

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE CHILE
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA
INFORMÁTICA**



**EVALUACIÓN DEL APRENDIZAJE LINEAL Y NO LINEAL DE LA
AUTORREGULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL
BASADO EN FRECUENCIAS**

Felipe Alberto Reyes González

Profesor Guía: Max Chacón
Memoria para obtener el título de
Analista en Computación Científica

Santiago, Chile

2017

Tabla de contenido

1. Descripción del problema	3
1.1. Motivación	4
1.2. Definición del problema	5
2. Objetivos del proyecto	6
2.1. Objetivo general	6
2.2. Objetivos específicos	6
3. Descripción de la solución	6
3.1. Estado del arte	7
3.2. Características de la solución	10
3.3. Propósitos de la solución	10
3.4. Alcances o limitaciones de la solución	10
4. Metodología, herramientas y ambiente de desarrollo	11
4.1. Metodología a usar	11
4.2. Herramientas de desarrollo	12
4.3. Ambiente de desarrollo	12
5. Plan de trabajo	12
Bibliografía	13

Bibliografía14

1 Descripción del problema

La autorregulación del flujo sanguíneo muestra la capacidad de un órgano para mantener una perfusión¹ constante frente a los cambios de presión arterial. El caso particular de la autorregulación cerebral (*Cerebral Autorregulation, CA*), se puede definir en términos de los cambios en la resistencia vascular, y su alteración ha atraído una atención especial en el campo cerebrovascular. La *CA* opera con una presión arterial media (*Media Arterial Blood Pressure, MABP*) del orden de los 60 y 150 mmHg. Estos límites no son totalmente fijos y puede ser modulada por la actividad nervioso-simpático, o cualquier factor que disminuya o aumente el flujo sanguíneo cerebral (*Cerebral Blood Flow, CBF*), pero en particular los cambios en la presión arterial de dióxido de carbono. Dentro de estos límites, la *CA* protege al cerebro de la isquemia debido a la hipotensión y también previene el daño capilar, debido a los aumentos repentinos de la presión arterial.

Los primeros estudios de autorregulación cerebral en seres humanos se basaron en métodos que permitían la medición del *CBF*, pero no proporcionaban información sobre el tiempo que tardaba en recuperarse el *CBF* luego de un cambio brusco en la presión sanguínea (*Blood Pressure, BP*) (Lassen, 1959). Esta limitación fue superada con la introducción de la «*Ecografía Doppler Transcranial*» (*TCD*), la que permitía visualizar la velocidad del flujo sanguíneo cerebral (*Cerebral blood flow velocity, CBFV*) frente a los cambios repentinos de la *MABP*. Este nuevo enfoque para estudiar la autorregulación cerebral se denominó autorregulación cerebral dinámica (*Dynamic cerebral autorregulation, DCA*), en contraste con los métodos basados en mediciones del *CBF* y *BP* promedio durante varios minutos que ahora se denominan autorregulación cerebral estática (Aaslid et al., 1989; Panerai, 1998; Tiecks et al., 1995).

El análisis de la función de transferencia de los cambios en la *BP* y en el *CBF* permiten medir la relación dinámica entre ambos. Las amplitudes, que se

¹Introducción lenta y continuada de una sustancia medicamentosa o de sangre en un organismo u órgano por vía intravenosa, subcutánea o rectal.

describen por dicha oscilación, son pequeñas, varían en forma considerable y no pueden ser controlados, por eso su importancia clínica ha sido cuestionada.

El análisis espectral de una señal permite cuantificar las oscilaciones de la *BP* y de la *CBFV* y estimar la fase, la función de transferencia, la amplitud (ganancia) y la coherencia. Se ha sugerido que la autorregulación cerebral es más eficaz en frecuencias bajas en comparación con altas frecuencias (Diehl et al., 1995, 1998; Giller, 1990; Panerai et al., 1998; Zhang et al., 1998), sin embargo, el método tiene como limitante lo pequeño que resultan las magnitudes de las oscilaciones de la *BP* y la *CBFV*.

