

ANÁLISIS DE LA INTERACCIÓN ENTRE VFSC Y PIC MEDIANTE CALCULO DE LA DISTENSIBILIDAD INTRACRANEAL USANDO MODELOS NO LINEALES

M. Chacón*, H. Muñoz* J.P. Ruz* y R.B. Panerai**

*Departamento de Ingeniería Informática / Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile.

**Department of Cardiovascular Science/ University of Leicester, Leicester, Inglaterra.

max.chacon@usach.cl

Abstract: Current models describing the cerebral auto-regulation blood flow system are successful for normal values of the *Intracranial Pressure* (ICP). However, when ICP goes beyond the normal range, it should be considered in the model. ICP is included in the models' input by way of the *Critical Closing Pressure* (CCP), because CCP is the difference between the *Arterial Blood Pressure* (ABP) and ICP. Some authors have demonstrated the inadequacy of this model, because ICP depends on the *Cerebral Blood Flow Velocity* (CBFV) - the output of the model- thus becoming a dependent input variable. In the present work we used Support Vector Machine as non linear tools to model the relationship between ICP and CBFV. Our models demonstrated that ICP depends on CBFV and not the opposite, confirming that those models that consider ICP as an independent input are not appropriate. Our work also demonstrated that a non linear model is more suitable than a linear model for representing the CBFV – ICP dependency.

Palabras claves: autorregulación cerebral, modelos no lineales, distensibilidad intracraneal.

Introducción

Uno de los modelos descriptivos más usados en hemodinámica cerebral para representar el *Sistema de Autorregulación de Flujo Sanguíneo Cerebral* (SAC), es el que representa el lecho vascular, con la *Presión Arterial Media* (PAM) como entrada y la *Velocidad de Flujo Sanguíneo Cerebral* (VFSC) como la salida. El otro factor de interés es la *Presión Intracraneal* (PIC) que depende de tres factores principales: el volumen cerebral (VC), el volumen sanguíneo cerebral y el líquido cefalorraquídeo. En condiciones normales el aumento de cualquiera de estos factores produce una disminución en los otros, manteniendo la PIC en valores constante entre 15 y 20 mmHg [1], de acuerdo a los mecanismos mostrados en [2-3]. En estas condiciones la PIC puede ser despreciada y la autorregulación es obtenida relacionando directamente la PAM y la VFSC.

Cuando la PIC es elevada, como es el caso de

pacientes con *Traumatismo Encéfalo Craneano* (TEC), se le agrega al modelo un lazo de realimentación negativa representado por la *Distensibilidad Intracraneal* (DI) de los vasos sanguíneos, que retroalimenta la PIC desde la VFSC, para sustraerla a la PAM y generar la *Presión de Perfusión Cerebral* (PPC), la cual ingresa ahora al lecho vascular como se muestra en la Figura. 1 [4].

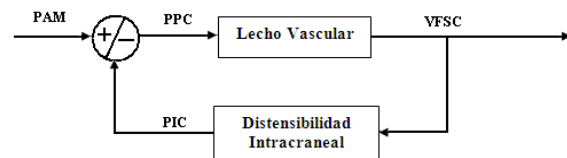


Figura 1: Modelo simplificado del sistema de autorregulación sanguínea cerebral, considerando la PIC.

El trabajo de Panerai [5], usa análisis de sistemas lineales, específicamente función de transferencia, para mostrar que en el caso de tener valores de PIC elevada, es cuestionable usar la PPC como variable de entrada, para el modelo de autorregulación. La explicación para esto es que la PIC es una variable que depende de la VFSC, por lo tanto un modelo donde la PPC sea la diferencia entre PAM y PIC, no corresponde a un modelo de entradas independientes, pues la PIC depende de la variable de salida del modelo (VFSC).

El razonamiento mostrado en [5], es coherente cuando el análisis es realizado bajo la óptica de los modelos lineales, pero siempre se presenta la duda si las estructuras de los modelos involucrados en la Figura 1 fueran no lineales.

