# Caracterización de la señal de presión intracraneal empleando la transformada *wavelet* y la turbulencia espectral

M. García Gadañón<sup>1</sup>, J. Poza Crespo<sup>1</sup>, D. Santamarta Gómez<sup>2</sup>, A. Bachiller Matarranz<sup>1</sup>, R. Hornero Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Ingeniería Biomédica, Universidad de Valladolid, Valladolid, España, {margar, jespoz, robhor}@tel.uva.es, bachillermatarranz@gmail.com

<sup>2</sup> Servicio de Neurocirugía, Hospital de León, León, España, dsantamarta@saludcastillayleon.es

#### Resumen

La hidrocefalia se caracteriza por un conjunto de síntomas clínicos, ventrículos dilatados y alteraciones en la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR). Los estudios de infusión se utilizan para estudiar los desórdenes en la circulación del LCR en pacientes con hidrocefalia. En ellos, se eleva la presión intracraneal (PIC) de un paciente de forma controlada y se estudia la presión resultante. En este trabajo se han analizado 112 señales PIC recogidas durante estudios de infusión realizados a pacientes con hidrocefalia. Para ello se empleó una representación tiempo-escala de las señales a través de la transformada wavelet y se calculó la turbulencia espectral (ST). Cada señal se dividió en cuatro fases: basal, inicio de infusión, meseta y recuperación. Para cada una de estas cuatro fases se calculó la media (<ST>) y la desviación típica (SD[ST]) de la ST en dos bandas de frecuencia (B1: 0.05-0.2 Hz y B2: 0.2-2 Hz). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas  $(p < 1.7 \cdot 10^{-3})$ , test de Wilcoxon con corrección de Bonferroni) entre la fase basal y el resto de fases en la banda B1, tanto con <ST> como con SD[ST]. Estos resultados sugieren una pérdida de irregularidad y variabilidad del contenido espectral de la señal PIC en la banda B1 como resultado del aumento de presión inducido por los estudios de infusión.

# 1. Introducción

La señal de presión intracraneal (PIC) es fundamental en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con daño cerebral severo, hidrocefalia y desórdenes en la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) [1]. Los tests de infusión son procedimientos rutinarios cuando se estudia la dinámica del LCR en pacientes que presentan características de hidrocefalia [1, 2]. En estos estudios, la PIC se incrementa de forma controlada, introduciendo un fluido en el espacio ventricular o subaracnoideo [1]. La PIC resultante se registra en la región lumbar y ayuda a determinar si la tasa de reabsorción del LCR es capaz de soportar el ritmo de producción. En caso de que no sea así, se incrementaría el volumen de fluido en el cerebro, revelando problemas en la dinámica del LCR. En pacientes con hidrocefalia, estos tests ayudan a determinar si es necesaria la implantación quirúrgica de una derivación o shunt, aunque también se ha demostrado su utilidad en el estudio de la respuesta hemodinámica asociada con el incremento de la PIC [3].

Algunos autores han estudiado la señal PIC empleando métodos de análisis no lineal [1, 4] y de análisis espectral

[5, 6]. Como alternativa al análisis espectral se ha propuesto en estudios recientes el análisis de las señales PIC empleando la transformada *wavelet* (TW) [7, 8]. La aplicación de esta metodología es apropiada dado el carácter no lineal, no estacionario y multiescala de la dinámica cerebral [7].

En este trabajo se empleó la TW para caracterizar el espectro de señales PIC recogidas durante estudios de infusión en pacientes con hidrocefalia. Para ello se empleó la wavelet Morlet compleja. A continuación, se calculó la turbulencia espectral (ST) para estudiar las distintas etapas del test de infusión en dos bandas de interés. La ST es un parámetro espectral que cuantifica la irregularidad de los registros de ICP en términos del grado de similitud entre segmentos advacentes de la TW de la señal. Puede ser útil para analizar los patrones de irregularidad durante episodios de hipertensión intracraneal inducidos durante los estudios de infusión. Por tanto, los objetivos del trabajo fueron: (i) analizar los patrones de irregularidad en la señal de ICP en base a la ST, (ii) estudiar si la ST revela diferencias entre las fases del test de infusión y (iii) introducir una forma alternativa para el estudio de las señales de ICP recogidas durante estudios de infusión empleando la TW.

