

Mathematische Modellierung der zerebralen Autoregulation

Diplomarbeit
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Diplom-Mathematikers
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät I
der Universität des Saarlandes

von
Stefan Domma

Saarbrücken
Februar 2005

Betreuer: Univ.-Prof. Dr. A. K. Louis

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Mathematische Grundlagen	3
2.1	Grundlegende Definitionen	3
2.2	Multi-Skalen-Analyse	5
2.3	Inverse und schlecht gestellte Probleme	9
2.4	Savitzky-Golay-Filter	17
3	Aktueller Forschungsstand	20
3.1	Medizinische Grundlagen	20
3.2	Datenaufbereitung	21
4	Kernrekonstruktion	24
4.1	Projektionsverfahren	24
4.2	Regularisierung	27
5	Implementierung	28
5.1	Datenaufbereitung	28
5.2	Erste Ergebnisse	31
6	Interpretation	36
6.1	Bewertung der bisherigen Ergebnisse	36
6.2	Neues Modell	38
6.3	Erweiterungen bei linearer Kopplung	40
6.4	Fazit	42
7	Ausblick	43

Abbildungsverzeichnis

2.1	Haar-Wavelet	4
2.2	Mexikanischer Hut	4
2.3	Savitzky-Golay-Filter	19
3.1	Empirisches Verhalten der zerebralen Autoregulation	21
5.1	Interpolierte und kurze Daten im Vergleich	29
5.2	Verschiedene Kerne	31
5.3	Rekonstruktionstest	32
5.4	Affin lineare Rekonstruktion	34
5.5	Gefilterte Daten	35
6.1	Datenvorhersage im einfachen Modell	37
6.2	Datenvorhersage bei Kopplung Druck zu Fluss quadriert	38
6.3	Datenvorhersage bei Kopplung Druck zu Systole-Diastole	41
6.4	Datenvorhersage bei Kopplung Druck zu Druck/Fluss	42

1 Einleitung

Inhalt dieser Arbeit ist die *mathematische Modellierung der zerebralen Autoregulation*. Die zerebrale Autoregulation (CAR – cerebral auto regulation) ist die Fähigkeit des menschlichen Körpers automatisch den Blutfluss im Gehirn konstant zu halten, insbesondere bei Schwankungen des systemischen Blutdruckes. In Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Martin Müller vom Kantonsspital in Luzern war mein Ziel, aus realen Messdaten von Patienten mit Hilfe mathematischer Methoden, den Zustand der zerebralen Autoregulation zu überprüfen.

Zunächst werden wir uns mit den mathematischen Grundlagen beschäftigen. Insbesondere die Theorie und vor allem praktische Behandlung Inverser Probleme steht dabei im Vordergrund. Ausgehend vom aktuellen Stand der medizinischen Forschung und den in [5] geleisteten Vorarbeiten möchten wir dann ein einfaches physikalisches Modell der Autoregulation als Faltungsoperator vorstellen. Daran anschliessend läßt sich unser Problem schnell als invers identifizieren.

Zur Diskretisierung unseres Problems setzen wir ein Projektionsverfahren ein und erhalten einen sehr effizienten Algorithmus zur Rekonstruktion des gesuchten Faltungskerns. Die ersten Ergebnisse sind mathematisch exakt, zeigen jedoch, daß die einfache Modellannahme nicht ausreichend ist. Im Folgenden werden wir versuchen, ein passenderes Modell zu entwickeln. In Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Müller wurden weitere Ideen untersucht, die jedoch ebenfalls nicht zu einem Durchbruch führten. Die ursprünglich vorgesehene Weiterverarbeitung und Klassifizierung der berechneten Kerne mittels *Support vector machines* konnte nicht durchgeführt werden.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. A. K. Louis für die interessante und praktisch relevante Aufgabenstellung meiner Arbeit bedanken. Die Gefahr 'unfruchtbare Ergebnisse' zu produzieren und in Sackgassen zu laufen, habe ich gerne in Kauf genommen, für die Motivation, an einem echten Problem arbeiten zu dürfen. Die Betreuung war während meiner gesamten Arbeitszeit vorbildlich. Ebenfalls danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Martin Müller vom Kantonsspital Luzern, der sich sogar Zeit für ein persönliches Treffen nahm und per E-mail stets zu erreichen war. Für die unschätzbaren Anregungen, Hinweise, Erklärungen und ein stets offenes Ohr danke ich Herrn Dr. Uwe Schmitt. Ein besonderer Dank geht weiterhin an Herrn Dipl. Math. Thomas Weber fürs Korrekturlesen und sein fundamentales Wissen über \LaTeX . Und als letztes, aber nicht zuletzt gilt mein Dank der gesamten Arbeitsgruppe Louis für die angenehme Atmosphäre und die allgemeine Hilfsbereitschaft bei den kleinen und großen Problemen des Alltags.

2 Mathematische Grundlagen

2.1 Grundlegende Definitionen

2.1.1 Fourier-Transformation

Für $f \in L^2(\mathbb{R}^n)$ ist

$$\mathcal{F}f(\xi) = \hat{f}(\xi) = (2\pi)^{-n/2} \int_{\mathbb{R}^n} f(x) e^{-i\langle x, \xi \rangle} dx$$

die *Fourier-Transformierte* von f .

2.1.2 Wavelet

Eine Funktion $\psi \in L^2(\mathbb{R})$, welche die Zulässigkeitsbedingung

$$0 < c_\psi := 2\pi \int_{\mathbb{R}} \frac{|\hat{\psi}(\omega)|^2}{|\omega|} d\omega < \infty$$

erfüllt heißt *Wavelet*.

Beispiele

Das einfachste und bekannteste Wavelet ist das *Haar-Wavelet*

$$\psi(t) = \begin{cases} 1 & : 0 \leq t < \frac{1}{2} \\ -1 & : \frac{1}{2} \leq t \leq 1 \\ 0 & : \text{sonst.} \end{cases}$$

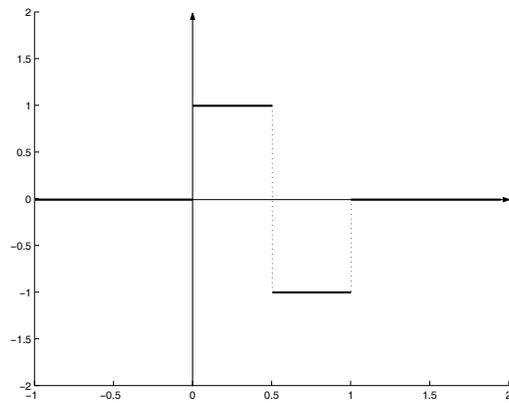


Abbildung 2.1: Haar-Wavelet

Ein weiteres bekanntes Beispiel ist der sogenannte *Mexikanische Hut*:

$$\psi(x) = -\frac{d^2}{dx^2} e^{-x^2/2} = (1 - x^2) e^{-x^2/2}.$$

Im Gegensatz zum Haar-Wavelet ist der Mexikanische Hut differenzierbar.

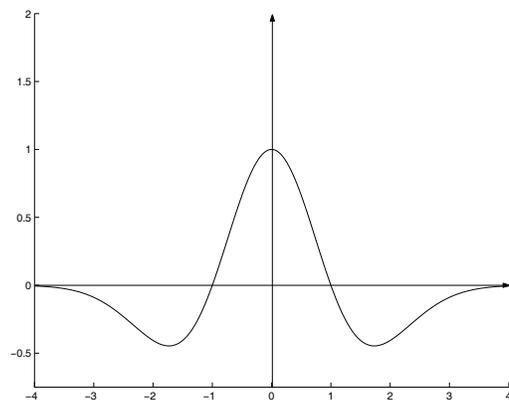


Abbildung 2.2: Mexikanischer Hut

2.2 Multi-Skalen-Analyse

Im folgenden werden kurz die wichtigsten Grundlagen und Eigenschaften der Multi-Skalen-Analyse (MSA) angegeben. Für die zugehörigen Beweise sei auf [Louis98] verwiesen.

2.2.1 Idee

Mit den Translationen und Dillationen eines Wavelets läßt sich der $L^2(\mathbb{R})$ aufspannen. Die Funktionen

$$\psi_{j,k}(x) = 2^{-j/2} \psi(2^{-j}x - k) \quad \text{für } j, k \in \mathbb{Z}$$

bilden also eine Basis des $L^2(\mathbb{R})$. Der Index j der Dillatation steuert die Auflösung, für $j \rightarrow -\infty$ wird $\psi_{j,k}$ hochfrequenter. Der Index k der Translation hingegen bestimmt die Lokalisierung. Hier liegt auch der entscheidende Unterschied zwischen (nicht lokaler) Fouriertransformation und (lokaler) Wavelettransformation.

2.2.2 Motivation

Die Idee der Multi-Skalen-Analyse besteht darin, hochfrequente Anteile einer Funktion f aus einem Unterraum $V_{-1} \in L^2(\mathbb{R})$ abzuspalten. Der glatte (niederfrequente) Teil der Funktion f ergebe sich aus der orthogonalen Projektion $P_0 f$ in den Raum V_0 . Das orthogonale Komplement von V_0 in V_{-1} bezeichnen wir als W_0 . Die Projektion von f in W_0 sei Q_0 . Dann ist

$$\begin{aligned} f &= P_0 f + Q_0 f \\ V_{-1} &= V_0 \oplus W_0 \end{aligned}$$

Das so gewonnene V_0 läßt sich wiederum zerlegen in $V_1 \oplus W_1$. Mit dieser Idee läßt sich eine aufsteigende Folge von Unterräumen ausgehend von $\{0\}$ bis hin zu $L^2(\mathbb{R})$ definieren. Der Zusammenhang mit Wavelets besteht darin, daß wir die Räume V_j erhalten als $\text{span}\{\psi_{j,1}, \dots, \psi_{j,n}\}$.

2.2.3 Definition

Eine *Multi-Skalen-Analyse* (MSA) des $L^2(\mathbb{R})$ ist eine aufsteigende Folge abgeschlossener Unterräume $V_m \subset L^2(\mathbb{R})$

$$\{0\} \subset \dots \subset V_2 \subset V_1 \subset V_0 \subset V_{-1} \subset V_{-2} \subset \dots \subset L^2(\mathbb{R})$$

so, daß gilt:

- $\overline{\bigcup_{m \in \mathbb{Z}} V_m} = L^2(\mathbb{R})$
- $\bigcap_{m \in \mathbb{Z}} V_m = \{0\}$
- $f(\cdot) \in V_m \iff f(2^m \cdot) \in V_0$
- Es gibt eine Funktion $\varphi \in L^2(\mathbb{R})$, deren ganzzahlige Translate eine Riesz-Basis von V_0 erzeugen, d.h.

$$V_0 = \overline{\text{span}\{\varphi(\cdot - k) | k \in \mathbb{Z}\}}$$

und

$$A \sum_{k \in \mathbb{Z}} c_k^2 \leq \left\| \sum_{k \in \mathbb{Z}} c_k \varphi(\cdot - k) \right\|_{L^2}^2 \leq B \sum_{k \in \mathbb{Z}} c_k^2$$

für alle Folgen $\{c_k\}_{k \in \mathbb{Z}} \in l^2(\mathbb{Z})$ und Konstanten $A, B > 0$.

2.2.4 Bemerkung

Der Raum V_m wird aufgespannt durch die Funktionen

$$\varphi_{m,k}(x) := 2^{-m/2} \varphi(2^{-m}x - k),$$

es gilt:

$$V_m = \overline{\text{span}\{\varphi_{m,k} | k \in \mathbb{Z}\}}.$$

2.2.5 Lemma

Die Skalierungsfunktion φ erfüllt eine Skalierungsgleichung, d.h. es gibt eine Folge $\{h_k\}_{k \in \mathbb{Z}}$ reeller Zahlen mit

$$\varphi(x) = \sqrt{2} \sum_{k \in \mathbb{Z}} h_k \varphi(2x - k).$$

Beweis

Siehe [Louis98] Seite 113/114.

2.2.6 Satz

Sei $\varphi \in L^2(\mathbb{R})$. Existieren positive Konstanten A, B mit

$$A \leq \sum_{n \in \mathbb{Z}} |\hat{\varphi}(\omega + 2\pi n)|^2 \leq B \quad \text{fast überall,}$$

dann ist $\{\tilde{\varphi}(x - k) | k \in \mathbb{Z}\}$ mit

$$\hat{\tilde{\varphi}}(\omega) := \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \frac{\hat{\varphi}(\omega)}{\sqrt{\sum_{n \in \mathbb{Z}} |\hat{\varphi}(\omega + 2\pi n)|^2}}$$

eine Orthonormalbasis von V_0 .

Beweis

Siehe [Louis98] Seite 117/118.

2.2.7 Satz

Sei eine Skalierungsfunktion $\varphi \in L^2(\mathbb{R}) \cap L^1(\mathbb{R})$ gegeben, die (2.1) erfüllt und nicht verschwindenden Mittelwert hat

$$\int_{\mathbb{R}} \varphi(x) dx = \sqrt{2\pi} \hat{\varphi}(0) \neq 0.$$

Ist weiterhin

$$\hat{\varphi}(2\pi k) = 0 \quad \text{für alle } k \in \mathbb{Z} \setminus \{0\},$$

so bilden die Räume

$$V_m = \overline{\text{span} \{\varphi_{m,k} | k \in \mathbb{Z}\}}, \quad m \in \mathbb{Z}$$

eine MSA des $L^2(\mathbb{R})$.