1.1 Motivación

En los estudios de la autorregulación con modelos lineales, los parámetros utilizados se obtienen desde la frecuencia, el impulso, o la etapa de respuesta. Algunos de los parámetros utilizados incluyen la ganancia y la fase (Zhang et al., 1998; Birch et al., 1995; Panerai et al., 1999; Liu et al., 2003). Un método alternativo para medir la autorregulación es el índice ARI (Tiecks et al., 1995), que varía desde 0 (ausencia de autorregulación) y 9 (buena autorregulación). Por otra parte, la función de transferencia en el análisis lineal y en modelos Volterra en el análisis no lineal, han demostrado que la autorregulación cerebral es más eficaz en el espectro de frecuencias por debajo de $0,1Hz$, donde se encuentra gran parte de la potencia del espectro de la *ABP*, es decir, cambios espontáneos en la *MABP* no provocan grandes variaciones sobre la *CBFV* media (*MCBFV*).

Dado que la cavidad cerebrovascular es controlada por mecanismos metabólicos y miogénicos², relaciones con el endotelio y mecanismos neuronales (Faraci and Heistad, 1998; Panerai et al., 1999; Paulson et al., 1990) es que la dinámica de la autorregulación cerebral son ampliamente activos en diferentes bandas de frecuencia, desde $0,005Hz$ hasta los $0,5Hz$. Zhang et al. (1998) muestra que los mecanismos metabólicos son más activos a frecuencias muy bajas; los mecanismos miogénicos

²mecanismo por el cual las arterias y arteriolas reaccionan ante un aumento o descenso de la presión arterial para mantener el flujo sanguíneo dentro de lo normal en los vasos sanguíneos

son más activos a altas frecuencias, mientras que los mecanismos relacionados del endotelio se encuentra entre las bandas de frecuencias intermedias.

La literatura describe técnicas que permiten estimar la autorregulación logrando representar la relación existente entre la *MABP* y la *CBFV*. La mayoría de los estudios de autorregulación se enfocan en el uso de métodos lineales (Zhang et al., 1998; Birch et al., 1995; Panerai et al., 1999; Simpson et al., 2001; Panerai et al., 2004) mientras que algunos trabajos como los de Panerai et al. (1999, 2004); Mitsis et al. (2005, 2002); Angarita and Simpson (2011) desarrollaron métodos no lineales. A pesar de que las técnicas no lineales proporcionan un modelo de ajuste mejor, no se ha comprobado su efectividad evaluando la autorregulación frente a las técnicas lineales y en distintos rangos de frecuencia.

1.2 Definición del problema

Para el estudio de la *CA* dinámica se han utilizado diversas técnicas para inducir cambios rápidos en la *MABP*. Estos incluyen la deflación repentina de puños apretados (Aaslid et al., 1989; Tiecks et al., 1995), las maniobras de Valsalva (Greenfield et al., 1984; Tiecks et al., 1995), la respiración forzada (Diehl et al., 1995), en cuclillas periódica (Birch et al., 1995), o la inclinación (Anthony et al., 1993). Otros investigadores se han basado en las fluctuaciones espontáneas en *MABP* para observar los correspondientes cambios transitorios en la velocidad del *CBF*.

Los actuales modelos de entrenamiento, que permiten evaluar el proceso de la autorregulación, realizan su trabajo utilizando todo el espectro de frecuencias que se puede encontrar durante el proceso. Zhang et al. (1998) muestra que los mecanismos metabólicos presentan mayor actividad en frecuencias muy bajas, que figuran entre los 0.07 y los 0.3Hz, mientras que los mecanismos miogénicos son más activos a altas frecuencias, mientras que los mecanismos relacionados del endotelio se encuentra entre las bandas de frecuencias intermedias. Entonces surge la duda sobre los resultados que se obtendrán si se filtran los rangos de frecuencias asociados sólo al proceso de autorregulación.

Se desconoce a priori cómo es que aprenden los distintos modelos frente a señales alteradas y en distintos espectros de frecuencias y si acaso serán más eficientes que los modelos entrenados en todo el espectro de frecuencias.

2 Objetivos del proyecto

En esta sección se presenta el objetivo general y los objetivos específicos de la presente propuesta.

2.1 Objetivo general

Evaluar los modelos lineales y no lineales de aprendizaje de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral basado en diferentes bandas de frecuencias para la comprensión del comportamiento de los modelos.

