



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología

TESIS DOCTORAL

**MÉTODOS AVANZADOS DE PROCESADO DE LA SEÑAL DE
PRESIÓN INTRACRANEAL DURANTE LOS ESTUDIOS DE
INFUSIÓN EN PACIENTES CON HIDROCEFALIA**

Presentada por David Santamarta Gómez para optar al grado de doctor
por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. Félix del Campo Matías

Dr. Roberto Hornero Sánchez



Universidad de Valladolid

FÉLIX DEL CAMPO MATÍAS, Profesor Titular, Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid

y

ROBERTO HORNERO SÁNCHEZ, Catedrático de Universidad, Departamento de Teoría de la Señal y Comunicaciones e Ingeniería Telemática, Escuela Técnica Superior Ingenieros de Telecomunicación, Universidad de Valladolid

CERTIFICAN QUE:

D. David Santamarta Gómez ha realizado bajo nuestra tutela y dirección el trabajo titulado **"Métodos avanzados de procesamiento de la señal de presión intracraneal durante los estudios de infusión en pacientes con hidrocefalia"** que consideramos satisfactorio para ser presentado como Tesis Doctoral en la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.

Para que así conste donde convenga, firmamos el presente en Valladolid a 2 de Mayo de 2014.

Prof. F. del Campo Matías

Prof. R. Hornero Sánchez

Agradecimientos

Deseo expresar desde estas líneas mi gratitud a varios neurocirujanos que han guiado mis pasos con su ejemplo. El primero de ellos fue Franco Frank. Mi estancia en Bologna fue una etapa inolvidable gracias a su acogida. Descansa en paz.

Lluís Caral, Carlos García Amorena y Jordi Rumià, entre otros, me enseñaron el oficio durante los cinco años de residencia en el Hospital Clinic i Provincial de Barcelona.

Siendo ya neurocirujano, con Francisco Morales aprendí que este trabajo es una carrera de fondo, la última lección es la del último paciente.

Milton Martínez Madrigal, mi primer discípulo con su permiso, consiguió que disfrutara más siendo neurocirujano.

También quiero expresar mi agradecimiento a todos los compañeros del Servicio de Neurocirugía en el Hospital de León por haberme confiado el cuidado y la atención de los pacientes con hidrocefalia.

Gracias, por supuesto, a los miembros del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Universidad de Valladolid. He conseguido completar esta memoria al abrigo del entusiasmo, el tesón y la paciencia de Roberto Hornero. María García Gadañón siempre ha tenido un rato para explicarme lo que no entendía y sacó adelante con gran esfuerzo personal la última publicación. Por último, quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Félix del Campo por haberme abierto las puertas en el Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología de la Universidad de Valladolid, por el tiempo que me ha dedicado y por la orientación que he recibido durante la redacción de esta memoria.

Después de tanto esfuerzo, sería injusto no mencionar a los que están más cerca. A mis padres, con cuyo ejemplo continúo creciendo. A todos mis hermanos, con quienes espero seguir compartiendo jornadas inolvidables de travesía como las de este invierno.

A Teresa y a nuestros hijos, Gustavo, Lucas y Fabián, por todo el tiempo que les he robado.

Abreviaturas

CTM	medida de la tendencia central (central tendency measure)
DFA	análisis de fluctuaciones sin tendencias (detrended fluctuation analysis)
DTFS	desarrollo en serie de Fourier de tiempo discreto (discrete-time Fourier series)
ECG	electrocardiograma
EEG	electroencefalograma
iNPH	hidrocefalia normotensiva idiopática (idiopathic normal pressure hydrocephalus)
IR	ritmo de infusión (infusion rate)
LCR	líquido cefalorraquídeo
LZ	Lempel Ziv
JCR	Journal Citation Reports
MF	frecuencia mediana (median frequency)
PIC	presión intracraneal
PSD	densidad espectral de potencia (power spectral density)
R _{OUT}	resistencia a la reabsorción de líquido cefalorraquídeo
RP	potencia relativa (relative power)
STA	función de autocorrelación de tiempo corto (short-time autocorrelation)
TC	tomografía computarizada
TCE	traumatismo craneoencefálico
TF	transformada de Fourier

Resumen

Introducción: El análisis espectral y la dinámica no lineal han permitido mejorar la capacidad diagnóstica de varias señales biomédicas. Durante los últimos años han surgido nuevas propuestas de análisis de la señal de presión intracraneal (PIC) basadas en la dinámica no lineal con unos resultados preliminares prometedores. Más concretamente, la regularidad y la complejidad del trazado de esta señal fisiológica disminuyen durante los periodos de hipertensión intracraneal en pacientes que han sufrido un traumatismo craneoencefálico (TCE) grave. El test de infusión es una prueba complementaria para el estudio de pacientes con hidrocefalia. Permite calcular la resistencia a la reabsorción de líquido cefalorraquídeo (R_{OUT}), un parámetro que aumenta en las formas arreabsortivas de hidrocefalia. Al margen de su utilidad clínica, los estudios de infusión ponen a prueba los mecanismos de compensación del sistema craneoespinal infundiendo volumen. Este escenario permite investigar el comportamiento de la PIC en su tránsito desde un estado basal fisiológico hasta que se saturan los mecanismos de compensación y aparece hipertensión intracraneal. En esta memoria se pretende cuantificar y caracterizar el comportamiento de la señal PIC en el amplio rango de presiones que recorren los estudios de infusión, con métodos avanzados de procesado de señales derivados de la dinámica no lineal y el análisis espectral.

Material y métodos: La población estudiada está constituida por pacientes adultos con sospecha clínica y radiológica de hidrocefalia normotensiva que han sido sometidos a un test de infusión durante el periodo 2006-2011. Todos los pacientes presentaban dos o más síntomas de la triada de Hakim (inestabilidad para la marcha, deterioro cognitivo y disfunción de esfínteres) y un aumento del tamaño ventricular (índice de Evans > 0.30). Los métodos de análisis no lineal utilizados han sido la complejidad de Lempel Ziv (LZ) y la medida de la tendencia central (CTM). La complejidad LZ es una medida de complejidad no paramétrica de series unidimensionales de longitud finita. El análisis se aplica a una secuencia binaria generada a partir de la señal original usando un valor umbral. El algoritmo contabiliza el número de patrones diferentes que aparecen en una secuencia de datos. CTM cuantifica la variabilidad de una señal a partir de diagramas de diferencias de segundo orden. Para el análisis espectral se obtuvo primero la densidad espectral de potencia (PSD), a partir de la cual se calculó la frecuencia mediana (MF) y la potencia relativa (RP) en tres bandas de frecuencia: "banda 1", entre 0.1 y 1 Hz (RPB1); "banda 2" entre 1 y 2 Hz (RPB2); y, "banda 3" entre 2 y 3 Hz (RPB3).

Para caracterizar el comportamiento de la señal PIC con los parámetros mencionados, se seleccionaron cuatro intervalos de tiempo en cada test de infusión. El primer tramo es la etapa basal, antes de comenzar la infusión. El segundo intervalo coincide con el inicio de la infusión. Esta etapa se caracteriza por un trazado ascendente con una pendiente variable. El tercer intervalo es una fase de meseta más o menos estable, que se suele alcanzar al final de la infusión. La última etapa es la fase de recuperación, cuando la presión recupera lentamente valores basales después de haber interrumpido la infusión.

En primer lugar, se representó la evolución temporal de cada parámetro durante el test de infusión. La estrategia seguida ha sido segmentar la serie temporal de datos en fragmentos de 5 segundos para obtener el valor de cada parámetro en este fragmento. Avanzando segundo a segundo, se obtuvo un valor en cada segundo a partir del quinto, con un solapamiento de 4 segundos entre fragmentos consecutivos. A continuación se

promediaron los datos obteniendo así un único valor del parámetro en cada etapa y en cada sujeto. Los sufijos 0, 1, 2 y 3 hacen referencia a los valores obtenidos en la etapa basal, transición, meseta y recuperación, respectivamente.

Resultados: Los valores de complejidad LZ disminuyeron durante la infusión alcanzando valores mínimos en la fase de meseta. Las diferencias entre etapas fueron significativas ($p < 0.01$). El análisis mediante correlación parcial sugiere que el descenso en la complejidad LZ de la señal PIC depende más del aumento en la amplitud de la onda que del rango de presión. El valor normalizado de la complejidad LZ en la meseta con respecto a la etapa basal se relaciona con R_{out} : cuanto mayor es la resistencia a la reabsorción de líquido cefalorraquídeo (LCR), mayor es el cambio que experimenta la complejidad LZ de la señal durante el estudio de infusión.

El análisis de variabilidad demostró que los valores de CTM son mayores en la etapa basal. Disminuyen durante la infusión alcanzando valores mínimos en la fase de meseta y vuelven a aumentar en la última etapa, cuando ya se ha interrumpido la infusión. Las diferencias entre etapas fueron significativas ($p < 0.001$). Al igual que ha ocurrido con el análisis de complejidad, los valores de CTM guardan una relación más estrecha con la amplitud de la onda que con el rango de presión.

En referencia al análisis espectral, MF aumenta durante la infusión de suero al sistema craneoespinal. Los valores más altos aparecen en la fase de meseta. El comportamiento de RP fue diferente en función de la banda de interés considerada. En el caso de RPB1, los valores más elevados aparecen en la etapa basal, disminuyen durante la infusión y se alcanzan valores mínimos durante la fase de meseta. El comportamiento de RPB2 fue a la inversa: los valores de RPB2 son más bajos durante la etapa basal y aumentan durante la infusión de suero al sistema craneoespinal, alcanzando valores máximos en la fase de meseta. Las diferencias de los valores de MF, RPB1 y RPB2 entre etapas fueron significativas ($p < 0.01$). No hubo diferencias entre etapas del test de infusión cuando se analizó RPB3.

Conclusiones: La complejidad, la variabilidad y los parámetros espectrales investigados constituyen estrategias válidas para extraer información adicional a partir de la señal PIC. El componente pulsátil de esta señal se perfila como un elemento determinante de la complejidad, la variabilidad y las características espectrales del trazado de la señal. Las diferencias detectadas durante las diferentes etapas por las que discurre un estudio de infusión permiten caracterizar la naturaleza pulsátil de la señal PIC. Es preciso continuar investigando la utilidad clínica de estas herramientas en el ámbito de la hidrocefalia y del paciente neurocrítico.

Abstract

Introduction: Spectral analysis and nonlinear dynamics have enhanced the diagnostic abilities of some physiological signals. Recent studies have shown that the complexity and regularity of the intracranial pressure (ICP) waveform decrease during periods of intracranial hypertension in patients with acute brain injury. Infusion studies are routine procedures when investigating the circulation of cerebrospinal fluid (CSF) in patients with clinical and radiological features of hydrocephalus. The rationale for using infusion studies is partly based on the assumption that a defective capacity to reabsorb CSF is a main feature in the pathophysiology of some forms of hydrocephalus. Infusion studies indirectly evaluate CSF absorption through measurement of the resistance to CSF outflow (R_{OUT}). Besides its clinical value, researchers have relied on different infusion protocols to manipulate ICP, both in clinical as well as in experimental studies. The main goal of this dissertation was to characterize and quantify the behaviour of the ICP signal over the large pressure range covered during infusion studies using nonlinear strategies and spectral-based parameters.

Material and methods: The ICP signal was recorded in the lumbar subarachnoid space during infusion studies performed in patients with suspected normal pressure hydrocephalus during the period 2006-2011. All patients had an increase in ventricular size (Evans index > 0.30) and, clinically, different combinations of the Hakim triad: slowly progressive impairment of gait and balance, cognitive deterioration and sphincter dysfunction. The complexity and the variability of the ICP signal were analysed with the Lempel-Ziv (LZ) complexity measure and the central tendency measure (CTM), respectively. LZ complexity analysis is based on a coarse-graining of the measurements. It is related to the number of distinct substrings or patterns and the rate of their occurrence along a given sequence. Therefore, it can characterize the degree of predictability in a time series. CTM is a non-linear approach using continuous chaotic modelling that summarises the degree of variability in a signal. In order to quantify the signal variability by means of CTM, second-order difference plots are needed. The following spectral parameters were obtained from the power spectral density (PSD): median frequency (MF) and relative power (RP) in three frequency bands: "band 1", between 0.1 and 1 Hz (RPB1); "band 2", between 1 and 2 Hz (RPB2); and, "band 3" between 2 and 3 Hz (RPB3).

In a first step, the trend of the ICP signal throughout every infusion study with all parameters was represented. A moving window of 5 seconds with an overlapping of 4 seconds between consecutive windows was used until we reached the last sample of the signal. This way, a value for every second beyond the fifth was obtained and the evolution of the parameter over the recording time was depicted. For every infusion study, we carefully selected four artefact-free epochs during the baseline, early infusion, plateau and the relaxation phases of each examination. All parameters were averaged in the four epochs of the infusion test. Thus, a single value of every parameter was obtained for every subject and artefact-free epoch. We will denote with suffixes 0, 1, 2 and 3 the corresponding values of the baseline, early infusion, plateau and the relaxation phases, respectively. Finally, values were averaged for the duration of the four artefact-free epochs of the infusion test.

Results: The LZ complexity decreased when ICP reached the range of intracranial hypertension during infusion studies. The loss of complexity is correlated with the pulse

amplitude more than with the pressure range. CTM of the ICP waveform decreased, i.e. variability increased, as infusion studies progressed from baseline pressure to the plateau stage. Increased variability, quantified with CTM, correlates with intracranial hypertension and more closely, with increased pulsatility. MF and RPB2 increased during infusion. However, RPB1 decreased with volume loading. Significant differences ($p < 0.01$) were found among phases of the infusion test using these parameters. Differences were not statistically significant in the case of RPB3.

Conclusions: Novel approaches for assessment of ICP dynamics have been investigated in the setting of infusion studies performed in patients with hydrocephalus. Differences among stages of the infusion test were detected with almost all parameters. Values were more closely related with pulsatility than with the pressure range. The complexity, the variability and spectral parameters extracted from the PSD serve to quantify and characterise the pulsatile nature of the ICP signal. The potential clinical applications of these findings in patients with hydrocephalus and acute brain injury need to be further investigated.

Indice

Agradecimientos	3
Abreviaturas	5
Resumen	7
Indice	11
1. Introducción	13
1.1. Hidrocefalia	16
1.2. El líquido cefalorraquídeo	17
1.2.1. <i>La circulación de líquido cefalorraquídeo</i>	17
1.2.2. <i>La adaptación del sistema craneoespinal a los cambios de volumen</i>	18
1.3. La presión intracraneal: primer parámetro cerebral con utilidad clínica	19
1.3.1. <i>Una ojeada a los aspectos clásicos de la señal de presión intracraneal</i>	21
1.3.2. <i>Una señal pulsátil con un patrón repetitivo, aunque irregular</i>	22
1.4. Test de infusión	23
1.5. Nuevos métodos de análisis: estado actual y justificación del tema elegido	24
1.5.1. <i>El fantasma de la no linealidad</i>	25
1.5.2. <i>Cómo cuantificar la complejidad y la variabilidad en una serie temporal</i>	25
1.5.3. <i>La fisiología bajo el prisma de la dinámica no lineal</i>	26
1.5.4. <i>La hipertensión intracraneal desde otra perspectiva</i>	27
1.6. Unidad temática de las publicaciones incluidas en esta memoria	27
2. Hipótesis	29
3. Objetivos	33
4. Material y métodos	37
4.1. Población	39
4.2. El test de infusión: técnica e interpretación del registro	41
4.2.1. <i>Técnica</i>	41
4.2.2. <i>Interpretación del registro</i>	41
4.3. Adquisición de la señal de presión intracraneal	42
4.3.1. <i>El sensor</i>	42
4.3.2. <i>Ubicación del sensor para recoger la señal</i>	43
4.3.3. <i>El resto de equipamiento</i>	44

4.4. Métodos de análisis	44
3.4.1. <i>Análisis espectral</i>	44
4.4.1.1. <i>Estimación de la densidad espectral de potencia</i>	44
4.4.1.2. <i>Cálculo de la frecuencia mediana y de la potencia relativa</i>	46
4.4.2. <i>Métodos de análisis no lineal</i>	47
4.4.2.1. <i>Complejidad de Lempel-Ziv</i>	47
4.4.2.2. <i>Medida de la tendencia central</i>	49
4.5. Análisis estadístico	50
5. Resultados	53
5.1. Complejidad Lempel-Ziv de la señal PIC durante el test de infusión	55
5.1.1. <i>Diferencias entre etapas del test de infusión con la complejidad LZ</i>	55
5.1.2. <i>Correlación entre parámetros tradicionales y la complejidad LZ</i>	57
5.2. Variabilidad de la señal PIC durante el test de infusión mediante CTM	60
5.2.1. <i>Diferencias entre etapas del test de infusión con CTM</i>	61
5.2.2. <i>Correlación entre parámetros tradicionales y CTM</i>	63
5.3. Análisis espectral de la señal PIC durante el test de infusión	64
5.3.1. <i>Diferencias entre etapas del test de infusión utilizando MF</i>	64
5.3.2. <i>Diferencias entre etapas del test de infusión utilizando RP</i>	65
5.3.3. <i>Correlación entre parámetros tradicionales y espectrales</i>	68
6. Discusión	71
7. Conclusiones	81
8. Bibliografía	85
ANEXO I	95
Publicaciones en revistas con índice de impacto	
ANEXO II	137
Documento de consentimiento informado para el test de infusión	

1. Introducción

La presión intracraneal (PIC) es el primer parámetro cerebral que se ha monitorizado con utilidad clínica. Pierre Janny (1921-1993) utilizó de forma rutinaria el registro continuo de PIC en pacientes con hidrocefalia, hemorragias cerebrales e hipertensión intracraneal benigna y lo relacionó con la semiología clínica. Este trabajo pionero representó su tesis doctoral [1]. La repercusión que tuvo fue escasa, entre otras razones, por el momento convulso que vivía Europa después de la II Guerra Mundial. Dos décadas más tarde, la PIC ya es un tema de interés generalizado. Prueba de ello es que en 1972 se organiza en Hannover el primer simposio alrededor de esta señal biomédica. Actualmente, el tratamiento del paciente neurocrítico en todas las unidades de cuidados intensivos se dirige a mantener el valor de la PIC por debajo de un valor umbral, generalmente 20 mmHg [2]. La colocación de un sensor para medir la PIC se ha convertido en un procedimiento rutinario durante el manejo del paciente con un traumatismo craneoencefálico (TCE) grave y en una opción para el diagnóstico de pacientes con hidrocefalia [3,4].

De un modo particular, mi interés en la PIC comenzó con un trabajo anterior al presentado en esta memoria. En aquel estudio inicial analizaba la evolución de la PIC en pacientes con hidrocefalia después de haber sido intervenidos con una técnica neuroendoscópica [5]. La PIC se monitorizó en el ventrículo lateral durante varios días después de la intervención. Toda la información de un registro continuo nocturno de ocho horas de duración se resumía en un solo valor, la presión media durante esa jornada postquirúrgica. Cada paciente se monitorizó durante un mínimo de tres días y un máximo de seis. De este modo, toda la información acumulada se reducía a tantas cifras como jornadas había estado monitorizado el paciente. Durante el desarrollo de aquel trabajo germinó el convencimiento de que se estaba desperdiciando una enorme cantidad de datos que pasaban desapercibidos con los métodos de análisis tradicionales. Algo parecido ocurre en la práctica clínica diaria. La utilidad de esta señal fisiológica se limita casi siempre al dato de su valor absoluto o a la tendencia que esta cifra muestra.

Al mismo tiempo, aparecían las primeras publicaciones que analizaban los registros de PIC con herramientas derivadas de la dinámica no lineal obteniendo unos resultados muy interesantes [6,7]. Se trataba de un enfoque novedoso y atractivo, difícil de entender durante las primeras lecturas para todos aquellos que hemos seguido una formación médica convencional. Parafraseando a Eric Schmidt, colega neurocirujano, la PIC es un parámetro que utiliza el clínico, pero que comprende mejor un físico o ingeniero [8]. La casualidad quiso que el autor de aquellos artículos estuviera en Valladolid, apenas 150 km. de donde yo trabajaba. En el año 2008 tuve una reunión informal con Roberto Hornero. A partir de entonces comenzamos a colaborar en varios proyectos que cristalizan en esta tesis doctoral presentada como compendio de publicaciones. Los resultados obtenidos durante el desarrollo de esta investigación han sido publicados en revistas internacionales de impacto indexadas en el *Journal Citation Reports (JCR)*, dentro del área de medicina e ingeniería biomédica.

La estructura de esta memoria de tesis doctoral es la siguiente. La introducción comienza exponiendo aspectos básicos de la hidrocefalia y el líquido cefalorraquídeo (LCR). A continuación, se presenta la PIC como señal biomédica protagonista de esta investigación y el escenario en el que se recoge: los estudios de infusión. El siguiente apartado introduce el concepto del comportamiento no lineal en fisiología. A continuación, se expone la contribución de algunos métodos de análisis no lineal en aspectos como la hipertensión intracraneal en el paciente neurocrítico. Estos apartados ayudarán a conocer el contexto

en el que se sitúa esta investigación. Finaliza la introducción con un capítulo obligado que justifica la unidad temática de los trabajos incluidos en esta tesis doctoral.

En los siguientes capítulos se presentan la hipótesis de partida y los objetivos que se han pretendido alcanzar. Posteriormente, se detallan los materiales y los métodos empleados. Una vez expuestas las bases de la investigación, se muestran los resultados obtenidos. Antes de concluir, se realiza una discusión de estos resultados presentando las limitaciones del estudio y la exposición de las futuras líneas de actuación. Esta memoria finaliza con la extracción de las principales conclusiones.

1.1. Hidrocefalia

La hidrocefalia es un proceso patológico habitual en el ejercicio de la neurocirugía. Su definición como entidad clínica no es simple debido a la heterogeneidad en su forma de presentación. El dato común y más característico es un acúmulo excesivo de LCR en el sistema ventricular. Su tratamiento se hizo más sencillo en la década de los cincuenta derivando el LCR hacia otras cavidades del organismo mediante catéteres de silicona con un dispositivo valvular [9]. En muchos casos el diagnóstico es directo y el tratamiento del paciente no plantea dudas. En otras ocasiones, por el contrario, la hidrocefalia representa uno de los problemas más complicados a los que se puede enfrentar un neurocirujano [10].

Dilatación ventricular no es sinónimo de hidrocefalia. En la práctica clínica contemporánea se abusa del término hidrocefalia al identificar precipitadamente el hallazgo radiológico de un aumento en el tamaño ventricular con el concepto esencialmente clínico de hidrocefalia. La imagen de exceso de líquido hay que situarla en el contexto de cada paciente y subordinarla al cuadro clínico y a los signos que se detecte en la exploración. El diagnóstico por la imagen es insuficiente. La hidrocefalia es un síndrome, y por lo tanto, un concepto con connotaciones clínicas.

Sus formas de presentación son muy variadas. Puede afectar a cualquier edad y estar presente, incluso, en la vida prenatal. En edad pediátrica es una entidad muy particular y en esta tesis doctoral sólo nos referiremos a la hidrocefalia en el paciente adulto. Puede cursar con sintomatología aguda y diagnosticarse a raíz de un cuadro clínico de horas de evolución; o bien, instaurarse de manera insidiosa, con síntomas que progresan a lo largo de muchos años antes de que el paciente o sus familiares soliciten una consulta médica. Aunque en ocasiones sus síntomas pueden ser muy sutiles (hasta el punto de requerir pruebas neuropsicológicas específicas para su diagnóstico), puede llegar a ser una enfermedad muy invalidante. Cada paciente precisa un diagnóstico individualizado y un enfoque terapéutico particular. Si se considera la fisiopatología de la enfermedad, clásicamente se han diferenciado dos formas: la hidrocefalia obstructiva, cuando el mecanismo desencadenante es un obstáculo en el circuito de circulación de LCR; y la hidrocefalia comunicante (o arreabsortiva), cuando el problema radica en los mecanismos de reabsorción de LCR. Puede aparecer de forma secundaria, después de una hemorragia intracraneal, una infección, un TCE o un tumor cerebral, por citar sólo las causas más frecuentes. Existe además una forma primaria, sin causa desencadenante conocida.

Durante los últimos años ha surgido un interés creciente en el diagnóstico y tratamiento de la hidrocefalia normotensiva idiopática (iNPH), un problema clínico emergente relacionado con el envejecimiento de la población [11]. Fue descrita por primera vez en 1965 por

Hakim y Adams como “síndrome hidrocefálico del adulto con presión normal del líquido cefalorraquídeo” [12]. Esta condición se presenta en personas de edad avanzada sin preferencia por un sexo u otro y el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o la demencia vascular es con frecuencia complejo. La iNPH repercute en la esfera motora y cognitiva socavando paulatinamente la capacidad y la confianza del individuo para llevar una vida autónoma e independiente. En general, los síntomas progresan de manera insidiosa. Hay tres pilares fundamentales que configuran una triada clínica muy característica: alteraciones de la marcha en forma de torpeza del balance motor, inestabilidad y caídas frecuentes; deterioro cognitivo, inicialmente leve en forma de problemas de memoria; y, finalmente, incontinencia urinaria. Este síndrome está poco difundido entre la opinión pública en general y la profesión médica en particular, por lo que un número importante de pacientes se ven privados de la posibilidad de una intervención médica eficaz. Al tratarse habitualmente de pacientes en la franja de 75 a 80 años de edad, una ligera mejoría en su capacidad para caminar o una mayor independencia para el desarrollo de las tareas cotidianas trae consigo una enorme mejora en su calidad de vida. La derivación de LCR a la cavidad peritoneal a través de un dispositivo valvular o shunt constituye el tratamiento de elección [13].

1.2. El líquido cefalorraquídeo

El LCR es producido de forma continua por los plexos coroideos, presentes en todos los ventrículos. Se trata de un líquido claro e incoloro compuesto por agua en un 99%. Aparte de los plexos coroideos, hay evidencia de formación de LCR extracoroidea [14]. Sin embargo, la contribución relativa de los lugares de formación extracoroidea es escasa. La formación de LCR tiende a mantenerse constante a un ritmo de 0.35 - 0.42 ml/min [15]. El LCR forma parte de un sistema dinámico. Tanto el cerebro como la médula espinal están contenidos en una cavidad cerrada o estuche óseo cuyo volumen aproximado es de 1500 ml. En esta cavidad se sitúan también el LCR y la sangre arterial y venosa. El volumen medio de LCR es de 200 ml, distribuido en dos compartimentos: el sistema ventricular (50 ml) y el espacio subaracnoideo (150 ml). El cerebro humano pesa alrededor de 1500 g, pero al estar suspendido en un medio líquido su peso efectivo es sólo 50 g. El LCR actúa como un colchón protegiendo físicamente el cerebro y es además un vehículo para eliminar productos metabólicos de desecho. La figura 1 ilustra el sistema del LCR.

1.2.1. La circulación de líquido cefalorraquídeo

El LCR circula por el sistema ventricular, compuesto por cuatro cavidades conectadas entre sí: los ventrículos laterales, una estructura par y generalmente simétrica, conectan con el tercer ventrículo a través de los orificios de Monro. El tercer ventrículo es una estructura impar situada en la línea media. Desde aquí, el LCR pasa al cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio. El LCR sale del sistema ventricular hacia el espacio subaracnoideo que rodea el cerebro y la médula espinal a través de tres orificios situados en el cuarto ventrículo. Uno de ellos está situado en la línea media, el orificio de Magendie. Los otros

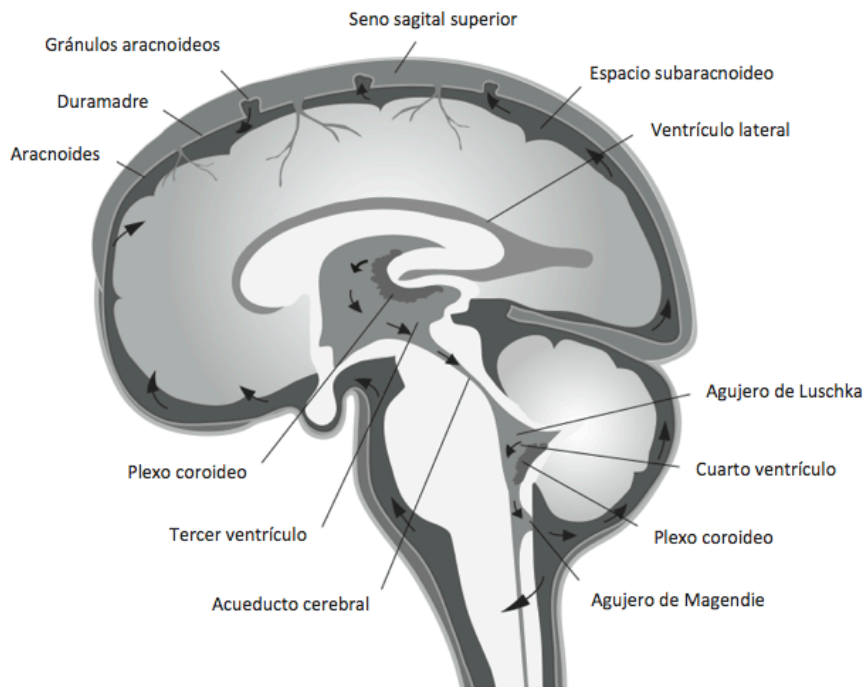


Figura 1. La circulación de líquido cefalorraquídeo. Ilustración de Anders Wåhlin, reproducida con permiso del autor [16].

dos son los orificios de Luschka y se sitúan en las partes laterales del cuarto ventrículo. El LCR sale del espacio subaracnoideo por varios mecanismos. El principal de ellos es el paso al sistema venoso en el seno longitudinal superior a través de las vellosidades aracnoideas y granulaciones de Pacchioni. El flujo a través de estas estructuras es unidireccional, desde las vellosidades hacia el lado venoso. Existe un equilibrio entre la formación y la reabsorción de LCR. Se han propuesto otros lugares alternativos de absorción de LCR como canales linfáticos situados en la lámina cribosa de la base del cráneo o a través de las vainas de los nervios raquídeos que finalmente accederían al sistema linfático [17].

1.2.2. La adaptación del sistema craneoespinal a los cambios de volumen

El LCR desempeña un papel fundamental en los mecanismos de compensación ante un incremento del volumen intracraneal. La PIC es el resultado de un equilibrio dinámico y delicado entre los elementos contenidos en el cráneo. El postulado conocido como la teoría de Monro-Kellie indica que, debido a la naturaleza rígida e inelástica de la bóveda craneal en el adulto, un aumento en el volumen de cualquiera de los tres componentes del espacio intracraneal (sangre, LCR o parénquima) debe ser compensado por una disminución proporcional de los otros componentes. De lo contrario, se desarrolla una hipertensión intracraneal.

Aunque la PIC es proporcional al volumen de los elementos contenidos en el cráneo, dicha proporcionalidad no es lineal. Esto es debido a que el sistema tiene cierta tolerancia (*compliance*) a los cambios de volumen. Esta tolerancia es la responsable de que el trazado que representa gráficamente el aumento de la PIC cuando se hacen sucesivos aumentos en el volumen intracraneal no tenga una pendiente de crecimiento lineal, sino que dicho trazado sigue una curva con pendiente exponencial, siendo más aplanada al inicio que al final. La PIC es un reflejo de la relación existente entre los cambios en el volumen craneoespinal y la capacidad del compartimento craneoespinal para acomodar un volumen añadido.

La capacidad de compensación se va perdiendo a medida que el volumen de uno de los componentes (en forma de hematoma, hidrocefalia o tumor) va aumentando. Una disminución en la capacidad de adaptación del sistema craneoespinal significa que pequeños aumentos de volumen se corresponden con grandes variaciones de presión. Cuando las arterias intracraneales pulsán con cada latido cardiaco incrementando su volumen, el LCR se desplaza desde el espacio subaracnoideo craneal hacia el canal raquídeo, se distiende el saco lumbar y se comprime el sistema venoso. El flujo de LCR, la distensibilidad venosa y del saco lumbar son los mecanismos fisiológicos fundamentales de adaptación en el sistema cerrado craneoespinal a los cambios de volumen [18]. El espacio ocupado por LCR actúa como un reservorio de volumen para acomodar una expansión patológica de volumen intracraneal (tumor, hemorragia, contusión).

1.3. La presión intracraneal: primer parámetro cerebral con utilidad clínica

La presión del LCR contenido en el sistema craneoespinal equivale al valor de una columna hidrostática que detiene la salida de este líquido cuando se acopla una pipeta a una aguja de punción lumbar o a un catéter situado en el espacio subaracnoideo lumbar o a nivel ventricular. En condiciones normales, el LCR fluye libremente a través de todo el espacio subaracnoideo craneoespinal, por lo que el valor de la presión del LCR es equivalente al valor de la PIC [19]. El trazado de esta señal tiene una naturaleza pulsátil. Las principales fuentes de variación fisiológica en los valores de PIC son: el latido cardiaco, a través de cambios en el volumen de sangre arterial; los movimientos respiratorios, a través de cambios de presión en el sistema venoso; y la posición del cuerpo.

Pierre Janny introdujo la monitorización continua de la presión del líquido ventricular en la práctica de la neurocirugía [20]. Janny publicó inicialmente su trabajo como tesis doctoral, que defendió en el año 1950 en la Facultad de Medicina de París [1]. En ese trabajo relacionó las variaciones de presión con la semiología clínica. Durante aquella época, Francia sufría las consecuencias de la Segunda Guerra Mundial. Resúmenes de su trabajo aparecieron publicados en francés firmados por Guillaume como primer autor y Janny en segundo lugar [21,22]. Estas publicaciones tuvieron poca difusión. La tesis de Pierre Janny se reimprimió para satisfacción de muchos en 1972, con motivo del primer simposio internacional sobre PIC que tuvo lugar en Hannover [23].

Una década más tarde, Lundberg sentó las bases para el análisis y la interpretación del registro continuo de PIC describiendo dos tipos de ondas patológicas [24]. Su trabajo pionero también se recogió en formato de tesis doctoral, presentada en la Universidad de Lund (Suecia) en 1960. Las ondas A de Lundberg o *plateau* se caracterizan por presentar

un inicio súbito, a partir del cual la PIC alcanza valores muy superiores a lo normal, manteniéndose en este nivel durante 5-20 minutos, para volver a descender de forma rápida. La onda A suele partir de una PIC basal elevada y en su descenso puede alcanzar transitoriamente valores inferiores a los iniciales. Pueden aparecer de forma aislada o repetirse de forma periódica, con intervalos entre ondas que varían desde pocos minutos hasta varias horas (figura 2). La presencia de estas ondas refleja un agotamiento en la capacidad de compensación del sistema craneoespinal.

El segundo tipo de ondas patológicas lo constituyen las ondas B (figura 3). Se trata de ondas más rápidas que las anteriores y en general alcanzan valores de PIC menos elevados. Son ondas muy irregulares: tanto en su amplitud, que puede variar desde que comienzan a ser discernibles (alrededor de 5 mmHg) hasta los 50 mmHg; como en su frecuencia, que puede oscilar entre una onda cada dos minutos hasta dos ondas por minuto. En su morfología presentan un ascenso más o menos paulatino seguido de una caída brusca de la PIC. Para su identificación, este tipo de ondas deben aparecer agrupadas formando "trenes de ondas", diferenciadas del registro basal del paciente. A diferencia de las ondas A, que suelen tener una traducción clínica, la presencia de ondas B no suele relacionarse con cambios clínicos aparentes. Están presentes en muchos pacientes con formas crónicas de hidrocefalia en los que la PIC media es normal y, en cambio, presentan ondas B en un porcentaje elevado del periodo de registro. La frecuencia y la amplitud de las ondas B ha sido relacionada con una disminución en la capacidad del sistema craneoespinal para acomodar cambios de volumen [25].

La clasificación de ondas de presión descrita por Lundberg tuvo en su momento una notable repercusión clínica y científica. Hoy en día ha perdido vigencia ya que se ha impuesto un modelo terapéutico basado en mantener la PIC por debajo de un valor umbral en torno a 20 mmHg [2]. También han frenado su difusión la dificultad que conlleva la interpretación de un registro y el hecho de que los monitores disponibles en el entorno hospitalario carecen de herramientas para la representación y la cuantificación de estas ondas.

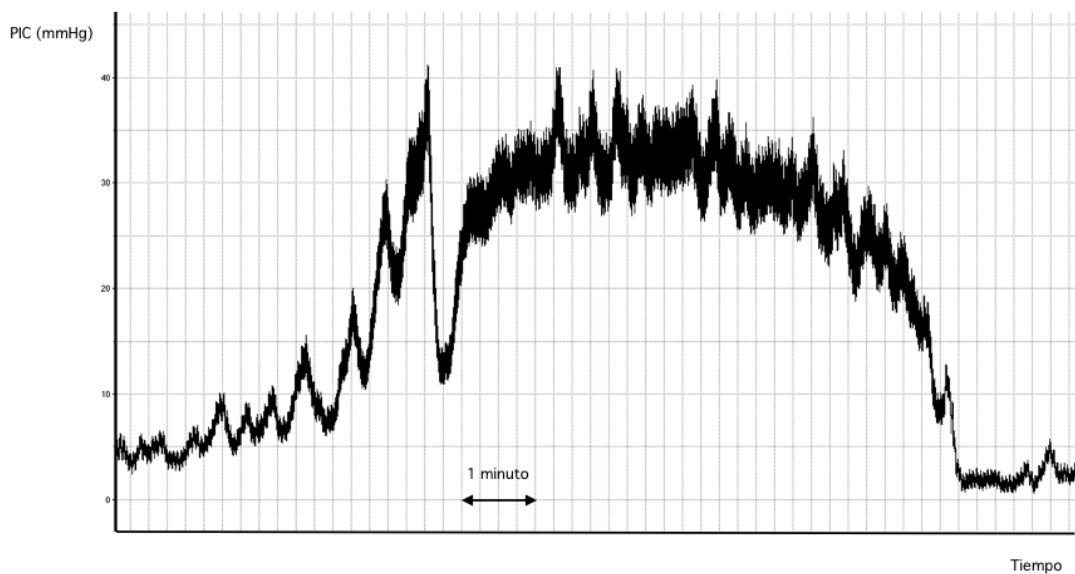


Figura 2. Onda A de Lundberg. La PIC aumenta claramente sobre el registro basal. Este ejemplo comienza con un aumento intermitente de la presión hasta alcanzar valores superiores a 30 mmHg durante cinco minutos para volver a descender de forma rápida.

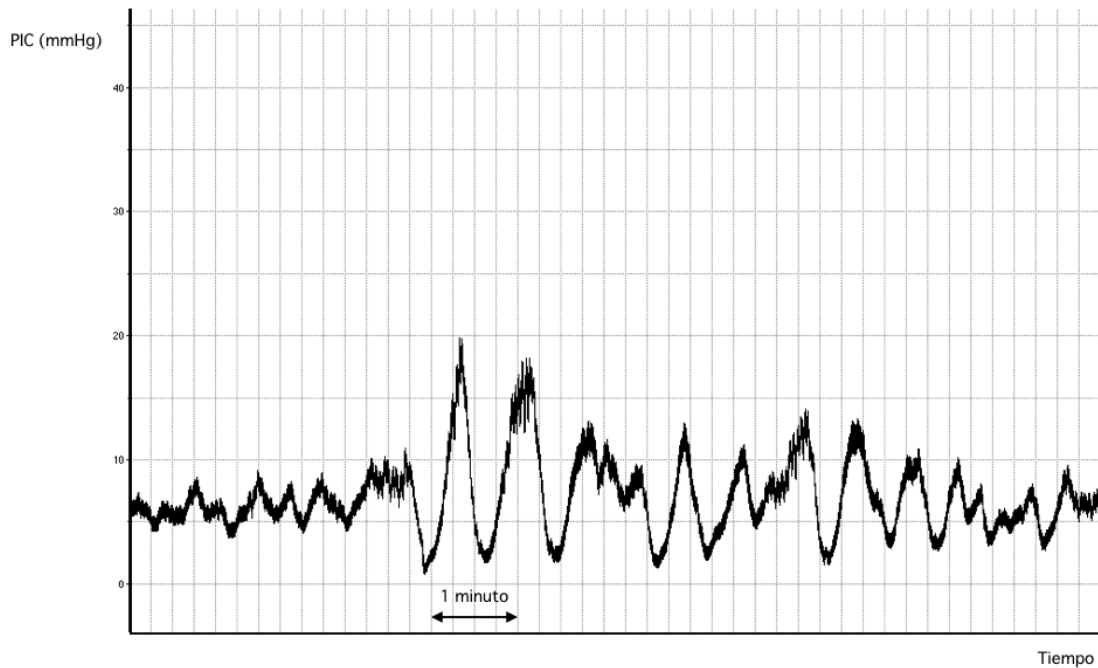


Figura 3. Las ondas B aparecen agrupadas formando un tren de ondas que se diferencia claramente del registro de base. Presentan un ascenso y descenso rápidos, sin fase de meseta. Su frecuencia es de 0.5 a 2 ondas por minuto y su amplitud es variable.

Cuando en un contexto clínico se discute el valor de la PIC, normalmente se hace referencia a un valor estático, esto es, a una presión media. Sin embargo, la PIC varía de forma fisiológica alrededor de la media con un patrón pulsátil. La magnitud de estas fluctuaciones está relacionada con la capacidad compensatoria del sistema craneoespinal. Los monitores actualmente en uso reflejan en la pantalla un valor, junto al cual puede aparecer representada la morfología de la onda. El valor es el promedio de un periodo de tiempo entre 3 y 10 segundos inmediatamente anterior a su aparición en pantalla. A partir de la señal de presión se pueden estimar otros parámetros con el objetivo de participar en el proceso diagnóstico y orientar hacia la opción terapéutica más adecuada.

1.3.1. Una ojeada a los aspectos clásicos de la señal PIC

El enfoque actual hacia el significado clínico de esta señal fisiológica se centra casi exclusivamente en el valor absoluto de la presión media. Otros aspectos del registro se consideran secundarios o subordinados al comportamiento de la presión media. Esta es la realidad de la práctica clínica y el ejemplo más claro, el manejo del TCE grave en las unidades de cuidados intensivos. Aunque su importancia no es cuestionable, el valor medio de la PIC es insuficiente para explicar la fisiopatología que desencadena una lesión cerebral aguda o una alteración en la circulación de LCR.

Otro matiz de la señal PIC es su naturaleza pulsátil. Esta característica de la fisiología cerebral es conocida desde hace tiempo. En 1962 Bering relacionó la energía contenida en la pulsatilidad del LCR con el desarrollo de hidrocefalia [26]. Más adelante, Di Rocco reforzó el papel del *latido de LCR* proponiendo este mecanismo como el responsable de la dilatación ventricular basándose en modelos experimentales de hidrocefalia [27]. Investigaciones clínicas recientes han destacado la importancia de la amplitud de la onda

en la hidrocefalia normotensiva idiopática [28,29] y en la hemorragia subaracnoidea espontánea [30]. A consecuencia de lo cual, el concepto de pulsatilidad cerebral vuelve a suscitar interés [31]. El parámetro que hasta ahora mejor define la pulsatilidad cerebral es la amplitud de la onda. La amplitud es la variación de la presión desde el valle hasta la cresta de la onda. Se puede medir en el dominio del tiempo, siguiendo la serie temporal a la largo del ciclo cardiaco, o en el dominio de la frecuencia, a partir de la amplitud del componente fundamental cardiaco [32].

El tercer aspecto de la señal PIC con interés clínico es la morfología de la onda. Varios investigadores han caracterizado la morfología de la onda en diferentes situaciones, lo que ha permitido avanzar en el conocimiento de los mecanismos de compensación del sistema craneoespinal [33,34,35,36]. El ejemplo clásico es la transición de la onda fisiológica, en cuya configuración se suelen reconocer tres crestas, hacia una onda de morfología más simple durante el desarrollo de hipertensión intracraneal [37]. Aunque se admite que la morfología de la onda encierra una valiosa información acerca de la fisiopatología cerebral y cerebrovascular, su presencia en el escenario clínico es irrelevante.

