, waaronder verdenking op een infarct, CTp ook al toegepast wordt. Hierdoor is de CTp voor het personeel deels al bekend terrein.

CTp heeft ook een aantal nadelen. Bij een CTp moeten meerdere scans gemaakt worden [26], waardoor de stralingsbelasting uitkomt op 1,1 tot 5 mSv [27]. In verhouding met de 3,0 mSv waaraan een mens per jaar wordt blootgesteld is dit veel. Toch achten Parson et al. deze dosis acceptabel wanneer de techniek voordelen oplevert voor het opstellen van een acute en de daaropvolgende behandeling [24]. Naast straling brengt CTp een ander nadeel met zich mee. Er is mogelijk een verband tussen acute nierschade en het inbrengen van intraveneus contrast bij CT. Dit verband is sterker bij patiënten met diabetes en hartfalen. Nyman et al. [28] rapporteren een nefropathie incidentie van 6,4% als gevolg van de contrastmiddel.

Op basis van bovenstaand literatuuronderzoek zijn de volgende hoofd- en deelvragen opgesteld:

In hoeverre kan CT-perfusie worden toegepast om non-invasief een verhoogde intracranieële druk te bepalen bij patiënten met traumatisch schedelhersenletsel?

- In hoeverre is deze modaliteit technisch toepasbaar?
 - In hoeverre kan er een representatieve gestandaardiseerde correlatie tussen de intracranieële druk en de cerebrale bloedflow, het cerebrale bloedvolume en de gemiddelde arteriële bloeddruk bepaald worden?
- Wat is de klinische toepasbaarheid van deze methode?

Naast deze deelvragen behandelt dit onderzoek ook hoe deze methode in de toekomst getest kan worden. Dit is kort in de methode opgenomen en wordt vervolgens bediscussieerd.

METHODE

Het onderzoek bestaat uit twee fasen. Fase 1 begint met het opstellen van een model voor het bepalen van een indicatie van de ICP. In dit model zal een constante α bepaald worden aan de hand van CTp-scans van patiënten zonder een verhoogde ICP. Met een statistische analyse zal getoetst worden of α normaal verdeeld is en er een gemiddelde bepaald kan worden. Vervolgens wordt beschreven hoe gekeken kan worden of deze constante een indicatie kan geven voor een verhoogde ICP. In fase 2 wordt uiteengezet hoe de methode zou kunnen worden geïmplementeerd in de kliniek.

Fase 1: Technische Toepasbaarheid

Model

Het model is opgesteld aan de hand van een aantal natuurkundige wetmatigheden, waaronder de wet van Poiseuille en de wet van Ohm. Met behulp van dit model kan er een correlatie tussen de ICP en verschillende variabelen bepaald worden.

De CPP is het verschil tussen de MAP en de ICP [29]. Hier wordt deze formule omgeschreven tot een vergelijking waarin de ICP kan worden bepaald uit de MAP en de CPP (formule (1)). De CPP is afhankelijk van de flow (ϕ) en de weerstand (R_v) van alle vaten samen. De weerstand is op zijn beurt weer afhankelijk van een aantal variabelen, namelijk de lengte van het totale cerebrale vaatbed (L_v), de straal van de arteriën (r_v) en de viscositeit van het bloed (η). De straal is afhankelijk van het volume van het totale vaatbed (V_v) en de lengte van het vaatbed. [29] Dit resulteert in de volgende formules:

$$ICP = MAP - CPP \quad (1)$$

met ICP, MAP en CPP in mmHg

$$CPP = CBF \cdot CBR = \phi \cdot R_v \quad (2)$$

met ϕ in mL/min

R_v in N*s/m⁵

$$R_v = \frac{8 \cdot \eta \cdot L_v}{\pi \cdot r_v^4} \quad (3)$$

met η in mmHg*s

L_v in m

r in m

$$V_v = \pi \cdot r_v^2 \cdot L_v \quad (4)$$

met V_v in mL

$$R_v = \frac{8 \cdot \eta \cdot L_v}{\pi \cdot r_v^4} = \frac{8 \cdot \eta \cdot \pi \cdot L_v^3}{V_v^2} = \frac{\alpha}{V_v^2} \quad (5)$$

$$\text{met } \alpha = 8\eta\pi L_v^3$$

Door formule (5) in formule (2) te substitueren verkrijgt je formule (6).

$$CPP = \varphi \cdot R_v = \frac{\varphi \cdot \alpha}{V_v^2} \quad (6)$$

Deze formule kan omgeschreven worden om α te kunnen geven. Dit resulteert in formule (7)

$$\alpha = \frac{CPP \cdot V_v^2}{\varphi} = \frac{(MAP - ICP) \cdot V_v^2}{\varphi} \quad (7)$$

Uiteindelijk is de ICP in een patiënt te berekenen aan de hand van MAP, flow, volume en α . Door formule (6) in formule (1) te substitueren wordt formule (8) voor de ICP-bepaling verkregen:

$$ICP = MAP - \frac{\varphi \cdot \alpha}{V_v^2} \quad (8)$$

De eenheden flow en volume zijn respectievelijk $\text{mL}^2/\text{min}/100\text{gram}$ en $\text{mL}/100\text{gram}$. Dat deze anders zijn dan in bovenstaande formules staat aangegeven komt door de meting en dataverwerking van CTp. Het effect hiervan op het model is dat deze eenheden de eenheid van α beïnvloeden, maar niet de eenheid van ICP. Formule (7) en (8) zijn hieronder daarom in eenheden uitgeschreven, om aan te tonen dat de ICP daadwerkelijk in mmHg gegeven kan worden middels dit model.

$$\alpha = \frac{(MAP - ICP) \cdot V_v^2}{\varphi} = \frac{(\text{mmHg} - \text{mmHg}) \cdot \left(\frac{\text{mL}}{100\text{gram}}\right)^2}{\frac{\frac{\text{mL}^2}{\text{min}}}{100\text{gram}}} = \frac{\text{mmHg} \cdot \text{min}}{100\text{gram}} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} ICP &= MAP - \frac{\varphi \cdot \alpha}{V_v^2} = \text{mmHg} - \frac{\frac{\text{mL}^2}{\text{min}} \cdot \frac{\text{mmHg} \cdot \text{min}}{100\text{gram} \cdot 100\text{gram}}}{\left(\frac{\text{mL}}{100\text{gram}}\right)^2} \\ &= \text{mmHg} - \frac{\text{mL}^2 \cdot \text{min} \cdot 100\text{gram}^2 \cdot \text{mmHg}}{\text{mL}^2 \cdot \text{min} \cdot 100\text{gram}^2} = \text{mmHg} \end{aligned} \quad (8)$$

Aannames

In het model worden verscheidene aannames gemaakt. Deze zijn nodig om formule (8) toe te kunnen passen. De aannames zullen per formule toegelicht worden.

$$ICP = MAP - \frac{\varphi \cdot \alpha}{V_v^2} \quad (8)$$

Allereerst wordt ingegaan op de aannames met betrekking tot formule (5).

$$R_v = \frac{8 \cdot \eta \cdot L_v}{\pi \cdot r_v^4} = \frac{8 \cdot \eta \cdot \pi \cdot L_v^3}{V_v^2} = \frac{\alpha}{V_v^2} \quad (5)$$

$$\text{met } \alpha = 8\eta\pi L_v^3$$

De waarde van α hangt af van de viscositeit van het bloed en de lengte van het totale cerebrale vaatbed, zoals te zien in formule (5). Beide waarden zijn met huidige technieken in vivo niet te meten. Om α als constante te kunnen beschouwen, moet eerst aangenomen worden dat de viscositeit van het bloed en de lengte van het vaatbed constant zijn.

Viscositeit

Bloedviscositeit is opgebouwd uit verschillende aspecten, waaronder de concentratie erythrocyten en de plasmaviscositeit [30]. Uit onderzoek blijkt dat ook de hoeveelheid trombocyten en witte bloedcellen de bloedviscositeit kan beïnvloeden [31]. Plasmaviscositeit wordt voornamelijk bepaald door de concentratie fibrinogeen [30]. Chao et al. stellen dat de plasmaviscositeit een grotere invloed op de cerebrale bloedflow heeft dan de bloedviscositeit [31]. Dit betekent dat anticoagulantia, die invloed hebben op de stollingsfactoren die zich in het plasma bevinden, veel invloed zullen hebben op de bloedflow. Trombose-aggregatieremmers daarentegen hebben voornamelijk invloed op de vorming van trombocyten [32]. Deze dragen dus alleen bij aan de bloedviscositeit en niet aan de plasmaviscositeit, waardoor ze weinig invloed op de bloedflow zullen hebben. Daarom is het gebruik van anticoagulantia opgenomen in de exclusiecriteria en kunnen gebruikers van trombose-aggregatieremmers wel in de onderzoekspopulatie geïnccludeerd worden.

Naast het gebruik van anticoagulantia zijn er nog een aantal factoren die de viscositeit beïnvloeden. Het is mogelijk dat door pathologieën, zoals de ziekte van Waldenström [33] of een multipel myeloom, de viscositeit van bloed hoger is dan normaal. Daarnaast zijn er pathologieën die een verlaagde viscositeit veroorzaken, bijvoorbeeld anemie [34]. Om de aanname van een constante viscositeit te waarborgen, worden ook deze factoren opgenomen in de exclusiecriteria van het onderzoek.

Lengte

Er wordt aangenomen dat de totale lengte van het vaatbed constant is. De verschillen in anatomie tussen personen zijn dusdanig klein dat de variatie in lengte verwaarloosd kan worden [35]. Een uitzondering hierop vormen pathologieën die angiogenese tot gevolg hebben. Om de aanname van constante lengte te kunnen waarborgen, worden ook deze uitzonderingen opgenomen in de exclusiecriteria van het onderzoek.

Nu de viscositeit en lengte als constante verondersteld zijn, kan aangenomen worden dat α constant is. Deze α kan met de MAP, flow, volume en ICP aan de hand van formule (7) berekend worden.