Beweis

Siehe [Louis98] Seite 119/120.

2.2.8 Satz

Sei $\{V_m\}_{m \in \mathbb{Z}}$ eine MSA, die von einer orthogonalen Skalierungsfunktion $\varphi \in V_0$ erzeugt wird. Die Funktion $\psi \in V_{-1}$, definiert durch

$$\psi(x) := \sqrt{2} \sum_{k \in \mathbb{Z}} g_k \varphi(2x - k) = \sum_{k \in \mathbb{Z}} g_k \varphi_{-1,k}(x)$$

$$g_k = (-1)^k h_{1-k}$$

wobei $\{h_k\}_{k \in \mathbb{Z}}$ die Koeffizienten der Skalierungsgleichung sind, besitzt die folgenden Eigenschaften:

1. $\{\psi_{m,k}(\cdot) = 2^{-m/2} \psi(\cdot - k) | k \in \mathbb{Z}\}$ ist eine Orthonormalbasis für W_m .
2. $\{\psi_{m,k} | m, k \in \mathbb{Z}\}$ ist eine Orthonormalbasis für $L^2(\mathbb{R})$.
3. ψ ist ein Wavelet mit $c_\psi = 2\pi \int_{\mathbb{R}} |\omega|^{-1} |\widehat{\psi}(\omega)|^2 d\omega = 2 \ln 2$.

Beweis

Siehe [Louis98] Seite 122/123.

2.2.9 Bemerkung

Satz 2.2.8 bedeutet, daß man zu jeder Skalierungsfunktion ein zugehöriges Wavelet findet und umgekehrt jedes Wavelet eine zugehörige MSA erzeugt. DAs mit einer MSA assoziierte Wavelet ist nicht eindeutig. Ausführlich behandelt ist dies in [1] Seite 124 ff.

2.3 Inverse und schlecht gestellte Probleme

2.3.1 Einführung

Viele Probleme, die z.B. in technischen Anwendungen auftreten, lassen sich mathematisch modellieren. Üblicherweise geschieht dies durch eine Abbildung folgender Gestalt:

$$A : X \rightarrow Y.$$

Dabei ist X die Menge der Parameter und Y die Menge der Resultate. Abkürzend bezeichnen wir dies mit (A, X, Y) . Abhängig davon, welche Informationen bekannt sind, unterscheiden wir zwei Arten von Problemen.

2.3.2 Definition

Ein Problem (A, X, Y) heißt

1. *direktes Problem*, wenn zu einem bekannten $f \in X$ ein $g \in Y$ gesucht ist, mit $Af = g$.
2. *inverses Problem*, wenn zu einem bekannten $g \in Y$ ein $f \in X$ gesucht ist, mit $Af = g$.

2.3.3 Beispiel

An einem einfachen Beispiel läßt sich die mögliche Schwierigkeit eines inversen Problems im Vergleich zu einem direkten sehen. Gegeben sei der Operator

$$A : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}, (x, y) \mapsto x + y, \quad f = (x, y) \in \mathbb{R}^2, g = x + y \in \mathbb{R}$$

1. Das direkte Problem besteht aus einer einfachen Addition.
2. Das inverse Problem bedeutet, aus einer reellen Zahl zu bestimmen, als Summe welcher Zahlen sie entstanden ist.

Bereits Hadamard (1865-1963) untersuchte die Frage, wann ein inverses Problem 'gut' zu lösen ist. Auf ihn geht folgende Definition zurück.

2.3.4 Definition

Sei $A : X \rightarrow Y$ mit X, Y topologische Räume. Man nennt das Problem (A, X, Y) *gut gestellt*, falls

1. für jedes $g \in Y$ genau eine Lösung $f \in X$ existiert mit $Af = g$ und
2. die Lösung stetig von den Daten abhängt, die Inverse A^{-1} also stetig ist.

Trifft eine der Bedingungen nicht zu, so heißt das Problem *schlecht gestellt*.

2.3.5 Verallgemeinerte Inverse und Regularisierungsverfahren

Beispiel

Gegeben sei ein Eingangssignal f , aus dem eine 'Black Box' ein Ausgangssignal g erzeugt. Wir nehmen an, daß die Black Box linear und kausal ist und möchten sie identifizieren. Als mathematisches Modell ergibt sich dann:

$$A_I f(x) = \int_0^x I(x-t)f(t) dt = g(x).$$

Die Funktion I beschreibt also die Black Box. Der Input wird konstant als 1 gewählt, so daß sich das Modell vereinfacht zu

$$A_I f(x) = \int_0^x f(t) dt = g(x).$$

Suchen wir stetige Lösungen dieser Gleichung, so ergeben sich Bedingungen an g :

- g sei stetig differenzierbar
- $g(0) = 0$

und als Lösung ergibt sich analytisch

$$f = g'.$$

Es treten nun zwei Probleme auf. Ändern wir die Daten nur geringfügig, z.B. $g(0) = \varepsilon \neq 0$, so ist das Problem nicht mehr lösbar. Das zweite Problem tritt bei allgemein gestörten Daten (z.B. durch eine physikalische Messapparatur) auf. Der Einfachheit halber sei g gestört als

$$g^\varepsilon(x) = g(x) + \varepsilon \sin(nx).$$

Dann ist g^ε stetig differenzierbar und $g^\varepsilon(0) = 0$. Der Fehler in den Daten in der Maximumnorm ist dann

$$\|g^\varepsilon - g\| \leq \varepsilon.$$

Als Lösung erhalten wir

$$f^\varepsilon(x) = f(x) + n \varepsilon \cos(nx),$$

abhängig von n kann der Fehler im Ergebnis

$$\|f^\varepsilon - f\| = n\varepsilon$$

also beliebig groß werden. Selbst dieses Ergebnis ist aber noch stark idealisiert. Es ist nicht anzunehmen, daß ausgerechnet beim Startwert 0 keine Messfehler auftreten und der Messfehler stetig differenzierbar ist. Für praktische Anwendungen muss der Raum der Resultate Y ausreichend groß gewählt werden, typischerweise $Y = L_2$ und damit

$$A : L_2 \rightarrow L_2.$$

Man kann dann zeigen, daß A hier nicht stetig invertierbar ist (siehe [Louis89] Seite 25/26). Das Problem ist also schlecht gestellt. Es existiert nicht für jedes $g \in Y$ eine Lösung, der Wertebereich

$$R(A) := \{g \in Y : \text{es existiert } f \in X \text{ mit } Af = g\}$$

kann also sehr klein sein. Um für eine größere Menge von Elementen in Y einen Lösungsbe-
griff zu definieren, betrachten wir statt der Ausgangsgleichung

$$Af = g$$

das Problem, den Abstand

$$\|Af - g\|$$

zu minimieren. Wir nehmen an, X und Y seien Hilberträume und A sei stetig. Ist nun $g \in R(A)$, so ist der Abstand 0. Liegt g senkrecht zu $R(A)$, also $g \in R(A)^\perp$, so ist ebenfalls eine Minimierung möglich. Unter allen Elementen, die den Abstand minimieren, wählen wir dasjenige, das selbst die kleinste Norm hat. Dieses eindeutig bestimmte f^\dagger in X nennen wir die *verallgemeinerte Lösung*, die Abbildung

$$A^\dagger : R(A) \oplus R(A)^\perp \rightarrow X$$

mit $A^\dagger g = f^\dagger$ nennen wir *verallgemeinerte Inverse*.

In unserem Beispiel ist die verallgemeinerte Inverse ebenfalls nicht stetig. Kleine Fehler in den Daten können immer noch zu großen Fehlern im Ergebnis führen. Man kann allgemein zeigen, daß kompakte Operatoren A nicht stetig invertierbar sind und auch die verallgemeinerte Inverse nicht stetig ist. Einen 'Ersatz' für die Stetigkeit erhält man mit Hilfe von *Regularisierungsverfahren*.

Definition

Eine *Regularisierung* von A^\dagger ist eine Familie von Operatoren

$$\{T_\gamma\}_{\gamma>0}, T_\gamma : Y \rightarrow X$$

mit folgender Eigenschaft:

Es existiert eine Abbildung $\gamma : \mathbb{R}_+ \times Y \rightarrow \mathbb{R}_+$, so daß für alle $g \in D(A)$ und für alle $g^\varepsilon \in Y$ mit $\|g - g^\varepsilon\| \leq \varepsilon$ gilt

$$\lim_{\substack{\varepsilon \rightarrow 0 \\ g^\varepsilon \rightarrow g}} T_{\gamma(\varepsilon, g^\varepsilon)} g^\varepsilon = A^\dagger g.$$

γ heißt *Regularisierungsparameter*, den wir so wählen, daß

$$\lim_{\substack{\varepsilon \rightarrow 0 \\ g^\varepsilon \rightarrow g}} \gamma(\varepsilon, g^\varepsilon) = 0.$$

Hängt γ nicht von g^ε ab, so sprechen wir von *a-priori Parameterwahl*, sonst von *a-posteriori Parameterwahl*.

Im folgenden betrachten wir zwei häufig eingesetzte Regularisierungsverfahren.

2.3.6 Tikhonov-Phillips Regularisierung

Idee

Ausgangspunkt der Tikhonov-Phillips-Verfahren ist die Beobachtung, daß oft Zusatzinformationen über die gesuchte Lösung nötig sind, um diese eindeutig und sinnvoll zu bestimmen. Die Zusatzinformationen werden in die Minimierung des Defektes miteinbezogen, indem man den folgenden Strafterm hinzuzieht.

Definition

$J_\gamma(f) := \|Af - g\|^2 + \gamma^2 \Omega(f)$ heißt *Tikhonov-Phillips Funktional*, $\Omega(f)$ bezeichnen wir als *Strafterm*.

Bemerkung

Üblicherweise wählt man $\Omega(f)$ als $\|Bf\|^2$.

Satz

Sei

$$C := A^*A + \gamma^2 B^*B.$$

Dann löst das minimierende Element f_γ von J_γ die regularisierte Normalgleichung

$$(A^*A + \gamma^2 B^*B)f_\gamma = A^*g$$

also

$$f_\gamma = C^{-1}A^*g,$$

und

$$T_\gamma := (A^*A + \gamma^2 B^*B)^{-1}A^*$$

ist ein lineares Regularisierungsverfahren.

Beweis: siehe [Louis89] Seite 88/89.

Bemerkung

Die einfachste Wahl von B ist natürlich die Einheitsmatrix. Der Strafterm minimiert dann die Norm der Funktion, insbesondere in der Physik wird diese Regularisierung oft benutzt, da man $\|f\|^2$ als Energie auffassen kann und diese minimieren möchte. Wenn wir an einer möglichst glatten Lösung interessiert sind, können wir die erste Ableitung minimieren, indem wir folgendes B' wählen:

$$B' = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{(n-1) \times n}$$

Parameterwahl

Der Regularisierungsparameter γ bestimmt den Einfluss des Strafterms auf die regularisierte Lösung. Für $\gamma = 0$ findet keine Regularisierung statt, die Fehler in den Daten gehen voll (verstärkt) in die Lösung ein. Für $\gamma \rightarrow \infty$ dominiert der Strafterm. Die Minimierung der Norm der Funktion bzw. der ersten Ableitung (B bzw. B') bestimmen die Lösung. Die Wahl von γ bedeutet ein Abwägen der Zusatzinformation (Minimierung der Norm, Ableitung, etc.) gegenüber den Datenfehlern.

2.3.7 Projektionsverfahren

Idee

Die Lösung kontinuierlicher Probleme ist im allgemeinen mit einem Rechner nicht möglich. Das erste Problem stellt sich schon dadurch, daß die gesuchte Lösung aus einem unendlich dimensionalen Vektorraum stammt. Projektionsverfahren lösen dieses Problem, indem sie das kontinuierliche Problem in endlich dimensionale Räume projizieren ($X \rightarrow X_h$). Wie aber bestimmt man in einem solchen Unterraum eine Lösung? Die diskrete Lösung ist nur an den Diskretisierungspunkten gegeben, man kann also keine echte Gleichheit erwarten, sondern verlangt üblicherweise *Punktlokolation*, d.h. Übereinstimmung an den Diskretisierungspunkten:

$$Af_n(x_i) = g(x_i) \quad \text{für alle Diskretisierungsstellen } x_i.$$

Das läßt sich verallgemeinern, indem man für eine Menge $\{\psi_i\}$ von *Testfunktionen* verlangt:

$$\langle Af_n, \psi_i \rangle = \langle g, \psi_i \rangle \quad \text{für alle } \psi_i$$

Die Punktlokolation erhält man mit Testfunktionen $\psi_i = \psi(x_i)$ mit:

$$\langle f, \psi_i \rangle = \langle f, \psi(x_i) \rangle = f(x_i)$$

Die Lösung mit Hilfe der Projektion führt uns zu einem linearen Gleichungssystem:

Sei $f_n \in X_n$ mit $\dim X_n = N$, dann läßt sich f_n darstellen als

$$f_n = \sum_{k=1}^N \alpha_k \varphi_k \quad \text{wobei } X_n = \text{span} \{\varphi_1, \dots, \varphi_N\}.$$

Dann soll für alle $\psi_1, \dots, \psi_N \in Y_n^*$ gelten:

$$\langle Af_n, \psi_i \rangle = \langle g, \psi_i \rangle.$$

Mit obiger Darstellung von f_n erhalten wir für Af_n

$$Af_n = \sum_{k=1}^N \alpha_k A\varphi_k$$

und damit

$$\sum_{k=1}^N \alpha_k \underbrace{\langle A\varphi_k, \psi_i \rangle}_{=M_{i,k}} = \underbrace{\langle g, \psi_i \rangle}_{=\bar{g}}.$$

Das ist nichts anderes als das lineare Gleichungssystem:

$$M\alpha = \bar{g}.$$

Projektionsverfahren lassen sich allgemein auf Banachräumen definieren.

