

# Sistema de Autoregulación Cerebral: Informática al servicio de la Biomedicina

Claudio Henríquez

Magíster en Ingeniería Informática

El cerebro funciona gracias al oxígeno, el cual es transportado a través de la sangre que fluye desde el corazón, la cual es distribuida por dos arterias y que posteriormente se reparte por ramas de arterias más pequeñas, denominadas capilares, esto permite la distribución de oxígeno por todo el cerebro [1]. Este sistema es de vital importancia, ya que las enfermedades cerebrovasculares son la principal causa de muerte en Chile [2].

Una enfermedad cerebro vascular se produce por la interrupción del flujo sanguíneo que suministra oxígeno al cerebro y se clasifican en dos tipos: ataque cerebral isquémico y ataque cerebral hemorrágico [3]. El ataque cerebral isquémico está asociado al bloqueo de una arteria, lo que impide el paso de la sangre, por ende, impide que se suministre oxígeno y los nutrientes necesarios para su funcionamiento. Por otro lado, el ataque cerebral hemorrágico se asocia a la ruptura de una arteria o vaso sanguíneo originando un derrame cerebrovascular, esto lo hace más letal que el isquémico [2].

Hoy en día, la alternativa de diagnóstico no invasivo es la Tomografía Axial Computarizada (TAC), la cual permite detectar sangrado u obstrucción de un vaso [4]. Sin embargo, no permite detectar lesiones isquémicas de pocas horas de evolución o de lesiones pequeñas, lo cual no refleja una real prevención.

Ciertas campañas del gobierno se dirigen a detectar síntomas de una enfermedad cerebrovascular, como por ejemplo: pérdida de fuerza en un brazo, adormecimiento de una parte de la cara y problemas de habla, lo que se define como “los 3 síntomas comunes”; ante lo cual propone acudir de inmediato a un servicio médico de urgencia [2], lo que deja solo un par de horas de reacción, tanto para la persona enferma como para el actuar de los médicos.

Por otro lado, existen diversas investigaciones que analizan el Sistema de Autoregulación Cerebral (SAC), el cual se define como el sistema que regula el Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) ante las variaciones de la Presión Sanguínea Arterial (PSA), lo cual define el mecanismo con el cual nuestro cuerpo intenta evitar los ataques cerebrovasculares [7]. Esto último indica que una persona con una enfermedad cerebrovascular es la que tiene su SAC en mal estado.

Expuestos los antecedentes anteriores, se muestra la necesidad de tener una herramienta de diagnóstico para prevenir accidentes cerebrovasculares, la cual sea de acceso rápido y masivo para la comunidad.

La principal comunidad de investigación del Sistema de Autoregulación (SAC) es la Cerebral AutoRegulation Research Network (CARnet), la cual está constituida por investigadores de diferentes países alrededor del mundo. En esta comunidad se presentan los principales avances en cuestión.

El SAC es un sistema de múltiples variables que inciden en su funcionamiento, como se observa en la figura 1. Sin embargo, usualmente el modelo se simplifica a la relación de la Velocidad del Flujo Sanguíneo Cerebral (VFSC) con la Presión Sanguínea Arterial (PSA), lo que se refleja en la ecuación 1, en donde PCC es la Presión de Cierre Crítica y el RAP deriva del inglés Resistance-Area Product, Producto Resistencia-Area.

La Presión de Cierre Crítica es el valor de Presión frente a la ausencia de flujo sanguíneo, en palabras sencillas cuando la velocidad de flujo sanguíneo es cero, lo cual es un valor proyectado, ya que en condiciones normales nunca se obtiene este valor. El Producto Resistencia-Área se refiere a la relación existente entre el área de una arteria y la resistencia impuesta por el tejido en un punto determinado de una arteria, lo cual se asocia a la elasticidad del tejido de la arteria.

$$VFSC(t) = \frac{PSA(t) - PCC}{RAP} \quad (1)$$

Lo anterior muestra que todos los componentes del SAC se concentran en dos variables, las cuales absorben las variaciones del sistema. Uno de los inconvenientes de este modelo es la dependencia de estas dos variables.