En este trabajo, usaremos modelos lineales y no lineales para responder una de las preguntas básicas relacionada con los cuestionamientos realizados en [5]. ¿Es posible probar que la PIC depende de la VFSC? ¿Dependerá esta relación de la linealidad de los modelos?

$$DI = \Delta \text{Volumen} / \Delta \text{PIC} \quad (1)$$

Probaremos la hipótesis que la PIC depende causalmente de la VFSC y no al contrario. Para realizar esta prueba, usaremos el cálculo de la *Distensibilidad Intra-*

craneal (DI) dada en la ecuación 1, basada en modelos lineales y no-lineales usando *Support Vector Machine* (SVM). Con estos cálculos intentaremos probar la hipótesis que la relación VFSC→PIC es con la que se logra obtener una *DI* concordante con valores normales de PIC y valores de PIC elevadas.

Materiales y Métodos

La metodología adoptada para evaluar la hipótesis, consiste en obtener modelos lineales y no lineales de la relación VFSC y PIC, esto es, determinar dos modelos con relaciones causales opuestas VFSC→PIC y viceversa PIC→VFSC. Primero se medirá su eficiencia y posteriormente se calcula la *DI* usando la ecuación 1, al aplicar un escalón a la entrada de cada modelo. Para contrastar la hipótesis se separan los pacientes con presión sanguínea en el rango normal (PIC<20 mmHg), los cuales denominaremos *normo-tensos* y los pacientes con PIC elevada (PIC ≥ 20 mmHg) *híper-tensos*. Usaremos el conocimiento fisiológico para comparar la distensibilidad entre hiper y normo-tensos, de esta forma el modelo que presente una distensibilidad superior para el caso de los normo-tensos será el que cumple la relación causal, ya que se sabe que la *DI* disminuye cuando la PIC sobrepasa los rangos normales [6,7].

Sujetos y Mediciones – Las señales disponibles para llevar a cabo este estudio corresponden a mediciones realizadas en 31 pacientes con TEC severo, es decir, con una medición en la escala de coma de Glasgow (ECG) de admisión ≤ 8 (criterio de admisión), los cuales fueron admitidos en el *Adult Intensive Care Unit, Queen's Medical Center*. Nottingham, Inglaterra, en donde la aprobación del comité de ética local fue obtenida y el consentimiento informado fue dado por los parientes más cercanos de los pacientes. 25 hombres, edades promedio 30,0±14,8, de los cuales 14 fallecieron. Fueron sedados en forma continua con Propofol, Midazolam y Morfina.

Para este estudio, los pacientes han sido separados en dos grupos, los normo-tensos (18) y los híper-tensos (13).

La velocidad de flujo sanguíneo cerebral VFSC, fue registrada en la Arteria Cerebral Media utilizando un sistema *Doppler Transcranial Scimed* con un transductor de 2 MHz. La PAM fue medida en mmHg con un catéter intra-vascular insertado en la arteria radial (*Baxter PX-600F*). Por último, la PIC se midió con un transductor subdural (*Codman Micro Sensor*).

El transductor ultrasónico se fijó a la cabeza con una cinta elástica. Múltiples grabaciones continuas, cada una, de una duración aproximada de 10 min, se obtuvieron a partir de cada paciente, durante períodos de estabilidad fisiológica.

Se usó la transformada rápida de Fourier para extraer la máxima frecuencia en la señal de VFSC, con una resolución temporal de 5 ms. Las señales de PAM y PIC fueron digitalizadas y muestreadas a 200 muestras/s.

El comienzo y final de cada ciclo cardíaco fue detectado en la señal de PAM, y luego se calcularon los valores medios de PAM, PIC y de VFSC para cada uno de los ciclos. Las señales fueron interpoladas linealmente y re-muestreadas, con lo que se obtuvo una frecuencia final de muestreo de 1,67 muestras/s, y señales normalizadas entre 0 y 1 para ser procesadas por las SVM.