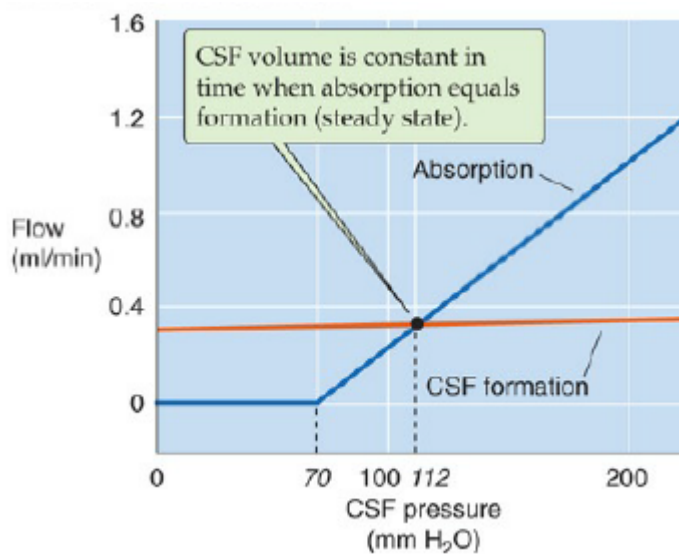
$$\alpha = \frac{CPP \cdot V_v^2}{\varphi} = \frac{(MAP - ICP) \cdot V_v^2}{\varphi} \quad (7)$$

De flow, het volume en de MAP kunnen non-invasief bij de patiënt gemeten worden, maar voor de ICP moet een aanname gemaakt worden. Dit is nodig omdat bij patiënten zonder verdenking op een verhoogde ICP geen ICP-meter wordt geplaatst.

Intracraniale druk

De ICP kan in gezonde volwassenen variëren van 5 tot 13 mmHg. Hierbij kunnen kleine variaties ontstaan door pulsaties van de vaten en ademhaling, maar ook door factoren zoals hoesten,

inspanning en de lichaamshouding van een persoon [3]. In dit onderzoek wordt uitgegaan van een horizontale positie van de patiënt [36]. Bij een gezonde ICP is de liquorproductie gelijk aan de afvoer van liquor, ook wel steady state genoemd [37]. Zoals te zien is in figuur (2) resulteert een gezonde liquorflow in een ICP (CSF-druk) van 11,2 cmH₂O, wat gelijk is aan 8,238 mmHg. Deze waarde is gebaseerd op fysiologische inzichten, maar is nooit in vivo bij gezonde proefpersonen bepaald. De waarde van de ICP voor gezonde patiënten kan tussen personen variëren, maar deze variaties kunnen niet worden meegenomen in het model. Daarom wordt hiervoor deze constante gebruikt.



Figuur 2 Verband tussen CSF-flow en -druk [37]

Aan de hand van bovenstaande stappen, aannames en gemeten waarden voor MAP, flow en volume kan α bepaald worden. Wanneer een standaardwaarde voor α bepaald is kan deze vervolgens in formule (8) gebruikt worden om bij traumapatiënten een indicatie van de ICP te geven.

$$ICP = MAP - \frac{\varphi \cdot \alpha}{V_v^2} \quad (8)$$

Dataverzameling

Er wordt gebruik gemaakt van een dataset van patiënten zonder schedelhersenletsel. Hiermee wordt geprobeerd een standaardwaarde voor α te bepalen. De dataset die gebruikt wordt bevat waarden voor de MAP, de flow en het volume van dezelfde patiënt. Hier wordt gebruik gemaakt van bestaande patiëntendata van januari tot en met mei in 2012. Deze data zijn volledig geanonimiseerd en verkregen uit het Universitair Medisch Centrum St. Radboud te Nijmegen.

De flow en volume van de patiënten worden berekend aan de hand van de CTp-scan van de patiënten. Hierbij is de MAP gekozen die het dichtst bij het maken van de CTp-scan is gemeten.

De eerste fase bestaat uit twee delen. In fase 1a wordt α bepaald aan de hand van formule (7) en in fase 1b wordt het model getoetst aan de hand van de gevonden α en formule (8). De inclusie- en exclusiecriteria voor fase 1 zijn als volgt:

Fase 1a

Inclusiecriteria

- Patiënten waarbij het patiëntendossier vrij is van intracraniële afwijkingen
- Patiënten die een CT-scan hebben ondergaan

Exclusiecriteria

- Patiënten met afwijkende CT
- Patiënten met pathologieën die angiogenese tot gevolg hebben
- Patiënten waarbij de viscositeit afwijkt door pathologieën
- Patiënten die anticoagulantia gebruiken
- Patiënten met afwijkende ICP

Fase 1b

Inclusiecriteria

- Traumapatiënten met algehele zwelling van de hersenen
- Patiënten die zowel een CTp-scan als een ICP-meter hebben gehad

Exclusiecriteria

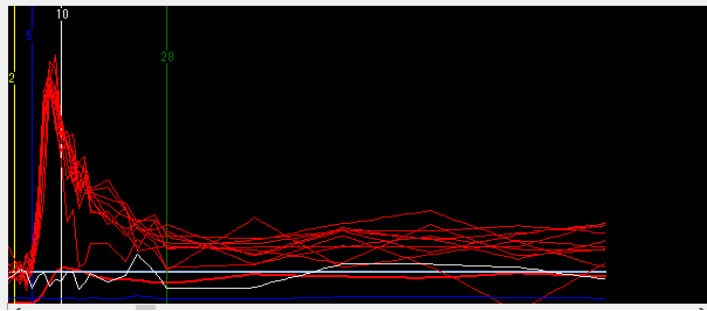
- Patiënten met pathologieën die angiogenese tot gevolg hebben
- Patiënten waarbij de viscositeit afwijkt door pathologieën
- Patiënten die anticoagulantia gebruiken
- Traumapatiënten met een hematoom of laesie

Fase 1a: Bepaling α

PMA Asist

Voor het bepalen van α zijn de waarden van MAP, flow en volume nodig. Met PMA Asist kunnen flow en volume in beeld gebracht worden. Dit is een programma voor CT- en MR-perfusie analyse waarin originele DICOM-bestanden kunnen worden ingeladen. De flow en het volume per patiënt zijn over de tijd berekend aan de hand van de deconvolutiemethode. De outputdata bestaan uit één matrix waarin flow en volume per voxel gegeven zijn. Om deze waarden goed te kunnen berekenen is het noodzakelijk dat de afbeeldingen worden gecomprimeerd van 320 naar 32 slices.

Als eerst worden er per patiënt automatisch tien Arterial Input Functions (AIF's) bepaald. De lokalisaties van de AIF's worden vervolgens handmatig gecontroleerd. Elke AIF heeft een waarde waarin de intensiteit van dat punt in de tijd wordt weergegeven. In figuur (3) worden de Time Concentration Curves (TCC's) van de AIF's als rode grafieken weergegeven. Het gemiddelde van de maxima van deze AIF's wordt als referentiewaarde voor de voxels uit het parenchym gebruikt. Met behulp hiervan kan de waarde van de intensiteit voor een willekeurige voxel (3D pixel) in het parenchym bepaald worden. De TCC van deze intensiteit wordt in figuur (3) weergegeven met een witte grafiek. De intensiteiten van de AIF's liggen veel hoger dan die van een willekeurige voxel in het parenchym, omdat de flow en het volume binnen een bloedvat veel hoger zijn dan in het parenchym.



Figuur 3 De waarde voor de intensiteit per voxel in de tijd. De rode grafieken representeren de intensiteiten van de AIF's en de witte grafiek representeert de intensiteit van een willekeurige voxel in het parenchym.

Deconvolutiemethode

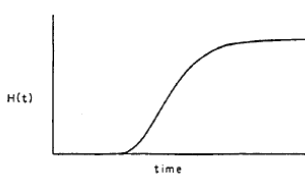
Flow en volume worden in PMA-Asist bepaald aan de hand van de deconvolutiemethode. De intensiteit die in een voxel gemeten wordt is gelijk aan een bepaalde concentratie van het ingespoten contrastmiddel. Aan de hand van deze gegevens kan bepaald worden hoeveel contrastmiddel er in totaal langs een geselecteerde voxel is gestroomd. Deze wordt weergegeven als $H(t)$ in figuur (4a). Wanneer het maximum van de grafiek bereikt is, houdt dit in dat al het contrastmiddel de voxel is gepasseerd. Hierna stroomt er geen contrastmiddel meer langs de voxel, waardoor de grafiek zijn plateau fase bereikt. [38]

De afgeleide van $H(t)$ is $h(t)$. Deze geeft de snelheid weer waarmee het contrastmiddel een voxel passeert, zoals te zien is in figuur (4b). De maximale snelheid is gelijk aan de flow. [38]

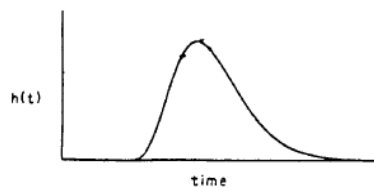
In figuur (4c) is het residu $R(t)$ weergegeven. Dit is gelijk aan de hoeveelheid contrastmiddel die de voxel nog moet passeren. Deze fractie kan per voxel op een bepaald tijdstip berekend worden en is daarom gelijk aan $1-H(t)$. De oppervlakte onder de grafiek is gelijk aan de mean transit time (MTT). Dit is de gemiddelde tijd die het contrastmiddel nodig heeft om een voxel te passeren. [38]

Wanneer de flow en de MTT bekend zijn, kan het volume aan de hand van de formule (9) per voxel berekend worden.