1.3.2. Una señal pulsátil con un patrón repetitivo, aunque irregular

A primera vista, la PIC es una señal que pulsa con un patrón repetitivo. La onda pulsátil está compuesta por una fase arterial y otra venosa que se generan desde el ciclo cardiaco. Suelen reconocerse con mayor o menor facilidad tres picos y una hendidura en la configuración de la onda. El primero de estos picos se conoce como la onda de percusión y se relaciona con la presión arterial. El segundo es la cresta tidal y se relaciona con la distensibilidad del parénquima cerebral. El tercero y último es la cresta dicrótica y se relaciona con el cierre de la válvula aórtica. Un examen detallado del registro revelará variaciones irregulares en el trazado que, con frecuencia, dificultan el reconocimiento de esta configuración básica. Se pueden apreciar muescas insertadas en la fase ascendente o durante el descenso, cuando la presión regresa a su valor más bajo durante la fase diastólica del ciclo cardiaco. Esta variabilidad fisiológica en el trazado fue reconocida por los primeros investigadores interesados en la morfología de la onda [38,39]. Publicaciones recientes destacan este aspecto de la señal PIC [40]. Por ejemplo, la relación entre el valor medio de la PIC y la amplitud de la onda es dinámica, cambia con el tiempo. La premisa de que la amplitud es mayor cuando el valor de la PIC es alto y que la amplitud disminuye cuando lo hace la PIC no siempre se cumple [30]. Las señales fisiológicas no son estacionarias y varían con el tiempo de un modo discrecional. Además, como ocurre con otras señales biomédicas, un registro de PIC suele verse afectado por eventos atípicos y por ruido. Normalmente, estas perturbaciones se ignoran cuando se analiza un registro de PIC. Todavía más intrigante es la ocurrencia de este tipo de variabilidad fisiológica de un modo aparentemente aleatorio. La incapacidad para hacer frente a la variabilidad fisiológica ha subestimado la eventual trascendencia clínica del aspecto morfológico de la señal PIC.

El análisis de un registro de PIC plantea otro problema. La monitorización de esta señal es continua, proporciona un archivo cargado de información. No es una imagen puntual en un momento concreto. La mayoría de las investigaciones centradas en la morfología de la onda procesan los pulsos de forma independiente sin analizar la dependencia temporal entre pulsos consecutivos [41]. El análisis de la pulsatilidad en un registro continuo de PIC prolongado debe dar prioridad a dos aspectos: la presencia de patrones y la dispersión de

los datos. Los resultados obtenidos en esta etapa son un argumento para continuar investigando el papel de CTM como un marcador alternativo para caracterizar y cuantificar la naturaleza pulsátil de la señal PIC.

1.4. Test de infusión

Entre los parámetros obtenidos a partir de la señal PIC destaca por su popularidad e importancia clínica la resistencia a la reabsorción de LCR (R_{OUT}) calculada mediante el test de infusión [42]. El test de infusión valora la circulación de LCR y la capacidad compensatoria del sistema craneoespinal. Es una prueba auxiliar en los pacientes con sospecha clínica y radiológica de hidrocefalia normotensiva para seleccionar los casos que pueden mejorar con la implantación de un dispositivo de derivación de LCR [3,4,43]. También se realizan estudios de infusión en pacientes portadores de una derivación ventrículo-peritoneal cuando se sospecha una malfunción valvular [44]. Además de su utilidad clínica, los estudios de infusión se han utilizado con frecuencia en trabajos de investigación porque permiten escenificar de una forma controlada la transición desde un estado basal hacia hipertensión intracraneal [34,35].

Para hacer un test de infusión se accede al sistema de LCR colocando dos agujas en el espacio subaracnoideo de la región lumbar. A través de una de las agujas se introduce suero desde una bomba de infusión a un ritmo previamente establecido. El sistema craneoespinal se manipula de forma artificial añadiendo un volumen de líquido y la respuesta de presión correspondiente es recogida en la segunda aguja. Este dispositivo nos permite establecer relaciones entre los datos basales y los datos resultantes de la infusión. Hay varias formas de realizar un estudio de infusión. La más frecuente es realizar la infusión de suero de forma pasiva, a un ritmo concreto establecido en la bomba de infusión. Este método se denomina de infusión continua y fue introducido por Katzman y Hussey en 1970 [42]. El material necesario se encuentra disponible en cualquier hospital y el cálculo de R_{OUT} no tiene ninguna dificultad desde el punto de vista matemático. La infusión de suero se puede realizar a través de la ruta lumbar, más accesible, o a través del sistema ventricular. La segunda estrategia es realizar la infusión de suero de una forma activa, controlada por un regulador de presión, y fue introducida unos años más tarde por Ekstedt [45]. Este método se denomina estudio de infusión con presión constante. La infusión es regulada por una presión de referencia previamente establecida. Tanto el material necesario para llevarlo a cabo, como la complejidad del cálculo de los parámetros de interés han limitado la difusión de esta modalidad de estudio.

El uso del test de infusión se popularizó en la década de los ochenta, poco tiempo después de haber sido descrito el procedimiento. A su difusión contribuyó el paradigma que entonces imperaba, según el cual el síndrome de la hidrocefalia normotensiva era debido a un defecto en los mecanismos de reabsorción de LCR [46,47]. Efectivamente, uno de los hallazgos más concordantes en estos pacientes es una elevada resistencia a la reabsorción de LCR [48,49,50]. El valor de R_{OUT} se erigió inicialmente como una excelente herramienta para pronosticar qué pacientes con el síndrome de hidrocefalia normotensiva podían mejorar con la implantación de una derivación externa de LCR [51]. Sin embargo, pronto surgieron discrepancias. Algunos estudios apoyaron el valor de R_{OUT} [49,50,52], mientras que otros lo encontraron poco útil en el proceso de selección de pacientes [48,53]. En general, el valor de R_{OUT} estimado mediante el test de infusión se acompaña de

un alto valor predictivo positivo, pero de un bajo valor predictivo negativo. Por tanto, no se debe descartar una intervención ante valores normales de R_{OUT} .

Las discrepancias en las opiniones de diferentes autores se pueden explicar por varios motivos, alguno de ellos relacionado con la enfermedad y otros con limitaciones inherentes al test de infusión. Dentro de los primeros, se ha postulado que los pacientes con hidrocefalia normotensiva alcanzan una fase avanzada en la que los síntomas son irreversibles. Esto explicaría que un incremento en la resistencia a la reabsorción de LCR no se acompañe de mejoría clínica [13]. El valor de R_{OUT} obtenido mediante un test de infusión es un dato objetivo. Un requisito fundamental de cualquier prueba diagnóstica es que se pueda interpretar con precisión y sin ambigüedades. También que el resultado sea independiente del procedimiento empleado y que las condiciones en que se encuentra el paciente en un momento dado no influyan en el resultado. Estos últimos requisitos no se cumplen sistemáticamente en el caso del test de infusión. En primer lugar, la técnica empleada puede influir en el valor de R_{OUT} [54]. En segundo lugar, existe la posibilidad de subestimar R_{OUT} en aquellos casos en los que la punción lumbar resulta laboriosa y hay una laceración accidental de las meninges que da lugar a una fuga inadvertida del suero perfundido a través de un trayecto fistuloso.

1.5. Nuevos métodos de análisis: estado actual y justificación del tema elegido

La PIC es un parámetro básico para el tratamiento del paciente neurocrítico y adquiere una importancia creciente en el manejo clínico de los pacientes con hidrocefalia. En el primer escenario, pacientes atendidos en unidades de cuidados intensivos, el clínico se guía por el valor de la PIC reflejado en un monitor y las decisiones se toman a partir de este dato. Un objetivo fundamental en la estrategia terapéutica de estos pacientes es mantener la PIC por debajo de 20 mmHg [2]. A primera vista, parece un planteamiento excesivamente simplista ante un problema clínico de gran complejidad.

La situación no es muy diferente en el segundo escenario, donde se sitúa esta tesis. El registro continuo de PIC es una herramienta muy utilizada en el proceso diagnóstico de pacientes con hidrocefalia y otras enfermedades relacionadas con la circulación de LCR [3,4,55,56]. El análisis de los datos recogidos permite calcular promedios, estimar tendencias e identificar ondas patológicas. Los fundamentos para el análisis cualitativo de un registro continuo apenas se han modificado desde su introducción por Lundberg [24]. En esencia, se trata de interpretar un trazado irregular reflejado en una serie temporal. La tarea es ardua, muy equívoca en gran número de ocasiones y, sobre todo, tiene un carácter meramente subjetivo. La capacidad del clínico para reconocer un patrón en el trazado se ve con frecuencia superada por la naturaleza misma del registro, muy variable e irregular. El análisis computarizado mediante algoritmos basados en técnicas clásicas de procesamiento de señal aborda y solventa parcialmente los problemas de interpretación de registros haciendo de la monitorización de la PIC una herramienta más versátil en la práctica clínica. Sin embargo, estas herramientas suelen estar promovidas por grupos de trabajo con particular interés en este tema contando con un apoyo técnico importante [57,58,59]. En la práctica son instrumentos difícilmente exportables a otros centros carentes de estos recursos.

1.5.1. El fantasma de la no linealidad

Tradicionalmente se nos ha enseñado que los sistemas fisiológicos muestran una tendencia a mantener una situación de equilibrio y que ante un estímulo o perturbación su respuesta es de naturaleza lineal, predecible. Tal es el paradigma de la fisiología tradicional y el fundamento del concepto de homeostasis. La realidad es que los sistemas fisiológicos existen en un entorno dinámico, en un diálogo e interacción continuos con otros sistemas, reaccionando de una forma variable a los estímulos que genera el entorno [60]. Ahora sabemos que pueden exhibir un comportamiento no lineal.

En el ámbito médico, el concepto de análisis lineal y no lineal es un tanto esquivo. Por definición, un sistema es lineal cuando la señal de salida es proporcional a la entrada. Origen y resultado, causa y efecto se identifican plenamente; se suman las partes y se obtiene la totalidad. El análisis es lineal cuando el operador cumple las funciones de adición y de multiplicación. Los sistemas lineales son deterministas; esto es, estables, predecibles, se pueden conocer completamente. El ejemplo clásico es el movimiento de un péndulo. Sin embargo, los sistemas con un comportamiento lineal son excepcionales. La naturaleza se rige por la no linealidad.

Una característica fundamental de los sistemas no lineales es la dependencia sensible de las condiciones iniciales. Esta propiedad explica que dos pautas de comportamiento diverjan ante una mínima perturbación en el estado inicial del sistema. El uso de modelos lineales para describir fenómenos no lineales ha sido hasta hace bien poco una cuestión de pura necesidad. Los procedimientos de análisis no lineal tienen un elevado coste computacional y este requisito sólo ha sido asequible con ordenadores recientes. No obstante, perdura por su mayor simplicidad el atractivo de las aproximaciones lineales a los problemas biológicos en general, y médicos en particular. Se sigue recurriendo por tradición a la linealidad, al reduccionismo científico para explorar el pasado y predecir el futuro próximo de un sistema, una postura cómoda pero a menudo excesivamente simplista.

1.5.2. Cómo cuantificar la complejidad y la variabilidad en una serie temporal

Las técnicas de análisis de sistemas complejos disponen de herramientas capaces de hacer frente a este tipo de variabilidad fisiológica. Lempel y Ziv propusieron una medida de complejidad para caracterizar el grado de aleatoriedad en una serie temporal [61]. Para ello, la secuencia temporal ha de ser transformada primero en una secuencia de símbolos finitos. En el contexto de las señales biomédicas, la transformación más sencilla y más habitual es convertir la serie en una secuencia binaria de ceros y unos. De este modo, el análisis de la complejidad LZ se aplica a una secuencia binaria generada a partir de la señal original usando un valor umbral. El escrutinio de la señal avanza de un modo que recuerda en un sentido metafórico a una ventana deslizante. Una ventaja de la complejidad LZ es que no es preciso disponer de una gran cantidad de datos para computar su valor. Esta herramienta, de algún modo, caracteriza la morfología de la onda y por lo tanto el componente pulsátil de la señal PIC. El algoritmo de Lempel Ziv contabiliza el número de patrones diferentes contenidos en una secuencia dada de símbolos finitos. Una vez normalizado, el valor de la complejidad LZ refleja la tasa de nuevos patrones contenidos en la serie investigada. Los valores de complejidad próximos a cero se corresponden con señales periódicas. Es decir, una secuencia de datos fácilmente

predecible. Valores próximos a uno se corresponden con un proceso estocástico, una señal más impredecible. En el caso de la señal PIC, el análisis de la morfología de la onda puede ir más allá de la amplitud o de los periodos de latencia, los únicos parámetros que hasta ahora han sido cuantificados. El algoritmo de Lempel Ziv ha permitido distinguir diferentes patrones de complejidad en la actividad de fondo del electroencefalograma (EEG) en enfermos de Alzheimer frente a sujetos control [62]. También ha resultado útil en el diagnóstico y la predicción de arritmias cardíacas analizando la dinámica del electrocardiograma (ECG) [63].

Otro enfoque para caracterizar la dinámica de sistemas complejos es el análisis de variabilidad. La medida de la tendencia central (CTM) cuantifica la variabilidad de una señal a partir de diagramas de diferencias de segundo orden [64]. Es una forma de medir la dispersión de los datos. CTM se calcula seleccionando una región circular de un radio determinado centrado en el origen de los diagramas de diferencias de segundo orden, contando el número de puntos que caen dentro de esa región circular y dividiendo el resultado por el número total de puntos. Un valor bajo de CTM indica una gran variabilidad de los datos. Esto es, pocos puntos caen dentro del círculo en los diagramas de diferencias de segundo orden. Un valor alto de CTM, próximo a 1, indica una gran concentración de puntos dentro del círculo. El análisis de variabilidad (medida de tendencia central) aplicado a la frecuencia cardíaca y a la oximetría nocturna ha permitido diferenciar sujetos sanos de pacientes con el síndrome de apnea obstructiva del sueño [65,66,67].

1.5.3. La fisiología bajo el prisma de la dinámica no lineal

La aproximación lineal a los problemas fisiológicos ha moldeado la idea imperante de lo que se entiende como funcionamiento normal. Una de las principales manifestaciones de esta influencia simplificadora en el pensamiento médico es la noción de homeostasis fisiológica: un estado de equilibrio cuya perturbación encuentra respuesta por parte del organismo en forma de mecanismos de compensación para recuperar ese estado de equilibrio. Esta idea de la homeostasis relaciona la normalidad con la regularidad y la enfermedad con la irregularidad. La irrupción de la dinámica no lineal en fisiología ha redefinido estas relaciones.

Si un comportamiento que podríamos denominar caótico, irregular, impredecible refleja una situación anómala dentro del sistema o, por el contrario, es el reflejo de la variabilidad intrínseca de un organismo vivo, es una cuestión que comenzó a plantearse hace ya varias décadas. Goldberger *et al.* propusieron la hipótesis según la cual, en determinados contextos, el comportamiento habitual de un sistema fisiológico se asociaría con una variabilidad aparentemente compleja y muy irregular [68]. Por el contrario, la enfermedad e incluso el envejecimiento se identificarían con más regularidad y menor complejidad. Este paradigma fisiológico dotaría al sistema de dos propiedades fundamentales: robustez, entendida como la capacidad para afrontar perturbaciones extremas; y flexibilidad, entendida ésta como la habilidad para adaptarse a diferentes situaciones, para asegurar un funcionamiento normal en una gama amplia de frecuencias. Algunos ejemplos representativos de esta noción según la cual la enfermedad se asocia a una menor complejidad son la dinámica del EEG durante las crisis epilépticas o la variabilidad de la frecuencia cardíaca en las taquiarritmias ventriculares [69]. La fisiología normal implica por tanto una variabilidad intrínseca y la transición hacia patrones más regulares podría indicar una anomalía. Este “efecto estabilizador” de la enfermedad, aparentemente paradójico,

sobre un patrón normalmente más errático fue denominado por Goldberger como “*decomplexification*” [69].

1.5.4. La hipertensión intracraneal desde otra perspectiva

La hipertensión intracraneal en el TCE grave es uno de los factores más estrechamente vinculados con un mal pronóstico [2]. Estudios recientes han demostrado que los episodios de hipertensión intracraneal en pacientes pediátricos con TCE grave se acompañan de una disminución en la regularidad y en la complejidad de la señal utilizando herramientas de análisis no lineal como la entropía aproximada y la complejidad de Lempel-Ziv, respectivamente [7,70].

A partir de estos trabajos, se han publicado dos estudios retrospectivos en los que se establece una relación entre el pronóstico de pacientes que han sufrido un TCE grave y algún parámetro derivado de la señal PIC usando diferentes estrategias de análisis no lineal. Burr *et al.* analizaron la complejidad de las fluctuaciones de las ondas lentas estudiando su estructura fractal [71]. Utilizaron una herramienta conocida como análisis de fluctuaciones sin tendencias (*detrended fluctuation analysis*, DFA) mediante la que demostraron una relación con el pronóstico funcional a los 6 meses en una serie de 147 pacientes que habían sufrido un TCE grave. Una limitación de este estudio es que la naturaleza fractal de una serie temporal se analiza examinando sus fluctuaciones en diferentes escalas temporales. En la práctica, esto supone analizar una serie temporal que cubra un intervalo de varios días para que los resultados sean relevantes. Además, los métodos fractales como DFA requieren que el proceso analizado tenga una estructura fractal. Si no es así, el resultado puede ser difícil de interpretar. En este caso, el problema radica en el hecho de que la naturaleza de las ondas lentas es un tanto incierta y no se puede asumir que tengan una estructura fractal.

Lu *et al.* también demostraron una relación significativa entre la complejidad de las fluctuaciones de la PIC media y el pronóstico en una serie de 290 pacientes con TCE grave [72]. Los autores de este estudio publicado recientemente aplicaron una metodología conocida como entropía en múltiples escalas, descrita por Costa [73]. El índice de complejidad fue mayor en los pacientes que presentaron una mejor recuperación funcional. Este resultado sugiere, según los autores, que los pacientes con mayor complejidad en la dinámica de la PIC tienden a exhibir una respuesta más adecuada a diferentes estímulos.

1.6. Unidad temática de las publicaciones incluidas en esta memoria

La PIC ha sido el primer parámetro cerebral con utilidad clínica y la hidrocefalia una de las condiciones en las que mejor se reflejan sus aplicaciones [55,56]. Desde un punto de vista práctico, facilita las decisiones terapéuticas monitorizando la respuesta a una intervención médica o quirúrgica. Permite además establecer un pronóstico e interpretar algunos mecanismos responsables de la enfermedad. Por sí sola, sin embargo, esta señal biomédica no es suficiente para explicar la fisiopatología de la hidrocefalia. El uso de la PIC se limita en un gran número de ocasiones a la información que proporciona su valor promedio, o la tendencia que muestra, en un contexto clínico determinado. Se trata sin

duda de una postura eficaz, aunque también excesivamente simple. Paradigma de ello es la dependencia actual de la cifra reflejada en el monitor durante el tratamiento del paciente neurocrítico en las unidades de vigilancia intensiva, cuyo objetivo es mantener la PIC por debajo de un valor umbral. Lo más probable es que esta señal encierra una valiosa información clínica que pasa desapercibida con los métodos de análisis tradicionales.

La investigación desarrollada en esta memoria se ha centrado en el procesado de la señal PIC adaptando métodos no empleados hasta ahora, derivados del análisis espectral y de la dinámica no lineal. En el primer trabajo se analizó la señal PIC con la complejidad LZ [74]. El editor de la revista en la que se publicó este artículo, con una amplia y reconocida trayectoria en el campo de la hidrocefalia y PIC, incluyó un comentario a nuestro trabajo a través de uno de sus colaboradores más estrechos [75]. La agudeza de las consideraciones expuestas por Carmelo Anile nos motivaron a redactar una respuesta que fue publicada meses más tarde [76].

El paso siguiente fue analizar la relación existente entre los valores de la complejidad LZ y variables de interés clínico en el contexto de la hidrocefalia. Fruto del intercambio de comentarios durante el trabajo anterior se profundizó en explorar la relación entre la complejidad de la señal y la pulsatilidad cerebral [77]. Los datos obtenidos invitaban a continuar investigando la señal PIC bajo el prisma de la dinámica no lineal, pero con otra herramienta. El parámetro seleccionado fue la medida de la tendencia central que representa y cuantifica la variabilidad de la señal [78]. En este trabajo se siguió un esquema similar al desarrollado hasta entonces con la complejidad LZ. El último artículo se ha publicado en una revista del ámbito de la ingeniería biomédica e introduce métodos de procesado espectral [79]. Concretamente, se han utilizado la frecuencia mediana y la potencia relativa en diferentes bandas de frecuencia.

Los artículos incluidos en esta memoria se encuadran dentro de una misma unidad temática o línea de investigación centrada en el procesado y análisis de la señal PIC adaptando métodos derivados de las características espectrales y de la dinámica no lineal. Tres de ellos se encuentran publicados en revistas internacionales indexadas en el JCR, dentro del área de medicina [74,78] e ingeniería biomédica [79]. El primero de ellos apareció acompañado de un comentario del editor de la publicación y hemos incluido en esta memoria nuestra respuesta al mencionado comentario [75,76]. El cuarto artículo figura en una publicación internacional no indexada en el JCR por tener un formato más aproximado a un libro [77]. En el anexo I se reproducen estas publicaciones.

2. Hipótesis

Las señales fisiológicas pueden exhibir un comportamiento no lineal. Muestran variaciones irregulares que no son aleatorias. Una característica fundamental de los fenómenos no lineales es la sensibilidad del sistema donde discurre a las variaciones en sus condiciones iniciales. La dinámica no lineal considera este aspecto fundamental del sistema como una causa de comportamiento complejo.

La variabilidad fisiológica en la dinámica de la PIC se reconoció desde los primeros años de su monitorización [1,24]. El examen detenido de los registros impresos fue suficiente para reconocer que la morfología de la onda pulsátil era variable. Los cambios podían ocurrir de forma espontánea, aparentemente aleatoria. Además, en presencia de hipertensión intracraneal aparecían cambios en la morfología de la onda con un patrón característico. Aún hoy en día, el análisis de un registro continuo de PIC es visual. Una forma de referirse a los patrones de normalidad y patológicos continúa siendo con descripciones morfológicas. El modo de caracterizar la onda es utilizar términos como *la onda adquiere un aspecto piramidal* [33], *la onda pulsátil se redondea desapareciendo los accidentes que confieren al trazado su aspecto irregular característico en forma de dientes de sierra* [39], o *la onda se transforma de un aspecto polifásico a otro monótono* [37].

Con el paso del tiempo se ha impuesto el paradigma del valor absoluto de presión. Durante la década de los noventa se generalizó la monitorización de la PIC en el paciente neurocrítico y las guías de tratamiento impusieron un modelo terapéutico dirigido a mantener la presión por debajo de un determinado valor umbral [2]. Además, el análisis visual del registro impreso es una tarea ardua, requiere experiencia, consume mucho tiempo y carece de objetividad. Estas circunstancias condenaron al ostracismo el análisis morfológico de esta señal.

Investigaciones clínicas recientes subrayan la importancia del componente pulsátil de la señal PIC y atraen de nuevo la morfología de la onda al campo de la investigación. El escenario actual dirigido a tratar el valor medio de la PIC reflejado en el monitor es insuficiente para comprender muchos aspectos relacionados con la fisiopatología de la enfermedad monitorizada. Durante los últimos años han surgido nuevas propuestas basadas en la dinámica no lineal con unos resultados prometedores. La monitorización de la PIC puede proporcionar una valiosa información complementaria, que pasa desapercibida con los métodos de análisis tradicionales. Todos estos argumentos justifican la investigación de nuevos métodos de análisis de la señal PIC con el propósito final de encontrar nuevos marcadores de interés clínico. Las estrategias de análisis basadas en las características del espectro de la señal PIC y en la dinámica no lineal ofrecen un marco complementario para el estudio de la hipertensión intracraneal y de los mecanismos de adaptación del sistema craneoespinal.

3. Objetivos

Esta Tesis Doctoral tiene como objetivo principal cuantificar y caracterizar el comportamiento de la señal PIC en el amplio rango de presiones que recorren los estudios de infusión con métodos avanzados de procesado de señales derivados del análisis espectral y de la dinámica no lineal. Para la consecución de este objetivo principal se han planteado los siguientes objetivos específicos:

1. Aplicar los métodos de análisis no lineal (complejidad LZ y CTM) al estudio de la señal PIC recogida durante los estudios de infusión.
2. Aplicar los métodos de análisis espectral al estudio de la señal PIC recogida durante los estudios de infusión.
3. Comprobar si existen diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes etapas del test de infusión con cada uno de los parámetros investigados.
4. Explorar la correlación entre los resultados obtenidos con cada uno de los parámetros investigados y los parámetros tradicionales recogidos durante un test de infusión: el rango de presión, la amplitud de la onda y la resistencia a la reabsorción de LCR.

4. Material y métodos

4.1. Población

Se han incluido en esta investigación los pacientes con sospecha clínica y radiológica de hidrocefalia normotensiva estudiados de forma consecutiva mediante un test de infusión en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de León durante el periodo de 5 años transcurrido entre el mes de junio del año 2006 y el mes de mayo del año 2011. La sospecha de hidrocefalia normotensiva se estableció cuando el paciente presentaba un cuadro clínico progresivo y de presentación insidiosa con dos o más de los siguientes síntomas: alteraciones de la marcha en forma de torpeza del balance motor, inestabilidad y caídas frecuentes; deterioro cognitivo, inicialmente leve en forma de problemas de memoria; y, disfunción de esfínteres. Junto al mencionado cuadro clínico aparecía una dilatación del sistema ventricular (índice de Evans > 0.30) verificada por alguna prueba de neuroimagen, habitualmente una tomografía computarizada (TC). Para calcular el índice de Evans, se elige el corte axial de la TC que atraviese los forámenes de Monro y se mide la máxima distancia que hay entre ambas astas frontales y el máximo diámetro intracraneal en el mismo corte (figura 4). El cociente entre ambas medidas es el índice de Evans [80].

Con una intención puramente descriptiva, se han distinguido tres categorías en función del diagnóstico principal a la hora de indicar el test de infusión: hidrocefalia normotensiva primaria o idiopática (iNPH); hidrocefalia normotensiva secundaria, con una causa conocida; y sospecha de malfunción valvular en pacientes portadores de una derivación ventrículo-peritoneal. Para definir la población que conforma el banco de señales PIC analizadas, se han recogido las variables sociodemográficas básicas (género y edad) y los datos tradicionales de los estudios de infusión: el valor de la presión basal (P_0) y el valor de la presión en la fase de meseta (P_M) a partir de los cuales se calcula la resistencia a la reabsorción de LCR (R_{OUT}) de acuerdo a la siguiente fórmula, donde IR es el ritmo de infusión (*infusion rate*, IR):

$$R_{OUT} = \frac{P_p - P_0}{IR} \quad (1)$$

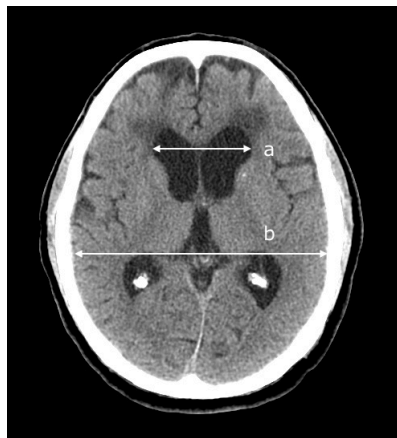


Figura 4. Cálculo del índice de Evans, a/b . Distancia máxima entre ambas astas frontales (a) y máximo diámetro del cráneo a nivel biparietal entre ambas tablas internas (b).

La primera etapa del análisis de complejidad se realizó con 37 estudios de infusión (tabla I, población A) efectuados durante el trienio (junio 2006 - abril 2009). Los resultados fueron objeto de la primera publicación incluida en esta memoria. La segunda etapa del análisis de complejidad se hizo con 52 señales PIC procedentes de otros tantos estudios de infusión (tabla I, población B). Al final del mencionado periodo de 5 años se realizaron 77 estudios de infusión (tabla I, población C), con los que se realizó el análisis de variabilidad y el análisis espectral.

Característica	Población A <i>n</i> : 37	Población B <i>n</i> : 52	Población C <i>n</i> : 77
Género, <i>n</i>			
Masculino	15	23	41
Femenino	22	29	36
Edad: mediana (rango intercuartil)			
Años	71 (60-77)	71 (60-78)	74 (62-80)
Etiología, <i>n</i>			
Hidrocefalia normotensiva idiopática	17	23	45
Hidrocefalia normotensiva secundaria	16	25	24
Sospecha malfunción shunt	4	4	8
Tamaño ventricular: mediana			
Índice de Evans	0.37	0.37	0.37
Test de infusión: mediana (rango intercuartil)			
P_O (mmHg)	9 (6.4-11.4)	8.2 (6.3-11.2)	7.4 (5.6-11)
P_M (mmHg)	27.2 (21.1-32.2)	26.2 (21.1-32)	25 (20.3-30.8)
R_{OUT} (mmHg/ml/min)	12 (8.9-15.6)	12 (8.7-15.2)	12 (8.3-14.5)

P_O presión basal; P_M presión meseta; R_{OUT} resistencia a la reabsorción de líquido cefalorraquídeo

Tabla I. Características generales de los pacientes con hidrocefalia sometidos a un test de infusión. Con la población A se llevó a cabo la primera etapa del análisis de complejidad, con la población B se llevó a cabo la segunda etapa del análisis de complejidad y con la población C se realizaron los análisis de variabilidad y espectral.

4.2. El test de infusión: técnica e interpretación del registro

4.2.1. Técnica

El test se efectúa en el quirófano con las medidas habituales de asepsia. Se ha seguido el procedimiento de infusión continua descrito por Katzman y Hussey [42]. Con el paciente en decúbito lateral, habitualmente sin ningún tipo de sedación farmacológica y previa infiltración de la zona con anestesia local, se efectúan dos punciones en el espacio subaracnoideo de la región lumbar con agujas de 1.2 mm de diámetro (19G). A través de la aguja más caudal se introduce suero Ringer con una bomba de infusión continua a un ritmo de 1.5 ml/minuto. A la otra aguja, en el espacio lumbar inmediatamente superior, conectamos una llave de tres pasos dotada de una alargadera a través de la cual introducimos un transductor de presión (figura 5). El test suele durar 30-40 minutos. Primero se registra la presión de apertura durante unos minutos y, a continuación, se inicia la infusión. Habitualmente se alcanza una meseta al cabo de 20-30 minutos de infusión. A un ritmo de 1.5 ml/min después de 20 minutos se habrán introducido 30 ml. Este es el volumen aproximado del sistema ventricular en un adulto joven sano. Una vez finalizada la infusión dejamos que el paciente recupere unos valores de presión próximos a los valores de apertura. No se ha producido ninguna complicación durante la realización de los estudios de infusión. La realización de un test de infusión precisa de una autorización expresa por parte del paciente o, en su defecto, un familiar responsable. Para ello existe un documento de consentimiento informado específico (anexo II). Los análisis presentados en esta memoria se realizaron de forma diferida. Los resultados no han influido en las decisiones clínicas. Las diferentes fases de la investigación han contado con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de León.

4.2.2. Interpretación del registro

Se han distinguido cuatro etapas en cada estudio de infusión (figura 6). La primera de ellas es la etapa basal o *fase 0* y en ella se recoge la presión de apertura. Esta fase suele durar 5 minutos aproximadamente. La segunda etapa o *fase 1* refleja la reacción inicial al comienzo de la infusión. Es un periodo de transición o adaptación ante el estrés provocado al añadir volumen al sistema craneoespinal. En esta fase el trazado de presión suele seguir un curso ascendente con una pendiente variable. La tercera etapa o *fase 2* es la meseta que se suele alcanzar durante la segunda mitad del periodo de infusión de suero. La última etapa se ha denominado *fase 3* y refleja el periodo de recuperación. El valor de la presión tiende a disminuir de forma paulatina después de haber interrumpido la infusión durante esta última etapa. La figura 6 ilustra un test de infusión característico con las diferentes fases. Es conveniente señalar que no todos los estudios de infusión muestran este patrón de comportamiento. En alguna ocasión la presión apenas aumenta respecto a la presión basal después de haber completado el periodo de infusión. Por el contrario, puede resultar difícil distinguir una fase de meseta si la presión no se estabiliza durante el periodo de infusión y sigue un trazado siempre ascendente. En cada una de las cuatro etapas anteriormente descritas se ha seleccionado un tramo lo más libre posible de artefactos para realizar análisis comparativos entre ellas con todos los parámetros investigados.



Figura 5. Introducción del sensor de presión a través de una llave de tres pasos dotada de una largadera conectada a una de las agujas de punción lumbar.

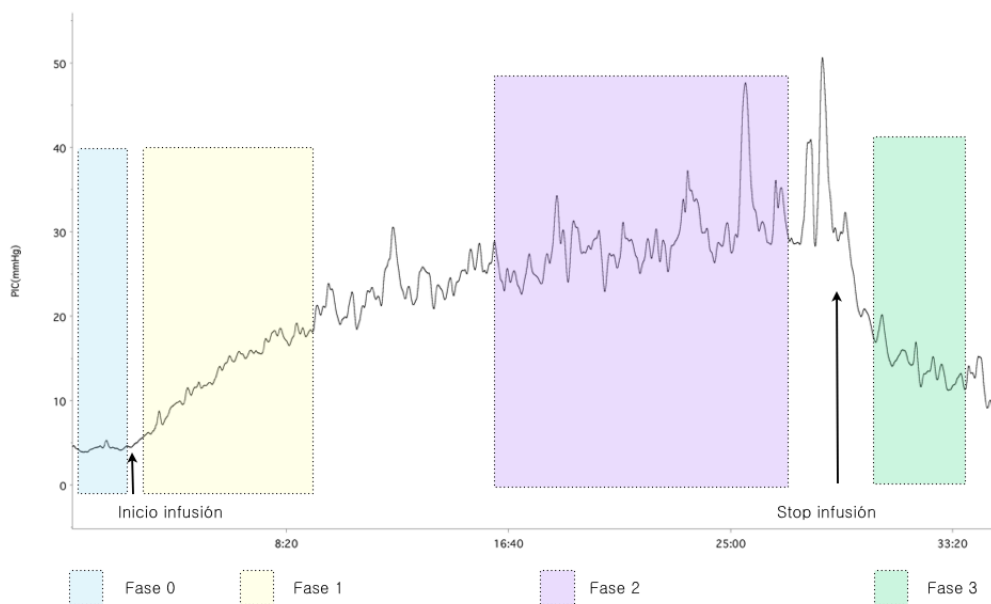


Figura 6. Trazado de la señal PIC durante un test de infusión. Se ha sombreado en diferente color las diferentes etapas analizadas en este estudio.

4.3. Adquisición de la señal de presión intracraneal

4.3.1. El sensor

La señal PIC se recoge a través de un transductor de presión de reducido tamaño (MicroSensor™ ICP transducer, Codman/Johnson & Johnson, Raynham, MA, USA). El sistema comercial consta de tres elementos: el sensor propiamente dicho, un pequeño

monitor portátil que recoge y representa el valor de la señal PIC (mmHg) y un cable de conexión entre ambos elementos.

El sensor es una estructura cilíndrica de 3 mm de longitud y un diámetro entre 1 y 2 mm (figura 7). La parte sensible incluye un dispositivo piezoeléctrico (galga extensiométrica en la jerga más técnica), que aprovecha la propiedad que tienen ciertos materiales de cambiar el valor nominal de su resistencia cuando se le somete a ciertos esfuerzos y se deforma en la dirección de sus ejes mecánicos. Un esfuerzo o presión que deforma la galga producirá una variación en su resistencia eléctrica que se refleja en un cambio de voltaje. El dispositivo piezoeléctrico está alojado en una celdilla cilíndrica de titanio y conectado al otro extremo del sensor mediante finos hilos de cobre protegidos en el interior de un catéter de nailon (figura 7).

4.3.2. Ubicación del sensor para recoger la señal

Después de una punción lumbar correctamente realizada, el LCR fluye claro y transparente en forma de goteo constante a través del extremo proximal de la aguja de punción lumbar. El extremo proximal de la aguja de punción lumbar es un conector Luer macho. A este conector se acopla una llave de tres pasos dotada de una pequeña alargadera. Es esta alargadera la que se acopla al conector Luer macho de la aguja de punción lumbar (figura 8). Rápidamente la luz de la alargadera se rellenará con LCR. El sensor se va a introducir por el extremo opuesto de la llave de tres pasos (figura 5) y lo haremos avanzar hasta la embocadura misma de la conexión entre la aguja y la alargadera (figura 8). Para evitar fuga de LCR, el cable de nailon del sensor accede a este sistema acoplado de fluidos a través de un tapón perforado (de color azul en la figura 5). Cuando la punta del sensor se sitúa en su lugar definitivo (figura 8), se aprieta el tapón perforado mediante una rosca para cerrar el sistema.

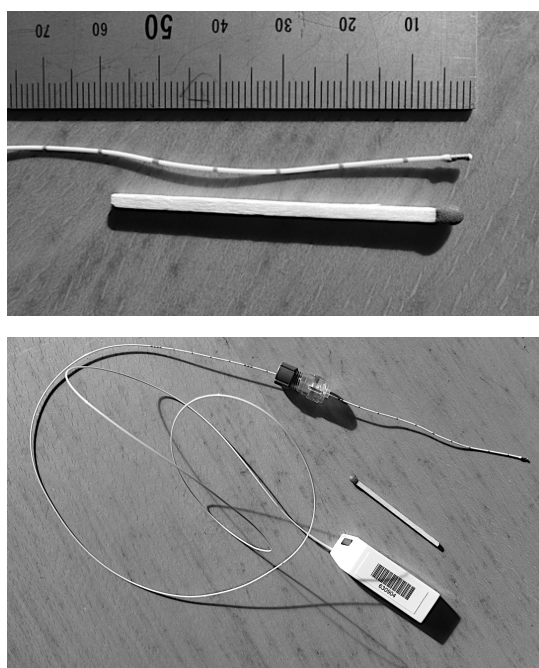


Figura 7. El transductor de presión es un dispositivo piezoeléctrico alojado en una celdilla de titanio situada en el extremo del catéter (imagen superior). El catéter tiene un revestimiento de nailon. La señal de presión se conduce al monitor a través de hilos de cobre (imagen inferior).

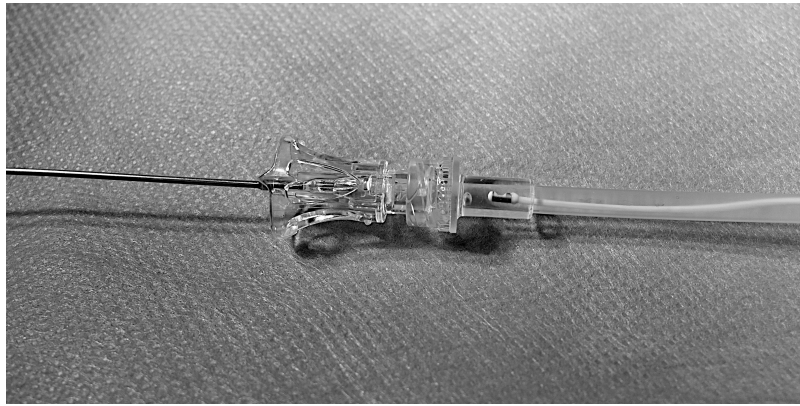


Figura 8. Ubicación final del transductor de presión

4.3.3. El resto de equipamiento

La señal de presión así recogida aparece inicialmente en un monitor (ICP Express™ Codman/Johnson & Johnson, Raynham, MA, USA). Desde la salida analógica de este monitor, la señal PIC va ser amplificada, digitalizada y representada en la pantalla de un ordenador con equipamiento convencional disponible en el mercado. El amplificador de la señal es el modelo ML110 Bridge Amp, el conversor de la señal analógica a digital es el modelo ML825 PowerLab 2/25 Data Recording System y el programa de representación y almacenamiento en el ordenador es Chart 5.0, todo ello de la compañía PowerLab, AD Instruments, Colorado Springs, CO, USA. La señal PIC se ha recogido con una frecuencia de 100 Hz.

4.4. Métodos de análisis

4.4.1. Análisis espectral

Durante la investigación presentada en esta memoria se ha analizado la frecuencia mediana y la potencia relativa en tres bandas de frecuencia diferentes, obtenidas a partir de la densidad espectral de potencia de la señal PIC recogida en el espacio subaracnoideo lumbar durante los estudios de infusión.

4.4.1.1. Estimación de la densidad espectral de potencia

El análisis de Fourier constituye la base tradicional del procesado de registros temporales en el dominio de la frecuencia. A partir de la información contenida en el espectro es posible extraer características que describen cómo en determinadas situaciones se modifican las propiedades frecuenciales de la señal recogida. Este tipo de técnica requiere que los datos analizados sean estacionarios. Por ello, es común aplicar metodologías basadas en el algoritmo de la transformada corta de Fourier.

La transformada de Fourier (TF) es un método comúnmente empleado para analizar señales en el dominio de la frecuencia. Con el objeto de establecer el marco matemático, se asume que en cada test de infusión la señal PIC es una serie temporal $x(t)$ recogida con una frecuencia de muestreo f_s ($f_s=100$ Hz). La serie discreta resultante se puede

representar como $x[n] = x(n \cdot Ts)$, $n = 0, \dots, N-1$, donde $x[n]$ tiene N muestras. En este caso, puesto que se trabaja con señales discretas, la señal $x[n]$ se puede caracterizar en el dominio de la frecuencia empleando el desarrollo en serie de Fourier (*Discrete-Time Fourier Series*, DTFS). La TF para analizar el contenido espectral de $x[n]$ se calcula del siguiente modo [81]:

$$X[k] = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \cdot e^{-jk\Omega_0 n}, \quad k = 0, \dots, N-1, \quad (2)$$

donde $\Omega_0 = 2 \cdot \pi / N$ es la frecuencia fundamental y k identifica la frecuencia de la sinusoide asociada con $X[k]$. La frecuencia discreta se puede obtener mediante $\Omega = k \cdot \Omega_0$ [82].

En muchas ocasiones, se calcula la densidad espectral de potencia (*Power Spectral Density*, PSD) a partir de la DTFS para conocer cómo se distribuye la potencia de la señal discreta en el dominio de la frecuencia. Para estimar la PSD, se divide la serie temporal original en segmentos de corta duración, con lo que es más fácilmente asumible la estacionariedad de cada segmento temporal analizado.

La PSD se puede calcular como la DTFS de la función de autocorrelación de $x[n]$, ya que ambas funciones forman un par transformado de acuerdo con el teorema de Wiener-Khintchine-Einstein [83,84,85].

El análisis espectral de señales no estacionarias, como lo es la señal PIC, debe además considerar las variaciones temporales de la señal. En estos casos, la función de autocorrelación corta (*Short-Time Autocorrelation*, STA) extiende la definición de autocorrelación mediante el empleo de ventanas temporales [86,87]. La señal se divide en segmentos de breve duración en los que la señal es estacionaria y se calcula la autocorrelación en cada uno de estos segmentos. Entonces, la PSD se puede obtener como la DTFS de la STA. En este estudio, la PSD se ha calculado de este modo. Se han utilizado ventanas de 5 s con un solapamiento de 4 s entre ventanas consecutivas. De esta forma, cada test de infusión se dividió en N_T segmentos de 5 s, cuya longitud es L (500 muestras). La STA de $x[n]$, $R_{xx,w}[m, u]$ se calculó del siguiente modo:

$$R_{xx,w}[m, u] = \begin{cases} \frac{1}{L} \cdot \sum_{n=0}^{L-u-1} x[n+m] \cdot w'[n] \cdot x[n+m+u] \cdot w'[u+m] & , u \geq 0 \\ R_{xx,w}^*[-u] & , u < 0 \end{cases} \quad (3)$$

$$m = 0, \dots, N_T - 1,$$

donde $w[n]$ es la ventana temporal de longitud L y $w'[n]=w[-n]$.

La PSD, $S_{x,w}[m, k]$ se calculó posteriormente como la DTFS de la STA [82]:

$$S_{x,w}[m, k] = \frac{1}{L} \cdot DTFS \{ R_{xx,w}[m, u] \} = \frac{1}{L} \cdot \sum_{u=0}^{2L-1} R_{xx,w}[m, u] \cdot e^{-j\Omega u} =$$

$$= \frac{1}{L} \cdot \sum_{u=0}^{2L-1} R_{xx,w}[m, u] \cdot e^{-j \frac{2\pi k}{2 \cdot L-1} u}, \quad k = 0, \dots, 2 \cdot L - 1; m = 0, \dots, N_T - 1 \quad (4)$$

El test de Bendat y Piersol se utilizó para comprobar la estacionariedad de los segmentos temporales de 5 s [88].