# 2. Señales y recogida de datos

Nuestra base de datos contiene señales PIC de 112 sujetos (65 hombres y 47 mujeres, edad 69.36  $\pm$  13.97 años, media  $\pm$  desviación típica, SD) registradas durante estudios de infusión en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de León. Los pacientes mostraban características de hidrocefalia, tales como trastornos de la marcha, deterioro cognitivo, incontinencia urinaria y dilatación ventricular (índice de Evans  $\geq$  0.30). Se obtuvo el consentimiento de los pacientes o de un familiar cercano para participar en el estudio.

Los estudios de infusión se realizaron empleando una variante del método de Katzman y Hussey [2]. Bajo anestesia local, los pacientes se situaron en posición de decúbito lateral y se insertaron dos agujas en la región lumbar. La primera (aguja de caudal) se conecta a una bomba de infusión (Lifecare<sup>®</sup> 5000, Abbott Laboratories). La segunda se conectó a un microtransductor de presión (Codman<sup>®</sup> MicroSensorTM ICP transducer, Codman &

Shurtleff). La señal de presión de salida analógica del microtransductor se amplificó (ML110 Bridge amplifier) y se digitalizó (PowerLab 2/25 Data Recording System ML825, ADI Instruments). El conversor analógico/digital se conectó también a un ordenador con el fin de visualizar y recoger las señales PIC. Tras medir la presión basal durante 5 minutos, se procedió a la infusión con una solución Ringer a un ritmo constante de 1.5 ml/min hasta alcanzarse una etapa de meseta. En ese momento la infusión se interrumpió y se continuó con el registro de la señal PIC hasta que la presión descendió. Para cada señal, un neurocirujano definió 4 épocas libres de artefactos coincidiendo con las fases del test de infusión:

- Época 0 (*E0*): asociada con la fase basal.
- Época 1 (*E1*): corresponde al inicio de la infusión, donde se aprecia una pendiente ascendente.
- Época 2 (*E2*): asociada a la fase de meseta.
- Época 3 (*E3*): representa la fase final de recuperación y suele mostrar una pendiente descendente.

Las señales se muestrearon a una frecuencia de 100 Hz y se filtraron empleando un filtro *software* entre 0.02 Hz y 5 Hz. La elección de este rango de frecuencias preserva el contenido espectral relevante de la señal PIC y minimiza el efecto de la componente DC [9].

## 3. Métodos

## 3.1. Transformada Wavelet

La TW se basa en descomponer la señal, x(t), en un conjunto de coeficientes *wavelet*,  $W(a,\tau)$ , a partir de la traslación y escalado de una función *wavelet* madre, g(t). Se puede definir como [10,11]:

$$W(a,\tau) = \frac{1}{\sqrt{a}} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) g^* \left(\frac{t-\tau}{a}\right) dt , \qquad (1)$$

donde *a* es el factor de escala, inversamente proporcional a la frecuencia. Los coeficientes  $W(a,\tau)$  representan una medida de similitud entre la versión escalada y trasladada de la *wavelet* madre y la señal x(t) en el instante de tiempo  $\tau$  y para la escala *a* [9].

Existen diferentes *wavelets* madre que se pueden emplear para el análisis de señales. En este caso, se ha utilizado la *wavelet* Morlet compleja, puesto que con ella se han obtenido resultados prometedores en el análisis de señales de registro continuo de la presión intracraneal [7]. Se puede definir como [7]:

$$g(t) = \frac{1}{\sqrt{\pi \cdot f_b}} \cdot e^{j2\pi f_c t} \cdot e^{-t^2/f_b} , \qquad (2)$$

donde  $f_c$  representa la frecuencia central de la *wavelet* y  $f_b$  es el parámetro de ancho de banda. En este estudio se han tomado  $f_c = f_b = 1$  [7].