2.2 Objetivos específicos

Los objetivos establecidos para el presente trabajo son descritos a continuación

1. Definir los modelos lineales y no lineales a implementar.
2. Realizar el preprocesamiento de la señal de entrada.
3. Entrenar los modelos lineales y no lineales con señales en distintas bandas de frecuencias.
4. Entrenar los modelos lineales y no lineales con señales sintéticas.
5. Establecer las conclusiones del trabajo.

3 Descripción de la solución

En la presente sección se describe el estado del arte y las características de la solución. Se explicara cual es el propósito de la solución, y posteriormente los

alcances y limitaciones establecidas.

3.1 Estado del arte

La más frecuente técnica para inducir cambios rápidos y significativos en la *MABP* ha sido la deflación repentina de los manguitos sobre el muslo (Aaslid et al., 1989, 1991; Lagi et al., 1994; Newell et al., 1994; Strebel et al., 1995; Tiecks et al., 1995). Con este enfoque, se colocan los manguitos alrededor de ambos muslos y se genera una presión de $20 - 40mmHg$ por encima de la presión sistólica durante 2 minutos. Sin embargo, con una autorregulación normal la *CBFV* vuelve y alcanza su estado basal antes que la *MABP*. Aaslid et al. (1989) demuestran que la velocidad de recuperación se ve afectada de manera significativa por los niveles de la $PaCO_2$.

La evaluación de la *CA* mediante el análisis de la función de transferencia está basado en minimizar, en la *CA*, el efecto de la oscilación espontánea sobre la *CBFV*. El método ha sido extensamente utilizado, por ejemplo, en la investigación del control cardiocascular, arritmia sinusal respiratoria y autoregulación renal (Saul et al., 1989, 1991; Holstein-Rathlou et al., 1991). El análisis espectral, al igual que la transformada rápida de Fourier, transforma la serie en el tiempo de la *BP* y la *CBFV* al dominio de la frecuencia. Entonces, la función de transferencia entre las dos señales se calcula como:

$$H(f) = \frac{S_{xy}(f)}{S_{xx}(f)}$$

donde $S_{xx}(f)$ es el autoespectro entre la señal de entrada, *BP*, y la de señal de salida, *CBFV* (Ainslie et al., 2008). Con la función de potencia relativa asociada (ganancia) y al tiempo (fase) puede ser descrito usando la parte real $H_R(f)$ y la parte imaginaria $H_I(f)$ de la función de transferencia compleja

$$\text{ganancia : } |H(f)| = \sqrt{|H_R(f)|^2 + |H_I(f)|^2} \quad (1)$$

$$\text{fase : } \Phi(f) = \tan^{-1} \left(\frac{|H_R(f)|}{|H_I(f)|} \right) \quad (2)$$

Una estimación de la fiabilidad de la relación entre las dos señales se

puede encontrar como la coherencia cuadrado:

$$\text{coherencia : } MSC(f) = \frac{|S_{xy}(f)|^2}{S_{xx}(f)S_{yy}(f)} \quad (3)$$

donde $S_{yy}(f)$ es el autoespectro del cambio en la $CBFV$.

Como una representación de la relación lineal entre la fluctuación de la presión arterial y el flujo sanguíneo cerebral, la coherencia también se utiliza como una medida de CA . Una coherencia cercana a cero indica que no hay relación entre la presión arterial y el flujo sanguíneo cerebral, mientras que una coherencia cercana a la unidad sugiere una relación lineal indicando problemas en la CA .

En los primeros estudios de la CA usando la función de transferencia y la fluctuación espontánea de la BP , se obtuvieron las estimaciones de la respuesta de la frecuencia de amplitud (ganancia) y la coherencia, pero no la respuesta de frecuencia de fase (Giller, 1990).

La presencia de no linealidades en la hemodinámica cerebral se ha sugerido en numerosos estudios (Mitsis et al., 2002; Zhang et al., 1998; Mitsis et al., 2005; Giller and Mueller, 2003). Por lo tanto, un modelo general de Volterra de dos entradas permitiría describir cuantitativamente los efectos dinámicos de la ABP espontánea media y la presión de $EtCO_2$.