4.4.1.2. Cálculo de la frecuencia mediana y de la potencia relativa

A partir de la PSD así obtenida, se calcularon cuatro parámetros espectrales: la frecuencia mediana (*median frequency*, MF) y la potencia relativa (*relative power*, RP) en tres bandas de frecuencia. Estos parámetros se calcularon desde dos puntos de vista diferentes. En primer lugar, se calcularon dichos parámetros en cada segmento temporal de 5 s, de modo que se obtuvo un valor de cada parámetro para cada segundo a partir del quinto. Se determinó así la evolución temporal. Después, se promedió el valor obtenido para estos parámetros en cada uno de los cuatro segmentos representativos de las diferentes etapas del test de infusión, de forma que se pudiese estudiar si estos parámetros mostraban diferencias en las distintas fases del test.

La MF es un parámetro que permite caracterizar de forma global la información espectral contenida en la PSD. Se define como la frecuencia a la que se acumula el 50% de la potencia de la señal. Este parámetro permite estudiar cuáles son las componentes en frecuencia predominantes para una determinada señal. Se obtendrán valores reducidos de MF al analizar señales cuya potencia esté concentrada en bajas frecuencias, mientras que, para aquellas señales cuyo contenido espectral esté fundamentalmente contenido en las altas frecuencias, se obtendrán valores de MF más elevados. Matemáticamente, la MF se calcula numéricamente a partir de la PSD entre 0.1 y 10 Hz mediante la siguiente expresión [83]:

$$0.5 \cdot \sum_{k=r_{0.1}}^{r_{10}} S_{x,w}[m,k] = \sum_{k=r_{MF}[m]}^{r_{MF}[m]} S_{x,w}[m,k], \quad k = 0, \dots, L-1; \quad m = 0, \dots, N_T - 1, \quad (5)$$

donde $r_{0.1}$ representa la frecuencia discreta temporal correspondiente a la frecuencia lineal 0.1 Hz, r_{10} representa la frecuencia discreta temporal correspondiente a la frecuencia lineal de 10 Hz y $r_{MF}[m]$ es la MF discreta. Para obtener la MF continua a partir de la MF discreta ($r_{MF}[m]$) se aplicó la siguiente relación:

$$MF[m] = \frac{f_s}{L} \cdot r_{MF}[m] \quad , \quad m = 0, \dots, N_T - 1. \quad (6)$$

El valor de RP en diferentes bandas de interés también se calculó a partir de la PSD. De esta forma, se puede estudiar la contribución de las componentes espectrales en ciertos rangos de frecuencia a la señal total. Las bandas de interés para este trabajo se determinaron estudiando la forma general de la PSD para las señales de nuestra base de datos. Para ello se calculó, en primer lugar, la PSD promedio para cada uno de los sujetos de la base de datos i ($1 \leq i \leq 77$), $\langle S_{x_i}[k] \rangle$. La figura 9(b) ilustra la PSD promedio para la señal PIC del test de infusión reproducido en la figura 9(a). A continuación se normalizó cada una al rango 0-1 [84], obteniéndose así una PSD promedio normalizada para cada sujeto $\langle S_{n_i}[k] \rangle$. El promedio de la PSD de todas las señales, $\langle S_{av}[k] \rangle$, se obtuvo a partir de la media de $\langle S_{n_i}[k] \rangle$ ($1 \leq i \leq 77$). El proceso de normalización anterior tiene como objetivo asegurar que la PSD de todos los sujetos se encuentra en el mismo rango cuando se calcula $\langle S_{av}[k] \rangle$. En el análisis de la forma de $\langle S_{av}[k] \rangle$ se pudieron observar dos picos principales entre 0.1 Hz y 3 Hz. El primero de ellos se observó entre 0.1 Hz y 1 Hz, mientras

que el segundo aparecía entre 1 Hz y 2 Hz. Se detectó además algún componente espectral a partir de frecuencias superiores a 2 Hz, pero la magnitud de $\langle S_{av}[k] \rangle$ era muy inferior para estas frecuencias que para el resto del espectro, especialmente para frecuencias por encima de 3 Hz. A partir de estos resultados, se optó por estudiar tres bandas de interés: “banda 1” entre 0.1 Hz y 1 Hz (B_1), “banda 2” entre 1 Hz y 2 Hz (B_2) y “banda 3” entre 2 Hz y 3 Hz (B_3). Estas bandas incluyen casi todo el contenido espectral de la señal PIC, incluidos los dos picos observados en $\langle S_{av}[k] \rangle$. Su anchura (aproximadamente 1 Hz) permite un análisis exhaustivo del espectro de la señal. El siguiente paso fue calcular RP en B_1 , B_2 y B_3 . El parámetro RP se calculó como la potencia de la señal en la banda de interés dividida por la potencia de la señal en todo el rango de frecuencias. Su definición es como sigue [89]:

$$RP_{B_j}[m] = \sum_{k \in B_j} S_{n_{i,w}}[m, k], \quad k = 0, \dots, L-1, \quad m = 0, \dots, N_T-1, \quad (7)$$

donde B_j es la banda de interés (B_1 , B_2 o B_3) y $S_{n_{i,w}}[m, k]$ es el valor normalizado de PSD para cada sujeto i .

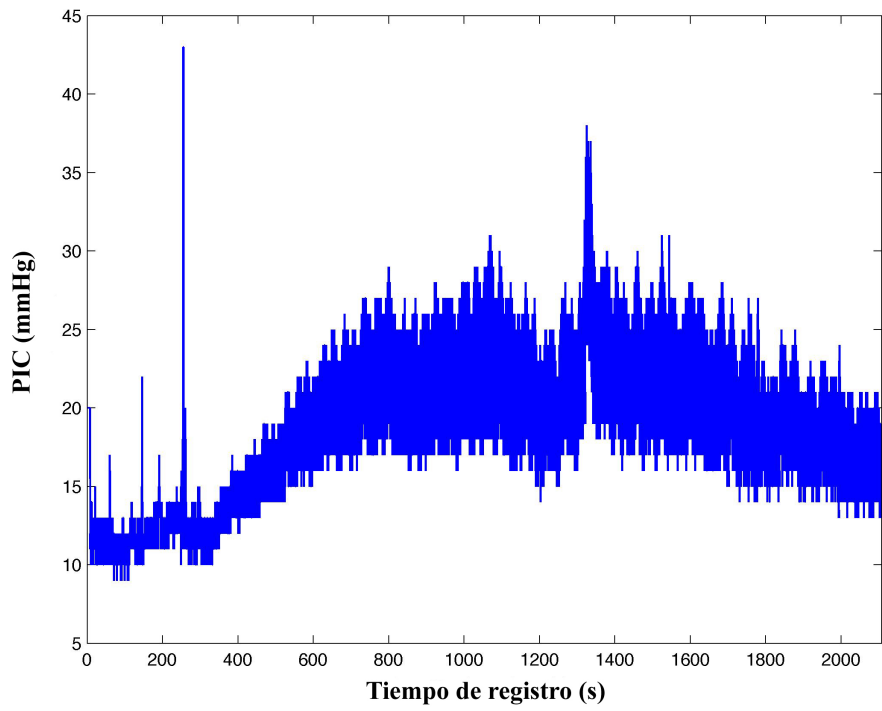
4.4.2. Métodos de análisis no lineal

Durante la investigación presentada en esta memoria se ha analizado la señal PIC recogida en el espacio subaracnoideo lumbar durante los estudios de infusión con una medida de complejidad y otra de variabilidad: complejidad LZ y CTM, respectivamente.

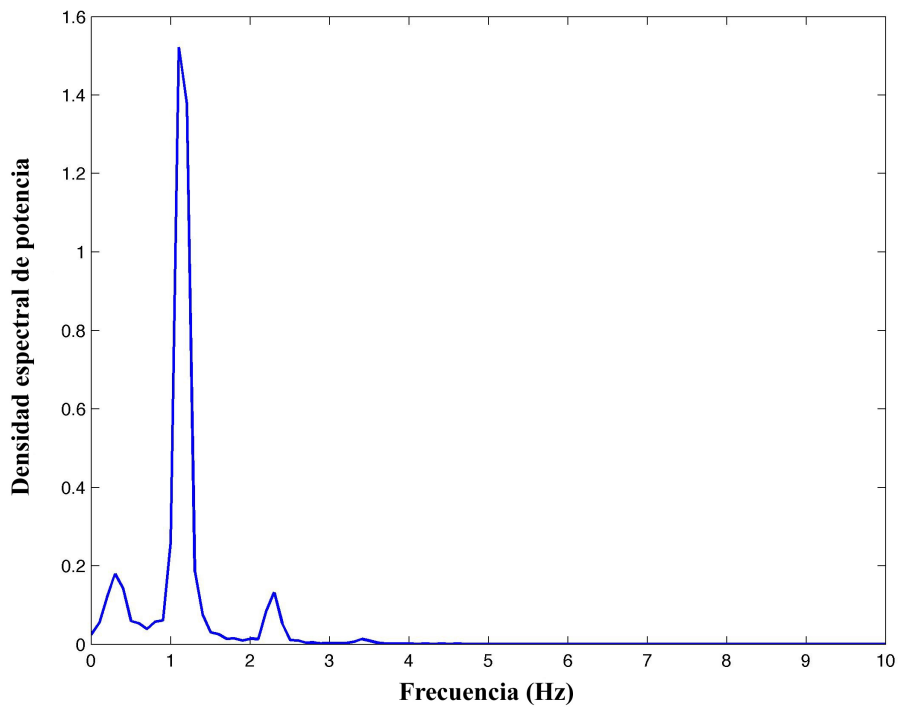
4.4.2.1. Complejidad de Lempel-Ziv

La complejidad LZ es una medida de complejidad no paramétrica de series unidimensionales de longitud finita [61]. Está directamente relacionada con el número de subsecuencias diferentes y su repetición a lo largo de una secuencia dada [90]. Se trata de una medida de complejidad cuyo cálculo tiene un bajo coste computacional y no es necesario disponer de un gran número de datos para estimar su valor.

El algoritmo contabiliza el número de patrones diferentes que aparecen en una secuencia de datos. El primer paso en el análisis de la complejidad LZ consiste en la transformación de la señal en una secuencia formada por un número finito de símbolos. En este estudio empleamos la transformación más sencilla para convertir las muestras de la serie temporal ($x(i)$, $i = 1, 2, \dots, N$) en una secuencia formada por dos caracteres. El umbral T_d empleado es la mediana, debido a su robustez frente a espurios. Así, comparando con dicho umbral, los datos de la señal son convertidos en una secuencia de ceros y unos mediante la comparación de las muestras con un umbral T_d . Estudios previos han mostrado que la conversión de la señal original en una secuencia de dos símbolos es suficiente para estudiar la complejidad de la dinámica del sistema considerado [91].



(a)



(b)

Figura 9. (a) Evolución de la señal PIC durante un test de infusión. (b) Densidad espectral de potencia (PSD) promedio para la señal PIC mostrada en (a).

$$P = s(1), s(2), \dots, s(n),$$

$$s(i) = \begin{cases} 0 & \text{si } x(i) < T_d \\ 1 & \text{en caso contrario} \end{cases} \quad (8)$$

La naturaleza médica de esta exposición justifica que en esta sección se presente someramente el desarrollo matemático para el cálculo de la complejidad LZ. La secuencia P obtenida a partir de la serie temporal original se examina de izquierda a derecha y el contador de complejidad $c(n)$ se incrementa en una unidad cada vez que encuentra una nueva subsecuencia de caracteres consecutivos. Finalmente, el contador se normaliza para obtener una medida de complejidad independiente de la longitud de la secuencia de datos:

$$LZ = \frac{c(n)}{b(n)}, \quad (9)$$

donde $b(n)$ es el teórico límite superior de $c(n)$, que para una secuencia de 2 símbolos formada por ceros y unos se obtiene como [61]:

$$b(n) = \frac{n}{\log_2(n)}. \quad (10)$$

En este trabajo se ha calculado la complejidad LZ de ventanas de 5 segundos de la señal PIC, con un solapamiento de 4 segundos entre ventanas consecutivas. Completada esta fase, hemos estimado el valor medio de la complejidad LZ en las cuatro etapas definidas de cada estudio de infusión.

4.4.2.2. Medida de la tendencia central

Dentro de los procedimientos de análisis no lineal se incluye la determinación de CTM aplicada a los diagramas de diferencias de segundo orden [64]. Los diagramas de diferencias de segundo orden son gráficos de dispersión centrados en el origen de coordenadas. Este tipo de representaciones gráficas de los datos obtenidos de una señal proporcionan de forma visual y rápida información acerca de la dispersión (o variabilidad) de la serie de datos analizada. Se trata de una herramienta gráfica muy útil en el análisis de señales biomédicas. En este tipo de gráficos, en cada eje coordenado se representa la diferencia entre dos versiones desplazadas de la señal analizada, de ahí su denominación como diferencias de segundo orden. A partir de un registro de PIC es posible crear un diagrama de diferencias de segundo orden representando $x(n+2) - x(n+1)$ frente a $x(n+1) - x(n)$, donde $x(n)$ es el valor de la señal PIC en el instante n . CTM se emplea para cuantificar numéricamente y de forma objetiva el grado de dispersión de los datos que visualmente nos proporcionan los diagramas de diferencias de segundo orden [64]. Ambas herramientas, gráfica y numérica, se combinan para caracterizar cada registro biológico, en este caso la PIC. Para ello, es necesario seleccionar una región circular de un determinado radio (ρ) en torno al origen, contar el número de puntos que caen dentro de ella y normalizar respecto al número total de puntos. Si la dispersión de los datos en el diagrama de diferencias de segundo orden es muy elevada, es decir, los puntos en la

representación se extienden por todo el diagrama, entonces un porcentaje muy elevado de ellos estará fuera de la región circular. Esto dará lugar a un valor de CTM pequeño, tendente a 0 (alta variabilidad). Si por el contrario, la dispersión de los datos en el diagrama es pequeña y, por tanto, los valores tienden a estar concentrados en torno al origen de coordenadas, entonces la mayoría de los datos estarán dentro de esta región circular. Esto dará lugar a un valor de CTM elevado, tendente a 1 (escasa variabilidad).

De forma general, el radio es seleccionado dependiendo de la naturaleza de los registros analizados. Cuando la intención final es la discriminación entre grupos relacionados, como las diferentes etapas de un test de infusión, una buena forma de determinar el radio más adecuado para el cálculo de CTM es la utilización del p -valor. Para ello se aplica el test del análisis de la varianza para cada valor del radio y se selecciona aquel que proporciona las diferencias más significativas entre las etapas [92]. En este trabajo se eligió el valor $\rho=1$, dado que con él se obtuvieron las diferencias más significativas entre las diferentes etapas del test de infusión.

Matemáticamente, dadas N muestras de una serie temporal, el número total de puntos en el diagrama de diferencias de segundo orden será igual a $N-2$. CTM puede calcularse entonces como:

$$CTM = \frac{\sum_{i=1}^{N-2} \delta(d_i)}{N-2} \quad (11)$$

con

$$\delta(d_i) = \begin{cases} 1 & \text{si } \left\{ [x(i+2) - x(i+1)]^2 + [x(i+1) - x(i)]^2 \right\}^{1/2} \leq \rho \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (12)$$

Como se ha hecho con el resto de parámetros, inicialmente se calcula el valor de CTM en ventanas de 5 s de la señal, con un desplazamiento de 1 s entre ventanas consecutivas. De esta forma se tiene un valor de CTM cada segundo a partir del quinto.

4.5. Análisis estadístico

Inicialmente se realizó un análisis exploratorio de los datos para analizar la distribución de los mismos. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si los valores de los parámetros (espectrales y no lineales) en las cuatro etapas del test de infusión seguían una distribución normal. Mediante este análisis se comprobó que no se verificaban las hipótesis de normalidad para ninguna de las variables bajo estudio. A continuación, se estudió la distribución de los valores de las variables describiéndolas a partir de la mediana y el rango intercuartil. La representación gráfica de la distribución de los valores de complejidad y dispersión en las diferentes etapas del test de infusión se ha hecho mediante diagramas de cajas.

Una vez realizado este análisis exploratorio, se pudo comprobar que no se cumplían los requisitos para emplear tests paramétricos. Por esta razón, se utilizó el test no paramétrico de Friedman para comprobar si existían interacciones estadísticamente significativas entre las etapas del test de infusión ($\alpha < 0.01$) empleando estos parámetros. En aquellos casos en los que se encontraron interacciones significativas, se realizó un análisis *post hoc*

empleando el test de Wilcoxon de los rangos con signo con la corrección de Bonferroni para dar cuenta de las comparaciones múltiples ($\alpha = 0.01/6 = 1.7 \times 10^{-3}$).

Adicionalmente, se utilizó la correlación de Spearman para explorar la relación entre los valores de los parámetros (espectrales y no lineales) en las diferentes etapas del test de infusión y los siguientes datos del paciente: edad, tamaño ventricular, presión basal, amplitud basal, presión en la fase meseta, amplitud en la fase meseta y R_{OUT} . El nivel de significación que se consideró en este caso también fue $\alpha < 0.01$.

Con el fin de profundizar en la información proporcionada por los análisis de complejidad y dispersión, la correlación entre los valores de los parámetros analizados y los valores de presión y amplitud en las diferentes etapas del test de infusión se completó mediante correlaciones parciales entre dos variables controlando el efecto de una tercera variable (correlación parcial de primer orden). El nivel de significación que se consideró durante la correlación parcial también fue $\alpha < 0.01$. Esta técnica permite anular el efecto de una variable cuando varias están relacionadas entre sí. Si sólo es una variable la que se bloquea, se habla de correlación parcial de primer orden; si son dos, correlación parcial de segundo orden [93].

5. Resultados

Una vez descrita la metodología empleada, en este capítulo se presentan los resultados más significativos de la investigación. Se dedicará un apartado a los resultados del análisis de complejidad, otro para el análisis de variabilidad y, finalmente, un apartado para el análisis espectral.

5.1. Complejidad LZ de la señal PIC durante el test de infusión

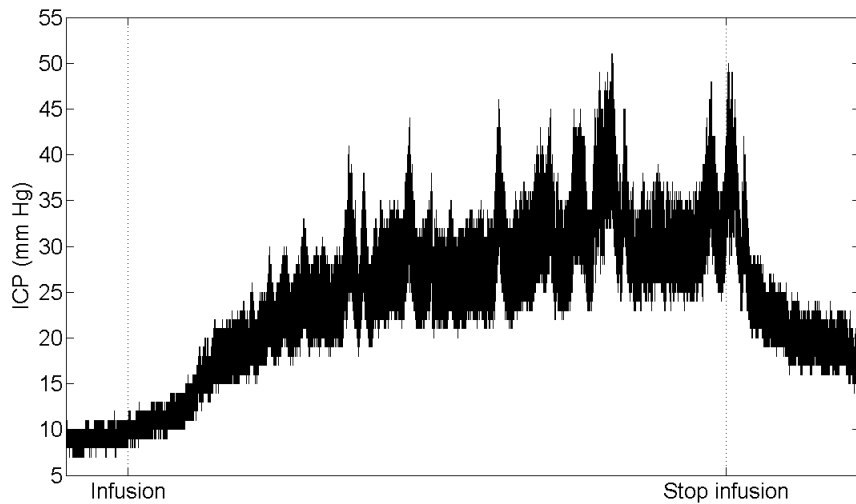
En la primera etapa se caracterizó y cuantificó el comportamiento de la complejidad en una serie de 37 estudios de infusión. La figura 10(a) muestra la evolución temporal de la señal PIC en un test de infusión representativo y en la figura 10(b) se representa el trazado de la complejidad LZ en la misma señal. El registro de PIC en la figura 10(a) comienza con un periodo basal de pocos minutos de duración. Una vez iniciada la infusión de suero, la presión comienza a aumentar con un trazado y una pendiente variables. Es esta una etapa de transición en la que el sistema craneoespinal se adapta al estrés desencadenado por la incorporación gradual de un volumen de fluido a un sistema cerrado. Paralelamente al incremento de presión, aumenta la amplitud de la onda. Este dato también se reconoce visualmente. Si no se filtran los datos, como ocurre en la figura 10(a), el grosor del trazado aumenta a partir del comienzo de la infusión lo que indica mayor amplitud en la morfología de la onda pulsátil. Conforme avanza la infusión, existe una tendencia en los valores de presión a estabilizarse en el rango de hipertensión intracraneal configurando una meseta que en el ejemplo representado es fácilmente reconocible. Finalmente, una vez interrumpida la infusión, los valores de presión y de amplitud de la onda vuelven lentamente a recuperarse hacia los valores iniciales.

La figura 10(b) refleja la evolución temporal de los valores de complejidad LZ después de haber aplicado el algoritmo de ventana deslizante, mediante el cual se obtiene un valor de complejidad cada segundo a partir del quinto. Durante la etapa basal, la complejidad de la señal es mayor y oscila en un rango muy amplio de valores. Una vez iniciada la infusión, el contador de complejidad disminuye. Los valores de complejidad LZ mínimos se alcanzan durante la fase de meseta. Al mismo tiempo, la señal muestra una tendencia a estabilizar su complejidad mostrando poca variabilidad hasta el final de la infusión. Una vez interrumpida ésta, y a medida que el valor de la presión disminuye hacia valores próximos a los de apertura, la complejidad LZ comienza a aumentar. El trazado de la complejidad recuerda a una imagen inversa del trazado de la presión durante el test de infusión. Este comportamiento se da en un gran número de pacientes.

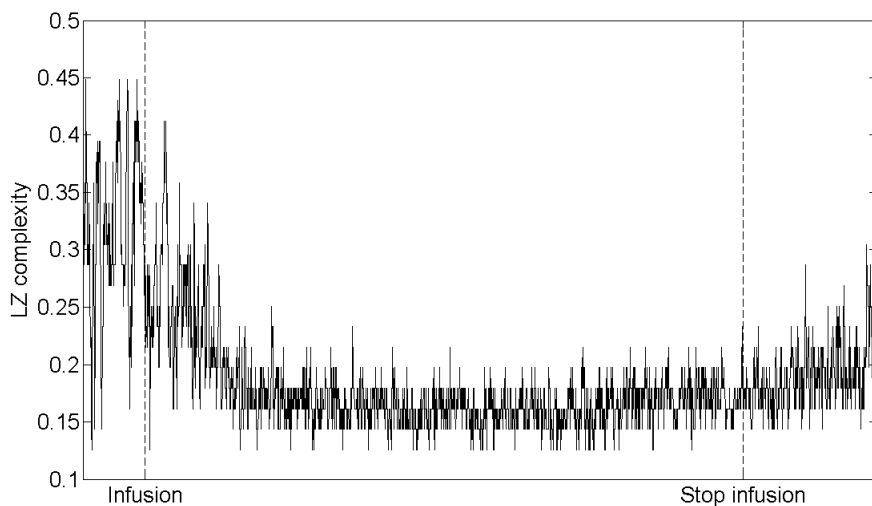
5.1.1. Diferencias entre etapas del test de infusión con la complejidad LZ

La tabla II refleja los valores de complejidad LZ en las cuatro etapas, así como la longitud del fragmento analizado en cada etapa y los correspondientes valores de presión. Numéricamente se comprueba que la complejidad es mayor en la etapa basal, disminuye durante la infusión alcanzando valores mínimos en la fase de meseta y vuelve a aumentar en la última etapa, cuando ya se ha interrumpido la infusión y el sistema se recupera. Las diferencias son significativas ($p=0.0018$) cuando se comparan los valores de LZ0 vs. LZ2 (etapa basal vs. meseta). El resto de comparaciones por pares en la población A no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de complejidad LZ.

En un diagrama de cajas se resume visualmente los aspectos más destacados de estos resultados (figura 11). Los límites de cada caja vienen dados por el primero y el tercer cuartil. La raya del centro refleja la mediana de la distribución de forma que cada caja aloja la mitad central de los valores obtenidos. Podemos detectar visualmente diferencias significativas si las muescas de las cajas no se solapan entre sí, como ocurre al comparar las distribuciones LZ0 y LZ2.



(a)



(b)

Figura 10. El gráfico superior (a) muestra la evolución de la señal PIC en el espacio subaracnoideo lumbar durante un test de infusión en un paciente con hidrocefalia normotensiva. El gráfico inferior (b) representa la evolución de la complejidad LZ de la misma señal.

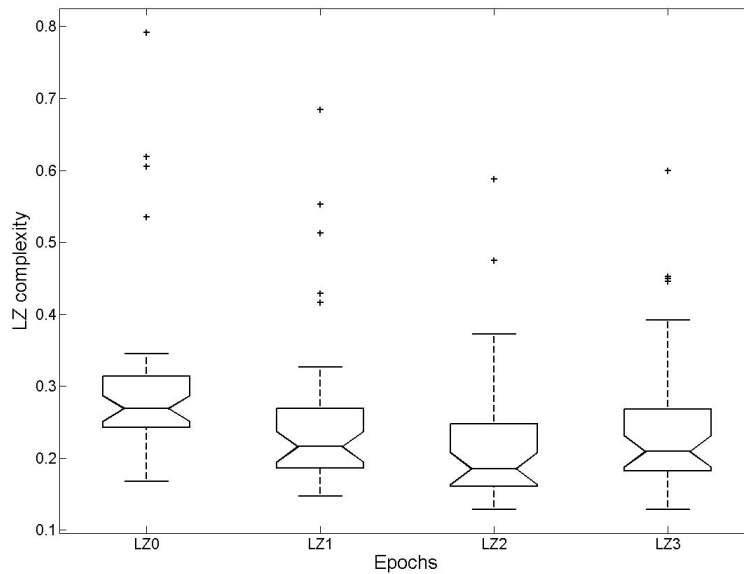


Figura 11. Diagrama de cajas que refleja la distribución de los valores de complejidad LZ en las cuatro etapas del test de infusión. Los valores mayores de complejidad LZ aparecen en la etapa basal. La complejidad de la señal disminuye durante la infusión y alcanza los valores mínimos durante la fase de meseta, que transcurre en el rango de hipertensión intracraneal. *LZ0* etapa basal, *LZ1* etapa de transición, *LZ2* meseta, *LZ3* etapa de recuperación.

	<i>LZ0</i>	<i>LZ1</i>	<i>LZ2</i>	<i>LZ3</i>
<i>Longitud (s)</i>	180 ± 43	330 ± 35	480 ± 109	200 ± 47
<i>PIC (mm Hg)</i>	8.96 ± 3.66	17.22 ± 5.02	27.23 ± 8.87	17.13 ± 6.04
<i>Complejidad LZ</i>	0.27 ± 0.13	0.22 ± 0.12	0.19 ± 0.10	0.21 ± 0.10

Tabla II. Longitud del fragmento analizado en las diferentes etapas del test de infusión y los correspondientes valores de presión y complejidad LZ (n=37). Los datos reflejan la mediana ± desviación estándar. *LZ0* etapa basal, *LZ1* etapa de transición, *LZ2* meseta, *LZ3* etapa de recuperación, *s* segundos, *PIC* presión intracraneal, *LZ* Lempel-Ziv.

5.1.2. Correlación entre parámetros tradicionales y la complejidad de Lempel-Ziv

La segunda etapa del análisis de complejidad consistió en explorar la correlación de variables dependientes del paciente (género, edad o tamaño ventricular) y de los parámetros tradicionales recogidos durante un test de infusión (R_{OUT} y los valores de presión y amplitud de la onda en la fase basal y en la fase de meseta) con los valores de la complejidad LZ. El periodo de tiempo transcurrido entre el análisis descrito en el apartado anterior y esta etapa permitió aumentar la base de datos, de modo que los resultados

presentados en esta sección se obtuvieron después de haber analizado 52 estudios de infusión (tabla I, población B).

La tabla III refleja los valores de complejidad LZ en las cuatro etapas de la población B. Como ocurría en el análisis inicial con 37 sujetos, numéricamente se comprueba que la complejidad es mayor en la etapa basal, disminuye durante la infusión alcanzando valores mínimos en la fase de meseta y vuelve a aumentar en la última etapa, cuando ya se ha interrumpido la infusión y el sistema se recupera. Los valores normalizados de la complejidad LZ en la fase de meseta reflejan este comportamiento. Esta variable representa el cambio (o el comportamiento dinámico) de la complejidad durante los estudios de infusión. Para realizar la normalización se divide LZ2 entre LZ0. En el 85% de los estudios analizados (44 de los 52 estudios) los valores normalizados de la complejidad LZ en la fase de meseta son inferiores a 1, lo que indica un descenso en el valor de la complejidad de la señal analizada.

Las diferencias entre etapas son más patentes con un número mayor de señales analizadas. Las diferencias son ahora significativas ($p < 0.01$) cuando se comparan LZ0 vs. LZ1, LZ0 vs. LZ2 y LZ0 vs. LZ3. Es decir, las comparaciones del valor de la complejidad LZ en la etapa basal con cualquiera de las restantes etapas del test de infusión. El resto de comparaciones no presentaron diferencias significativas (LZ1 vs. LZ2, LZ1 vs. LZ3 y LZ2 vs. LZ3).

La edad de los pacientes, el género, el tamaño ventricular, la presión basal y la amplitud de la onda en la fase basal no estuvieron relacionados con los valores de complejidad LZ (tabla IV). Sin embargo, R_{out} , el valor de presión alcanzado en la fase de meseta y la amplitud de la onda en la fase de meseta sí mostraron relación con los valores de complejidad LZ. La relación es de tipo inversa: cuanto mayores son la PIC, la amplitud de la onda y R_{out} , menor es la complejidad LZ de la señal PIC (tabla IV).

	<i>LZ0</i>	<i>LZ1</i>	<i>LZ2</i>	<i>LZ3</i>
<i>Longitud (s)</i>	180 (145-200)	300 (300-360)	490 (455-600)	180 (180-240)
<i>PIC (mm Hg)</i>	8.2 (6.3-11.2)	17.3 (15.1-20)	26.2 (21.1-32)	16.8 (13.7-19.8)
<i>AMP (mm Hg)</i>	2.6 (1.6-3.4)	5.5 (3.5-8.6)	9.7 (5.5-13.8)	5.7 (3.9-7.6)
<i>Complejidad LZ</i>	0.27 (0.24-0.31)	0.21 (0.18-0.25)	0.18 (0.16-0.24)	0.20 (0.18-0.27)
ΔLZ	NA	0.77 (0.64-0.95)	0.68 (0.57-0.91)	0.75 (0.63-0.98)

Tabla III. Longitud del fragmento analizado en las diferentes etapas del test de infusión y los correspondientes valores de presión, amplitud de la onda y complejidad LZ ($n=52$). Los datos reflejan la mediana (rango intercuartil). *LZ0 etapa basal, LZ1 etapa de transición, LZ2 meseta, LZ3 etapa de recuperación, s segundos, PIC presión intracraneal, LZ Lempel-Ziv, ΔLZ complejidad LZ normalizada, NA no aplicable.*

La magnitud del cambio de complejidad de la señal también refleja estas relaciones. El valor de R_{OUT} ($r=0.46$, $p=0.0005$), la amplitud en la fase de meseta ($r=0.51$, $p=0.0001$) y el valor de la PIC alcanzado en la fase de meseta ($r=0.36$, $p=0.0084$) estuvieron inversamente relacionados con los valores de la complejidad LZ normalizados (tabla IV). Cuanto mayor es la pulsatilidad de la señal de presión (o lo que es lo mismo, cuanto mayor es la amplitud de la onda) y cuanto mayor es la resistencia a la reabsorción de LCR, mayor es la transformación con la que la señal de presión disminuye su valor de complejidad LZ.

Los resultados de la tabla IV reflejan una correlación inversa significativa entre los valores de complejidad en todas la etapas de la infusión y los valores de PIC y amplitud de la onda alcanzados durante la fase de meseta. Los coeficientes de correlación tienden a ser superiores con la amplitud que con el rango de la PIC. Durante los estudios de infusión, además de la presión, también aumenta la amplitud de la onda (tabla III).

El análisis mediante correlación parcial sugiere que el descenso en la complejidad LZ de la señal PIC depende más del aumento en la amplitud de la onda que del rango de presión (figura 12). Una correlación parcial de primer orden manteniendo constante el efecto del rango de presión mantiene una correlación inversa significativa entre los valores de complejidad y amplitud durante la infusión (LZ1: $r=-0.40$, $p<0.01$; LZ2: $r=-0.32$, $p<0.05$) y durante la etapa de recuperación (LZ3: $r=-0.38$, $p<0.01$). Sin embargo, después de realizar el análisis de correlación parcial controlando el efecto de la amplitud desaparece la correlación entre los valores de complejidad y PIC (LZ1: $r=-0.18$; $p=0.20$; LZ2: $r=-0.23$; $p=0.09$; LZ3: $r=-0.03$; $p=0.82$).

	Edad		Evans		P_0		A_0		P_p		A_p		R	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
LZ0	0,0542	0.7029	0,0315	0.8247	-0,2549	0.0683	-0,1518	0.1661	-0,2166	0.1230	-0,1473	0.2973	-0,1239	0.3816
LZ1	-0,0657	0.6433	0,2347	0.0940	-0,0790	0.5779	-0,1296	0.3597	-0,4295	0.0015	-0,4578	0.0006	-0,4602	0.0006
LZ2	-0,1732	0.2195	0,1040	0.4632	-0,1812	0.1987	-0,1662	0.2391	-0,5511	0.0001	-0,5827	0.0001	-0,5514	0.0001
LZ3	-0,1411	0.3185	0,1616	0.2523	-0,1949	0.1661	-0,2162	0.1236	-0,5638	0.0001	-0,5550	0.0001	-0,5590	0.0001
ΔLZ	-0,2660	0.0567	0,1614	0.2530	0,0855	0.5467	-0,0737	0.6034	-0,3616	0.0084	-0,5128	0.0001	-0,4649	0.0005

Tabla IV. Coeficientes de correlación (r) y p -valores obtenidos tras analizar la relación entre los valores de complejidad LZ y los datos del paciente con el test de Spearman. Se destacan en negrita los valores con un nivel de significación < 0.01 . LZ complejidad de Lempel-Ziv, ΔLZ valor normalizado de complejidad, Evans índice de Evans, P_0 presión basal, A_0 amplitud basal, P_p presión meseta, A_p amplitud en la meseta, R resistencia a la reabsorción de LCR.

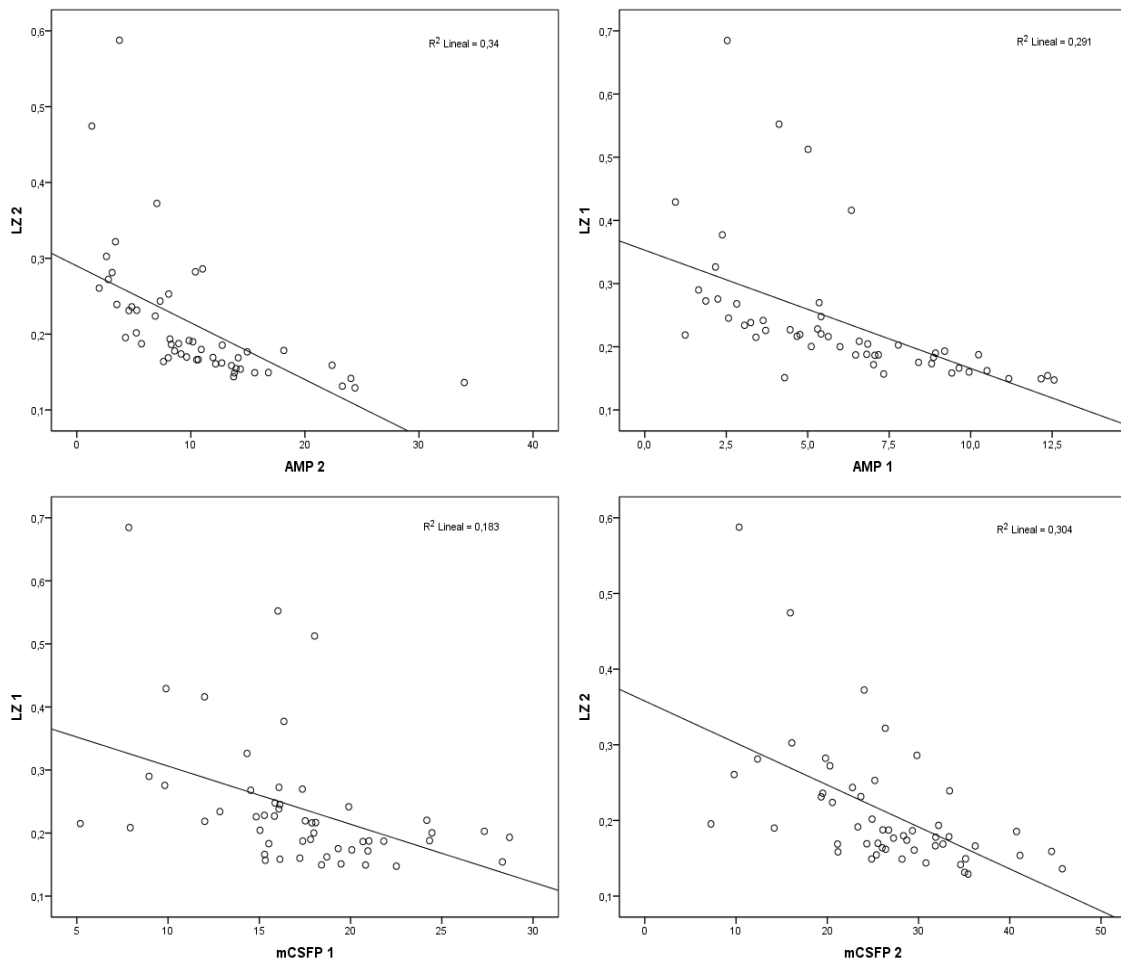
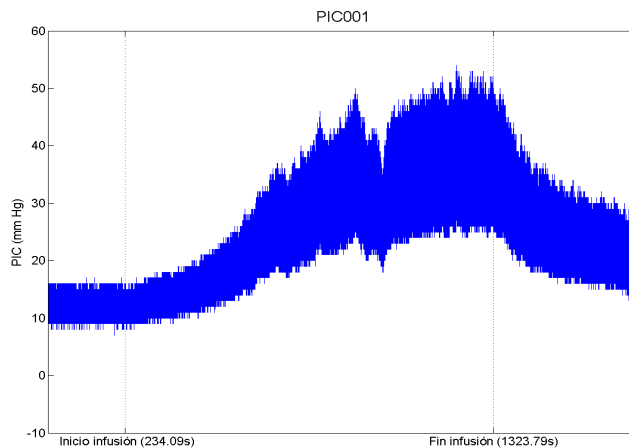


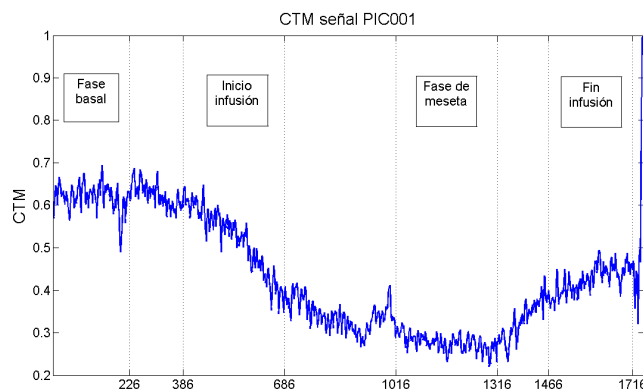
Figura 12. Los gráficos muestran una correlación mayor entre la complejidad LZ y la amplitud (fila superior) que entre la complejidad LZ y el rango de presión (fila inferior), durante la etapa de transición (columna izquierda) y también durante la fase de meseta (columna derecha). *LZ1*, complejidad LZ durante la etapa de transición; *AMP1*, amplitud durante la etapa de transición; *mCSFP1*, presión durante la etapa de transición (el sufijo 2 hace referencia a los mismos parámetros durante la fase de meseta).

5.2. Variabilidad de la señal PIC durante el test de infusión mediante la medida de la tendencia central

El análisis de variabilidad se hizo con los datos procedentes de 77 estudios de infusión (tabla I, población C). La exposición de los resultados sigue un esquema similar al desarrollado con el análisis de complejidad. La figura 13(a) muestra la evolución temporal de la señal PIC en un test de infusión representativo y en la figura 13(b) se representa el trazado de CTM en la misma señal. Los valores de CTM son mayores en la etapa basal. Es decir, la dispersión de los datos en los diagramas de diferencias de segundo orden es menor y, por lo tanto, también es menor la variabilidad de la señal. Cuando se inicia la infusión, los valores de CTM disminuyen alcanzando los valores mínimos durante la fase de meseta. Dicho de otro modo, la variabilidad de los datos aumenta merced a una oscilación más amplia de la señal. Una vez interrumpida la infusión, los valores de CTM vuelven a aumentar.



(a)



(b)

Figura 13. El gráfico superior muestra la señal PIC recogida durante un test de infusión (a). El gráfico inferior muestra el trazado de CTM en este mismo ejemplo obtenido en ventanas de 5 segundos con un solapamiento de 4 segundos entre ventanas consecutivas (b). De este modo se obtiene un valor de CTM cada segundo a partir del quinto.

5.2.1. Diferencias entre etapas del test de infusión con CTM

La tabla V refleja los valores de CTM en las cuatro etapas, así como la longitud del fragmento analizado en cada etapa y los correspondientes valores de presión y amplitud. Numéricamente se comprueba que los valores de CTM son mayores en la etapa basal, disminuyen durante la infusión alcanzando valores mínimos en la fase de meseta y vuelven a aumentar en la última etapa, cuando ya se ha interrumpido la infusión y el sistema se recupera. En un diagrama de cajas se resume visualmente los aspectos más destacados de estos resultados (figura 14). Es posible constatar la presencia de valores espurios en casi todas las fases. Los valores normalizados de CTM en la fase de meseta reflejan este comportamiento. Para realizar la normalización se ha dividido el valor de CTM en la fase de meseta (CTM2) entre el valor correspondiente a la fase basal (CTM0). Con la excepción de dos casos, en los 75 estudios restantes los valores normalizados de CTM en la fase de meseta son inferiores a 1, lo que indica un descenso en las cifras de CTM.

	<i>Basal</i>	<i>Inicio infusión</i>	<i>Meseta</i>	<i>Recuperación</i>
<i>Longitud (s)</i>	175 (150-182)	300 (300-330)	480 (420-600)	180 (180-240)
<i>PIC (mm Hg)</i>	7.4 (5.6-11)	16.1 (13.2-19.5)	24.9 (20.3-30.8)	16.4 (13-18.7)
<i>AMP (mm Hg)</i>	2.5 (1.5-3.5)	5.3 (3.4-8.4)	9.1 (6.3-13.6)	5.4 (3.9-7.2)
<i>CTM</i>	0.76 (0.73-0.78)	0.67 (0.58-0.73)	0.53 (0.41-0.66)	0.66 (0.58-0.72)

Tabla V. Longitud del fragmento de la serie temporal analizado en las diferentes etapas del test de infusión y los correspondientes valores de presión, amplitud de la onda y CTM. Los datos reflejan la mediana (rango intercuartil). *s*, segundos; *PIC*, presión intracraneal; *AMP*, amplitud; *CTM*, medida de la tendencia central.

El test de Kolmogorov-Smirnov demuestra que los valores de CTM en las cuatro etapas del test de infusión no siguen una distribución normal ($p < 0.01$). Los resultados de la prueba no paramétrica de Friedman indican que las diferencias en los valores de CTM durante las distintas etapas del test de infusión son significativas ($\chi^2 [3] = 147.09$, $p < 0.001$). Para investigar estas diferencias, se hizo un análisis *post hoc* empleando el test de Wilcoxon de los rangos con signo con la corrección de Bonferroni para tener en cuenta todas las comparaciones. Usando la corrección de Bonferroni, el nivel de significación que se ha de considerar en el análisis *post hoc* es $\alpha = 0.01 / 6 = 1.7 \cdot 10^{-3}$. Todas las comparaciones son significativas, excepto CTM1 vs. CTM3, el comienzo de la infusión y la fase de relajación, respectivamente (figura 14).

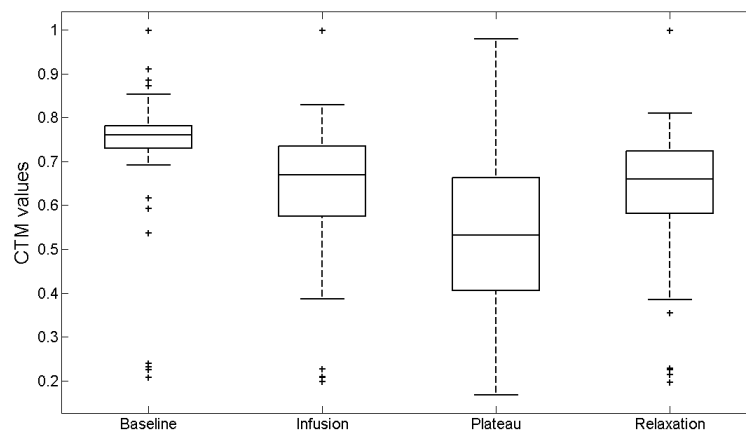


Figura 14. Diagrama de cajas mostrando la distribución de los valores de CTM en las cuatro etapas del test de infusión. Con '+' se denotan los valores espurios. Los valores mayores de CTM aparecen en la fase basal, descienden al comenzar la infusión y alcanzan los valores mínimos durante la meseta. Valores bajos de CTM indican mayor variabilidad de la señal.