Definition

Seien X, Y Banachräume und $A : X \rightarrow Y$ linear, stetig und injektiv, $Af = g$. Ein Projektionsverfahren wird charakterisiert durch Folgen endlichdimensionaler Räume:

$$\{X_h\}_h \subset X$$

$$\{Y_h^*\}_h \subset Y^*.$$

Gesucht wird eine Näherungslösung $f_h \in X_h$ durch:

$$f_h \in X_h \quad \text{mit} \quad \psi A f_h = \psi g \quad \text{für alle} \quad \psi \in Y_h^*$$

Durch Wahl von Y_h^* in Abhängigkeit von X_h wird dieses f_h eindeutig.

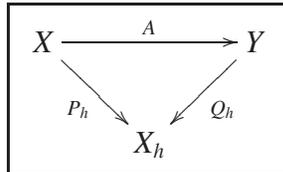
Für

$$P_h : X \rightarrow X_h$$

und

$$Q_h : Y \rightarrow X_h$$

mit



gilt dann:

$$\psi A P_h = \psi A \quad \text{und} \quad \psi A Q_h = \psi \quad \text{für alle} \quad \psi \in Y_h^*.$$

Q_h ordnet also einem Element $g \in Y$ die Näherungslösung f_h zu. Es folgt:

$$\begin{aligned} f_h &= Q_h g, & \text{denn} & \quad \psi A Q_h g = \psi g, \\ f_h &= P_h f, & \text{denn} & \quad \psi A P_h f = \psi A f. \end{aligned}$$

Da wir Projektionsverfahren auf Banachräumen definiert haben und dort wegen des fehlenden Skalarproduktes die verallgemeinerte Inverse nicht definiert ist, benötigen wir auch eine verallgemeinerte Definition von *Regularisierungsverfahren*.

Definition

Seien X, Y Banachräume, und $A : X \rightarrow Y$ stetig, linear und injektiv. Sei $T_\gamma : Y \rightarrow X$ stetig und

$$\lim_{\gamma \rightarrow \infty} T_\gamma A f = f \quad \text{für alle } f \in X.$$

Dann nennen wir T_γ ein *Regularisierungsverfahren*.

Bemerkung: Im Hilbertraumfall stimmt diese Definition mit der vorherigen überein.

Beispiel: Die Fehlerquadratmethode

Sei Y ein Hilbertraum und $Y_h^* = AX_h \subset Y = Y^*$. Ist

$$X_h = \text{span} \{ \varphi_1, \dots, \varphi_n \}$$

dann ist

$$Y_h^* = \text{span} \{ A\varphi_1, \dots, A\varphi_n \}.$$

Die Näherungslösungen f_h können wir darstellen als

$$f_h = \sum_{v=1}^n \alpha_v \varphi_v.$$

Aus $\psi A f_h = \psi g$ entsteht

$$\begin{aligned} \langle \psi, A f_h \rangle &= \langle A\varphi_\mu, \sum_{v=1}^n \alpha_v A\varphi_v \rangle \\ \langle \psi, g \rangle &= \langle A\varphi_\mu, g \rangle \end{aligned}$$

für $\mu = 1, \dots, n$. Für die Entwicklungskoeffizienten α_v ergibt sich ein lineares Gleichungssystem der Form

$$B\alpha = G$$

mit

$$\begin{aligned} B_{\mu\nu} &= \langle A\varphi_\mu, A\varphi_\nu \rangle = \langle \varphi_\mu, A^* A\varphi_\nu \rangle \\ G_\mu &= \langle A\varphi_\mu, g \rangle = \langle \varphi_\mu, A^* g \rangle. \end{aligned}$$

Man kann f_h also auch bestimmen durch Minimierung des Defektes

$$\|Au - g\|^2 \quad \text{in } X_h.$$

Daher stammt der Name *Fehlerquadratmethode*.

2.4 Savitzky-Golay-Filter

2.4.1 Tiefpassfilter

Bei der Glättung von Daten kommen in der Regel Tiefpassfilter zum Einsatz. Tiefpass bedeutet, daß die tiefen Frequenzen im Fourierbereich (also grobe Details) 'passieren' dürfen, wohingegen die hohen Frequenzen (kleine Details – also auch die meisten Formen von Rauschen in den Daten) ausgefiltert werden. Dadurch bleibt die grobe Form einer Funktion erhalten und hochfrequente Schwankungen – insbesondere Messfehler – werden verringert. Diese Form der Filterung macht also insbesondere Sinn, wenn eine sich langsam ändernde Funktion mit zufälligem Rauschen untersucht werden soll. Denn dann wirkt der Filter fast ausschliesslich auf das unerwünschte Rauschen.

2.4.2 moving-window-averaging

Die meisten Tiefpassfilter setzen im Fourier-Raum an, so daß direkt die Frequenzen bearbeitet werden. Eine wichtige Art von Filtern setzt jedoch direkt im Zeitraum an. Die Bezeichnung 'moving-window-averaging' rührt daher, daß man sich den Filter als ein Fenster vorstellen kann, das über die Daten gleitet und jedem Datenpunkt einen Mittelwert über das zugehörige Fenster zuordnet.

Mathematisch formuliert:

$$g_i = \sum_{n=-n_L}^{n_R} c_n f_{i+n},$$

wobei g_i der gefilterte Wert an der Stelle i ist, f_j der ungefilterte Wert an der Stelle j , n_L und n_R die 'Fenstergröße' links und rechts beschreiben - also wieviele Datenpunkte links bzw. rechts des Filterpunktes mit einbezogen werden. Die Gewichte c_n bestimmen die Art der Mittelung, im einfachsten Fall also $c_n = \frac{1}{n_L+n_R+1}$ für das arithmetische Mittel.

2.4.3 Idee

Für lineare und konstante Funktionen verändert ein solcher 'mittelnder' Filter die Funktion nicht, falls $n_L = n_R$, da dann 'höhere Punkte' auf der einen Seite durch entsprechend 'tiefere Punkte' auf der anderen Seite ausgeglichen werden. Für Funktionen mit zweiter Ableitung ungleich Null jedoch führt diese Mittelung zu Fehlern. Insbesondere werden Extrema 'weggeglättet', bei z.B. einem isolierten Maximum werden die Werte in der Umgebung miteinbezogen und das Mittel ist kleiner als das vorherige Maximum.

Die Idee der 'Savitzky-Golay-Filter' (oder least-squares oder DISPO - digital smoothing polynomial) ist nun, die Koeffizienten c_n so zu wählen, daß höhere Momente erhalten bleiben.

Äquivalent dazu ist die Idee, die unter dem Fenster liegende Funktion nicht durch eine Konstante (geschätzt durch den Mittelwert), sondern durch ein Polynom höherer Ordnung (typischerweise zwei oder vier) zu approximieren.

In jedem Punkt wird also ein least-squares-fit durchgeführt, um die Punkte innerhalb des Fensters mit einem Polynom zu approximieren. Der gefilterte Wert g_i ergibt sich dann als Wert des approximierenden Polynoms an der Stelle i .

2.4.4 Durchführung

Für jeden einzelnen Datenpunkt einen least-squares-fit durchzuführen, wäre natürlich viel zu aufwändig. Glücklicherweise gibt es hier einen Ausweg. Der least-squares-fit besteht hauptsächlich aus der Lösung einer linearen Gleichung und die Koeffizienten des approximierenden Polynoms sind dann auch linear in den Daten. Das bedeutet, daß man die Berechnung der Koeffizienten an 'einfachen Daten' f_i^k mit

$$f_i^k = \begin{cases} 1 & : i = k \\ 0 & : i \neq k \end{cases}$$

aus einer einzigen Eins und sonst nur Nullen durchführt und die Koeffizienten für die 'echten Daten' als Linearkombinationen erhält. Man kann also Filterkoeffizienten c_n bestimmen, für die der least-squares-fit innerhalb des Fensters automatisch ausgeführt wird. Die Koeffizienten hängen natürlich davon ab, ein Polynom welchen Grades man approximieren will.

2.4.5 Koeffizientenberechnung

Wir möchten ein Polynom vom Grad M in i fitten. Also $a_0 + a_1i + \dots + a_Mi^M$ an die Werte f_{-n_L}, \dots, f_{n_R} anpassen. g_0 ist dann der Wert an der Stelle $i = 0$, also a_0 . Die zugehörige Matrix ergibt sich als:

$$A_{ij} = i^j \quad i = -n_L, \dots, n_R \quad \text{und} \quad j = 0, \dots, M.$$

Die Normalengleichung ist dann für $a = (a_0, a_1, \dots, a_M)^T$:

$$(A^T A) a = A^T f \quad \text{oder} \quad a = (A^T A)^{-1} (A^T f).$$

Es gilt:

$$\{A^T A\}_{ij} = \sum_{k=-n_L}^{n_R} A_{ki} A_{kj} = \sum_{k=-n_L}^{n_R} k^{i+j}$$

und

$$\{A^T f\}_j = \sum_{k=-n_l}^{n_R} A_{kj} f_k = \sum_{k=-n_l}^{n_R} k^j f_k.$$

Wählt man für f den Einheitsvektor e_n , so ergibt sich der Koeffizient c_n als a_0 und mit $-n_L \leq n < n_R$ gilt:

$$c_n = \left\{ (A^T \cdot A)^{-1} \cdot (A^T \cdot e_n) \right\}_0 = \sum_{m=0}^M \left\{ (A^T \cdot A)^{-1} \right\}_{0,m} n^m. \quad (2.1)$$

Die Gleichung (2.1) zeigt, daß wir nur eine einzelne Zeile der inversen Matrix benötigen. Diese kann man z.B. aus der LR-Zerlegung mit nur einer einzigen Rückwärtssubstitution erhalten.

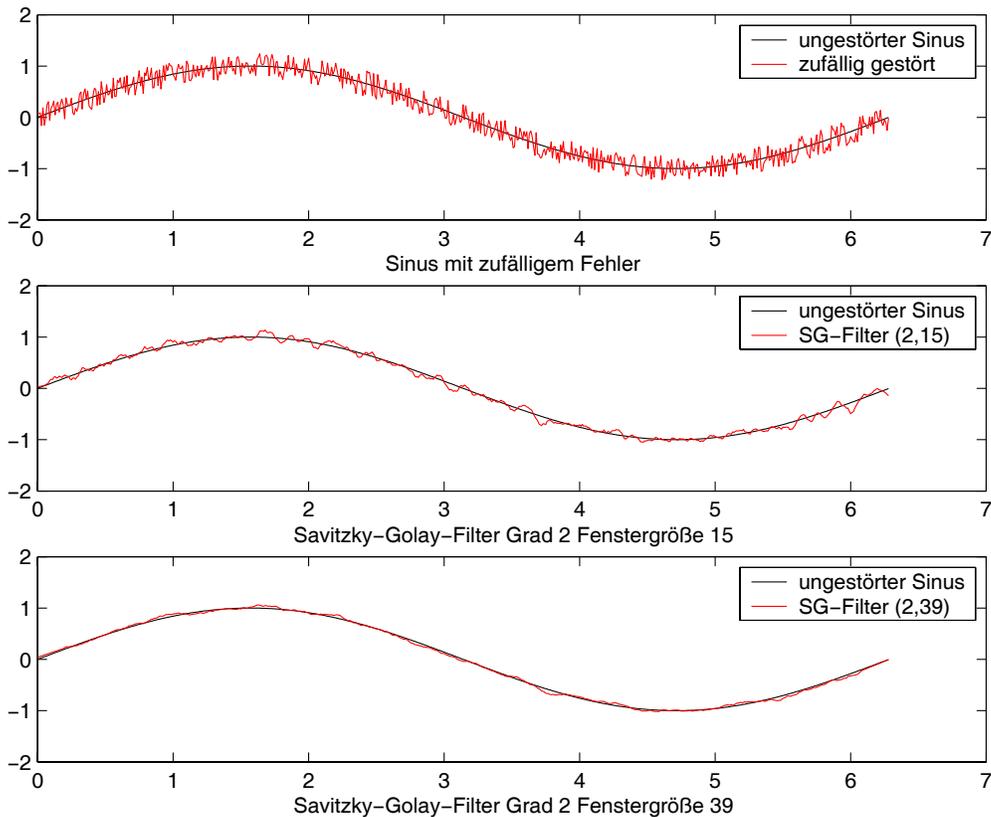


Abbildung 2.3: Savitzky-Golay-Filter

Weitere Informationen zur praktischen Umsetzung und C-Quellcode findet man in [NR02]

3 Aktueller Forschungsstand

3.1 Medizinische Grundlagen

Die zerebrale Autoregulation ist die Fähigkeit des menschlichen Körpers, den Blutdruck im Gehirn auch bei größeren Schwankungen des Systemblutdruckes konstant zu halten. Das Versagen dieses Systems bedeutet – insbesondere bei Schädel-Hirn-Trauma-Patienten – akute Gefahr dauerhafter Schäden am Gehirn bis hin zum Tod des Patienten.