**Métodos de estimación existentes:** Ya que resulta difícil medir directamente la PCC en humanos, se observa la necesidad de utilizar diferentes métodos de estimación de la PCC y del RAP. La mayoría de esos métodos están basados en el modelo lineal representado en la Ecuación 1.

El primer método de estimación de PCC y RAP a mostrar, el cual denominaremos método de regresión lineal estático (RLE), se realiza por medio de la regresión lineal mostrada en la Ecuación 2 para las  $i=1 \dots n$  muestras obtenidas en un solo ciclo cardiaco, es por esto que los valores de PCC y RAP dependen directamente de los parámetros  $a$  y  $b$  de esa ecuación. Este método se ve reflejado en la Figura 2, en donde se muestra la relación PSA-VFSC para un latido, y su correspondiente regresión lineal.

$$VFSC = a \times PSA + b \quad (2)$$

Un segundo enfoque se refiere al método de la Primera Armónica (PA), propuesto por Aaslid [12], el cual trabaja directamente sobre la relación PSA-VFSC en la Ecuación 1. En este caso se asumen constantes la PCC y el RAP para un ciclo cardiaco, por lo cual la PCC será cero para la primera armónica, y el RAP se obtendrá de la Ecuación 3, donde  $PSA_1$  y  $VFSC_1$  son las primeras armónicas de  $PSA(t)$  y  $VFSC(t)$ , respectivamente [13].

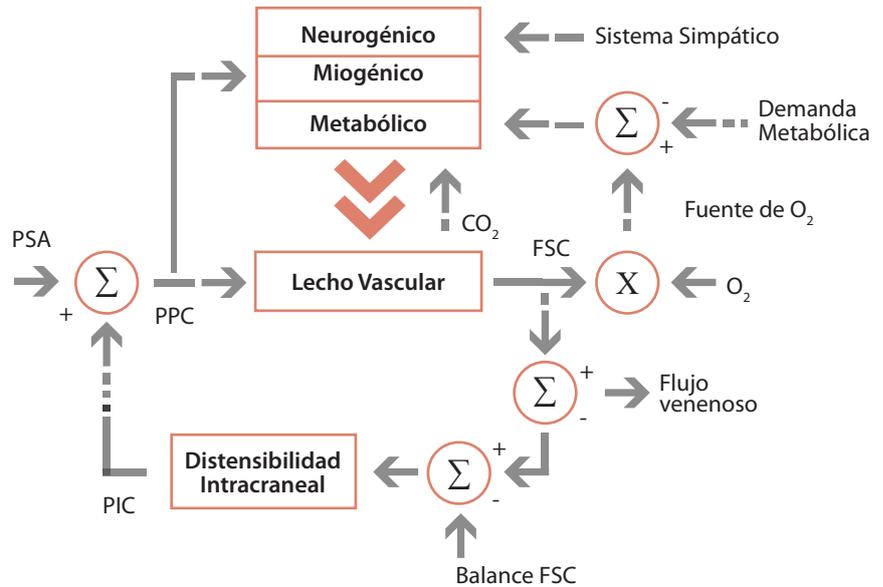


Figura 1

Sistema de autoregulación Cerebral (SAC) [7]