Maquinas de Vectores Soporte – El algoritmo de SVM utilizado corresponde al denominado *v-SVM*, el cual fue introducido por Schölkopf et al. [8] a finales de los noventa. Este algoritmo se basa en los resultados de la teoría de aprendizaje estadístico mostrada por Vapnik [9], la cual plantea el problema de regresión como un ajuste de un tubo de radio ε a los datos. La frontera para el radio del tubo, está dado por un pequeño subconjunto de ejemplos de entrenamiento denominados *Vectores Soporte*.

La SVR (*Support Vector Regression*) de Vapnik estima los valores \bar{w} para obtener la función

$$f(\bar{x}) = (\bar{w} \cdot \bar{x}) + b, \quad \bar{w}, \bar{x} \in \mathbf{R}^N, b \in \mathbf{R}, \quad (2)$$

La variación del *v-SVM* introducida por Schölkopf et al. [8], consiste en agregar una variable $\nu \geq 0$ que pondera el tamaño de ε realizando un compromiso entre complejidad del modelo y las variables *slack* (ecuación 3).

$$\text{Minimizar } \theta(\bar{w}, \xi) = \frac{1}{2} \|\bar{w}\|^2 + C \left(\nu \varepsilon + \frac{1}{l} \sum_{i=1}^l \xi_i \right) \quad (3)$$

La solución de este problema de minimización, para obtener los vectores de pesos \bar{w} se realiza mediante el procedimiento estándar de optimización para un problema con restricciones de desigualdad, al aplicar las condiciones Kuhn-Tucker en el problema dual.

La principal ventaja de la introducción del parámetro $\nu \in [0-1]$ es que permite controlar con un sólo parámetro normalizado la fracción de errores y la cantidad (o fracción) de los *Vectores Soporte*.

Para resolver un problema de regresión no-lineal, basta con sustituir el producto punto entre dos variables independientes originales $\bar{x}_i \cdot \bar{x}_j$ por una función *kernel* $k(\Phi(\bar{x}_i) \cdot \Phi(\bar{x}_j))$. Esta función realiza el producto en un espacio de mayor dimensionalidad, tal que, asegure la linealidad de la función de regresión en el nuevo espacio, realizando un mapeo no lineal Φ . Para el caso no lineal se ha determinado que la función que ofrece mejores resultados es el *kernel Gaussiano* $k(\bar{x}_i, \bar{x}_j) = \exp(-\|\bar{x}_i - \bar{x}_j\|^2 / (2\sigma^2))$. De esta forma la ecuación de regresión no-lineal estará dada por la ecuación 4.

$$f(\bar{x}) = k(\bar{w}, \bar{x}) + b \quad (4)$$

En el caso lineal $k(\bar{w} \cdot \bar{x}) = \bar{w} \cdot \bar{x}$.

Para implementar la recurrencia en el tiempo de las SVM, se usan realimentaciones externas de las salidas retrasadas ($i(t)=PIC$) y se consideran las entradas presentes ($v(t)=VFSC$) e instantes de tiempos pasados ($v(t-j)$ o $i(t-j)$), como se muestra en las ecuaciones (5)

para entrenamiento y (6) para test (para el modelo donde la PIC depende de VFSC).

$$\hat{i}(t) = f(i(t-1), \dots, i(t-n_i), v(t), \dots, v(t-n_v)) \quad (5)$$

$$\hat{i}(t) = f(\hat{i}(t-1), \dots, \hat{i}(t-n_i), v(t), \dots, v(t-n_v)) \quad (6)$$

Cuando la función f es una combinación lineal (implementada con kernel lineal) el modelo Auto-Recurso con entradas eXogenases denominado ARX y cuando f es no lineal (ecuación kernel Gaussiano) el modelo es denominado Non linear ARX (NARX)..

Se seleccionaron segmentos de 10 minutos para representar cada paciente. Los primeros 2,5 min se usaron como conjunto de entrenamiento y los 7,5 min restantes se usaron como conjunto de evaluación (o test). Los modelos son realizados por cada paciente.

