

## Empregando o *Neo Fuzzy Neuron* para Modelagem de um Conjunto de Dados Fisiológicos e Avaliação do Monitoramento de Apnéia – Um Estudo de Caso

Álvaro V.P. Souza<sup>1</sup>, Walmir M. Caminhas<sup>2</sup> e Luís A. Aguirre<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Modelagem, Análise e Controle de Sistemas Não Lineares

<sup>2</sup>Departamento de Engenharia Elétrica

<sup>3</sup>Departamento de Engenharia Eletrônica

Universidade Federal de Minas Gerais,

Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, 31.270-901, Belo Horizonte, MG.

E-mails: alvaro@cpdee.ufmg.br, caminhas@eee.ufmg.br, aguirre@cpdee.ufmg.br

### Abstract

*This paper discusses a neo fuzzy neuron (NFN) modeling procedure of a physiological data set recorded from a subject that suffers from sleep apnea disease. Such a pathology is characterized by breathing disorders during sleep and consequent lack in blood oxygen saturation. The main goal of this modeling is to check if it is possible to screen of sleep apnea from data using neo fuzzy neuron weights information. Preliminary results of sleep apnea screening will be presented as a case study. Advantages of using heart rate variability for screening of sleep apnea will be discussed, enforcing recent works in literature.*

### 1 Introdução

A análise de séries temporais fisiológicas pode ser útil para compreensão e diagnóstico de patologias. No presente trabalho, um exemplo de estudo de caso envolvendo sinais respiratórios de um paciente que sofre de apnéia do sono será considerado.

A apnéia do sono é uma síndrome associada à distúrbios respiratórios ocorridos durante o sono [1, 2]. A principal característica desta patologia é a presença de paradas respiratórias, cuja conseqüência principal é a queda da saturação de oxigênio dissolvido no sangue do paciente.

A apnéia do sono tem sido foco de muitos estudos nos últimos anos, e embora aparente ser um problema simples, possui causas ainda não muito claras e de difícil tratamento. O monitoramento de pacientes com apnéia tem sido a forma mais usada para tratamento, evidenciando-se assim a relevância da obtenção de modelos e investigações de como tais procedimentos podem auxiliar na extração de informações a partir de massas de dados.

Os dados a serem usados neste trabalho foram empregados em uma competição de predição de séries temporais promovida pelo Instituto Santa Fé [3].

Através de técnicas de modelagem [4], há indícios de que pode-se extrair informações úteis de sinais registra-

dos de pacientes com apnéia, conforme evidenciam recentes trabalhos que empregaram como objeto de estudo, os mesmos dados considerados aqui [5, 6, 7].

O principal objetivo do presente trabalho é apresentar uma modelagem de séries temporais, que empregou o *neo fuzzy neuron* (NFN) [8, 9] como representação matemática; e apontar caminhos de como é possível extrair informação relevante a partir desta técnica.

Em [5, 10], uma modelagem destes dados foi apresentada empregando-se predição local linear. Em [6, 7], os mesmos dados foram também aproximados, porém, neste caso, empregando-se modelos polinomiais NARMAX [11].

Os dados fisiológicos em questão são apresentados na seção 2, os conceitos básicos associados ao NFN podem ser vistos na seção 3. Na seção 4, os modelos NFN obtidos encontram-se apresentados, e na seção 5, resultados preliminares da tentativa de monitoramento a partir de técnicas de supervisão difusa usando o NFN como representação serão mostrados. As principais conclusões encontram-se na seção 6.

### 2 Apresentação dos Dados

O conjunto de dados usados neste trabalho consiste em três séries temporais coletadas simultaneamente durante 4 horas e 43 minutos ininterruptas, a um tempo de amostragem de 0,5 seg, totalizando 34.000 pontos [3].

As três séries temporais são i) esforço respiratório (R), ii) variabilidade cardíaca (FC) e iii) saturação de oxigênio no sangue (SOS). A série (R) foi obtida por ple-tismografia (tórax), a série (FC) por processamento dos intervalos RR observados no ECG, e a série (SOS) por oximetria na orelha.

O paciente mencionado (sexo masculino, 43 anos) sofre de apnéia do sono. A faixa de dados mostrada na figura 1 foi registrada em um momento em que o paciente respirava normalmente.