$$RAP = \frac{PSA_1}{VFSC_1} \quad (3)$$

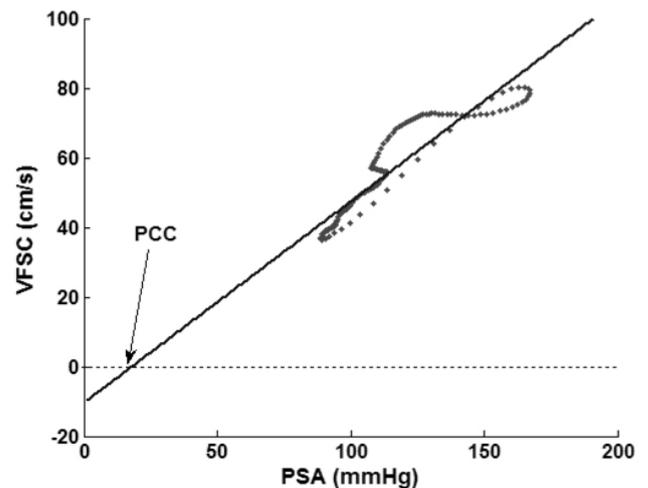
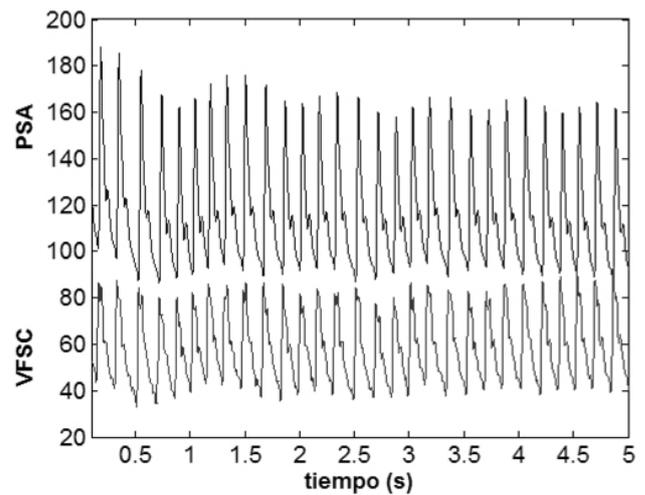


Figura 2

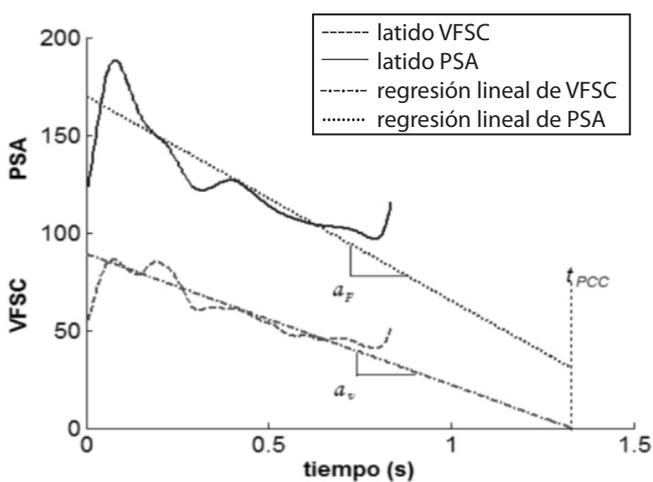
Estimación de PCC para un latido por el método clásico de regresión lineal.

Luego, para obtener la PCC por este método se utiliza nuevamente la Ecuación 1, se despeja la PCC utilizando los valores del RAP estimado y de los valores medios de PSA y VFSC. Una ventaja que presenta esta técnica es que no considera la distorsión producida considerando la zona en que fue obtenida la PSA, estos efectos sólo son aplicables sobre dos o más armónicas, mientras que para este caso sólo se ha considerado la primera [14].

Por último, se quiere destacar la fibrilación ventricular inducida propuesta por Aaslid [12] para obtener valores más bajos de PSA y VFSC de los que se pueden lograr en un latido normal. Esto consiste en detener el pulso cardíaco, lo cual implica que la caída, de las señales de presión y flujo, se extiende. Esta técnica no puede ser aplicada por mucho tiempo, debido a lo riesgoso que resulta para los sujetos, dado que se debe realizar una desfibrilación a los pocos segundos. Aunque generalmente no se logre que el flujo llegue a cero, la principal ventaja de esta técnica es que se obtiene una mayor cantidad de datos en relación a un latido normal, además estos datos tienden al punto deseado en donde el flujo es cero. Sin embargo, posterior a la obtención de dicha información, la PCC y el RAP siguen siendo calculados por los métodos de regresión lineal estática y de primera armónica, anteriormente descritos.

La obtención de parámetros por el método de la primera armónica tiene mayor precisión [7] que las estimaciones realizadas por medio de la regresión lineal, debido a que el método de la primera armónica es más sensible al patrón de la señal y al tiempo de desfase entre PSA y VFSC [13].