Die genaue Funktionsweise der zerebralen Autoregulation zu klären ist Ziel aktueller Forschung und bislang nicht gelungen. Es gibt zahlreiche Ansätze mehrerer Forschergruppen. Einzelne Aspekte sind – vor allem empirisch – sehr genau studiert, allerdings gibt es noch kein universelles Modell. Bekannt ist die Auswirkung – die Tatsache, daß der Blutfluss im Gehirn über einen recht großen Schwankungsbereich des systemischen Blutdruckes konstant bleibt. Genauere Informationen und verschiedene Modellierungen der zerebralen Autoregulation finden sich in [Müller03], [Rosengarten02-1] und [Rosengarten02-2] sowie [Giller03].

Während eine Blut- und damit Sauerstoffmangelversorgung in vielen Organen über einige Stunden hinweg keine Schäden verursacht, führt sie im Gehirn bereits nach Sekunden zur Bewußtlosigkeit und nach wenigen Minuten zu irreversiblen Schäden. Insbesondere bei Schädel-Hirn-Trauma Patienten besteht die Gefahr eines Versagens der zerebralen Autoregulation. In diesem Falle müssen unmittelbar gefährliche Notoperationen durchgeführt werden. Eine solche Operation möchte man natürlich nicht riskieren, solange keine akute Gefahr besteht. Für die Medizin wäre es folglich sehr hilfreich, den Zustand der Autoregulation permanent überwachen zu können.

Empirische Untersuchungen zeigen, daß die zerebrale Autoregulation wie ein Hochpaßfilter wirkt. Kurzfristige Schwankungen – etwa durch den Herzschlag oder eine schwere Verletzung – können nicht verhindert werden. Langfristige Schwankungen werden bis zu einem gewissen Grad ausgeglichen.

Die zerebrale Autoregulation ist natürlich begrenzt und kann nur bis zu einem gewissen Grad die Schwankungen des Systemblutdruckes ausgleichen. Innerhalb eines bestimmten Intervalles gelingt es dem menschlichen Körper noch, einen Überdruck zu dämpfen bzw. einen Unterdruck abzufangen. Außerhalb dieses Intervalls ist der Körper so schwer beeinträchtigt, daß ernsthafte Schäden nicht mehr zu vermeiden sind.

Die empirischen Ergebnisse lassen sich an der folgenden Grafik veranschaulichen:

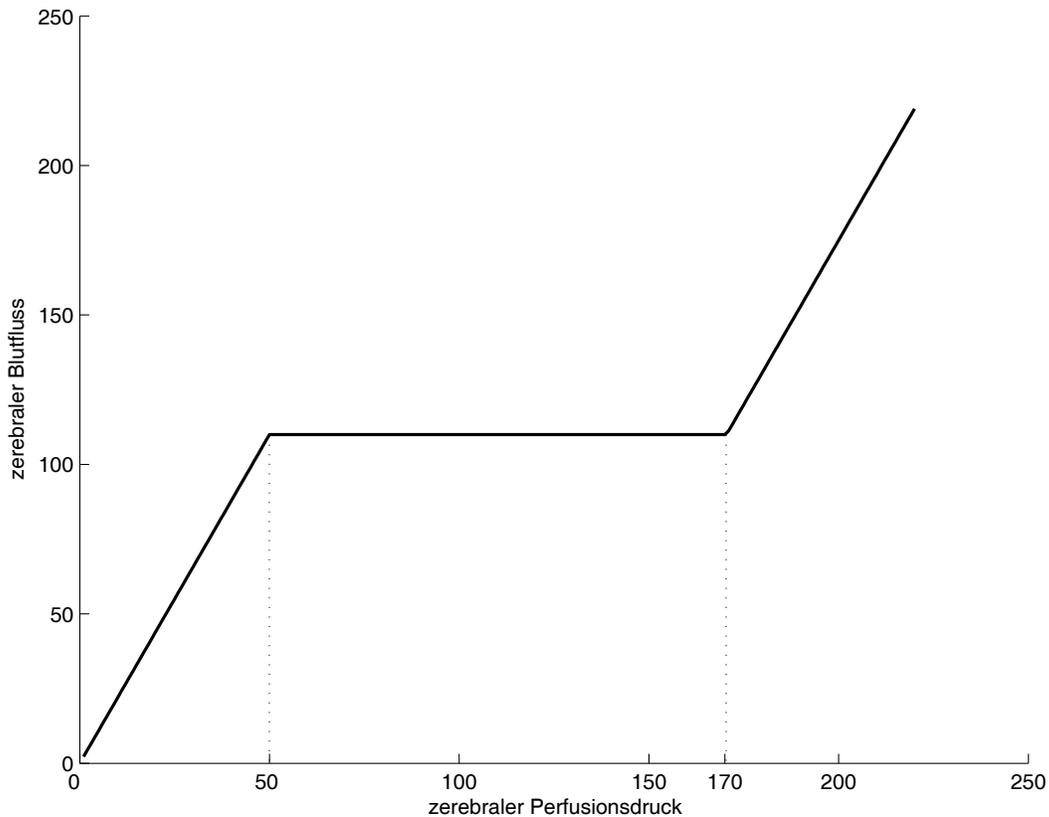


Abbildung 3.1: Empirisches Verhalten der zerebralen Autoregulation

Ob die Autoregulation mittels Variation des Arteriendurchmessers, Reservoirbildung oder (wahrscheinlich) einer Kombination dieser und anderer Mechanismen funktioniert ist nicht geklärt, für unsere Aufgabenstellung aber zunächst nicht von entscheidender Bedeutung.

3.2 Datenaufbereitung

Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Staatsexamensarbeit [5], die 2002 bereits in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Müller entstanden ist. Mit dem Schwerpunkt auf der Wavelet-Transformation als mathematischem Hilfsmittel in verschiedenen Bereichen ist bereits einige wichtige Vorarbeit geleistet worden. Insbesondere die Aufbereitung der Rohdaten wird

zunächst direkt übernommen. Es standen reale Meßdaten von 34 gesunden und 27 Schädel-Hirn-Trauma (SHT) Patienten zur Verfügung.

Gemessen wird simultan der arterielle Blutdruck am Handgelenk und mittels Dopplersonographie die Blutflussgeschwindigkeit in den beiden zerebralen Hauptarterien. Schwierigkeiten bereitet insbesondere für die SHT-Patienten die Tatsache, daß die Probe – also der Patient – während des Messvorgangs exakt positioniert bleiben muss. Dadurch ergeben sich verschiedene Längen der Zeitreihen. Für die meisten Patienten wurden zwei Messungen durchgeführt. Die erste unter normaler Atmung, die folgende unter Hyperventilation - der schonendste Ansatz, um eine Veränderung des Blutdruckes herbeizuführen. Andere Ansätze, um ein Druckgefälle zu erzeugen, wurden von Herrn Müller nicht durchgeführt. Bei anderen Forschergruppen wird z.B. die Verlagerung des Patienten aus der Horizontallage in eine aufrechte Position oder das Anbringen und anschließende Entfernen von *tight cuffs* (engen Manschetten, die den Blutfluss begrenzen) eingesetzt.

Die Rohdaten liegen mit 50 Hz Abtastrate für beide Signale vor. Zunächst werden einige Aufbereitungsschritte mit den Rohdaten durchgeführt:

Eliminierung von Fehlmessungen Fehler bei der Datenaufnahme werden vom Messgerät mit Nullen markiert. Die Nullen in den Rohdaten werden durch die letzten korrekt gemessenen Daten ersetzt.

Waveletanalyse Die 5. Stufe der Multiskalenanalyse mit dem Meyer-Wavelet zeigt sehr genau den Herzschlag, der das Signal dominiert. Jeder zweite Nulldurchgang markiert den Beginn eines neuen Herzschlages.

Beat-to-Beat-Mittelung Die Messdaten werden über die im vorigen Schritt markierten Herzschläge gemittelt. Die kurzfristigen Druckschwankungen durch den Herzschlag sind nicht von Interesse.

Extrapolation In [Stock02] wurden die so ermittelten Daten wieder auf das ursprüngliche Gitter interpoliert. Dazu später mehr.

Normierung Die Daten werden mittels affin linearer Transformation auf Mittelwert Null und Varianz Eins normiert.

Mit den so aufbereiteten Daten fehlt uns noch ein geeignetes Modell für den Zusammenhang zwischen arteriellem Blutdruck (am Handgelenk gemessen) und Blutflussgeschwindigkeit (in den zerebralen Hauptarterien), um die Autoregulation untersuchen zu können.

Lineares Modell

Wie in [Stock02] ausgeführt, besteht breiter Zuspruch zur Modellierung der zerebralen Autoregulation als linearer Faltungsoperator. Man kann annehmen, daß der Druck zum Zeitpunkt t nur vom Druck zwischen den Zeitpunkten $t-L$ und t abhängt, wobei L die maximale Zeitspanne beschreibt, die die Autoregulation benötigt. Dann ergibt sich unter Annahme eines linearen Zusammenhangs von Blutdruck und Blutflussgeschwindigkeit:

$$v(t) = \int_0^L k(\tau)p(t-\tau)d\tau.$$

Dabei ist v die gemessene Blutflussgeschwindigkeit in der zerebralen Hauptarterie, p der gemessene Systemblutdruck (am Handgelenk) und der Faltungskern k beschreibt die zerebrale Autoregulation. Die Aufgabe ist es also, aus den Messdaten den Kern k zu rekonstruieren, um Rückschlüsse über den Zustand der Autoregulation zu erhalten. Die Modellierung paßt genau zu unserer Black-Box-Aufgabenstellung in der Einführung zu Inversen Problemen.

4 Kernrekonstruktion

Bei der Aufgabe der Kernrekonstruktion handelt es sich offensichtlich um ein inverses Problem. Die 'Black Box' zerebrale Autoregulation erzeugt aus den gemessenen Daten p (Druck am Handgelenk) die gemessenen Daten v (Flussgeschwindigkeit im Kopf). Es gilt, ein geeignetes Lösungsverfahren zu finden. Die Lösung mittels eines einfachen Quadraturverfahrens in [Stock02] lieferte bereits gute Ergebnisse. Ein spezielles Projektionsverfahren (Wavelet-Galerkin-Verfahren mit dem Haar-Wavelet und Zerlegung bis zur zweiten Stufe) lieferte ähnliche Ergebnisse.

4.1 Projektionsverfahren

Wir wenden ein einfaches Projektionsverfahren an, das ebenfalls schon sehr gute Ergebnisse liefern sollte und bei Bedarf einfach zu erweitern ist. Wir wählen die Fehlerquadratmethode mit Projektion auf stückweise konstante Funktionen (was uns zu einem ähnlichen Ergebnis wie die Diskretisierung mittels Trapezregel führt).

Das Intervall $[0, L[$ wird äquidistant zerlegt durch:

$$\tau_i = \frac{i-1}{N}L \quad \text{für} \quad i = 1, \dots, N+1.$$

also:

$$\tau_1 = 0 \quad \text{und} \quad \tau_{N+1} = L$$

Wir benutzen nur die Projektion mit gleicher Auflösung wie in den Messdaten, also:

$$t_i = \tau_i \quad \text{für} \quad i = 1, \dots, N+1.$$

Als Basisfunktionen ergeben sich dann:

$$\varphi_i = 1_{[\tau_i, \tau_{i+1}[} \quad \text{für} \quad i = 1, \dots, N,$$

und damit

$$X_h = \text{span} \{ \varphi_1, \dots, \varphi_N \}.$$

Für den projizierten Kern k_h folgt:

$$k_h(\tau) = \sum_{j=1}^N \alpha_j \varphi_j(\tau).$$

Für die Ausgangsgleichung erhalten wir dann:

$$\begin{aligned} v(t_i) &= \int_0^L k(\tau) p(t_i - \tau) d\tau \\ &= \int_0^L \left(\sum_{j=1}^N \alpha_j \varphi_j(\tau) \right) p(t_i - \tau) d\tau \\ &= \sum_{j=1}^N \alpha_j \underbrace{\left(\int_0^L \varphi_j(\tau) p(t_i - \tau) d\tau \right)}_{=M_{ij}} \\ &= \sum_{j=1}^N \alpha_j M_{ij}. \end{aligned}$$

Wir müssen also folgendes lineares Gleichungssystem lösen:

$$M\alpha = v.$$

Berechnung von M_{ij} :

$$\begin{aligned} M_{ij} &= \int_0^L \underbrace{\varphi_j(\tau)}_{=0, \text{ falls } \tau \notin [\tau_j, \tau_{j+1}[} p(t_i - \tau) d\tau \\ &= \int_{\tau_j}^{\tau_{j+1}} \underbrace{p(t_i - \tau)}_{=p_{i-j}, \tau \in [\tau_j, \tau_{j+1}[} d\tau \\ &= \int_{\tau_j}^{\tau_{j+1}} p_{i-j} d\tau \\ &= \frac{L}{N} p_{i-j}. \end{aligned}$$

Daraus folgt: Zur Bestimmung von k über dem maximal angesetzten Zeitraum benötigen wir Flussdaten v_j für $j = 1, \dots, N$ und Druckdaten p_i für $i = -N + 1, \dots, N - 1$. Die Matrix M hat damit folgende Gestalt:

$$M = \frac{L}{N} \begin{pmatrix} p_0 & p_{-1} & \cdots & p_{-N+2} & p_{-N+1} \\ p_1 & p_0 & \cdots & p_{-N+3} & p_{-N+2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ p_{N-2} & p_{N-3} & \cdots & p_0 & p_{-1} \\ p_{N-1} & p_{N-2} & \cdots & p_1 & p_0 \end{pmatrix}.$$

Dieses Ergebnis stimmt fast mit dem überein, das man bei Approximation des Integrals mittels Trapezregel erhält. Der Unterschied ergibt sich dadurch, daß die Koeffizienten beim Projektionsverfahren für die Werte zwischen und nicht an den Stützstellen gesucht sind.