Na figura 2 observam-se paradas respiratórias na variável (R), e as conseqüentes quedas drásticas na saturação de oxigênio no sangue (SOS).

Testes preliminares efetuados nestes dados podem ser encontrados em [6, 7].

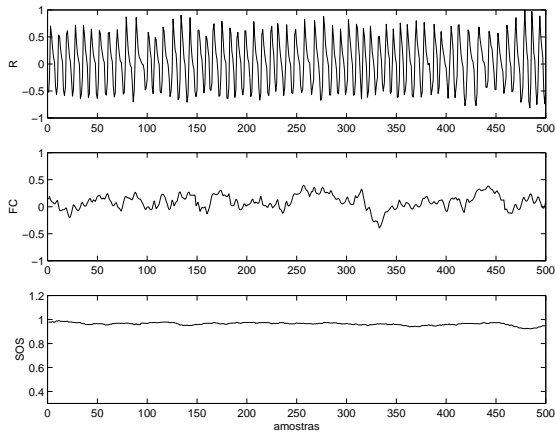


Figura 1: Faixa de dados coletada em um período em que o paciente respirava normalmente.

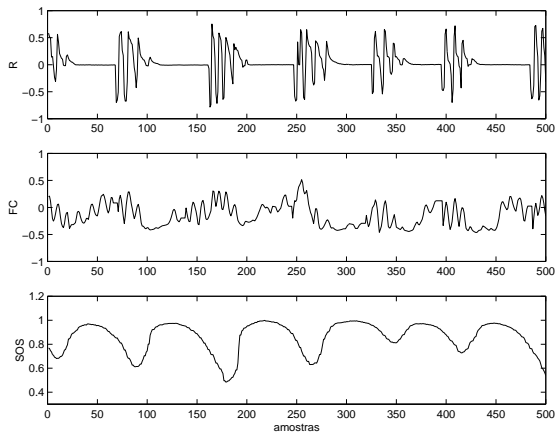


Figura 2: Faixa de dados coletada em um período em que o paciente exibiu respiração periódica (apnéia).

### 3 O neo fuzzy neuron (NFN)

O *neo fuzzy neuron* (NFN) [8] é uma representação matemática com determinado grau de rigidez, característica esta que lhe confere boa generalização.

O NFN é constituído por três camadas: camada de entrada, camada de agregação de regras e camada de saída, ou de desfuzificação (figura 3). Cada um dos  $N$  nodos de entrada possui  $p$  partições, representadas por  $p$  funções de pertinência triangulares, fixas e igualmente distribuídas no espaço de excursão da variável associada.

A forma com que essas  $p$  funções de pertinência estão distribuídas força, com que no máximo, duas delas estejam ativas, para um dado valor  $x$  de entrada; e que a soma das funções ativas  $f_j(x) + f_{j+1}(x)$  seja sempre igual a 1.

A  $j$ -ésima partição de dado nodo de entrada  $i$ , é ponderada por um peso  $w_{i,j}$ , então podemos escrever que a saída do  $i$ -ésimo nodo, após a composição das regras, é:

$$a_i = \sum_{j=1}^p f_{i,j}(x_i) w_{i,j} , \quad (1)$$

sendo que  $w_{i,j}$  deve ser ajustado por um algoritmo de trei-

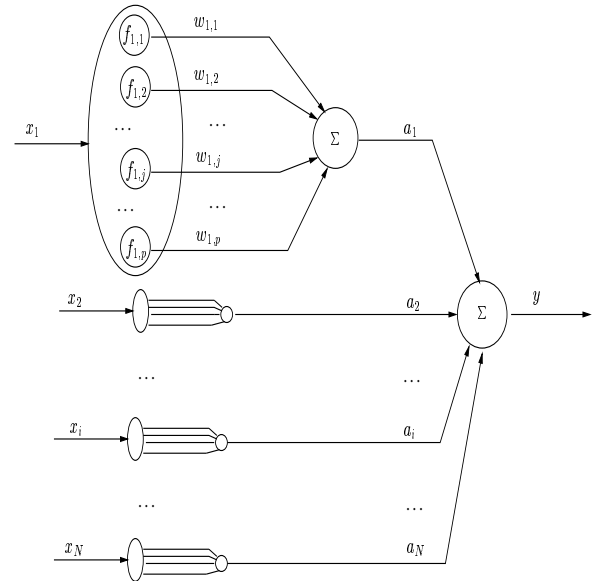


Figura 3: Topologia do NFN.

namento.