Cálculo de la Distensibilidad Intracraneal – Se realiza un cálculo aproximado de distensibilidad intracraneal a partir de los modelos VFSC→PIC y PIC→VFSC, para cada uno de los pacientes correspondientes a las categorías de normo-tensos e hiper-tensos. Con estos cálculos será posible analizar, qué modelo, refleja de mejor manera el comportamiento de la capacidad de distensibilidad intracraneal en ambas categorías de pacientes. Debido a que los modelos sometidos para realizar esta aproximación son diametralmente opuestos, es necesario modificar la forma del cálculo de la ecuación 1. A pesar que para los dos casos se ingresa un escalón a la entrada de cada modelo y se mide la respuesta. Así para cada modelo se estima la variación de volumen y los cambios de PIC, de forma diferente.

Cálculo de la DI para el modelo VFSC→PIC

En este caso se aplica un escalón de VFSC y se mide su respuesta de PIC. Se utiliza el intervalo donde la mayoría de los pacientes tiene una respuesta estable de PIC, la cual se ha estimado entre los 20 y 30 segundos, que son los tiempos de respuestas de la hemodinámica cerebral. Así se tiene un valor promedio, de la variación de PIC entre esos 10 segundos de estabilidad fisiológica. Usando el mismo intervalo de tiempo de estabilización utilizado para el cálculo de ΔPIC , se aproxima el valor de ΔV a través del escalón de VFSC, el cual, al estabilizarse representa la máxima VFSC para un paciente. Si se toma en cuenta el tiempo en el cual esta VFSC pasa por la arteria cerebral media (ACM) y el área de esta última, se puede estimar el volumen cerebral (VC). El tiempo utilizado para evaluar la cantidad de FSC que pasa por la ACM será el punto medio del intervalo de evaluación, es decir, el segundo 25. La constante que representa el área de la ACM (A_{ACM}) se obtuvo a través del valor base del radio promedio de ésta [10], quedando en $0,061\text{cm}^2$. La ecuación (7) muestra la forma para obtener la DI en el caso del modelo VFSC→PIC. Estos cálculos son realizados a cada uno de los pacientes cuya respuesta al

escalón de VFSC fue *ad hoc* para este fin.

$$DI = \frac{VFSC_{Max} \cdot t_{25} \cdot A_{ACM}}{PIC_{20-30}} \quad (7)$$

Donde:

- $VFSC_{Max}$: representa la VFSC máxima de cada paciente (cm/s).
- t_{25} : es el punto medio del intervalo de tiempo de evaluación, correspondiente al segundo 25
- A_{ACM} : el área de la ACM
- PIC_{20-30} : el promedio de la variación de la PIC en el intervalo de tiempo entre los segundo 20 y 30.

Cálculo de la DI para el modelo PIC→VFSC

Para este caso se hace uso de la respuesta del modelo al escalón invertido de PIC. Esta respuesta es capaz de otorgar los datos necesarios para realizar los cálculos de la variación del VC (ΔV), ya que al ser una respuesta en términos de la VFSC, y asumiendo que el flujo sanguíneo cerebral es proporcional a la VFSC, es posible integrar en el tiempo la VFSC y obtener la cantidad de sangre que está pasando por la Arteria Cerebral Media (ACM). Esta integración se realiza, para cada paciente, sobre la curva de VFSC abarcando hasta el valor máximo de VFSC del paciente. El intervalo de tiempo de la integral va desde el segundo en el cual se produce la caída en el escalón invertido de PIC, hasta el último segundo en el cual la VFSC se estabiliza, es decir desde el segundo 3 al 30. Posteriormente el valor obtenido tras la integración de la VFSC es multiplicado por el A_{ACM} obteniendo el ΔV .

Para la aproximación del valor de ΔPIC se utiliza la diferencia entre el valor máximo y mínimo de PIC de cada paciente, representado como la diferencia entre los valores límite del escalón de PIC. Esto debido a que el escalón invertido de PIC representa una variación en la presión, y al ser un escalón teórico asume como límites superior e inferior al que corresponden a los valores máximos y mínimos de la PIC respectivamente.