Para estudiar las señales PIC de nuestra base de datos se ha calculado la TW para un rango de escalas comprendido entre a=20 y a=2000 (correspondientes a un rango de frecuencias entre 0.05 Hz y 5 Hz). Esto permitirá el estudio de dos bandas de frecuencia de interés: banda 1

(B1) comprendida entre 0.05 Hz y 0.2 Hz (escalas de 500 a 2000) y banda 2 (B2) comprendida entre 0.2 Hz y 2 Hz (escalas de 50 a 500). Estas dos bandas se relacionan con dos componentes de la señal PIC. La banda B1 se relaciona con las ondas respiratorias, mientras que B2 se relaciona con la frecuencia cardíaca [3].

#### 3.2. Cálculo de la Turbulencia Espectral

A partir de la representación tiempo-escala de la señal obtenida tras la aplicación de la TW, se calculó la *ST*. Es un parámetro que cuantifica los cambios en el espectro de la señal a lo largo del tiempo [12]. Se basa en comparar la TW de la señal en tramos adyacentes empleando el coeficiente de correlación. Se define como [12]:

$$ST(\tau) = \rho [W(a,\tau), W(a,\tau+1)], \quad \tau = 1, \dots, N_T - 1, \quad (3)$$

donde  $\rho[\cdot]$  es el coeficiente de correlación de Pearson entre segmentos adyacentes y  $N_T$  la longitud de la señal.

Posteriormente, se calcularon la media ( $\langle ST \rangle$ ) y la desviación típica (SD[*ST*]) de la serie temporal formada por la evolución temporal de *ST* en las escalas correspondientes a *B1* y *B2*.  $\langle ST \rangle$  resume el grado de similitud medio entre el contenido espectral de la señal PIC en tramos correlativos. SD[*ST*] describe la homogeneidad en la correlación alrededor de la media [13]. Se obtuvo el promedio de  $\langle ST_{Bi} \rangle$  y SD[*ST<sub>Bi</sub>*] en cada una de las cuatro épocas libres de artefactos del test de infusión y para cada banda *Bi* (*i*=1,2). Se denota con  $\langle ST_{Bi}^{Ej} \rangle$  al valor medio de *ST* en la época *Ej* (*j*=0, 1, 2, 3) y para la banda *Bi* (*i*=1,2).

#### 3.3. Análisis estadístico

Inicialmente, se llevó a cabo un análisis exploratorio de los datos. Se emplearon el test de Kolmogorov–Smirnov con corrección de Lilliefors y el test de Shapiro–Wilk para analizar la normalidad de  $\langle ST_{Bi} \rangle$  y SD[ $ST_{Bi}$ ] (*i*=1,2) en las cuatro épocas libres de artefactos. Las variables no cumplían los requisitos de normalidad. Por lo tanto, se empleó el test no paramétrico de Friedman para determinar si existían interacciones significativas ( $\alpha$ =0.01) entre las épocas del test de infusión [14]. Posteriormente, se realizó un análisis *post hoc* de las interacciones significativas empleando el test de Wilcoxon de los rangos con signo, con corrección de Bonferroni para tener en cuenta el problema de comparaciones múltiples ( $\alpha$ =0.01/6=1.7·10<sup>-3</sup>) [14].

#### 4. Resultados

Se calculó la TW para las señales de nuestra base de datos en el rango de escalas comprendido entre 20 y 2000. A partir de esta representación tiempo-escala, se calculó la evolución temporal de la *ST*, para las bandas *B1* y *B2*. Finalmente, se calcularon  $\langle ST_{Bi}^{E0} \rangle$ ,  $\langle ST_{Bi}^{E1} \rangle$ ,  $\langle ST_{Bi}^{E2} \rangle$ ,  $\langle ST_{Bi}^{E3} \rangle$ ,  $SD[ST_{Bi}^{E0}]$ ,  $SD[ST_{Bi}^{E1}]$ ,  $SD[ST_{Bi}^{E2}]$  y  $SD[ST_{Bi}^{E3}]$ (*i*=1,2) en las cuatro épocas libres de artefactos.