A última camada realiza a composição de todas as regras através de um somatório, ou seja,

$$y = \sum_{i=1}^N a_i . \quad (2)$$

Como apenas duas partições são ativas para um dado vetor de entradas, o valor de saída  $y$  pode ser obtido diretamente pela relação:

$$y = \mathbf{f}^T \boldsymbol{\zeta} , \quad (3)$$

sendo

$$\mathbf{f} = [f_{1,j}(x_1) \ f_{1,j+1}(x_1) \ f_{2,k}(x_2) \ f_{2,k+1}(x_2) \ \dots \ f_{N,m}(x_N) \ f_{N,m+1}(x_N)]^T \quad (4)$$

$$\boldsymbol{\zeta} = [w_{1,j} \ w_{1,j+1} \ w_{2,l} \ w_{2,l+1} \ \dots \ w_{N,m} \ w_{N,m+1}]^T .$$

Considerando-se um conjunto de treinamento composto por  $N_T$  pares entrada/saída  $(\mathbf{x}, y)$ , a equação (3) dá origem a seguinte equação matricial:

$$\mathbf{y} = \boldsymbol{\Psi} \mathbf{w} . \quad (5)$$

O vetor de pesos  $\mathbf{w}$  pode ser estimado através de mínimos quadrados, ou seja [4]:

$$\hat{\mathbf{w}} = [\boldsymbol{\Psi}^T \boldsymbol{\Psi}]^{-1} \boldsymbol{\Psi}^T \mathbf{y} . \quad (6)$$

A matriz  $\boldsymbol{\Psi}$  é composta por valores obtidos das funções de pertinência, e, neste caso, é esparsa, devido ao fato de que, a cada entrada, apenas 2 partições por

nodo estarão ativas. Algoritmos com boas propriedades numéricas, para solução de (6) são discutidos em [4].

Embora a equação (3) consista em uma equação linear, o NFN é uma representação não-linear, pois as partições das entradas estabelecem uma linearidade por partes.

#### 4 Modelagem e Predição

Nesta seção, a modelagem *neo fuzzy neuron* (NFN) dos dados em questão, será apresentada. A técnica usada baseia-se na estimação de pesos empregando mínimos quadrados, conforme exposto anteriormente. O NFN possui uma saída, e o número de entradas foi escolhido de forma que há duas variáveis de externas. Valores atrasados das variáveis entrada e saída foram incluídos como entradas do NFN.

Os sinais de respiração (R) e frequência cardíaca (FC) foram usados como entradas do modelo, e a saturação de oxigênio no sangue (SOS) como saída. Testes de correlação cruzada mostraram que é razoável admitir tais hipóteses [6, 7]. Séries (R) e (FC) atrasadas de 10 a 20 amostras foram incluídos nas entradas do NFN; e a série (SOS) foi realimentada com atrasos de 1 a 5 amostras. No NFN, empregamos os mesmos atrasos na entrada que foram empregados nos modelos encontrados em [6, 7].

As séries temporais foram normalizadas da seguinte forma: A série (R) foi deslocada de forma que o valor correspondente a parada respiratória fosse nulo, e em seguida normalizada no intervalo  $[-1,1]$ . A série (FC) foi normalizada da seguinte forma:  $(FC-70)/30$ . A série (SOS) foi normalizada pelo máximo valor.

Os modelos foram obtidos em três faixas de dados diferentes, onde respectivamente pode-se encontrar os comportamentos: i) respiração normal; ii) apnéia intermitente e iii) apnéia (respiração periódica). Todos os NFN's foram estimados para janelas de dados com 600 amostras em cada canal; e validadas com predição livre em uma janela subsequente com 150 amostras. Ou seja, cada NFN foi ajustado com um conjunto de treinamento de  $600 \times 3$  amostras, e validado com  $150 \times 3$  amostras.

Na figura 4 pode-se ver a predição livre para a faixa de respiração normal. No gráfico mostrado, a linha contínua corresponde aos dados experimentais extraídos da série (SOS). Os valores realimentados correspondentes a série (SOS), evidenciados no gráfico pela linha pontilhada, são apenas estimativas, obtidas pelo próprio modelo.