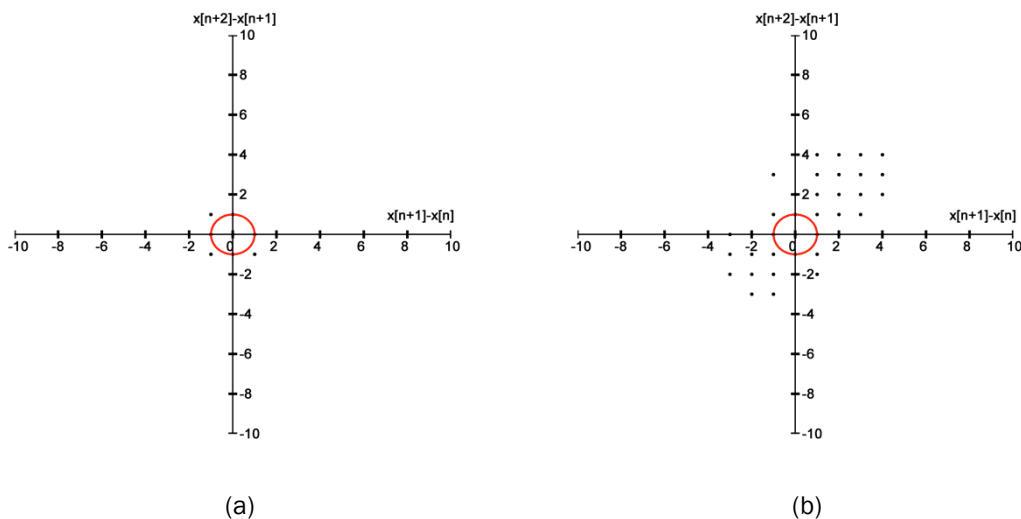


Figura 15. Diagramas de diferencias de segundo orden elaborados a partir de los datos recogidos en un test de infusión representativo. El diagrama de la izquierda refleja la variabilidad de la señal PIC durante la etapa basal (a) y el diagrama de la derecha durante la fase de meseta (b). Cada punto representa en realidad muchas muestras superpuestas ya que la presión se ha medido con una resolución de 1 mm Hg, de ahí la escasez aparente de puntos. Visualmente se reconoce en la fase de meseta (b) una mayor variabilidad de los datos y, por tanto, valores menores de CTM.

La figura 15 representa los diagramas de diferencias de segundo orden de un test de infusión representativo. La aparente escasez de puntos se explica porque la presión se ha recogido con una resolución de 1 mmHg. Cada punto es en realidad una superimposición de muchos. Visualmente, se aprecia que los puntos en la figura 15(a) tienden a estar situados alrededor del origen durante la etapa basal del test de infusión. En la figura 15(b) la variabilidad de los puntos es mayor durante la fase de meseta del mismo test de infusión.

Los valores de CTM se han calculado a partir de estos diagramas después de seleccionar una región circular de radio $\rho=1$ y contando el número de puntos que caen dentro del círculo. Esta medida se normaliza a continuación dividiendo el número de puntos que caen dentro del círculo entre el número total de puntos. Valores altos de CTM, próximos a 1, indican concentración de los puntos alrededor del centro. Valores bajos de CTM, próximos a 0, indican variabilidad.

5.2.2. Correlación entre parámetros tradicionales y CTM

A continuación se analizó la correlación entre los valores de CTM y los parámetros de presión tradicionales (el rango de presión y la amplitud de la onda). Este análisis pone de manifiesto una moderada correlación inversa entre CTM y el rango de presión durante la fase de meseta ($r= -0.50, p<0.01$) y durante la recuperación ($r= -0.39, p<0.01$). No hay una correlación significativa entre ambas variables durante la fase inicial del infusión ($r= -0.24, p=0.03$).

Los coeficientes de correlación son superiores cuando se exploran las cifras de CTM y la amplitud de la onda. En la fase de meseta ambas variables presentan una elevada

correlación inversa ($r = -0.70$, $p < 0.01$). La correlación es moderada durante la fase inicial de la infusión ($r = -0.49$, $p < 0.01$) y durante la fase de relajación ($r = -0.56$, $p < 0.01$).

Los valores de presión y la amplitud de la onda muestran también una correlación significativa durante todas las etapas del test de infusión, excepto en la etapa basal. Los coeficientes de correlación entre el rango de presión y la amplitud de la onda durante la fase inicial de la infusión, la meseta y durante la fase de relajación son, respectivamente: $r = 0.58$, $p < 0.01$; $r = 0.67$, $p < 0.01$; $r = 0.55$, $p < 0.01$.

Finalmente, dada la interacción entre las tres variables, se realizó un análisis de correlación parcial. Este tipo de análisis pretende determinar el grado de asociación que existiría entre dos variables si se neutralizara la influencia de una tercera variable. Al bloquear el efecto del rango de presión, se mantienen unos coeficientes de correlación parcial significativa entre CTM y la amplitud durante todas las fases de la infusión. Los coeficientes de correlación parcial durante la fase inicial de la infusión, la meseta y durante la fase de relajación fueron, respectivamente: $r = -0.45$, $p < 0.01$; $r = -0.57$, $p < 0.01$; $r = -0.44$, $p < 0.01$. Sin embargo, cuando se anula la influencia de la amplitud, los coeficientes de correlación parcial entre CTM y el rango de presión disminuyen y desaparece la correlación entre ambas variables durante todas las etapas ($r = 0.06$, $p = 0.60$; $r = 0.07$, $p = 0.56$; $r = -0.13$, $p = 0.27$; coeficientes de correlación parcial y p valores asociados durante la fase inicial de la infusión, la meseta y durante la fase de relajación, respectivamente).

5.3. Análisis espectral de la señal PIC durante el test de infusión

El análisis espectral se hizo con los datos procedentes de 77 estudios de infusión (tabla I, población C). En este apartado se presentan los resultados después de haber analizado la señal PIC con la frecuencia mediana y la potencia relativa. Estos parámetros espectrales se obtuvieron a partir de la distribución de la potencia de la señal calculada a partir de la densidad espectral de potencia. Continuando con el mismo esquema desarrollado en los apartados anteriores, el primer objetivo fue evaluar diferencias en los valores de los parámetros espectrales entre las diferentes etapas del test de infusión.

5.3.1. Diferencias entre etapas del test de infusión utilizando MF

La frecuencia mediana aumenta durante la infusión de suero al sistema craneoespinal. Los valores más altos aparecen en la fase de meseta y vuelven a disminuir cuando se interrumpe la infusión. La figura 19(b) presenta la evolución temporal de la MF de la señal PIC reflejada en la figura 19(a). El test de Kolmogorov-Smirnov demostró que los valores de MF en las cuatro etapas del test de infusión (MF0, MF1, MF2, MF3) no siguen una distribución normal ($p < 0.01$). La prueba no paramétrica de Friedman reveló diferencias significativas en los valores de MF durante las distintas etapas del test de infusión ($\chi^2 [3] = 44.27$, $p = 1.33 \times 10^{-9} < 0.01$). Para investigar estas diferencias, se hizo un análisis *post hoc* empleando el test de Wilcoxon de los rangos con signo con la corrección de Bonferroni para tener en cuenta todas las comparaciones. Usando la corrección de Bonferroni, el nivel de significación que se ha de considerar en el análisis *post hoc* es $\alpha = 0.01 / 6 = 1.7 \times 10^{-3}$. Las diferencias son significativas cuando se compararon los siguientes pares: MF0 vs. MF1, MF0 vs. MF2, MF0 vs. MF3 y MF1 vs. MF2. La tabla VI resume estos resultados y el

diagrama de cajas sirve para reconocer visualmente la distribución de los valores de MF en las diferentes etapas del test de infusión (figura 16).

5.3.2. Diferencias entre etapas del test de infusión utilizando RP

Las bandas de interés para este trabajo se determinaron estudiando la forma general de la PSD. Se pudieron observar dos picos principales entre 0.1 Hz y 3 Hz. El primero de ellos se observó entre 0.1 Hz y 1 Hz, mientras que el segundo aparecía entre 1 Hz y 2 Hz. Se detectó además algún componente espectral a partir de frecuencias superiores a 2 Hz, pero su magnitud era muy inferior para estas frecuencias, especialmente para frecuencias por encima de 3 Hz. A partir de estos resultados, se optó por estudiar tres bandas de interés: RPB1 es la "banda 1" entre 0.1 Hz y 1 Hz; RPB2 es la "banda 2" entre 1 Hz y 2 Hz; y, RPB3 es la "banda 3" entre 2 Hz y 3 Hz.

El comportamiento fue diferente en función de la banda de interés considerada. La figura 19(c) ilustra este comportamiento en un ejemplo concreto. En el caso de RPB1, los valores más elevados aparecen en la etapa basal (41.7 [25.7-60.2] %, mediana [rango intercuartil]). Disminuyen durante la infusión de suero al sistema craneoespinal y alcanzan los valores mínimos durante la fase de meseta (21.8 [12-43] %). La figura 17 ilustra mediante un diagrama de cajas estos resultados. El comportamiento de la banda RPB2 fue a la inversa. Los valores de RPB2 son más bajos durante la etapa basal (39.4 [21.-56.8] %) y aumentan durante la infusión de suero al sistema craneoespinal. Los valores más altos aparecen en la fase de meseta (64 [43.5-75.9] %) y vuelven a disminuir cuando se interrumpe la infusión (figura 18). No hubo diferencias entre etapas del test de infusión cuando se analizó RPB3.

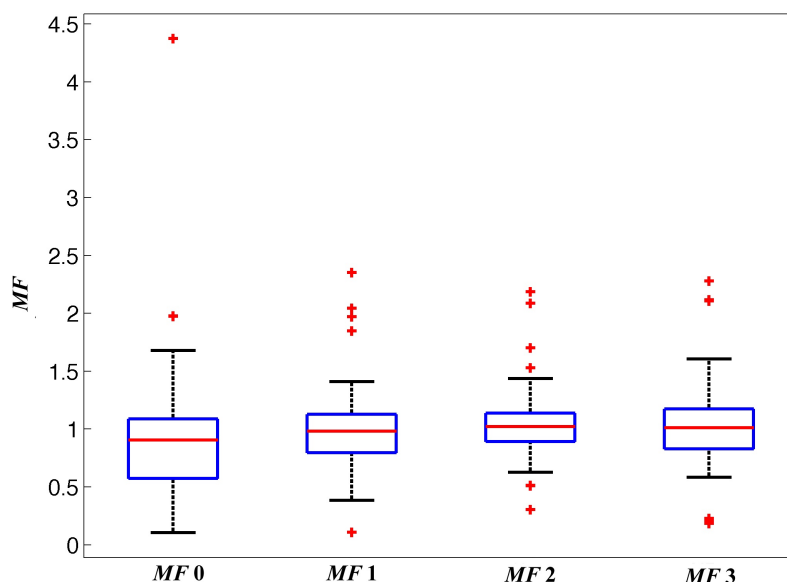


Figura 16. Diagrama de cajas que refleja la distribución de los valores de MF en las cuatro etapas del test de infusión. Los valores mayores de MF aparecen en la fase de meseta. MF0 etapa basal, MF1 etapa de transición, MF2 meseta, MF3 etapa de recuperación.

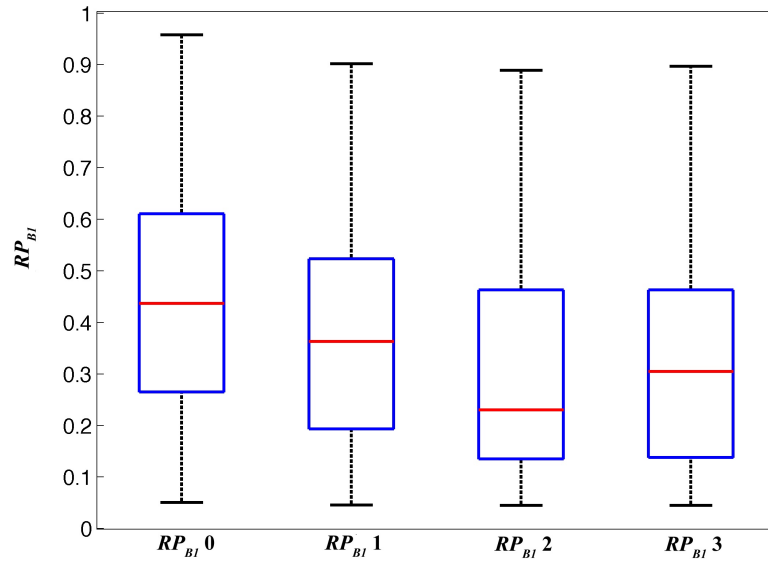


Figura 17. Diagrama de cajas que refleja la distribución de los valores de RPB1 en las cuatro etapas del test de infusión. Los valores mayores de RPB1 aparecen en la fase basal, descienden al comenzar la infusión y alcanzan los valores mínimos durante la meseta. $RP_{B1}0$ etapa basal, $RP_{B1}1$ etapa de transición, $RP_{B1}2$ meseta, $RP_{B1}3$ etapa de recuperación.

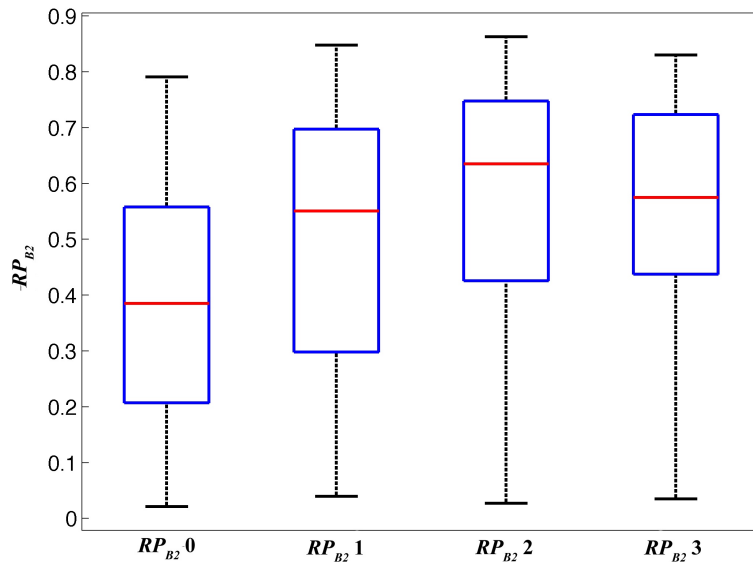


Figura 18. Diagrama de cajas que refleja la distribución de los valores de RPB2 en las cuatro etapas del test de infusión. Los valores menores de RPB2 aparecen en la fase basal, aumentan al comenzar la infusión y alcanzan los valores máximos durante la meseta. $RP_{B2}0$ etapa basal, $RP_{B2}1$ etapa de transición, $RP_{B2}2$ meseta, $RP_{B2}3$ etapa de recuperación.

	E0 vs. E1		E0 vs. E2		E0 vs. E3		E1 vs. E2		E1 vs. E3		E2 vs. E3	
	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
MF	-3.42	6.00·10⁻⁴	-	6.92·10⁻⁶	-4.42	1.00·10⁻⁵	-4.89	1.02·10⁻⁶	-3.04	2.40·10 ⁻³	-1.90	5.79·10 ⁻²
RPB1	-3.93	8.59·10⁻⁵	-	2.44·10⁻⁸	-4.95	7.31·10⁻⁷	-5.71	1.13·10⁻⁸	-3.36	7.70·10⁻⁴	-3.85	1.20·10⁻⁴
RPB2	-6.07	1.28·10⁻⁹	-	3.69·10⁻¹²	-6.80	1.04·10⁻¹¹	-6.80	1.07·10⁻¹¹	-3.98	6.94·10⁻⁵	-4.44	8.99·10⁻⁶

Tabla VI. Estadístico Z y p-valores asociados con el test de Wilcoxon para MF, RPB1 y RPB2. Los valores significativos se destacan en negrita. E0 etapa basal, E1 etapa de transición, E2 meseta, E3 etapa de recuperación, MF frecuencia mediana, RPB1 potencia relativa en la banda B1 (0.1 Hz – 1 Hz), RPB2 potencia relativa en la banda (1 Hz – 2 Hz).

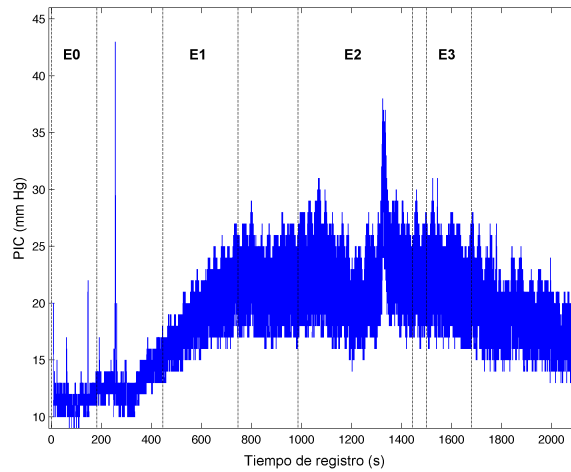
	Edad		P ₀		A ₀		P _p		A _p		R	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
MF0	0,0625	0.5895	-0,1072	0.3533	-0,3164	0.0051	0,0314	0.7862	0,0872	0.4509	0,1143	0.3214
MF1	-0,0932	0.4203	0,1240	0.2826	-0,0574	0.6203	-0,0162	0.8888	-0,0214	0.8534	-0,0442	0.7026
MF2	-0,0382	0.7413	0,1095	0.3430	0,0270	0.8154	-0,0665	0.5655	-0,1137	0.3247	-0,0916	0.4282
MF3	0,0500	0.6656	0,0539	0.6412	0,0562	0.6276	-0,0226	0.8450	-0,0022	0.9847	-0,0201	0.8619
RP _{B1} 0	-0,0223	0.8470	0,0163	0.8879	0,1663	0.1483	-0,1439	0.2113	-0,2418	0.0341	-0,1904	0.0971
RP _{B1} 1	0,0359	0.7564	-0,1794	0.1185	-0,0406	0.7262	-0,2271	0.0472	-0,2960	0.0090	-0,1922	0.0940
RP _{B1} 2	0,0611	0.5978	-0,2101	0.0667	-0,0562	0.6273	-0,2227	0.0518	-0,2610	0.0219	-0,1653	0.1505
RP _{B1} 3	0,0185	0.8730	-0,1534	0.1829	0,0230	0.8425	-0,1617	0.1597	-0,2093	0.0677	-0,1277	0.2678
RP _{B2} 0	0,2159	0.0594	-0,0501	0.6655	0,1333	0.2479	0,1338	0.2456	0,4132	0.0002	0,1736	0.1309
RP _{B2} 1	0,1538	0.1817	0,1439	0.2120	0,1782	0.1210	0,2322	0.0423	0,4438	0.0001	0,1942	0.0906
RP _{B2} 2	0,0587	0.6124	0,2040	0.0752	0,1244	0.2812	0,1955	0.0885	0,3436	0.0022	0,1196	0.2995
RP _{B2} 3	0,1544	0.1799	0,1456	0.2064	0,0828	0.4738	0,1604	0.1630	0,3496	0.0018	0,1142	0.3219
RP _{B3} 0	-0,1312	0.2552	-0,0737	0.5243	-0,3599	0.0013	0,0944	0.4134	0,1236	0.2842	0,1612	0.1610
RP _{B3} 1	-0,1929	0.0929	0,0106	0.9274	-0,1013	0.3809	0,0211	0.8552	0,0926	0.4230	0,0491	0.6712
RP _{B3} 2	-0,1802	0.1168	0,0276	0.8116	-0,0735	0.5251	0,0118	0.9191	0,0825	0.4755	0,0313	0.7865
RP _{B3} 3	-0,1614	0.1608	-0,0961	0.4057	-0,1393	0.2270	-0,0438	0.7047	0,0678	0.5577	0,0195	0.8662

Tabla VII. Coeficientes de correlación de Spearman (r) y p-valores entre los parámetros espectrales y los datos del paciente. Se destacan en negrita los valores con un nivel de significación < 0.01. MF frecuencia mediana, RP_{B₁} potencia relativa en la banda B₁, RP_{B₂} potencia relativa en la banda B₂, RP_{B₃} potencia relativa en la banda B₃, E índice de Evans, P₀ presión basal, A₀ amplitud basal, P_p presión meseta, A_p amplitud meseta, R resistencia a la reabsorción de líquido cefalorraquídeo.

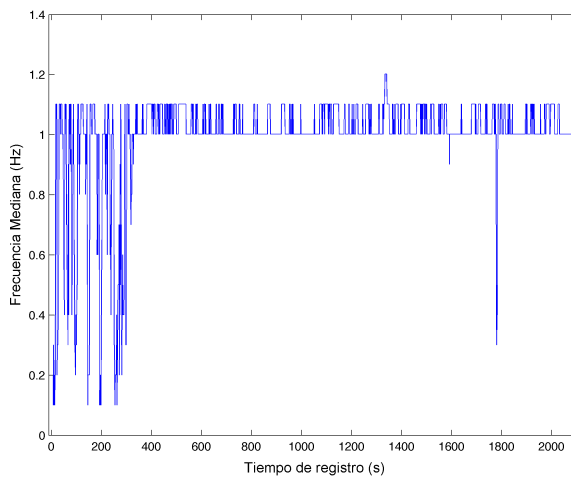
El test de Kolmogorov-Smirnov demostró que los valores de RP en las cuatro etapas del test de infusión no seguían una distribución normal ($p < 0.01$). Se volvió a utilizar la prueba no paramétrica de Friedman para determinar la existencia de diferencias significativas entre etapas del test de infusión en cada una de las bandas consideradas. Los resultados demostraron diferencias en RPB1 ($\chi^2 [3] = 58.08$, $p = 1.51 \times 10^{-12} < 0.01$) y RPB2 ($\chi^2 [3] = 107.99$, $p = 2.97 \times 10^{-23} < 0.01$), mientras que no se detectaron diferencias en RPB3 ($\chi^2 [3] = 2.03$, $p = 0.57$). Por lo tanto, el análisis *post hoc* se hizo sólo con RPB1 y RPB2. Los resultados del test de Wilcoxon de los rangos con signo para estos parámetros están reflejados en la tabla VI. Todas las comparaciones entre las distintas etapas revelan diferencias significativas con ambos parámetros.

5.3.3. Correlación entre parámetros tradicionales y espectrales

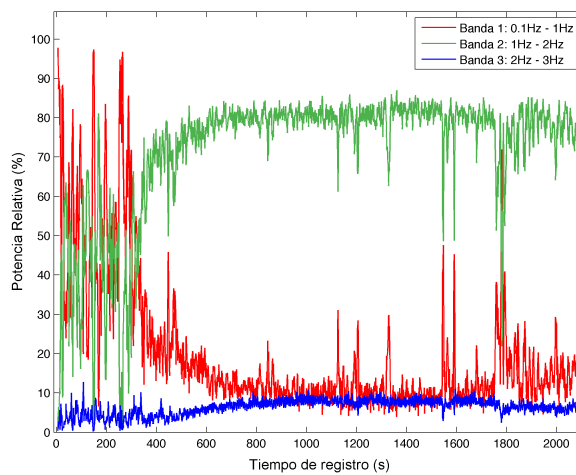
Para terminar, se exploró la correlación entre variables dependientes del paciente (género, edad y tamaño ventricular), y parámetros tradicionales recogidos durante un test de infusión (R_{OUT} , presión y amplitud de la onda en la fase basal y en la fase de meseta) con los valores de los parámetros espectrales. Para esta tarea se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman (r). Los resultados están reflejados en la tabla VII. Se obtuvieron unas pocas correlaciones significativas ($p < 0.01$). En el caso de MF, sólo fue significativa la correlación entre MF0 y la amplitud basal ($r = -0.3164$, $p = 0.0051$). Lo mismo ocurrió con RPB1, en donde sólo se detectó una correlación significativa (RPB1 en la fase de transición y la amplitud en la meseta) y con RPB3 (RPB3 en la fase basal y la amplitud basal). Sin embargo, en la banda RPB2 aparecieron correlaciones significativas entre todas las etapas y la amplitud de la meseta (tabla VII).



(a)



(b)



(c)

Figura 19. (a) Evolución de la señal PIC durante un test de infusión en donde se señalan los cuatro tramos seleccionados para el análisis, representativos de las diferentes etapas del test (E0 etapa basal, E1 etapa de transición, E2 meseta 2, E3 etapa de recuperación). (b) Evolución temporal de la frecuencia mediana en la señal PIC mostrada en el gráfico anterior. (c) Evolución temporal de la potencia relativa en las tres bandas de interés para la señal PIC mostrada en (a).

6. Discusión

El test de infusión es una prueba rutinaria en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de León durante el proceso diagnóstico de los pacientes con hidrocefalia normotensiva. El grupo de pacientes es heterogéneo en algunos aspectos, puesto que tanto las causas como las formas de presentación clínica son variadas. En general, los estudios de infusión se realizaron en pacientes de edad avanzada. La mediana ha superado los 70 años en todas las fases de la investigación. Este dato se explica porque la mayoría de estudios de infusión se han realizado en pacientes con iNPH, una condición típica de personas de edad avanzada. El banco de datos que constituye las señales PIC ha satisfecho los supuestos de partida inicialmente planteados en lo que a los parámetros de presión tradicionales respecta. La presión de apertura al realizar la punción lumbar ha sido normal, circunstancia ésta que ha servido para denominar esta condición (*hidrocefalia normotensiva*). El límite superior del rango intercuartil no alcanzó 12 mmHg, cifra que suele considerarse como límite superior de la normalidad. La meseta del estudio de infusión, sin embargo, ha transcurrido en rangos de hipertensión intracraneal. La mediana del valor medio en la fase de meseta ha sido 25 mmHg, con un rango intercuartil de 20 a 30 mmHg (tabla V). De este modo, al margen de su utilidad clínica, el test de infusión ha sido una herramienta válida para investigar el comportamiento de la PIC en el tránsito desde un estado basal fisiológico hacia otro inestable, descompensado y con hipertensión intracraneal.

Esta memoria presenta un enfoque alternativo y novedoso para el procesado de la señal PIC. Con la metodología empleada en cada uno de los estudios se caracterizan diferentes aspectos de la serie temporal y los resultados obtenidos demuestran la viabilidad de las diferentes estrategias de análisis para su potencial aplicación en un contexto clínico. A continuación, se discute el análisis de complejidad y se propone algún mecanismo para interpretar los resultados obtenidos. En los siguientes apartados, se discuten los resultados del análisis de variabilidad y del análisis espectral. Continúa la discusión presentando las principales limitaciones del estudio y finaliza con una exposición de futuras líneas de actuación.

El análisis de complejidad

En un trabajo previo, Hornero *et al.* demostraron que la complejidad LZ de la señal PIC disminuye durante los episodios de hipertensión intracraneal en pacientes pediátricos con TCE grave [70]. En el transcurso de la primera etapa presentada en esta memoria se comprobó que la complejidad LZ de la señal PIC también disminuye en pacientes adultos con hidrocefalia al alcanzar rangos de hipertensión intracraneal durante los estudios de infusión. El descenso en los valores de complejidad LZ es gradual, conforme avanza la infusión. Los valores medios mínimos se registran en la fase de meseta y vuelven a aumentar cuando se interrumpe la infusión y la presión tiende a normalizarse. A la luz de este resultado, se puede afirmar que el descenso en la complejidad ocurre independientemente de cual sea el mecanismo responsable de las fluctuaciones de la PIC, o de cual sea la fisiopatología de la hipertensión intracraneal, ya que el dato es similar al obtenido analizando episodios de hipertensión intracraneal en pacientes pediátricos con lesión cerebral aguda [70].

El paso siguiente en esta primera etapa consistió en profundizar en el significado de la complejidad en el contexto de la señal PIC. Su naturaleza pulsátil se debe a la estrecha relación con los cambios en el volumen sanguíneo circulante. Es un dato bien conocido que

durante los estudios de infusión, además de la presión, también aumenta la amplitud de la onda [34,94]. La pregunta formulada fue si el descenso de complejidad guarda más relación con los cambios en la amplitud de la onda o con el rango de presión. El análisis mediante correlación parcial sugiere que el descenso en la complejidad LZ detectado durante la hipertensión intracraneal inducida por la infusión de volumen guarda una relación más estrecha con el aumento en la amplitud de la onda que con el incremento en el rango de presión. Los coeficientes de correlación simple entre la complejidad LZ y la amplitud de la onda son más elevados que los coeficientes de correlación entre la complejidad LZ y el rango de presión durante todas las etapas del test de infusión. Cuando se controla el efecto del rango de presión (es decir, cuando se mantiene constante esta variable), el coeficiente de correlación parcial entre la complejidad LZ y la amplitud de la onda disminuye, pero persiste una correlación significativa entre ambas variables. Sin embargo, el coeficiente de correlación parcial entre la complejidad LZ y el rango de presión disminuye de tal modo cuando se mantiene constante el efecto de la amplitud de la onda, que la correlación entre ambas variables deja de ser significativa. Dicho de otro modo, la correlación simple inversa entre la complejidad LZ y el rango de presión se modifica sustancialmente si la amplitud se mantiene constante. Sin embargo, el rango de presión sólo modula levemente la correlación simple inversa entre la complejidad LZ y la amplitud de la onda.

Se analizó además la relación existente entre el comportamiento de la complejidad LZ durante el test de infusión y otras variables de interés clínico en el contexto de la hidrocefalia. El dato más destacable es que los valores de R_{OUT} guardan una relación significativa con el comportamiento de la complejidad: cuanto mayor es la resistencia a la reabsorción de LCR, mayor es el cambio que experimenta la complejidad LZ de la señal durante el estudio de infusión.

Resumiendo, la complejidad del trazado de la señal PIC disminuye en situaciones anómalas como la hipertensión intracraneal, el incremento en la resistencia para la reabsorción de LCR y ante una elevada pulsatilidad cerebral. Los datos obtenidos contribuyen a afianzar el análisis no lineal como una estrategia válida para obtener información adicional de interés clínico a partir de esta señal fisiológica.

Irrupción de la dinámica no lineal en fisiopatología

Conforme al paradigma prevalente, los sistemas fisiológicos oscilan en torno a un estado de equilibrio y las perturbaciones externas son compensadas por mecanismos de restauración dirigidos a proveer de nuevo equilibrio al sistema. Este concepto de la homeostasis fisiológica premia el comportamiento regular y asocia la enfermedad con una dinámica de irregularidad mantenida [95]. La irrupción de la dinámica no lineal en fisiopatología ha obligado a redefinir lo que se entiende como funcionamiento normal o patológico. En determinados contextos, la dinámica de un sistema fisiológico sano exhibe una variabilidad aparentemente irregular, mientras que su deterioro por enfermedad, o simplemente por envejecimiento, se asocia a patrones de funcionamiento más regulares, menos complejos [96,97]. Los mecanismos de regulación, conforme a la dinámica no lineal, operan al margen del *equilibrio* y su objetivo no es mantener constante e imperturbable la unidad funcional sobre la que actúan. La fisiología normal implica una variabilidad intrínseca y la transición hacia patrones más rígidos puede indicar una alteración. Goldberger denominó este efecto fisiopatológico *estabilizador*, en apariencia paradójico, sobre una dinámica normalmente más errática como "*decomplexification*" [69].

El principal hallazgo en esta etapa de la investigación es la disminución de los valores de complejidad en el trazado de la señal PIC durante el periodo de hipertensión intracraneal. Un dato que se añade al amplio listado de fenómenos fisiopatológicos que ven degradada la complejidad del sistema donde discurren.

No están claros ni el mecanismo que conduce a una disminución en la complejidad de la señal, ni las implicaciones clínicas de este hallazgo. En la discusión del primero de los artículos incluidos en esta memoria se propusieron dos mecanismos para interpretar la reducción de complejidad en el trazado de presión. Uno de ellos es la presencia de un reflejo intracraneal mediado por barorreceptores y el otro, una disminución o desaparición de conexiones entre diferentes redes neuronales.

Reflejo intracraneal mediado por barorreceptores

La respuesta de Cushing es un fenómeno fisiopatológico clásico que vincula la hipertensión intracraneal severa con un incremento de la presión arterial [98]. Se ha demostrado que esta respuesta es una reacción a la isquemia del tronco cerebral mediada por el sistema simpático adrenal [99,100]. Los incrementos moderados de PIC pueden también influir en el sistema hemodinámico a través de un mecanismo sensible a los cambios de presión [101]. Schmidt *et al.* describieron una respuesta similar al fenómeno de Cushing mediada por el incremento moderado de la PIC en pacientes con hidrocefalia sometidos a un test de infusión. Tal respuesta comprendió un aumento de la presión arterial y una disminución de la presión de perfusión cerebral sin cambios en la frecuencia cardíaca [102]. Para explicarla se propuso la existencia de un reflejo intracraneal mediado por barorreceptores capaz de modular el sistema hemodinámico y posiblemente también el sistema nervioso autónomo.

Un mecanismo similar podría estar involucrado en el cambio de complejidad durante la hipertensión intracraneal. La morfología de la onda asociada a la señal PIC depende fundamentalmente, aunque no de modo exclusivo, de los cambios en el volumen sanguíneo circulante. Las señales de PIC, presión arterial y frecuencia cardíaca están íntimamente relacionadas y acopladas. Sería deseable que futuras tentativas de análisis no lineal de la señal PIC consideren la inclusión del sistema cardiovascular para poder caracterizar la complejidad en un sistema de mayor dimensión. La reducción de la complejidad en el trazado de presión durante los periodos de hipertensión intracraneal podría estar condicionada por la respuesta hemodinámica al estímulo hipertensivo, bien en forma de una menor variabilidad en la frecuencia cardíaca, o bien en forma de contención del componente estocástico en la variabilidad del ritmo cardíaco.

Aislamiento y desacoplamiento

El descenso de complejidad que acompaña a la hipertensión intracraneal también podría estar relacionado con una desaparición de las conexiones entre diferentes redes neuronales. Pincus ha defendido que cuanto mayor es la regularidad de una señal, mayor es el aislamiento del sistema [103]. La variabilidad de la frecuencia cardíaca disminuye en proporción al grado de lesión neurológica. Conforme aumenta la magnitud del daño cerebral, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso autónomo se desacoplan de un modo proporcional [104]. De acuerdo con este postulado, la complejidad de una señal podría ser un indicador válido de la conectividad del sistema fisiológico monitorizado.

En el escenario de esta investigación, durante los periodos de hipertensión intracraneal tendría lugar un desacoplamiento entre el sistema cardiovascular y el sistema nervioso autónomo que se reflejaría en una menor complejidad en la dinámica de la PIC. El hecho de que los valores de complejidad se recuperen al disminuir la presión en la última etapa del test de infusión concuerda con el paradigma propuesto por Godin y Buchman, según el cual, la recuperación de un sistema fisiológico pasa por restaurar las relaciones funcionales entre sistemas [95]. Goldstein demostró que durante el periodo de recuperación después de una lesión cerebral aguda, se normaliza también la variabilidad de la frecuencia cardiaca [105]. Este hallazgo se detectó también después del shock séptico, interpretándose como una restauración de la conectividad entre los sistemas cardiovascular y nervioso autónomo [106]. Es tentador aunar los dos mecanismos expuestos. Son varios los sistemas fisiológicos que ven reducida su complejidad ante una perturbación, cuando se monitoriza una señal que refleja la dinámica del sistema. Este aspecto del sistema, en ocasiones puede estar relacionado con la inactivación de redes neuronales normalmente activas a través de un mecanismo mediado por barorreceptores.

El análisis de variabilidad

Continuando con el mismo esquema desarrollado en el análisis de la complejidad, el primer objetivo durante el análisis de variabilidad fue evaluar diferencias en los valores de CTM entre las diferentes etapas del test de infusión. Los valores de CTM en el trazado de la señal PIC disminuyen (es decir, la variabilidad de los datos es mayor) conforme el test de infusión progresa desde unos valores bajos de presión basal hacia la fase de meseta que característicamente transcurre en el rango de hipertensión intracraneal. Este dato se reconoce visualmente comparando la dispersión de los puntos en los diagramas de diferencias de segundo orden construidos durante la etapa basal y durante la fase de infusión (figura 15). También se aprecia que los valores de CTM tienden a recuperarse durante la última fase del test, cuando la infusión se ha interrumpido y los valores de presión y amplitud vuelven lentamente hacia valores basales. Los resultados muestran diferencias significativas entre todas las etapas, excepto la comparación entre los valores de CTM1 vs. CTM3. Posiblemente, el tiempo de registro al final del test de infusión no es lo suficientemente largo como para que la señal PIC recupere los valores basales. Por lo cual, los valores de CTM en la fase final del test (CTM3) son similares a los valores recogidos en la fase de transición (CTM1).

A continuación, se exploró la relación entre los valores de CTM, el rango de presión y la amplitud de la onda. El análisis mediante correlación parcial demuestra que los valores de CTM guardan una relación más estrecha con la amplitud de la onda que con el rango de presión. Un resultado similar al obtenido con el análisis de complejidad. Cuando se controla el efecto del rango de presión (es decir, cuando se mantiene constante esta variable), el coeficiente de correlación parcial entre CTM y la amplitud de la onda disminuye ligeramente respecto a la correlación simple, pero persiste una correlación significativa entre ambas variables. Esto significa que la relación entre ambas variables está sólo modulada por la variable sometida a control; en este caso, el rango de presión. Sin embargo, cuando se mantiene constante el efecto de la amplitud de la onda, desaparece la correlación entre CTM y el rango de presión durante las etapas de infusión. Esto significa que la correlación simple entre ambas variables se modifica sustancialmente si la amplitud se mantiene constante.

El análisis espectral

El análisis espectral presentado en esta memoria es singular. Tanto la frecuencia mediana como la potencia relativa en diferentes bandas de frecuencia, se calcularon a partir de la PSD de la señal. A su vez, la PSD se obtuvo con metodología apropiada para señales no estacionarias [86,87]. Continuando con el mismo esquema desarrollado en el análisis de complejidad y variabilidad, el primer objetivo fue evaluar diferencias en los valores de los parámetros espectrales entre las diferentes etapas del test de infusión.

Respecto a la frecuencia mediana, los resultados muestran diferencias significativas entre todas las etapas, excepto la comparación entre los valores de MF2 vs. MF3 y MF1 vs. MF3. Una posible explicación podría ser que el tiempo de registro no es lo suficientemente largo durante la fase de recuperación (MF3) como para que la señal PIC recupere los valores basales. Por lo cual, los valores de MF en la fase final del test no son tan diferentes de los valores recogidos en la fase de meseta o en la fase de transición.

En relación a la potencia relativa, los resultados muestran diferencias significativas entre todas las etapas utilizando RPB1 y RPB2. Sin embargo, las diferencias no son significativas en el caso de RPB3. Estos resultados sugieren que los componentes de baja frecuencia en la señal PIC (bandas B1 y B2) cambian de un modo significativo durante la hipertensión intracraneal desencadenada por el test de infusión. Por el contrario, los componentes de frecuencias más altas de la señal PIC (banda B3) no son sensibles a los cambios de presión.

La morfología del trazado de la presión intracraneal resulta de la superposición de tres componentes, cada uno con una frecuencia diferente [39,107,108]. El primero de estos componentes es la onda pulsátil, cuya frecuencia fundamental es equivalente a la frecuencia cardíaca y varios armónicos, todos ellos generalmente por encima de 1 Hz. El segundo componente está relacionado con el ciclo respiratorio y normalmente se encuentra entre 0.05 Hz y 0.2 Hz. Por último, el tercer componente está relacionado con las denominadas ondas lentas, cuya frecuencia oscila entre 0.0055 Hz y 0.05 Hz. Varios autores han analizado la frecuencia cardíaca en pacientes con hidrocefalia obteniendo unos resultados similares entre sí. Schmidt *et al.* recogieron una frecuencia basal de 70 ± 10 latidos por minuto (media \pm desviación estándar) y El Sankari *et al.* 73 ± 15 latidos por minuto [102,109]. Un estudio sobre el funcionamiento de las válvulas para el tratamiento de la hidrocefalia también modela la frecuencia cardíaca con un valor de 70 latidos por minuto [110]. Estos datos indican que la frecuencia del componente pulsátil en pacientes con hidrocefalia se sitúa por encima de 1 Hz. Por tanto, en este estudio el componente pulsátil corresponde a la banda B2 (1-2 Hz). El ciclo respiratorio, al tener una frecuencia más baja, está incluido en la banda B1 (0.1-1 Hz).

Las ondas lentas suelen analizarse en registros nocturnos de presión intracraneal, con el paciente dormido en posición horizontal y por definición aparecen en forma de trenes de ondas con una duración superior a los 10 minutos. El escenario en el que se realiza el test de infusión es diferente. El paciente está despierto y la duración completa del estudio es de unos 30 minutos, por lo que no se incluyeron en este análisis frecuencias inferiores a 0.1 Hz.

Los resultados muestran que RPB2 aumenta y RPB1 disminuye durante la infusión, respecto a los valores basales. El aumento de presión que acompaña a la infusión desplaza el espectro hacia frecuencias más altas respecto a su estado basal y, en consecuencia, la frecuencia mediana es mayor en la fase de meseta. Estos resultados

indican que el componente pulsátil de la onda es más prominente en la fase de meseta. En consecuencia, MF y RPB2 se perfilan como parámetros alternativos para caracterizar y cuantificar la naturaleza pulsátil de la señal PIC.

La alteración, o simplemente la saturación, de los mecanismos de compensación del sistema craneoespinal puede explicar los resultados del análisis espectral registrados durante el estudio de infusión. La hipertensión intracraneal disminuye la distensibilidad del parénquima cerebral. Los pequeños cambios de volumen en el compartimento vascular intracraneal que genera el ciclo cardiaco dan lugar a grandes alteraciones en la morfología de la onda pulsátil. El aumento de RPB2 y el descenso de RPB1 durante la fase de meseta reflejan en el espectro la activación de mecanismos de compensación del sistema craneoespinal durante la fase de meseta.

Una desaparición del denominado *windkessel mechanism* podría ser otra hipótesis para explicar el incremento de RPB2 durante la fase de meseta. El *windkessel mechanism* es un concepto de difícil traducción que se refiere al proceso de disipación gradual del latido arterial en el cerebro, sobre todo a través del LCR, de forma que la sangre arterial alcanza el lecho capilar prácticamente sin latido [111]. El funcionamiento adecuado de este mecanismo se relaciona con un flujo sanguíneo cerebral normal. La hipertensión intracraneal inducida por la infusión de volumen podría alterar el funcionamiento normal de este mecanismo. Como consecuencia de ello, el latido arterial se transmitiría al lecho capilar sin haber sido disipado, con una energía mayor, cuyo reflejo en la morfología de la onda sería el incremento de la banda RPB2 durante la fase de meseta.

El análisis de correlación entre los parámetros espectrales y otras variables de interés clínico en el contexto de la hidrocefalia puso de manifiesto unas pocas correlaciones significativas, todas ellas relacionadas con la amplitud de la onda (tabla VII). Se debe destacar que los valores de RPB2 en todas las etapas del test muestran una correlación significativa con la amplitud de la onda en la fase de meseta. Un resultado que concuerda con el vínculo de la banda B2 al componente pulsátil de la señal.

La señal PIC ha sido previamente analizada en el dominio de la frecuencia con diferentes estrategias. Casi siempre los análisis se han realizado en registros continuos, y en pocas ocasiones en señales recogidas durante un test de infusión. La amplitud de la onda se ha medido mediante la transformación de Fourier [36,112]. También se ha intentado reconstruir la señal PIC a partir de la información proporcionada por el primer armónico de la transformación de Fourier. Comparando la señal original y la obtenida con la reconstrucción se cuantificó la información perdida en este proceso [32]. Las ondas lentas también se han estudiado con técnicas de análisis espectral para diferenciarlas de otros componentes de la señal y definir sus rangos de frecuencia [113,114]. Momjian *et al.* analizaron la relación entre la resistencia a la reabsorción de LCR y la presencia de ondas lentas en estudios de infusión con técnicas de análisis espectral basadas en la transformación de Fourier [107].