Ya que los métodos propuestos solo calculan uno de los parámetros y el otro se despejaba de la Ecuación 1, Henríquez propone un nuevo método[5], quien estableció la estimación de estas variables de manera independiente, basado en la extensión de un latido, extrapolando valores de cada latido en el tiempo, tanto para PSA como las VFSC, por lo tanto, se obtiene el valor de PCC en el instante en que el valor del flujo llega a cero, como se puede apreciar en la Figura 3. En tanto para el RAP, este se obtiene de la pendiente de las curvas de presión y flujo, por lo que la división entre la pendiente de la presión y la pendiente del flujo representan el RAP. Este método se denomina Regresión Lineal en el Tiempo (RLT).



**Figura 3** Regresión Lineal para ambas señales de PSA y VFSC, tPCC es el instante en el que la velocidad del flujo es cero, ap es la pendiente de la regresión lineal de la PSA y av es la pendiente de la regresión lineal de la VFSC [5]

Las Ecuaciones 4 y 5 muestran las regresiones para la señal de PSA y VFSC, respectivamente.

$$psa = a_p \cdot t + b_p \quad (4)$$

$$vfsc = a_v \cdot t + b_v \quad (5)$$

La obtención de la PCC por este método consiste en buscar el instante en que el flujo se hace cero, de esta forma se despeja tPCC y se reemplaza en la Ecuación 4. El valor de psa en el tiempo tPCC cuando vfsc es cero corresponde al valor de PCC para ese latido.

Para calcular el RAP, se tuvo en cuenta la Ecuación 2, de donde se desprende que el RAP es la inversa de la pendiente de la regresión lineal estática planteada. Al transportar esta definición a las rectas de regresión de las Ecuaciones 4 y 5, es fácil deducir que el RAP puede ser también calculado por la división de la pendiente de la recta de regresión de la presión a<sub>p</sub>, por la pendiente de la recta del flujo a<sub>v</sub> como se muestra en la Ecuación 6.

$$RAP = \frac{1}{a} = \frac{a_p}{a_v} \quad (6)$$

Una vez obtenidos los valores de PCC y RAP, es posible realizar la reconstrucción de la señal de VFSC media (VFSCM) estimada y, posteriormente, contrastarla con la señal real de VFSCM. Es importante notar que la estimación de PCC y RAP con este método es independiente, puesto que para la obtención de PCC se utilizan las ecuaciones 1 y 2 y para el RAP se usa la Ecuación 1, la cual relaciona PCC con RAP, dejando esta como ecuación independiente para evaluar la reconstrucción de la VFSCM.

Los resultados de la validación del método propuesto mejoran los resultados de los métodos previos, considerando la proporción de valores de PCC negativos y la correlación en la reconstrucción de la curva de VFSC. En la tabla 1, se muestran los resultados obtenidos por Henríquez y compañía considerando la evaluación de los métodos de Regresión Lineal Estática (RLE), Primera Armónica (PA) y el método propuesto RLT, en donde RLE estima el valor de la PCC y PA estima el valor del RAP.

De acuerdo a la tabla 1, el método PA basado en el cálculo de la primera armónica, es el mejor método considerando el porcentaje de valores negativos de PSA, ya que consistente con la realidad es imposible tener valores negativos de presión, sin embargo al despejar el valor de PCC de la Ecuación 1, es imposible medir la correlación entre curvas de VFSC.

**Tabla 1:** Resultados de los métodos de estimación de PCC y RAP respecto de porcentaje de valores negativos y Correlación.[6]

Sujeto	% Negativos			CC		
	RLT	PA	RLE	RLT	PA	RLE
Media	0,011%	0,00%	0,38%	0,9918	-----	0,7683
DesSt	0,0585	0,0000	1,1068	0,0086	-----	0,3094

Se debe considerar que los datos utilizados en esta propuesta se obtuvieron gracias al apoyo voluntario de 16 sujetos, con un rango de edad de 23 a 51 años. Estos sujetos no presentaban historial de enfermedades cardiovasculares u otro desorden neurológico. La obtención de la muestra cumple con las normas de ética impuestas por la Royal Infirmary de Leicester, Inglaterra. La PSA fue obtenida con un Finapres 2300 ohmeda, medida en un dedo de una extremidad superior en unidades de mmHg. La VFSC fue obtenida utilizando un Doppler Transcraneal Scimed QVL-120

con frecuencia de 2 MHz, la medición fue realizada en la arteria media cerebral (AMC) en cm/s. Ambas técnicas no son invasivas para el sujeto. Todas las señales recolectadas fueron almacenadas en una cinta de audio digital, con un instrumental de grabación de 8 canales (Sony PC108M) para su posterior procesamiento.