En la Figura 1 se muestra la evolución de estos parámetros. Para B1, los valores más bajos de  $\langle ST \rangle$  se obtuvieron en la fase basal, después se incrementaron



Figura 1. Boxplots que muestran la distribución de los cuatro parámetros en las épocas libres de artefactos.

hasta alcanzar el máximo en la fase de meseta y, finalmente, descendieron en la fase de recuperación. En el caso de  $SD[ST_{BI}]$ , los valores más elevados se obtuvieron en la fase basal, después descendieron hasta alcanzar el mínimo en la fase de meseta y, finalmente, volvieron a incrementarse en la fase de recuperación. En *B2*, la evolución es similar aunque menos acusada.

El test de Friedman, que permite analizar las relaciones globales en los datos, reveló interacciones significativas en los valores de  $\langle ST_{Bl} \rangle$  ( $\chi^2(3)$ =58.05, p=1.53·10<sup>-12</sup>  $\langle 0.01 \rangle$ ), SD[ $ST_{Bl}$ ] ( $\chi^2(3)$ =31.69, p=5.80·10<sup>-7</sup> $\langle 0.01 \rangle$ ),  $\langle ST_{B2} \rangle$  ( $\chi^2(3)$ =14.28, p=2.5·10<sup>-3</sup> $\langle 0.01 \rangle$ ) y SD[ $ST_{B2}$ ] ( $\chi^2(3)$ =13.68, p=3.4·10<sup>-3</sup> $\langle 0.01 \rangle$ ). Para analizar estas interacciones por parejas, se realizaron análisis *post hoc* empleando el test de Wilcoxon de los rangos con signo. Estos resultados se recogen en la Tabla 1, donde se han resaltado los resultados estadísticamente significativos.

#### 5. Discusión y conclusiones

En este estudio se han analizado los cambios producidos en la ST en dos bandas de interés durante estudios de infusión realizados a pacientes con hidrocefalia. Los valores de  $\langle ST \rangle$  y SD[ST] se calcularon para cuatro épocas libres de artefactos asociadas a las fases del test.

Nuestros resultados muestran diferencias significativas en  $\langle ST_{Bl} \rangle$  entre la fase basal y el resto de fases del test de infusión. Es especialmente reseñable que  $\langle ST_{BI}^{E2} \rangle$  es significativamente mayor que  $\langle ST_{B1}^{E0} \rangle$ . Esto indica que, en B1, la hipertensión intracraneal producida por el test de infusión provoca un mayor grado de similitud en el contenido espectral en la fase de meseta que en la fase basal. En B2, sin embargo, no se observan diferencias significativas entre las distintas fases del test de infusión con  $\langle ST_{B2} \rangle$ . En estudios anteriores se ha observado un aumento significativo de la *<ST>* en la fase de meseta con respecto a la fase basal en todo el rango de frecuencias de la señal [9]. Los resultados del presente estudio indican que dicho aumento es debido, sobre todo, a la banda comprendida entre 0.05 Hz y 0.2 Hz, relacionada con la componente respiratoria de la señal PIC. Por otra parte, cabe señalar que la *ST*> puede considerarse una medida indirecta de la irregularidad de la señal [13]. Por tanto, el incremento de  $\langle ST_{B1}^{E2} \rangle$  con respecto a  $\langle ST_{B1}^{E0} \rangle$  se puede asociar con una pérdida de irregularidad en la fase de meseta con respecto a la fase basal.