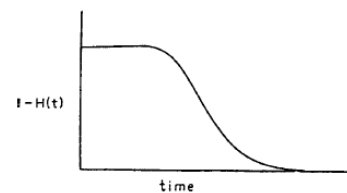
$$V = MTT \cdot \varphi \tag{9}$$



Figuur 4a



Figuur 4b



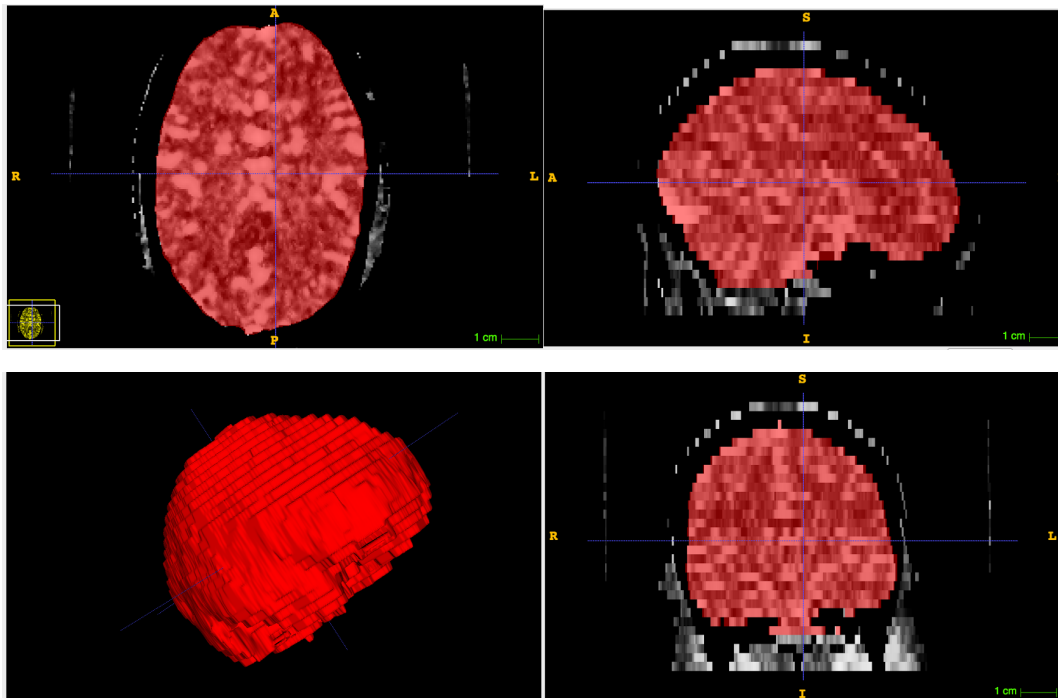
Figuur 4c

Figuur 4 Deconvolutiemethode a) Totale hoeveelheid contrastmiddel die een voxel gepasseerd is. b) Snelheid waarmee het contrastmiddel een voxel passeert. c) Hoeveelheid contrastmiddel die een voxel nog moet passeren. [38]

Voor dit onderzoek zijn alleen het parenchym en de bloedvaten van belang, terwijl de afbeeldingen ook andere structuren bevatten. Deze overige structuren worden verwijderd met het programma itk-SNAP. PMA Asist zorgt voor een output van afbeeldingen die geladen kan worden in itk-SNAP en Matlab.

itk-SNAP

Met behulp van itk-SNAP wordt het parenchym met bloedvaten uit de afbeelding geïsoleerd. Hiervoor wordt een segmentatie gemaakt zoals te zien is in figuur (5). Deze segmentatie bestaat uit een 3D matrix van enen en nullen. Voxels binnen het geselecteerde gebied krijgen de waarde één en voxels daarbuiten krijgen de waarde nul. Deze output-matrix kan in Matlab worden gebruikt.



Figuur 5 De dataverwerking in itk-SNAP waarmee het parenchym en de bloedvaten kunnen worden geselecteerd en in drie verschillende richtingen kunnen worden bekeken. Linksonder is het 3D-model van alle geselecteerde voxels te zien.

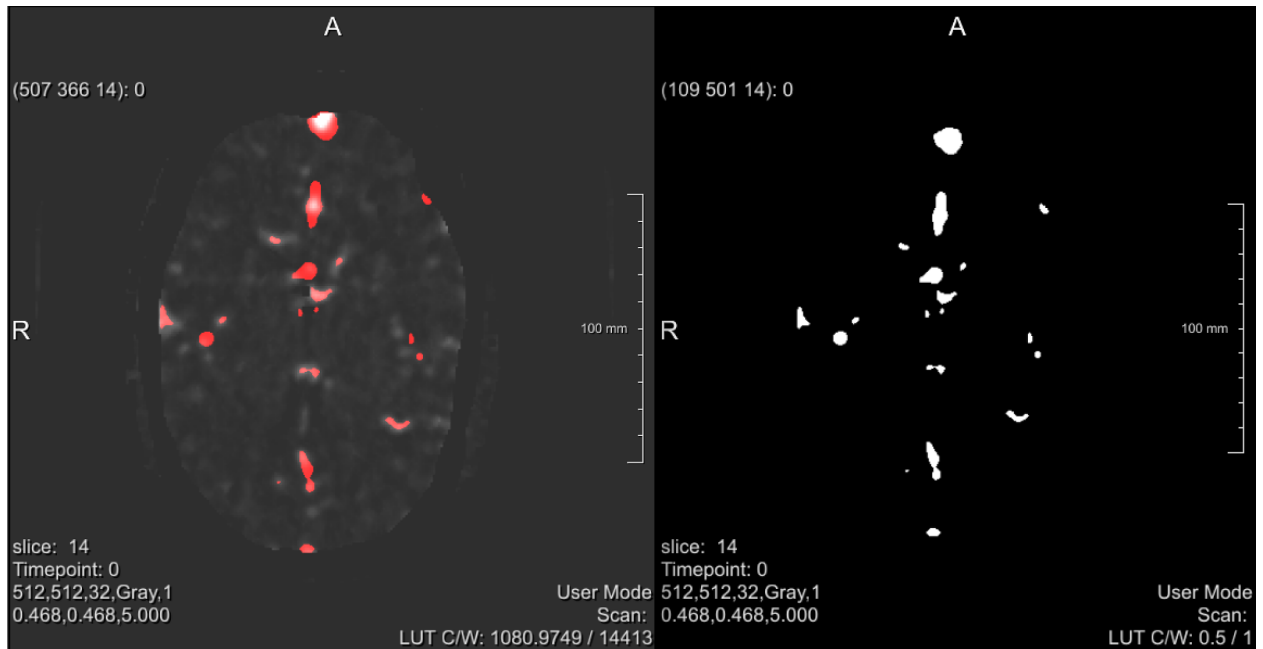
MeVisLab

In het ideale geval worden de flow en het volume in de arteriën gemeten. Dit is aan de hand van CTP niet betrouwbaar, omdat CTP gericht is op de perfusie van het parenchym. Om deze onnauwkeurigheid weg te nemen zullen de flow en volume alleen in het parenchym moeten worden gemeten.

De totale flow die in de arteriën heerst is gelijk aan die van het gehele parenchym. Dit is gebaseerd op de stromingswet van Kirchhoff, welke stelt dat de som van de stromen die in een punt binnenkomt gelijk is aan de som van de stromen die een punt verlaat. Dit betekent dat in dit punt zelf de stroom gelijk is aan nul [39]. De capillairen die in het parenchym lopen komen uit gezamenlijke arteriën. De punten waar deze arteriën splitsen kunnen gezien worden als de punten waar de totale stroom gelijk aan nul is. Hieruit volgt dat wanneer de flow in de arteriën toeneemt, deze ook in het parenchym zal moeten toenemen. Er kan dus gesteld worden dat de flow in de arteriën gelijk is aan die in het parenchym, waardoor aangenomen kan worden dat voor het berekenen van α de flow in het parenchym kan worden gemeten. Op basis hiervan wordt ervoor gekozen de vaten weg te filteren. Dit wordt ook gedaan bij de metingen van het volume, omdat flow en volume met elkaar samenhangen.

Het wegfilteren is een handmatige bewerking waarvan de nauwkeurigheid onbekend is. Als gevolg hiervan kan een afwijking ontstaan. Daarnaast heeft een verhoogde ICP mogelijk meer invloed op de grote vaten. Om de invloed van deze twee factoren te bepalen wordt α voor zowel met als zonder vaten berekend.

Wanneer de vaten weggefilterd worden, wordt gebruik gemaakt van het programma MeVisLab. De bloedvaten hebben een hogere intensiteit dan het parenchym. Door een drempelwaarde te stellen voor de maximale intensiteit kunnen de bloedvaten uit de matrix gefilterd worden. Het vaststellen van de drempelwaarde moet voor elke patiënt apart gebeuren, omdat de intensiteit van het parenchym afhankelijk is van de AIF en dus niet bij elke afbeelding gelijk is. De drempelwaarde wordt in het programma handmatig bepaald. Daarnaast wordt een Gaussfilter toegepast, zodat alleen de grotere gebieden met een hoge intensiteit worden weergegeven. Hierdoor worden alleen de grote bloedvaten in beeld gebracht, zoals te zien is in figuur (6).