Es bleibt noch die Aufgabe, das nun gewonnene lineare Gleichungssystem zu lösen. Die Matrix M ist schlecht konditioniert, deshalb setzen wir ein weiteres Regularisierungsverfahren bei der Lösung ein.

4.2 Regularisierung

Als zusätzliche Regularisierungsverfahren kamen die zwei in den mathematischen Grundlagen vorgestellten Tikhonov-Phillips-Verfahren zum Einsatz. Zunächst die übliche Variante, die die Minimum-Norm-Lösung bevorzugt:

$$(A^*A + \gamma^2 I)k = A^*v \quad (4.1)$$

und als zweites die Lösung mit minimierter erster Ableitung:

$$(A^*A + \gamma^2 B^*B)k = A^*v \quad (4.2)$$

wobei B folgende Gestalt hat:

$$B = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & -1 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & 0 & 1 & -1 & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & 0 & 1 & -1 \end{pmatrix}.$$

Parameterwahl

Wie üblich stellt sich bei der Regularisierung die Frage nach der Wahl des Regularisierungsparameters. Beim Projektionsverfahren übernimmt die Schrittweite und damit die Feinheit der Projektion die Rolle des Regularisierungsparameters. Da die Steuerung der Schrittweite für die Implementierung jedoch erheblichen Aufwand bedeutet, beschränken wir uns - wie oben angegeben - auf die Projektion mit gleicher Auflösung, in der die Daten vorliegen. Der Regularisierungsparameter γ der Tikhonov-Phillips-Regularisierung bereitet bei der Implementierung keine Schwierigkeiten und wird von daher angepasst.

Das größte Problem stellt hier die Unterschiedlichkeit der Datensätze dar. Es ist möglich, für jeden einzelnen Datensatz ein geeignetes γ zu finden. Dies ist jedoch im Hinblick auf den erhofften Einsatz des Verfahrens schwierig. Für jeden neuen Datensatz den Regularisierungsparameter anzupassen, würde sehr viel Zeit beanspruchen. Die experimentell bestimmten γ liegen in der gleichen Größenordnung, so daß als Ausweg ein gemitteltes γ für alle Datensätze eingesetzt wurde. Diese γ unterschieden sich natürlich noch je nach benutztem Regularisierungsverfahren. Hier liegt sicher noch Verbesserungspotential, das jedoch aufgrund der Güte der Rekonstruktion und der anderen aufgetretenen Probleme nicht weiter verfolgt wurde.

5 Implementierung

5.1 Datenaufbereitung

Die theoretischen Grundlagen genügen, um erste praktische Berechnungen durchzuführen. Die gesamte Programmierung dieser Arbeit wurde in Matlab 6.5 durchgeführt. Die Ausgangsdaten lagen als binäre Daten vor. Zunächst wurden die bereits beschriebenen Aufbereitungsschritte durchgeführt:

1. Fehlereliminierung

Die Messapparatur markiert fehlerhafte Messungen in der Messreihe als sehr kleine Werte. Messwerte kleiner 10 wurden in beiden Datensätzen (Druck und Fluss) durch den vorangegangenen Wert ersetzt. Die dadurch verursachten Fehler (tatsächliche Messwerte in der Nähe der Null werden auf den letzten Wert größer 10 gesetzt) fallen im Gegensatz zum Einfluss der Messfehler kaum ins Gewicht.

2. Waveletanalyse

Wie in [Stock02] nachzulesen ist, zeigt die 5. Stufe der Zerlegung mit dem Meyer-Wavelet den Herzschlag. In beiden Datensätzen wird jeder zweite Nulldurchgang markiert (ein Herzschlag), so daß der nächste Schritt ausgeführt werden kann.

3. Beat-to-Beat-Mittelung

Da die kurzzeitigen Blutdruckveränderungen durch den Herzschlag für die Autoregulation nicht von Interesse sind, werden die Messwerte jeweils über einen Herzschlag gemittelt. Für jeden Herzschlag liegt also nur noch ein Messwert vor. Die Vergrößerung der Auflösung, die daraus resultiert, wird für jeden Datensatz getrennt abgespeichert, da die Dauer eines Herzschlages von Person zu Person starken Schwankungen unterliegt.

4. Interpolation - nicht ausgeführt

Die in [Stock02] ursprünglich ausgeführte Interpolation auf das feine Gitter der Messdaten wurde nicht durchgeführt. Die damit verbundene Reduzierung der Datenmengen ermöglicht eine erheblich schnellere und einfachere Berechnung, wie wir im folgenden Abschnitt sehen werden.

5. Normierung

Die Mittelwerte beider Datensätze wurden auf Null normiert, die Varianzen auf Eins. Dies ermöglicht bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Datensätze. Im Übrigen sind wir ohnehin nicht am absoluten, sondern am relativen Verhalten interessiert.

5.1.1 Bemerkung zur Interpolation

Wie bereits erwähnt, wurde die Interpolation auf das ursprüngliche Gitter nicht mehr ausgeführt. Die Größe der Datensätze bei interpolierten Daten machte eine direkte Berechnung aufgrund des Speicherbedarfs nicht mehr möglich. Einen Ausweg kann man zum Beispiel durch die Vergrößerung der Kernaufösung im Vergleich zur Datenaufösung finden. Die Größe des zu lösenden Gleichungssystems $(A \cdot A + \gamma^2 I)k = A \cdot v$ hängt quadratisch von der Größe des Kerns ab.

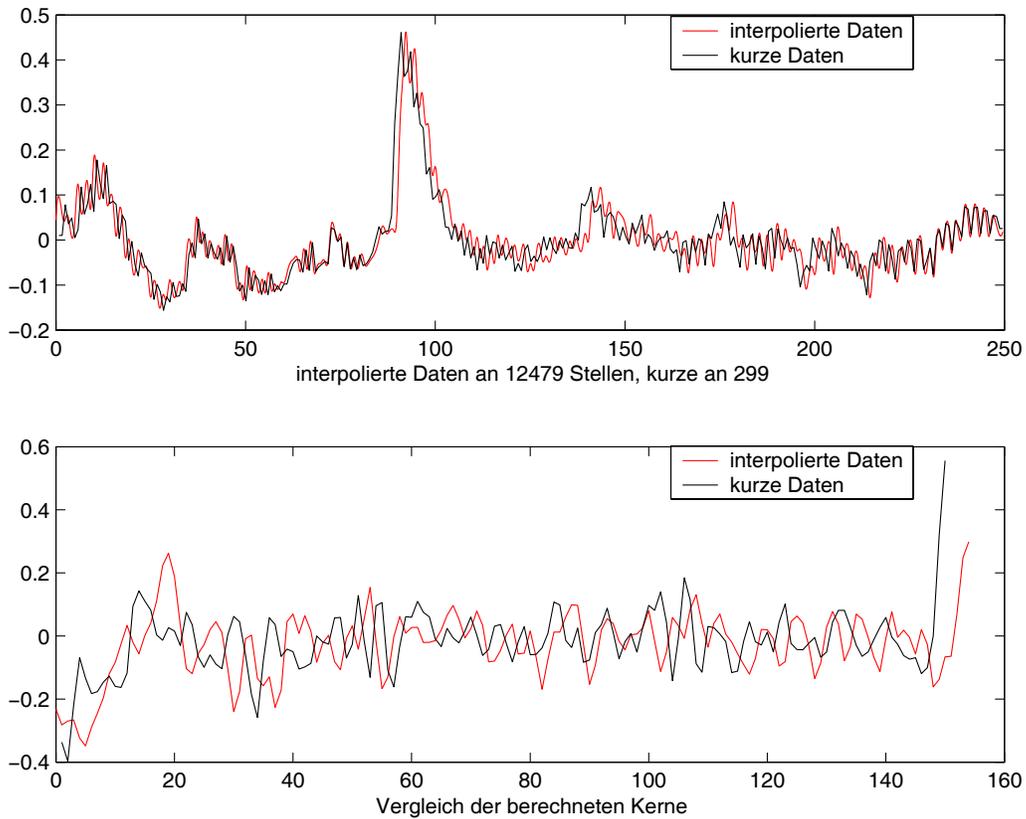


Abbildung 5.1: Interpolierte und kurze Daten im Vergleich

Vergleiche der Daten bei 'aufgeblähten' und 'kurzen' Daten zeigen kaum Unterschiede. Die künstlich gewonnenen zusätzlichen Punkte enthalten keine echte Information. Der Unterschied erklärt sich durch die Ungleichmäßigkeit des Herzschlages. Die Schrittweite für die kurzen Daten wurde gemittelt und nicht für jeden Herzschlag gespeichert.

Bei der Rekonstruktion sollten die kurzen Daten sogar besser abschneiden, da der Fehler aufgrund der Mittelung über die interpolierten Daten größer ist als die Ungenauigkeit durch die Mittelung der Schrittweite. Insbesondere ist der Rechenaufwand bei den aufgeblähten Daten erheblich höher.

5.1.2 Rechenzeit

Die Kernrekonstruktion besteht hauptsächlich aus einer Matrix-Matrix-Multiplikation, einer Matrix-Vektor-Multiplikation sowie der Lösung eines linearen Gleichungssystems. Die spezielle Band-Struktur der Matrix M ermöglicht platzsparende Speicherung und schnelle Lösungsverfahren, die jedoch bisher nicht implementiert wurden. Für den realen Einsatz wäre ohnehin eine Implementierung in einer schnelleren Programmiersprache beispielsweise C, C++ oder Fortran von Nöten. Aber bereits mit Matlab lässt sich die Kernrekonstruktion innerhalb weniger Sekunden durchführen.

5.2 Erste Ergebnisse

Die ersten berechneten Kerne sahen folgendermaßen aus:

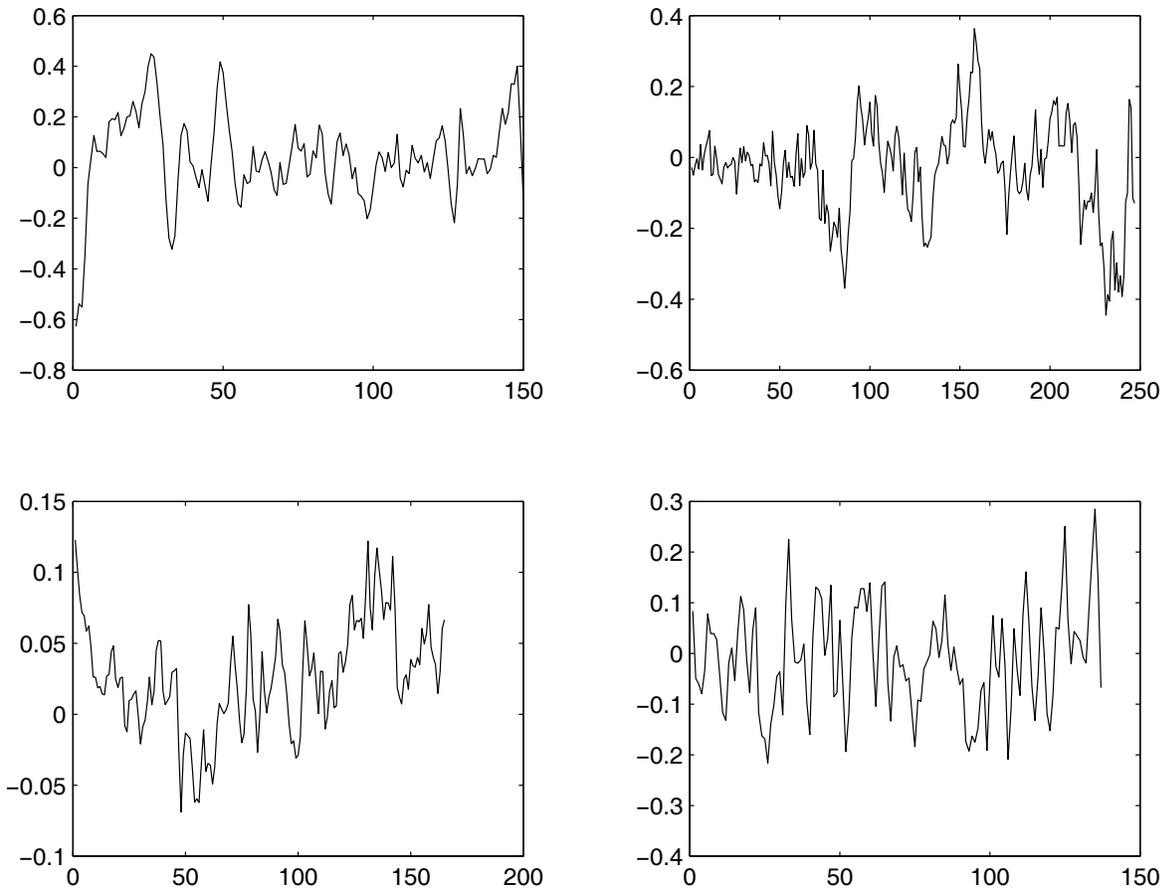


Abbildung 5.2: Verschiedene Kerne

Die Kerne sind sehr verschieden, sowohl im allgemeinen Verhalten als auch in der Größenordnung, und es ist nicht zu erwarten mit bloßem Auge etwas ausmachen zu können. Der erste Test für die Brauchbarkeit unseres Rekonstruktionsalgorithmus ist, die berechneten Kerne wieder mit den Druckdaten zu falten und das Ergebnis mit den gemessenen Flussdaten zu vergleichen.