A figura 5 mostra a uma predição efetuada na faixa de apnéia intermitente, enquanto que a figura 6 foi estimada com amostras da faixa de apnéia. Nesta figura, predições de um passo à frente também estão mostradas. As predições mostradas possuem qualidade bastante satisfatória, levando-se em consideração a complexidade do sistema fisiológico, a presença de ruído e não-estacionariedades.

Existem várias aplicações possíveis em que tal modelagem pode ser útil, como i) possibilidade de extrair informações úteis sobre o sistema através do processo de modelagem, ii) auxílio na implementação de dispositivos

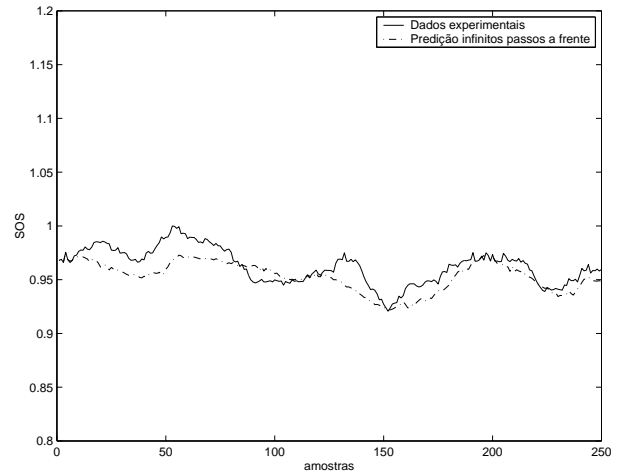


Figura 4: Predição livre MIMO, na série SOS em uma faixa de respiração normal.

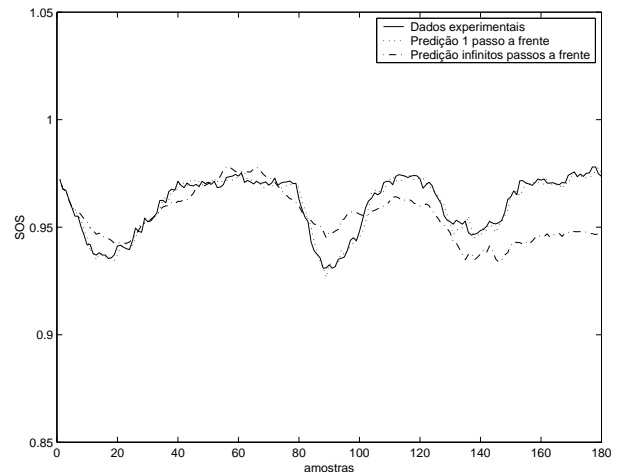


Figura 5: Predição livre MISO (linha traço-ponto), na série SOS, em uma faixa de apnéia intermitente. A linha pontilhada representa a predição um passo à frente.

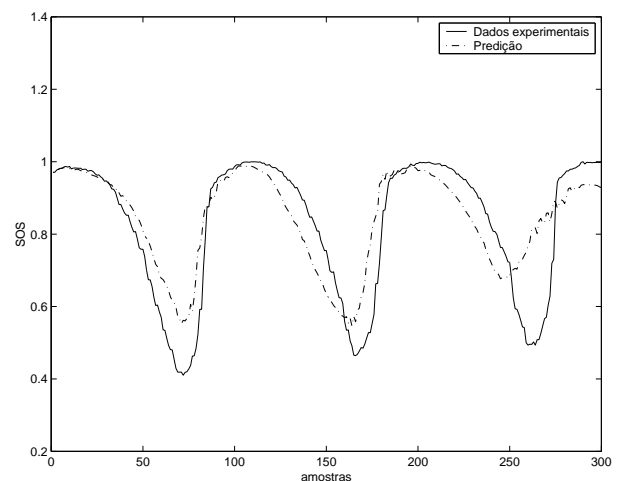


Figura 6: Predição livre MISO, na série SOS, durante apnéia.