Panerai et al. (2004) propone las redes neuronales recurrentes con retraso (*Time Lagged Recurrent Network*, TLRN) para modelar la relación dinámica entre la $MABP$ y la $CBFV$. Esta arquitectura particular, representa una visión general para explorar la aplicabilidad de una RNA para el modelamiento de la CBF , debido a la flexibilidad de utilizar diferentes elementos de proceso (*Processing elements*, PE), que contiene información que permite modelar comportamiento dinámico. Memorias a corto plazo de Gamma y Laguerre han sido sugeridos como bloques de construcción para este fin.

La memoria de Laguerre es una combinación en cascada de filtros de paso bajo y paso todo. Las señales basales se obtienen de la convolución de la entrada del filtro de pasa bajo con un conjunto ortogonal de la función de paso todo, por lo cual

la correlación de la base es menor que la de una memoria Gamma y la velocidad de adaptación aumenta. Cada filtro de paso todo coloca un cero en el círculo unitario, lo que indica el polo de la etapa anterior. Como resultado, la memoria de Laguerre no atenúa las señales de base.

La arquitectura propuesta por Panerai et al. (2004) posee una memoria Laguerre con tres entradas basales de *ABP*, una capa oculta con *PE* no lineales conectados directamente a la *ABP* actual de base, las bases restantes de la memoria Laguerre, y los ciclos de retroalimentación de la memoria *CBFV*. Se establece un umbral *PE* para ajustar la salida. Finalmente, una capa de salida para la *CBFV* contiene otra memoria Laguerre con tres bases con ciclos de retroalimentación de retardo a la capa oculta *PE*.

Chacon et al. (2011) presenta un modelo basado en $v-SVM$, introducido por Schölkopf et al. (2000). El algoritmo se basa en el aprendizaje estadístico que funciona como un tubo de radio ε que encierra a los datos. La frontera de decisión que determina el radio ε del tubo se obtiene mediante el uso de un subconjunto de ejemplos de entrenamiento llamado Vector de Soporte (*Support vector*, *SV*). Si \vec{x} representa al vector de datos de entrada, el valor de salida $f(\vec{x})$ está dado por la regresión *SVM* utilizando un vector de pesos \vec{w}

Una característica importante de las *SVM* es que ponen énfasis en la distancia de los datos a la línea de regresión utilizando funciones de pérdida, como la función de pérdida ε -sensitiva.

El algoritmo minimiza el riesgo funcional $||\vec{w}||^2$ a la que se añade una penalización dada por las variables de holgura ξ dependiendo de la distancia del dato hasta la línea de regresión.

La variación de la $v-SVM$ de Schölkopf et al. (2000) consiste en agregar ε al problema de minimización, ponderando por una variable v que ajusta la contribución de ε entre 0 y 1. La solución a este problema de minimización para obtener el vector de peso \vec{w} se encuentra mediante el procedimiento estándar para un problema con restricciones de desigualdad en la aplicación de las condiciones de Kuhn-Tucker

al problema dual. La principal ventaja del uso del parámetro v es poder controlar el error y el número de SV con un solo parámetro normalizado.

Para resolver el problema de la regresión no lineal basta con cambiar el producto interno entre dos variables independientes $\vec{x}_i \cdot \vec{x}_j$ por una función Kernel $K(\Phi(\vec{x}_i) \cdot \Phi(\vec{x}_j))$. Algunas funciones Kernel que se puede utilizar puede ser la función de base radial gaussiano (*RBF*)

3.2 Características de la solución

La solución propone un análisis teórico mediante la aplicación de minería de datos, donde se estudiarán las capacidades de aprendizaje de los modelos lineales y no lineales basado en los datos que describen la autorregulación cerebral para un problema aplicado a la investigación en las ramas de la biología y medicina. Se utilizarán modelos lineales y no lineales extraídos de la literatura para determinar los modelos que se evaluarán.

3.3 Propósitos de la solución

El propósito del presente trabajo es comparar los resultados del aprendizaje de los métodos dinámicos de la autorregulación cerebral en los seres humanos, determinando las características del proceso en función de las bandas de frecuencias y ruido.