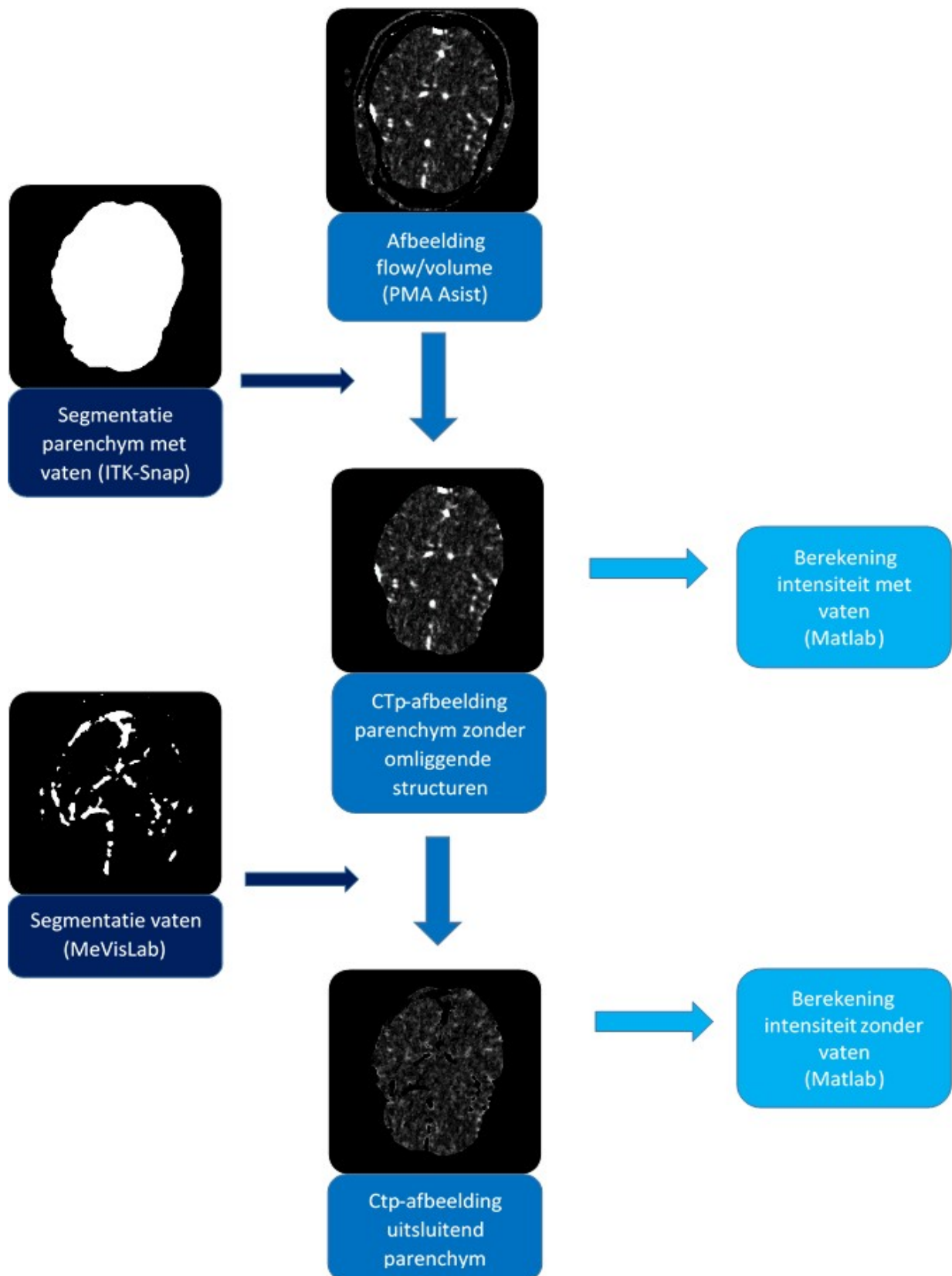
Figuur 6 MeVisLab; hiermee kunnen de vaten uit de afbeelding verwijderd worden. Er wordt één slice weergegeven, maar met het programma kunnen alle slices worden bekeken. Rechts staat de output die enkel de grote vaten weergeeft. Links laat een overlay van de output over de originele afbeelding zien.

Matlab

Om de verwerking en berekeningen uit te voeren worden de afbeeldingen uit Asist, itk-SNAP en MeVisLab ingeladen in Matlab. De verwerking van de afbeeldingen bestaat uit drie stappen. Hierbij moet opgemerkt worden dat stap 2 alleen wordt uitgevoerd als de vaten verwijderd worden.

1. De originele afbeeldingen uit Asist worden vermenigvuldigd met de output van itk-SNAP. Hierdoor ontstaat een matrix van alleen het parenchym met bloedvaten.
2. Wanneer ook de vaten verwijderd worden, wordt de matrix uit stap 1 vermenigvuldigd met de afbeelding uit MeVisLab. Vervolgens worden deze matrix en de matrix uit stap 1 van elkaar afgetrokken zodat er een nieuwe afbeelding ontstaat van enkel het parenchym zonder bloedvaten.
3. De matrices uit stap 1 en stap 2 bevatten flow- en volumedata per voxel van het parenchym respectievelijk met en zonder vaten. Voor het model is het nodig om voor flow en volume één waarde per patiënt in te vullen. Deze waarde wordt verkregen door de gemiddelde waarde voor flow en volume per voxel te berekenen.

Alle technieken zijn samengevoegd in één flowchart die te zien is in figuur (7). Hierin is de volgorde van bewerken met de verschillende programma's te zien.



Figuur 7 Flowchart van de gehele methode. Allereerst wordt de afbeelding van het parenchym met vaten en omliggende structuren weergegeven in Matlab. Wanneer deze wordt vermenigvuldigd met de segmentatie van alléén het parenchym en de vaten, worden de omliggende structuren uit de afbeelding gefilterd en kan de intensiteit van de ontstane afbeelding berekend worden. Vervolgens kan de segmentatie van de vaten van de afbeelding afgetrokken worden waardoor uitsluitend een afbeelding van het parenchym overblijft. Ook hier kan de intensiteit van berekend worden.

Eenheden

De eenheid van flow is mL/min/100g parenchym. Wanneer de voxels bij elkaar opgeteld worden, wordt er geïntegreerd over het volume. Als gevolg hiervan wordt de eenheid van de totale flow mL²/min/100g parenchym. In formule (10) is te zien hoe de gemiddelde flow per voxel uitgerekend kan worden door de verkregen totale waarde te delen door het aantal voxels waaruit de som van de totale flow is bepaald. Hierdoor wordt gecorrigeerd voor het volume van het parenchym. Variaties in het totale volume van het parenchym tussen patiënten worden weggelaten. Dit verkleint de variantie van α .

$$\varphi_{\text{gemiddeld per voxel}} = \frac{\varphi_{\text{totaal}}}{\text{aantal voxels}} \quad (10)$$

De eenheid waarin het volume wordt weergegeven is mL/100g parenchym. Wanneer alle voxels bij elkaar opgeteld worden, ontstaat er weer een volume, dus de eenheid blijft hetzelfde. Ook voor het volume wordt het gemiddelde volume per voxel bepaald. Dit is te zien in formule (11).

$$V_{\text{gemiddeld per voxel}} = \frac{V_{\text{totaal}}}{\text{aantal voxels}} \quad (11)$$

De gemiddelde waarden per voxel voor flow en volume die in formule (10) en (11) bepaald zijn kunnen samen met de waarde van de MAP van de patiënt worden gebruikt om α te berekenen. Dit wordt gedaan met behulp van formule (7). De eenheid die α krijgt is dan mmHg*min/100g.

$$\alpha = \frac{CPP \cdot V_v^2}{\varphi} = \frac{(MAP - ICP) \cdot V_v^2}{\varphi} \quad (7)$$

Statistische analyse

Wanneer alle α 's berekend zijn, moet er één constante waarde bepaald worden. Dit kan gedaan worden door het gemiddelde van alle α 's te nemen en de bijbehorende standaarddeviatie te bepalen. Dit mag echter alleen gedaan worden als deze waarden voor α normaal verdeeld zijn. Daarom wordt dit getest aan de hand van de Kolmogorov-Smirnov toets [40]. Deze toets stelt als nulhypothese dat de waarden normaal verdeeld zijn en als alternatieve hypothese dat dit niet zo is. Wanneer uit deze toets een significantie van meer dan 0,05 komt mag de nulhypothese aangenomen worden en kan er dus gesteld worden dat α normaal verdeeld is.

De Kolmogorov-Smirnov toets wordt met behulp van het programma SPSS-Statistics uitgevoerd. De resultaten geven onder andere het gemiddelde, de standaarddeviatie en een histogram van α weer. Daarnaast wordt de significantie van de toets gegeven. Aan de hand van deze gegevens kan bepaald worden of een gemiddelde α mag worden genomen en wat de waarde hiervan is. Vervolgens kan met de standaarddeviaties bepaald worden of het beter is om de flow en het volume met of zonder de vaten te bepalen.

Fase 1b: Toetsing Model

Data toetsing

Met het model en de dataverzameling is een α bepaald. Het model moet getoetst worden om een indicatie te geven of deze α daadwerkelijk klopt en of deze samen met gegevens over de MAP, de flow en het volume een juiste correlatie voor de ICP geeft. Voor de toetsing van het model is geen patiëntenonderzoek opgezet, maar wordt gebruik gemaakt van bestaande data. Het vinden van bestaande patiëntendata waarbij de patiënten zowel een invasieve ICP-meter hebben als een CTP-scan hebben ondergaan is lastig. Dit wordt veroorzaakt doordat de indicaties voor beide handelingen te veel van elkaar verschillen.

Om toch een bruikbare onderzoekspopulatie voor fase 1b te creëren, zijn patiënten met een maligne media infarct een mogelijk bruikbare optie. Dit infarct ontstaat in een grote aftakking van de arteria cerebri media [41]. Een acuut gevolg van dit infarct is eenzijdige verlamming [41]. Dit gaat vaak gepaard met staar aan één zijde. In een later stadium zal de patiënt verslechteren en treedt bewustzijnsverlies op [42]. Naast deze symptomen kan het ook voorkomen dat er secundaire zwelling optreedt [43], wat deze patiëntenpopulatie interessant maakt [42]. Deze zwelling zorgt namelijk voor een verhoogde ICP volgens het principe van Monro-Kellie [41].

De patiënten die in dit deel van het onderzoek gebruikt kunnen worden hebben bij binnenkomst direct een CTp gehad. Een aantal uren later hebben de patiënten een craniotomie gehad als gevolg van een verhoogde ICP. Zwelling van de hersenen na een infarct treedt niet meteen op maar dit gaat geleidelijk binnen vierentwintig uur [44]. Het is dus mogelijk dat de patiënten tijdens het maken van de scan al in een voorstadium van een verhoogde ICP zaten. Wanneer er ten tijde van de CTp sprake is geweest van verhoogde ICP, zal het model dit aantonen, mits het model klopt. De ICP die door het model gegeven wordt zal hoger dan 8,238 mmHg moeten zijn, welke als constante bij fase 1a is gebruikt. Klinisch wordt er vanaf 20 of 25 mmHg van een verhoogde ICP gesproken [6].