Tabela 1: Índices rmse para predições livres e à 1 passo a frente, empregando-se o NFN, obtidos através dos dados mencionados.

| Padrão resp. | rmse | rmse(1 passo) |
|--------------|------|---------------|
| Ap. inter.   | 0,68 | 0,97          |
| Apnéia       | 0,45 | 2,03          |

automáticos, como por exemplo, monitoramento de pacientes, iii) auxílio no entendimento da fisiologia envolvida sob um ponto de vista mais pragmático, iv) avaliação do estado clínico do paciente e dos diferentes regimes dinâmicos envolvidos, e outros.

Com a finalidade de avaliar as predições e compará-las a resultados anteriores, empregamos o índice RMSE. Dado uma série de amostras  $y_i$  e os respectivos valores estimados  $\hat{y}_i$ , o índice RMSE pode ser definido como:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}}, \quad (7)$$

onde  $N$  é o número de amostras de validação e  $\bar{y}$  é a média da faixa de treinamento usada.

Para avaliar a predição 1 passo a frente, a equação (7) pode ser utilizada substituindo-se a média pelo valor  $y(i-1)$ . Tanto a média no caso de predição livre, quanto a amostra anterior usados no cálculo do índice RMSE, podem ser vistas como preditores triviais, e o índice representa uma comparação entre as estimativas efetuadas através do modelo obtido com as correspondentes destes preditores triviais. Índices RMSE's maiores que 1 indicam predições piores que aquela efetuada com preditores triviais.

Na tabela 1, podem ser vistos os índices RMSE obtidos para predições com o NFN, em 150 pontos de validação. Constam os índices para um passo a frente e predição livre.

Com a finalidade de comparar estes resultados com os de predição com modelos NARMAX [11] obtidos em [6, 7]; a tabela 2 apresenta os índices RMSE obtidos para este tipo de representação.

Comparando-se os índices, podemos notar que existe uma semelhança na qualidade das predições. É importante ressaltar que, no caso NARMAX, uma janela maior de validação foi usada, mostrando mais consistência em um prazo maior de predição; porém a obtenção do NFN é muito mais simples e direta, pois o único parâmetro a ser ajustado é o número de partições a serem usadas.

Algumas séries simuladas do NFN exibiram uma piora considerável após 200 amostras de predição livre.

Na próxima seção será mostrado como empregar o processo de modelagem visto aqui, na tentativa de previsão antecipada de apnéia.

## 5 Tentativa de Detecção Precoce

É possível supervisionar sistemas dinâmicos através

Tabela 2: Índices RMSE obtidos em [6, 7], para predições livres e à um passo a frente, empregando-se modelos NARMAX.

| Padrão resp. | rmse | rmse(1 passo) |
|--------------|------|---------------|
| Ap. inter.   | 0,68 | 0,85          |
| Apnéia       | 0,51 | 0,75          |

do acompanhamento dos pesos do NFN treinados *on-line* [9]. Nesta seção, usaremos estas técnicas para investigar a detecção precoce de apnéia.

A idéia a ser investigada nesta seção baseia-se em acompanhar a evolução de pesos estimados para o NFN em janelas de dados selecionadas, para isso, os pesos serão estimados para janelas de dados deslizantes. Para efetuar um diagnóstico a partir dos dados, estes pesos serão comparados a pesos padrões, ou seja, aqueles encontrados para faixas em que o estado do paciente é conhecido e bem definido.

O tipo de modelagem usado é idêntico ao da seção anterior. Portanto, o monitoramento do paciente proposta aqui pode ser resumida nos passos a seguir:

1. Fazer  $n$  assumir o valor 1;
2. Admite-se uma janela de dados compreendida entre as amostras  $i_0 = 1$  a  $i_f = L$ , nas três séries temporais (R), (FC) e (SOS);
3. Obtêm-se um modelo por mínimos quadrados empregando-se a janela de dados admitida;
4. Calcula-se o coeficiente de correlação  $\rho_n$  entre os pesos obtidos com os pesos padrão de apnéia ou de respiração normal. Neste passo, pode-se considerar somente os pesos correspondentes a determinada entrada do NFN, ou seja, (R), (FC) ou (SOS);
5. Armazena-se o coeficiente encontrado:  $\rho(n) = \rho_n$ ;
6. Incrementa-se o valor de  $n$  em uma unidade;
7. Admite-se uma nova janela de dados compreendida entre as amostras  $i_0 = \delta \cdot n$  a  $i_f = \Delta \cdot n + L - 1$
8. Retorna-se ao passo 3 até que  $i_f = i_{max}$ .