3.4 Alcances o limitaciones de la solución

Los alcances y limitaciones descritos para el trabajo son los siguientes

- El estudio se plantea desde una perspectiva teórica y no precisa de la experimentación con pacientes.
- Los datos que se utilizarán son los obtenidos por Mahony et al. (2000) en su publicación, datos que fueron extraídos con el consentimiento de los pacientes y aceptados por el comité respectivo.

- Se estudiarán los modelos que describen la denominada autorregulación dinámica.
- El ruido presente en las señales será generado de forma sintética.

4 Metodología, herramientas y ambiente de desarrollo

A continuación se especifica la metodología, herramientas y ambientes de desarrollo que se utilizarán para llevar a cabo el proyecto.

4.1 Metodología a usar

Considerando el aspecto investigativo del trabajo, se considera la utilización del método científico. Entre las actividades que componen la metodología, Sampieri (2006) describe los siguientes pasos para desarrollar una investigación:

- Formulación de la hipótesis: Los modelos lineales y no lineales que aprenden el comportamiento de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral se comportan distinto cuando se utilizan diferentes bandas de frecuencias.
- Marco teórico: Una revisión de la literatura donde se aborda el problema planteado, para situarse en el contexto actual de los problemas. Se describirán los modelos que permiten establecer relaciones entre las componentes de la autorregulación cerebral dinámica.
- Diseño de la solución: Se deberá diseñar el experimento para generar los modelos y preparar las señales para su evaluación. Diseñar y ejecutar el experimento provocando ruido en las señales utilizadas.
- Análisis y verificación de los resultados: Los resultados se analizarán considerando métodos estadísticos con un valor $p < 0,05$ que será considerado como diferencia significativa.
- Presentación de los resultados: Se presentarán tablas que describan los resultados obtenidos y que se consideren pertinentes.

- Conclusiones obtenidas en el desarrollo de la investigación.

4.2 Herramientas de desarrollo

Para el desarrollo y ejecución de los experimentos se utilizará un equipo con las siguientes características

Sistema Operativo	Linux Mint 17.2 Cinnamon 64-bit
Procesador	Intel Core i5-2450M CPU @ 2.50GHz x2
RAM	7.7Gb
Almacenamiento	957.2Gb

El software que se utilizará es:

- Software: Entorno para computación y gráficos estadísticos R.
- Herramienta ofimática: \LaTeX .

4.3 Ambiente de desarrollo

El desarrollo de la investigación se realizará en el Departamento de Ingeniería Informática de la Universidad de Santiago de Chile, el cual cuenta con una biblioteca y un laboratorio de computación con acceso a internet, para la recopilación de información y para el desarrollo del experimento. Además, se utilizará el hogar del autor, donde se ubica el equipo de desarrollo a utilizar.

5 Plan de trabajo

La planificación del trabajo de investigación, se indica en una carta Gantt que se puede apreciar en la Tabla 1, donde se fija como fecha de inicio el día 12 de marzo de 2016 con fecha de término el día 30 de Junio de 2016. En un regimen de trabajo que considera periodos de 5 horas diarias de trabajo promedio, los 7 días de la semana, lo que equivale a un total de 640 horas de trabajo.