El cálculo del DI para el modelo PIC→VFSC está dada por la ecuación (8).

$$DI = \frac{A_{ACM} \cdot (VFSC_{max} \cdot \Delta t_{max} - \int_{t=3}^{t=30} VFSC dt)}{PIC_{max} - PIC_{min}} \quad (8)$$

Donde:

- A_{ACM} : representa el área de la ACM.
- $VFSC_{Max}$: la VFSC máxima de cada paciente,
- Δt_{max} : tiempo entre 3 y 30=27 s. después de producido el cambio de PIC.
- $A_{ACM} \cdot \Delta t_{max} \cdot VFSC_{Max} - \int_{t=3}^{t=30} VFSC dt$: representa la variación en el VC entre los segundos 3 al 30, una vez que se produce un cambio en la PIC.
- $PIC_{Max} - PIC_{Min}$: representan la variación en la PIC reflejada en el escalón invertido.

Métodos de evaluación – Para evaluar el aprendizaje de los modelos de SVM (conjunto de evaluación 7,5

min.) se usa la correlación y el error cuadrático normalizado, entre respuesta del modelo (\hat{v}) y la señal real de salida (v). Los análisis comparativos y contrastes de hipótesis se realizaron sobre los resultados de las correlaciones.

Para analizar el comportamiento fisiológico se examinan las respuestas a un escalón de VFSC y a un escalon invertido de PIC en términos de su dinámica, lo que permite analizar si el modelo ha capturado adecuadamente el fenómeno de la autorregulación. Similar al análisis presentado en [11], pero se ha modificado para las posibles respuestas de la PIC y VFSC.

La significancia estadística entre los modelos fue evaluada usando el contraste pareado de Wilcoxon, mientras que para evaluar diferencias estadísticas en las muestras independientes fue usado el contraste de Mann-Whitney. Para ambos casos se consideró que existen diferencias si $p < 0,05$

Resultados

Los promedios de las señales medidas no presentan diferencias significativas entre híper y normotensos, excepto por las señales de PIC, con las cuales fueron elegidos los grupos. Los valores promedios se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Valores promedio de las señales involucradas, para los grupos de híper y normo-tensos (las dos primeras están medidas en mmHg y la última en cm/s)

	PAM	PIC	VFSC
Híper-tensos	109,2±17,29	27,34±5,26	21,17±10,81
Normo-tensos	98,35±10,75	13,81±4,00	25,30±6,70

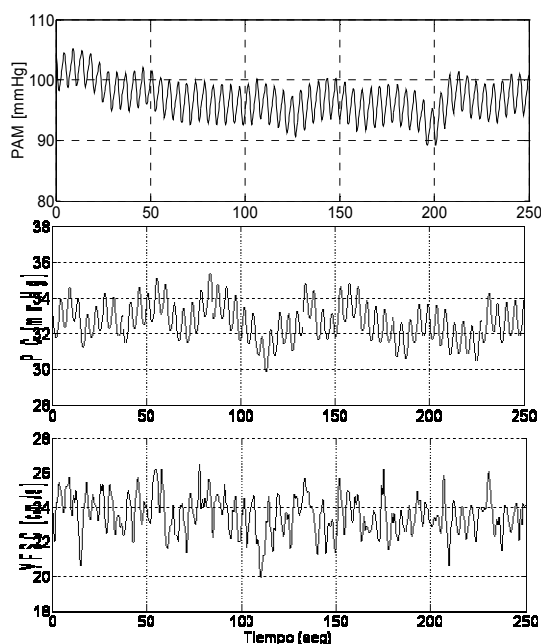


Figura 2: Señales de PAM, PIC y VFSC para un paciente típico normo-tenso.

En la Figura 2 se muestran las tres señales, después de su pre-procesamiento para un paciente representativo.

Los resultados de las correlaciones y los errores normalizados para los modelos VFSC→PIC y PIC→VFSC, tanto lineales como no lineales se muestran en la tabla 2. Todos estos valores son medidos en el conjunto de evaluación, sobre una extensión de 7,5 min.

Tabla 2. Correlaciones y errores de los modelos VFSC→PIC y PIC→VFSC, lineales (ARX) y no lineales (NARX).