Tanto la MF como la RP son fáciles de interpretar y caracterizan diferentes aspectos de la PSD. Estas medidas han permitido describir el espectro de la señal PIC en un amplio rango de presiones. La estrategia empleada puede ser útil en futuros estudios incluyendo parámetros adicionales.

Limitaciones

Es necesario especificar varios aspectos que limitan la generalización de los resultados descritos en esta memoria. Alguno de ellos concierne a la naturaleza de la base de datos y al test de infusión y son, por tanto, aplicables a todas las herramientas de análisis utilizadas en esta investigación. Otros aspectos, por el contrario, tienen que ver con algún parámetro en concreto.

Una de las limitaciones se refiere a la población que ha proporcionado la base de datos. La hidrocefalia es una condición médica heterogénea. Bajo el concepto de *hidrocefalia* se incluyen diferentes aspectos de la fisiopatología del LCR que conducen a un cuadro clínico de naturaleza variable acompañado de dilatación del sistema ventricular. Las diferentes herramientas de análisis utilizadas en esta investigación se han aplicado a señales recogidas en un grupo de pacientes adultos con hidrocefalia normotensiva. Se trata de una población heterogénea en varios aspectos. El rango de edad es amplio, las causas desencadenantes de la hidrocefalia diversas, la forma de presentación clínica y la repercusión funcional también han sido diferentes. No obstante, como el propósito de estas investigaciones ha sido explorar técnicas avanzadas de procesado de señales para proporcionar información sobre la perturbación del sistema, se considera que la heterogeneidad de la población analizada no supone un serio inconveniente.

Posiblemente tenga más relevancia como factor limitante el método empleado para perturbar el sistema. Durante el test de infusión se consigue crear una situación de hipertensión intracraneal infundiendo un volumen de líquido artificial al sistema craneoespinal. Sería deseable que el análisis de los cambios en el trazado de la señal cuando se saturan los mecanismos de compensación del sistema craneoespinal se hiciera en un registro que recoja el trazado de la señal en un escenario de descompensación real.

Las señales de PIC, presión arterial y frecuencia cardiaca están íntimamente relacionadas y acopladas. Futuras tentativas de análisis espectral y no lineal de la señal PIC deben considerar la inclusión de señales procedentes del sistema cardiovascular (frecuencia cardiaca y presión arterial). Por una parte, permitiría caracterizar la complejidad en un sistema de mayor dimensión. Y por otra, estas señales adicionales pueden ser útiles para ponderar su papel en el espectro de la señal PIC y definir mejor las bandas de interés en el análisis espectral.

El cálculo de la complejidad en este estudio se ha hecho con el método de Lempel Ziv de *grano grueso*, en un sentido figurado. Los datos de presión se han transformado en una secuencia de dos símbolos (ceros y unos). Podría argumentarse que se trata de una conversión tosca. Es posible que otras conversiones con más símbolos sean capaces de extraer más información de la señal. Estudios previos han sugerido que una conversión binaria es suficiente para estudiar la complejidad de un sistema [91], aunque trabajos más recientes parecen contradecir esta afirmación [62].

Continuando con el análisis de complejidad, el hallazgo de una reducción de la misma cuando se perturba el sistema (en este caso durante la hipertensión intracraneal) adquiere un cariz inespecífico después de haber revisado la bibliografía. Como ya se ha mencionado, se trata de un dato que ocurre en otras circunstancias, independientemente de cual sea el mecanismo que conduce a la hipertensión intracraneal y de la patología subyacente [70]. En algunas enfermedades relacionadas con la edad y durante la misma vejez también se detecta con frecuencia un descenso en la complejidad cuando se monitoriza la actividad

cerebral mediante EEG o MEG [62,97]. Su interés como marcador de interés clínico en el contexto de la señal PIC todavía está por demostrar.

Finalmente, el análisis espectral no ha contemplado las frecuencias inferiores a 0.1 Hz por lo que las ondas lentas, cuya frecuencia oscila en el rango 0.0055 - 0.05 Hz, han sido excluidas del análisis. Las señales PIC fueron filtradas por debajo de 0.1 Hz para evitar la influencia del componente DC. Futuras investigaciones con técnicas de análisis espectral llevadas a cabo con señales PIC procedentes de estudios de infusión deben completar la información incluyendo frecuencias inferiores a 0.1 Hz.

Desarrollo futuro

Como ocurre en casi todas las ocasiones, la investigación en este campo ha de continuar. Los resultados descritos ofrecen un marco complementario para el análisis de la señal PIC, independientemente de cual sea el contexto clínico en el que se esté utilizando.

La complejidad, la variabilidad y los parámetros espectrales investigados constituyen estrategias válidas para obtener información adicional de interés clínico a partir de esta señal fisiológica. Puede resultar particularmente interesante caracterizar y cuantificar la naturaleza pulsátil de la señal PIC con algún marcador alternativo a la amplitud bajo el prisma de la dinámica no lineal. Es pertinente recordar que la energía contenida en el pulso de LCR es uno de los mecanismos propuestos clásicamente para explicar la dilatación ventricular en la hidrocefalia [27]. La hidrocefalia, el TCE grave y la lesión cerebral aguda en general, desencadenan alteraciones en la dinámica de la PIC y en las propiedades biomecánicas del cerebro que se traducen en cambios en la pulsatilidad. El análisis de la pulsatilidad cerebral basado en la amplitud de la onda ha demostrado tener interés pronóstico en investigaciones clínicas recientes [28,29,31]. Los resultados descritos en esta memoria sugieren que el componente pulsátil de la señal PIC se perfila como un elemento determinante en la complejidad, la variabilidad y las características espectrales de esta señal.

Actualmente hay mucho interés en el diagnóstico y tratamiento de la iNPH. La expectativa es que la incidencia de esta forma de hidrocefalia va a aumentar de forma pareja al envejecimiento de la población. No existen todavía investigaciones en el ámbito de las enfermedades relacionadas con la circulación de LCR centradas en el análisis de la señal PIC con métodos derivados de la dinámica no lineal. Aunque el recorrido hasta una eventual utilidad clínica de estos métodos es muy largo, la búsqueda de herramientas capaces de predecir qué pacientes pueden mejorar con una derivación de LCR ventrículo-peritoneal se puede justificar por dos motivos: los candidatos a tratamiento quirúrgico suelen ser sujetos de edad avanzada, con enfermedades asociadas y, por lo tanto, vulnerables ante una intervención que precisa anestesia general; la incorrecta selección de pacientes es la causa principal de fracaso terapéutico. En definitiva, es necesario investigar otros parámetros para encontrar instrumentos útiles a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento quirúrgico de los pacientes con sospecha clínica y radiológica de iNPH.

7. Conclusiones

Las principales conclusiones alcanzadas en esta Tesis Doctoral han sido las siguientes:

1 - La complejidad de la señal PIC medida con el parámetro de Lempel Ziv disminuye al alcanzar rangos de hipertensión intracraneal en pacientes adultos con hidrocefalia durante los estudios de infusión. El descenso en la valores de complejidad LZ es gradual, conforme avanza la infusión. Los valores medios mínimos se registran en la fase de meseta y vuelven a aumentar cuando se interrumpe la infusión y la presión tiende a normalizarse.

2 - El descenso en la complejidad guarda una relación más estrecha con el aumento en la amplitud de la onda que con el incremento en el rango de presión.

3 - El comportamiento de la complejidad LZ está relacionado con los valores de R_{OUT} , de modo que cuanto mayor es la resistencia a la reabsorción de LCR mayor es el cambio que experimenta la complejidad LZ de la señal durante el estudio de infusión.

4 - La variabilidad del trazado de la señal PIC aumenta (es decir, los valores de CTM disminuyen) conforme el test de infusión progresa hacia la fase de meseta, que característicamente transcurre en el rango de hipertensión intracraneal. Los valores de CTM tienden a recuperarse durante la última fase del test, cuando la infusión se ha interrumpido y los valores de presión y amplitud regresan a los valores basales.

5 - Al igual que ha ocurrido con el análisis de complejidad, los valores de CTM guardan una relación más estrecha con la amplitud de la onda que con el rango de presión.

6 - MF aumenta durante la infusión de suero al sistema craneoespinal. Los valores más altos aparecen en la fase de meseta y vuelven a disminuir cuando se interrumpe la infusión.

7 - El comportamiento de RP fue diferente en función de la banda de interés considerada. En el caso de RPB1 (0.1-1 Hz), los valores más elevados aparecen en la etapa basal, disminuyen durante la infusión y se alcanzan valores mínimos durante la fase de meseta. El comportamiento de RPB2 (1-2 Hz) fue a la inversa. Los valores de RPB2 son más bajos durante la etapa basal y aumentan durante la infusión de suero al sistema craneoespinal, alcanzando valores máximos en la fase de meseta. No hubo diferencias entre etapas del test de infusión cuando se analizó RPB3 (2-3 Hz).

8 - El incremento de MF y RPB2, asociado al descenso de RPB1, durante la fase de meseta indica que el espectro de la señal se desplaza haciendo más prominente el componente pulsátil de la señal PIC.

9 - La metodología empleada en cada uno de los estudios confirma la viabilidad de las diferentes estrategias de análisis para su potencial aplicación en un contexto clínico. El componente pulsátil de la señal PIC se perfila como un elemento determinante en la complejidad, la variabilidad y las características espectrales de esta señal. Las diferencias en el comportamiento de la señal PIC detectadas durante las diferentes etapas por las que discurre un estudio de infusión utilizando los métodos de análisis no lineal y espectral descritos ofrecen un marco alternativo para caracterizar y cuantificar la naturaleza pulsátil de la señal PIC.

8. Bibliografía

- 1 Janny P. La pression intra-crâniene chez l'homme. Méthode d'enregistrement - Etude de ses variations et de ses rapports avec les signes cliniques et oftalmologiques. Thesis, Paris, 1950.
- 2 Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell Hammond FF, Harris OA, Hartl R, Manley GT, Nemecek A, Newell DW, Rosenthal G, Schouten J, Shutter L, Timmons SD, Ullman JS, Videtta W, Wilberger JE, Wright DW. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24 (Suppl): S1-S106.
- 3 Krauss JK, Halve B. Normal pressure hydrocephalus: survey of contemporary algorithms and therapeutic decision-making in clinical practice. *Acta Neurochir* 2004; 146: 379-388.
- 4 Marmarou A, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N, Black PM. The value of supplemental prognostic tests for the preoperative assessment of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2005; 57: S17-S28.
- 5 Santamarta D, Martín-Vallejo J. Evolution of intracranial pressure during the immediate postoperative period after endoscopic third ventriculostomy. *Acta Neurochir (Suppl)* 2005; 95: 213-217.
- 6 Hornero R, Aboy M, Abasolo D, McNames J, Goldstein B. Interpretation of approximate entropy: analysis of intracranial pressure approximate entropy during acute intracranial hypertension. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005; 52: 1671-1680.
- 7 Hornero R, Aboy M, Abasolo D, McNames J, Wakeland W, Goldstein B. Complex analysis of intracranial hypertension using approximate entropy. *Crit Care Med* 2006; 34: 87-95.
- 8 Schmidt EA. Intracranial pressure and brain monitoring. Book review. *Acta Neurochir* 2007; 149:101.
- 9 Wallman LJ. Shunting for hydrocephalus: an oral history. *Neurosurgery* 1982; 11: 308-313.
- 10 Bergsneider M, Miller C, Vespa PM, Hu X. Surgical management of adult hydrocephalus. *Neurosurgery* 2008; 62 [SHC Suppl 2]: SHC643-SHC660.
- 11 Sahuquillo J, Rubio E, Codina A, Molins A, Guitart JM, Poca MA, Chasampi A. Reappraisal of the intracranial pressure and cerebrospinal fluid dynamics in patients with the so-called "normal pressure hydrocephalus" syndrome. *Acta Neurochir (Wien)* 1991; 112: 50-61.
- 12 Hakim S, Adams RD. The special clinical problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observations on cerebrospinal fluid hydrodynamics. *J Neurol Sci* 1965; 2: 307-327.
- 13 Malm J, Eklund A. Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Practical Neurology* 2006; 6: 14-27.
- 14 Cutler RW, Page L, Galicich J, Watters GV. Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain* 1968; 91: 707-720.
- 15 Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. 2. Normal hydrodynamic variables related to CSF pressure and flow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41: 345-353.

- 16 Andersson K. Assessment of cerebrospinal fluid system dynamics [PhD thesis]. Umea: University of Umea, 2011.
- 17 Koh L, Zakharov A, Johnston M. Integration of the subarachnoid space and lymphatics: is it time to embrace a new concept of cerebrospinal fluid absorption? *Cerebrospinal Fluid Res* 2005; 2: 6.
- 18 Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 2004; 27: 145-165.
- 19 Lenfeldt N, Koskinen LO, Bergenheim AT, Malm J, Eklund A. CSF pressure assessed by lumbar puncture agrees with intracranial pressure. *Neurology* 2007; 68: 155-158.
- 20 Lundberg N. A presentation of Pierre Janny. In: *Intracranial Pressure II*. Springer, Berlin Heidelberg, pp 1-3, 1975.
- 21 Guillaume J, Janny P. Manométrie intracrânienne continue. *Rev Neurol* 1951; 84: 131-142.
- 22 Guillaume J, Janny P. Manométrie intracrânienne continue. *La Presse Médicale* 1951; 59: 953-955.
- 23 Janny P. La pression intra-crânienne chez l'homme. Méthode d'enregistrement - Etude de ses variations et de ses rapports avec les signes cliniques et oftalmologiques. Thesis, Paris (1950). Aubière, Clermont-Ferrand, 1972.
- 24 Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1960; 36: 1-153.
- 25 Lemaire JJ, Chazal J, Gutknecht JL, Picard P, Irthum B, Boire JY. Effects of acute compliance fluctuation on slow ICP waves: frequential aspects. In: Nagai H, Kamiya K, Ishii S (eds) *Intracranial Pressure IX*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 184-188, 1994.
- 26 Bering EA Jr. Circulation of cerebrospinal fluid. Demonstration of the choroid plexuses as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. *J Neurosurg* 1962; 19: 405-413.
- 27 Di Rocco C, Pettorossi VE, Caldarelli M, Mancinelli R, Velardi F. Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: experimental studies. *Exp Neurol* 1978; 59: 40-52.
- 28 Anile C, De Bonis P, Albanese A, Di Chirico A, Mangiola A, Petrella G, Santini P. Selection of patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus for shunt placement: a single-institution experience. *J Neurosurg* 2010; 113: 64-73.
- 29 Eide PK, Sorteberg W. Diagnostic intracranial pressure monitoring and surgical management in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a 6-year review of 214 patients. *Neurosurgery* 2010; 66: 80-91.
- 30 Eide PK, Rapoport BI, Gormley WB, Madsen JR. A dynamic nonlinear relationship between the static and pulsatile components of intracranial pressure in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2010; 112: 616-625.
- 31 Wagshul M, Eide PK, Madsen JR. The pulsating brain: A review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids and Barriers of the CNS* 2011; 8:5.

- 32 Holm S, Eide PK. The frequency domain versus time domain methods for processing of intracranial pressure signals. *Med Eng Phys* 2008; 30: 164-170.
- 33 Foltz EL, Aine C. Diagnosis of hydrocephalus by CSF pulse-wave analysis: a clinical study. *Surg Neurol* 1981; 15: 283-293.
- 34 Avezaat CJJ, Van Eijnhoven JHM. Clinical observations on the relationship between cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial pressure. *Acta Neurochir* 1986; 79: 13-29.
- 35 Takizawa H, Gabra-Sanders T, Miller JD. Changes in the cerebrospinal fluid pulse wave spectrum associated with raised intracranial pressure. *Neurosurgery* 1987; 20: 355-361.
- 36 Contant CF, Robertson CS, Crouch J, Gopinath SP, Narayan RK, Grossman RG. Intracranial pressure waveform indices in transient and refractory intracranial hypertension. *J Neurosci Methods* 1995; 57: 15-25.
- 37 Hirai O, Handa H, Ishikawa M, Kim S-H. Epidural pulse waveform as an indicator of intracranial pressure dynamics. *Surg Neurol* 1984; 21: 67-74.
- 38 Gega A, Utsumi S, Lida Y, Lida N, Tsuneda S. Analysis of the wave pattern of CSF pulse wave. In: Shulman K; Marmarou A, Miller JD, Becker DP, Hochwald GM, Brock M (eds) *Intracranial pressure IV*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 188-190, 1980.
- 39 Cardoso ER, Rowan JO, Galbraith S. Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. *J Neurosurg* 1983; 59: 817-821.
- 40 Scalzo F, Xu P, Asgari S, Bergsneider M, Hu X. Regression analysis for peak designation in pulsatile pressure signals. *Med Biol Eng Comput* 2009; 47: 967-977.
- 41 Scalzo F, Asgari S, Kim S, Bergsneider M, Hu X. Bayesian tracking of intracranial pressure signal morphology. *Artif Intell Med* 2012; 54: 115-123.
- 42 Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology* 1970; 20: 534-544.
- 43 Eklund A, Smielewski P, Chambers I, Alperin N, Malm J, Czosnyka M, Marmarou A. Assessment of cerebrospinal fluid outflow resistance. *Med Bio Eng Comput* 2007; 45: 719-735.
- 44 Malm J, Lundkvist B, Eklund A, Koskinen LO, Kristensen B. CSF outflow resistance as predictor of shunt function. A long-term study. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 154-160.
- 45 Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. 1. Method of constant pressure CSF infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 40: 105-119.
- 46 Janny P, Colnet G, Veyre A, Chazal J, Barreto LC. Hydrocéphalie a pression normale. Etude pré- and postopératoire de 56 cas. *Neurochirurgie* 1981; 27: 89-96.
- 47 Kosteljanetz M, Ingstrup HM. Normal pressure hydrocephalus: correlation between CT and measurements of cerebrospinal fluid dynamics. *Acta Neurochir* 1985; 77: 8-13.

- 48 Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfverson J, Ekstedt J. The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with th idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch Neurol* 1995; 52: 783-789.
- 49 Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, Avezaat CJ, de Jong DA, Gooskens RH, Hermans J. Dutch normal-pressure hydrocephalus study: prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* 1997; 87: 687-693.
- 50 Marmarou A, Young HF, Aygok GA, Sawauchi S, Tsuji O, Yamamoto T, Dunbar J. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg* 2005; 102: 987-997.
- 51 Borgesen SE, Gjerris F. The predictive value of conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 1982; 105: 65-86.
- 52 Kahlon B, Sundbarg G, Rehncrona S. Comparison between the lumbar infusion and CSF tap tests to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 721-726.
- 53 Delwel EJ, de Jong DA, Avezaat CJ. The prognostic value of clinical characteristics and parameters of cerebrospinal fluid hydrodynamics in shunting for idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147: 1037-1042.
- 54 Malm J, Jacobsson J, Birgander R, Eklund A. Reference values for CSF outflow resistance and intracranial pressure in healthy elderly. *Neurology* 2011; 76: 903-909.
- 55 Schuhman M, Sood S, McAllister J, Jaeger M, Ham S, Czosnyka Z, Czosnyka M. Value of overnight monitoring of intracranial pressure in hydrocephalic children. *Pediatr Neurosurg* 2008; 44: 269-279.
- 56 Horcajadas A, Román A, Olivares G, Saura E, Jorques A, Cordero N, Ibáñez B, Sánchez C, Roldán MA. Utilidad de la monitorización de la PIC en pacientes con sospecha de disfunción valvular. *Neurocirugía* 2011; 22: 310-323.
- 57 Czosnyka M, Whitehouse H, Smielewski P, Kirkpatrick P, Guazzo EP, Pickard JD. Computer supported multimodal bedside monitoring for neurointensive care. *Int J Clin Monit Comput* 1994; 11: 223-232.
- 58 Eide PK, Fremming AD. A new method and software for quantitative analysis of continuous intracranial pressure recordings. *Acta Neurochir (Wien)* 2001; 143: 1237-1247.
- 59 Eklund A, Agren-Wilsson A, Andersson N, Bergenheim AT, Koskinen LO, Malm J. Two computerized methods used to analyze intracranial pressure B waves: comparison with traditional visual interpretation. *J Neurosurg* 2001; 94: 392-396.
- 60 Elbert T, Ray WJ, Kowalik ZJ, Skinner JE, Graf KE, Birbaumer N. Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol Rev* 1994; 74 (1): 1-47.
- 61 Lempel A, Ziv J. On the complexity of finite sequences. *IEEE Trans Inform Theory* 1976; 22:75–81.
- 62 Abasolo D, Hornero R, Gomez C, Garcia M, Lopez M. Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure. *Med Eng Phys* 2006; 28: 315–322.

- 63 Zhang XS, Zhu YS, Thakor NV, Wang ZZ. Detecting ventricular tachycardia and fibrillation by complexity measure. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46: 548–555.
- 64 Cohen ME, Hudson DL, Deedwania PC. Applying continuous chaotic modeling to cardiac signals. *IEEE Eng Med Biol Mag* 1996; 15: 97–102.
- 65 del Campo F, Hornero R, Zamarrón C, Alvarez D, Abásolo D. Oxygen saturation regularity analysis in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Artif Intell Med* 2006; 37: 111-118.
- 66 del Campo F, Hornero R, Zamarrón C, Alvarez D, Marcos JV. Variabilidad de la señal de frecuencia de pulso obtenida mediante pulsioximetría nocturna en pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 116-12115.
- 67 Alvarez D. Extracción y selección de características de la señal de saturación de oxígeno en sangre para la ayuda al diagnóstico de la apnea obstructiva del sueño [Tesis doctoral]. Universidad de Valladolid, 2011.
- 68 Goldberger AL, West BJ. Fractals in physiology and medicine. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 1987; 60: 421-435.
- 69 Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside. *Lancet* 1996; 347: 1312-1314.
- 70 Hornero R, Aboy M, Abasolo D. Analysis of intracranial pressure during intracranial hypertension using Lempel-Ziv complexity: further evidence. *Med Bio Eng Comput* 2007; 45: 617-620.
- 71 Burr RL, Kirkness CJ, Mitchell PH. Detrended fluctuation analysis of intracranial pressure predicts outcome following traumatic brain injury. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008; 55: 2509-2518.
- 72 Lu CW, Czosnyka M, Shieh JS, Smielewska A, Pickard JD, Smielewski P. Complexity of intracranial pressure correlates with outcome after traumatic brain injury. *Brain* 2012; 135: 2399-2408.
- 73 Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett* 2002; 89: 068102.
- 74 Santamarta D, Hornero R, Abásolo D, Martínez-Madrigal M, Fernández J, García-Cosamalón PJ. Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies. *Childs Nervous System* 2010; 26: 1683-1689.
- 75 Anile C. Comment to the article entitled "Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies" CNS-10-0256. *Childs Nervous System* 2010; 26: 1691-1692.
- 76 Santamarta D, Abásolo D, Hornero R. Reply to the comment by Carmelo Anile on the paper "Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies". *Childs Nervous System* 2012; 28: 17-18.
- 77 Santamarta D, Abásolo D, Fernández J, Hornero R. Pulse amplitude and Lempel-Ziv complexity of the cerebrospinal fluid pressure signal. *Acta Neurochir (Suppl)* 2012; 114: 23-27.

- 78 Santamarta D, Abásolo D, Martínez-Madrigal M, Hornero R. Characterisation of the intracranial pressure waveform during infusion studies by means of central tendency measure. *Acta Neurochirurgica* 2012; 154: 1595-1602.
- 79 García M, Poza J, Santamarta D, Abásolo D, Barrio P, Hornero R. Spectral analysis of intracranial pressure signals recorded during infusion studies in patients with hydrocephalus. *Medical Engineering & Physics* 2013; 35:1490-1498.
- 80 Evans W. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy. *Arch Neurol Psychiatry* 1942; 47: 931-937.
- 81 Haykin S, van Veen B. *Signals and Systems*. New York: John Wiley & Sons, 2003.
- 82 Poza J, Hornero R. Time-Frequency Analysis of MEG activity in Alzheimer's Disease. In: Górriz JM, Lang EW, Ramírez J (eds.) *Recent Advances in Biomedical Signal Processing*. Bentham eBooks, pp 122–139, 2011.
- 83 Poza J, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, García M. Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Med Eng Phys* 2007; 29: 1073–1083.
- 84 Poza J, Hornero R, Escudero J, Fernández A, Sánchez CI. Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies. *Ann Biomed Eng* 2008; 36: 141–152.
- 85 Haykin S. *Communication systems*. New York: John Wiley & Sons, 2001.
- 86 Akay M. *Time, frequency and wavelets in biomedical signal processing*. New Jersey: IEEE Press, 1998.
- 87 Kaiser G. *'A friendly guide to wavelets'*. Boston: Birhäuser, 1994.
- 88 Bendat J, Piersol A. *Random data: analysis and measurement procedures*. New York: Wiley, 2000.
- 89 Rodríguez G, Copello F, Vitali P, Perego G, Nobili F. EEG spectral profile to stage Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1831–1837.
- 90 Radhakrishnan N, Gangadhar BN. Estimating regularity in epileptic seizure time-series data. A complexity-measure approach. *IEEE Eng Med Biol* 1998; 17: 89–94.
- 91 Zhang XS, Roy RJ, Jensen EW. EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001; 48: 1424–1433.
- 92 Hornero R, Alonso A, Jimeno N, Jimeno A, López M. Nonlinear analysis of time series generated by schizophrenic patients. *IEEE Engineering in Medicine and Biology* 1999; 18: 84–90.
- 93 Field A. *Discovering statistics using SPSS*. Third edition. London: SAGE Publications Ltd; 2009.
- 94 Czosnyka M, Wollk-Laniewski P, Batorski L, Zaworski W. Analysis of intracranial pressure waveform during infusion test. *Acta Neurochir* 1988; 93: 140-145.
- 95 Godin PJ, Buchman TG. Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24: 1107-1116.

- 96 Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Inanov P, Peng CK, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99(1): 2466-2472.
- 97 Kyriazis M. Practical applications of chaos theory to the modulation of human ageing: nature prefers chaos to regularity. *Biogerontology* 2003; 4: 75-90.
- 98 Cushing H. Concerning a definite regulatory mechanism of vasomotor centre which controls blood pressure during cerebral compression. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1901; 12: 290-292.
- 99 Johnston IH, Rowan JO, Harper AM, Jennett WB (1972) Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. I. Cisterna magna infusion in primates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 285-296.
- 100 Rowan JO, Teasdale G. Brain stem blood flow during raised intracranial pressure. *Acta Neurol Scand (Suppl)* 1997; 64: 520-521.
- 101 Nakamura K, Osborn JW Jr, Cowley AW Jr. Pressure response to small elevations of cerebroventricular pressure in conscious rats. *Hypertension* 1987; 10: 635-641.
- 102 Schmidt EA, Czosnyka Z, Momjian S, Czosnyka M, Bech RA, Pickard JD. Intracranial baroreflex yielding an early Cushing response in human. *Acta Neurochir (Suppl)* 2005; 95: 253-256.
- 103 Pincus SM. Greater signal regularity may indicate increased system isolation. *Math Biosci* 1994; 122: 161-181.
- 104 Goldstein B, Toweill D, Lai S, Sonnenthal K, Kimberly B. Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury. *Am J Physiol* 1998; 275: 1287-1292.
- 105 Goldstein B, DeKing DE, DeLong D, Kempinski M, Cox C, Kelly M, Nichols DD, Woolf PD. Autonomic cardiovascular state following severe head injury and brain death. *Crit Care Med* 1993; 21: 228-233.
- 106 Ellenby MS, McNames J, Lai S, McDonald BA, Krieger D, Sciabassi RJ, Goldstein B. Uncoupling and recoupling of autonomic regulation of the heart beat in pediatric septic shock. *Shock* 2001; 16: 274-277.
- 107 Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pickard JD. Link between vasogenic waves of intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow resistance in normal pressure hydrocephalus. *Br J Neurosurg* 2004; 18: 56-61.
- 108 Czosnyka M and Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 813-821.
- 109 El Sankari S, Gondry-Jouet C, Fichten A, Godefroy O, Serot JM, Deramond H, Meyer ME, Balédent O. Cerebrospinal fluid and blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a differential diagnosis from idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 2011; 8 (1): 12.
- 110 Czosnyka ZH, Cieslicki K, Czosnyka M and Pickard JD. Hydrocephalus shunts and waves of intracranial pressure. *Med Biol Eng Comput* 2005; 43: 71-77.
- 111 Egnor M, Zheng L, Rosiello A, Gutman F, Davis R. A model of pulsations in communicating hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2002; 36: 281-303.

- 112 Czosnyka M, Batorski L, Laniewski P, Maksymowicz W, Koszewski W, Zaworski W. A computer system for the identification of the cerebrospinal compensatory model. *Acta Neurochir* 1990; 105: 112-116.
- 113 Lemaire JJ, Boire JY, Chazal J, Irthum B. A computer software for frequential analysis of slow intracranial pressure waves. *Comput Methods Programs Biomed* 1994; 42: 1-14.
- 114 Kasprowicz M, Asgaria S, Bergsneider M, Czosnyka M, Hamilton R, Hu X. Pattern recognition of overnight intracranial pressure slow waves using morphological features of intracranial pressure pulse. *J Neurosci Methods* 2010; 190: 310-318.

ANEXO I

Publicaciones en revistas con índice de impacto

Santamarta D, Hornero R, Abásolo D, Martínez-Madrigal M, Fernández J, García-Cosamalón PJ. Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies. *Childs Nervous System* 2010; 26: 1683-1689.

Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies

David Santamarta · Roberto Hornero ·
Daniel Abásolo · Milton Martínez-Madrigal ·
Javier Fernández · Jose García-Cosamalón

Received: 1 June 2010 / Accepted: 20 July 2010 / Published online: 3 August 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract

Purpose Nonlinear dynamics has enhanced the diagnostic abilities of some physiological signals. Recent studies have shown that the complexity of the intracranial pressure waveform decreases during periods of intracranial hypertension in paediatric patients with acute brain injury. We wanted to assess changes in the complexity of the cerebrospinal fluid (CSF) pressure signal over the large range covered during the study of CSF circulation with infusion studies.

Methods We performed 37 infusion studies in patients with hydrocephalus of various types and origin (median age 71 years; interquartile range 60–77 years). After 5 min of baseline measurement, infusion was started at a rate of 1.5 ml/min until a plateau was reached. Once the infusion finished, CSF pressure was recorded until it returned to baseline. We analysed CSF pressure signals using the Lempel–Ziv (LZ) complexity measure. To characterise more accurately the behaviour of LZ complexity, the study was segmented into four periods: basal, early infusion, plateau and recovery.

Results The LZ complexity of the CSF pressure decreased in the plateau of the infusion study compared to the basal complexity ($p=0.0018$). This indicates loss of complexity of the CSF pulse waveform with intracranial hypertension. We also noted that the level of complexity begins to increase when the infusion is interrupted and CSF pressure drops towards the initial values.

Conclusions The LZ complexity decreases when CSF pressure reaches the range of intracranial hypertension during infusion studies. This finding provides further evidence of a phenomenon of decomplexification in the pulsatile component of the pressure signal during intracranial hypertension.

Keywords Intracranial pressure · Intracranial hypertension · Lempel–Ziv complexity · Cerebrospinal fluid · Hydrocephalus

Introduction

Intracranial pressure (ICP) is a key signal in the care of patients with acute brain injury, hydrocephalus and other cerebrospinal fluid (CSF) circulation disorders. It was the first brain parameter to be monitored for clinical purposes, providing us with data that are useful in characterising the mechanisms responsible for disease and assessing changes induced by treatment. The current ICP therapy in severe traumatic brain injury based predominantly on the time-averaged mean is a paradigm thereof. Taken alone, however, the mean ICP offers insufficient insight into the underlying physiological mechanisms that drive brain compliance and cerebral autoregulation. To determine ways to obtain such knowledge remains a significant research goal.

D. Santamarta · M. Martínez-Madrigal · J. Fernández ·
J. García-Cosamalón
Department of Neurosurgery, University Hospital of León,
León, Spain

R. Hornero · D. Abásolo
Biomedical Engineering Group, E.T.S. Ingenieros de
Telecomunicación, University of Valladolid,
Valladolid, Spain

D. Santamarta (✉)
Servicio de Neurocirugía, Hospital de León,
Altos de Nava s/n,
24080 León, Spain
e-mail: dsantamarta@saludcastillayleon.es

Infusion studies are routine procedures when investigating the circulation of CSF in patients with clinical and radiological features of hydrocephalus [1]. During infusion studies, ICP is deliberately raised introducing fluid into the ventricular or subarachnoid space. The resulting ICP response is recorded, usually in the lumbar subarachnoid space, and CSF outflow resistance is calculated. They are usually performed to determine if placement of a ventriculo-peritoneal shunt is necessary. Besides their clinical value, infusion studies have also proved their utility in observational studies which have described the metabolic changes in the periventricular white matter [2] and the cerebral and systemic haemodynamic responses associated with the increase of ICP [3, 4].

Recent progress in the theory of nonlinear dynamics has provided new methods for the study of physiological signals. Some of them have focused on the development of metrics to quantify the complexity of a time series with various types of entropy measures [5]. One of these strategies pursues to quantify the complexity of the biological system by evaluating the randomness of finite sequences of a given physiological signal. Lempel and Ziv proposed a useful complexity measure which can characterise the degree of predictability in a time series and that does not require long data segments to compute [6]. The Lempel–Ziv (LZ) complexity is related to the number of distinct substrings or patterns and the rate of their occurrence along a given sequence [7]. LZ complexity has been applied extensively in biomedical signal analysis. For instance, applied to electroencephalograms LZ estimates the depth of anaesthesia [8] and predicts movement during anaesthesia in animals [9]. Applied to the dynamics of the electrocardiogram, LZ complexity detects ventricular tachycardia and fibrillation [10].

Recent studies by Hornero et al. have shown that the complexity of the ICP waveform, estimated by the approximate entropy and by the LZ complexity metrics, decreases during acute episodes of intracranial hypertension in paediatric patients with traumatic brain injury [11, 12]. In the present study, we have analysed the CSF pressure signal with the LZ complexity. We wanted to assess the changes in the pulse waveform complexity throughout the large pressure range covered during infusion studies performed by direct infusion of volume into the CSF compartment in patients with hydrocephalus.

Clinical material and methods

Patient population

We retrospectively analysed 37 infusion studies performed in the Department of Neurosurgery, University Hospital of León (Spain), between June 2006 and April 2009. Patients suffered

from hydrocephalus of various types and origin. All of them had evidence of ventricular dilation (Evans index >0.30) on brain imaging (computed tomography or MR imaging) and clinical symptoms of normal pressure hydrocephalus (poor motor balance, cognitive impairment and urinary incontinence). The lumbar infusion study is performed at our institution as a supplementary hydrodynamic investigation. Measurement of CSF outflow resistance aids in the decision on surgical diversion of CSF. The analysis of the complexity of the CSF pressure signal was made off line. The local ethics committee approved the study. Informed consent was obtained from either each patient or a close relative.

Lumbar infusion test

The infusion studies were performed using a variant of the original method described by Katzman and Hussey [1]. Under local anaesthesia with the patient in the lateral recumbent position, two lumbar needles (19 gauge) were inserted in the lower lumbar region. The rostral cannula was connected via a three-way stopcock equipped with a short extension line to a pressure microtransducer (Codman® MicroSensor™ ICP transducer, Codman & Shurtleff, Raynham, MA, USA). The presence of pulse amplitude, indicative of proper transmission of the pressure waveform to the transducer, is mandatory to proceed with the investigation. The caudal needle was connected to an infusion pump (Lifecare® 5000, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA). A strict aseptic technique was used to keep all the prefilled tubing and the transducer sterile. The skin was carefully prepared with antiseptic solution.

Opening pressure (P_o) was determined after approximately 5 min of baseline measurement. Then, infusion of Ringer solution was started at a rate of 1.5 ml/min and continued until a plateau was reached. Once the infusion was completed, CSF pressure was recorded until it returned to the baseline level. The CSF outflow resistance (R_o) was calculated as the plateau CSF pressure (P_p) minus P_o , divided by the infusion rate.

For every infusion study, we carefully selected four artefact-free epochs to characterise the behaviour of LZ complexity:

- LZ0 is the epoch within the basal segment.
- LZ1 is the epoch during the early infusion, which usually describes an ascending slope.
- LZ2 is the epoch chosen during the plateau.
- LZ3 is the epoch selected during the recovery period, once the infusion has finished.

We determined P_o and P_p from the LZ0 and the LZ2 epochs, respectively, for description of the traditional CSF parameters. R_o was calculated thereafter as above mentioned.

Data acquisition

Pressure was recorded with a microtransducer (Codman® MicroSensor™ ICP transducer, Codman & Shurtleff, Raynham, MA, USA). The pressure signal from the analogue output of the Codman ICP Express™ monitor was amplified (ML110 Bridge Amp, ADI Instruments, Milford, MA, USA) and digitised (PowerLab 2/25 Data recording system ML825, ADI Instruments, Milford, MA, USA). The analogue-to-digital converter was fitted into a computer for real-time display, storage and processing of the digital signals (PowerLab software; ADI Instruments, Milford, MA, USA). Pressure data were sampled at a frequency of 100 Hz.

Lempel–Ziv complexity

LZ complexity analysis is based on a coarse graining of the measurements. Before calculating the LZ complexity measure $c(n)$, the signal must be transformed into a finite symbol sequence. In the context of biomedical signal analysis, the discrete time biomedical signal $x(n)$ is converted into a binary sequence. By comparison with a threshold T_d , the original signal samples are converted into a 0–1 sequence $P=s(1), s(2), \dots, s(n)$, with $s(i)$ defined by:

$$s(i) = \begin{cases} 0 & \text{if } x(i) < T_d \\ 1 & \text{if } x(i) \geq T_d \end{cases}$$

We used the median as the threshold T_d because of its robustness to outliers [7]. Previous studies have shown that 0–1 conversion is adequate to estimate the LZ complexity in biomedical signals [8, 10, 13].

To compute LZ complexity, the sequence P has to be scanned from left to right and a complexity counter $c(n)$ is increased by one unit every time a new subsequence of consecutive characters is encountered. The detailed algorithm to estimate $c(n)$ can be found elsewhere [8, 10, 14].

In order to obtain a complexity measure which is independent of the sequence length, $c(n)$ should be normalised. In the case of a 0–1 sequence, $c(n)$ can be normalised as follows [10]:

$$C(n) = \frac{c(n)}{\frac{n}{\log_2(n)}}$$

$C(n)$, the normalised LZ complexity, reflects the arising rate of new patterns in the sequence, capturing its temporal structure. A larger value of LZ complexity means that the chance of new pattern generation is greater, so the sequence is more complex. The value of the normalised LZ complexity ranges between 0 and 1.

In a first step, we estimated LZ complexity on detrended CSF pressure signals using a moving window of 5 s with

4 s of overlapping between consecutive windows. This analysis displays LZ values throughout the whole length of each infusion study as the trend of the CSF pressure values are usually displayed (Fig. 1). In a second step, we quantified the complexity value of the four epochs in which each infusion study was segmented.

Results

Baseline characteristics and CSF parameters

The median age among patients (15 men and 22 women) was 71 years (interquartile range (IQR) 60–77 years). The absence of preceding history indicated the idiopathic form of the disease in 17 patients, while 16 patients developed a secondary form of normal pressure hydrocephalus with an earlier history of subarachnoid haemorrhage, traumatic brain injury, stroke or previous surgery for an intracranial neoplasm. In the remaining four patients, the study was conducted to rule out shunt dysfunction. The median ventricular size according to the Evans index was 0.37 (IQR 0.35–0.40). P_o and R_o values from the infusion studies are given in Table 1.

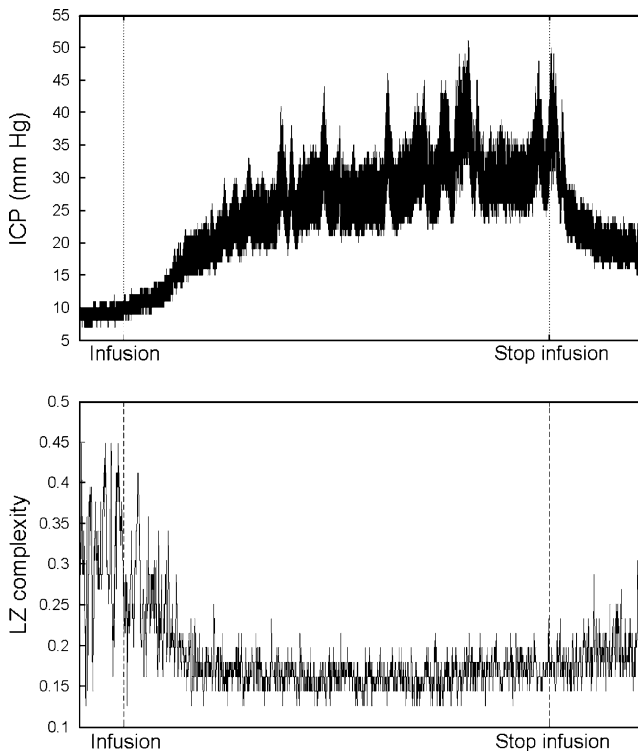


Fig. 1 Top graph shows the trend of the CSF pressure signal in a constant rate infusion study performed in one patient with the proposed diagnosis of normal pressure hydrocephalus. The bottom graph shows the correspondent course of the CSF pressure waveform LZ complexity. This illustrative case demonstrates the loss of complexity during the period of intracranial hypertension

Table 1 Baseline characteristics of the patients and CSF parameters during the infusion studies

Characteristic	Value
Sex (no.)	
Male	15
Female	22
Age (median [IQR])	
Years	71 (60–77)
Aetiology (no.)	
Idiopathic normal pressure hydrocephalus	17
Secondary normal pressure hydrocephalus	16
Shunt dysfunction	4
Ventricular size (median [IQR])	
Evans index	0.37 (0.35–0.40)
CSF pressure parameters (median [IQR])	
Opening pressure (mm Hg)	8.96 (6.41–11.39)
Plateau pressure (mm Hg)	27.23 (21.16–32.16)
CSF outflow resistance (mmHgml ⁻¹ min)	12 (8.90–15.56)

No number, IQR interquartile range

Lempel–Ziv complexity

Top graph in Fig. 1 shows a characteristic trend of the CSF pressure signal throughout a constant rate infusion study. First, there is a short period of baseline measurement. Once infusion has begun, the pressure signal rises with a variable slope. Then, a steady state in the range of intracranial hypertension is reached, often with pronounced vasogenic activity. Finally, once the infusion has been interrupted, the CSF pressure drops approaching its initial values. The bottom graph displays the correspondent LZ complexity values using a moving window of 5 s with 80% of overlapping (4 s) between consecutive windows. During the basal period, the pressure signal is more complex and it oscillates over a broad range. As CSF pressure increases with the infusion, the value of the complexity counter decreases. LZ complexity tends to stabilise during the plateau within a narrow band until the infusion is interrupted. At this point, the value of LZ complexity increases coinciding with a descent of the CSF pressure. This behaviour, although not constant, is common among the patients analysed. The LZ complexity graph resembles an inverse image of the graph with the trend of the CSF pressure signal.

In a next step, we quantified the complexity of the four epochs in which each infusion study was segmented. Table 2 summarises the average values of the sequence length, CSF pressure and LZ complexity of the four different epochs. LZ complexity values are higher in the basal epoch, decreasing during the infusion to reach the lowest values in the steady state. LZ complexity increases in the LZ3 epoch, reaching in some cases mean values close to those of the basal period (LZ0). To assess these differences we applied Student's *t* test, which showed that

the decrease in LZ complexity of the CSF pressure signal was significant ($p=0.0018$) when comparing LZ0 (0.27 ± 0.13 [median±standard deviation]) and LZ2 (0.19 ± 0.10). Other comparisons between different pairs of epochs did not show statistically significant differences of the signal complexity. The chosen level of significance was $p<0.01$.

A box plot provides a visual summary of many important aspects of the distribution. The box has lines at the lower quartile, the median and the upper quartile values and therefore contains the middle half of the scores in the distribution. We can detect differences in the distributions graphically by observing if the notches of the box plots do not overlap. Figure 2 shows that this occurs in the distributions of LZ0 and LZ2, the basal and the plateau epochs, respectively.

Discussion

In this study, we have analysed the CSF pressure signal during infusion studies performed in patients with hydrocephalus by means of the LZ complexity, a nonparametric measure that quantifies the complexity of biomedical signals. The LZ complexity of the CSF pulse waveform decreased as the infusion study progressed from a state of normal baseline pressure to a steady state in the range of intracranial hypertension. We also noted that complexity increases again once the infusion is interrupted and CSF pressure drops towards its basal value. These findings occur irrespectively of the mechanism responsible for the fluctuation in ICP, and of the underlying pathology, since similar results were obtained analysing acute episodes of intracranial hypertension in paediatric patients with traumatic brain injury [12].