Conforme pode ser visto acima, a comparação entre pesos estimados e aqueles considerados padrões; será efetuada através da análise do coeficiente de correlação entre eles.

A faixa a ser investigada apresenta uma piora gradativa do quadro respiratório do paciente (figura 7). Nota-se que o início de paradas respiratórias a partir da amostra 800, caracterizando a aproximação da apnéia totalmente desenvolvida. As análises serão feitas com  $L = 300$ ,  $\Delta = 10$  e  $i_{max} = 1700$  amostras.

Inicialmente, serão consideradas apenas os pesos relativos à variável respiração (R). A figura 8 mostra duas

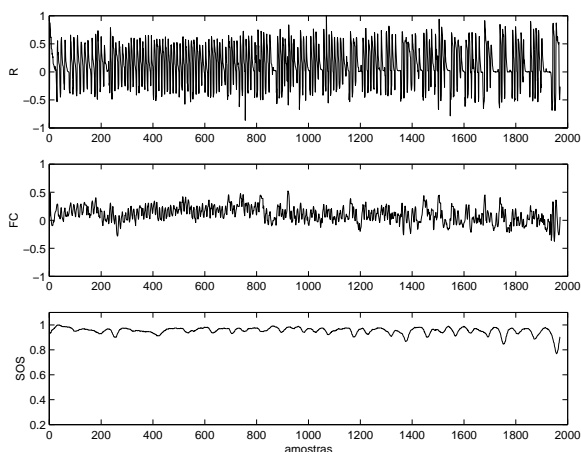


Figura 7: Faixa intermediária entre comportamento normal e apnéia intermitente (FAI). Nota-se a piora gradativa para o quadro de apnéia: a partir da amostra 800 aproximadamente iniciam-se as paradas respiratórias características da respiração periódica. Este período corresponde a apnéia intermitente.

curvas, que representam a correlação entre pesos obtidos em janelas deslizantes e os pesos padrões.

Nota-se que não há diferenças significativas entre os coeficientes de correlação quando são usados os pesos padrões normal (linha contínua) e apnéia (linha pontilhada), fato este que indica que esta série não é conveniente para monitoramento do quadro do paciente. O mesmo pode ser verificado quanto aos pesos relativos à série (SOS), não mostrados aqui.

Porém, quando são usados pesos relativos à variável frequência cardíaca (FC), pode-se notar uma grande diferença entre estes coeficientes de correlação (figura 9).

Nota-se que no princípio da série ( $n < 20$ ), os coeficientes de correlação encontram-se estáticos, até sofrerem abrupta mudança. Até este ponto, nota-se que a correlação entre os pesos obtidos *on-line* e os pesos padrões para o caso de respiração normal, são maiores que os de apnéia.

De fato, como se nota na figura 7, no princípio o paciente respirava normalmente, sem a presença de paradas respiratórias; e tal quadro se prolonga até aproximadamente a amostra 800. A mudança abrupta observada no gráfico da figura 9 ocorre aproximadamente em  $n = 20$ . Com os parâmetros  $L = 300$  e  $\Delta = 10$  usados aqui, a posição  $n = 20$  corresponde a amostra 500; 300 amostras antes do instante que se detectam as paradas respiratórias (2,5 min).

Portanto, o efeito observado aqui sugere que o quadro de apnéia está mais visível quando são usados os pesos relativos à frequência cardíaca.

Tal fato sugere que i) o acompanhamento de parâmetros ligados a variabilidade da frequência cardíaca pode ser útil no monitoramento de pacientes com apnéia e ii) a mudança no estado dinâmico da variabilidade antes do quadro de apnéia pode estar indicando que os efeitos