Dabei erhalten wir folgende Ergebnisse:

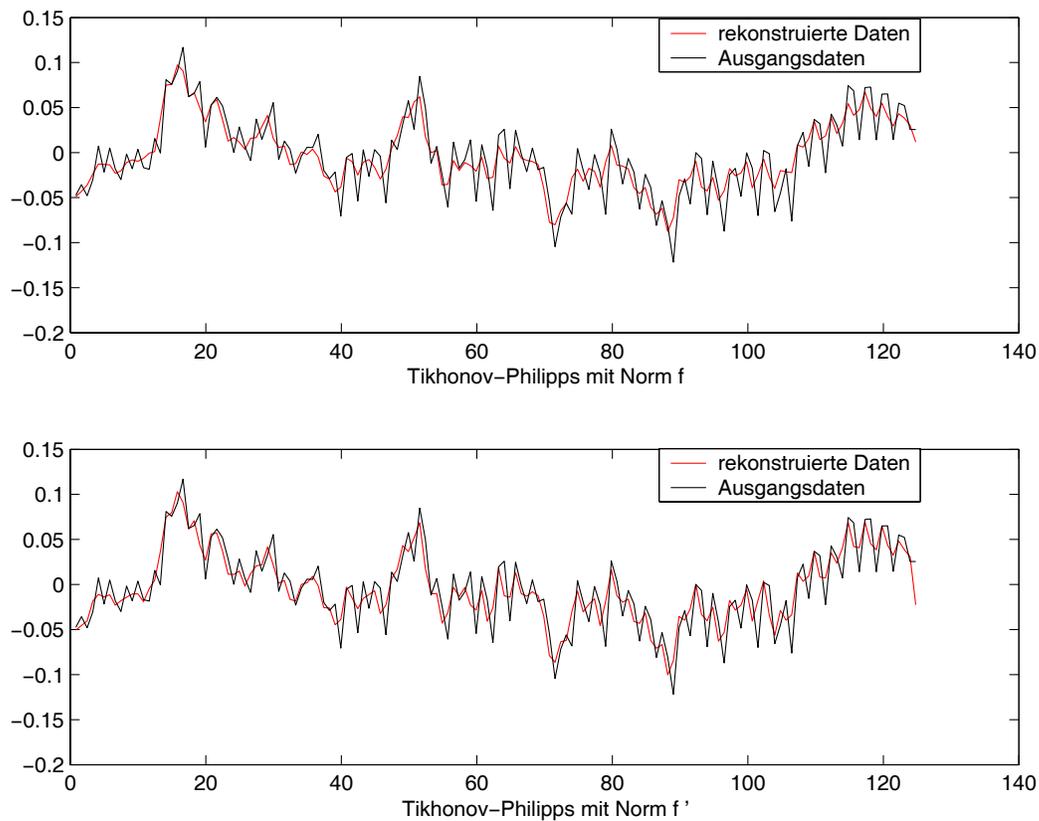


Abbildung 5.3: Rekonstruktionstest

Die Rekonstruktion scheint also soweit gut zu funktionieren. Bevor wir jedoch weiter auf die Ergebnisse eingehen, nehmen wir noch einige Verbesserungen vor.

5.2.1 Affin lineare Rekonstruktion

Wir nehmen an, daß der Zusammenhang zwischen Druck und Fluss affin linear mit einer Konstante c ist, d.h.

$$v(t_i) = c + \int_0^L k(\tau) p(t_i - \tau) d\tau.$$

Daraus ergibt sich direkt:

$$\begin{aligned} v(t_i) &= c + \int_0^L \left(\sum_{k=1}^N \alpha_k \varphi_k(\tau) \right) p(t_i - \tau) d\tau \\ &= c + \sum_{k=1}^N \alpha_k \underbrace{\left(\int_0^L \varphi_k(\tau) p(t_i - \tau) d\tau \right)}_{=M_{ik}}. \end{aligned}$$

Also:

$$\begin{aligned} v &= M\alpha + c \\ &= M'\alpha' \end{aligned}$$

mit

$$M' = \left(M \left| \begin{array}{c} 1 \\ \vdots \\ 1 \end{array} \right. \right)$$

und

$$\alpha' = \begin{pmatrix} \alpha \\ - \\ c \end{pmatrix}.$$

Dabei wird die Konstante c nicht mit regularisiert, insbesondere die Minimierung der Ableitung würde keinen Sinn machen.

Die Ergebnisse unterscheiden sich, wie auf den folgenden Bildern zu sehen, kaum von den 'rein linearen'.

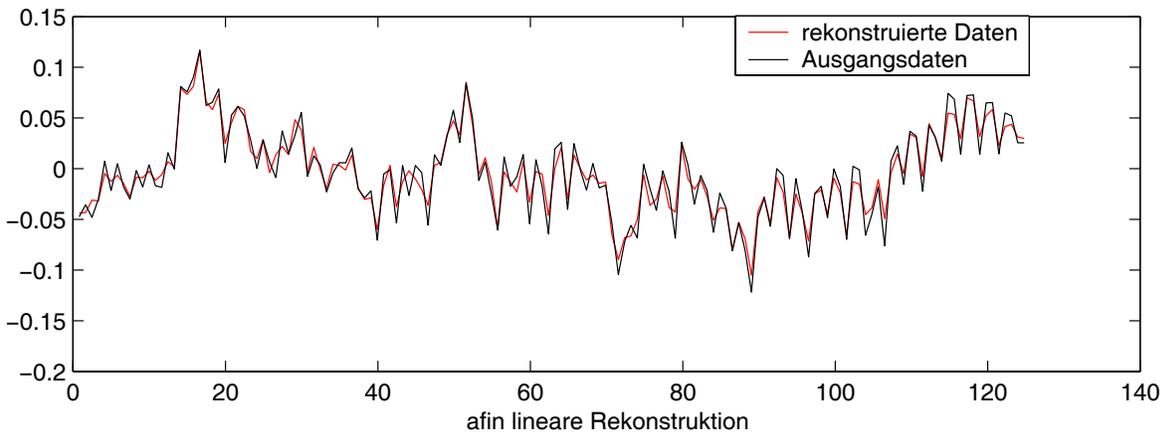
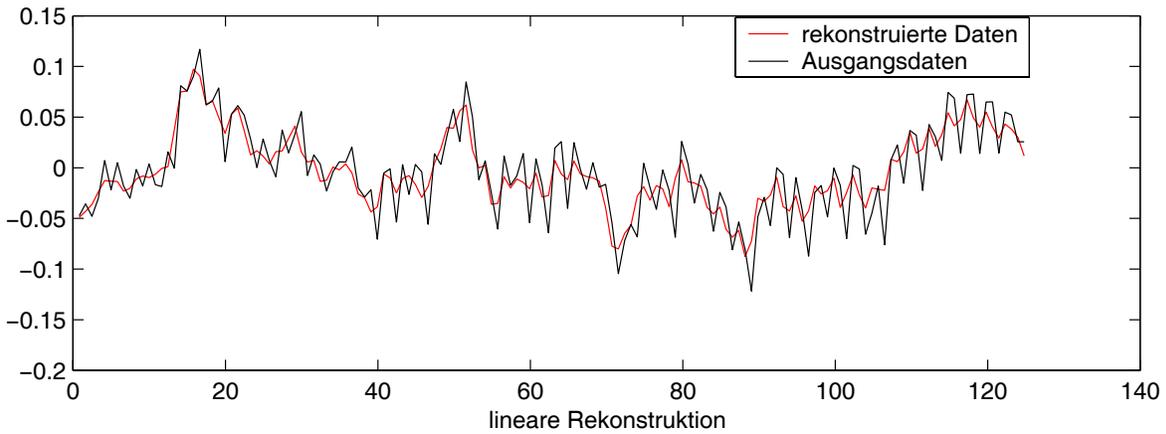


Abbildung 5.4: Affin lineare Rekonstruktion

Eine allgemeine Aussage über die Verbesserung der Rekonstruktionsqualität bei Annahme affin linearen Zusammenhanges lies sich nicht treffen. Bei den weiteren Untersuchungen wurden jeweils lineare und affin lineare Rekonstruktionen durchgeführt und die Ergebnisse dann verglichen. Experimentell war die Qualität der affinen Rekonstruktion jedoch fast ausnahmslos besser.

5.2.2 Savitzky-Golay-Filter

Eine weitere Möglichkeit der Regularisierung besteht in der Vorglättung der Daten. Die einfache Glättung durch Faltung mit einem Gaußkern wurde nicht benutzt, da sie die Peaks der Datensätze 'einebnen', die von besonderem Interesse sind. Zum Einsatz kam ein Savitzky-Golay-Filter, der experimentell an einigen ausgewählten Datensätzen angepaßt wurde. Durch die regularisierende Wirkung einer Vorglättung konnten die Regularisierungsparameter der T-P-Regularisierung kleiner gewählt werden.

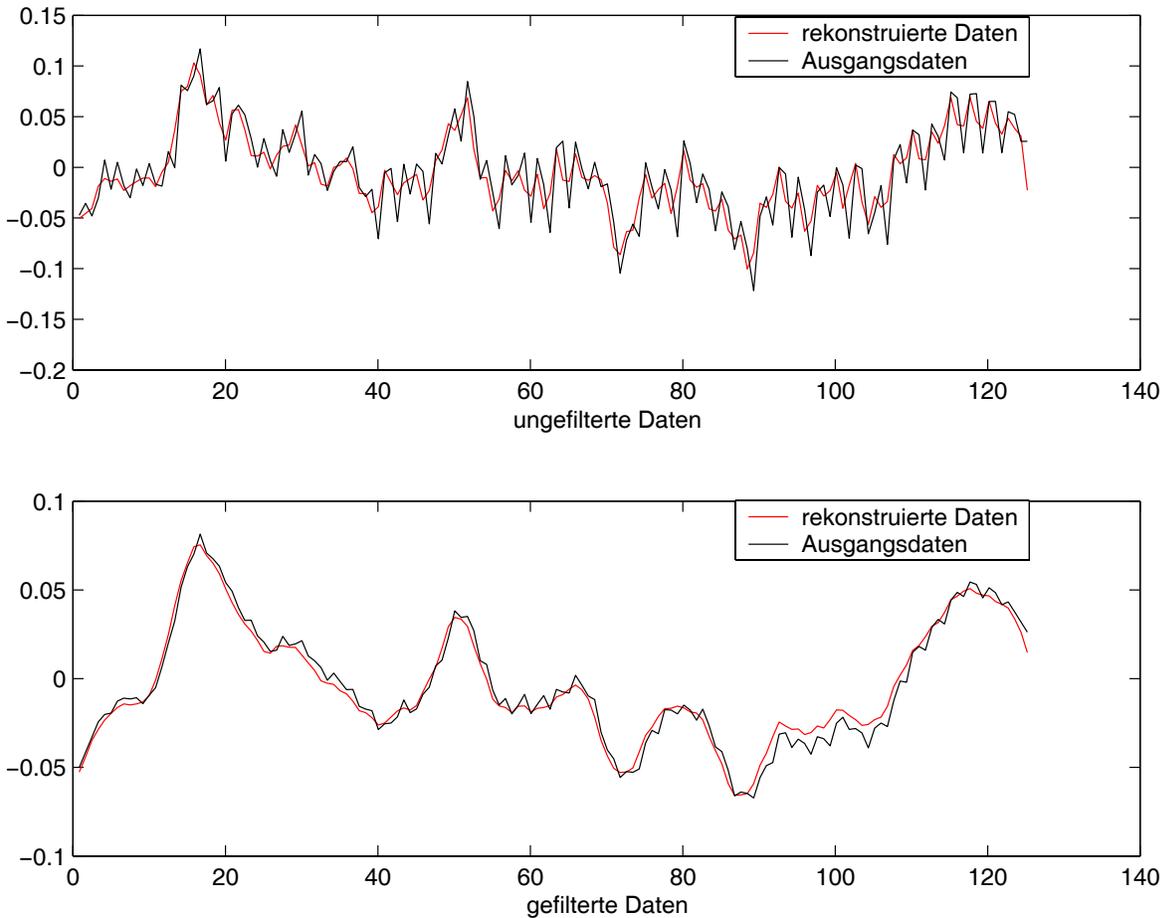


Abbildung 5.5: Gefilterte Daten

Bereits ohne weitere Verfeinerungen lieferte unser Rekonstruktionsalgorithmus gute Ergebnisse. Wie jedoch sind diese Ergebnisse wirklich zu interpretieren?

6 Interpretation

6.1 Bewertung der bisherigen Ergebnisse

Im letzten Kapitel haben wir erste Faltungskerne rekonstruiert, die nach unserem Modell die Funktionsweise der zerebralen Autoregulation beschreiben sollen. Die Rekonstruktion funktioniert in soweit gut, daß die Faltung der berechneten Kerne mit den gemessenen Druckdaten sehr genau die gemessenen Flussdaten approximierte. Wie jedoch sind die so berechneten Kerne zu interpretieren? Die Kerne unterscheiden sich erheblich in Größenordnung und Verhalten.