Tabla 1: Carta Gantt

NOMBRE DE LA TAREA		FECHA DE INICIO	FECHA DE TÉRMINO	DURACIÓN (DÍAS)
PROYECTO DE TESIS		07-03-16	24-06-16	
INICIO		07-03-16	08-03-16	2
	Reunión con el profesor	07-03-16	07-03-16	1
	Inscripción del tema	08-03-16	08-03-16	1
ESTADO DEL ARTE		09-03-16	29-03-16	21
	Revisión bibliográfica	09-03-16	18-03-16	10
	Reunión con el profesor	19-03-16	19-03-16	1
	Redacción del marco teórico	20-03-16	29-03-16	10
DESARROLLO DE LA SOLUCIÓN		30-03-16	24-04-16	26
	Análisis	30-03-16	02-04-16	4
	Diseño	03-04-16	06-04-16	4
	Implementación	07-04-16	16-04-16	10
	Pruebas	17-04-16	19-04-16	3
	Correcciones	20-04-16	22-04-16	3
	Reunión con el profesor	23-04-16	23-04-16	1
	Redacción del análisis, diseño e implementación	24-04-16	24-04-16	1
EXPERIMENTOS		25-04-16	25-05-16	31
	Calibración de parámetros	25-04-16	29-04-16	5
	Experimentación	30-04-16	14-05-16	15
	Reunión con el profesor	15-05-16	15-05-16	1
	Redacción de la experimentación	16-05-16	25-05-16	10
ANÁLISIS DE RESULTADOS		26-05-16	08-06-16	14
	Análisis detallado	26-05-16	29-05-16	4
	Interpretación de los resultados	30-05-16	02-06-16	4
	Reunión con el profesor	03-06-16	03-06-16	1
	Redacción de los resultados	04-06-16	08-06-16	5
DOCUMENTO FINAL		09-06-16	24-06-16	16
	Redacción de la conclusión	09-06-16	10-06-16	2
	Revisión del documento	11-06-16	17-06-16	7
	Presentación al profesor	18-06-16	18-06-16	1
CORRECCIONES		19-06-16	22-06-16	4
	Versión final	23-06-16	23-06-16	1
	Entrega del documento	24-06-16	24-06-16	1

Bibliografia

- Aaslid, R., Lindegaard, K. F., Sorteberg, W., and Nornes, H. (1989). Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*, 20(1):45–52.
- Aaslid, R., Newell, D. W., Stooss, R., Sorteberg, W., and Lindegaard, K. F. (1991). Assessment of cerebral autoregulation dynamics from simultaneous arterial and venous transcranial doppler recordings in humans. *Stroke*, 22(9):1148–54.
- Ainslie, P. N., Celi, L., McGrattan, K., Peebles, K., and Ogoh, S. (2008). Dynamic cerebral autoregulation and baroreflex sensitivity during modest and severe step changes in arterial $\{PCO_2\}$. *Brain Research*, 1230:115 – 124.
- Angarita, N. and Simpson, D. (2011). Optimizing the assessment of cerebral autoregulation from linear and nonlinear models. In *Proceedings of Biosignals 2011 International Conference on Bio-inspired Systems and Signal Processing*, pages 251–256. Springer. CD-ROM.
- Anthony, M. Y., Evans, D. H., and Levene, M. I. (1993). Neonatal cerebral blood flow velocity responses to changes in posture. *Arch. Dis. Child.*, 69(3 Spec No):304–308.
- Birch, A. A., Dirnhuber, M. J., Hartley-Davies, R., Iannotti, F., and Neil-Dwyer, G. (1995). Assessment of autoregulation by means of periodic changes in blood pressure. *Stroke*, 26(5):834–837.
- Chacon, M., Araya, C., and Panerai, R. B. (2011). Non-linear multivariate modeling of cerebral hemodynamics with autoregressive support vector machines. *Medical Engineering & Physics*, 33(2):180 – 187.
- Diehl, R., Linden, D., Lücke, D., and Berlit, P. (1998). Spontaneous blood pressure oscillations and cerebral autoregulation. *Clinical Autonomic Research*, 8(1):7–12.
- Diehl, R. R., Linden, D., Lücke, D., and Berlit, P. (1995). Phase relationship between cerebral blood flow velocity and blood pressure: A clinical test of autoregulation. *Stroke*, 26(10):1801–1804.