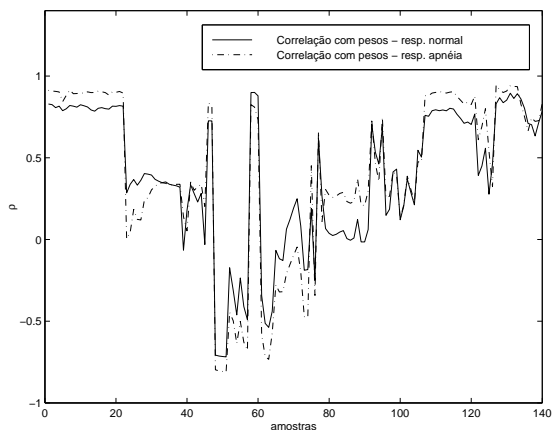


Figura 8: Faixa intermediária entre comportamento normal e apnéia intermitente, coeficiente de correlação com pesos do modelo normal padrão (contínua) e apnéia (pontilhada). Somente pesos relativos a entrada de respiração (R) foram usados. A amostra  $n$  deste gráfico foi obtida a partir de uma janela de supervisão que abrange as amostras  $10n$  a  $10n + 300$  da série mostrada na figura 7.

do fator patológico que provoca a síndrome pode estar afetando o sistema cardiovascular antes de afetar o sistema respiratório; ou até este sistema pode estar sendo a causa da ocorrência da apnéia.

Recentes trabalhos na literatura propõem técnicas de análise e monitoramento de apnéia a partir da série da variabilidade da frequência cardíaca [12, 13, 14, 15, 16]. Os resultados aqui encontrados reforçam esta hipótese.

Outras faixas de dados foram avaliadas, e determinada consistência com este resultado foi observada, porém em alguns casos, os coeficientes de correlação propostos não demonstraram de forma tão clara o quadro do paciente, evidenciando a complexidade do problema.

Os resultados mostrados aqui são preliminares, e referentes a um estudo de caso. Um estudo mais elaborado e com maior número de pacientes envolvidos é fundamental para qualquer afirmação mais consistente, e atualmente já está sendo iniciado.

## 6 Conclusão

Este trabalho, apresentou principalmente dois aspectos quanto à análise de um conjunto de dados fisiológicos, a saber: i) modelagem multivariável usando a representação *neo fuzzy neuron* (NFN) e ii) tentativa preliminar de monitoramento do paciente através destas técnicas de modelagem.

O conjunto de dados empregado foi extraído de um paciente que sofre de apnéia do sono e é constituído de três canais, que são respiração, frequência cardíaca e saturação de oxigênio do sangue.

Dentre os aspectos apresentados, os principais resultados obtidos foram: i) A modelagem NFN dos dados mostrou-se satisfatória para testes de 150 amostras, em predições livres, sugerindo uma boa capacida-

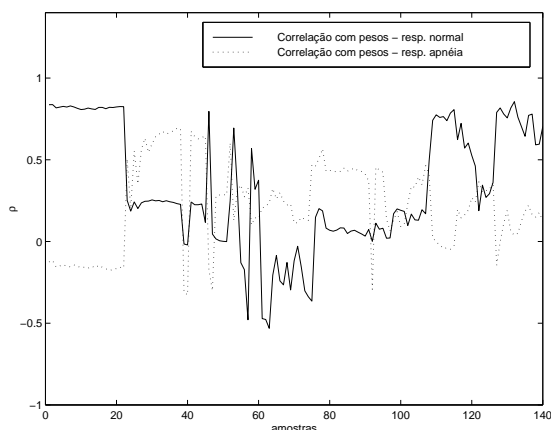


Figura 9: Faixa intermediária entre comportamento normal e apnéia intermitente, coeficiente de correlação com pesos do modelo normal padrão (contínua) e apnéia (pontilhada). Somente pesos relativos a entrada de frequência cardíaca (FC) foram usados. A amostra  $n$  deste gráfico foi obtida a partir de uma janela de supervisão que abrange as amostras  $10n$  a  $10n + 300$  da série mostrada na figura 7.

de de generalização; os resultados satisfatórios obtidos com esta modelagem abrem perspectivas quanto ao monitoramento e detecção precoce de apnéia; ii) o acompanhamento simulado do paciente através dos dados e comparação com pesos padrões de janelas cujo comportamento é conhecido, mostrou-se ineficiente no caso dos pesos associados a respiração e saturação do oxigênio do sangue; iii) para o caso dos pesos associados a frequência cardíaca, entretanto, notou-se certa coerência neste monitoramento, e indícios de que o diagnóstico do estado clínico do paciente pode ser obtido através desta técnica; e iv) indícios da possibilidade de detecção precoce de apnéia através da frequência cardíaca, visto que em uma janela de dados em que o paciente piora, notou-se, aproximadamente 300 amostras (150 segundos) antes do início da crise de apnéia uma considerável perturbação dos pesos associados a frequência cardíaca.