Het is ook mogelijk dat het model geen indicatie van een verhoogde ICP laat zien. Dit betekent echter niet per definitie dat het model niet klopt. Het is namelijk niet zeker of er ten tijde van de CTp-scan bij deze patiënten al sprake was van een verhoogde ICP.

De data van de patiënten kunnen op dezelfde manier in Asist, MeVisLab en itk-SNAP worden verwerkt als de patiënten uit fase 1a. Ook kunnen in Matlab de flow en het volume op dezelfde manier berekend worden. Vervolgens wordt met behulp van Matlab en de α uit fase 1a de ICP berekend.

Fase 2: Klinische Implementatie

Om meer inzicht te krijgen in de huidige procedure op de SEH en in de mogelijkheden voor een CTp-scan bij traumapatiënten is er een bezoek gebracht aan het UMC St. Radboud in Nijmegen. Hierbij zijn diverse aspecten van de SEH bekeken en toegelicht door verschillende specialisten.

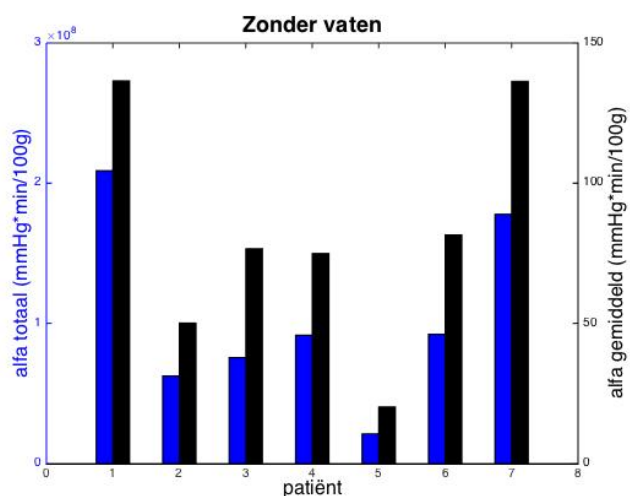
RESULTATEN

Fase 1a: Bepaling α

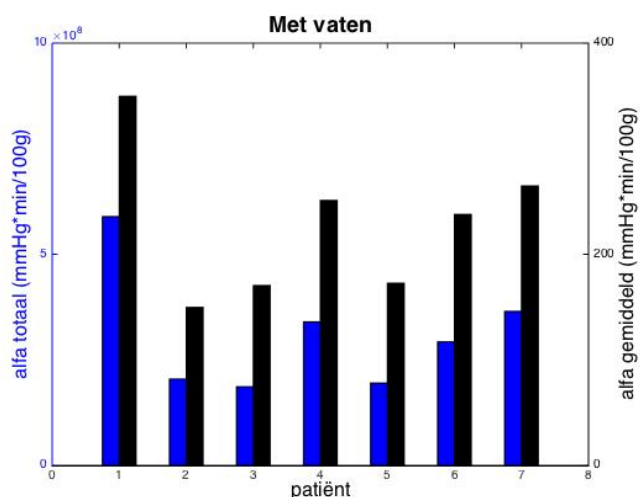
Dataset

Voor dit onderzoek is een dataset van tien patiënten verkregen. Van één patiënt kon de AIF niet gecontroleerd worden, waardoor deze uit het onderzoek geëxcludeerd is. Daarnaast zijn twee patiënten geëxcludeerd vanwege het gebruik van anticoagulantia. Vijf van de zeven patiënten gebruikte ten tijde van de CTp-scan trombose-aggregatieremmers. Zoals in de methode beschreven worden deze patiënten wel geïnccludeerd.

In fase 1a is voor de zeven geïnccludeerde patiënten α met en zonder vaten bepaald. Deze α 's zijn in figuur (8) en (9) weergegeven. In deze weergave zijn zowel de α 's van het totale aantal voxels als van het gemiddelde per voxel weergegeven. Zoals te zien is, geven de α 's van het totaal van de voxels veel meer spreiding dan die van het gemiddelde van de voxels.

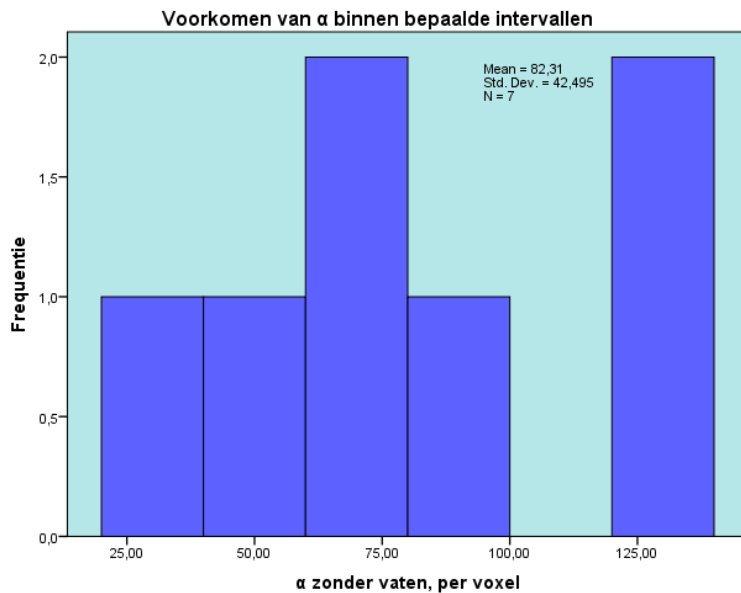


Figuur 8 Histogram van α 's per patiënt, zowel totaal van aantal voxels (blauw) als de gemiddelde waarde per voxel (zwart) waarbij de vaten wel uit de afbeelding zijn verwijderd.

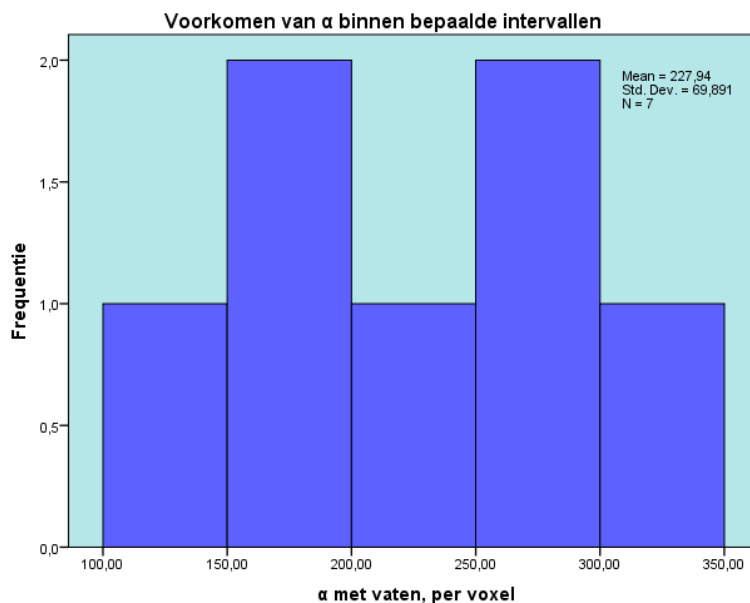


Figuur 9 Histogram van α 's per patiënt, zowel totaal van aantal voxels (blauw) als de gemiddelde waarde per voxel (zwart) waarbij de vaten niet uit de afbeelding zijn verwijderd.

Doordat er gecorrigeerd moet worden voor de grootte van het parenchym wordt er alleen verder gerekend met de α 's van de gemiddelde waarde per voxel. Nu kan de Kolmogorov-Smirnov toegepast worden. In figuur (10) en figuur (11) is de output van deze toets weergegeven. Uit de toets blijkt dat de significantie bij de berekening met én zonder vaten gelijk is aan 0,200. Dit betekent dat de waarden van α tussen de patiënten niet significant van elkaar verschillen. Beide manieren voor het bepalen van α leveren dus een normaal verdeelde uitkomst op.



Figuur 10 Histogram van α zonder vaten, per voxel. Berekend aan de hand van zeven patiënten.



Figuur 11 Histogram van α met vaten, per voxel. Berekend aan de hand van zeven patiënten.

Aan de hand van deze waarden en histogrammen kunnen de standaarddeviaties en gemiddelden berekend worden. Door iedere standaarddeviatie te delen op het gemiddelde wordt de procentuele standaarddeviatie verkregen. Deze waarden zijn weergegeven in tabel 1.

	α zonder vaten (mmHg*min/100g)	α met vaten (mmHg*min/100g)
Gemiddelde per voxel	82,3	227
Standaarddeviatie	42,5	69,8
Standaarddeviatie (%)	51,6%	30,6%

Tabel 1 Gemiddelde, standaarddeviatie en standaarddeviatie ten opzichte van het gemiddelde van α . Berekend aan de hand van zeven patiënten.

De standaarddeviatie geeft de mate van spreiding van de waarden rondom het gemiddelde aan. In de bovenstaande tabel zijn de absolute en relatieve standaarddeviaties te zien. Binnen twee keer de standaarddeviatie boven en onder het gemiddelde moet volgens de statistiek 95% van de waarden liggen. Bij de α zonder vaten betekent dit dat een deel van de waarden negatief is. Gezien de betekenis van α in het model is dit echter niet mogelijk. Hieruit volgt dat de standaarddeviatie voor α te groot is wanneer deze zonder vaten wordt berekend.