- Faraci, F. M. and Heistad, D. D. (1998). Regulation of the cerebral circulation: Role of endothelium and potassium channels. *Physiological Reviews*, 78(1):53–97.
- Giller, C. A. (1990). The frequency-dependent behavior of cerebral autoregulation. *Neurosurgery*, 27(3):362–368.
- Giller, C. A. and Mueller, M. (2003). Linearity and non-linearity in cerebral hemodynamics. *Medical Engineering & Physics*, 25(8):633–646.
- Greenfield, J. C., Rembert, J. C., and Tindall, G. T. (1984). Transient changes in cerebral vascular resistance during the valsalva maneuver in man. *Stroke*, 15(1):76–9.
- Holstein-Rathlou, N. H., Wagner, A. J., and Marsh, D. J. (1991). Tubuloglomerular feedback dynamics and renal blood flow autoregulation in rats. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 260(1):F53–F68.
- Lagi, A., Bacalli, S., Cencetti, S., Paggetti, C., and Colzi, L. (1994). Cerebral autoregulation in orthostatic hypotension. a transcranial doppler study. *Stroke*, 25(9):1771–5.
- Lassen, N. A. (1959). Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiological Reviews*, 39(2):183–238.
- Liu, Y., Birch, A., and Allen, R. (2003). Dynamic cerebral autoregulation assessment using an {ARX} model: comparative study using step response and phase shift analysis. *Medical Engineering & Physics*, 25(8):647 – 653. Cerebrovascular Modelling.
- Mahony, P. J., Panerai, R. B., Deverson, S. T., Hayes, P. D., and Evans, D. H. (2000). Assessment of the thigh cuff technique for measurement of dynamic cerebral autoregulation. *Stroke*, 31(2):476–480.
- Mitsis, G., Ainslie, P., Poulin, M., Robbins, P., and Marmarelis, V. (2005). Nonlinear modeling of the dynamic effects of arterial pressure and blood gas variations on

- cerebral blood flow in healthy humans. In Champagnat, J., Denavit-Saubié, M., Fortin, G., Foutz, A., and Thoby-Brisson, M., editors, *Post-Genomic Perspectives in Modeling and Control of Breathing*, volume 551 of *Advances in Experimental Medicine and Biology*, pages 259–265. Springer US.
- Mitsis, G., Zhang, R., Levine, B., and Marmarelis, V. (2002). Modeling of nonlinear physiological systems with fast and slow dynamics. ii. application to cerebral autoregulation. *Annals of Biomedical Engineering*, 30(4):555–565.
- Newell, D. W., Aaslid, R., Lam, A., Mayberg, T. S., and Winn, H. R. (1994). Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke*, 25(4):793–7.
- Panerai, R., Chacon, M., Pereira, R., and Evans, D. (2004). Neural network modelling of dynamic cerebral autoregulation: assessment and comparison with established methods. *Medical Engineering & Physics*, 26(1):43 – 52.
- Panerai, R. B. (1998). Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans - a review of measurement methods. *Physiological Measurement*, 19(3):305.
- Panerai, R. B., Dawson, S. L., and Potter, J. F. (1999). Linear and nonlinear analysis of human dynamic cerebral autoregulation. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 277(3):H1089–H1099.
- Panerai, R. B., White, R. P., Markus, H. S., and Evans, D. H. (1998). Grading of cerebral dynamic autoregulation from spontaneous fluctuations in arterial blood pressure. *Stroke*, 29(11):2341–2346.
- Paulson, O. B., Strandgaard, S., and Edvinsson, L. (1990). Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 2(2):161–192.
- Sampieri, R. (2006). *Metodología de la investigación*. McGraw Hill, México.
- Saul, J. P., Berger, R. D., Albrecht, P., Stein, S. P., Chen, M. H., and Cohen, R. J. (1991). Transfer function analysis of the circulation: unique insights into car-

- diovascular regulation. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 261(4):H1231–H1245.
- Saul, J. P., Berger, R. D., Chen, M. H., and Cohen, R. J. (1989). Transfer function analysis of autonomic regulation. ii. respiratory sinus arrhythmia. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 256(1):H153–H161.
- Schölkopf, B., Smola, A. J., Williamson, R. C., and Bartlett, P. L. (2000). New support vector algorithms. *Neural Comput.*, 12(5):1207–1245.
- Simpson, D., Panerai, R., Evans, D., and Naylor, A. (2001). A parametric approach to measuring cerebral blood flow autoregulation from spontaneous variations in blood pressure. *Annals of Biomedical Engineering*, 29(1):18–25.
- Strebel, S., Lam, A. M., Matta, B., Mayberg, T. S., Aaslid, R., and Newell, D. W. (1995). Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology*, 83(1):66–76. [PubMed:7605020].
- Tiecks, F. P., Lam, A. M., Aaslid, R., and Newell, D. W. (1995). Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*, 26(6):1014–1019.
- Zhang, R., Zuckerman, J. H., Giller, C. A., and Levine, B. D. (1998). Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 274(1):H233–H241.