Los resultados recogidos en la Tabla 1 también indican que existen diferencias significativas entre la fase basal y el resto de fases empleando  $SD[ST_{BI}]$ , aunque no se encuentran diferencias significativas empleando

Parámetro	E0 vs. E1		<i>E0</i> vs. <i>E2</i>		<i>E0</i> vs. <i>E3</i>		<i>E1</i> vs. <i>E2</i>		<i>E1</i> vs. <i>E3</i>		<i>E2</i> vs. <i>E3</i>	
	Ζ	р	Ζ	p	Ζ	p	Ζ	р	Ζ	р	Ζ	р
$\langle ST_{BI} \rangle$	-5.94	2.90·10 <sup>-9</sup>	-6.56	5.55·10 <sup>-11</sup>	-5.90	3.59·10 <sup>-9</sup>	-2.81	5.00·10 <sup>-3</sup>	-0.86	0.39	-2.00	4.55.10-2
$SD[ST_{B1}]$	-4.33	1.52·10 <sup>-5</sup>	-5.16	2.45·10 <sup>-7</sup>	-5.04	4.59·10 <sup>-7</sup>	-0.80	0.43	-1.22	0.22	-0.41	0.68
$\langle ST_{B2} \rangle$	-2.30	$2.17 \cdot 10^{-2}$	-2.31	$2.07 \cdot 10^{-2}$	-1.10	0.27	-0.04	0.97	-1.75	7.95·10 <sup>-2</sup>	-2.71	6.80·10 <sup>-3</sup>
$SD[ST_{B2}]$	-2.64	$8.20 \cdot 10^{-3}$	-2.49	$1.27 \cdot 10^{-2}$	-2.40	$1.62 \cdot 10^{-2}$	-1.17	0.24	-0.97	0.33	-0.42	0.68

Tabla 1. Estadístico Z y p-valores asociados al test de Wilcoxon.

SD[ $ST_{B2}$ ]. En el caso de la banda B1, SD[ $ST_{B1}^{E2}$ ] es significativamente menor que SD[ $ST_{B1}^{E0}$ ]. Esto indica que existe una variabilidad significativamente menor en el contenido espectral de la señal en E2 que en E0. Estos resultados se relacionan con los obtenidos previamente empleando todo el rango de frecuencias de la señal, donde también se observó una SD[ST] significativamente menor en la fase de meseta [9]. Nuestros resultados sugieren que este descenso se debe, principalmente, a la componente respiratoria de la señal PIC.

La disminución de irregularidad y variabilidad en la fase de meseta con respecto a la fase basal se puede relacionar con un efecto Cushing producido por la elevación de la PIC en los estudios de infusión [15]. Este efecto produce cambios en la presión arterial y la variabilidad del ritmo cardíaco que pueden afectar a la forma de la onda y, por tanto, a su irregularidad y variabilidad. Otros autores sugieren que la disminución de la irregularidad de la señal PIC se puede asociar con un mayor aislamiento del sistema, puesto que la hipertensión intracraneal produce un desacoplamiento entre el sistema cardiovascular y el sistema autónomo que reduce la irregularidad [16].

Finalmente, es necesario señalar algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, se han estudiado señales PIC de pacientes con hidrocefalia de diferente etiología. Puesto que el objetivo del estudio fue determinar si la *ST* calculada de esta forma podía ser una medida de interés, la heterogeneidad de la población bajo estudio no debería ser una limitación importante. No obstante, sería deseable estudiar un conjunto más numeroso de señales PIC.