Das allein kann jedoch kein Grund sein, an unserem Verfahren zu zweifeln. Wie aber kann man die Kerne noch auf ihre Tauglichkeit als Modellierung der Autoregulation überprüfen?

Dazu untersuchen wir folgende in der Statistik als Crossvalidation bekannte Idee:

Die Autoregulation ist ständig aktiv. Die berechneten Kerne sollen die Autoregulation beschreiben. Dann müssten sie über einen Zeitraum in dem die Autoregulation unverändert angenommen wird (was bei den vorliegenden Messdaten der Fall ist) dazu benutzt werden können, Flussdaten 'vorherzusagen'. Das heißt wir benutzen nur einen halben Datensatz einer Person, um einen Kern zu rekonstruieren. Dieser Kern müsste die Autoregulation der Person unter den gegebenen Umständen (je nach Datensatz: gesund-normale Atmung, gesund-Hyperventilation, krank-verschiedene posttraumatische Stadien) wiedergeben. Er wird mit der zweiten Hälfte des Datensatzes gefaltet und müsste dann die entsprechenden Flussdaten approximieren.

Zur Kontrolle falten wir wiederum den berechneten Kern mit den Druckdaten der ersten Datenhälfte.

Der Test zeigt jedoch, daß dies nicht einmal ansatzweise der Fall ist. Hierbei scheint es sich um Overfitting zu handeln. Es stehen so viele Messdaten wie gesuchte Variablen zur Verfügung, so daß das Gleichungssystem eine eindeutige Lösung hat. Allerdings fehlt jegliche Generalisierungseigenschaft.

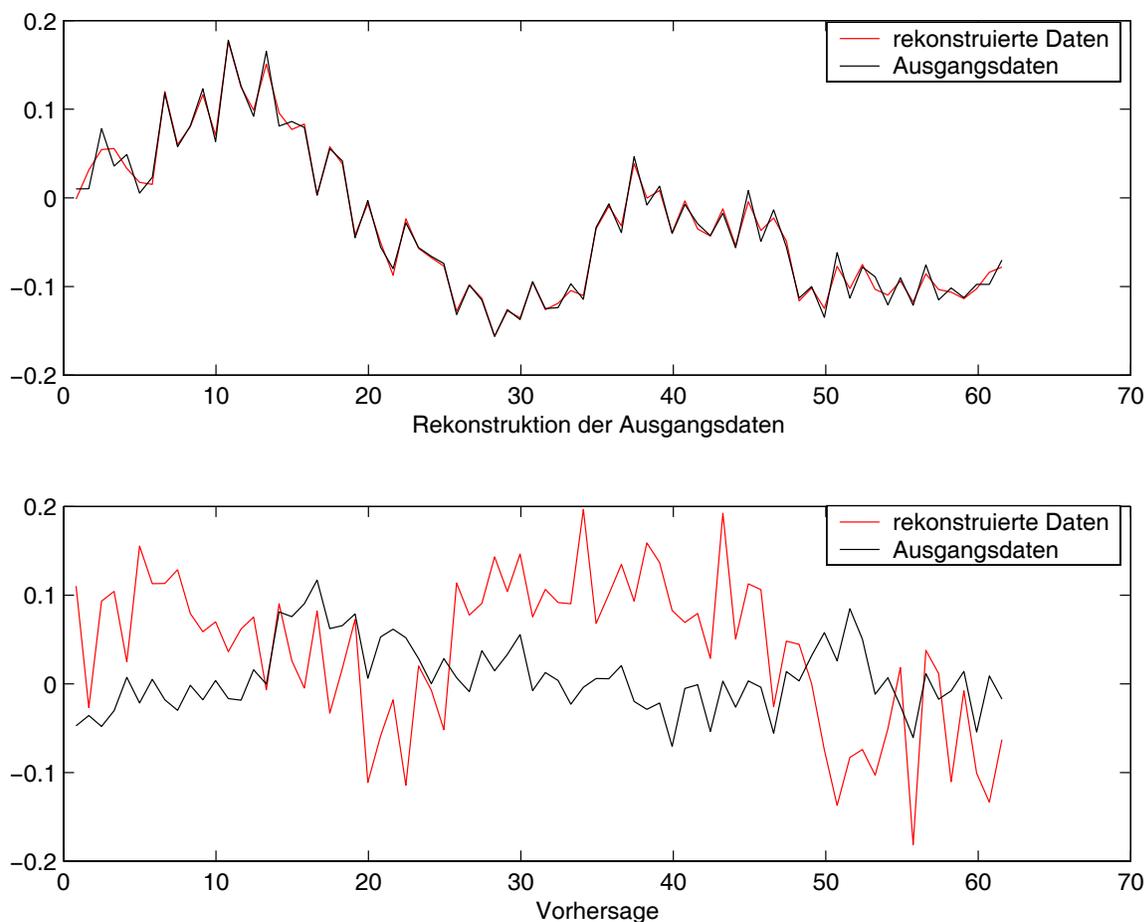


Abbildung 6.1: Datenvorhersage im einfachen Modell

Was können wir also mit diesem Ergebnis anfangen? Zusammengefaßt:

- Die Rekonstruktion arbeitet mathematisch exakt.
- Die gewonnenen Daten stehen in keinem offensichtlichen Zusammenhang mit der zerebralen Autoregulation.
- Die lineare Kopplung von Blutdruck am Handgelenk und Blutfluss in den zerebralen Hauptarterien scheint ein unzureichendes Modell zu sein.

6.2 Neues Modell

Unser lineares Modell scheint nicht ausreichend. Welches Modell käme also in Frage?

6.2.1 Quadratische Kopplung

Eine einfache Erweiterung unseres Modelles ergibt sich aus der möglichen Vorbearbeitung der Eingangsdaten. Nehmen wir an der Druck sei quadratisch an den Fluss gekoppelt. Dann benutzen wir den gleichen Algorithmus und quadrieren lediglich die Eingangsgröße Fluss vor der Kernrekonstruktion. Das liefert uns folgende Ergebnisse:

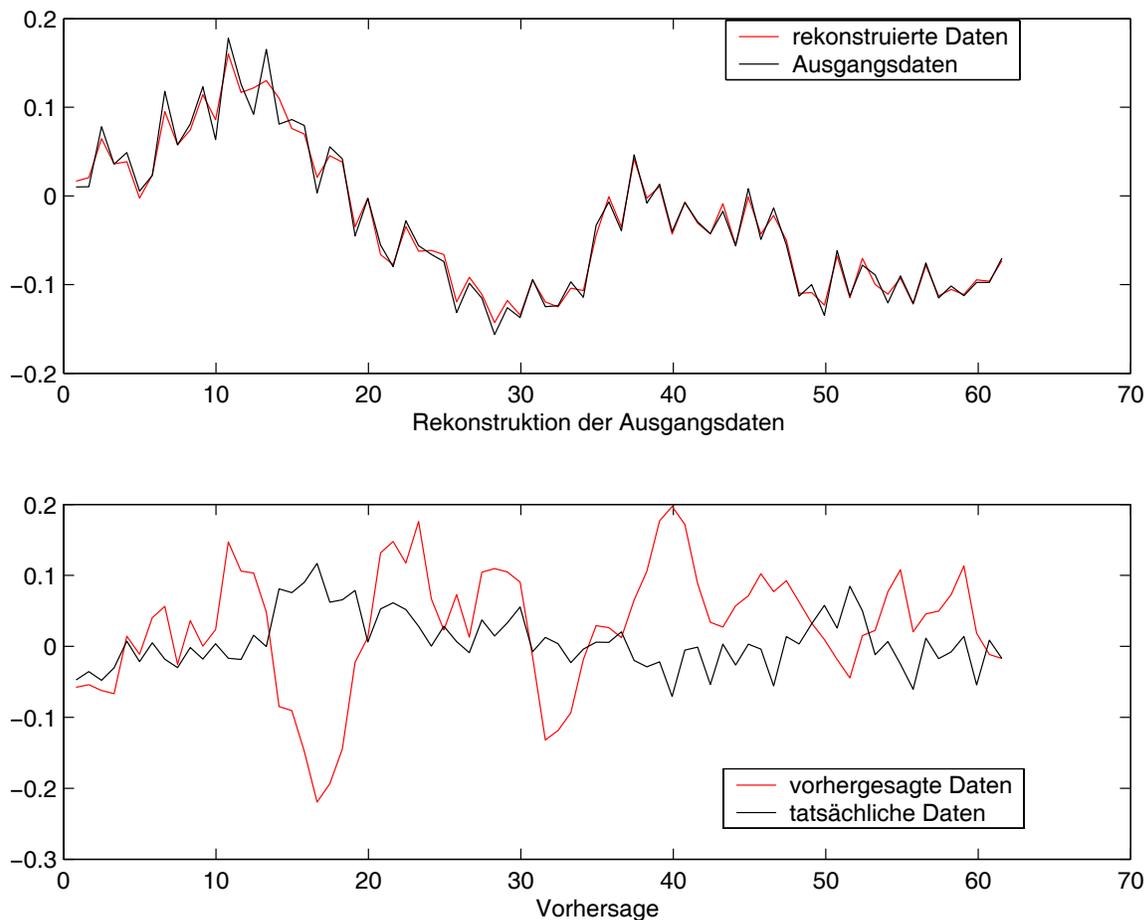


Abbildung 6.2: Datenvorhersage bei Kopplung Druck zu Fluss quadriert

6.2.2 Grundlagen der Strömungsdynamik

Einen Eindruck von der Komplexität des menschlichen Blutkreislaufes vermittelt [Müller98] Kapitel 9. Ziehen wir einige Grundlagen der Strömungsdynamik zu Rate, so zeigt sich schnell, daß die lineare (oder quadratische) Kopplung der Größen Druck und Flussgeschwindigkeit bereits in einem festen Rohr nicht zutreffend ist. In diesem Zusammenhang betrachten wir drei Gesetze aus der Strömungsphysik:

1. Das Ohmsche Gesetz

$$I = \frac{dV}{dt} = \frac{\Delta P}{R} = \frac{(p_1 - p_2)}{R}$$

Die Flussgeschwindigkeit I ist proportional zur Druckdifferenz ΔP und umgekehrt proportional zum Strömungswiderstand R .

2. Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz

$$I = \frac{dV}{dt} = \frac{\pi r^4 \Delta P}{8\eta L}$$

L ist die Länge des 'Rohres', r der Radius, ΔP die Druckdifferenz (durch die die Strömung entsteht) und η die Viskosität (der Flüssigkeit, des Blutes).

Insbesondere sehen wir, daß die Veränderung des Radius in der vierten Potenz eingeht.

3. Das Bernoulli Gesetz

Das Bernoulli Gesetz entspricht dem Energie-Erhaltungssatz für bewegte Flüssigkeiten. In einer Flüssigkeit lassen sich drei Arten von Druck messen, deren Summe ohne Beeinflussung von außerhalb des Systems konstant bleibt:

Statischer Druck entsteht durch die molekulare Bewegung und wirkt allseitig

Dynamischer Strömungsdruck beschreibt die kinetische Energie der Teilchen in Strömungsrichtung

Hydrostatischer Druck entspricht dem Gewicht der Flüssigkeit.

Betrachtet man ein dünnes waagrechtes Rohr, so kann man den konstanten hydrostatischen Schweredruck vernachlässigen. Die Strömungsgeschwindigkeit und der statische

Druck (der mit dem Blutdruckmessgerät gemessen wird) verhalten sich dann gegenläufig. Hohe kinetische Energie - also hohe Strömungsgeschwindigkeit - bedeutet geringen statischen Druck, da die Summe konstant bleibt. In diesem Fall gilt also:

$$pV = \frac{1}{2}mv^2 = \text{const.}$$

Dies führt zum sogenannten 'hydrodynamischen Paradoxon'. An einem Engpass (Verkleinerung des Arterienradius) ist die Strömungsgeschwindigkeit maximal, der Druck auf die Außenwand jedoch minimal. Die Verkleinerung des Arterienradius führt also entgegen der Erwartung zu einem Absinken des gemessenen Blutdruckes.

Der Zusammenhang zwischen Blutflussgeschwindigkeit und Blutdruck ist also alles andere als linear. In einer Arterie herrscht bei relativ hohem Druck eine mittlere Flussgeschwindigkeit. Bei einem Engpass (Verkleinerung des Arterienradius) steigt die Flussgeschwindigkeit, während der Blutdruck abfällt. In den Kapillaren hingegen entscheidet der Gesamtquerschnitt aller Röhren. Der insgesamt hohe statische Druck ist auf viele Kapillaren verteilt, so daß jede einzelne nur einen geringen Wanddruck aushalten muss. Insgesamt herrscht also bei geringer Flussgeschwindigkeit auch geringer Druck.

Eine einfache Kopplung von Flussgeschwindigkeit und Druck erscheint nicht möglich.

6.3 Erweiterungen bei linearer Kopplung

Die genaue Modellierung des Zusammenhanges zwischen Druck und Flussgeschwindigkeit wird noch dadurch erschwert, daß der menschliche Blutkreislauf keineswegs aus festen Röhren besteht. Vielmehr sind die Arterien gerade so ausgelegt, daß sie sich bei großem Druck (wenn das Herz gerade pumpt) ausdehnen und anschließend wieder zusammenziehen (wenn der Druck vom Herzen nachläßt). Dadurch werden die Druckschwankungen im Blutkreislauf ausgeglichen und die Blutversorgung läuft gleichmäßiger ab. Bei der Suche nach Alternativen gehen wir zunächst davon aus, daß keine weiteren Messungen zur Verfügung stehen. Wir haben jedoch bereits einen funktionsfähigen Algorithmus zur Rekonstruktion eines Faltungskernes bei (afin) linearem Zusammenhang der Messdaten. In Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Müller wurden also charakteristische Größen gesucht, die tatsächlich linear gekoppelt sein sollten.