Table 2 Values of the sequence length, ICP and LZ complexity in the different periods of the infusion study

	LZ0	LZ1	LZ2	LZ3
Sequence length (s.)	180±43	330±35	480±109	200±47
ICP (mm Hg)	8.96±3.66	17.22±5.02	27.23±8.87	17.13±6.04
LZ complexity	0.27±0.13	0.22±0.12	0.19±0.10	0.21±0.10

Data are presented as median±standard deviation

LZ0 basal period, LZ1 early infusion, LZ2 plateau, LZ3 recovery segment, *s* seconds, ICP intracranial pressure, LZ Lempel–Ziv

Quantifying complexity in a time series

Nonlinear strategies of data analysis strive to improve the diagnostic ability of the biomedical signals. Metrics to analyse the ICP waveform other than the time-averaged mean and its amplitude may have physiological and clinical significance. Lempel and Ziv proposed a useful complexity measure for characterising the randomness of biomedical signals [6]. In the first step, the signals are transformed into binary sequences by comparing the signal with a threshold value. One good choice for this threshold is the median of the signal, due to its robustness to outliers [7]. Lempel–Ziv algorithm gives the number of distinct patterns contained in the given finite sequence. After normalisation, the relative LZ complexity measure reflects the rate of new pattern occurrences in the investigated series. Values of LZ complexity close to 0 correspond to periodic signals, that is, to a rather predictable sequence of data. A value close to 1 corresponds to a signal with full bandwidth, that is, an uncorrelated stochastic process. LZ complexity has been applied to recognise structural regularities and to characterise DNA sequences [15, 16]. This nonlinear method has also been used to measure the complexity of electroencephalogram background activity in patients with Alzheimer’s disease and in control subjects [17]. Other authors have applied LZ complexity in electrocardiogram dynamics for the detection of arrhythmias [10].

Decomplexification in abnormal conditions

The results of our study provide further evidence of a decomplexification phenomenon in ICP dynamics related with intracranial hypertension. According to the prevalent paradigm, “normal” physiology reflects a steady state, and perturbations to the equilibrium are compensated by restorative mechanisms, which act to return the perturbed physiology to its steady state. This concept of homeostasis thus associates health with regularity and disease with sustained irregularity [18]. Irruption of nonlinear systems theory in physiology has brought a revision of the relation between normal and abnormal functioning. Whether a highly irregular behaviour constitutes evidence for pathology of a system, or whether it indicates healthy variability

universally found in living organisms and nature in general, are different operating paradigms. Goldberger and West [19] proposed the hypothesis that, in certain specific contexts, the dynamics of a healthy physiological system would produce apparently highly irregular and highly complex types of variability, whereas disease and even ageing are associated with less complexity and more regularity. Nonlinear regulatory mechanisms operate away from equilibrium and maintaining constancy is not the goal of physiological control. Normal physiology includes an intrinsic variability, and the transition to a steadier state can be indicative of disease. Goldberger identified this seemingly paradoxical “steadying” effect of disease on normally erratic physiology as “decomplexification” [20]. The main finding of this observational study is that the CSF pulse waveform complexity decreases during the period of intracranial hypertension, providing evidence for decomplexification during finite intervals of moderate physiologic stress. This is a new approach to the analysis of the pulsatile component of ICP, which has been postulated for decades as a causative mechanism of ventricular dilation in hydrocephalus [21] and, more recently, as a predictor of

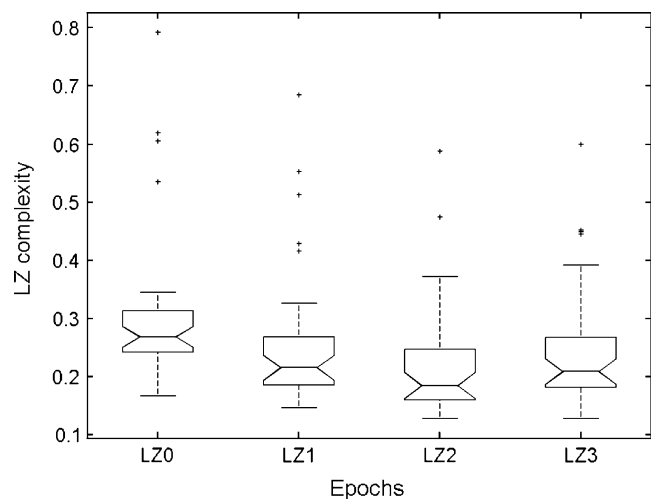


Fig. 2 Box plot distribution of LZ complexity values in the four different epochs of the infusion study. The largest values of LZ complexity correspond to the basal period. There is a loss of complexity with the infusion that reaches the lowest level in the plateau segment, during intracranial hypertension. LZ0 basal period, LZ1 early infusion, LZ2 plateau, LZ3 recovery segment

outcome in normal pressure hydrocephalus [22], in traumatic brain injury [23] and in paediatric hydrocephalus [24]. Neither the mechanism leading to decreased complexity of the ICP waveform during intracranial hypertension, nor the clinical implications of this finding are clear. Two plausible mechanisms might participate in the loss of complexity in ICP dynamics during intracranial hypertension: an intracranial baroreflex and/or loss of connectivity between neuronal networks.

Intracranial baroreflex

Regardless of whether the pressure is recorded in the CSF compartment or in the brain parenchyma, the shape of the ICP pulse waveform consists of a series of time-varying components related mainly with changes in cerebral blood volume. ICP and arterial blood pressure signals are closely coupled. Hence, studies involving an ICP waveform nonlinear analysis should be interpreted in connection with the cardiovascular system to better characterise the dimensional complexity of the whole system.

The Cushing response is a well-known pathophysiological phenomenon linking severe intracranial hypertension with an increase in arterial blood pressure [25]. It has been demonstrated to be a sympatho-adrenal systemic reaction to brainstem ischemia [26, 27]. Human and animal studies have found that a moderate rise of ICP could also influence systemic haemodynamics through a putative pressure-mediated response [4, 28]. The loss of waveform complexity during intracranial hypertension supports the notion that ICP can influence systemic haemodynamics via an intracranial baroreflex. Schmidt et al. [4] described an early Cushing response mediated by a moderate rise in ICP during infusion studies in patients with hydrocephalus. This response included a rise in arterial blood pressure and a drop in cerebral perfusion pressure without changes in the mean value of the heart rate. To trigger this response, there should be an intracranial baroreceptor and the mechanism suggested by the authors could be an intracranial baroreflex able to influence cerebral haemodynamics and possibly the autonomic status. A similar mechanism might be involved in complexity changes of the ICP waveform during raised ICP. Decreased complexity of the ICP waveform during intracranial hypertension might correspond to a decrease in the stochastic variability of the cardiac component, or a decrease in heart rate variability through a pressure mediated mechanism.

Uncoupling and isolation

Decreased complexity during intracranial hypertension might arise from loss of connectivity between neuronal networks. Pincus [29] advanced the idea that greater signal regularity

reflects increased system isolation. Heart rate variability diminishes in proportion to the degree of neurological injury. As severity of brain injury increases, there is a proportional degree of physiological uncoupling among the cardiovascular and the autonomic systems [30]. If alterations of the dynamical properties of physiological systems can result in pathology, then the complexity of a particular system could be a valid proxy for the “connectedness” of the whole system [18].

The decrease of LZ complexity during periods of intracranial hypertension may thus be regarded as a sign of uncoupling among the autonomic and cardiovascular systems. Recovery of complexity values as CSF pressure decreases is consistent with the Godin and Buchman [18] paradigm of restoration of functional relationships, or recoupling necessary for recovery. Goldstein et al. [31] have shown that neurological recovery after acute brain injury results in restoration of heart rate variability towards healthy levels. Return of heart rate variability was also reported by Ellenby et al. [32] to be associated with recoupling between the autonomic nervous and cardiovascular systems during septic shock.

Some limitations of our study merit consideration. Firstly, LZ complexity is based on a coarse-graining measure of the measurements. The pressure data were transformed into a pattern of a few symbols, only two (0–1) in our study. Thus, it is possible that other conversions with more symbols could keep more information from the signal. Previous studies have suggested that a binary conversion is enough to study the complexity of a system [8], although a recent study seems to contradict this asseveration [17]. Secondly, the loss of complexity during intracranial hypertension is not a specific finding. As previously discussed, it occurs irrespectively of the underlying pathology and/or the mechanism leading to intracranial hypertension [12]. Ageing and age-related diseases often accompany a wide-ranging loss of physiological complexity [33]. Applied to electroencephalogram and to magnetoencephalogram signals, decreased complexity has been observed in several physiological and pathological states, including Alzheimer’s disease [17, 34], anaesthesia [8], schizophrenia [35], vascular dementia [36] and during seizure activity in epilepsy [7].

To summarise, decreased complexity of the CSF pressure signal during intracranial hypertension adds to a growing number of biological systems recognised to undergo *decomplexification* in abnormal conditions. This phenomenon could be associated with inactivation of previously active neural networks through a pressure mediated mechanism. Our results reinforce previous research involving complexity analysis of ICP during periods of intracranial hypertension in traumatic brain injury. Both findings support the analysis of ICP dynamics with complexity measures or other nonlinear strategies.

Acknowledgements This study has been partially supported by the *Consejería de Sanidad, Junta de Castilla y León (project code SOCIO126/LE04/09)*.

References

- Katzman R, Hussey F (1970) A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology* 20:534–544
- Agren-Wilsson A, Eklund A, Koskinen LO, Bergenheim AT, Malm J (2005) Brain energy metabolism and intracranial pressure in idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1088–1093
- Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pickard JD (2004) Link between vasogenic waves of intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow resistance in normal pressure hydrocephalus. *Br J Neurosurg* 18:56–61
- Schmidt EA, Czosnyka Z, Momjian S, Czosnyka M, Bech RA, Pickard JD (2005) Intracranial baroreflex yielding an early Cushing response in human. *Acta Neurochir Suppl* 95:253–256
- Hornero R, Aboy M, Abásolo D, McNames J, Goldstein B (2005) Interpretation of approximate entropy: analysis of intracranial pressure approximate entropy during acute intracranial hypertension. *IEEE Trans Biomed Eng* 52:1671–1680
- Lempel A, Ziv J (1976) On the complexity of finite sequences. *IEEE Trans Inform Theory* 22:75–81
- Nagarajan R (2002) Quantifying physiological data with Lempel–Ziv complexity—certain issues. *IEEE Trans Biomed Eng* 49:1371–1373
- Zhang XS, Roy RJ, Jensen EW (2001) EEG complexity as a measure of depth of anesthesia for patients. *IEEE Trans Biomed Eng* 48:1424–1433
- Zhang XS, Roy RJ (1999) Predicting movement during anaesthesia by complexity analysis of electroencephalograms. *Med Biol Eng Comput* 37:327–334
- Zhang XS, Zhu YS, Thakor NV, Wang ZZ (1999) Detecting ventricular tachycardia and fibrillation by complexity measure. *IEEE Trans Biomed Eng* 46:548–555
- Hornero R, Aboy M, Abásolo D, McNames J, Wakeland W, Goldstein B (2006) Complex analysis of intracranial hypertension using approximate entropy. *Crit Care Med* 34:87–95
- Hornero R, Aboy M, Abásolo D (2007) Analysis of intracranial pressure during intracranial hypertension using Lempel–Ziv complexity: further evidence. *Med Bio Eng Comput* 45:617–620
- Radhakrishnan N, Gangadhar BN (1998) Estimating regularity in epileptic seizure time series data. A complexity–measure approach. *IEEE Eng Med Biol* 17:89–94
- Aboy M, Hornero R, Abásolo D, Álvarez D (2006) Interpretation of the Lempel–Ziv complexity measure in the context of biomedical signal analysis. *IEEE Trans Biomed Eng* 53:2282–2288
- Gusev VD, Memytikova LA, Chuzhanova NA (1999) On the complexity measures of genetic sequences. *Bioinformatics* 15:994–999
- Orlov YL, Potapov VN (2004) Complexity: an internet resource for analysis of DNA sequence complexity. *Nucleic Acids Res* 32:W628–W633
- Abásolo D, Hornero R, Gomez C, Garcia M, Lopez M (2006) Analysis of EEG background activity in Alzheimer’s disease patients with Lempel–Ziv complexity and central tendency measure. *Med Eng Phys* 28:315–322
- Godin PJ, Buchman TG (1996) Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 24:1107–1116
- Goldberger AL, Amaral LA, Hausdorff JM, Inanov P, Peng CK, Stanley HE (2002) Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci* 99(1):2466–2472
- Goldberger AL (1996) Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside. *Lancet* 347:1312–1314
- Di Rocco C, Pettorossi VE, Caldarelli M, Mancinelli R, Velardi F (1977) Experimental hydrocephalus following mechanical increment of intraventricular pressure. *Experientia* 33:1470–1472
- Eide PK (2006) Intracranial pressure parameters in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients treated with ventriculo-peritoneal shunts. *Acta Neurochir* 148:21–29
- Holm S, Eide PK (2008) The frequency domain versus time domain methods for processing of intracranial pressure signals. *Med Eng Phys* 30:164–170
- Schuhman M, Sood S, McAllister J, Jaeger M, Ham S, Czosnyka Z, Czosnyka M (2008) Value of overnight monitoring of intracranial pressure in hydrocephalic children. *Pediatr Neurosurg* 44:269–279
- Cushing H (1901) Concerning a definite regulatory mechanism of vasomotor centre which controls blood pressure during cerebral compression. *Bull Johns Hopkins Hosp* 12:290–292
- Johnston IH, Rowan JO, Harper AM, Jennett WB (1972) Raised intracranial pressure and cerebral blood flow. I. Cisterna magna infusion in primates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 35(3):285–296
- Rowan JO, Teasdale G (1997) Brain stem blood flow during raised intracranial pressure. *Acta Neurol Scand Suppl* 64:520–521
- Nakamura K, Osborn JW Jr, Cowley AW Jr (1987) Pressure response to small elevations of cerebroventricular pressure in conscious rats. *Hypertension* 10(6):635–641
- Pincus SM (1994) Greater signal regularity may indicate increased system isolation. *Math Biosci* 122:161–181
- Goldstein B, Toweil D, Lai S, Sonnenthal K, Kimberly B (1998) Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury. *Am J Physiol* 275:1287–1292
- Goldstein B, DeKing DE, DeLong D, Kempinski M, Cox C, Kelly M, Nichols DD, Woolf PD (1993) Autonomic cardiovascular state following severe head injury and brain death. *Crit Care Med* 21:228–233
- Ellenby MS, McNames J, Lai S et al (2001) Uncoupling and recoupling of autonomic regulation of the heart beat in pediatric septic shock. *Shock* 16:274–277
- Kyriazis M (2003) Practical applications of chaos theory to the modulation of human ageing: nature prefers chaos to regularity. *Biogerontology* 4:75–90
- Gomez C, Hornero R, Abásolo D, Fernandez A, Lopez M (2006) Complexity analysis of the magnetoencephalogram background activity in Alzheimer’s disease patients. *Med Eng Phys* 28:851–859
- Na SH, Jin SH, Kim SY, Ham BJ (2002) EEG in schizophrenic patients: mutual information analysis. *Clin Neurophysiol* 113:1954–1960
- Jeong J, Chae JH, Kim SY, Han SH (2001) Nonlinear dynamic analysis of the EEG in patients with Alzheimer’s disease and vascular dementia. *J Clin Neurophysiol* 18:58–67

Anile C. Comment to the article entitled "Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies" CNS-10-0256. Childs Nervous System 2010; 26: 1691-1692.

Comment to the article entitled “Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies” CNS-10-0256

Carmelo Anile

Received: 16 July 2010 / Accepted: 20 July 2010 / Published online: 3 August 2010
© Springer-Verlag 2010

First of all, I would like to congratulate the authors for their ability to explain not only the aims of their study, but also the methods utilized in analyzing their data in a very clear and complete way. Even those readers who are not deeply acquainted with the subject presented in this paper are consequently able to fully understand any technical as well as theoretical aspect of the problems related to CSF pulse pressure (CSFPP) waveform analysis.

Having said that, however, I would like to comment and discuss some limitations of the results and conclusions the authors propose to the scientific community.

The observation of a change in the CSFPP waveform, indicated by the authors as “decreased complexity,” was already reported by Hirai et al. in 1984 [1]. They wrote: “*Thus the change in the waveform from polyphasic to monotonous indicates... a disturbance of the venous outflow.*” This study followed two previous studies [2, 3] on the same subject, in which the CSFPP waveform had been accurately examined with a precise definition of each component of its morphology. According to these investigations, these wave components are still present even where CSFPP waveform seems to be less “complex”: the apparent “decreased complexity” simply indicates a redistribution of the three different “peaks” which make up the CSFPP morphology. Each of these peaks reflects a precise physiological mechanism: only the first one is due to the cardiac output, while the other two depend on the venous outflow resistance and on the intracranial compliance. For this reason, the affirmation that “*Decreased complexity of the ICP waveform might correspond to a decrease in the stochastic variability of the cardiac*

component, or a decrease in heart rate variability through a pressure mediated mechanism,” is difficult to accept in the absence of a detailed morphological CSFPP waveform analysis and without a more adequate monitoring which should include arterial pressure and heart rate.

In order to reach their conclusions, the authors take into account two further studies carried out in animals [4] and in humans [5]. The authors of the first one of these studies on rats [4], in which an infusion catheter was positioned into the third ventricle, suggest that the effect of the elevation of arterial pressure was a consequence of a focal stretching acting on the walls of this ventricle. Actually, a narrow paramedial strip lying along the floor of the third ventricle had been already demonstrated to be the brain area involved in eliciting the Cushing response [6]. The same authors, correctly, report two further similar studies on animals in which the infusion catheter was located into the lateral ventricles. In these animals the arterial pressure did not significantly increase during CSF infusion [7, 8]. Concerning the study carried out in humans [5], it is to be noticed that in the series considered for the infusion, a normal saline solution (0.9%) was utilized, as CSF mock, at room temperature (20°C). It is well known that this kind of preparation may induce biological responses in receptive areas of the brain without any correlations with the effects due to a pure increase of intracranial pressure (ICP) due simply to chemical and physical reactions secondary to acidosis and cold. As firstly described by Cushing [9], for eliciting a Cushing response, ICP should (or must) approximate arterial blood pressure levels (about 100 mmHg) in order to induce a brain stem ischemia.

A final comment, regards the method of analysis utilized in this study. We may accept that an epiphenomenal (or observational) approach may be very useful in some circumstances, mainly for practical purposes as, for

C. Anile (✉)
Neurosurgery, Catholic University Medical School,
Rome, Italy
e-mail: anilec@rm.unicatt.it

instance, in clinical practice. However, this kind of analysis may induce the researchers to force the data according to a predetermined hypothesis, as that formulated by Goldberger [10]. In such a case, instead of deducing an appropriate scientific model from an absolutely correct evaluation of the real findings, the researcher may risk to add an interpretative bias in their analysis which may reduce the significance of their experience.

References

- Hirai O, Handa H, Ishikawa M, Kim S-H (1984) Epidural pulse waveform as an indicator of intracranial pressure dynamics. *Surg Neurol* 21:67–74
- Cardoso ER, Rowan JO, Galbraith S (1983) Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. *J Neurosurg* 59:817–821
- Gega A, Utsumi S, Iida Y, Iida N, Tsuncda S (1980) Analysis of the wave pattern of CSF pulse wave. In: Shulman K, Marmarou A, Miller JD, Becker DP, Hochwald GM, Brock M (eds) *Intracranial pressure IV*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York, pp 188–190
- Nakamura K, Osbom JW Jr, Cowley AW Jr (1987) Pressure response to small elevations of cerebroventricular pressure in conscious rats. *Hypertension* 10(6):635–641
- Schmidt EA, Czosnyka Z, Momjian S, Czosnyka M, Bech RA, Pickard JD (2005) Intracranial baroreflex yielding an early Cushing response in human. *Acta Neurochir Suppl* 95:253–256
- Hoff JT, Reis DJ (1970) Localization of regions mediating the Cushing response in CNS of cat. *Arch Neurol* 23:228–240
- Barbella YR, Keil LC, Wurple JND, Severs WB (1983) Cerebrospinal fluid pressure during cerebroventricular infusion of angiotensin and vasopressin. *Exp Neurol* 82:325–334
- Severs WB, Keil LC (1987) Cerebrospinal fluid pressure of conscious rats: effects of artificially CSF, angiotensin, and vasopressin infusions. In: Buckley JP, Ferrario CM (eds) *Brain peptides and catecholamines in cardiovascular regulation in normal and disease states*. Raven Press, New York, pp 403–415
- Cushing H (1901) Concerning a definite regulatory mechanism of vasomotor centre which controls blood pressure during cerebral compression. *Bull Johns Hopkins Hosp* 12:290–292
- Goldberger AL (1996) Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside. *Lancet* 347:1312–1314

Santamarta D, Abásolo D, Hornero R. Reply to the comment by Carmelo Anile on the paper “Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies”. *Childs Nervous System* 2012; 28: 17-18.

Reply to the comment by Carmelo Anile on the paper “Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies”

David Santamarta · Daniel Abásolo · Roberto Hornero

Received: 24 June 2011 / Accepted: 31 October 2011 / Published online: 15 November 2011
© Springer-Verlag 2011

Dear Editor,

We wish to thank Dr. Anile for his thoughtful comments shedding light on some shortcomings in our article featured in the December 2010 issue of *Child's Nervous System* [1]. After having read the comments, the authors thought it would be convenient to clarify some of the concepts dealt with in the paper.

The scale of today's biomedical problems demands that clinical research physicians move beyond the confines of their individual disciplines. Studies dealing with the intracranial pressure (ICP) signal mostly progress based upon concepts and methods for which biomedical engineering background is advisable. This feature demands a broadening of research methods and a multidisciplinary approach to tackle these problems jointly. However, biomedical engineering is hardly an interdisciplinary field of study but a combination of postgraduate courses, which make a computer scientist or a mechanical or electrical engineer a biomedical one. This is—by experience—not enough because the nature of biomedicine is completely different; things are far removed from engineering theory, laboratory, and technical standards. Hence, the development

of these groups must overcome barriers of communication and understanding, which are inherent to each domain.

The time-averaged mean derived from the ICP signal was the first brain parameter to be monitored for clinical purposes. Qualitative analysis of the time series generated by this signal still strives to help clinicians in the diagnosis and treatment of different pathologies. Usually, trained clinicians analyse them by visual inspection of the recording, a complex and time-consuming task that is also relatively subjective. Furthermore, a mere visual inspection might result in several characteristics of the signal not being detected. Therefore, the development of tools to facilitate its interpretation saving time, gaining objectivity and allowing further research is desirable.

Non-linearity is present in all physiological signals. They display irregular variations which at the same time are not random. A major feature of non-linear phenomena is the sensitivity of the generating system to variations in the initial conditions. Non-linear dynamics studies this feature as one cause of complex behaviour within the system. Physiological variability in ICP dynamics has indeed been acknowledged since the dawn of ICP monitoring. Thorough analysis of the pulsatile ICP signal through the visual inspection of printed recordings allowed recognition of the spontaneous variations in all components of the wave as well as the changes in the wave configuration under specific conditions. This essentially qualitative analysis of the ICP trace soon led to the assumption that the single-wave morphology could have potentially important clinical implications. This expectation has gained relevance with a renewed interest in the pulsatile component of ICP dynamics [2, 3]. We respectfully consider that the quoted sentence by Hirai et al. in 1984 [4] cited by Carmelo Anile [5] “...the change in the waveform from polyphasic to monotonous...” should be regarded in this context, but

D. Santamarta (✉)
Neurosurgery, University Hospital of León,
León, Spain
e-mail: genarotumbado@gmail.com

D. Abásolo
Centre for Biomedical Engineering,
Faculty of Engineering and Physical Sciences,
University of Surrey,
Surrey, UK

R. Hornero
Biomedical Engineering Group, University of Valladolid,
Valladolid, Spain

should in no way be compared with the observation of a *decreased complexity* with the Lempel–Ziv metric [1]. Studies dealing with the ICP trace throughout the 1980s relied largely on visual inspection systematizing fairly consistent wave components, therefore, using a reductionist approach. Moreover, this inability to measure the physiological variability may well have undermined the clinical significance of the ICP waveform.

Complex systems analysis provides tools to address this physiological variability. Clinicians who attempt to evaluate the relevance of these findings confront a confusing array of terms and concepts. Complexity is one of them. There is no single definition for this term, as it acquires different meanings in different contexts. Tononi et al. [6] shed some light with the following complexity measures descriptions:

- Dimensional complexity or just complexity: the non-linear method called correlation dimension.
- Kolmogorov or algorithmic complexity: according to Kolmogorov, the complexity of a given string of zeros and ones is given by the number of bits of the shortest computer program which can generate it.
- Neural complexity, defined in terms of integration or in terms of mutual information: statistical measures that capture regularities based on the deviation from independence among subsets of a system.

The Lempel–Ziv metric is an appropriate measure of complexity in Kolmogorov’s sense that overcomes some of the disadvantages usually found in algorithmic complexity estimation, like computer dependency. The Lempel–Ziv complexity is a non-parametric, simple-to-calculate measure of complexity in a one-dimensional signal that does not require long data segments to compute. It is related to the number of distinct substrings and the rate of their recurrence along the given sequence, with larger values corresponding to more complexity in the data. For these reasons, we decided to characterise the ICP signal with this

metric, performing a detailed inspection of its changes over time with a sliding window algorithm. In this way, we could examine the subtle complexity changes in the wave morphology. The Lempel–Ziv complexity analysis focuses on the pulsatile component of the pressure signal, and it reflects the rate of new pattern occurrences in the investigated sequence.

The Lempel–Ziv complexity is one of several non-linear analysis techniques which allow assessment of ICP dynamics in ways that are not possible with conventional methods. These strategies have been developed in the last decades since data acquisition systems with massive storage capacity are becoming more widespread. We believe that non-linear analysis methods—such as the Lempel–Ziv complexity—could be powerful tools to understand ICP dynamics in ways which are not possible yet.

References

1. Santamarta D, Hornero R, Abásolo D, Martínez-Madrigal M, Fernández J, García-Cosamalón J (2010) Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies. *Childs Nerv Syst* 26:1683–1689
2. Anile C, De Bonis P, Albanese A, Di Chirico A, Mangiola A, Petrella G, Santini P (2010) Selection of patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus for shunt placement: a single-institution experience. *J Neurosurg* 113:64–73
3. Wagshul M, Eide P, Madsen J (2011) The pulsating brain: a review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids Barriers CNS* 8:5. doi:10.1186/2045-8118-8-5
4. Hirai O, Handa H, Ishikawa M, Kim S-H (1984) Epidural pulse waveform as an indicator of intracranial pressure dynamics. *Surg Neurol* 21:67–74
5. Anile C (2010) Comment to the article entitled “Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies”. *Childs Nerv Syst* 26:1691–1692
6. Tononi G, Edelman GM, Sporns O (1998) Complexity and coherency: integrating information in the brain. *Trends Cogn Sci* 2(12):474–484

Santamarta D, Abásolo D, Martínez-Madrigal M, Hornero R. Characterisation of the intracranial pressure waveform during infusion studies by means of central tendency measure. *Acta Neurochirurgica* 2012; 154: 1595-1602.

Characterisation of the intracranial pressure waveform during infusion studies by means of central tendency measure

D. Santamarta · D. Abásolo · M. Martínez-Madrigal · R. Hornero

Received: 2 March 2012 / Accepted: 27 June 2012 / Published online: 18 July 2012
© Springer-Verlag 2012

Abstract

Objective In the present study an attempt was made to quantify and characterise the changes in the intracranial pressure (ICP) waveform over the wide pressure range covered during infusion studies by means of the central tendency measure (CTM). CTM is a non-linear approach using continuous chaotic modelling that summarises the degree of variability in a signal.

Methods CTM of the ICP wave in the lumbar subarachnoid space was analysed in 77 infusion studies performed in patients with idiopathic and secondary forms of normal pressure hydrocephalus (median age 74 years, range 22–88). Four artefact-free epochs were selected during the baseline, infusion, plateau and relaxation stages of every infusion study. The average pressure, pulse amplitude and CTM were determined for each epoch. Correlations among these parameters were explored.

Results CTM of the ICP waveform decreases, i.e. variability increases, as infusion studies progress from baseline pressure to the plateau stage. Significant correlations were found during all phases of infusion testing, except at baseline, between CTM and pressure, CTM and amplitude and pressure and amplitude. Partial correlations emphasised the relationship between CTM and amplitude. When pulse amplitude is held constant, CTM and the pressure range do not correlate.

Conclusions Volume loading leads to increased variability of the ICP signal measured by means of CTM. This finding summarises numerically the long-established phenomenon of increasing amplitude and rounding of ICP pulses associated with ICP elevation during infusion studies. CTM could be a suitable approach to quantify and characterise the pulsatile nature of the ICP wave.

Keywords Central tendency measure · Cerebrospinal fluid · Hydrocephalus · Intracranial pressure · Non-linear dynamics

This work was presented at the annual meeting of the International Society for Hydrocephalus and CSF Disorders (Hydrocephalus 2011) in Copenhagen, Denmark, September 4–7, 2011

D. Santamarta · M. Martínez-Madrigal
Department of Neurosurgery, University Hospital of León,
León, Spain

D. Abásolo
Centre for Biomedical Engineering, Division of Mechanical,
Medical and Aerospace Engineering, FEPS, University of Surrey,
Surrey, UK

R. Hornero
Department of Signal Theory and Communications, ETSIT,
University of Valladolid,
Valladolid, Spain

D. Santamarta (✉)
Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario de León,
Altos de Nava, s/n,
24080 León, Spain
e-mail: genarotumbado@gmail.com

Introduction

Infusion studies are routine procedures when investigating the circulation of cerebrospinal fluid (CSF) in patients with clinical and radiological features of hydrocephalus. During infusion studies, intracranial pressure (ICP) is deliberately raised, introducing fluid into the ventricular or subarachnoid space. The resulting resistance to CSF outflow (R_{OUT}) has been traditionally considered a useful parameter for clinical decision-making [6, 7, 26, 28]. They are commonly performed as a predictive test in patients with normal pressure hydrocephalus and also for evaluation of shunt function [18]. Additionally, researchers have relied on different infusion protocols to manipulate ICP, both in clinical as well as in experimental studies [4, 31, 32, 36].

Previous studies have shown that non-linear strategies provide suitable methods for the analysis of the ICP signal [22–24, 33]. Changes in the regularity and complexity of ICP have been visually displayed and numerically summarised during periods of intracranial hypertension. The regularity of the pressure signal has been addressed applying approximate entropy [22, 24], and its complexity applying the Lempel-Ziv algorithm [23, 33]. In the setting of an intensive care unit, both parameters decreased in children with acute brain injury during episodes of intracranial hypertension [22, 23]. Moreover, Lempel-Ziv complexity decreases when ICP reaches the range of intracranial hypertension during infusion studies [33].

In this pilot study, the ICP waveform has been characterised with a variability measure. For this purpose we used the central tendency measure (CTM), a non-linear approach using continuous chaotic modelling that summarises the degree of variability in a signal [10]. Our goal was to test the hypothesis that the pressure signal recorded in the lumbar subarachnoid space during infusion studies might exhibit different variability values over the wide pressure range covered during the test.

Material and methods

Patients

Lumbar infusion studies are conducted as part of routine clinical practice in our institution for three different purposes: as a diagnostic supplementary test, as a prognostic test for selecting shunt candidates and as a technique to check CSF shunt function in vivo when a shunted patient deteriorates and shunt dysfunction is suspected [18]. A database of 77 ICP signals recorded during infusion studies was analysed in this study. The studies were performed between 2006 and 2010 at the Department of Neurosurgery, University Hospital of León, Spain. All patients presented clinical symptoms of normal pressure hydrocephalus (progressive gait disturbance, memory problems and urinary incontinence) together with ventriculomegaly (Evans index >0.30). The median age was 74 years (range 22–88 years). The male-to-female ratio was nearly 1:1 (41 male and 36 female patients). We identified 45 patients with probable/possible idiopathic normal pressure hydrocephalus (INPH) according to previously published criteria [29]. Twenty-four patients developed a secondary form of normal pressure hydrocephalus with an earlier history of subarachnoid haemorrhage ($n=10$), traumatic brain injury ($n=7$), stroke ($n=2$) or intracranial neoplasm ($n=5$). Eight more infusion studies were performed in shunted patients who deteriorated with the purpose of determining whether a dysfunction of the shunt system was present. The original indications for shunting in these patients were INPH

($n=5$), subarachnoid haemorrhage ($n=1$), neurocysticercosis ($n=1$) and aqueductal stenosis ($n=1$). Values from baseline pressure and R_{OUT} are given in Table 1. The ICP response reached the range of intracranial hypertension in the majority of the cases.

This retrospective analysis of the data set was approved by the local ethics committee. Informed consent was obtained from either the patient or a close relative.

Infusion test

The infusion studies were performed using a variant of the original method described by Katzman and Hussey [27]. The procedure has been previously described in detail [33] and will only be summarised here. With the patient in the lateral recumbent position, two lumbar needles (19 gauge) were inserted in the lower lumbar region. One of the needles was used for infusion and the other for the pressure registration. The rostral cannula was connected via a three-way stopcock equipped with a short extension line to a pressure microtransducer. The examination included a registration of baseline pressure at rest (approximately 5 min). Through the caudal needle, Ringer solution was infused at a constant rate of 1.5 ml/min. The infusion was stopped when a plateau pressure level was achieved or when sustained elevation of the pressure above a safe limit was recorded. The test finished by recording the relaxation phase during several minutes.

For every infusion study, we carefully selected four artefact-free epochs during the baseline, early infusion, plateau and the relaxation phases of each examination. Average

Table 1 Baseline characteristics of patients and pressure parameters of infusion studies

Characteristic	Value
Sex, <i>n</i>	
Male	41
Female	36
Age: median (IQR)	
Years	74 (62–80)
Etiology, <i>n</i>	
Idiopathic normal pressure hydrocephalus	45
Secondary normal pressure hydrocephalus	24
Shunt dysfunction	8
Ventricular size: median (IQR)	
Evans index	0.37 (0.35–0.40)
CSF pressure parameters: median (IQR)	
Opening pressure (mm Hg)	7.42 (5.57–10.97)
Plateau pressure (mm Hg)	24.91 (20.29–30.81)
CSF outflow resistance (mmHg ml ⁻¹ min)	11.95 (8.27–14.47)

IQR interquartile range

values of pressure, amplitude and CTM during the four epochs were determined in all studies. Amplitude was defined as the peak-to-peak value of the pulse wave. R_{OUT} was calculated as the plateau minus baseline pressure, divided by the infusion rate.

Data acquisition

Pressure was recorded with a microtransducer (Codman® MicroSensor™ ICP transducer; Codman & Shurtleff, Raynham, MA). The pressure signal from the analogue output of the Codman ICP Express™ monitor was amplified (ML110 Bridge Amp; ADI Instruments, Milford, MA) and digitised (PowerLab 2/25 Data recording system ML825, ADI Instruments, Milford, MA). The analogue-to-digital converter was fitted into a computer for real-time display, storage and processing of the digital signals (PowerLab software; ADI Instruments, Milford, MA). Pressure data were sampled with a rate of 100 Hz.

Central tendency measure

In order to quantify the signal variability by means of CTM, second-order difference plots are needed. These scatter diagrams are graphs centred at the origin used to assess the degree of chaos in a data set [10]. Formally, given N data points from a time series—in our case $x(n)$ is the value of the ICP signal recorded with a sampling rate of 100 Hz at time n —scatter diagrams can be plotted by representing $x(n+2) - x(n+1)$ versus $x(n+1) - x(n)$.

Second-order difference plots, centred around the origin, provide a graphical representation of the degree of variability in the time series and are very useful in modelling biological systems such as haemodynamics and heart rate variability [10]. Given that the scatter plots are built by tracking the whole data set, the pulsatile nature of the pressure signal is emphasised. In cardiology, CTM analysis has been applied to a classification issue involving the separation of congestive heart failure patients from normal individuals analysing R-R intervals from Holter tapes [10]. Obstructive sleep apnoea syndrome is another clinical condition in which CTM analysis of heart rate variability has the potential to improve the diagnostic capabilities of classical oximetric indexes [2]. Other studies have indicated that this approach can be adapted to elucidate the clinical significance of the variability findings in more complex time series such as the electroencephalogram in patients with Alzheimer's disease and other types of dementia [1, 11, 25].

CTM is used to quantify the signal variability from the second-order difference plots. CTM is computed by selecting a circular region of radius ρ around the origin and counting the number of points that fall within the circle. This measure is subsequently normalised by dividing the

result of the count by the total number of points. A low CTM value indicates a large amount of dispersion in the second-order difference plots, whereas a high value reflects concentration near the centre. For a time series (i.e. ICP signal) with N samples, $N-2$ would be the total number of points in the scatter plot that can be plotted by representing $x(n+2) - x(n+1)$ versus $x(n+1) - x(n)$. Subsequently, the CTM of the time series can be computed as [10],

$$CTM = \frac{\sum_{i=1}^{N-2} \delta(d_i)}{N-2}$$

where

$$\delta(d_i) = \begin{cases} 1 & \text{if } [(x(i+2) - x(i+1))^2 + (x(i+1) - x(i))^2]^{1/2} \leq \rho \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

Points with value 1 will be within the circle. Although the radius ρ is critical in determining the outcome of CTM, no guidelines exist for optimising its value. We tested different radii values and finally choose $\rho=1$ as this was the radius for which differences between CTM values from different epochs were more significant.

Statistics

Quantitative variables were expressed as median and interquartile range (IQR). Friedman's ANOVA test was used to evaluate differences between various related samples. The Wilcoxon signed rank test was performed as post hoc test to evaluate differences between two related samples. A Bonferroni correction was applied to the Wilcoxon test and we used $0.01/6=1.7 \cdot 10^{-3}$ as our critical level of significance. Correlations between parameters were evaluated as bivariate Pearson's correlation coefficients. Partial correlation analyses between two parameters were performed to control the effect of a third parameter. Statistical significance was set at $P < 0.01$.

Results

Design considerations

The first objective of this study was to determine whether significant changes in the variability of pressure dynamics occur among stages of the infusion test, quantified by CTM [10]. For this task, CTM values were calculated for each subject and each stage in which the infusion test was divided. A moving window of 5 s with an overlapping of 4 s between consecutive windows was used until we reached the last sample of the signal. Then, we calculated the CTM

value for each 5-s segment of the signal. This way, we could obtain a CTM value for every second beyond the fifth and the evolution of this parameter over the recording time was represented (Fig. 1, bottom graph). Finally, average CTM values for the duration of the four artefact-free epochs of the infusion test—corresponding to the baseline, early infusion, plateau and the relaxation stages—were calculated. A single value of CTM was obtained for each subject and epoch. Table 2 summarises the median values of the sequence length, pressure level, pulse amplitude and CTM for the four epochs of the infusion test. These values were averaged over the 77 subjects in our database.

Differences among stages of the infusion test

Our results showed that CTM values are higher at the basal epoch, decreasing during the infusion to reach the lowest values during the plateau (i.e. the variability or dispersion of pressure dynamics increases once volume loading begins). As expected, both pressure and pulse amplitude increased during the infusion. All parameters tend to

recover towards baseline values once the infusion has been interrupted. Figure 2 shows a box-plot of the CTM values in the different stages of the infusion test.

The Kolmogorov–Smirnov test with Lilliefors significance correction and Shapiro–Wilk test for normality revealed that CTM values in the four epochs of the infusion studies were not normally distributed ($P < 0.01$). Besides, the variables cannot be considered independent as they were obtained for the same set of patients. For this reason, we employed the non-parametric Friedman test to determine if CTM revealed statistically significant differences among epochs of the infusion test. The result of this test ($\chi^2 [3] = 147.09$, $P < 0.001$) indicated that there were significant differences among the CTM values in the various stages of the infusion study. In order to investigate these differences, post hoc analyses were carried out using the Wilcoxon signed rank test with Bonferroni correction to account for multiple comparisons. Using the Bonferroni correction, the significance level that should be considered for the post hoc analyses is $\alpha = 0.01/6 = 1.7 \cdot 10^{-3}$. Statistically significant differences were found between all pairs, except the

Fig. 1 The *top graph* depicts a representative trend of the pressure signal throughout a constant-rate infusion study. Once volume loading has begun, pressure increases with a variable slope together with the pulse amplitude. Then, a steady state in the range of intracranial hypertension is usually reached. Once the infusion has been interrupted, pressure drops taking several minutes to reach the initial values. The *bottom graph* displays the corresponding CTM values using a moving window of 5 s with an overlapping of 4 s between consecutive windows until the last sample of the signal is reached. In this way, a CTM value is obtained for every second beyond the 5th and the evolution of this parameter over the recording time is represented. As pressure increases with infusion, CTM values decrease (i.e. the variability or dispersion of the time series increases)

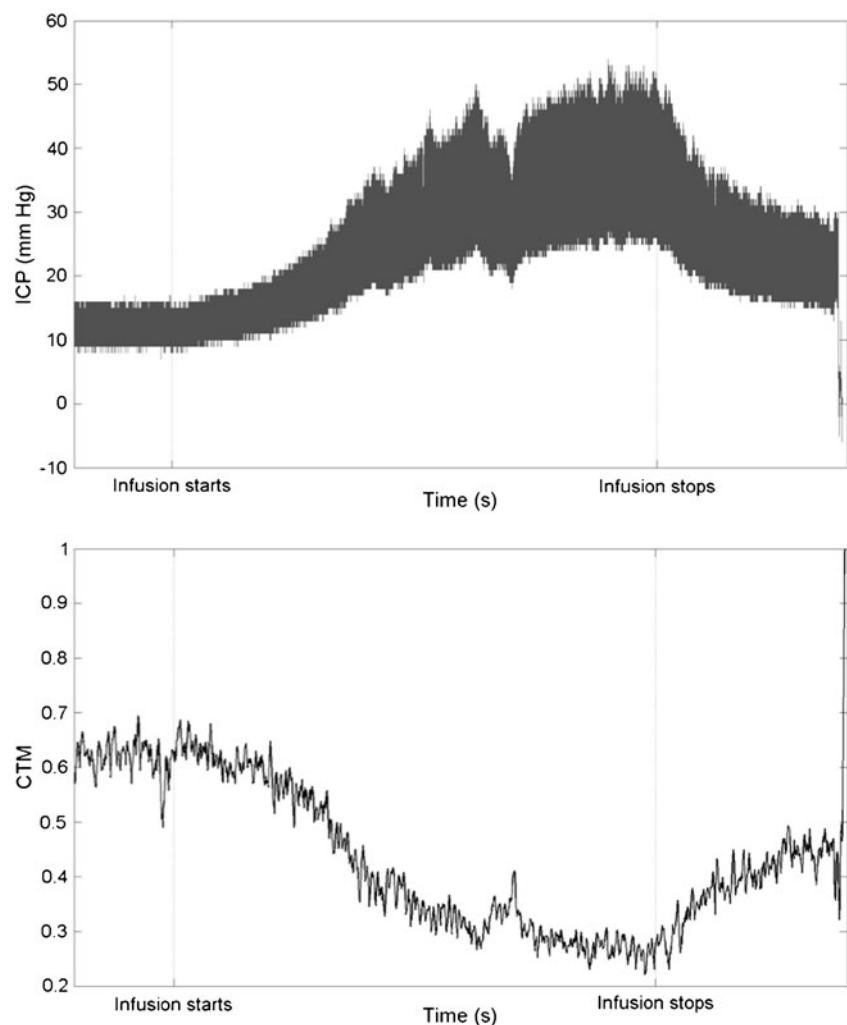


Table 2 ICP-derived parameters during the different stages of the infusion studies

	Baseline	Early infusion	Plateau	Relaxation
Sequence length (s)	175 (150–182)	300 (300–330)	480 (420–600)	180 (180–240)
ICP (mm Hg)	7.4 (5.6–11)	16.1 (13.2–19.5)	24.9 (20.3–30.8)	16.4 (13–18.7)
AMP (mm Hg)	2.5 (1.5–3.5)	5.3 (3.4–8.4)	9.1 (6.3–13.6)	5.4 (3.9–7.2)
CTM	0.76 (0.73–0.78)	0.67 (0.58–0.73)	0.53 (0.41–0.66)	0.66 (0.58–0.72)

Data are presented as median (interquartile range)

s seconds, AMP amplitude, CTM central tendency measure

comparison between the early infusion and relaxation epochs (Fig. 2).