Por otra parte en análisis de los datos obtenidos de los 16 sujetos corresponden a variaciones espontáneas, en presencia de CO<sub>2</sub> y fueron preprocesados para su posterior utilización. La señal de VFSC fue pasada por un filtro de mediana. Posteriormente, las señales de PSA y VFSC fueron pasadas por un filtro paso bajo Butterworth de orden 8, con una frecuencia de corte de 20 Hz. Luego se identificó los puntos de sístole y diástole equivalentes a máximo y mínimo de cada latido respectivamente, utilizando la primera y segunda derivada. La primera derivada se utilizó para determinar los máximos y mínimos de cada latido, y la segunda derivada se utilizó para descartar los mínimos locales, así como para identificar los puntos máximos de la derivada. El inicio y final de cada latido se identificó mediante el punto de upstroke, que corresponde al punto de inflexión sistólico de cada señal.

Por otra parte, el Índice de Autorregulación Cerebral (ARI, del inglés AutoRegulation Index) es un valor entre 0 y 9, el cual indica el estado de autoregulación de un individuo. Actualmente no existen exámenes, ni modelos que calculen este valor de una forma precisa puesto que es un indicador muy difícil de obtener a simple medición, debido a, como se dijo anteriormente, hay muchas variables que influyen en la autorregulación cerebral. El principal modelo propuesto para calcular el ARI se expuso por Aaslied-Tiecks [8], el cual plantea que para un cambio en la presión sanguínea arterial señalado por  $P(t)$ , se utilizan cuatro ecuaciones de estado, las cuales en conjunto son capaces de obtener la VFSC relativa estimada representada por  $V'(t)$ .

$$dP(t) = \frac{P(t)}{1 - PCC} \quad (7)$$

$$x_1(t) = x_1(t-1) + \frac{dP(t-1) - x_2(t-1)}{f \times T} \quad (8)$$

$$x_2(t) = x_2(t-1) + \frac{x_1(t-1) - 2 \times D \times x_2(t-1)}{f \times T} \quad (9)$$

$$V'(t) = 1 + dP(t) - K \times x_2(t) \quad (10)$$

Donde  $dP(t)$  normaliza la presión vía línea base,  $PCC$  es un valor introducido por Tiecks, el cual representa la presión de cierre crítica,  $f$  corresponde a la frecuencia de muestreo,  $K$  representa un parámetro de ganancia en la ecuación,  $T$  es la constante de tiempo y  $D$  es el factor de amortiguamiento. Por otra parte,  $x_1(t)$  y  $x_2(t)$  son las variables de estado de un sistema de segundo orden o diferencial.

Esta propuesta de A-T muestra diez respuestas diferentes teóricas, según cómo se combinen los parámetros  $K$ ,  $D$  y  $T$ , los que en cierta forma son asociados a un valor de ARI fijo, como se puede apreciar en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Asociación entre  $K$ ,  $D$ ,  $T$  y ARI.

K	D	T	ARI
0.00	1.70	2.00	0
0.20	1.60	2.00	1
0.40	1.50	2.00	2
0.60	1.15	2.00	3
0.80	0.90	2.00	4
0.90	0.75	1.90	5
0.94	0.65	1.60	6
0.96	0.55	1.20	7
0.97	0.52	0.87	8
0.98	0.50	0.65	9

Para cada parte medida de  $P(t)$  real de un sujeto, el modelo de A-T, produce diez curvas que representan cada ARI en base a la velocidad  $V'(t)$ , éstas son comparadas con la velocidad real del sujeto y se miden por error cuadrático mínimo o correlación máxima, entre la velocidad real y la velocidad estimada por el modelo. Cuando la velocidad real se ajusta a una de las 10 curvas estimada por el modelo, ya sea por error, o correlación, se le asigna un valor de ARI.