Fase 1b: Toetsing Model

Voor dit onderzoek is het niet gelukt de CTp-data van patiënten met een maligne media infarct en daaropvolgende craniotomie te verkrijgen en verwerken. Dit heeft tot gevolg dat het model niet getoetst kan worden. Het onderzoek blijft hierdoor beperkt tot het bepalen van een standaardwaarde voor α en onderzoek naar de mogelijke verwerking in de kliniek.

Fase 2: Klinische implementatie

Huidige procedure

Op het moment dat een traumapatiënt op de SEH binnenkomt staan alle specialisaties die nodig zijn voor de behandeling van de patiënt klaar. Nadat het ambulancepersoneel of het mobiel medische team (MMT) de patiënt heeft overgedragen wordt er direct gehandeld volgens de ABCDE-methode [4]. Nadat Airway, Breathing en Circulation stabiel zijn, wordt Disability gecontroleerd. Zoals beschreven in de inleiding zijn de patiënten die binnenkomen op de SEH zijn in (kunstmatige) coma en zijn alleen de testen voor pupilreflexen en isocorie uit te voeren van het klinisch onderzoek [6]. Isocorie is belangrijk in verband met verdenking op een subduraal hematoom. In geval van een eenzijdig hematoom wordt aan één zijde een vergrote pupil en uitval van pupilreflexen waargenomen.

Afhankelijk van de uitkomst van de klinische test kunnen, zoals in de inleiding beschreven is, twee scenario's geschetst worden. In het eerste scenario is er uitval van pupilreflexen en isocorie. In dit geval wordt de operatiekamer voorbereid. Daarnaast wordt er een CT-scan gemaakt om een betere indicatie te krijgen van het subduraal hematoom. In het tweede scenario is er vanuit de klinische testen geen aanwijzing op een eenzijdig subduraal hematoom. In dit scenario wordt er ook een CT-scan gemaakt. In beide gevallen bestaat de CT-scan uit een scan van het cranium, de cervicale wervelkolom en eventueel van het totale lichaam. Deze beelden worden beoordeeld door de specialisten. De neurochirurg besluit of er op neurochirurgisch gebied actie ondernomen moet worden.

Wanneer er een te evacueren laesie op de scan te zien is, wordt er gelijk overgegaan op operatie. Als er op de CT-beelden klinische indicaties voor een verhoogde ICP te zien zijn kan er ook

besloten worden om een ICP-meter te plaatsen. Ook wanneer er geen klinische indicaties op de scan te zien zijn zou er gekozen kunnen worden om een ICP-meter te plaatsen. Dit is echter vaak een punt van discussie tussen de verschillende disciplines. De reden om de ICP-meter wel te plaatsen is om continu de ICP te kunnen monitoren wanneer de patiënt langere tijd gesedeerd wordt vanwege ander letsel. Daar staat tegenover dat het plaatsen een invasieve handeling is.

Wanneer wordt besloten om de ICP-meter wel te plaatsen wordt de patiënt overgebracht naar de intensive care, omdat hier een steriele ruimte kan worden gecreëerd. Als de ICP-meter intraventriculair wordt geplaatst kan gelijk het overtollige vocht afgevoerd worden, zodat de ICP kan dalen. Bij een intraparenchymateuze drukmeter is dit niet mogelijk [6]. Toch wordt er vaak gekozen voor een intraparenchymateuze drukmeter, omdat het risico op complicaties lager is en het plaatsen makkelijker is [6].

Huidige apparatuur en toepassing

Op de SEH van UMC St. Radboud te Nijmegen staat een CT-scanner die in staat is in één ronde een longitudinale afbeelding van 16 cm te maken, waardoor het cranium in één keer in beeld kan worden gebracht. Bovendien is dit een 4D-CT, wat betekent dat deze scanner afbeeldingen in de tijd kan maken. Met behulp van contrastmiddel kan het apparaat dus ook CTP-afbeeldingen kan maken. Momenteel wordt bij traumapatiënten met schedelhersenletsel niet standaard een CTP gemaakt. Daarentegen wordt deze procedure wel toegepast bij verdenking op een infarct.

Veranderingen in de workflow

Wanneer het model uit dit onderzoek toegepast wordt op de SEH zal CTP vaker gebruikt worden. Dit brengt veranderingen in de workflow met zich mee. Ten eerste zal gebruik gemaakt worden van contrastmiddel, waarvoor een extra handeling van de laborant nodig is. Dit levert echter geen probleem op, want deze specialist is al op de SEH aanwezig. CTP wordt immers op dit moment ook al voor andere indicaties gebruikt. Ten tweede maakt een CTP meerdere afbeeldingen, waardoor de gehele procedure langer duurt. Dit is naar schatting ongeveer één minuut. Gezien het feit dat de patiënt in dit stadium al gestabiliseerd is en eventuele hematomen al uitgesloten zijn, is het mogelijk deze scan te maken zonder het risico voor de patiënt te vergroten. Bovendien krijgt de patiënt volgens het protocol al een blanco CT [6], waardoor alleen de instellingen van de apparatuur aangepast moeten worden voor het maken van een CTP-scan.

Het voordeel van het gebruik van CTP is dat door middel van het model direct een indicatie voor verhoogde ICP gegeven kan worden. Een vereiste hiervoor is dat het model werkt. Op basis van de scan kan vervolgens bepaald worden of er een ICP-meter geplaatst moet worden en discussie hierover weggenomen worden.

Veranderingen voor de patiënt (invloed op de patiënt?)

Wanneer dit model geïmplementeerd wordt brengt dit, zoals in de inleiding vermeld, risico's voor de patiënt met zich mee. Eén van de risico's is stralingsbelasting. Zoals eerder genoemd is deze belasting aanzienlijk groter dan bij een blanco CT-scan. Deze belasting wordt in de praktijk wel acceptabel geacht gezien de voordelen van de scan [24]. Een ander nadeel van CTP is het gebruik van contrastmiddel. Met name patiënten met nierinsufficiëntie, diabetes of hartfalen hebben een verhoogd risico op nierschade als gevolg van contrastmiddel [28].

Het voordeel van CTP voor de patiënt is dat er non-invasief een indicatie voor een verhoogde ICP gegeven kan worden. Dit betekent dat de patiënt minder snel onnodig een ICP-meter geplaatst zal krijgen.

DISCUSSIE

In dit onderzoek wordt met behulp van een CTp-scan verschillende parameters bij de patiënt gemeten waarna een standaardwaarde voor α wordt bepaald. Deze α kan gebruikt worden voor het bepalen van een indicatie van de ICP. De gebruikte methode en het opgestelde model brengen een aantal discussiepunten met zich mee, zowel op technisch als klinisch vlak. Daarnaast zorgen de gemaakte aannames in het model voor een afwijking.

In huidige kliniek bestaat er nog veel discussie over het al dan niet plaatsen van een ICP-meter. Er zijn al eerder studies gedaan die hetzelfde doel voor ogen hadden. Deze staan hieronder als eerst uiteengezet en worden vergeleken met dit onderzoek.

Vergelijkbare onderzoeken

Er zijn meerdere onderzoeken [17, 18] die aan de hand van dezelfde parameters, zoals de MAP en de flow, op een non-invasieve manier een benadering van de ICP proberen te geven. Er lijkt een significant verband te bestaan tussen deze parameters. Een belangrijk verschil tussen dit onderzoek en bestaande literatuur is het model. Hoewel grotendeels dezelfde parameters gebruikt worden, worden er verschillende relaties tussen de parameters gebruikt.

In dit onderzoek worden de wet van Poiseuille en de wet van Ohm gecombineerd, terwijl Kashif et al. [18] het windketelmodel als uitgangspunt gebruiken. Daarnaast gebruiken Lee et al. [17] helemaal geen bestaande wetmatigheden, maar proberen het verband met statistische analyses te benaderen. De modellen van Kashif et al. en Lee et al. leveren goede resultaten op bij de bepaling van de ICP. Doordat er in dit onderzoek geen ICP bepalingen gedaan zijn, kan er geen vergelijking gemaakt met de modellen van Kashif en Lee.

Bij bovenstaand genoemde onderzoeken wordt met TCD de flow in de arteria cerebri media (MCA) gemeten. Er wordt niet beargumenteerd waarom er voor TCD gekozen is. Hierdoor kan uit het artikel geconcludeerd worden dat andere technieken niet overwogen zijn. De keuze voor de techniek is voor de klinische implementatie zeer belangrijk. TCD brengt, zoals eerder beschreven, in de praktijk een aantal nadelen met zich mee. Eén van deze nadelen is dat de meting met TCD tot 240 minuten in beslag kan nemen [18]. In acute fase is het van belang dat patiënten zo snel mogelijk gediagnosticeerd en behandeld worden. Hierdoor zou een duidelijk snellere CTp een betere keuze kunnen zijn voor implementatie op de SEH.

Kashif et al. en Lee et al. belichten een aantal zaken niet. Allereerst wordt in geen van de onderzoeken een kwantitatieve volumemeting meegenomen. Gezien de situatie van een traumapatiënt kan het aannemelijk gemaakt worden dat de fysiologische parameters dusdanig veranderd zijn dat deze invloed hebben op de resultaten. Daarom kan het van belang zijn de volumemeting wel mee te nemen. Ten tweede kan vooral het verkrijgen van bruikbare meetresultaten lang duren door ruis in het signaal of artefacten tijdens de procedure. Hierdoor is deze meetmethode mogelijk slecht toepasbaar op de SEH. Door de flow en het volume met CTp te meten kan veel tijd en moeite bespaard worden. Ten derde laten de onderzoeken de klinische implementatie onderbelicht. In ons onderzoek wordt wel rekening gehouden met de klinische meerwaarde van de flow- en volumemeting en de klinische toepasbaarheid van de methode en technieken.

Fase 1a: Bepaling α

Techniek

De programma's die voor de dataverwerking gebruikt zijn, zijn van invloed op de standaarddeviatie van α . Deze afwijkingen zijn niet altijd in exacte waarden uit te drukken, maar er kan wel inzicht gegeven worden in de oorsprong van deze onnauwkeurigheden.