Como conclusión cabe señalar que los resultados de este estudio muestran que los estudios de infusión producen cambios en el espectro de las señales PIC en la banda comprendida entre 0.05 Hz y 0.2 Hz, asociada con la componente respiratoria de la señal PIC. Estos cambios se cuantifican mediante los parámetros  $\langle ST_{BI} \rangle$  y SD[ $ST_{BI}$ ] y sugieren una pérdida de irregularidad y variabilidad en la fase de meseta con respecto a la fase basal. En el futuro se tratará de estudiar otros parámetros espectrales y un mayor rango de frecuencias para obtener información complementaria que permita caracterizar de forma más exhaustiva la dinámica del LCR en la hidrocefalia.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos TEC2011-22987 del Ministerio de Economía y Competitividad y FEDER, el Proyecto Cero 2011 sobre Envejecimiento de la Fundación General CSIC, Obra Social la Caixa y CSIC y el proyecto VA059U13 de la Consejería de Educación (Junta de Castilla y León). A. Bachiller cuenta con una beca FPI-UVA de la Universidad de Valladolid.

# Referencias

 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 Nervous System*, vol 26, 2010, pp 1683–9.

- [2] Katzman R, Hussey F. A simple constant-infusion manometric test for measurement of CSF absorption I: rationale and method. *Neurology*, vol 20, 1970, pp 534–44.
- [3] Momjian S, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pickard JD. Link between vasogenic waves of intracranial pressure and cerebrospinal fluid outflow resistance in normal pressure hydrocephalus. *British Journal of Neurosurgery*, vol 18, no 1, 2004, pp 56-61.
- [4] 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 Transactions on Biomedical Engineering*, vol 52, no 10, 2005, pp 1671-80.
- [5] Lemaire JJ, Boire JY, Chazal J, Irthum B. A computer software for frequential analysis of slow intracranial pressure waves. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol 42, no 1, 1994, pp 1-14.
- [6] Holm S, Eide PK. The frequency domain versus time domain methods for processing of intracranial pressure (ICP) signals. *Medical Engineering & Physics*, vol 30, no 2, 2008, pp 164-70.
- [7] Latka M, Kolodziej W, Turalska M, Latka D, Zub W, West BJ. Wavelet assessment of cerebral compensatory reserve and cerebrovascular reactivity. *Physiological Measurement*, vol 28, no 5, 2007, pp 465–79.
- [8] Xu P, Hu X, Yao D. Improved wavelet entropy calculation with window functions and its preliminary application to study intracranial pressure. *Computers in Biology and Medicine*, vol 43, no 5, 2013, pp 425–33.
- [9] García M, Poza J, Santamarta R, Abásolo D, Hornero R. Analysis of intracranial pressure signals using the spectral turbulence. XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing, Sevilla, 2013, pp 795–8.
- [10] Kijewski T, Kareem A. Wavelet transforms for system identification in civil engineering. *Computer-aided Civil* and Infraestructure Engineering, vol 18, 2003, pp 339–55.
- [11] Rioul O, Vetterli M. Wavelets and signal processing. *IEEE Signal Processing Magazine*, vol 8, no 4, 1991, pp 14–38.
- [12] Barbosa PRB, de Souza A, Barbosa E, Ginefra P, Boghossian SHC, Destro C, Nadal J. Spectral turbulence analysis of the signal-averaged electrocardiogram of the atrial activation as predictor of recurrence of idiopathic and persistent atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*, vol 107, 2006, pp 307–16.
- [13] Poza J, Hornero R, Escudero J; Fernandez A, Gómez C. Analysis of spontaneous MEG activity in Alzheimer's disease using time-frequency parameters. *Proceedings of the IEEE EMBS Conference*, Vancouver, 2008, pp 5712–5.
- [14] Jobson JD. Applied Multivariate Data Analysis. Volume II: Categorical and Multivariate Methods. Springer, 1991.
- [15] Schmidt EA, Czosnyka Z, Momjian S, Czosnyka M, Bech RA, Pickard JD. Intracranial baroreflex yielding an early Cushing response in humans. *Acta Neurochirurgica Supplement*, vol 95, 2005, pp 253–6.
- [16] Goldstein B, Toweill D, Lai S, Sonnenthal K, Kimberly B. Uncoupling of the autonomic and cardiovascular systems in acute brain injury. *American Journal of Physiology*, vol 275, 1998, pp 1287–92.