Figure 3 displays the second-order difference plots from a representative infusion study. The apparent scarcity of points can be explained by the fact that each point depicts many superimposed samples, as the pressure was measured with a resolution of 1 mmHg. We can note how in Fig. 3 (left) points corresponding to the basal epoch tend to be centred closer to the origin, while those points from the plateau of the same infusion study in Fig. 3 (right) are more scattered in the diagram. As explained above, CTM is computed from these scatter plots selecting a circular region of radius $\rho=1$ around the origin and counting the number of points that fall within the circle. This measure is subsequently normalised dividing the result of the count by the total number of points. Hence, a low CTM value indicates a large amount of dispersion, whereas a high value reflects concentration near the centre.

Correlation with traditional pressure parameters

In order to gain insight into the meaning of the CTM metric, we performed a correlation analysis between CTM and the traditional pressure parameters (i.e. pulse amplitude and pressure range). Correlation analysis revealed a moderate association between CTM and the pressure range during the plateau ($\rho = -0.50$, $P < 0.01$) and the relaxation epochs ($\rho = -0.39$, $P < 0.01$), whilst both variables were not associated during the early infusion ($\rho = -0.24$,

$P = 0.03$). The correlation analysis between CTM and amplitude showed a moderate association between both variables during the early infusion ($\rho = -0.49$, $P < 0.01$) and the relaxation epochs ($\rho = -0.56$, $P < 0.01$). A strong correlation between CTM and amplitude was observed during the plateau ($\rho = -0.70$, $P < 0.01$). Pressure and amplitude were also associated during all stages of the infusion test ($\rho = 0.58$, $P < 0.01$; $\rho = 0.67$, $P < 0.01$; $\rho = 0.55$, $P < 0.01$; correlation coefficients during infusion, plateau and relaxation stages, respectively).

Finally, we performed a partial correlation analysis given the aforementioned relationships amongst the three variables. This analysis attempts to determine the degree of association between two variables that would exist if the influence of the other variable could be removed. The partial correlation coefficients, whilst taking away the effect of the pressure range, keep the association between CTM and amplitude moderate or strong during all the stages ($\rho = -0.45$, $P < 0.01$; $\rho = -0.57$, $P < 0.01$; $\rho = -0.44$, $P < 0.01$; partial correlation coefficients during infusion, plateau and relaxation, respectively). However, the partial correlation coefficients controlling the effect of the pulse amplitude diminish significantly. Thus, when taking away the effect of pulse amplitude, the association between CTM and the pressure range disappears during all stages ($\rho = 0.06$, $P = 0.60$; $\rho = 0.07$, $P = 0.56$; $\rho = -0.13$, $P = 0.27$; partial correlation coefficients during infusion, plateau and relaxation, respectively).

Fig. 2 Box-plot distribution of CTM values in the four different epochs of the infusion study. The largest values correspond to the baseline period, decreasing during the infusion to reach the lowest values during the plateau. Lower CTM values reflect more data dispersion, and hence, more variability of the pressure signal

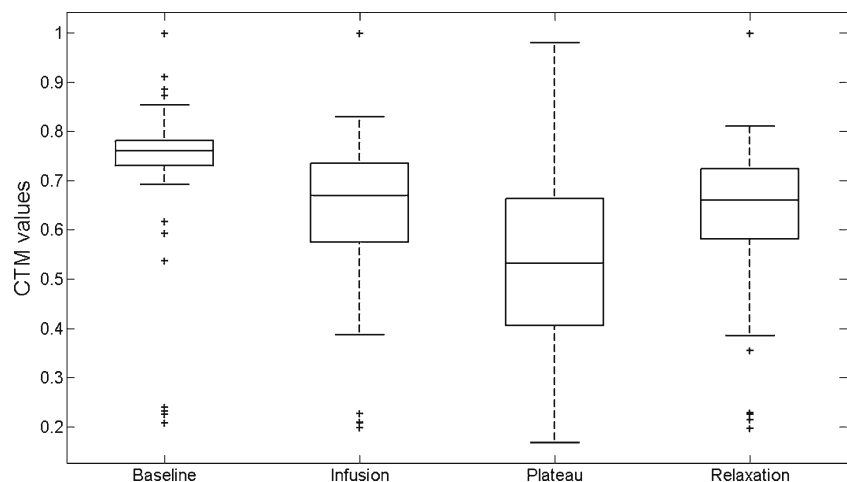
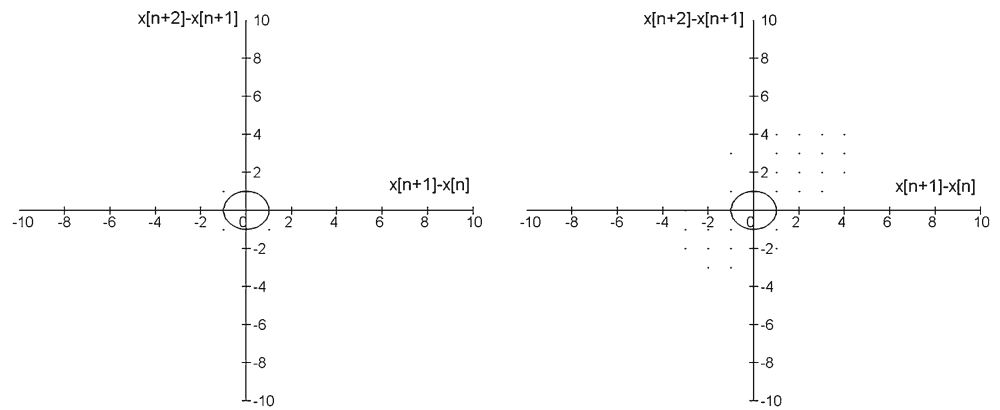


Fig. 3 Second-order difference plots for a representative infusion study during the baseline (*left*) and the plateau epochs (*right*). Points corresponding to the baseline epoch tend to be centred closer to the origin (*left*), while those points from the plateau epoch of the same infusion study are more scattered in the diagram (*right*)



Discussion

In this study the ICP signal during infusion studies performed in adult patients with hydrocephalus has been analysed by means of CTM. This metric is a non-linear analysis technique that quantifies the degree of variability in a signal from second-order difference plots obtained from the analysed time series. CTM is computed selecting a circular region of a certain radius ρ centred at the origin from second-order difference plots, counting the number of points that fall within the radius, and dividing the result by the total number of points. A low CTM value indicates a large amount of dispersion in the data (i.e. few points in the second-order difference plot lie within the circle of radius ρ), whereas a high value reflects concentration of data points near the centre. The first goal of this study was to demonstrate differences in the variability of the ICP signal by means of CTM throughout the different phases of infusion testing. A second purpose was to gain further insight into the meaning of the CTM metric by analysing the respective influence of the pulse amplitude and the pressure level on CTM values.

The CTM of the ICP waveform decreased, i.e. data dispersion or variability increased, as the infusion study progressed from a low baseline pressure to the plateau stage in the range of intracranial hypertension. This is visually recognised in the scatter plots, which show higher spreading of the data during the infusion epochs than at baseline. We also noted that CTM increases again during the relaxation stage, once the infusion has been interrupted and pressure drops towards the baseline.

It is well known that pulse amplitude increases with the ICP rise after volume loading during infusion studies [4, 13]. Such a relationship has also been shown in our database. A stronger correlation was found between CTM and amplitude than between CTM and the pressure level over all the infusion periods. Since both pulse amplitude and mean pressure are related to CTM values, we need to take account of the influence of the pressure level if we want a pure measure of the relationship between amplitude and CTM.

The same idea applies when trying to analyse the relationship between mean pressure and CTM. The partial correlation analysis showed that correlation between CTM and amplitude when the effect of the pressure level is held constant remains significant. This means that the relationship between both variables is only slightly modulated by the variable submitted to control (i.e. the mean pressure). However, when controlling the effect of amplitude, CTM and mean pressure are not correlated over any of the infusion periods. This means that the simple linear correlation between both variables is substantially modified if the effect of the amplitude is held constant. Therefore, we hypothesise whether CTM could be a suitable approach to quantify and characterise the pulsatile nature of the ICP signal.

Classical features of the ICP signal

Current approaches to understanding ICP and its value as a clinical indicator tend to focus on the mean ICP as the primary parameter of interest. Other aspects of the ICP signal are considered of less clinical relevance, or being subject to the behaviour of the time-averaged mean. The treatment of patients with severe traumatic brain injury in critical care units is a paradigm thereof. Taken alone, however, the mean ICP offers insufficient light into the underlying pathophysiology of acute brain injury, as well as other neurological disorders (e.g. hydrocephalus or subarachnoid haemorrhage).

A second feature of the ICP signal is its pulsatile nature. Pulsations have long been of interest. In 1962 Bering linked pulsatility with the development of hydrocephalus [5]. Later, Di Rocco et al. [15] reinforced the role of pulsations on the development of ventricular dilation. Driven by the recent success of amplitude measurement in clinical prognosis, intracranial pulsatility has evolved into a paramount area of clinical research [3, 16, 30, 37]. The primary measure of intracranial pulsatility is the pulse amplitude, i.e. the variation in pressure from peak to trough in the waveform. This can be assessed in the time domain, by measuring the amplitude of the pressure wave over one cardiac cycle,

or in the frequency domain, by measuring the amplitude of the fundamental cardiac component.

The shape of the ICP waveform represents a third feature of the ICP signal with clinical interest. Studies on the pulse pressure waveform have contributed to the understanding of CSF dynamics during hydrocephalus, and have provided valuable information about the intracranial adaptive capacity during different conditions which ultimately lead to intracranial hypertension [4, 12, 19, 36]. The long-established phenomenon of ICP pulse transition from the usual three-peak configuration to the rounding of the pulse which occurs during development of intracranial hypertension is a paradigm thereof [21]. As widely demonstrated in the literature, the ICP waveform holds worthwhile information about intracranial and cerebrovascular pathophysiological changes [9, 14]. However, clinical use of pulsatility and waveform data is not firmly established.

A pulsatile signal with a repeated but irregular pattern

At first glance, ICP is a pulsatile signal with a repeated pattern. Three peaks and a prominent notch are commonly observed. A close-up view will display irregular variations within this pattern making the recognition of the three peaks occasionally very challenging. Minor waves can be observed during either the ascending phase of the wave or during the distal phase, when it tapers down to its diastolic position. Physiological variability of the ICP pulses was detected by pioneer scientists interested in the morphology of the wave [8, 20]. Visual inspection of paper tracings allowed recognition of the spontaneous variations in all components of the wave, as well as its changes under specific conditions [8, 20]. This hallmark of the ICP signal has recently been addressed again [17, 34]. The relationship between mean ICP and pulse amplitude is dynamic. It changes over time. The expected finding of high amplitude when the ICP signal is high and low amplitude when ICP is low is far from being constant. Physiological signals are intrinsically time-variant and non-stationary. In addition, the ICP signal is usually affected by atypical events and noise. Usually, such perturbations are ignored when exploring ICP dynamics. Even more intriguing is the occurrence of this type of variability in a seemingly random fashion. This inability to address the physiological variability might have undermined the clinical significance of the ICP waveform.

ICP analysis poses another problem. As opposed to a snapshot picture, ICP monitoring is continuous, providing us with very large data sets. Most of current ICP pulse analysis frameworks process each pulse independently and therefore do not exploit the temporal dependency existing between successive pulses [35]. When considering pulsations during long-term monitoring, two aspects of the analysis should be underlined: the occurrence of patterns and the

variability over time. CTM has been developed to provide a way to measure the variability of biomedical signals over time. With this approach it is possible to examine the subtle changes in the shape and dynamics of the wave.

We should take into account some limitations of our study. The first one relates to the population studied. Hydrocephalus encompasses a range of disorders affecting different aspects of CSF dynamics. CTM analysis of the pressure signal has been performed in a heterogeneous group of patients with clinical and radiological features of normal pressure hydrocephalus. The whole series spans a wide range of ages and a diversity of mechanisms leading to hydrocephalus. Since this study is focused on the assessment of a non-linear method in deriving a new measure from the ICP signal, we consider that heterogeneity of the patient population should not be regarded as a relevant drawback. Surely of more concern is the lumbar infusion technique for ICP waveform analysis. This approach attempts to mimic intracranial hypertension via volume loading. We feel that, in order to improve our current understanding and accounting of ICP dynamics, waveform analysis had better rely on observation of the natural trend of the signal.

In summary, CTM values of ICP waveform change during infusion studies. Increased variability, quantified with CTM, correlates with intracranial hypertension and more closely with increased pulsatility. Our findings suggest that CTM could be a suitable approach to quantify and characterise the pulsatile nature of the ICP signal. The potential clinical applications of these findings need to be further investigated.

Acknowledgements This work has been supported by the grant project GRS 604/B/11 from the *Gerencia Regional de Salud* of the *Junta de Castilla y León* (Spain). We thank Santiago Vivas, Ph.D., for assistance with statistical analysis.

Conflicts of interest None.

References

1. Abásolo D, Hornero R, Gómez C, García M, López M (2006) Analysis of EEG background activity in Alzheimer's disease patients with Lempel-Ziv complexity and central tendency measure. *Med Eng Phys* 28:315–322
2. Alvarez D, Hornero R, García M, del Campo F, Zamarrón C (2007) Improving diagnostic ability of blood oxygen saturation from overnight pulse oximetry in obstructive sleep apnea detection by means of central tendency measure. *Artif Intell Med* 41:13–24
3. Anile C, De Bonis P, Albanese A, Di Chirico A, Mangiola A, Petrella G, Santini P (2010) Selection of patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus for shunt placement: a single-institution experience. *J Neurosurg* 113:64–73
4. Avezaat CJJ, Van Eijnhoven JHM (1986) Clinical observations on the relationship between cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial pressure. *Acta Neurochir* 79:13–29

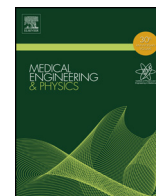
5. Bering EA Jr (1962) Circulation of cerebrospinal fluid. Demonstration of the choroid plexuses as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. *J Neurosurg* 19:405–413
6. Boon A, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, Avezaat CJ, de Jong DA, Gooskens RH, Hermans J (1997) Dutch normal pressure hydrocephalus study: Prediction of outcome after shunting by resistance to outflow of cerebrospinal fluid. *J Neurosurg* 87:687–693
7. Borgesen SE, Gjerris F, Sorensen SC (1979) Intracranial pressure and conductance to outflow of cerebrospinal fluid in normal-pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* 50:489–493
8. Cardoso ER, Rowan JO, Galbraith S (1983) Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. *J Neurosurg* 59:817–821
9. Carrera E, Kim D-J, Castellani G, Zweifel C, Czosnyka Z, Kasparowicz M, Smielewski P, Pickard JD, Czosnyka M (2010) What shapes pulse amplitude of intracranial pressure? *J Neurotrauma* 27:317–324
10. Cohen ME, Hudson DL, Deedwania PC (1996) Applying continuous chaotic modeling to cardiac signals. *IEEE Eng Med Biol Mag* 15:97–102
11. Cohen ME, Hudson DL (2001) EEG analysis based on chaotic evaluation of variability. *Proceedings of the 23rd Annual EMBS International Conference* 2001:3827–3830
12. Contant CF, Robertson CS, Crouch J, Gopinath SP, Narayan RK, Grossman RG (1995) Intracranial pressure waveform indices in transient and refractory intracranial hypertension. *J Neurosci Methods* 57:15–25
13. Czosnyka M, Wollk-Laniewski P, Batorski L, Zaworski W (1988) Analysis of intracranial pressure waveform during infusion test. *Acta Neurochir (Wein)* 93:140–145
14. Czosnyka M, Smielewski P, Timofeev I, Lavinio A, Guazzo E, Hutchinson P et al (2007) Intracranial pressure: more than a number. *Neurosurg Focus* 22(5):E10
15. Di Rocco C, Pettorossi VE, Caldarelli M, Mancinelli R, Velardi F (1978) Communicating hydrocephalus induced by mechanically increased of the intraventricular cerebrospinal fluid pressure: experimental studies. *Exp Neurol* 59:40–52
16. Eide PK, Sorteberg W (2010) Diagnostic intracranial pressure monitoring and surgical management in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a 6-year review of 214 patients. *Neurosurgery* 66:80–91
17. Eide PK, Rapoport BI, Gormley WB, Madsen JR (2010) A dynamic nonlinear relationship between the static and pulsatile components of intracranial pressure in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 112:616–625
18. Eklund A, Smielewski P, Chambers I, Alperin N, Malm J, Czosnyka M, Marmarou A (2007) Assessment of cerebrospinal fluid outflow resistance. *Med Bio Eng Comput* 45:719–735
19. Foltz EL, Aine C (1981) Diagnosis of hydrocephalus by CSF pulse-wave analysis: a clinical study. *Surg Neurol* 15:283–293
20. Gega A, Utsumi S, Lida Y, Lida N, Tsuneda S (1980) Analysis of the wave pattern of CSF pulse wave. In: Shulman K, Marmarou A, Miller JD, Becker DP, Hochwald GM, Brock M (eds) *Intracranial pressure IV*. Springer Berlin Heidelberg, New York, pp 188–190
21. Hirai O, Handa H, Ishikawa M, Kim S-H (1984) Epidural pulse waveform as an indicator of intracranial pressure dynamics. *Surg Neurol* 21:67–74
22. Hornero R, Aboy M, Abásolo D, McNames J, Wakeland W, Goldstein B (2006) Complex analysis of intracranial hypertension using approximate entropy. *Crit Care Med* 34:87–95
23. Hornero R, Aboy M, Abásolo D (2007) Analysis of intracranial pressure during intracranial hypertension using Lempel-Ziv complexity: further evidence. *Med Bio Eng Comput* 45:617–620
24. Hu X, Miller C, Vespa P, Bergsneider M (2008) Adaptive computation of approximate entropy and its application in integrative analysis of irregularity of heart rate variability and intracranial pressure signals. *Med Eng Phys* 30:631–639
25. Hudson DL, Cohen ME, Kramer M, Szeri A, Chang FL (2005) Diagnostic implications of EEG analysis in patients with dementia. *Proceedings of the 2nd International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering*, pp 629–632
26. Kahlon B, Sundberg G, Rehnroona S (2002) Comparison between lumbar infusion and CSF tap test to predict outcome after shunt surgery in suspected normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:721–726
27. Katzman R, Hussey F (1970) A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption. I. Rationale and method. *Neurology* 20:534–544
28. Malm J, Kristensen B, Karlsson T, Fagerlund M, Elfuerson J, Ekstedt J (1995) The predictive value of cerebrospinal fluid dynamic tests in patients with the idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *Arch Neurol* 52:783–789
29. Marmarou A, Black P, Bergsneider M, Klinge P, Relkin N (2005) Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: progress to data. *Acta Neurochir Suppl* 95:237–240
30. Madsen JR, Egnor M, Zou R (2006) Cerebrospinal fluid pulsatility and hydrocephalus: the fourth circulation. *Clin Neurosurg* 53:48–52
31. Matsumoto T, Nagai H, Kasuga Y, Kamiya K (1986) Changes in intracranial pressure (ICP) pulse wave following hydrocephalus. *Acta Neurochir (Wein)* 82:50–56
32. Portnoy HD, Chopp M, Branch C, Shannon MB (1982) Cerebrospinal fluid pulse waveform as an indicator of cerebral autoregulation. *J Neurosurg* 56:666–678
33. Santamarta D, Hornero R, Abásolo D, Martínez-Madrigal M, Fernández J, García-Cosamalón J (2010) Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies. *Childs Nerv Syst* 26:1683–1689
34. Scalzo F, Xu P, Asgari S, Bergsneider M, Hu X (2009) Regression analysis for peak designation in pulsatile pressure signals. *Med Biol Eng Comput* 47:967–977
35. Scalzo F, Asgari S, Kim S, Bergsneider M, Hu X (2012) Bayesian tracking of intracranial pressure signal morphology. *Artif Intell Med* 54:115–123
36. Takizawa H, Gabra-Sanders T, Miller JD (1987) Changes in the cerebrospinal fluid pulse wave spectrum associated with raised intracranial pressure. *Neurosurgery* 20:355–361
37. Wagshul M, Eide PK, Madsen JR (2011) The pulsating brain: a review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids Barriers CNS* 8:5

Comment

The resistance to CSF outflow is an established, traditionally useful parameter used as a predictive test in patients with normal pressure hydrocephalus for evaluation of shunt indication. However, the complexity of the CSF flow and the consequent elastic responses of the ventricular system require complex analyses and mathematical algorithms using non-linear strategies. In this well-written paper, Santamarta and co-workers described the use of the central tendency measure (CTM) as a chaotic continuous non-linear approach to measure the variability of the ICP waveforms. This method was applied in a retrospective manner to 77 infusion studies. The subject is of clinical relevance and the provided information can theoretically give more information for the surgical indications and an impulse for the development of the shunt systems. In fact, the information that CTM could quantify and typify the, until now, not predictable pulsations of the ICP signal should be more closely investigated.

Alex Alfieri
Gershom Koman
Martin Luther University Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany

García M, Poza J, **Santamarta D**, Abásolo D, Barrio P, Hornero R. Spectral analysis of intracranial pressure signals recorded during infusion studies in patients with hydrocephalus. *Medical Engineering & Physics* 2013; 35:1490-1498.



Spectral analysis of intracranial pressure signals recorded during infusion studies in patients with hydrocephalus

María García^{a,*}, Jesús Poza^a, David Santamarta^b, Daniel Abásolo^c,
Patricia Barrio^b, Roberto Hornero^a

^a Biomedical Engineering Group, Department T.S.C.I.T., E.T.S. Ingenieros de Telecomunicación, University of Valladolid, Valladolid, Spain

^b Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario de León, León, Spain

^c Centre for Biomedical Engineering, Department of Mechanical Engineering Sciences, Faculty of Engineering and Physical Sciences, University of Surrey, Guildford, United Kingdom

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 February 2012

Received in revised form 26 February 2013

Accepted 11 April 2013

Keywords:

Hydrocephalus

Infusion test

Intracranial pressure

Median frequency

Relative power

ABSTRACT

Hydrocephalus includes a number of disorders characterised by clinical symptoms, enlarged ventricles (observable using neuroimaging techniques) and altered cerebrospinal fluid (CSF) dynamics. Infusion tests are one of the available procedures to study CSF circulation in patients with clinical and radiological features of hydrocephalus. In them, intracranial pressure (ICP) is deliberately raised and CSF circulation disorders evaluated through measurements of the resulting ICP. In this study, we analysed seventy-seven ICP signals recorded during infusion tests using four spectral-based parameters: median frequency (*MF*) and relative power (*RP*) in three frequency bands. These measures provide a novel perspective for the analysis of ICP signals in the frequency domain. Each signal was divided into four artefact-free epochs (corresponding to the basal, early infusion, plateau and recovery phases of the infusion study). The four spectral parameters were calculated for each epoch. We analysed differences between epochs of the infusion test and correlations between these epochs and patient data. Statistically significant differences ($p < 1.7 \times 10^{-3}$, Bonferroni-corrected Wilcoxon signed-rank tests) were found between epochs of the infusion test using *MF* and *RP*. Furthermore, some spectral parameters (*MF* in the basal phase, *RP* for the first frequency band and in the early infusion phase, *RP* for the second frequency band and in all phases of the infusion study and *RP* in the third frequency band and in the basal phase) revealed significant correlations ($p < 0.01$) between epochs of the infusion test and signal amplitude in the basal and plateau phases. Our results suggest that spectral analysis of ICP signals could be useful for understanding CSF dynamics in hydrocephalus.

© 2013 IPPEM. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The term hydrocephalus includes a number of disorders characterised by clinical symptoms, enlarged brain ventricles (observable using available neuroimaging techniques) and alterations in cerebrospinal fluid (CSF) dynamics [1]. It can appear as a primary condition or as a secondary effect to head trauma, brain tumour or meningitis [2]. Implantation of a CSF shunt is a standard way of managing hydrocephalus [3]. However, some patients may not respond to this treatment and their condition becomes complex for neurosurgeons [2]. The study of intracranial pressure (ICP) and CSF dynamics can help in the decision about performing shunt placement surgery in

a patient with hydrocephalus and can also provide valuable information for shunted patient management [3]. Several efforts have been made to find a relationship between parameters that characterise CSF dynamics and the outcome of shunting. Previous studies provided reference values that could be used for comparison when exploring disturbances in CSF dynamics. However, the recording protocol and the results vary among studies. Some authors reported a mean resting pressure of 1.38 kPa (approximately 10.35 mmHg) on 100 patients lying in the supine position for data recording [4]. In a more recent study [5], lumbar puncture was performed on patients lying on their side on the examination table. They obtained resting pressure values of 9.4 ± 4.6 mmHg in 151 patients at risk for normal pressure hydrocephalus (NPH). These values are lower than those found in another study on 40 healthy (no psychiatric or neurologic disorders) elderly subjects, where a median resting pressure of 11.6 mmHg was obtained while patients lied on the supine position during data recording [6]. These differences show that further research is needed to better understand CSF dynamics and to improve clinical management of patients with hydrocephalus.

* Corresponding author at: Biomedical Engineering Group, Department T.S.C.I.T., E.T.S. Ingenieros de Telecomunicación, University of Valladolid, Paseo de Belén 15, 47011 Valladolid, Spain. Tel.: +34 983 423983; fax: +34 983 423667.

E-mail addresses: maria.garcia@tel.uva.es, margar@tel.uva.es (M. García).

URL: <http://www.gib.tel.uva.es/> (M. García).

Infusion tests, also known as infusion studies, are routinely performed to analyse CSF circulation in patients with clinical and radiological features of hydrocephalus. In infusion studies, ICP is deliberately raised by the introduction of fluid in the ventricular or subarachnoidal space. The resulting ICP is recorded, usually in the lumbar subarachnoidal space, and CSF outflow resistance is calculated [7]. Infusion studies are commonly performed as predictive tests in patients with NPH, but its applications also include prediction of patient response to shunting and assessment of shunt function [8]. Additionally, clinical and experimental studies have relied on infusion tests to analyse metabolic changes in the periventricular white matter [9] and haemodynamic responses associated with the increase of ICP [10]. Computerised infusion tests [11,12] are a modification of the conventional constant rate infusion test, originally described by Katzman [13].

Some therapies in severe traumatic brain injury or hydrocephalus are based on the ICP time-averaged mean [7,14]. However, this parameter does not account for all the information that can be extracted from the ICP waveform and does not provide physicians with a deep insight into cerebral mechanisms of autoregulation [7,14]. Several methods have been developed in order to better understand ICP and CSF circulation disorders. Some of them rely on the non-linear analysis of ICP signals, using parameters like approximate entropy [15,16] and Lempel–Ziv complexity [7,17]. The results of these studies revealed a decomplexification in the ICP signal during episodes of intracranial hypertension in paediatric patients with traumatic brain injury [15,17] and in adults with hydrocephalus during infusion studies [7]. Spectral analysis of ICP signals recorded using different techniques has also been addressed in previous studies [10,18–20]. However, the approaches are quite different. Some authors analysed the relationship between three spectral components of the ICP waveform and the resistance to CSF outflow in infusion studies in order to explore the ability of new indexes in the prediction of the response to shunting [10]. Nevertheless, the differences among phases of the infusion test were not analysed. Other studies focused on the analysis of very low frequency components, called slow waves, and their relationship with physiological processes [18]. As a consequence, their analysis did not explore frequencies above 0.2 Hz. Several indexes that quantify the signal spectrum waveform were analysed in [19] to explore the differences in the shape of the waveform for different conditions. A continuous monitoring of ICP was required to obtain the recordings. The reconstruction of the ICP signal from the information contained in its first harmonic was addressed by Holm and Eide [20]. However, their frequential analysis relied only on the first harmonic of the Fourier transform of the signal. Further work should be developed to improve the spectral characterisation of ICP signals and to assess the potential of this approach in the clinical practise.

The present study is a new effort to explore the ability of several spectral based measures to characterise ICP signals recorded during infusion tests in patients with hydrocephalus. We studied the following spectral parameters: median frequency (*MF*) and relative power (*RP*) in three frequency bands. The aims of this study were: (i) to test whether *MF* and *RP* could reveal significant differences among phases of the infusion study, (ii) to explore the relationship between spectral parameters and some demographic, radiological and ICP-based variables recorded for the patients in our database and (iii) to introduce an alternative framework to understand brain dynamics in hydrocephalus.

2. Materials and methods

2.1. Subjects

A database of 77 ICP signals from patients suffering from hydrocephalus of various types and origin (41 male and 36 female,

Table 1

Data recorded from the population under study.

Characteristic	Value (median [IQR])
Age (years)	74 [62–80]
Ventricular size (Evans index, <i>E</i>)	0.37 [0.35–0.40]
Basal pressure (P_0) (mmHg)	7.42 [5.55–11.00]
Basal amplitude (A_0) (mmHg)	2.55 [1.54–3.48]
Plateau pressure (P_p) (mmHg)	24.91 [20.17–31.07]
Plateau amplitude (A_p) (mmHg)	9.14 [6.11–13.62]
Outflow resistance (<i>R</i>) (mmHg ml ⁻¹ min)	11.95 [8.12–14.53]

IQR: interquartile range.

with age 74 [62–80] years, median [interquartile range, IQR]), was retrospectively analysed in this study. Data were recorded during infusion tests at the Department of Neurosurgery of the University Hospital of León (Spain). Brain imaging (computer tomography or magnetic resonance) revealed evidence of ventricular dilation (Evans index ≥ 0.30) in all of them. Patients also showed other symptoms of NPH, such as poor motor balance, cognitive impairment or urinary incontinence. The absence of a previous history indicated idiopathic NPH in 45 patients. In 24 patients, a secondary form of NPH developed as a consequence of a preceding history of subarachnoid haemorrhage, traumatic brain injury, stroke or intracranial neoplasm. In the remaining 8 cases, the infusion study was conducted to control shunt dysfunction. Lumbar infusion tests were performed on this population as a supplementary hydrodynamic study and as an aid in the decision on the surgical management of patients [7]. Clinical data of the population under study are summarised in Table 1.

In all cases, patients or a close relative gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the local ethics committee.

2.2. ICP data recording

Infusion studies were performed using a variant of the method described by Katzman and Hussey [13]. Under local anaesthesia, patients were positioned in the lateral recumbent position and two needles were inserted in their lower lumbar region. The first one (caudal needle) was connected to an infusion pump (Lifecare® 5000, Abbott Laboratories). For pressure measurement, a three way stopcock equipped with a short extension line was connected to the second needle (rostral cannula). Then, a pressure microtransducer (Codman® MicroSensor™ ICP transducer, Codman & Shurtleff) was introduced through the hole of a fenestrated male Luer lock connected to the three-way stopcock. The tip of the pressure microtransducer was pushed inside the extension line towards the lumbar needle. Finally, the transducer was secured in its position, rotating the male Luer lock and tightening the fenestrated cap to avoid CSF leakage. The pressure signal from the analogue output of the microtransducer monitor was subsequently amplified (ML110 Bridge amplifier) and digitised (PowerLab 2/25 Data recording system ML825, ADI Instruments). The analogue to digital converter was also connected to a computer in order to visualise and record the ICP signals [7].

After 5 min of baseline recording, basal pressure (P_0) was determined. Then, Ringer solution at a constant infusion rate (*IR*) of 1.5 ml min⁻¹ was infused until a plateau was reached. Once the infusion was stopped, CSF pressure continued to be recorded until it decreased towards the baseline level [7]. The plateau CSF pressure (P_p) and P_0 were used to obtain the CSF outflow resistance (*R*) as follows [7]:

$$R = \frac{P_p - P_0}{IR}. \quad (1)$$

For each of the 77 recordings, an experienced neurosurgeon selected four artefact-free epochs, representative of the four phases of the infusion test [7]:

- Epoch 0 corresponds to the basal phase of the infusion test. P_0 was determined in this stage.

$$R_{xx,w}[m, u] = \begin{cases} \frac{1}{L} \cdot \sum_{n=0}^{L-u-1} x[n+m] \cdot w'[n] \cdot x[n+m+u] \cdot w'[u+m] & , u \geq 0 \\ R_{xx,w}^*[-u] & , u < 0 \end{cases} \quad , \quad m = 0, \dots, N_T - 1, \quad (3)$$

where $w[n]$ is the temporal window of length L and $w'[n] = w[-n]$.

The PSD, $S_{x,w}[m, k]$, was then calculated as the DTFS of the STA [22]:

$$S_{x,w}[m, k] = \frac{1}{L} \cdot DTFS\{R_{xx,w}[m, u]\} = \frac{1}{L} \cdot \sum_{u=0}^{2L-1} R_{xx,w}[m, u] \cdot e^{-j \cdot \Omega \cdot u} = \frac{1}{L} \cdot \sum_{u=0}^{2L-1} R_{xx,w}[m, u] \cdot e^{-j \cdot ((2 \cdot \pi \cdot k) / (2L-1)) \cdot u} \quad , \quad k = 0, \dots, 2 \cdot L - 1; \quad m = 0, \dots, N_T - 1 \quad (4)$$

- Epoch 1 is representative of the early infusion phase and usually describes an ascending slope.
- Epoch 2 corresponds to the plateau phase. P_p was obtained in this stage.
- Epoch 3 represents the recovery phase, once the infusion has stopped and the ICP signal returns slowly to levels of the basal state.

The four artefact-free epochs have been represented for one of the ICP signals in Fig. 1a.

ICP recordings were acquired with a sampling frequency $f_s = 100$ Hz ($T_s = 1/f_s = 0.01$ s, where T_s is the sampling period). Besides, all the recordings were processed using a finite impulse response (FIR) bandpass filter with cut-off frequencies 0.1 Hz and 10 Hz. This frequency range preserved the relevant spectral content of the signals and minimised the presence of the DC component.

2.3. Calculation of spectral parameters

The Fourier transform (FT) is commonly used to analyse the spectral content of signals. In order to establish a mathematical framework, we assume that each ICP recording is a time signal $x(t)$ sampled at frequency f_s ($f_s = 100$ Hz in this study). The resulting discrete-time signal can be denoted by $x[n] = x(n \cdot T_s)$, $n = 0, \dots, N - 1$, where $x[n]$ has N samples. The discrete-time Fourier series (DTFS) can be computed to analyse the spectral content of $x[n]$ as follows [21]:

$$X[k] = \sum_{n=0}^{N-1} x[n] \cdot e^{-jk\Omega_0 n} \quad , \quad k = 0, \dots, N - 1, \quad (2)$$

where $\Omega_0 = 2 \cdot \pi / N$ is the fundamental frequency and k identifies the frequency of the sinusoid associated with $X[k]$. The discrete frequency can be obtained as $\Omega = k \cdot \Omega_0$ [22].

The power spectral density (PSD) is generally used instead of the DTFS to characterise the distribution of signal power with frequency [23,24]. It can be computed as the FT of the autocorrelation function of $x[n]$, as they are Fourier transform pairs according to the Wiener–Khinchine–Einstein theorem [23,25]. In the case of non-stationary signals, the spectral analysis must be performed considering their time-varying properties. Thus, the PSD is obtained in this case as the DTFS of the short-time autocorrelation (STA) function. The STA function extends the definition of the autocorrelation

function using the time sliding window algorithm [26,27]. A moving window of 5 s with an overlap of 4 s was used in this study [7]. Each ICP signal was thus divided into N_T segments of 5 s, whose length was L (500 samples). The STA function of $x[n]$, $R_{xx,w}[m, u]$, was computed as follows:

It should be noted that Bendat and Piersol's runs test, a general test for wide-sense stationarity, was used to assess stationarity in the 5-s signal segments [28].

Four spectral based measures were subsequently calculated from the PSD: the MF and the RP in three frequency bands of interest. These parameters were computed from two different points of view. Firstly, the temporal evolution of these parameters was computed from $S_{x,w}[m, k]$ to obtain a value for every second beyond the fifth. Secondly, we averaged the temporal evolution of these parameters in the four artefact-free epochs in which the infusion test was divided.

MF offers a simple means of summarising the whole spectral content of the PSD [23]. It is defined as the frequency that comprises 50% of the signal power. It can be computed as [23]:

$$0.5 \cdot \sum_{k=r_{0.1}}^{r_{10}} S_{x,w}[m, k] = \sum_{k=r_{0.1}}^{r_{MF}[m]} S_{x,w}[m, k] \quad , \quad k = 0, \dots, L - 1; \quad m = 0, \dots, N_T - 1, \quad (5)$$

where $r_{0.1}$ represents the discrete-time frequency corresponding to 0.1 Hz linear frequency, r_{10} represents the discrete-time frequency corresponding to a linear frequency of 10 Hz and $r_{MF}[m]$ is the discrete MF. To obtain the continuous-time MF, the following relationship should be applied:

$$MF[m] = \frac{f_s}{L} \cdot r_{MF}[m] \quad , \quad m = 0, \dots, N_T - 1. \quad (6)$$

Fig. 1b depicts the variation of MF along the duration of the example ICP signal in Fig. 1a.

The RP in several bands of interest was also calculated from the PSD. To the best of our knowledge, these bands of interest have not been standardised for ICP signals recorded during infusion studies. Thus, in a first step, we analysed the PSD of the signals in our database to experimentally determine a suitable frequency division. For this task, we obtained an average PSD for the complete data set, $\langle S_{av}[k] \rangle$. This was done by computing the mean PSD for each subject in the database i ($1 \leq i \leq 77$), $\langle S_{x,i}[k] \rangle$, and normalising it to the range 0–1 [24], $\langle S_{n,i}[k] \rangle$. $\langle S_{av}[k] \rangle$ was obtained as the mean of $\langle S_{n,i}[k] \rangle$ for $1 \leq i \leq 77$. The normalisation process ensured that the PSD of all subjects was in the same range when computing $\langle S_{av}[k] \rangle$. $\langle S_{av}[k] \rangle$ showed two main peaks between 0.1 Hz and 3 Hz. The first one could be found between 0.1 Hz and 1 Hz, while the second one fell between 1 Hz and 2 Hz. We could also find some spectral components of the ICP signals in frequencies higher than

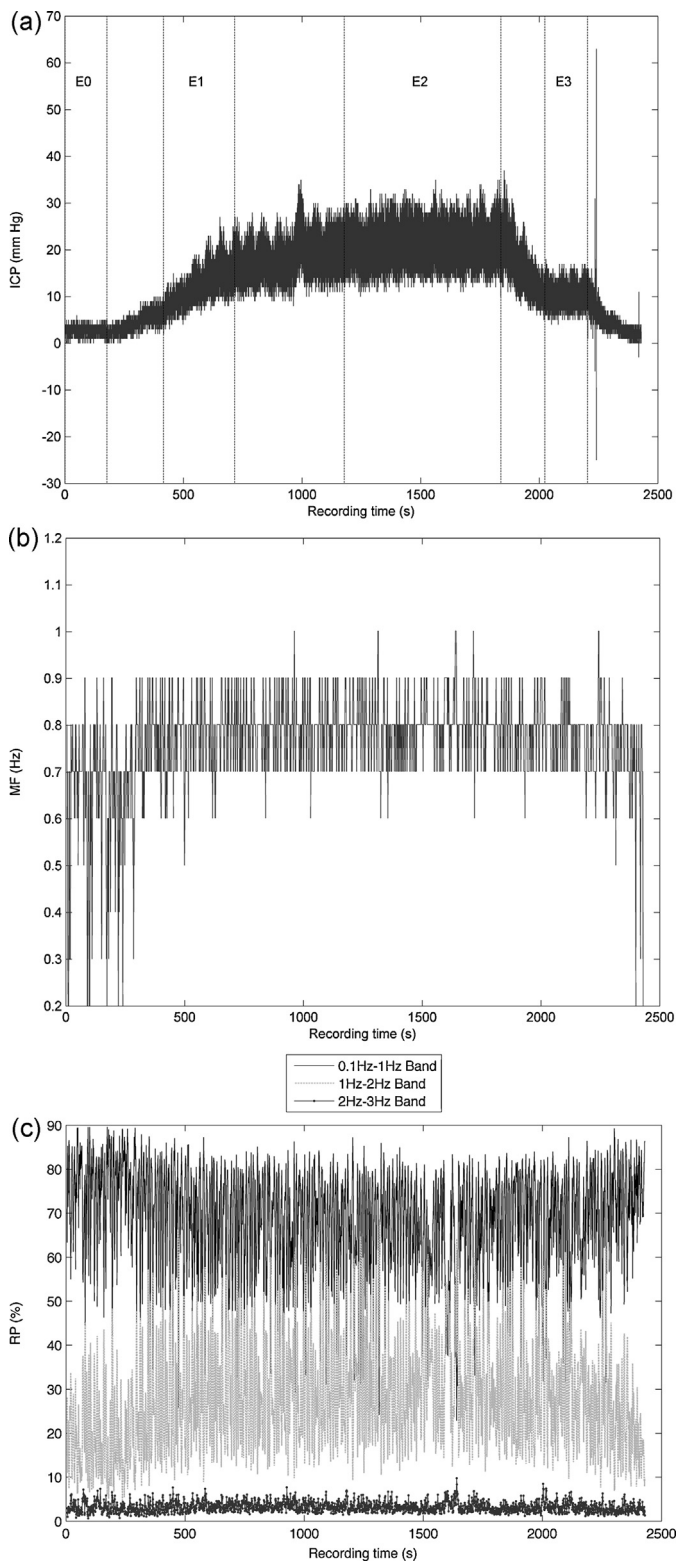


Fig. 1. (a) Evolution of the CSF pressure values in an infusion study for a patient with a proposed diagnosis of normal pressure hydrocephalus. The four artefact-free epochs selected by the neurosurgeon have been depicted (E0: epoch 0, E1: epoch 1, E2: epoch 2, E3: epoch 3). (b) Temporal variation of median frequency (MF) for the ICP signal shown above. (c) Temporal variation of relative power (RP) in the three bands of interest for the ICP signal shown above.

2 Hz, but the magnitude of $\langle S_{av}[k] \rangle$ was significantly lower for these frequencies, especially for frequencies above 3 Hz. This was also the average behaviour in $\langle S_{n,i}[k] \rangle$. On the basis of the previous results, we considered three frequency bands: “band 1” between 0.1 Hz and 1 Hz (B_1), “band 2” between 1 Hz and 2 Hz (B_2) and “band 3” between 2 Hz and 3 Hz (B_3). These bands comprise most of the ICP signal spectral content (including the two maxima in $\langle S_{av}[k] \rangle$). Their width (of approximately 1 Hz) provides an exhaustive analysis of ICP signal spectrum. In a second step, we studied RP in B_1 , B_2 and B_3 . The parameter RP was calculated as the power of the signal in the band of interest divided by the power in the complete frequency range. Its definition can be read as [29]:

$$RP_{B_j}[m] = \frac{\sum_{k \in B_j} S_{n,i,w}[m, k]}{\sum_{k=0}^{L-1} S_{n,i,w}[m, k]}, \quad k = 0, \dots, L-1, \quad m = 0, \dots, N_T-1, \quad (7)$$

where B_j denotes the band of interest (B_1 , B_2 or B_3) and $S_{n,i,w}[m, k]$ is the normalised PSD for each subject i . It should be noted that the frequency limits of the bands in Eq. (7) are discrete frequencies. However, a discrete frequency k is directly related to continuous time frequency f as follows: $f = f_s \cdot k / L$. The temporal variation of RP_{B_1} , RP_{B_2} and RP_{B_3} for the example ICP signal is shown in Fig. 1c.

2.4. Statistical analysis

Initially, the Kolmogorov–Smirnov test with Lilliefors significance correction and the Shapiro–Wilk test for normality were used to verify the normality of the spectral parameters in the 4 artefact-free epochs of the infusion study. After this exploratory analysis, we found that the parametric assumptions did not hold. For this reason, the non-parametric Friedman test was used to determine whether statistically significant differences ($\alpha = 0.01$) could be found in pairwise comparisons between epochs of the infusion test [30]. In the cases where these differences existed, post hoc analyses were carried out using the Wilcoxon signed-rank test with Bonferroni correction to account for multiple comparisons ($\alpha = 0.01/6 = 1.7 \times 10^{-3}$) [30]. The Z score and p -value associated to this test were obtained.

Spearman’s correlation was used to analyse the relationship between phases of the infusion test and patient data in Table 1. A significance level $\alpha = 0.01$ was also considered here.