PMA Asist

PMA Asist is de eerste stap in de dataverwerking na het maken van de CTP-scan. Dit programma gebruikt de deconvolutiemethode voor het bepalen van flow en volume. Zoals in de methode beschreven worden hierbij tien AIF's bepaald. De automatische lokalisaties van deze AIF's in PMA Asist brengen mogelijk een afwijking met zich mee. Wanneer de AIF's niet in een vat liggen, wordt de intensiteit in de vaten en dus ook het parenchym lager geschat dan deze werkelijk is. Om afwijkingen hiervan te verkleinen worden de AIF's voor elke patiënt afzonderlijk gecontroleerd.

Daarnaast zijn de flow- en volumewaarden in de vaten zelf niet bekend. Een aantal grote vaten wordt middels een AIF als input gebruikt, waardoor de nauwkeurigheid van de gegeven flow- en volumewaarden van diezelfde vaten onzeker is.

Naast de AIF's brengt het gebruik van PMA Asist nog een ander discussiepunt met zich mee. Tijdens het comprimeren van de slices worden de DICOM-bestanden van de originele CTP-scan in de z-as gereduceerd van 320 naar 32. Als gevolg hiervan neemt de nauwkeurigheid van de flowmap in z-richting af.

itk-SNAP

Itk-SNAP is de tweede stap in de dataverwerking. Hiermee worden het parenchym en de bloedvaten uit de afbeelding geïsoleerd. Dit wordt door vier verschillende personen handmatig gedaan. Om de onnauwkeurigheid die hierdoor ontstaat zo klein mogelijk te houden zijn de afbeeldingen door vier personen gecontroleerd en indien nodig aangepast. In het ideale geval zou het parenchym automatisch geïsoleerd worden waardoor de onnauwkeurigheid verkleind wordt. Daarnaast zorgt dit voor tijdswinst wanneer er een grotere dataset van patiënten wordt gebruikt.

MeVisLab

In het geval waarin de vaten worden verwijderd uit de afbeelding wordt MeVisLab gebruikt. De afwijking die hierdoor ontstaat kan door verschillende factoren verklaard worden, zoals de handmatige verwijdering van de vaten en de verschillen in de anatomie van patiënten. Om de invloed van deze factoren zo klein mogelijk te houden is de mate van handmatige vaatverwijdering in relatie met anatomische verschillen door drie personen gecontroleerd en waar nodig aangepast. Uit de resultaten blijkt dat het includeren van de vaten de kleinste standaarddeviatie oplevert. Daarom kunnen de vaten het best wel worden meegenomen bij de berekening van α en niet verwijderd worden met MeVisLab. Ook voor dit programma geldt dat de onnauwkeurigheid verkleind wordt wanneer de vaatverwijdering automatisch gedaan kan worden.

Patiëntenpopulatie

Naast de technische aspecten brengt de patiëntenpopulatie ook discussiepunten met zich mee. Allereerst is het gebruik van trombose-aggregatieremmers een zeer belangrijk discussiepunt in deze patiëntengroep. Uit de medische gegevens bleek dat vijf van de zeven geïnccludeerde patiënten deze medicijnen gebruikt. Het is bekend dat de bloedviscositeit waarop deze medicijnen aangrijpen minder invloed heeft op de bloedflow dan de plasmaviscositeit [31], maar niet hoe groot dit verschil is. De reden waarom de patiënten die de trombose-aggregatieremmers gebruiken wel mee worden genomen in het onderzoek is omdat anders de dataset van geïnccludeerde patiënten te klein wordt om bruikbare resultaten te krijgen. Als gevolg hiervan moet rekening gehouden worden met het feit dat de resultaten hierdoor mogelijk worden beïnvloed.

Ten tweede draagt de meting van de MAP ook bij aan de standaarddeviatie van α . De tijd tussen het meten van de MAP en het maken van de CTP-scan is bij de meeste patiënten dusdanig lang dat de fysiologische omstandigheden van de patiënt veranderd kunnen zijn. Als gevolg hiervan ontstaat een afwijking bij het berekenen van α . Om deze afwijking zo klein mogelijk te houden is

ervoor gekozen de MAP te gebruiken die het dichtst bij het moment van het maken van de CTp-scan is gemeten.

Ten derde wordt in dit onderzoek gebruik gemaakt van een dataset van tien patiënten. Het gevolg van deze kleine dataset is een grotere standaarddeviatie.

Ten vierde komen de data die voor het onderzoek zijn gebruikt van patiënten die in het verleden een CT-scan hebben ondergaan. Er zijn dus indicaties geweest voor het maken van een CTp-scan. Bij acht patiënten was er een verdenking op een cerebraal infarct. Voor de andere twee patiënten was de aanleiding een verdenking op een bloeding. Deze indicaties hebben mogelijk invloed op de gemeten variabelen. Echter, hier is rekening mee gehouden in de exclusiecriteria. Hierin is gesteld dat patiënten met afwijkende CT niet geïncludeerd worden in het onderzoek. De CTp-data zijn hier dus op geselecteerd en daardoor zal dit geen invloed hebben op de uitkomsten.

Ten slot is de voorgeschiedenis van de patiënten niet bekend. Hierdoor kan het voorkomen dat een patiënt al eerder afwijkingen heeft gehad die de waarde voor flow en volume kunnen beïnvloeden.

Aannames

Tenslotte dragen de gemaakte aannames bij aan de standaarddeviatie van α . Allereerst is dit de aanname van constante viscositeit van het bloed. Zoals eerder beschreven gebruiken vijf van de zeven patiënten trombose-aggregatieremmers, waardoor de aanname van constante viscositeit in twijfel getrokken kan worden.

Een andere factor die van invloed is op de uitkomst en standaarddeviatie van α is de aanname van een constante ICP. Doordat de werkelijke ICP niet bekend is en deze mogelijk licht varieert tussen de patiënten, vormt de constante ICP een onnauwkeurigheid ten opzichte van de werkelijke ICP.

Fase 1b: Toetsing Model

Zoals in de resultaten genoemd is fase 1b niet uitgewerkt. Dit wordt verklaard doordat een groot deel van de patiënten met een maligne media infarct geen CTp maar een CTa heeft gehad. Hierdoor zijn van deze patiënten geen flow- en volumedata beschikbaar. De beoogde patiëntenpopulatie die wel een CTp heeft gehad is daardoor klein. Van deze kleine patiëntengroep die op basis hiervan overbleef, kon tijdens dit onderzoek geen bruikbare data verkregen worden.

CONCLUSIE

In fase 1a wordt gekeken in hoeverre een standaardwaarde voor α bepaald kan worden. Het resultaat is een standaardwaarde voor α met een standaarddeviatie van 30,6% van het gemiddelde. Dit houdt in dat met CTp en het model een representatieve gestandaardiseerde correlatie tussen de intracranieële druk en de cerebrale bloedflow, het cerebrale bloedvolume en de gemiddelde arteriële bloeddruk gevonden kan worden. De voorgestelde modaliteit is tot dit punt technisch toepasbaar. Echter is de standaarddeviatie aan de grote kant, waardoor het niet duidelijk is in hoeverre daadwerkelijk een indicatie voor verhoogde ICP te geven is.

De klinische toepasbaarheid van de methode kan gekwantificeerd worden als goed. Het maken van een CTp-scan kan met kleine aanpassing in de workflow opgenomen worden. Daarnaast vormt dit geen extra groot risico voor de patiënt.

Over het algemeen kan gezegd worden dat het model nog niet in de praktijk toegepast kan worden om een indicatie te geven van een verhoogde ICP bij patiënten met traumatisch schedelhersenletsel. Wel zou het model in de toekomst potentie kunnen bieden wanneer er de nodige aanpassingen in de methode gemaakt worden.

AANBEVELINGEN

De aanpassingen die de methode zouden kunnen verbeteren worden hieronder beschreven.

Metten van variabelen

Een aspect dat veranderd zal moeten worden is de manier van meten van de variabelen. Ten eerste moeten de MAP, de flow, het volume en de ICP bij één persoon worden gemeten, zodat de verbanden hiertussen daadwerkelijk getoetst kunnen worden. Ten tweede moeten deze variabelen in een korte tijdspanne gemeten worden, zodat deze onder dezelfde fysiologische omstandigheden bepaald worden.

Grootte dataset

Bij vervolgonderzoek moet rekening gehouden worden met de grootte van de dataset. Voor het bepalen van een betrouwbare α wordt er een grotere dataset aangeraden dan tien patiënten.

Dataverzameling

De ideale manier voor het verzamelen van data is als volgt. Wanneer er op de SEH bekend is dat er een ICP-meter geplaatst gaat worden, wordt aangeraden eerst een CTp-scan te maken. De CTp-scan moet vóór het plaatsen van de ICP-meter gemaakt worden, omdat de moer van de ICP-meter [45] scattering op de CT-afbeelding kan veroorzaken. De data van patiënten waarbij uit de ICP-meter blijkt dat de ICP normaal is, kan gebruikt worden voor het bepalen van α in fase 1a. De data van patiënten waarbij met de ICP-meter een verhoogde ICP waargenomen wordt kan gebruikt worden voor het testen van het model in fase 1b. Een voorstel voor dit patiëntenonderzoek zal eerst ingediend moeten worden bij de medisch ethische toetsingscommissie, omdat de voorgestelde methode gebruik maakt van contrast en röntgenstraling. Het voordeel van deze aanpak is dat bij deze patiënten op basis van klinische indicaties toch al een ICP-meter geplaatst zal worden.

Mocht de bovenstaande methode voor vervolgonderzoek niet haalbaar blijken, dan kan de voorgestelde methode voor fase 1b op basis van patiënten met een maligne media infarct gebruikt worden. Een vereiste hiervoor is dat er een breedteonderzoek naar bruikbare data moet plaatsvinden, zodat de groep includeerbare patiënten groter wordt.