	Modelos	Corr	ECMN	p
1	VFSC→PIC (ARX)	0,67±0,20	0,52±0,23	1-2: 0,906
2	PIC→VFSC (ARX)	0,67±0,14	0,53±0,19	2-4: 0,060
3	VFSC→PIC (NARX)	0,75±0,13	0,42±0,19	1-3: 7 10 ⁻⁶
4	PIC→VFSC (NARX)	0,68±0,19	0,51±0,20	3-4: 0,014

Para p se uso el contraste de Willcoxon.

En la tabla 3 se muestran los resultados promedios de los cálculos de DI , cuando se le aplica escalones de entrada, a los cuatro modelos mostrados en la tabla 2. Los promedios son calculados sobre los grupos de híper y normo-tensos.

Tabla 3: estimación de distensibilidades por modelo y grupo de pacientes híper y normo-tenso.

Modelos	normotensos	híper-tensos	p
VFSC→PIC (ARX)	3,38 ± 1,55	1,61 ± 0,67	0,0002
PIC→VFSC (ARX)	1,10 ± 0,87	0,63 ± 0,39	0,09
VFSC→PIC (NARX)	4,14 ± 3,60	1,70 ± 0,70	0,0002
PIC→VFSC (NARX)	1,12 ± 1,06	0,58 ± 0,50	0,09

Para calcular p se uso el contraste de Mann-Whitney.

Discusión

La tabla 1 y figura 2 muestran valores esperados para las señales que interactúan en el sistema de autorregulación, estableciendo una clara diferencia en el caso de híper y normo-tensos en la PIC, puesto que estos grupos fueron definidos justamente por los valores de ésta variable.

Al examinar la tabla 2, donde se muestran las eficiencias de los modelos obtenidos, se puede observar que cuando los modelos son lineales, no existe gran diferencia en la correlaciones en el conjunto de evaluación, según sea la relación causal. Pero cuando los modelos son no lineales, el modelo VFSC→PIC, supera significativamente al PIC→VFSC.

Lo anterior muestra que sólo cuando el modelo es no lineal, aparecen diferencias en la eficiencia, al comparar los sentidos causales de la relación entre la

VFSC y la PIC. Se debe considerar además que los modelos ARX poseen retroalimentaciones de la variable de salida, pero estas realimentaciones no son suficientes para representar la influencia de la VFSC sobre la PIC, a pesar de que el modelo es no lineal. Pero cuando la relación es invertida y la PIC depende de la VFSC la correlación sube significativamente, capturando más información de la relación.

La tabla 3 permite obtener una comprobación más fisiológica de la causalidad en la relación entre VFSC y PIC. En esta tabla se encuentran los resultados de los cálculos de distensibilidad de acuerdo a las ecuaciones 7 y 8, para los modelos VFSC→PIC y PIC→VFSC respectivamente. Aquí sólo aparecen diferencias significativas entre hiper y normo-tensos, para los modelos donde la PIC depende de la VFSC y no al contrario. Es en los modelos VFSC→PIC donde ocurre lo esperado fisiológicamente, indicando que sólo en ésta relación causal (sea modelo lineal o no-lineal) es donde la distensibilidad es superior para los sujetos normo-tensos. Lo cual se debería esperar, puesto que en estados de hiper-tensión de la presión intracraneal se espera que la distensibilidad se deteriore, disminuyendo su valor [6].

Es interesante notar que el cálculo de la distensibilidad es superior para los normo-tensos, cuando la PIC depende de la VFSC, tanto en los casos lineales como en los no lineales, siendo que el caso no lineal es levemente superior, y al considerar la superioridad mostrada del modelo no lineal en la tabla 2, se torna claro que el modelo escogido, debería ser el no lineal.

Las pruebas aquí presentadas, representan un aspecto básico del complejo modelo que describe el fenómeno de autorregulación cerebral. Con esta dependencia establecida es necesario diseñar otros modelos, que integren otras variables como la PAM, que puede ser considerada una variable de entrada independiente. Pero a la luz de estos resultados y como se muestra en [5], no sería adecuado considerar la PPC como una diferencia entre PAM y PIC [12]. Para modelar la entrada del modelo también sería necesario usar técnicas no lineales, para estudiar una nueva forma de incluir la PAM en conjunto con la PIC.