Actualmente el modelo Optimizado de Simpson que calcula el ARI, plantea que la relación entre la VFSC y la PSA está representada por la ecuación 11.

$$V(i) = h(0)p(i) + h(1)p(i-1) + \dots + h(6)p(i-6) + e(i) \quad (11)$$

Donde  $i$  es el índice de la muestra,  $V$  es la VFSC,  $p$  es la PSA y  $h$  es el coeficiente resultante a la respuesta del impulso de un filtro FIR, el cual tuvo como entrada y salida la VFSC y la PSA para lograr una relación numérica. Para esta última variable, se plantea que existe un grupo de coeficientes comunes para los sujetos. Por lo tanto, con sólo tener los valores de presión, se puede obtener la velocidad de flujo estimada y así calcular el ARI, en base al modelo de A-T con las ecuaciones 2 a 5.

Por otra parte, Cuevas y Henríquez [9] proponen un modelo de caja gris que basa su funcionamiento en el Modelo de Simpson, en donde se utiliza una red neuronal artificial para estimar los coeficientes  $h$  para cada individuo, lo cual permitiría obtener el ARI solo con los valores de PSA, a diferencia de los otros modelos que también requieren de la VFSC, por lo que se espera que la continuación de este trabajo logre un prototipo de herramienta de diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] OMS. (2005) "Evite los infartos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares No sea una víctima, protéjase", Organización Mundial de la Salud. ISBN 92 4 354672 4,
- [2] MINSAL. (2017) "Ataque Cerebrovascular", Ministerio de Salud de Chile, [https://www.minsal.cl/ataque\\_cerebral/](https://www.minsal.cl/ataque_cerebral/).
- [3] González, F. (2015) "Incidencia, Características Epidemiológicas, Y Desenlace Funcional De Pacientes Con Ataque Cerebrovascular Y Trastorno De Lenguaje Adquirido (Afasia)", Universidad de Chile, Facultad de Medicina.
- [4] Ugarte, S. Muñoz, M. Feuerhake, W. Grenett, C. Cerda, S. (2007) "Evento cerebro vascular isquémico", Revista Chilena de Medicina Intensiva, v. 22, p. 248-259.
- [5] Henríquez, C. Gálvez, P. Chacón, M. Panerai, R. (2008) "Método basado en regresión lineal en el tiempo para la obtención de la presión de cierre crítica y el producto resistencia área", 21º Congreso Brasileiro de Engenharia Biomédica, p. 1263-1266. ISBN: 978-85-60064-13-7
- [6] Henríquez, C. Chacón, M. Ramos, M. García A. Landerretche, J. (2010) "Comparación de Métodos de estimación de la presión de cierre crítica y el producto resistencia-área bajo hipocapnia", 22º Congreso Brasileiro de Engenharia Biomédica, p. 1562-1565. ISSN: 2179-3220
- [7] Panerai, R. (2003) "The critical closing pressure of the cerebral circulation", Medical Engineering & Physics, v. 25, p. 621-632.
- [8] Aaslied, R. Lindegaard, K. F. Sorteberg, W. Normes, H. "Cerebral autoregulation dynamics in humans". In Stroke, Vol. 20, Nr. 1, pp. 45-52, 1989.
- [9] Simpson, D., Henríquez, C., Katsogridakis, E., & Panerai, R. (2014). "Quantifying Autoregulation from Estimated Model Parameters: an Optimization Approach". The FASEB Journal, Vol 28.
- [10] Henríquez, C. Cuevas, J. & Cruz, F. (2018). "Gray-box Neural Model for Cerebral Autoregulation Index and Assistive Diagnoses in m-Health". Workshop on Intelligent Assistive Computing of the IEEE WCCI World Congress on Computational Intelligence 2018.
- [12] Aaslied, R. (1986) "Estimation of cerebral perfusion pressure from arterial blood pressure and transcranial Doppler recordings" Intracranial pressure VI, Ed.: J.D. Miller, Berlin: Springer, p. 226-235.
- [13] Panerai, R. (2006) "Cerebral critical closing pressure estimation from Finapres and arterial blood pressure measurements in the aorta" Physiol. Meas., v. 27, p. 1387-1402.
- [14] O'Rourke, MF. (1998) "McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles" Arnold Publishers, p. 187-190.