Dataverwerking

Bij vervolgonderzoek zijn er ook in de dataverwerking een aantal verbeteringen door te voeren. In dit onderzoek werd itk-SNAP gebruikt om het parenchym met de cerebrale bloedvaten handmatig te selecteren en zo te isoleren uit de afbeelding. Ook de selectie van de vaten gebeurde handmatig door op het oog een drempelwaarde vast te stellen met MeVisLab. In vervolgonderzoek kan dit mogelijk automatisch gedaan worden. Dit zal resulteren in een betere consistentie van de dataverwerking.

DANKWOORD

Het uitwerken van dit onderzoek hebben wij niet alleen kunnen doen. Wij willen graag onze speciale dank betuigen aan de volgende personen:

Allereerst willen we onze medisch begeleider Hugo den Boogert bedanken voor al zijn aanstekelijke enthousiasme en standvastige inzet tijdens het MDO. Bedankt dat je ons ten alle tijden van feedback hebt voorzien en ons tot nadenken hebt gezet over diverse klinische onderwerpen. Bovendien kunnen wij niet genoeg benadrukken hoe erg wij het waarderen dat je zoveel voor ons geregeld hebt, zoals bijvoorbeeld de meeloopdag op de SEH.

Daarnaast willen we dhr. Manniesing bedanken voor alle tijd, moeite en energie die hij in ons onderzoek heeft gestoken. Heel erg bedankt voor het zoeken en bewerken van data. Wij realiseren ons dat dit veel tijd en energie heeft gekost. Bovendien willen wij u bedanken voor alle extra inzichten en kennis die u ons heeft bijgebracht over verschillende verwerkingsprogramma's. Zonder u was ons onderzoek een stuk minder soepel verlopen.

Tevens willen wij onze technisch begeleider Jordy van Zandwijk bedanken voor zijn hulp bij het beantwoorden van onze technische vragen. Je kon altijd tijd voor ons vrijmaken als we met een brandende vraag zaten, zodat we ook snel weer aan de slag konden. Bedankt dat je ons altijd wou voorzien van feedback en ons op weg hielp met de technische programma's.

Ook willen we onze procesbegeleidster Carmen van den Hoven bedanken, omdat zij ervoor zorgde dat persoonlijke onderwerpen op een luchtige manier besproken konden worden. Daarnaast bedankt voor alle peptalks en jouw coaching waarmee jij ons door de laatste uurtjes heen sleepte. Naast alle serieuze gesprekken konden wij ook altijd met onze flauwe humor bij jouw terecht en hier wist jij wel raad mee.

REFERENTIES

1. Maas, A.I.R., N. Stocchetti, and R. Bullock, *Moderate and severe traumatic brain injury in adults*. The Lancet Neurology, 2008. **7**(8): p. 728-741.
2. NAEMT, *De nederlandse uitgave van PHTLS*. 2007, Maarssen: Elsevier gezondheidszorg, Reed Business.
3. Partington, T. and A. Farmery, *Intracranial pressure and cerebral blood flow*. Anaesthesia & Intensive Care Medicine, 2014. **15**(4): p. 189-194.
4. Levin, H.S. and R.G. Grossman, *Neurobehavioral Consequences of Closed Head Injury*. 1982: Oxford University Press.
5. Wilson, J.T.L., L.E.L. Pettigrew, and G.M. Teasdale, *Structured Interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: Guidelines for Their Use*. Journal of Neurotrauma, 1998. **15**(8): p. 573-585.
6. Vos, P.E., et al., *Richtlijn eerste opvang traumatisch schedelhersenletsel*. 2011.
7. Kristiansson, H., et al., *Measuring elevated intracranial pressure through noninvasive methods: a review of the literature*. J Neurosurg Anesthesiol, 2013. **25**(4): p. 372-85.
8. Stocchetti, N., L. Longhi, and E.R. Zanier, *Intracranial pressure monitoring for traumatic brain injury: available evidence and clinical implications*. Minerva Anesthesiol, 2008. **74**(5): p. 197-203.
9. Blei, A.T., et al., *Complications of intracranial pressure monitoring in fulminant hepatic failure*. Lancet, 1993. **341**(8838): p. 157-8.
10. Mokri, B., *The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion*. Neurology, 2001. **56**(12): p. 1746-8.
11. Dubourg, J., et al., *Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis*. Intensive Care Medicine, 2011. **37**(7): p. 1059-1068.
12. Eide, P.K., *The relationship between intracranial pressure and size of cerebral ventricles assessed by computed tomography*. Acta Neurochirurgica, 2003. **145**(3): p. 171-179.
13. Rosenberg, J., et al., *Non-invasive Methods of Estimating Intracranial Pressure*. Neurocritical Care, 2011. **15**(3): p. 599-608.
14. Tayal, V.S., et al., *Emergency Department Sonographic Measurement of Optic Nerve Sheath Diameter to Detect Findings of Increased Intracranial Pressure in Adult Head Injury Patients*. Annals of Emergency Medicine, 2007. **49**(4): p. 508-514.
15. Raboel, P.H., et al., *Intracranial Pressure Monitoring: Invasive versus Non-Invasive Methods*; A Review. Critical Care Research and Practice, 2012. **2012**: p. 14.
16. Barone, D.G. and M. Czosnyka, *Brain Monitoring: Do We Need a Hole? An Update on Invasive and Noninvasive Brain Monitoring Modalities*. The Scientific World Journal, 2014. **2014**: p. 6.
17. Lee, H.J., et al. *Noninvasive assessment of intracranial pressure using functional matrix estimation method*. in *3rd International Winter Conference on Brain-Computer Interface, BCI 2015*. 2015.
18. Kashif, F.M., et al., *Model-based noninvasive estimation of intracranial pressure from cerebral blood flow velocity and arterial pressure*. Science Translational Medicine, 2012. **4**(129).
19. Artzi, M., et al., *Human cerebral blood volume measurements using dynamic contrast enhancement in comparison to dynamic susceptibility contrast MRI*. Neuroradiology, 2015: p. 1-8.
20. Saatman, K.E., et al., *Classification of Traumatic Brain Injury for Targeted Therapies*. Journal of Neurotrauma, 2008. **25**(7): p. 719-738.
21. Hames, T.K., et al., *The resolution of transcranial Doppler scanning: a method for in vitro evaluation*. Clin Phys Physiol Meas, 1991. **12**(2): p. 157-61.

22. Enterline, D.S. and G. Kapoor, *A Practical Approach to CT Angiography of the Neck and Brain. Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 2006. **9**(4): p. 192-204.
23. Eastwood, J.D., M.H. Lev, and J.M. Provenzale, *Perfusion CT with Iodinated Contrast Material*. American Journal of Roentgenology, 2003. **180**(1): p. 3-12.
24. Parsons, M.W., *Perfusion CT: is it clinically useful?* International Journal of Stroke, 2008. **3**(1): p. 41-50.
25. Kopp, A.F. and K. Klingenberg, *Multislice Computed Tomography: Basic Principles and Clinical Applications*. New Applications with the Assistance of Innovative Technologies, 2000.
26. Dai, D., et al., *Role of CT perfusion imaging in evaluating the effects of multiple burr hole surgery on adult ischemic Moyamoya disease*. Neuroradiology, 2013. **55**(12): p. 1431-1438.
27. Cohen, M., et al., *Radiation exposure of patients in comprehensive computed tomography of the head in acute stroke*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(8): p. 1741-5.
28. Nyman, U., et al., *Contrast-medium-induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated gfr in ml/min*. Acta Radiologica, 2005. **46**(8): p. 830-842.
29. Oosterom, A.v. and T. Oostendorp, *Medische fysica*. 2001: Elsevier gezondheidszorg.
30. Lowe, G.D., et al., *Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study*. Br J Haematol, 1997. **96**(1): p. 168-73.
31. Ho, C.H., *White blood cell and platelet counts could affect whole blood viscosity*. J Chin Med Assoc, 2004. **67**(8): p. 394-7.
32. Nederland, Z. *Farmacotherapeutisch Kompas*. 2015 [cited 06-2015].
33. Gertz, M.A., *Waldenström macroglobulinemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management*. American Journal of Hematology, 2015. **90**(4): p. 346-354.
34. Metivier, F., et al., *Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15 Suppl 3**: p. 14-8.
35. Klinger, M., et al., *Brain Hypoxia Pain*. 1975, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
36. Pattinson, K., G. Wynne-Jones, and C.H. Imray, *Monitoring intracranial pressure, perfusion and metabolism*. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain, 2005. **5**(4): p. 130-133.
37. Boron, W.F. and E.L. Boulpaep, *Medical Physiology*. 2012, Philadelphia: Elsevier.
38. Zierler, K., *Indicator dilution methods for measuring blood flow, volume, and other properties of biological systems: a brief history and memoir*. Ann Biomed Eng, 2000. **28**(8): p. 836-48.
39. Bhattacharya, S.K., *Basic Electrical and Electronics Engineering*. 2011, India: Pearson Education India.
40. Wang, F. and X. Wang, *Fast and Robust Modulation Classification via Kolmogorov-Smirnov Test*. IEEE Transactions on Communications, 2010. **58**(8).
41. Kuks, J.B.M., *Klinische Neurologie*. 2007: Bohn Stafleu van Loghum. 461.
42. Berrousnot, J., et al., *Mortality of space-occupying ('malignant') middle cerebral artery infarction under conservative intensive care*. Intensive Care Med, 1998. **24**(6): p. 620-3.
43. NG, L.K.Y. and J. NIMMANNITYA, *Massive Cerebral Infarction with Severe Brain Swelling: A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY*. Stroke, 1970. **1**(3): p. 158-163.
44. Adams, H.P., *Guidelines for the management of Patients With Acute Ischemic Stroke*. Journal of the American Heart Association, 1994. **90**.
45. Stefini, R. and F.A. Rasulo, *Intracranial pressure monitoring*. European Journal of Anaesthesiology (EJA), 2008. **25**: p. 192‐195.