Die Grundidee für die folgenden Untersuchungen stammen aus dem Ohmschen Gesetz, wonach Druck(differenz) und Widerstand proportional zueinander sind. Die Druckdaten liegen uns vor. Wir suchen also Näherungen für den Strömungswiderstand. Zwei mögliche Näherungen wurden getestet:

1. Die Differenz zwischen Systole (Blutdruckmaximum) und Diastole (Blutdruckminimum).
2. Der Quotient von Druck und Fluss (Ohmsches Gesetz).

Diese Daten ersetzen nun die Druckdaten in unserer Rekonstruktion. Der Algorithmus kommt ansonsten unverändert zum Einsatz und liefert folgende Ergebnisse.

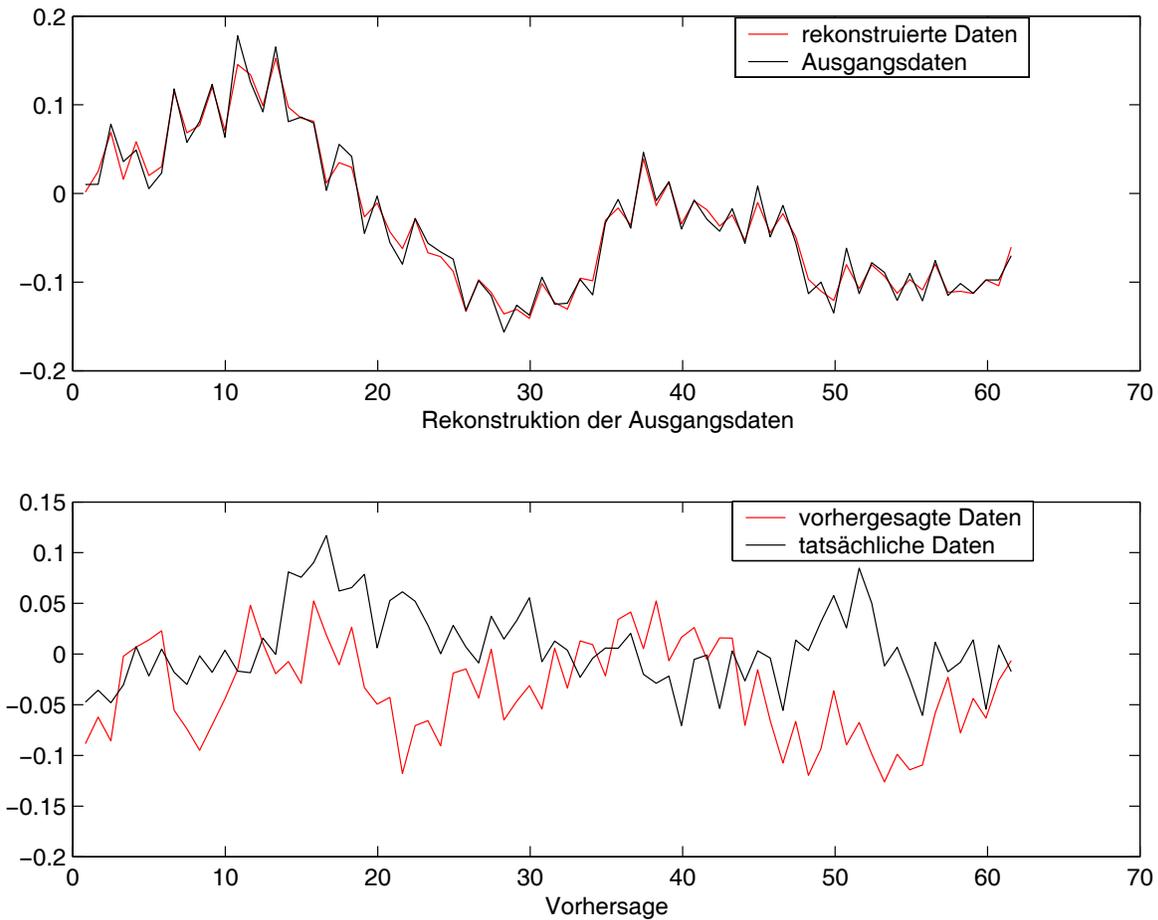


Abbildung 6.3: Datenvorhersage bei Kopplung Druck zu Systole-Diastole

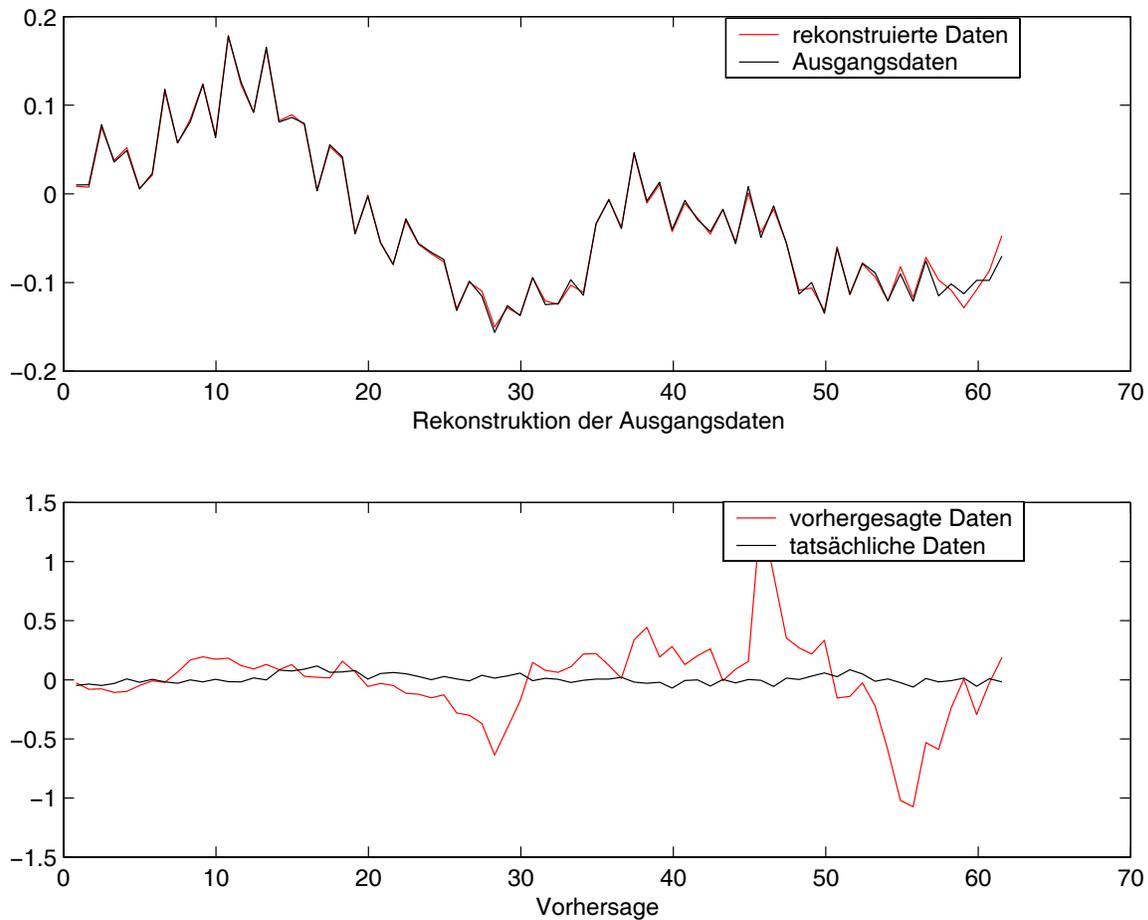


Abbildung 6.4: Datenvorhersage bei Kopplung Druck zu Druck/Fluss

6.4 Fazit

Auch für die lineare Kopplung von Druck zu Widerstand liefert der Rekonstruktionsalgorithmus bei angepassten Regularisierungsparametern mathematisch exakte Ergebnisse, wie der Vergleich zwischen Faltung von Kern und Druckdaten sowie den Eingangsdaten zeigt. Jedoch lassen sich auch hier keine Vorhersagen über zukünftige Daten machen. Die berechneten Kerne sind zwar mathematisch exakt, jedoch beinhalten sie keine Information über die zerebrale Autoregulation. Der logische Schluss daraus ist, daß auch dieses Modell die Realität nicht ausreichend wiedergibt bzw. die Schätzwerte für den Strömungswiderstand nicht gut genug sind.

7 Ausblick

Wir haben gesehen, daß es mit relativ einfachen Methoden möglich ist, aus vorhandenen Daten einen Faltungskern zu rekonstruieren. Jedoch ist es natürlich bei beliebigen, in keinem Zusammenhang stehenden Datensätzen möglich, einen solchen Kern zu konstruieren.

Das entscheidende Hindernis besteht in einem 'passenden' Modell. Das große Problem hierbei stellt die Komplexität des menschlichen Blutkreislaufes dar. Ein physikalisch 'korrektes' Modell würde so aufwändig, daß es nicht mehr möglich wäre, ein 'einfaches Objekt' - wie z.B. einen Faltungskern - zu berechnen, das signifikante Informationen über die zerebrale Autoregulation enthält. Einfache Modelle hingegen sind nicht in der Lage, die reale Situation ausreichend zu beschreiben und führen zu Ergebnissen, die leicht fehlinterpretiert werden.

Das ursprünglich benutzte lineare Modell sowie das affin lineare haben nicht ausgereicht, um die Realität ausreichend gut wiederzugeben. In [Stock02] wurde bereits ein Ansatz mit quadratischen Kernen untersucht, der ebenfalls nicht zum Ziel führte. Vielleicht würde eine Kombination aus affin linearem und quadratischem Modell gute Ergebnisse bringen.

Eine anderer Ansatz, die Probleme mit dem Modell zumindest teilweise zu umgehen, wäre die Anwendung allgemeinerer statistischer Methoden. Es ist jedoch fraglich, ob die so zu gewinnenden Daten für eine zuverlässige Diagnose ausreichend wären. Erfolgversprechend ist auch die Verwendung von *Neuronalen Netzen*, um Kenngrößen für die Autoregulation zu berechnen. Bei blinden Vorhersagen, also ohne genaue Modellkenntnisse – wie in unserem Fall – haben Neuronale Netze zum Teil erstaunliche Erfolge erzielt. In [Panerai04] wurden neuronale Netze bereits erfolgreich zur Vorhersage der dynamischen zerebralen Autoregulation eingesetzt. Ein Nachteil besteht darin, daß die Gewichte der Neuronalen Netze keinerlei physikalische Bedeutung haben.

Zu Beginn dieser Arbeit war vorgesehen die gewonnenen Kerne mit Hilfe von support vector machines zu klassifizieren. Voraussetzung dafür ist, einige signifikante Daten für die Autoregulation zu berechnen. Diese Daten könnten z.B. die Faltungskerne aber auch einfachere statistische Momente sein. Support vector machines bieten sich dann an, da sie schon für kleine Datenmengen geeignet sind, gleichzeitig ihre Leistungsfähigkeit noch erhöhen, wenn zusätzliche Daten (aus neuen Messungen, von anderen Instituten, etc.) einbezogen werden können. Angesichts des Rechenaufwandes für die Rekonstruktion sowie den Einsatz von support vector machines könnte ein neuer Datensatz innerhalb von Sekunden klassifiziert werden, so daß auch eine direkte Überwachung am Krankenbett möglich wäre.

Literaturverzeichnis

- [Louis89] A. K. Louis, *Inverse und schlecht gestellte Probleme*, B. G. Teubner Stuttgart 1989
- [Louis98] Louis, Maaß, Rieder, *Wavelets*, 2. Auflage, B. G. Teubner Stuttgart 1998
- [Stock02] Christian Stock, *Die Wavelettransformation und ihre Anwendung bei der Modellierung der zerebralen Autoregulation*, Staatsexamensarbeit, Universität des Saarlandes, 2002
- [Müller98] Müller, Werner A., *Tier- und Humanphysiologie*, Springer 1998
- [NR02] *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*, Cambridge University Press, 2002
- [Rosengarten02-1] B. Rosengarten, M. Kaps, *Cerebral Autoregulation in Middle Cerebral Artery Territory Precedes That of Posterior Cerebral Artery in Human Cortex*, *Cerebrovasc Dis*, 2002
- [Rosengarten02-2] B. Rosengarten, M. Kaps, *Peak Systolic Velocity Doppler Index Reflects Most Appropriately the Dynamic Time Course of Intact Cerebral Autoregulation*, *Cerebrovasc Dis*, 2002
- [Giller03] Cole A. Giller, Martin Müller, *Linearity and non-linearity in cerebral hemodynamics*, *Medical Engineering & Physics* 25, 2003
- [Müller03] M. Müller, et al. *Changes in Linear Dynamics of Cerebrovascular System After Severe Traumatic Brain Injury*, *Stroke*, American Heart Association, 2003
- [Panerai04] R. B. Panerai, et al. *Neural network modelling of dynamic cerebral autoregulation: assessment and comparison with established methods*, *Medical Engineering & Physics* 26, 2004

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

Saarbrücken, im Februar 2005

Stefan Domma