Recentes trabalhos postulados na literatura reforçam os indícios mencionados nos itens iii) e iv), postulando a possibilidade de monitoramento de pacientes com apnéia através do sinal de frequência cardíaca.

Os resultados ii), iii) e iv) devem ser considerados preliminares, devido à complexidade do problema em questão, e devido ao fato de que foram obtidos somente para uma massa de dados de um único indivíduo.

Não foi objetivo do presente trabalho comparar a performance do NFN com outros métodos em redes neurais. Tal comparação pode ser vista em [9].

## Agradecimentos

Este projeto foi parcialmente financiado pelo CNPq. Os autores agradecem ao Eng. Ubiratan Freitas por valiosa assistência computacional.

## Referências

- [1] P. Deegan and W. McNicholas. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *European Respiration Journal*, 8:1161–1178, 1995.
- [2] K. Strohl and S. Redline. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am. J. respir. Crit. Care Medicine*, 154:279–289, 1996.
- [3] D. R. Rigney, A. L. Goldberger, W. C. Ocasio, Y. Ichimaru, G. B. Moody, and R. G. Mark. Multi-channel physiological data: Description and analysis. In A. A. Weigend and N. A. Gershenfeld, editors, *Time Series Prediction*, pages 105–129. Addison-Wesley, New York, 1994.
- [4] L. A. Aguirre. *Introdução à Identificação de Sistemas*. Editora UFMG, 2000.
- [5] L. Y. Cao. Strong evidence of determinism in multi-channel physiological data. (preprint), 1997.
- [6] V. C. Barros. *Processamento de sinais biomédicos usando modelos polinomiais NARMAX multivariáveis*. Dissertação de Mestrado, PPGEE, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil, 1997.
- [7] L. Aguirre, V. Barros, and A. Souza. Nonlinear multivariable modeling and analysis of sleep apnea time series. *Computers in Biology and Medicine*, 29(3):207–228, 1998.
- [8] T. Yamakawa, E. Uchino, T. Miki, and T. Kusanagi. A neo fuzzy neuron and its applications to system identification and predictions to system behavior. In *Proceedings of the 2nd IIZUKA*, pages 477–483, 1992. Japan.
- [9] W. Caminhas and C. Gomide. A fast learning algorithm for neofuzzy networks. In *8th IPMU-2000*, number 1 in 1, pages 1784 – 1790, 2000. Madrid, Spain.
- [10] L. Cao, A. Mees, and K. Judd. Dynamics from multivariate time series. *Physica D*, 121(1–2):75–88, 1998.
- [11] S. A. Billings, S. Chen, and M. J. Korenberg. Identification of MIMO nonlinear systems using a forward-regression orthogonal estimator. *Int. J. Control*, 49(6):2157–2189, 1989.
- [12] T. Bauer, S. Ewig, H. Schafer, E. Jelen, H. Omran, and B. Luderitz. Heart rate variability in patients with sleep-related breathing disorders. *Cardiology*, 87(6):492–496, 1996.
- [13] C. Keyl, P. Lemberger, M. Pfeifer, K. Hochmuth, and P. Geisler. Heart rate variability in patients with daytime sleepiness suspected of having sleep apnoea syndrome: a receiver-operating characteristic analysis. *Clinical Science*, 92:335–343, 1997.
- [14] F. Roche, J. Gaspoz, I. Court-Fortune, P. Minini, V. Pichot, D. Duverney, F. Costes, J. Lacour, and J. Barthelemy. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation*, 100(13):1411–1415, 1999.
- [15] M. Hilton, R. Bates, K. Godfrey, M. Chappell, and R. Cayton. Evaluation of frequency and time-frequency spectral analysis of heart rate variability as a diagnostic marker of the sleep apnoea syndrome. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 37(6):760–769, 1999.
- [16] U. Wiklund, B. Olofsson, K. Franklin, H. Blom, P. Bjerle, and U. Niklasson. Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnoea: a study based on spectral analysis of heart rate variability. *Clinical Physiology*, 20(3):234–241, 2000.