3. Results

3.1. Design considerations and notation

The first objective of this study was to determine whether the proposed spectral parameters could reveal statistically significant differences between stages of the infusion test. For this task, the spectral parameters defined in the previous section were calculated for each subject and artefact-free epoch in which the infusion test was divided. Firstly, the PSD of the ICP signals was calculated as the FT of the autocorrelation function of 5-s segments of the signal. A moving window of 5 s with an overlap of 4 s was used until the last sample of the signal was reached [23]. The stationarity of the 5-s segments of the signal was investigated using the Bendat and Piersol’s runs test [28]. We found that all the segments were stationary. Thus the proposed spectral analysis is appropriate in this study. Secondly, the four spectral parameters were calculated to obtain a value for every second beyond the fifth. Finally, the spectral parameters were averaged in the four artefact-free epochs of the infusion test. Thus, a single value of MF , RP_{B_1} , RP_{B_2} and RP_{B_3} was obtained for each subject and artefact-free epoch. We will denote by MF_0 the MF value in the basal phase of the infusion test, by MF_1 the MF value in epoch 1, by MF_2 the MF value in the plateau

Table 2
Median [interquartile range, IQR] values of the epoch length, CSF pressure and spectral parameters (MF , RP_{B_1} , RP_{B_2} and RP_{B_3}) for each artefact-free epoch in the infusion tests.

	Epoch 0	Epoch 1	Epoch 2	Epoch 3
Length (s)	175[150–182]	300 [300–330]	480 [420–600]	180 [180–240]
CSF pressure (mmHg)	7.42 [5.57–10.96]	16.08 [13.16–19.48]	24.91 [20.29–29.82]	16.43 [12.98–18.55]
MF (Hz)	0.91 [0.58–1.09]	0.99 [0.80–1.13]	1.02 [0.90–1.14]	1.01 [0.83–1.17]
RP_{B_1} (%)	41.74 [25.66–60.19]	33.29 [17.29–51.31]	21.76 [12.03–42.98]	28.28 [12.78–45.58]
RP_{B_2} (%)	39.41 [21.05–56.85]	55.91 [30.60–70.60]	64.01 [43.48–75.94]	60.48 [44.91–73.83]
RP_{B_3} (%)	5.97 [4.02–9.64]	6.01 [3.99–8.18]	6.24 [3.50–8.11]	6.25 [3.70–8.18]

MF : median frequency, RP_{B_1} : relative power in band B_1 (0.1–1 Hz), RP_{B_2} : relative power in band B_2 (1–2 Hz), RP_{B_3} : relative power in band B_3 (2–3 Hz).

phase and by $MF3$ the MF value in the recovery phase. Similarly, $RP_{B_j}0$, $RP_{B_j}1$, $RP_{B_j}2$ and $RP_{B_j}3$ ($j = 1, 2, 3$) represent the values of RP calculated for phases 0, 1, 2 and 3 of the infusion test, respectively.

In a second stage, we analysed whether these spectral parameters could reveal significant correlations between phases of the infusion test and the clinical data of the patients. For this task, the Spearman’s correlation coefficient between spectral parameters in each artefact-free epoch and the patient data included in **Table 1** was calculated.

Table 2 summarises the median [IQR] values of the epoch length, CSF pressure and spectral parameters (MF , RP_{B_1} , RP_{B_2} and RP_{B_3}) for the artefact-free epochs of the infusion test. These values were averaged over the 77 subjects in our database.

3.2. Differences in pairwise comparisons between stages of the infusion test

Our results showed that the lowest MF values were obtained in the basal epoch, then increased during infusion to reach the highest values in the plateau phase and, finally, decreased again in the recovery phase, reaching values close to those in the basal epoch (see **Table 2**). The Kolmogorov–Smirnov test with Lilliefors significance correction and Shapiro–Wilk test for normality revealed that $MF0$, $MF1$, $MF2$ and $MF3$ were not normally distributed ($p < 0.01$). The Friedman test revealed significant interactions among the MF values in the various stages of the infusion study ($\chi^2(3) = 44.27$, $p = 1.33 \times 10^{-9} < 0.01$). In order to explore these interactions, post hoc analyses were carried out using the Wilcoxon signed-rank test with Bonferroni correction. Statistically significant differences were found between the following pairs: $MF0$ vs. $MF1$ ($Z = -3.42$, $p = 6.27 \times 10^{-4}$), $MF0$ vs. $MF2$ ($Z = -4.50$, $p = 6.92 \times 10^{-6}$), $MF0$ vs. $MF3$ ($Z = -4.42$, $p = 10^{-5}$) and $MF1$ vs. $MF2$ ($Z = -4.89$, $p = 1.02 \times 10^{-6}$). These results are summarised in **Table 3**.

Regarding RP , the behaviour was different for each band of interest. In the case of RP_{B_1} , values in the basal epoch were the highest (41.74[25.66–60.19]%, median[IQR]), then decreased during infusion to reach the lowest values in the plateau phase (21.76[12.03–42.98]%, median[IQR]) and increased again in the recovery phase (28.28[12.78–45.58]%, median[IQR]) to values that were closer to those in the basal epoch. However, for RP_{B_2} the trend was different. RP_{B_2} values in the basal epoch were the lowest (39.41[21.05–56.85]%, median[IQR]), then increased during infusion and reached the highest values in the plateau phase (64.01[43.48–75.94]%, median[IQR]). They decreased again in the

recovery phase (60.48[44.91–73.83]%, median[IQR]) to values that were closer to those in the basal phase. In the case of RP_{B_3} , we could not determine a clear tendency, as the values of RP_{B_3} were very similar in all phases (5.97[4.02–9.64]% for the basal phase, 6.01[3.99–8.18]% for the early infusion phase, 6.24[3.50–8.11]% for the plateau phase and 6.25[3.70–8.18]% for the recovery phase, all the values given as median[IQR]).

The Kolmogorov–Smirnov test with Lilliefors significance correction and Shapiro–Wilk test revealed that the normality hypothesis did not hold for these variables. Therefore, we carried out a Friedman test to determine whether differences between stages of the infusion study could be found using RP_{B_1} , RP_{B_2} and RP_{B_3} . The results revealed significant interactions for RP_{B_1} ($\chi^2(3) = 58.08$, $p = 1.51 \times 10^{-12}$) and RP_{B_2} ($\chi^2(3) = 107.99$, $p = 2.97 \times 10^{-23}$), whereas no significant interaction was found for RP_{B_3} ($\chi^2(3) = 2.03$, $p = 0.57$). Consequently, post hoc analyses were carried out only for RP_{B_1} and RP_{B_2} . The results of the Wilcoxon signed-rank tests for these parameters are included in **Table 3**. Significant differences could be found among all epochs of the infusion test with both parameters. The magnitude of these differences ranged from $Z = -5.71$ ($p = 1.13 \times 10^{-8}$) for the comparison $RP_{B_1}1$ vs. $RP_{B_1}2$ to $Z = -3.36$ ($p = 7.70 \times 10^{-4}$) for $RP_{B_1}1$ vs. $RP_{B_1}3$, in the case of B_1 . Regarding B_2 , the minimum Z score was $Z = -6.95$ ($p = 3.69 \times 10^{-12}$) for $RP_{B_2}0$ vs. $RP_{B_2}2$ and the maximum Z score reached $Z = -3.98$ ($p = 6.94 \times 10^{-5}$) in the case of $RP_{B_2}1$ vs. $RP_{B_2}3$.

3.3. Correlation with patient data

We also wanted to know whether the spectral parameters calculated in this study could reveal any relationship between phases of the infusion tests and some demographic, radiological and ICP-based parameters recorded for the 77 patients that participated in the study. They are summarised in **Table 1** and include: age, Evans index (E), P_0 , basal amplitude of the CSF pressure signal (A_0), P_p , plateau amplitude of the CSF pressure signal (A_p) and R .

The correlation between the spectral parameters ($MF0$, $MF1$, $MF2$, $MF3$, $RP_{B_j}0$, $RP_{B_j}1$, $RP_{B_j}2$ and $RP_{B_j}3$, with $j = 1, 2, 3$) and patients data was analysed using the Spearman’s correlation coefficient, r . The results are summarised in **Table 4**. Only a few significant correlations ($p < 0.01$) were found. In the case of MF , only the correlation A_0 vs. $MF0$ was statistically significant ($r = -0.3164$, $p = 0.0051$). Similarly, only one significant correlation was found for RP_{B_1} and RP_{B_3} , with the pairs A_p vs. $RP_{B_1}1$ ($r = -0.2960$, $p = 0.0090$) and A_0 vs. $RP_{B_3}0$ ($r = -0.3599$, $p = 0.0013$). Finally, statistically significant

Table 3
 Z statistics and p -values associated to the Wilcoxon tests for MF , RP_{B_1} and RP_{B_2} . The significant values ($p < 1.7 \times 10^{-3}$, Bonferroni-corrected) have been highlighted.

	E0 vs. E1		E0 vs. E2		E0 vs. E3		E1 vs. E2		E1 vs. E3		E2 vs. E3	
	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p	Z	p
MF	-3.42	6.27×10^{-4}	-4.50	6.92×10^{-6}	-4.42	1.00×10^{-5}	-4.89	1.02×10^{-6}	-3.04	2.40×10^{-3}	-1.90	5.79×10^{-2}
RP_{B_1}	-3.93	8.59×10^{-5}	-5.58	2.44×10^{-8}	-4.95	7.31×10^{-7}	-5.71	1.13×10^{-8}	-3.36	7.70×10^{-4}	-3.85	1.20×10^{-4}
RP_{B_2}	-6.07	1.28×10^{-9}	-6.95	3.69×10^{-12}	-6.80	1.04×10^{-11}	-6.80	1.07×10^{-11}	-3.98	6.94×10^{-5}	-4.44	8.99×10^{-6}

E0: epoch 0, E1: epoch 1, E2: epoch 2, E3: epoch 3, MF : median frequency, RP_{B_1} : relative power in band B_1 (0.1–1 Hz), RP_{B_2} : relative power in band B_2 (1–2 Hz).

Table 4

Correlation coefficients (*r*) and *p*-values obtained for the Spearman test to analyse the relationship between spectral parameters and patient data. Values with a significance level $p < 0.01$ are highlighted.

	Age		E		P ₀		A ₀		P _p		A _p		R	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
MF0	0.0625	0.5895	0.0571	0.6220	-0.1072	0.3533	-0.3164	0.0051	0.0314	0.7862	0.0872	0.4509	0.1143	0.3214
MF1	-0.0932	0.4203	0.0147	0.8993	0.1240	0.2826	-0.0574	0.6203	-0.0162	0.8888	-0.0214	0.8534	-0.0442	0.7026
MF2	-0.0382	0.7413	0.0357	0.7579	0.1095	0.3430	0.0270	0.8154	-0.0665	0.5655	-0.1137	0.3247	-0.0916	0.4282
MF3	0.0500	0.6656	0.0414	0.7209	0.0539	0.6412	0.0562	0.6276	-0.0226	0.8450	-0.0022	0.9847	-0.0201	0.8619
RP _{B₁} 0	-0.0223	0.8470	0.0859	0.4578	0.0163	0.8879	0.1663	0.1483	-0.1439	0.2113	-0.2418	0.0341	-0.1904	0.0971
RP _{B₁} 1	0.0359	0.7564	0.0570	0.6227	-0.1794	0.1185	-0.0406	0.7262	-0.2271	0.0472	-0.2960	0.0090	-0.1922	0.0940
RP _{B₁} 2	0.0611	0.5978	0.1156	0.3167	-0.2101	0.0667	-0.0562	0.6273	-0.2227	0.0518	-0.2610	0.0219	-0.1653	0.1505
RP _{B₁} 3	0.0185	0.8730	0.0616	0.5946	-0.1534	0.1829	0.0230	0.8425	-0.1617	0.1597	-0.2093	0.0677	-0.1277	0.2678
RP _{B₂} 0	0.2159	0.0594	-0.1682	0.1436	-0.0501	0.6655	0.1333	0.2479	0.1338	0.2456	0.4132	0.0002	0.1736	0.1309
RP _{B₂} 1	0.1538	0.1817	-0.1495	0.1944	0.1439	0.2120	0.1782	0.1210	0.2322	0.0423	0.4438	0.0001	0.1942	0.0906
RP _{B₂} 2	0.0587	0.6124	-0.1864	0.1046	0.2040	0.0752	0.1244	0.2812	0.1955	0.0885	0.3436	0.0022	0.1196	0.2995
RP _{B₂} 3	0.1544	0.1799	-0.1459	0.2054	0.1456	0.2064	0.0828	0.4738	0.1604	0.1630	0.3496	0.0018	0.1142	0.3219
RP _{B₃} 0	-0.1312	0.2552	-0.1185	0.3046	-0.0737	0.5243	-0.3599	0.0013	0.0944	0.4134	0.1236	0.2842	0.1612	0.1610
RP _{B₃} 1	-0.1929	0.0929	-0.0689	0.5517	0.0106	0.9274	-0.1013	0.3809	0.0211	0.8552	0.0926	0.4230	0.0491	0.6712
RP _{B₃} 2	-0.1802	0.1168	-0.1241	0.2821	0.0276	0.8116	-0.0735	0.5251	0.0118	0.9191	0.0825	0.4755	0.0313	0.7865
RP _{B₃} 3	-0.1614	0.1608	-0.1031	0.3722	-0.0961	0.4057	-0.1393	0.2270	-0.0438	0.7047	0.0678	0.5577	0.0195	0.8662

MF: median frequency, RP_{B₁}: relative power in band B₁ (0.1–1 Hz), RP_{B₂}: relative power in band B₂ (1–2 Hz), RP_{B₃}: relative power in band B₃ (2–3 Hz), E: Evans index, P₀: basal pressure, A₀: basal amplitude, P_p: plateau pressure, A_p: plateau amplitude, R: cerebrospinal fluid outflow resistance.

correlations could be also found for the pairs A_p vs. RP_{B₂}0 ($r = -0.4132, p = 0.0002$), A_p vs. RP_{B₂}1 ($r = -0.4438, p = 0.0001$), A_p vs. RP_{B₂}2 ($r = -0.3436, p = 0.0022$) and A_p vs. RP_{B₂}3 ($r = -0.3496, p = 0.0018$).

4. Discussion and conclusion

In this study, a spectral characterisation of ICP signals recorded during infusion tests in patients suffering from hydrocephalus was carried out. The four phases in which infusion tests in our database were divided were analysed by means of four spectral parameters: MF, RP_{B₁}, RP_{B₂} and RP_{B₃}. Although ICP has been previously analysed from different points of view, this is, to the best of our knowledge, the first study that addresses the spectral analysis of ICP signals recorded during infusion studies using parameters like MF or RP.

Spectral parameters were computed from the PSD of the ICP signals. This is a useful tool to analyse the spectral content of signals. In this study, the PSD was calculated as the DTFS of the STA function, as the signals under analysis were non-stationary. However, it should be noted that this is not the only available procedure to calculate the PSD [31]. The Welch’s method, based on the averaging of modified periodograms, has been also used with this purpose [31,32].

Firstly, we assessed whether the spectral parameters could reveal differences among phases of the infusion study. Results for MF in Table 3 show that significant differences were found between all phases of the infusion test, except in the comparisons MF2 vs. MF3 and MF1 vs. MF3. A possible explanation could be that, in the recovery phase, the ICP signals tend to gradually return to the basal state. However, the recording time may not be long enough for the ICP signals to exactly match the characteristics in the basal phase. Therefore, the MF values in the recovery phase may not be too different from those in the plateau phase or early infusion phase (see Table 2).

Regarding RP, significant differences were found among all phases of the infusion study using RP_{B₁} and RP_{B₂}, but differences were not statistically significant in the case of RP_{B₃}. These results suggest that low frequency components of the ICP signal (bands B₁ and B₂) change significantly during stress episodes, such as the increase in ICP produced by infusion studies. On the contrary, high frequency components (band B₃) are not sensitive to ICP variations. Some authors [10,14] indicate that the ICP signal is formed

by three overlapping components in the time domain with different frequencies. The first one is the pulse wave, with a fundamental frequency equal to the heart rate and several harmonics, all of them usually above 1 Hz [10,14]. The second component is related to the respiratory cycle and can be generally found between 0.05 Hz and 0.2 Hz [10]. Finally, the third component is related to slow waves, with frequencies between 0.0055 Hz and 0.05 Hz [10,14]. Our findings support the notion that the components in bands B₁ and B₂ might be related to the respiratory wave and, especially, the pulse wave. Indeed, some authors have reported a heart rate above 60 beats per minute (bpm), corresponding to a frequency equal to 1 Hz (1 beat per second), for patients suffering from hydrocephalus. A baseline heart rate of 70 ± 10 bpm, mean ± standard deviation (SD) was found in 34 patients suffering from NPH [33]. Similarly, a heart rate of 73 ± 15 bpm (mean ± SD) was reported for a database of 13 patients [34]. Heart rate has been also modelled as having a frequency of 70 bpm on a study on hydrocephalus valves [35]. These results indicate that the frequency of the pulse wave may be above 1 Hz in patients suffering from hydrocephalus and, thus, would mainly correspond to band B₂ (1–2 Hz) in this study. Respiratory waves have lower frequencies [3,10] and, thus, would be primarily related to band B₁ (0.1–1 Hz).

Further investigation is needed in order to confirm these relationships and determine whether frequencies below 0.1 Hz can provide additional information. However, very low frequency components recorded during infusion studies may not be strictly defined as slow waves, as in a more general ICP analysis context. ICP slow waves, known as Lundberg’s ‘B’ waves, are usually analysed in overnight ICP, since they are associated with cerebral pathological conditions [36,37]. There is evidence that frequent presence of this type of waves may result in a positive response to shunting [38]. In the case of infusion studies, the recording time is much shorter and patients are awake [10]. Therefore, very low frequency components in infusion studies may not reveal the same information as in overnight recordings [5]. Likewise, results regarding the presence of slow waves are sometimes contradictory. A reduced activity of slow waves was found to be associated with poor prognosis after traumatic brain injury [39], whereas other authors suggested that the occurrence of plateau slow waves was not directly linked to worse outcome in head injured patients [36]. Finally, ‘B’ waves have been also observed in healthy subjects [18,40].

Results in Table 2 also show that, during the infusion study, RP_{B₂} increased while RP_{B₁} decreased with respect to the basal phase. Therefore, under the increase in ICP induced by infusion,

the signal spectrum is shifted towards higher frequencies with respect to the basal state. As a consequence, MF is higher in the plateau phase (see Table 2). This result indicates that the arterial component of the pressure wave becomes more prominent in the plateau phase. This issue could be explained taking into account different effects. In the first place, it could be explained from the hypothesis of the activation of an intracranial baroreflex channelled through the autonomic system, as suggested in [33]. Results in this study showed that the moderate rise in ICP during infusion studies yielded a reversible pressure-mediated systemic response that consists in an increase in arterial blood pressure (ABP). This effect also influenced cerebral perfusion pressure (CPP), defined as the mean ABP minus ICP, which significantly decreased during infusion tests [33]. The Cushing response could compromise CPP in an advanced stage. However, before this extreme stage is reached, haemodynamic changes associated to intracranial hypertension could develop [33]. These changes are compatible with an early Cushing response: moderate rise in ABP, mild decrease in CPP, reduction of cerebral blood flow and increase in the heart rate variability without a modification of its mean value [33]. These effects might influence the ICP waveform producing an increase in RP_{B_2} during infusion.

In the second place, the rise in ICP induced by the infusion test may affect the compliance of the brain and cerebral blood vessels. Vascular compliance is important in the brain because it is surrounded by a rigid container (the skull) and an incompressible fluid (CSF) [41]. It is generally accepted that the oscillation of ICP with the cardiac cycle is a result of the cardiac-driven variations in ABP [42]. The volume of intracranial blood varies along one cardiac cycle, due to the pulsatile nature of the blood supply in the brain: it increases during systole and decreases during diastole [41,43]. The arterial pulsations are transmitted to the CSF and, thus, volume changes during the cardiac cycle result also in changes in CSF [41]. As a consequence, the morphology of the CSF waveform suffers changes that depend on the arterial input, the compliance of the cranial contents (parenchyma and cerebral wall) and the blood flow towards the venous system [41,44]. However, the relationship between ABP and ICP oscillation appears to be altered in clinically relevant conditions such as hypertension and hydrocephalus [42]. Under elevated ICP states, brain compliance decreases [14,45] and this causes small changes in intracranial volume induced by cardiac pulsations to generate large ICP wave amplitudes [46]. The increase in RP_{B_2} , together with the decrease in RP_{B_1} , in the plateau phase with respect to the basal phase observed in the present study might reflect these alterations in the ICP waveform associated to changes in brain compliance.

Finally, the increase in RP_{B_2} in the plateau phase might be related to a breakdown of the *windkessel* mechanism induced by the increase in ICP during infusion. The *windkessel* mechanism refers to a progressive dissipation of arterial pulsations, mostly through the CSF, to reach the capillary circulation almost pulseless [47]. Adequate functioning of the *windkessel* mechanism appears to be necessary for normal cerebral blood flow [47,48]. However, the increase in ICP induced by infusion tests might alter the biomechanics of the brain and cause a breakdown of the *windkessel* mechanism [47]. As a consequence, the arterial pulse pressure delivered to the capillary circulation would be stronger [47]. This effect should be reflected in changes in the arterial component during infusion, which is consistent with the increase in RP_{B_2} observed in the plateau phase.

In a second stage of the present study, the correlation between spectral parameters and several demographic, radiological and ICP-based variables was analysed. Results in Table 4 show that only a few significant correlations could be found. These were related to the amplitude of the signal in the basal and plateau phase (A_0 and A_p , respectively). It is noteworthy that, in the case of RP_{B_2} ,

significant correlations were found with A_p in all the artefact-free epochs of the infusion study. This result suggests that frequency components in B_2 , mainly connected to the pulse component of ICP signals, are directly related to the increase in ICP produced during intracranial hypertension. The relationship between the pulse amplitude of ICP (amplitude of the first harmonic of the pulse component) and the mean pressure recorded during infusion studies has been also observed in previous studies [10,11,14]. Our findings also indicate that there is a close relationship between ICP values that can be reached during infusion studies (quantified by A_p) and the percentage of the total signal power in band B_2 .

Previous studies have also addressed the characterisation of ICP signals. In previous studies from our research group [7,49], non-linear analysis of data recorded during infusion studies was accomplished. Results showed that the CSF pulse waveform complexity significantly decreased, while CSF pulse waveform variability significantly increased, during the period of intracranial hypertension (plateau phase) with respect to the basal phase. ICP signals have been also studied in the frequency domain using very different strategies. The FT of ICP signals was analysed in the context of the pulse amplitude of ICP, as a means of characterising ICP waveform [11,19]. Other researchers tried to reconstruct the ICP signal from the information in the first harmonic of the FT of the signal [20]. They compared the raw signal and the reconstructed signal in order to quantify the amount of information that was lost in this process. Slow waves have also been studied in order to separate them from other components of the ICP signal and appropriately define the frequency boundaries between different types of slow waves [18,38]. The relationship between the different vasogenic components of ICP signals and R was analysed in [10]. In this study, data were recorded during infusion studies for patients with hydrocephalus. However, signals in [11,18,20,38] did not come from infusion tests. Thus, a direct comparison with our study is not straightforward.

Other indexes derived from Fourier analysis of ICP signals have been previously studied. Some researchers calculated the amplitude of the first harmonic of the pulse component and the power of slow waves after a FT analysis for the basal and plateau phases of infusion tests [10]. The pressure–volume compensatory reserve index (RAP index) has also been analysed in previous studies, as the correlation coefficient between the amplitude and mean pressure of the first harmonic of the pulse waveform [14,39]. The spectral parameters analysed in the present study are different from these. Firstly, MF , RP_{B_1} , RP_{B_2} and RP_{B_3} were calculated from the PSD of the signals, rather than from a direct calculation of the FT. Secondly, the PSD was calculated as the FT of the autocorrelation function using the moving window technique, more adequate for non-stationary signals [26,27]. The spectral parameters calculated in this study can be regarded as complementary measures to the previous indexes, since they provide distinct measures from the ICP waveform. The extraction of simple spectral parameters, such as MF and RP , is a necessary first step to introduce this alternative framework to understand brain dynamics in hydrocephalus. Besides, RP and MF are easy to interpret and summarise different characteristics of the PSD. Therefore, these measures provide a preliminary description of ICP signal spectra that could be extended in future studies by the inclusion of additional spectral parameters that quantify other features of the ICP signals.

Finally, some technical and clinical issues merit further consideration. The ICP waveform can be divided into several components (pulse wave, respiratory wave and slow waves) primarily related to changes in cerebral blood volume [7]. Hence, ICP signals should be studied together with ABP signals or heart rate signals in order to obtain a better understanding of their relationship in the frequency domain and the influence of these components in the bands of interest. These additional signals might also be helpful in better defining

the bands of interest for the spectral analysis of ICP signals in infusion studies. Besides, frequencies below 0.1 Hz were not analysed in this study. ICP signals were filtered below this frequency in order to avoid the influence of the DC component. Additionally, the spectral resolution of the calculated PSDs hindered the separation of the DC component from very low frequency components. Further research should be carried out to explore whether these frequencies contain useful information in signals recorded during infusion tests and their possible relationship with slow waves in overnight recordings. It should also be noted that the early infusion phase is a transient state between the basal and plateau phases. Although it is not a steady state, like the remaining phases of the infusion test, the spectral analysis in this stage provided useful information about the trend of the changes in the analysed spectral parameters between the basal and plateau phases. Another limitation of the study is related to the population under study. Spectral analysis was performed on a heterogeneous group of patients who showed clinical and radiological features of NPH. The database encompasses a wide range of ages and mechanisms leading to hydrocephalus. However, we consider that heterogeneity in patient population should not be regarded as a serious drawback, since the aim of this study was to analyse alternative spectral methods in deriving new measures from ICP signals. Finally, it should be pointed out that it would be desirable to test the proposed method on a larger set of ICP signals.

In summary, spectral parameters like *MF* and *RP* reveal changes in the ICP signal spectrum during stress episodes. Significant differences were found between most phases of the infusion test using *MF*. Besides, significant differences between all phases of the infusion study could be found using RP_{B_1} and RP_{B_2} . Differences were not statistically significant in the case of RP_{B_3} . The increase of *MF* and RP_{B_2} , together with the decrease of RP_{B_1} , in the plateau phase with respect to the basal phase indicate that the signal spectrum is shifted towards higher frequencies under raised ICP conditions. Statistically significant relationships with amplitude in the basal and plateau phases were also found using these spectral methods. More specifically, significant correlations were found for A_0 vs. *MF*₀, A_0 vs. RP_{B_3} , A_p vs. RP_{B_1} , A_p vs. RP_{B_2} , A_p vs. RP_{B_2} , 2 and A_p vs. RP_{B_2} , 3. These findings indicate that spectral analysis could help to understand CSF dynamics during infusion tests.

Future efforts will be aimed at studying new spectral parameters in order to determine whether they can reveal differences between stages of the infusion test, as well as more significant correlations between spectral parameters and clinical data. The use of different time–frequency representations with variable time–frequency resolution, such as *wavelets*, would also be addressed in order to appropriately study very low frequency components that might be associated with slow waves. We will also try to combine the information of spectral and non-linear analysis of ICP signals, in order to obtain complementary information that might help physicians to better understand CSF dynamics in hydrocephalus. Finally, the potential clinical applications of these results need to be further explored, since this study is a first step towards the potential use of these spectral parameters in the clinical practise. In this sense, it would be desirable to assess the utility of spectral analysis of ICP signals in the prediction of patient response to shunting and in the distinction between hydrocephalus and other pathological states with similar clinical signs.

Funding

This research was partially supported by: the *Ministerio de Economía y Competitividad* and FEDER under project TEC2011-22987; the ‘Proyecto Cero 2011 on Ageing’ from *Fundación General CSIC, Obra Social La Caixa* and CSIC; and project VA111A11-2 from *Consejería de Educación (Junta de Castilla y León)*.

Ethical approval

This study was approved by the local ethics committee of the University Hospital of León, Spain.

Acknowledgements

Authors would like to express their gratitude to the reviewers for their feedback about the manuscript.

Appendix A. Abbreviations and symbols

A1. Abbreviations

ABP	Arterial blood pressure
CPP	Cerebral perfusion pressure
CSF	Cerebrospinal fluid
DC	Direct current
DTFS	Discrete time Fourier series
FIR	Finite impulse response
FT	Fourier transform
ICP	Intracranial pressure
NPH	Normal pressure hydrocephalus
PSD	Power spectral density
RAP	Pressure–volume compensatory reserve index
SD	Standard deviation
STA	Short-time autocorrelation
STFT	Short time Fourier transform

A2. Symbols and units

Symbol	Definition	Units
A_0	Basal amplitude of the CSF pressure signal	(mmHg)
A_p	Plateau amplitude of the CSF pressure signal	(mmHg)
B_1	Frequency band 1 (0.1–1 Hz)	(Hz)
B_2	Frequency band 2 (1–2 Hz)	(Hz)
B_3	Frequency band 3 (2–3 Hz)	(Hz)
E	Evans index	–
f_s	Sampling frequency	(Hz)
IR	Infusion rate	(ml min ⁻¹)
L	Length of 5-s segments	(# of samples)
<i>MF</i>	Median frequency	(Hz)
<i>MF</i> ₀	Median frequency in the basal phase	(Hz)
<i>MF</i> ₁	Median frequency in the early infusion phase	(Hz)
<i>MF</i> ₂	Median frequency in the plateau phase	(Hz)
<i>MF</i> ₃	Median frequency in the recovery phase	(Hz)
N	Length of discrete-time signal	(# of samples)
N_T	Number of 5-s segments in a signal	(# of segments)
P_0	Basal CSF pressure	(mmHg)
P_p	Plateau CSF pressure	(mmHg)
R	CSF outflow resistance	(mmHg ml ⁻¹ min)
<i>RP</i>	Relative power	(%)
RP_{B_j} , 0	Relative power in the basal phase and for frequency band B_j ($j = 1, 2, 3$)	(%)
RP_{B_j} , 1	Relative power in the early infusion phase and for frequency band B_j ($j = 1, 2, 3$)	(%)
RP_{B_j} , 2	Relative power in the plateau phase and for frequency band B_j ($j = 1, 2, 3$)	(%)
RP_{B_j} , 3	Relative power in the recovery phase and for frequency band B_j ($j = 1, 2, 3$)	(%)
T_s	Sampling period	(s)
α	Significance level	–
Ω_0	Fundamental frequency	(rad)
Ω	Discrete frequency	(rad)

Conflict of interest statement

None declared.

References

- [1] Malm J, Eklund A. Idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Pract Neurol* 2006;6:14–27.

- [2] Bergsneider M, Miller C, Vespa PM, Hu X. Surgical management of adult hydrocephalus. *Neurosurgery* 2008;62(Suppl. 2):643–60.
- [3] Czosnyka M, Czosnyka Z, Momjian S, Pickard JD. Cerebrospinal fluid dynamics. *Physiol Meas* 2004;25(5):R51–76.
- [4] Ekstedt J. CSF hydrodynamic studies in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41(4):345–53.
- [5] Marmarou A, Young HF, Aygok GA, Sawauchi S, Tsuji O, Yamamoto T, et al. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a prospective study in 151 patients. *J Neurosurg* 2005;102(6):987–97.
- [6] Malm J, Jacobsson J, Birgander R, Eklund A. Reference values for CSF outflow resistance and intracranial pressure in healthy elderly. *Neurology* 2011;76(10):903–9.
- [7] Santamarta D, Hornero R, Abásolo D, Martínez-Madrigal M, Fernández J, García-Cosamalón J. Complexity analysis of the cerebrospinal fluid pulse waveform during infusion studies. *Childs Nerv Syst* 2010;26(12):1683–9.
- [8] Eklund A, Smielewski P, Chambers I, Alperin N, Malm J, Czosnyka M, et al. Assessment of cerebrospinal fluid outflow resistance. *Med Biol Eng Comput* 2007;45(8):719–35.
- [9] Ägren-Wilsson A, Eklund A, Koskinen LO, Bergenheim AT, Malm J. Brain energy metabolism and intracranial pressure in idiopathic adult hydrocephalus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(8):1088–93.
- [10] Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pickard JD. Link between vasogenic waves of intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow resistance in normal pressure hydrocephalus. *Br J Neurosurg* 2004;18(1):56–61.
- [11] Czosnyka M, Batorski L, Laniewski P, Maksymowicz W, Koszewski W, Zaworski W. A computer system for the identification of the cerebrospinal compensatory model. *Acta Neurochir (Wien)* 1990;105(3–4):112–6.
- [12] Borgesen SE, Albeck MJ, Gjerris F, Czosnyka M, Laniewski P. Computerized infusion test compared to steady pressure constant infusion test in measurement of resistance to CSF outflow. *Acta Neurochir (Wien)* 1992;119(1–4):12–6.
- [13] Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption I: rationale and method. *Neurology* 1970;20(6):534–44.
- [14] Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(6):813–21.
- [15] Hornero R, Aboy M, Abásolo D, McNames J, Goldstein B. Interpretation of approximate entropy: analysis of intracranial pressure approximate entropy during acute intracranial hypertension. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005;52(10):1671–80.
- [16] Hu X, Miller C, Vespa P, Bergsneider M. Adaptive computation of approximate entropy and its application in integrative analysis of irregularity of heart rate variability and intracranial pressure signals. *Med Eng Phys* 2008;30(5):631–9.
- [17] Hornero R, Aboy M, Abásolo D, McNames J, Goldstein B. Analysis of intracranial pressure during acute intracranial hypertension using Lempel–Ziv complexity: further evidence. *Med Biol Eng Comput* 2007;45(6):617–20.
- [18] Lemaire JJ, Boire JY, Chazal J, Irthum B. A computer software for frequential analysis of slow intracranial pressure waves. *Comput Methods Programs Biomed* 1994;42(1):1–14.
- [19] Contant Jr CF, Robertson CS, Crouch J, Gopinath SP, Narayan RK, Grossman RG. Intracranial pressure waveform indices in transient and refractory intracranial hypertension. *J Neurosci Methods* 1995;57(1):15–25.
- [20] Holm S, Eide PK. The frequency domain versus time domain methods for processing of intracranial pressure (ICP) signals. *Med Eng Phys* 2008;30(2):164–70.
- [21] Haykin S, van Veen B. *Signals and systems*. New York: John Wiley & Sons; 2003.
- [22] Poza J, Hornero R. Time–frequency analysis of MEG activity in Alzheimer's disease. In: Górriz JM, Lang EW, Ramírez J, editors. *Recent advances in biomedical signal processing*. Bussum, Netherlands: Bentham eBooks; 2011. p. 122–39.
- [23] Poza J, Hornero R, Abásolo D, Fernández A, García M. Extraction of spectral based measures from MEG background oscillations in Alzheimer's disease. *Med Eng Phys* 2007;29(10):1073–83.
- [24] Poza J, Hornero R, Escudero J, Fernández A, Sánchez CI. Regional analysis of spontaneous MEG rhythms in patients with Alzheimer's disease using spectral entropies. *Ann Biomed Eng* 2008;36(1):141–52.
- [25] Haykin S. *Communication systems*. New York: John Wiley & Sons; 2001.
- [26] Akay M. *Time, frequency and wavelets in biomedical signal processing*. New Jersey: IEEE Press; 1998.
- [27] Kaiser G. *A friendly guide to wavelets*. Boston: Birkhäuser; 1994.
- [28] Bendat J, Piersol A. *Random data: analysis and measurement procedures*. New York: Wiley; 2000.
- [29] Rodríguez G, Copello F, Vitali P, Perego G, Nobili F. EEG spectral profile to stage Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 1999;110(10):1831–7.
- [30] Jobson JD. *Applied multivariate data analysis. Volume II: categorical and multivariate methods*. New York: Springer; 1991.
- [31] Oppenheim AV, Schaffer R. *Discrete-time signal processing*. Upper Saddle River: Pearson; 2010.
- [32] Welch PD. The use of Fast Fourier Transform for the estimation of power spectra: a method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Trans Audio Electroacoustics* 1967;15(2):70–3.
- [33] Schmidt EA, Czosnyka Z, Momjian S, Czosnyka M, Bech RA, Pickard JD. Intracranial baroreflex yielding an early Cushing response in human. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;95(Suppl.):253–6.
- [34] El Sankari S, Gondry-Jouet C, Fichten A, Godefroy O, Serot JM, Deramond H, et al. Cerebrospinal fluid and blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a differential diagnosis from idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Fluids Barriers CNS* 2011;8(1):12.
- [35] Czosnyka ZH, Cieslicki K, Czosnyka M, Pickard JD. Hydrocephalus shunts and waves of intracranial pressure. *Med Biol Eng Comput* 2005;43(1):71–7.
- [36] Gjerris F, Børgesen SE, Sørensen PS, Boesen F, Schmidt K, Harmsen A, et al. Resistance to cerebrospinal fluid outflow and intracranial pressure in patients with hydrocephalus after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1987;88(3–4):79–86.
- [37] Castellani G, Zweifel C, Kim D-J, Carrera E, Radolovich D, Smielewski P, et al. Plateau waves in head injured patients requiring neurocritical care. *Neurocrit Care* 2009;11(2):143–50.
- [38] Kasprowicz M, Asgari S, Bergsneider M, Czosnyka M, Hamilton R, Hu X. Pattern recognition of overnight intracranial pressure slow waves using morphological features of intracranial pressure pulse. *J Neurosci Methods* 2010;190(2):310–8.
- [39] Balestreri M, Czosnyka M, Steiner LA, Schmidt E, Smielewski P, Matta B, et al. Intracranial hypertension: what additional information can be derived from ICP waveform after head injury? *Acta Neurochir (Wien)* 2004;146(2):131–41.
- [40] Lemaire JJ, Khalil T, Cervenansky F, Gindre G, Boire JY, Bazin JE, et al. Slow pressure waves in the cranial enclosure. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144(3):243–54.
- [41] Bateman GA. Vascular compliance in normal pressure hydrocephalus. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21(9):1574–85.
- [42] Wagshul ME, Kelly EJ, Yu HJ, Garlick B, Zimmerman T, Egnor MR. Resonant and notch behaviour in intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg Pediatr* 2009;3(5):354–64.
- [43] Enzmann DR, Pelc NJ. Cerebrospinal fluid flow measured by phase-contrast cine MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14(6):1301–7.
- [44] Cardoso ER, Rowan JO, Galbraith S. Analysis of the cerebrospinal fluid pulse wave in intracranial pressure. *J Neurosurg* 1983;59(5):817–21.
- [45] Greitz D. Paradigm shift in hydrocephalus research in legacy of Dandy's pioneering work: rationale for third ventriculostomy in communicating hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2007;23(5):487–9.
- [46] Eide PK, Park E-H, Madsen JR. Arterial blood pressure vs intracranial pressure in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 2010;122(4):262–9.
- [47] Egnor M, Zheng L, Rosiello A, Gutman F, Davis R. A model of pulsations in communicating hydrocephalus. *Pediatr Neurosurg* 2002;36(6):281–303.
- [48] Egnor M, Rosiello A, Zheng L. A model of intracranial pulsations. *Pediatr Neurosurg* 2001;35(6):284–98.
- [49] Santamarta D, Abásolo D, Martínez-Madrigal M, Hornero R. Characterisation of the intracranial pressure waveform during infusion studies by means of central tendency measure. *Acta Neurochir (Wien)* 2012;154(9):1595–602.

ANEXO II

Consentimiento informado para el test de infusión

HOJA DE INFORMACION AL SUJETO PARTICIPANTE

SOLICITUD DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO DEL ESTUDIO:

“MÉTODOS AVANZADOS DE PROCESADO DE LA SEÑAL DE PRESIÓN INTRACRANEAL DURANTE LOS ESTUDIOS DE INFUSIÓN EN PACIENTES CON HIDROCEFALIA”

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación con la señal de presión recogida durante el test de infusión, en el que se le invita a participar. Por ello, queremos proporcionarle la información correcta y suficiente para que pueda valorar si desea o no participar en el estudio. Lea con atención esta hoja informativa y nosotros le aclararemos cualquier duda que le pueda surgir.

En primer lugar, queremos que sepa que su participación (o la de su familiar a su cargo) es voluntaria. Si decide que no quiere participar, no se preocupe, esto no repercutirá de ninguna manera en la atención que todos los profesionales del hospital le prestaremos. Por el contrario, si decide participar, sepa que puede retirarse de él cuando quiera y sin tener que dar explicaciones.

FINALIDAD DEL ESTUDIO

El grupo de médicos que solicita su participación está formado por médicos del Hospital Universitario de León procedentes del Servicio de Neurocirugía, que forman un equipo con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la hidrocefalia y otras enfermedades relacionadas con la circulación del líquido cefalorraquídeo.

La hidrocefalia normotensiva es una enfermedad poco conocida cuyo tratamiento consiste en una operación quirúrgica. Sus manifestaciones clínicas son la inestabilidad al caminar, que suele ser el síntoma fundamental, el deterioro mental y la incontinencia. No siempre están presentes los tres síntomas. Es una enfermedad propia del adulto y tiene una presentación clínica insidiosa, por lo que también se la conoce con el nombre de “hidrocefalia crónica del adulto”. Se acompaña de una dilatación ventricular, un acúmulo de líquido en las cavidades del cerebro, por lo que es muy probable que cuando lea este documento a usted o su familiar ya le hayan hecho un escáner o una resonancia cerebral. En ocasiones hay una causa clara desencadenante de la enfermedad, ésta suele ser una hemorragia cerebral o un traumatismo craneal. Pero en otras ocasiones no es así, es lo que se conoce como

formas idiopáticas de la enfermedad. Su diagnóstico con frecuencia es complejo ya que estos síntomas también aparecen en otras enfermedades neurológicas y pueden ser atribuidos al envejecimiento. El manejo de esta enfermedad mejoraría si dispusiéramos de alguna herramienta capaz de predecir la respuesta a la intervención. Una de las herramientas más utilizadas desde hace años es el test de infusión, que explora la capacidad de reabsorción de líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, esta prueba no es infalible: un test patológico no implica necesariamente que el paciente vaya a mejorar después de la intervención; y también hay pacientes que mejoran con un test de infusión normal.

El motivo principal del estudio al que se le invita a participar es explorar otro tipo de estrategias de análisis de la señal de presión recogida durante el test de infusión que le vamos a efectuar por el hecho de ser candidato a una intervención quirúrgica ante la sospecha clínica y radiológica de una hidrocefalia nomotensiva.

¿QUÉ SOLICITAMOS DE USTED?

Para el diagnóstico de su enfermedad el médico que le atiende solicitará estudios que habitualmente incluyen pruebas analíticas, radiológicas, una evaluación neuropsicológica, un registro de presión intracraneal y un test de infusión. Los dos últimos estudios precisan de ingreso hospitalario en el Servicio de Neurocirugía. Le pedimos que nos autorice, con fines de investigación, la utilización de la señal biomédica de presión recogida durante estos estudios para dedicarlo a pruebas de investigación en el laboratorio del Grupo de Ingeniería Biomédica de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros y Telecomunicación de la Universidad de Valladolid. Solamente se investigará con aquellos archivos que, en cualquier caso participe o no en la investigación, generados para el buen diagnóstico de su enfermedad.

BENEFICIOS

No repercutirá en ningún beneficio inmediato directo para el paciente. Los resultados que obtengamos nos ayudan a mejorar de forma significativa nuestros conocimientos sobre la hidrocefalia crónica del adulto. La información obtenida nos permitirá disponer de alternativas diagnósticas que en un futuro próximo pueden ser de gran interés.

CONFIDENCIALIDAD

Su identidad personal será disociada del archivo que genere su estudio de infusión mediante la adjudicación de un código numérico, de tal forma que sólo los médicos que le prestan atención directa la conocerán. El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal se ajusta a lo dispuesto en la Ley de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre).

Los resultados del estudio podrán ser comunicados en Reuniones y Publicaciones Científicas, manteniéndose siempre una estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

COSTES

En este estudio no se contempla ninguna compensación económica para los participantes. Del mismo modo, todas las pruebas a realizar así como cualquier consulta que desee realizar al médico sobre el objeto de la investigación será gratuitas, no tendrán coste alguno para usted.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si tras leer detenidamente esta información y recibir las oportunas aclaraciones a las preguntas que pueda formular, decide participar en el estudio deberá firmar el presente documento. Tanto si decide hacerlo como si no le interesa participar, muchas gracias por su colaboración.

Yo....., con DNI número, declaro haber leído y entendido la información que se me ha presentado y de la que se me entrega una copia.

Como (enfermo, padre, madre o responsable legal, señale lo que proceda) DOY MI CONSENTIMIENTO voluntariamente para la utilización del archivo digital resultante del estudio de infusión, exclusivamente para los fines de investigación anteriormente citados.

En León, a

Fdo: