

Next generation neuromonitoring

Citation for published version (APA):

Tas, J. (2023). *Next generation neuromonitoring: Multimodality, cerebral autoregulation and a refined outcome in severe traumatic brain injury*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20230424jt>

Document status and date:

Published: 01/01/2023

DOI:

[10.26481/dis.20230424jt](https://doi.org/10.26481/dis.20230424jt)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SAMENVATTING IN HET NEDERLANDS

Kritisch zieke patiënten worden op de intensivecare afdeling (IC) opgenomen voor de ondersteuning van één of meerdere organen. Voor deze ondersteuning wordt gebruik gemaakt van diverse therapieën en continue monitoring van o.a. het hart en de longen. Een deel van deze patiënten is opgenomen vanwege een acuut ernstig hersenletsel waaronder ernstig traumatisch schedelhersenletsel (ETSHL), hersenbloeding/herseninfectie en acuut hypoxische hersenschade (zuurstoftekort) na een hartstilstand. Voor deze patiënten is additionele neuromonitoring van de hersenen beschikbaar. Recentelijk is er door de opkomst van geavanceerde therapieën en technologische innovaties een toename in interesse voor gepersonaliseerde geneeskunde. Dit wordt ook wel 'precisie' geneeskunde genoemd. In dit proefschrift onderzoeken we drie voorbeelden van precisie geneeskunde binnen de groep van acuut hersenletsel patiënten waarbij de focus ligt bij ETSHL. Allereerst bespreken we multimodale monitoring ofwel het toepassen van meerdere monitoring modaliteiten bij een patiënt. Ten tweede onderzoeken we methodes om geïndividualiseerde behandelstreefwaarden na te streven gebruikmakend van cerebrale autoregulatie (CA) informatie. Ten derde bestuderen we de lange termijn klinische uitkomst van ETSHL-patiënten binnen diverse uitkomst domeinen.

In 2014 verscheen een consensus review van Le Roux et al. (*Neurocrit Care*, 2014) waarin de vijf-jaar verwachtingen ten aanzien van de cerebrale multimodale monitoring (MMM) toepassing werd geschat. Dit betreft monitoring van meerdere modaliteiten van de hersenfunctie. In **hoofdstuk 2** bestuderen we MMM studies, gepubliceerd in de periode 2014 – juli 2022 waarin onderzoek werd gedaan naar volwassen IC-patiënten met een acuut hersenletsel. De 112 geselecteerde studies laten zien dat MMM voornamelijk wordt toegepast bij ETSHL-patiënten en in veel gevallen (52%) bestond MMM slechts uit twee monitoring modaliteiten. Verder wordt MMM veelal onderzocht in kleine studiepopulaties en beschrijft men voornamelijk observaties in plaats van het bestuderen van interventies. De geïnccludeerde interventiestudies laten zien dat er veel verschillende type interventies worden onderzocht. Zo worden in de 44 interventiestudies 20 verschillende interventies onderzocht. Een specifieke groep gecombineerde interventies zijn MMM-gestuurde therapieën zoals het geven van bloeddrukmedicatie en het aanpassen van de beademing. In tegenstelling tot het toepassen van een interventie en onderzoeken van de response hierop, wordt in de MMM-gestuurde studies een interventie afgestemd op de afwijkende gemonitorde waarden. In deze onderzoeken zien we weliswaar dat MMM-gestuurde therapie in zeven van de negen studies een verbetering in klinische uitkomst oplevert, maar uit onze observaties blijkt ook dat MMM studies heterogeen zijn qua studie setting en design (o.a.

variatie in de omstandigheden waaronder de onderzoeken werden uitgevoerd, inclusieperiodes, analysemethode), waardoor we voorlopig beperkt conclusies kunnen trekken over de voordelen van MMM voor de individuele patiënt.

In hoofdstuk 3-4, bestuderen we een geïndividualiseerde therapie voor ETSHL-patiënten met invasieve intracraniële druk monitoring. Retrospectieve studies hebben een betere klinische uitkomst aangetoond voor ETSHL-patiënten wanneer tijdens de behandeling de hersendoorbloedingsdruk (Engelse term, *cerebral perfusion pressure*, CPP) in de buurt lag van de 'optimale' CPP. De 'optimale' CPP is de CPP-waarde waarvoor de CA het beste functioneert (CPPopt). Deze waarde is voor iedere patiënt en conditie uniek. In dit proefschrift onderzoeken we de haalbaarheid en veiligheid van CA-gestuurde CPP-therapie. Met andere woorden, is het mogelijk om een geïndividualiseerde CPP-streefwaarde te behalen in vergelijking met de standaardbehandeling (een in de geldende richtlijn vastgelegde CPP-waarde tussen de 60-70 mmHg). Zestig patiënten werden geïnccludeerd en gerandomiseerd; 28 patiënten in de controlegroep (CPP 60-70 mmHg, standaardbehandeling) en 32 patiënten in de interventiegroep (nastreven van een CPP-streefwaarde ofwel CPPopt). Op basis van retrospectieve data was de verwachting dat ten minste in 36% van de monitoringtijd de CPP-waarde in de buurt van (± 5 mmHg) de CPP-streefwaarde (CPPopt) zou liggen. De resultaten laten zien dat dit percentage in de interventiegroep met een percentage van 46.5% significant is toegenomen ten opzichte van de veronderstelde 36%. Verder was de intensiteit van de gegeven behandeling tussen beide groepen gelijk en waren er geen verschillen in additionele events, en/of andere orgaandysfunctie parameters. De conclusie is dan ook dat het nastreven van CA-gestuurde CPP-streefwaarde haalbaar en veilig is, wat verder onderzoek naar de klinische uitkomst aanmoedigt.

In hoofdstuk 5-6 onderzoeken we de invasieve signalen en het monitoren van de CA. Om de functionaliteit van de CA betrouwbaar in kaart te brengen zijn voldoende trage arteriële bloeddruk (Engelse term, *arterial blood pressure*, ABP) schommelingen noodzakelijk, omdat deze ABP-schommelingen ervoor zorgen dat de CA respondeert en daardoor betrouwbaar meetbaar is. In **hoofdstuk 5** onderzoeken we in 10 ETSHL-patiënten een methode om trage ABP-schommelingen op te wekken. Hierbij maken we gebruik van de zuchtfunctie op het beademingsapparaat. Het opwekken van cyclische veranderingen in de uitademingsbeademingsdruk (Engelse term: *positive end-expiratory pressure*, PEEP) resulteerde in ABP-schommelingen met eenzelfde trage frequentie. Gedurende de periode van het zuchten zagen we dat de standaarddeviatie van de CA-maat ofwel de Pressure Reactivity index (PRx, Pearson correlatie tussen trage ABP en ICP-schommelingen) significant afnam van gemiddeld

0.25 in de uitgangperiode (PRx-periode) naar 0.14 in de periode waar ABP-schommelingen werden opgewekt, zonder dat er klinisch relevante fysiologische veranderingen optraden. Deze afname in PRx variabiliteit kan bijdragen aan een verbetering van de in **hoofdstuk 3-4** beschrijven we CA-gestuurde CPP-therapie. Dit doordat de benodigde tijd om de eerste CPPopt waarde te berekenen mogelijk verkort kan worden (Appendix, *graphical abstract chapter 5*). Een tweede voorbeeld waarin de neuromonitoring signalen worden beïnvloed beschrijven we in **hoofdstuk 6**. In dit hoofdstuk rapporteren we over een onbedoeld neveneffect waarbij we in een selectie van de ETH-patiënten een herhaalde toe- en afname zien in de intracranieële druk en ABP-signalen. Deze observatie was het resultaat van het alternerend opblazen en leeglopen van het antidecubitusmatras. De precieze fysiologische interpretatie is onbekend, maar doordat het de PRx beïnvloedt, draagt deze interferentie mogelijk negatief bij aan het monitoren van de CA.

In **hoofdstuk 7-8** bestuderen we niet-invasieve neuromonitoring om de CA te onderzoeken. Het niet-invasief monitoren van de CA wordt veelal bestudeerd met transcraniële Doppler (TCD) in combinatie met het ABP-signaal. Men bepaalt vervolgens de relatie tussen het ABP en het TCD afgeleide cerebrale bloeddorstromingssnelheid (Engelse term: *cerebral blood flow velocity*, CBFV) signaal door gebruik te maken van een wiskundige overdrachtsfunctie (Engelse term: *transfer function analysis*, TFA). In **hoofdstuk 7** beschrijven we een nieuwe methode om de CA te monitoren. De gebruikte techniek heeft overeenkomsten met een zuurstofmeter (pulse-oximeter) waarmee het zuurstofgehalte continu in het bloed wordt gemeten. Near-infrared spectroscopie (NIRS) meet de continue oxyhemoglobine (oxyHb) en deoxyhemoglobine (deoxyHb) concentratieveranderingen in het hersenweefsel. Op de relatie oxyHb en deoxyHb kan ook de TFA toegepast worden. Eveneens liet eerder onderzoek zien dat het bestuderen van deze relatie informatie oplevert over de CA. Echter, omdat de locatie waar gemeten wordt anders is voor de ABP en CBFV in vergelijking met de NIRS-signalen was de hypothese dat er een additionele correctie moest worden uitgevoerd om de resultaten te kunnen vergelijken. Gebruikmakend van simulaties en wiskundige berekeningen zijn we tot een dergelijke correctie gekomen. Onze resultaten hebben we vervolgens vergeleken met TCD-metingen die simultaan met de NIRS-metingen zijn uitgevoerd in een groep van 15 gezonde vrijwilligers tijdens drie fysiologische condities: rust, milde hypocapnia (veroorzaakt door diepe in- en uitademhaling instructies) en milde hypercapnie (veroorzaakt door diepe in- en uitademhaling instructies en het tegelijkertijd inhaleren van een 8% CO₂ mengsel). De vergelijking tussen ABP-CBFV en oxyHb-deoxyHb berekeningen laat zien dat er een goede *interclass* correlatie tussen beide methoden is en daarmee laten we zien dat er een goede overeenstemming is tussen de CA-schattingen van beide technieken.

In **hoofdstuk 8** evalueren we het ontwikkelde ‘NIRS-only’ model in een kritisch zieke comateuze IC-populatie. Voor deze evaluatie hebben we het originele model verbeterd en hebben we een methode toegepast om ‘geautomatiseerd’ tien minuten datasegmenten te selecteren om de robuustheid en de consistentie van de resultaten te verbeteren. Om de klinische relevantie vervolgens te bestuderen hebben we gebruik gemaakt van een multivariaat logistisch regressie model waarin de CA-maat (uitgedrukt in een faseverschil tussen de oxyHb-deoxyHb signalen) werd gebruikt om de zes maanden overleving te voorspellen (een faseverschil dichtbij nul impliceert een verstoorde CA-status, terwijl een faseverschil in de buurt van 180 graden, een intacte CA-status impliceert). De resultaten van het verbeterde model laten zien dat het mogelijk is om criteria op te stellen waarmee automatisch niet interpreteerbare segmenten geëxcludeerd worden. Na het toepassen van de segment selectiemethode kwamen we uit op de inclusie van 54 kritisch zieke patiënten en 490 data segmenten. De klinische uitkomst resultaten laten vervolgens zien dat de primair neurologische patiënten die zes maanden na hun IC opname waren overleden, een slechtere CA-status hadden tijdens de IC opname hadden. Deze relatie was onafhankelijk van andere factoren zoals leeftijd en ernst bij opname op de IC. Alhoewel het verbeterde model mogelijk relevant is om (continu) geïnformeerd te worden over de individuele CA-status is toekomstig onderzoek noodzakelijk om onze resultaten te valideren (*Appendix, graphical abstract chapter 8*).

In het laatste deel van dit proefschrift (**hoofdstuk 9**) hebben we een explorierend cross-sectioneel onderzoek uitgevoerd naar de lange termijn klinische uitkomst van IC-patiënten met ETSHL en de impact van ETH op hun verzorgers. Van ETH-patiënten verzamelen we patiënten data (o.a. demografische gegevens, ernst van de primaire neurologische schade en zijn tijdens huisbezoeken meerdere vragenlijsten afgenomen door een neuropsycholoog. In vergelijking met de gangbare - grovere - klinische uitkomstmaat, geeft de huidige methode ook een beeld over het functioneren van de patiënt met gedetailleerde informatie in de verschillende domeinen (o.a. cognitie zoals geheugenproblemen en vermoeidheid). De resultaten van dit onderzoek laten zien dat de meerderheid van de 52 ETSHL-patiënten beperkingen ondervindt waaronder cognitieve klachten (62%), vermoeidheid (62%) en beperkingen bij deelname aan dagelijkse activiteiten (69%) (bijvoorbeeld werk, opleiding en uitgaan). Verzorgers van patiënten voelen zich over het algemeen competent om de zorg te leveren (81%), maar 31% van hen ervaart een disproportionele last. In tegenstelling tot onze verwachting zien we geen significante lange termijn uitkomst verschillen in de lange termijn uitkomsten tussen patiëntengroepen waarbij we ernstig aangedane patiënten hebben vergeleken met minder ernstig aangedane patiënten. Gezien de restklachten in meerdere domeinen binnen een ETSHL IC-populatie lijkt een uitkomstmaat die

meerdere domeinen omvat relevant om de effectiviteit van klinisch onderzoek naar gepersonaliseerde behandelingen te evalueren.

De onderzoeken in dit proefschrift laten een tweeledig aspect van 'precisie' geneeskunde gezien. Enerzijds presenteren we precisie in de zin van onderzoeksresultaten die betrekking hebben op het toewerken naar een gepersonaliseerde behandeling. Anderzijds laten we 'precisie' zien in de betekenis van het verbeteren van het monitoren van de hersenen, dus precisie als 'nauwkeurige' metingen. Door middel van een toename in multidisciplinaire samenwerkingen, verbetering van de datakwaliteit en door het toepassen van technologische innovaties, kunnen we beide aspecten van 'precisie' geneeskunde mogelijk op korte termijn verbeteren.