Conclusión

Actualmente existen trabajos que cuestionan el modelo de autorregulación como el representado en la figura 1, donde la *Presión de Perfusión Cerebral* PPC se usa como una diferencia entre PAM y PIC, cuando la PIC es elevada [4,5].

Las razones dadas en [5] para invalidar el uso de la PPC como la resta de PAM menos PIC, es que la PIC debería depender de la VFSC, la cual sería una variable de salida, lo que invalida la estimación vía modelos de entradas independientes. Nosotros pensamos que esta dependencia debía ser probada, y además determinar si es de naturaleza lineal o no. Para esto hemos desarrollado modelos causalmente opuestos

VFSC→PIC y PIC→VFSC y con estos, hemos calculado las distensibilidades, probando que son sólo los modelos donde la PIC depende de la VFSC, en los que se cumplen las condiciones fisiológicas esperadas, esto es, donde la *DI* se muestra deteriorada cuando la PIC aumenta. Además se puede observar que el modelo no lineal supera significativamente en rendimiento a los sistemas lineales, cuando la PIC depende de la VFSC.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a DICYT de la Universidad de Santiago de Chile, en especial al financiamiento otorgado por el proyecto N° 061119CP.

Referencias

- [1] Gibbs, E.L. y Gibbs, F.A. (1997). The cross section areas of the vessels that form the torcular and the manner in which blood is distributed to the right and to the left lateral sinus. *Anat Rec* 54:419, 1934. In *Crit Care Clin.* v. 13, n. 1.
- [2] Marmarou, A., Shulman, K. y Rosende, R.M. (1978). A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg*, v. 48, p. 332-344.
- [3] Ropper, A.H. y Rockoff, M.A. (1993). Physiology and clinical aspects of raised intracranial pressure. En R. AH., *Neurological and neurosurgical intensive care* (p. 11-27). Nueva York: Raven Press.
- [4] Lodi C A, Minassian A T, Beydon L and Ursino M (1998) Modeling cerebral autoregulation and CO₂ reactivity in patients with severe head injury *Am. J. Physiol.* n. 274, p.H1729-H1741
- [5] Panerai, R.B., Hudson, V., Fan, L., Mahony, P., Yeoman, P.M., Hope, T. y Evans, D.H. (2002). Assessment of dynamic cerebral autoregulation based on spontaneous fluctuations in arterial blood pressure and intracranial pressure. *Physiological Measurement*, v. 23, n. 1, p. 59-72
- [6] Hamdan, G. (2005). Trauma Craneoencefálico Severo: Parte I. *Medicrit*, v. 2, n. 7, p. 107-148.
- [7] Panerai, R.B. (1998) Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans - a review of measurement methods, *Physiological Measurement*, v. 19, n. 3, p. 305-338
- [8] Scholkopf, B., et al. (2000) New support vector algorithms, *Neural Computation*, v. 12, n. 5, p. 1207-1245.
- [9] Vapnik, V. (1995) *The Nature of Statistical Learning Theory*, 1ª ed, Springer, New York.
- [10] Ursino, M., Ter Minassian, A., Lodi, C.A. y Beydon, L. (2000). Cerebral hemodynamics during arterial and CO₂ pressure changes; in vivo prediction by a mathematical model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* v. 279, p. H2439-H2455.
- [11] Ramos, E.G., Simpson, D.M., Panerai, R.B., Nadal, J., Lopes, J.M.A., & Evans, D.H. (2006). Objective selection of signals for assessment of cerebral blood flow autoregulation in neonates. *Physiological Measurement*, v. 27, n. 1, p. 35-49.
- [12] Czosnyka, M., Smielewski, P., Kirkpatrick, P., Menon, D.K. and Pickard, J.D. (1996) Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients, *Stroke*, v. 27, n. 1, p. 829-34.